



**TURUN
YLIOPISTO**

**Akuutin kivun farmakologinen hoito:
Kipulääkityksen merkitys leikkauksen jälkeisen
kivun kroonistumisen ehkäisyssä**

Lääketieteellinen tiedekunta

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:

Marika Uusi-Simola

Ohjaaja:

Professori Teijo Saari

03.12.2022

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Anestesiologia ja tehohoito

Tekijä: Marika Uusi-Simola

Otsikko: Akuutin kivun farmakologinen hoito: Kipulääkityksen merkitys leikkauksen jälkeisen kivun kroonistumisen ehkäisyssä

Ohjaaja: Professori Teijo Saari

Sivumäärä: 31 sivua

Päivämäärä: 03.12.2022

Kroonisesta kivusta kärsii noin joka viides työikäinen suomalainen. Krooninen kipu heikentää merkittävästi yksilön elämänlaatua sekä työ- ja toimintakykyä. Kirurgiset toimenpiteet aiheuttavat voimakkuudeltaan, kestoltaan ja laadultaan vaihtelevaa akuuttia postoperatiivista kipua. Leikkauksen jälkeisen kivun pitkittyminen on merkittävä syy krooniselle kivulle. Kivun kroonistumisen ehkäisy oikea-aikaisen, vaikuttavan lääkehoidon avulla vähentäisi yksilölle ja yhteiskunnalle aiheutuvaa taakkaa. Tässä tutkielmassa selvitetään, mitkä lääkeaineet ovat vaikuttavia leikkauksen jälkeisen kroonisen kivun ehkäisyssä. Lisäksi tutkielmassa käydään läpi akuutin ja kroonisen kivun fysiologiaa sekä tarkastellaan, mihin osaan kipujärjestelmää katsauksessa läpikäytyt lääkeaineet vaikuttavat.

Tämä tutkielma on kansainvälisiin julkaisuihin ja kirjallisuuteen perustuva kirjallisuuskatsaus. Katsaus pohjautuu vuonna 2013 tehtyyn Cochrane-katsaukseen ja sen päivitettyyn versioon vuodelta 2021. Tutkimusaineistona on lisäksi käytetty tietokantoja (PubMed, Cochrane, Embase). Lähdeartikkelit ovat julkaistu suurimmalta osin viimeisen 10 vuoden aikana ja niiden joukossa on katsausartikkeleita, systemaattisia katsauksia, tutkimusartikkeleita sekä meta-analyyseja. Tutkimuskysymyksiä pohjaavassa teoriaosuudessa on hyödynnetty katsausartikkeleita, väitöskirjoitaita sekä lääketieteellisissä tiedekunnissa käytettyä oppimateriaalia. Aineistoa on pyritty rajamaan systemaattisesti keskittyen leikkauksen jälkeisen kivun pitkittymiseen ja postoperatiivisen kroonisen kivun ehkäisemiseen lääkkeellisin menetelmin.

Leikkauksen jälkeisen kroonisen kivun ehkäisyssä vaikuttaviksi lääkeaineiksi osoittautuivat pregabaliini, suonensisäinen lidokaiini sekä tulehduskipulääkkeet. Vaikka tehdyt havainnot olivat tilastollisesti merkitseviä, niiden kliininen relevanssi on edelleen avoinna. Tarvitaan lisää systemaattista tutkimusta niin yksittäisten lääkeaineiden kuin multimodaalisen analgesiankin roolista kroonisen kivun preventiossa. Tulevaisuudessa terveydenhuollon järjestelmien tulisi keskittyä pitkittyvän kivun varhaiseen tunnistamiseen ja pyrkiä vaikuttamaan moniulotteisesti kroonisen kivun riskitekijöihin.

Avainsanat: krooninen kipu, leikkauksen jälkeinen kipu, kipulääkkeet

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Kivun fysiologia	6
2.1	Kipurata	6
2.2	Kivun välittäjäaineet	8
2.2.1	Perifeeriset välittäjäaineet	8
2.2.2	Keskushermoston välittäjäaineet	10
2.3	Kivun modulaatio	11
3	Kroonisen kivun patofysiologia	13
3.1	Muutokset perifeerisessä hermostossa	13
3.2	Immunologiset vaikutukset	15
3.3	Muutokset keskushermostossa	15
3.4	Kroonisen kivun riskitekijät	17
4	Farmakologia	20
4.1	Ketamiini	21
4.2	Gabapentinoidit	22
4.3	Monoamiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet	22
4.3.1	Trisykliset masennuslääkkeet	22
4.3.2	SNRI-lääkkeet	23
4.4	Lidokaiini	23
4.5	Tulehduskipulääkkeet	23
4.6	Kortikosteroidit	24
5	Hoitotulokset	25
5.1	Ketamiini	25
5.2	Gabapentinoidit	26
5.3	Monoamiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet	26
5.4	Lidokaiini	27
5.5	Tulehduskipulääkkeet	28
5.6	Kortikosteroidit	28

6 Pohdinta

30

Lähteet

32

1 Johdanto

Kroonisesta kivusta kärsii noin joka viides työikäinen suomalainen. (1) Krooninen kipu haittaa kipupotilaan elämänlaatua moniulotteisesti, erityisesti siihen liittyvän psykososiaalisen kuormituksen vuoksi. Lisäksi pitkittyneeseen kipuun liittyy monia liitännäissairauksia. Krooninen kipu heikentää kognitiivisia toimintoja ja alentaa työ- ja toimintakykyä. (2) Pitkittyessään kipu aiheuttaa työkyvyttömyyttä ja synnyttää yhteiskunnallisella tasolla merkittäviä taloudellisia menetyksiä ja kustannuksia. (1) Kroonisen kivun hoito on haastavaa ja hoitotulokset eri potilailla vaihtelevat. (3)

Kirurgiset toimenpiteet aiheuttavat akuuttia postoperatiivista kipua, joka vaihtelee voimakkuudeltaan, kestoltaan ja laadultaan. Leikkauksen jälkeisen kivun pitkittyminen on yksi kroonisen kivun merkittävä syy. (2) Kipulääkkeiden hyödyntäminen kroonisen kivun ennaltaehkäisyssä perustuu oletukseen, että analgeeteilla voidaan estää hermoston sensitisointiin johtavia patofysiologisia prosesseja niin ääreis- kuin keskushermostossakin. (11) Kivun kroonistumisen ehkäisy oikea-aikaisen, vaikuttavan lääkehoidon avulla vähentäisi sekä yksilölle että yhteiskunnalle aiheutuvaa taakkaa.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, mitkä lääkeaineet ovat vaikuttavia leikkauksen jälkeisen kroonisen kivun ehkäisyssä. Katsauksessa tarkastellaan yleisimpiä akuutin leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa käytettyjä lääkkeitä. Lisäksi työssä käydään läpi akuutin ja kroonisen kivun fysiologiaa sekä tarkastellaan, mihin osaan kipujärjestelmää tutkielmassa läpikäytyt lääkeaineet vaikuttavat. Katsaus pohjautuu vuonna 2013 tehtyyn Cochrane-katsaukseen ja sen päivitettyyn versioon vuodelta 2021. Lisäksi tutkimusaineistoa on kerätty lääketieteellisen tutkimuksen tietokannoista, PubMedistä ja Embasesta. Tutkimuskysymyksiä pohjaava teoriaosuus perustuu katsausartikkeleihin, väitöskirjoihin sekä lääketieteellisten tiedekuntien oppikirjallisuuteen. Aineistoa on pyritty rajamaan systemaattisesti keskittyen leikkauksen jälkeisen kivun pitkittymiseen ja postoperatiivisen kroonisen kivun ehkäisemiseen lääkkeellisin menetelmin.

2 Kivun fysiologia

Kansainvälisen Kivuntutkimusyhdistyksen ”IASP, International Association for the Study of Pain” (2020) mukaan kipu on epämiellyttävä aisti- ja tunnekokemus, joka liittyy kudოსvaurioon tai sen uhkaan, tai on tällaista kokemusta muistuttava tuntemus. (2)

Kivun välittyminen hermojärjestelmässä jaetaan neljään vaiheeseen: transduktioon, transmissioon, modulaatioon sekä perseptioon. Transduktiossa mekaaninen, kemiallinen tai termiallinen ärsyke aktivoi kipua aistivan hermopäätteen eli nosiseptorin, jonka seurauksena neuronissa syntyy aktiopotentiaali. Transmissiossa kipuviesti kulkee ääreishermaa pitkin selkäyttimeen, jossa afferentti neuronin synapsoiden kautta projektioneuronin kanssa. Spinotalaamiset radat välittävät kipuinformaation eteenpäin talamuksen tumakkeisiin, joista kipu välittyy edelleen etuaivokuorelle sekä somatosensoriselle aivokuorelle. Modulaatiossa kipuviestin voimakkuutta muokkaavat keskushermoston inhibitoriset ja eksitatoriset radat. Kivun laatu ja intensiteetti muovautuvat lopulliseen muotoonsa aivoissa eri alueiden keskinäisessä vuorovaikutuksessa. Kivun välittymisen viimeinen vaihe eli perseptio tarkoittaa subjektiivisen aisti- ja tunnekokemuksen syntymistä ja kivun tietoista havaitsemista. (2)

2.1 Kipurata

Sensoriikkaa välittävät afferentit hermot, jotka erotellaan toisistaan hermon läpimitan, johtumisnopeuden sekä välitetyn informaation perusteella. Sensoriset hermosäikeet voidaan jakaa paksuihin myeliinitupellisiin A α -, A β - ja A δ -syihin sekä ohuempiin myeliinitupettomiin C-syihin. Kosketus- ja asentotunnosta vastaavat A α -säikeet välittävät tietoa proprioseptiikasta ja A β -syyt mekano- ja proprioseptiosta. Kipuinformaatiota välittävät hermosyyt ovat ohuita myeliinitupellisia A δ -säikeitä sekä myeliinitupettomia C-säikeitä. A δ -syyt välittävät nosiseption ohella tietoa kylmästä sekä C-syyt lämmöstä. Kipuaistimukseen liittyvä terävä kipu aistitaan usein ensin, ja se välittyy A δ -säikeiden kautta. Hidas, jomottava kipu kulkee ohuissa ja siksi johtumisnopeudeltaan hitaissa C-säikeissä. (2)

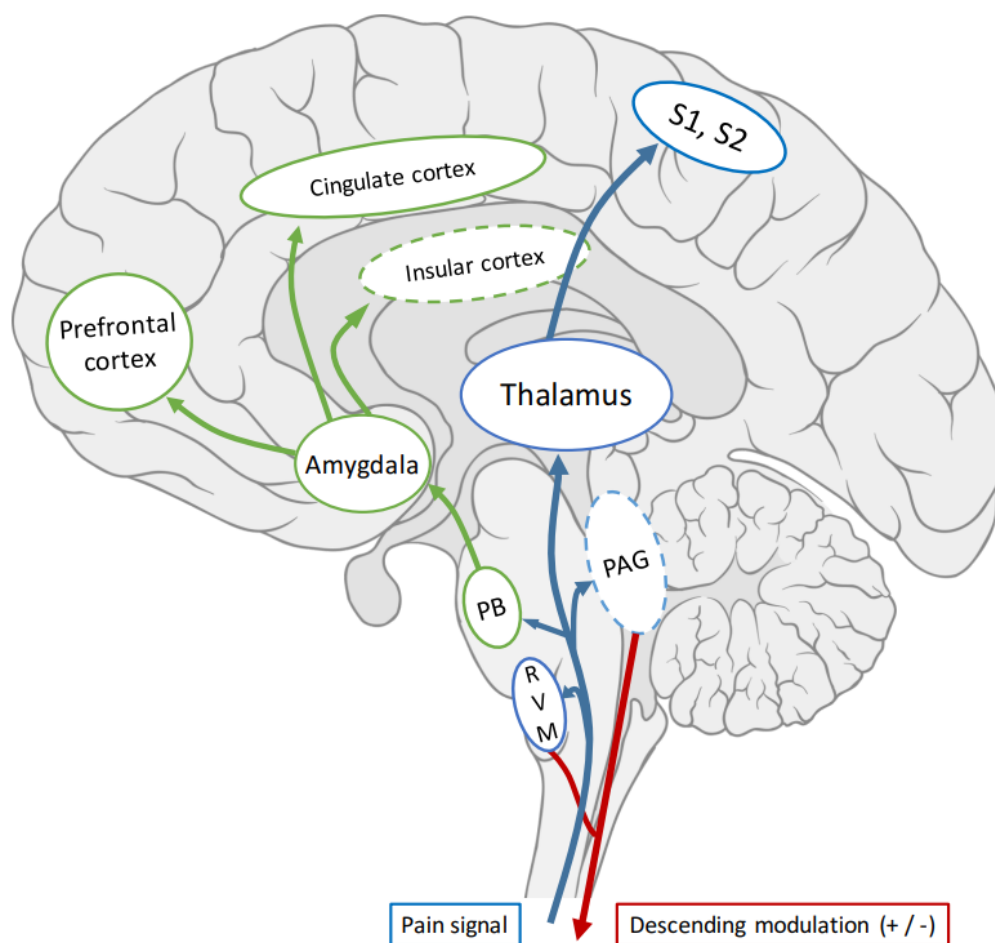
Kipurata saa alkunsa perifeerisistä nosiseptoreista, joiden hermopäätteet reagoivat mekaaniseen, kemialliseen tai termialliseen ärsykkeeseen. Kun kipuärsyke on tarpeeksi voimakas, aktiopotentiaalilin syntymiseen vaadittu kynnsjännite ylittyy. Nosiseptiota välittävät hermosyyt aktivoituvat normaalisti vasta, kun niiden vastaanottavaan alueeseen kohdistetaan kudოსvauriota aiheuttava ärsyke. Tällöin primääriset afferentit hermosyyt kuljettavat tiedon eteenpäin kohti selkäydintä. Ennen selkäydintä ohuet, kipua välittävät A δ - ja C-syyt ryhmittäytyvät dorsolateraalisesti ja kulkeutuvat takajuuren ventrolateraaliseen osaan. Takajuuren kautta neuronit kulkeutuvat selkäytimen takasarveen, joka

muodostuu harmaasta aineesta. Selkäytimen harmaa aine voidaan jakaa poikkileikkaustasossa kymmeneen Redexin laminaan hermosolujen anatomisten ominaisuuksien perusteella. Selkäytimessä C-syyt synapsoivat takasarven laminoissa I, II ja V, kun taas $A\delta$ -säikeet päätyvät laminaan I ja V. Lamina II muistuttaa ulkoisesti hyytelöä, jonka vuoksi sitä nimitetään *substantia gelatinosaksi*. Se on kivun modulaation kannalta keskeinen selkäytimen takasarven alue, sillä se sisältää runsaasti antinosiseptiota välittäviä opioidireseptoreita. (2)

Takasarven hermosolut voidaan jakaa kolmeen pääryhmään: projektioneuroneihin, eksitatorisiin interneuroneihin sekä inhibitorisiin interneuroneihin. Primaariset afferentit hermosyyt synapsoivat projektioneuroneiden kanssa. Niiden tehtävänä on siirtää nosiseptiivisiä viestiä eteenpäin kohti keskushermoston korkeampia osia. Projektioneuronien aksonit risteävät selkäytimen vastakkaiselle puolelle ja kulkevat anterolateraalisesti kohti aivorunkoa ja talamusta. Siksi kipurataa kutsutaan usein anterolateraaliseksi radaksi. Eksitatoriset interneuronit välittävät kipuinformaation projektioneuroneihin, muihin interneuroneihin tai selkäydinheijasteista vastaaviin motorisiin hermoihin. Inhibitoriset interneuronit osallistuvat kivun modulaatioon vähentäen kipuviestin välittymistä. (2)

Primaarinen afferentti neuronit välittää nosiseptiivisen viestin eteenpäin projektioneuronille selkäytimessä. Kipuradaston ensimmäisen synapsin jälkeen spinotalaamisen radan aksonit kulkeutuvat talamukseen, jossa sijaitsee kipuradan toinen synapsi. Ennen talamusta spinotalaaminen rata jakautuu mediaaliseen ja lateraaliseen osaan, joiden aksonit päätyvät talamuksen eri tumakkeisiin. Talamuksen eri tumakkeet ohjaavat kipuviestin aivokuoren eri osiin. Kipuinformaation ohella talamus vastaanottaa tietoa myös kivuttomasta kosketus- ja asentotunnosta takajuostetumakkeiden kautta. Nämä radat osallistuvat kivun modulaatioon kipuviestiä inhiboiden. (2, 4)

Kipukokemus muodostuu yksilön geneettisen perimän sekä aikaisempien kipukokemusten perusteella eri aivoalueiden vuorovaikutuksessa. Lisäksi stressi, unenpuute sekä odotukset ja käsitykset kivun merkityksestä vaikuttavat kipukokemuksen jatkokäsittelyyn aivoissa. Eri osatekijät määrittävät yhdessä kivun aistitun voimakkuuden ja laajuuden. Kipuaistimukseen liittyvä kudosaivourio havaitaan ja paikallistetaan sensoris-diskriminatiivisen järjestelmän avulla. Sitä vastoin kivusta aiheutuva ahdistus, kipukokemuksen epämiellyttävyys sekä kipuun liittyvä välttämiskäyttäytyminen välittyvät affektiivis-motivatiivisen järjestelmän kautta, jolla on tiivis yhteys limbiseen järjestelmään ja otsalohkoon. (2) Aivoissa kivun käsittelylle tärkeitä alueita ovat talamuksen ohella primaarinen (S1) ja sekundaarinen (S2) sensorinen aivokuori, mantelitumake, hippokampus, insula, supplementaarinen motorinen alue, posteriorinen parietaalinen aivokuori, prefrontaalinen aivokuori, anteriorinen singulaattikorteksi, periaqueductaalinen harmaa aine, tyvitumakkeet sekä pikku-aivokuori. (4) Näin muodostuu kompleksinen kipumatriisi, kipuinformaatiota käsittelevien aivoalueiden verkosto.



Kuvio 1. Kivun modulointiin ja havaitsemiseen osallistuvat aivoalueet. (3)

2.2 Kivun välittäjäaineet

2.2.1 Perifeeriset välittäjäaineet

Leikkauksessa kudoksiin syntyy vaurioita, joihin liittyy normaali akuutti tulehdusreaktio.

Kudosvaurion ja tulehduksen seurauksena vapautuu erilaisia välittäjäaineita, jotka aktivoivat suoraan kipua aistivia nosiseptoreita tai herkistävät niitä muille ärsykkeille. Toisaalta jotkin kudosisauriossa vapautuvat välittäjäaineet saattavat vaikuttaa kivun aistimiseen aktivoimalla geenin, jonka seurauksena reseptorin tai ionikanavan proteiinisynteesi käynnistyy. Myös hermoston tukisolujen eli gliasolujen tiedetään säätelevän perifeeristen nosiseptoreiden toimintaa, mutta niiden toiminta kivun säätelijöinä tunnetaan vielä heikosti. (2)

Kudosvaurion seurauksena vapautuvat protonit aiheuttavat kemiallista kipua ja välittävät nosiseptiota ASIC-perheen ionikanavareseptorien kautta. Tulehtunut kudos on tyypillisesti hapanta ja siten

protonipitoista. Primaarien nosiseptorien aktivaatio tapahtuu pH:n laskiessa alle 6.9. pH:n vaikutus kohdistuu perifeerisiin hermoihin. (2, 24)

Adenosiinitrifosfaattia (ATP) vapautuu kudosisvaurion yhteydessä soluista suurissa määrin. Adenosiinitrifosfaatin vaikutus välittyy solukalvojen ja makrofagien purinergisten nukleotidireseptorien kautta. Reseptorien aktivoituminen vapauttaa sytokiineja ja prostanoideja, jotka herkistävät sensorisia neuroneita ja lisäävät siten kivun aistimista. (2)

5-HT eli 5-hydroksitryptamiini voi sekä herkistää että aktivoida suoraan perifeerisiä nosiseptoreita. Kudosisvaurion yhteydessä 5-hydroksitryptamiinia vapautuu verihutaleista ja syötösoluista lisäten hermosolujen ärtyvyyttä. Selkäytimen laskevissa neuroneissa 5-HT toimii päinvastaisesti eli kipua estävänä välittäjäaineena. (2, 26)

Eikosanoidit ovat tulehduksen väittäjäaineita, joita syntyy solukalvon arakidonihaposta. Syklo-oksigenaasitien kautta arakidonihaposta muodostuu COX-entsyymien metaboloimana prostanoideja, kuten prostaglandiineja. Prostaglandiinien kipua lisäävä vaikutus perustuu siihen, että ne herkistävät nosiseptoreita muille ärsykeille ja kemikaaleille. Lisäksi tulehduksellisiin tiloihin liittyy sentraalista hyperalgesiaa, eli lisääntynyttä kipuherkkyyttä. Arakidonihaposta syntyy myös lipo-oksigenaasireitin myötä leukotrieenejä, jotka stimuloivat muita soluja vapauttamaan neuroaktiivisia aineita. Lisäksi leukotrieeni D4 vapauttaa kipua voimistavaa neuromodulaattoria, substanssi P:tä. (2, 26)

Tulehdusten yhteydessä immuunijärjestelmän soluista vapautuu sytokiineja. Sytokiineja ovat muun muassa interleukiinit, tuumorinekroositekijät (TNF) sekä erilaiset interferonit. Niiden tehtävänä on säädellä solujen erilaistumista ja toimintaa kudosisvauriopaikalla. Näiden tulehdusta välittävien aineiden vaikutus perifeerisiin sensorisiin hermoihin on todennäköisesti epäsuora, välittyen muiden välittäjäaineiden kautta. Verenkiertoon erittyneet sytokiinit saattavat lisätä keskushermoston syklo-oksigenaasitien indusoitumista. Tämä vaikutus selittäisi sytokiineihin ja tulehduksellisiin tiloihin yhdistetyn sentraalisesti välittyvän hyperalgesian. (2)

Bradykiniini stimuloi sensorisia neuroneita, mutta vapauttaa myös arakidonihappoa solukalvoista ja lisää siten eikosanoidien synteesiä. Tämän lisäksi bradykiniini on mitogeeninen, stimuloi sekreetiota ja supistaa sileää lihasta. Bradykiniini onkin pääosin kipua aiheuttava välittäjäaine, jonka vaikutus välittyy spesifisten B1- ja B2-reseptoreiden kautta. Bradykiniinin vapautumisen lisäksi B1-reseptorien määrä kasvaa tulehdustiloissa. (2, 26)

Hermokasvutekijän (NGF) tuotanto lisääntyy tulehdusreaktion yhteydessä. NGF herkistää perifeerisiä nosiseptoreita ja voi aiheuttaa niiden spontaania aktivoitumista. NGF stimuloi myös kipua lisäävien

neuropeptidien, kuten substanssi P:n ja CGRP:n tuotantoa. Myös vanilloidireseptorien synteesi lisääntyy NGF:n vaikutuksesta. Vanilloidireseptorit (esimerkiksi TRPV1) ovat ionikanavareseptoreita, joita aktivoivat esimerkiksi kapsaisiini, kuumuus sekä protonit. NGF:n ohella myös tulehdus lisää vanilloidireseptorien määrää myeliinitupettomissa, kipua välittävissä neuroneissa. (2, 26)

2.2.2 Keskushermoston välittäjäaineet

Glutamaatti on keskeinen eksitatorinen välittäjäaine primaarin afferentin neuronin sekä projektioneuronin välillä. Glutamaatti välittää nopeaa eksitaatiota aktivoimalla postsynaptisia AMPA-reseptoreita. Toistuva tai erityisen voimakas stimulaatio vapauttaa runsaasti glutamaattia, jolloin myös NMDA-reseptorit aktivoituvat. Lepotilassa NMDA-reseptorin kanavan sulkee Mg^{2+} -ioni. Riittävän voimakas ja pitkäkestoinen ärsyke sekä AMPA-reseptorien aktivaatio poistavat Mg^{2+} -ionin NMDA-reseptorin kanavasta. Tämän seurauksena kalsiumia virtaa soluun ja AMPA-reseptorien määrä solukalvolla kasvaa. Glutamaatin vaikutuksesta vakioidun ärsykkeen tuottama kipuvaste voimistuu, mutta ilmiön vaikutus on kestoltaan lyhyt (wind-up-ilmiö). Voimakas ja pidempikestoinen ärsytys lisää aivojen LTP (long term potentiation) -ilmiötä, jossa pitkäkestoinen neuronaalinen signaalinvälitys voimistuu. Glutamaattia vapautuu erityisesti selkäytimen takasarven alueella C-säikeiden läheisyydessä, jonka seurauksena nosiseptiivinen informaatiovirta kasvaa. (24, 26)

Inhibitorisia välittäjäaineita ovat GABA ja aminohappo glysiini. GABA toimii inhiboivana ja siten kipuviestiä estävänä välittäjäaineena. GABAA-reseptorit ovat ionikanavareseptoreita, joiden aktivoituessa solukalvon läpäisevyys kloridi-ioneille kasvaa ja presynaptinen hermosolu hyperpolarisoituu. Hyperpolarisaatio estää aktiopotentiaalin muodostumista. GABAB-reseptorit estävät presynaptisesti Ca^{2+} :n sisäänvirtausta ja siten hermovälittäjäaineiden vapautumista. Postsynaptisesti GABAB-reseptorin aktivoituminen inhiboi kohdesolujen K^{+} -ionien ulosvirtausta ja saa myös aikaan synapsin jälkeisen solukalvon hyperpolarisaation. (5) Aminohappo glysiinillä on inhibitorinen vaikutus nosiseptioon, joka välittyy spesifisten glysiinireseptorien kautta. Glysiini toimii lisäksi NMDA-reseptorin koaktivaattorina, jolloin sillä on myös mahdollisia kivun välittymistä lisääviä vaikutuksia. Muita inhibitorisia välittäjäaineita ovat laskevissa inhibitorisissa radastoissa vaikuttavat opioidipeptidit, 5-hydroksitryptamiini sekä noradrenaliini. (2)

Opioideilla tarkoitetaan endogeenisiä opioidipeptidejä, morfiinia johdannaisineen sekä synteettisiä valmisteita, joilla on samoja ominaisuuksia kuin opioidipeptideillä. Kehon omia endogeenisiä opioideja ovat endorfiinit, enkefaliinit ja dynorfiinit. Opioidit välittävät vaikutustaan spesifien opioidireseptorien välityksellä (μ -, δ - ja κ -opioidireseptorit). Presynaptisten opioidireseptorien aktivaatio estää eksitatoristen välittäjäaineiden, kuten glutamaatin ja neurokiniinien vapautumista.

Postsynaptisesti opioidireseptorien aktivaatio johtaa solukalvon hyperpolarisaatioon ja projektioneuronin ärtyvyyden vähenemiseen, jolloin kipuviesti ei välity eteenpäin. (6)

Välittäjäaineiden toimintaan vaikuttavat myös neuropeptidit. Useimmiten neuropeptidit toimivatkin neuromodulaattoreina, eivät varsinaisina välittäjäaineina. Peptiderginen signaalinvälitys aktivoituu vasta toistuvan stimulaation myötä. Tärkeitä kipua lisääviä neuropeptideitä ovat substanssi P, CGRP (calcitonin gene-related peptide), somatostatiini, vasoaktiivinen intestinaalinen polypeptidi (VIP) sekä kolekystkiniini. (5) Nosiseptiivisten tuovien hermosyiden synapseissa on runsaasti neuropeptideitä. Peptidien välittämä transmissio liittyy C-syiden pitkittyneeseen stimulaatioon, takasarven projektioneuronien ärtyvyyden kasvuun ja siten krooniseen kipuun liittyviin hermostollisiin muutoksiin. (2)

2.3 Kivun modulaatio

Kipua tutkittaessa on havaittu, että analgesiaa välittävät seuraavat aivoalueet: keskiharmaa alue (periaqueductal grey matter, PAG), formatio reticularis eli aivoverkko sekä aivorungon tumakkeet nucleus raphe magnus ja locus caeruleus. Opioidit eksitoivat keskiharmaan (PAG) ja aivojen NRPG:n (nucleus reticularis paragigantocellularis) soluja. Nämä aivoalueet ovat yhteydessä aivorungon välittäjäaineita tuottaviin tumakkeisiin, nucleus raphe magnukseen ja locus caeruleukseen. Nucleus raphe magnuksesta lähtee 5-hydroksitryptamiinia (5-HT) ja enkefaliinia sisältäviä inhibitorisia neuroneja takasarven substantia gelatinosaan (lamina II). Locus caeruleus, inhiboi kipuviestiä samalla tavoin, mutta välittäjäaineena toimii noradrenaliini. Serotoniinin ja noradrenaliinin kipua vähentävä vaikutus kohdistuu selkäytimen takasarven alueella primaarin afferentin neuronin ja projektioneuronin väliseen synapsiin. Inhibitoriset kipuradat aktivoituvat endogeenisten tai synteettisten opioidien vaikutuksesta. Nämä kipua moduloivat, laskevat radastot voivat aktivoitua myös psyykkisten tekijöiden vaikutuksesta. (3) Esimerkiksi intensiivinen keskittyminen voi vaikuttaa kivun perseptioon (3). Endogeenisten opioidien vapautuminen adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) ja katekoliamiinien kera saattaa liittyä endorfiinivälitteiseen analgesiaan. Vaikutus havainnollistuu eritoten elimistöä uhkaavissa stressitilanteissa. (2)

Opioideilla on myös suoria vaikutuksia selkäytimessä. Analgeettinen vaikutus välittyy selkäytimen *substantia gelatinosa* μ - ja δ -opioidireseptoreiden kautta. Sekä endogeeniset että synteettiset opioidit aktivoivat kyseisiä reseptoreita. Inhibitorisia reseptoreja on C-syissä presynaptisesti, jolloin niiden aktivaatio estää eksitoivien peptidien (esimerkiksi substanssi P:n) vapautumista. Opioidireseptoreita on myös postsynaptisissa soluissa: reseptorien aktivoituminen aiheuttaa projektioneuronin solukalvon hyperpolarisaatiota, jolloin aktiopotentialin välittyminen estyy. Toisaalta opioidit voivat vaimentaa kipusignaalia inhiboimalla eksitatorisia interneuroneita pre- tai postsynaptisesti. Selkäytimen

takasarvessa samoilla alueilla opioidireseptoreiden kanssa on myös presynaptisia inhibitorisia $\alpha 2$ -adrenoseptoreita, joihin noradrenaliini sitoutuu. Perifeerisesti C-säiettä estävät myös tulehdussoluista vapautuvat opioidit. (2)

Patrick Wall ja Ronald Melzack kehittivät 1960-luvun puolivälissä porttikontrolliteorian. Sen mukaan selkäytimen takasarvessa neuronien väliset vuorovaikutukset vaikuttavat siihen, välittykö kipuviesti lopulta eteenpäin. Teorian mukaan kipuviestin välittymistä säätelee inhibitorinen interneuroni, joka estää projektioneuronin toimintaa. Inhibitoriset välineuronit aktivoituvat sekä mekanoreseptoreiden ($A\beta$ -syyt) että aivoista selkäyttimeen laskeutuvien hermoratojen välityksellä. Paksut myeliinitupelliset hermosäikeet sekä laskevat inhibitoriset radastot aktivoivat inhibitorista interneuronia. Sen sijaan nosiseptiota välittävät myeliinitupettomat neuronit estävät inhibitorista neuronin, jolloin projektioneuronin aktiivisuus kasvaa. Teorian avulla voidaan selittää edellä esitetty laskevan inhibition vaikutus kipuun sekä perifeeristen, kipua aiheuttamattomien ärsykkeiden aikaansaama kivunlievitys. (2) Paksujen tuntohermosyiden aktivoiminen esimerkiksi ihoa hankaamalla tai stimulaatiohoitojen yhteydessä vähentää nosiseptoreiden kautta välittyvää kipuviestiä. Voimakas keskittyminen stimuloi laskevien inhibitoristen radastojen toimintaa. Lisäksi porttikontrollin kaltainen säätelyjärjestelmä toimii ilmeisesti myös talamuksen tasolla. (3, 7)

3 Kroonisen kivun patofysiologia

Akuutilla kivulla tarkoitetaan alle kuukauden kestänyttä kipua. Subakuutissa kivussa kipujakson kesto on 1-3 kuukautta. (2) Kroonisella kivulla viitataan kipuun, joka kestää yli 3 kuukautta tai yli kudosten odotetun paranemisajan. (3) Akuutin kivun tehtävänä on varoittaa elimistöä uhkaavasta kudosisvauriosta, jotta ihminen osaisi vetäytyä ärsykkeestä estääkseen kudosisvaurion syntymisen ja etenemisen. Akuuttiin kipuun liittyy myös neurohumoraalisia vasteita, joiden avulla tärkeät elintoiminnot turvataan kriittisessä tilanteessa. Akuuttiin kipuun liittyy välittömiä suojaheijasteita, joiden lisäksi kudoksen vaurioitumisesta aiheutuva pitkäkestoisempi kipu muistuttaa varomaan vauriokohtaa. Toisaalta voimakas kipukokemus on mielekäs evolutiivisesta näkökulmasta: ahdistava ja pelottava kipu opettaa välttämään elimistölle vahingollisia asioita ja tilanteita. (2) Krooniselle kivulle ei ole pystytty löytämään positiivisia fysiologisia vaikutuksia. Se ei näytä palvelevan yksilön selviytymistä tai adaptaatiota. (3, 8)

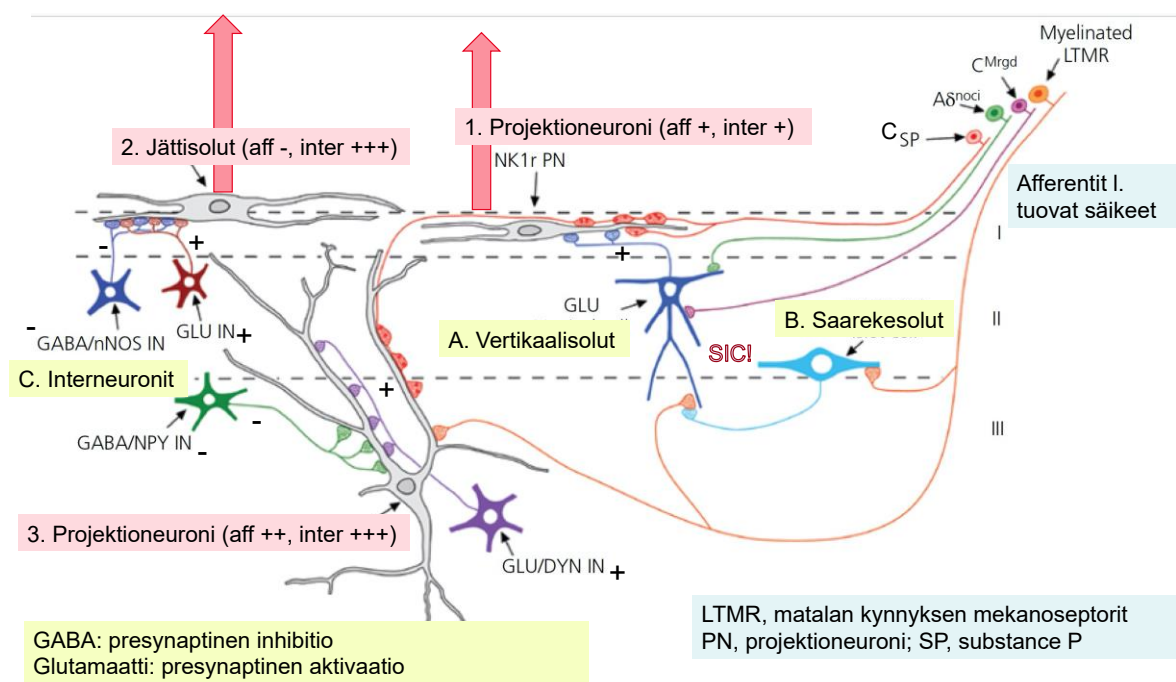
Leikkauksen jälkeisellä pitkittyneellä kivulla tarkoitetaan kroonista kipua, joka ilmenee tai voimistuu kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Muut mahdolliset syyt kivulle tulee sulkea pois ja varmistaa, että kirurginen hoito on toteutunut asianmukaisesti. Kansainvälinen kivuntutkimusyhdystys (IASP) määrittelee, että pitkittynyt leikkauksen jälkeinen kipu kestää vähintään kaksi kuukautta. Olennaista kuitenkin on, että kivun kesto ylittää kudoksen normaalin paranemisajan. Leikkauksen yhteydessä syntynyt hermovaurio voi aiheutua hermon katkeamisesta, venytyksestä, kompressiosta, tulehduksesta tai leikkaukseen liittyvästä arpireaktiosta. (2, 27) Somatosensorisen radan vaurioituminen missä kohtaa tahansa perifeerisen hermon ja aivokuoren välillä johtaa usein krooniseen neuropaattiseen kipuun. (2) Hermon vaurioitumisesta syntynyt ja lopulta pitkittynyt postoperatiivinen kipu onkin luonteeltaan neuropaattista kipua. (8)

3.1 Muutokset perifeerisessä hermostossa

Hermovaurion yhteydessä katkenneen hermon distaalinen pää degeneroituu ja hermon proksimaaliseen päähän kehittyä neurooma. Neurooma muodostuu myeliinitupettomista hermoversoista, jotka eivät toimi normaalien perifeeristen hermopäätteiden tapaan. Neuroomien hermopäätteet voivat herkistyä mekaaniselle ja kemialliselle stimulaatiolle, lähettää spontaaneja aktiopotentiaaleja tai välittää nosiseptiivistä aktiopotentiaalia edelleen eteenpäin, vaikka kipuviestin tuottanut ärsyke olisi jo loppunut. Muutokset aiheuttavat perifeeristä hyperalgesiaa eli lisääntynyttä kipuherkkyyttä. Myös natriumkanavien määrä vaurioituneessa hermopäätteessä kasvaa, jolloin hermon sähköinen ärtyvyys lisääntyy. Hermovaurioiden yhteydessä myös alfa-adrenergisten reseptorien ekspressio kasvaa, jonka seurauksena vaurioitunut hermo herkistyy katekoliamiinien vaikutuksille. Hermon ärsytysherkkyyttä lisää myös hermovaurioon liittyvä tulehdustila. Tulehdusprosessin taustalla

vaikuttavat leukosyyttien aktivoituminen ja paikallisten välittäjäaineiden (TNF- α , interleukiinit) vapautuminen. Tulehdus herkistää vaurioituneen hermon muun muassa prostaglandiineille, bradykiniinille sekä monille sytokiineille, esimerkiksi TNF- α :lle. (2, 11)

Porttikontrolliteorian mukaan paksujen myeliinitupellisten säikeiden aktivoituminen estää selkäytimessä ohuiden C-syiden välittämää kipuviestiä. Sen mukaan kipua välittävien projektioneuronien aktiivisuus vähenee inhibitorisen interneuronin säätelämänä. Paksut myeliinitupelliset säikeet ovat matalan kynnyksen mekanoreseptoreita (LTMR), jotka aktivoivat inhibitorista interneuronia. Projektioneuronit vastaanottavat informaatiota monilta eri selkäytimen solutypeiltä (kuvio 2). Esimerkiksi selkäytimen vertikaali- sekä saarekesolut moduloivat kipuviestiä primaarien afferenttien hermosäikeiden säätelämänä. (29) Paksut myeliinitupelliset hermosyöt voivat tuhoutua hermovaurion tai eksitatoristen aminohappojen runsaan vapautumisen seurauksena. Perifeerisen hermon tuhoutuessa kipuviestin inhibitio selkäytimen takasarvessa vähenee ja toisaalta vastaanottavan neuronin reseptiivinen kenttä kasvaa. (2, 28) Normaalityössä kosketus- ja asentotuntoa välittävät A β -säikeet voivat myös muuttua nosiseptiota välittäviksi afferenteiksi hermosyiksi. Ilmiötä kutsutaan allodynaksi, jossa normaalisti kivuton ärsyke synnyttääkin kokemuksen kivusta. (2)



Kuvio 2. Projektioneuronien vastaanottama eksitatorinen ja inhibitorinen informaatio. Mukaeltu kuva teoksesta Battaglia AA. (2016). An Introduction to Pain and Its Relation to Nervous System Disorders. (29)

3.2 Immunologiset vaikutukset

Hermovaurion alkuvaiheeseen liittyy hermoa ympäröivä inflammaatioprosessi. Hermovaurion yhteydessä vaurioituneet solut vapauttavat runsaasti kemiallisia signaalimolekyylejä. (3) Hermovauriossa keskushermoston tukisolut eli gliasolut aktivoituvat tulehdustekijä TNF- α :n välityksellä. Aktivoituessaan gliasolut alkavat vapauttaa inflammatorisia sytokiineja. Sytokiinin vapautuminen johtaa neuronien ärtyvyyden kasvuun, neurotoksisuuteen ja krooniseen inflammaatioon. Immunologisten mekanismien onkin havaittu myötävaikuttavan useissa kroonisissa kiputiloissa. (3) Aktivoituneiden mikrogliasolujen vapauttamat sytokiinit aikaansaavat TRPV- ja NMDA-reseptorien ekspressoitumista, joka osaltaan selittää neuronien ärtyvyyden kasvua. Lisäksi tulehdusten ja kudosaaurioiden yhteydessä vapautuvat sytokiinit estävät kipuviestiä inhiboivien interneuronien toimintaa. (30) Mikroglian ja astroosyyttien aktivaation eston on myös osoitettu vähentävän hermovauriokivun kehittymistä. (2) Eläinkokeissa on havaittu, että opioidien käyttöön liittyvä kivulle herkistyminen eli hyperalgesia voidaan estää poistamalla selkäytimestä aktivoituneet hermotukisolut. Tutkimuksessa gliasolujen poistaminen selkäytimestä ei kuitenkaan vähentänyt opioidien analgeettista vaikutusta. (2,9)

3.3 Muutokset keskushermostossa

Krooniseen kipuun liittyvän hyperalgesian ja allodynian taustalla ovat usein myös keskushermostolliset muutokset. Normaalityössä eksitatoristen (glutamaatti) ja inhibitoristen (GABA) välittäjäaineiden välillä vallitsee tasapaino. (29) Sentraalisessa sensitisaatiossa keskushermoston nosiseptiiviset hermosolut reagoivat poikkeuksellisen voimakkaasti ärsykkeeseen, joka ei normaalisti tuottaisi yhtä voimakasta vastetta. (10). Muutokset selittyvät selkäytimen neuronien solukalvojen ja entsyymien muutoksilla (kuviot 3). Kun C-säikeiden välittämä stimulaatio jatkuu pitkään, TRPV-reseptorien määrä primaarisen afferentin neuronin solukalvolla kasvaa. TRPV-reseptorien upregulaatio eli ilmenemisen lisääntyminen saa aikaan NMDA-aktivaation. (2, 30) NMDA-reseptorit ovat kalsiumioneja läpäiseviä ionikanavareseptoreita: niiden määrän lisääntyessä solunsisäiset kalsiumtasot nousevat. NMDA-reseptorien stimulaatio aktivoi geenejä, jotka lisäävät kipuviestiä voimistavien välittäjäaineiden ja reseptorien määrää. (11) Lisäksi pitkittynyt C-säikeiden stimulaatio lisää AMPA-reseptorien määrää. Muutokset johtavat projektioneuronin ärtyvyyden ja depolarisaatioitiheyden kasvuun, jolloin eksitatoristen välittäjäaineiden osuus neuronien viestinvälityksessä korostuu ja lopputuloksena syntyvä kipuviesti voimistuu eli augmentoituu. (2) Kivun pitkittyessä hienovarainen tasapaino inhibitoristen ja eksitatoristen välittäjäaineiden välillä järkkyy, joka johtaa kivun kroonistumiseen. (30)

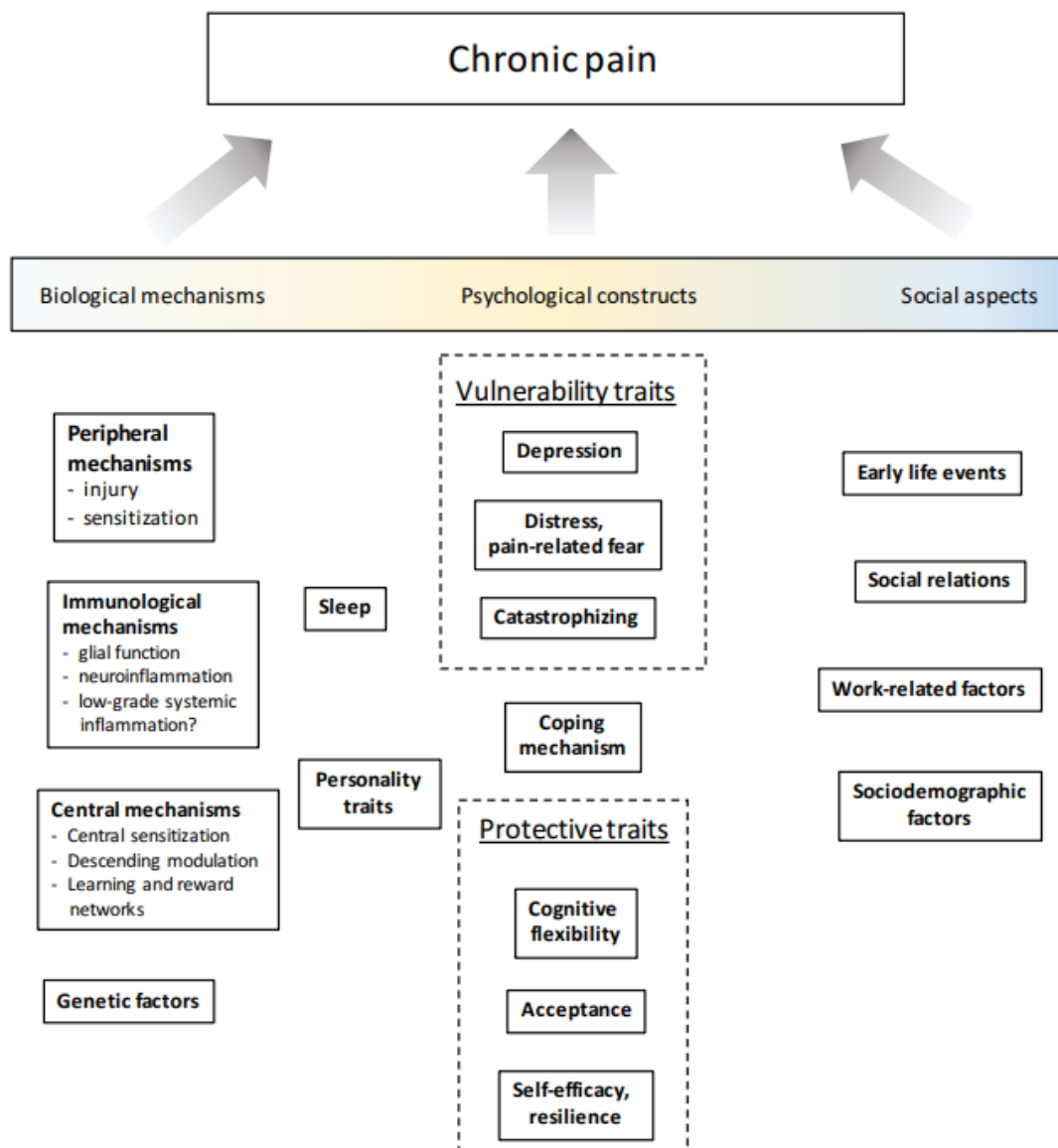
eksitatoristen radastojen muutokset voivat johtaa hermovaurioihin liittyvään patologiseen kipuun. Krooniseen kipuun voi liittyä häiriöitä välittäjäainepitoisuuksissa, jotka saattavat ilmetä vasta hermovaurioiden yhteydessä. Esimerkiksi kroonisesta idiopaattisesta kiputilasta kärsivillä potilailla on todettu muutoksia 5-hydroksitryptamiinitasoissa. Kipuviestiä moduloivat myös neuropeptidit, joiden synteessin on havaittu muuttuvan hermovaurion yhteydessä. Esimerkiksi VIP:n, neuropeptidi Y:n ja kolekystokiniinin tuotanto voi kasvaa, jolloin kipua lisäävien eksitatoristen välittäjäaineiden vaikutus voimistuu. (2)

Kroonisen kivun taustalla vaikuttavat myös aivotasolla tapahtuvat muutokset. Erityisesti limbisen järjestelmän ja mesokortikolimbisen verkoston muutoksilla on pyritty selittämään kivun pitkittymisen mekanismeja. Oppimisen ja tunteiden säätelyn lisäksi motivaatio-, palkitsemis- ja riippuvuustoimintoihin vaikuttavan limbisen järjestelmän on havaittu reorganisoituvan kivun pitkittymisen yhteydessä. Erityistä mielenkiintoa on herättänyt havainto siitä, että limbiseen järjestelmään kuuluvan nucleus accumbensin koko kasvaa ja toiminta tehostuu kroonisessa kivussa. Myös oppimiseen ja muistitoimintoihin liittyvän hippokampuksen koko pienenee. Lisäksi muutoksia on havaittu pelkotoimintoja säätelevässä mantelitulmakkeessa, päälakilohkon assosiaatioalueilla, toiminnanohjauksesta vastaavassa otsalohkossa sekä motorisella aivokuorella. Kuvantamistutkimuksissa tehdyt havainnot voisivat selittää kivun aistimiseen ja tietoiseen käsittelyyn liittyvää emotionaalista oppimista. Pitkittyneeseen kipuun liittyvä oppiminen voi muuttaa kivun kokemista, kipukäyttäytymistä tai kipuun liittyviä tunnereaktioita. (12)

3.4 Kroonisen kivun riskitekijät

Kivun kroonistumisen riskiin vaikuttavat sekä psykososiaaliset että fysiologiset tekijät. Kivun pitkittymiselle altistavat psykososiaaliset tekijät liittyvät potilaan kognitioihin (katastrofiajattelu, liikkumisen pelko), käyttäytymiseen (aktiivisuuden välttäminen, päihteiden runsas käyttö, univaikeudet), ihmissuhteisiin (sosiaalisen tuen puute, kuormittava elämäntilanne), työhön (pitkät sairaslomat, työhön liittyvä kuormittuneisuus) sekä tunnereaktioihin (ahdistuneisuus, masennus, pelko). (13, 31) Fysiologisia, kroonisen kivun riskiin vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi sukupuoli, ikä, painoindeksi (BMI), muut taustalla vaikuttavat perussairaudet, farmakokinetiikka ja -dynamiikka sekä geneettiset tekijät. Perintötekijöillä onkin osoitettu olevan merkittävä vaikutus kivun kroonistumisen riskiin. Oletetaan, että osittain samat riskitekijät altistavat niin voimakkaalle leikkauksen jälkeiselle kivulle kuin postoperatiivisen kivun kroonistumisellekin. (2, 27) Genetiikkaan kohdistuvat tutkimukset ovat osoittaneet, että periytyvyyden osuus kroonisen kivun kehittymisestä olisi noin 50 prosenttia. (11) Viime vuosien tutkimukset ovat nostaneet esille tiettyjä geenimutaatioita, joiden on osoitettu vaikuttavan esimerkiksi leikkauksen jälkeisen kivun pitkittymiseen. Näitä ovat

muun muassa katekoliamiinien ja serotoniinin metaboliaan, ionikanaviin sekä inflammaatioon ja immunologiaan vaikuttavat geenit. (2, 27)



Kuvio 4. Krooniseen kipuun liittyvät keskeiset tekijät. (3)

Hermovauriokipu ei aina kehity krooniseksi. Leikkauksen jälkeisessä vaikeassa, pitkittyneessä kivussa on yleensä kyse neuropaattisesta kivusta, jota kehittyy noin 15 %:lle potilaista. (8) Kivun pitkittymisen todennäköisyyteen vaikuttavat leikkauksen tyyppi, leikkaustekniikka sekä leikattava alue. Kroonisen kivun ilmaantuvuutta on arvioitu eri leikkaustyypeittäin, ja suurimman riskin aiheuttavat amputaatiot, torakotomiat, nivusen herniotomiat sekä mastektomiat (taulukko 1). (2, 31) Suuret vartalon alueen leikkaukset, ylämahaleikkaukset sekä munuaisiin kohdistuvat leikkaukset aiheuttavat yleensä voimakasta leikkauksen jälkeistä kipua. Akuutin kivun voimakkuuden ja kivun pitkittymisen välillä onkin havaittu selkeä yhteys. Mikäli akuutti kipu on kovaa ja pitkäkestoista, myös kroonisen kivun

riski on suurempi. Taustalla voi olla suora syy-seuraussuhde, jossa akuutti kipu aiheuttaa sellaisia solutason muutoksia, jotka ylläpitävät kivun pitkittymistä. Toisaalta kipukokemuksen aistittu voimakkuus sekä alttius kivun kroonistumiselle voivat pitää sisällään samoja riskitekijöitä, esimerkiksi geneettisiä variaatioita kivunsäätelyjärjestelmässä. (2)

Taulukko 1. Kroonisen kivun ilmaantuvuus eri leikkaustyypeittäin. (31) CPSP, chronic post-surgical pain. NRS; numerical rating scale.

Leikkaustyyppi	CPSP:n ilmaantuvuus (%)	Vakavan CPSP:n ilmaantuvuus (NRS > 5/10) (%)	Neuroopaattisen kivun osuus (%)
Amputaatio	30-85	5-10	80
Torakotomia	5-71	10	45
Nivusalueen herniotomia	5-63	2-4	80
Mastektomia	11-57	5-10	65
Kraniotomia	7-65	25	Ei raportoitu
Kolekystektomia	3-56	Ei raportoitu	Ei raportoitu
Keisarileikkaus	6-55	5-10	50
Sternotomia	7-50	5-10	13
Polven tekonivelleikkaus	13-44	15	6
Vatsan alueen leikkaukset	17-21	Ei raportoitu	Ei raportoitu

Pitkittyneen leikkauksen jälkeisen kivun todennäköisyyttä lisäävät myös leikkausta edeltävä kipu leikkausalueella tai hoitamaton kipu muualla kehossa. Myös uusintaleikkaukset lisäävät riskiä pitkittyneelle leikkauksen jälkeiselle kivulle. (31) Ilmiötä on pyritty selittämään sentraaliseen sensitisointiin liittyvien mekanismien kautta. (14) Muita hoitoon liittyviä, kivun pitkittymiseen vaikuttavia tekijöitä ovat leikkauksen yhteydessä hyödynnetty anestesiatyypin sekä potilaalle tarjottu informaatio ja psyykinen tuki. (2) Kivun pitkittymiseen riskiin voi mahdollisesti vaikuttaa myös potilaalle annettu kipulääkitys, jonka merkitystä kivun kroonistumisen ehkäisyssä käsitellään seuraavassa kappaleessa.

4 Farmakologia

Kroonisen kivun ehkäiseminen farmakologisesti edellyttää, että tunnemme kivun taustalla vaikuttavan syyn ja ymmärrämme kroonisen kivun patofysiologisia mekanismeja. (8) Kipulääkkeiden hyödyntäminen kroonisen kivun ennaltaehkäisyssä perustuu oletukseen, että analgeeteilla voidaan estää hermoston sensitiisaatioon johtavia patofysiologisia prosesseja niin ääreis- kuin keskushermostossakin. Kaikki käytetyt kipulääkkeet eivät kuitenkaan häiritse merkittävästi sensitiisaatioon liittyviä mekanismeja ja siten niiden merkitys kroonisen kivun ehkäisyssä voi olla vähäinen. (11)

Seuraavassa kappaleessa esitellään tutkielmassa tarkastellut lääkeaineet ja niiden pääasialliset vaikutusmekanismit akuutissa ja kroonisessa kivussa. Tutkielmassa on tarkasteltu yleisimmin akuutin postoperatiivisen kivun hoidossa käytettyjä lääkkeitä. Lääkeaineet ja niiden vaikutusmekanismit on lisäksi tiivistetty taulukkoon 2.

Taulukko 2. Yleisimmät akuutin postoperatiivisen kivun hoidossa käytetyt lääkkeet ja niiden pääasialliset vaikutusmekanismit. NMDA, N-metyyli-D-aspartaatti; LTP, long term potentiation; NET, norepinephrine transporter; SERT, serotonine transporter; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; COX, Cyclooxygenase; NGF, nerve growth factor; TRP, transient receptor potential.

Lääke	Vaikutus solutasolla	Vaikutus kipuun	Vaikutus kroonisen kivun patofysiologiaan
Ketamiini	NMDA-reseptorin salpaus	Kipua välittävän hermosyyn ärtyvyyden ja depolarisaatiotiheyden lasku	Estää LTP:tä ja hyperalgesian kehittymistä Kipuun liittyvä oppiminen
Gabapentinoidit	Sitoutuminen jänniteherkkiin Ca ²⁺ -kanaviin	Kipua lisäävien välittäjäaineiden vapautumisen esto	Estää hyperalgesian kehittymistä hillitsemällä takasarven neuronien ärsyyntyvyyttä
Trisykliset masennuslääkkeet	Monoamiinien soluunoton esto Natriumkanavien salpaus NMDA-reseptorien salpaus	Endogeenisen kivunhallintajärjestelmän tehostuminen	Inhibitoristen radastojen toiminnan tehostuminen Kipuun liittyvä oppiminen

SNRI-lääkkeet	Noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton (NET, SERT, 5-HT) esto	Kipua inhiboivien ratojen toiminnan tehostuminen	Inhibitoristen radastojen toiminnan tehostuminen Kipuun liittyvä oppiminen
Lidokaiini	Jänniteherkkien natriumkanavien salpaus ja hermoimpulssin johtumisen esto	Aktiopotentialin syntymisen ja hermoimpulssin johtumisen esto	Natriumkanavien salpaus perifeerisessä hermossa ja selkäytimen takasarvessa, sentraalisen sensitisaation esto
Tulehduskipulääkkeet	COX-entsyymien estäminen, prostanooidisynteesin esto	Nosiseptorin herkistymisen ja hyperalgesian esto, tulehdusreaktion lievittyminen	Hyperalgesian esto perifeerisessä hermostossa, Kipuviestin modulaatio selkäydintasolla
Kortikosteroidit	Sytokiinien synteesin esto Prostanoidien synteesin esto NGF:n, bradykiniinin esto Vaikutus TRP-kanaviin	Anti-inflammatorinen vaikutus ja kipua lisäävien välittäjäaineiden määrän lasku	Hyperalgesian esto perifeerisessä hermostossa, sensitisaatioon liittyvän tulehdustilan esto

4.1 Ketamiini

Ketamiini on synteettinen yleisanesteetti, joka sitoutuu NMDA-reseptoriin lähelle Mg²⁺-ionia. Ketamiini toimii NMDA-reseptorin ei-kompetitiivisena inhibiittorina. NMDA-reseptorin aktivoituessa kalsiumia virtaa soluun ja tietyn tapahtumaketjun seurauksena synaptinen yhteys vahvistuu. (15) NMDA-reseptorin toistuva aktivaatio johtaa hyperalgesian ja allodynian kehittymiseen, joten ketamiinin antagonistinen vaikutus voisi vaimentaa tätä hermoston plastisuusuteen perustuvaa vastetta. Lisäksi NMDA-reseptorin aktivoituminen johtaa pitkällä aikavälillä neurokiniinien, neuropeptidien ja eksitatoristen aminohappojen synteesin kasvuun, joka voi johtaa eksitoksisuuteen ja hermosolun tuhoutumiseen. Tätä ilmiötä estämällä ketamiini voisi mahdollisesti ehkäistä kipua inhiboivien radastojen tuhoutumista. (2) Ketamiinin indusoima NMDA-reseptorin inhibiatio vähentää aivoissa kortikolimbisten GABA-interneuronien toimintaa ja siten lisää glutamaatti- ja AMPA-reseptorien aktivaatiota. Tämä vuorostaan aiheuttaa hermokasvutekijä BDNF:n vapautumista (Brain Derived Neurotrophic Factor), joka lisää uusien synapsien määrää ja tehostaa niiden toimintaa. (16). Ketamiini sitoutuu myös suoraan BDNF:n TrkB-reseptoriin. (17) Hermokasvutekijöitä aktivoiva vaikutus voisi olla yhteydessä kivun sensoris-diskriminatiivisiin ja affektiivis-motivatioonallisiin järjestelmiin sekä kipuun liittyvään emotionaaliseen oppimiseen.

Ketamiinia hyödynnetään myös estämään kroonista kipua. Postoperatiivisen kivun hoidon perustana ovat usein opioidit, joilla on kuitenkin tunnettuja haittavaikutuksia. Niitä ovat esimerkiksi pahoinvointi, oksentelu, väsymys, ummetus ja hengityslama. Opioidien käyttöön liittyy erityisesti toleranssin ja riippuvuuden riski. Vaikka opioidit ovat kipulääkkeitä, saattavat ne paradoksaalisesti aiheuttaa kipua sekä aikaansaada hyperalgesiaa, eli kivulle herkistymistä (opioid-induced hyperalgesia). Neurobiologisella tasolla hyperalgesian kehittymisessä keskeisiä ovat opioidien aikaansaamat NMDA-reseptorien muutokset. NMDA-antagonismivaikutuksen kautta ketamiinin annostelulla on pyritty ehkäisemään leikkauksen jälkeisen kivun pitkittymistä. Lisäksi ketamiinia käytetään adjuvanttina kivun hoidossa eli tehostamaan kivun hoitoa. Ketamiini vähentääkin vahvan opioidin tarvetta noin 20-40% ja ennaltaehkäisee myös siten hyperalgesian kehittymistä. Kivun hoidossa hyödynnetty annos on selvästi nukutusannosta pienempi. Ketamiinia hyödynnetään etenkin tilanteissa, joissa leikkauspotilas kärsii pitkittyneestä kivusta jo ennen leikkausta. (32, 33)

4.2 Gabapentinoidit

Gabapentiini ja pregabaliini sitoutuvat jänniteherkkien Ca^{2+} -kanavien $\alpha_2\delta$ -lisäalayksikköön ja vähentävät Ca^{2+} -virran aikaansaamaa kipua välittävien välittäjäaineiden vapautumista. (18, 33) Gabapentinoidit (gabapentiini ja pregabaliini) lievittävät kipua salpaamalla kalsiumkanavia nousevissa kipuradoissa ja estävät hyperalgesian kehittymistä hillitsemällä takasarven neuronien ärsyyntyvyyttä. Niiden vaikutuksesta myös spontaanien hermoimpulssien synty vaurioituneessa hermossa vähenee. (2) Koska gabapentinoidit estävät eksitatoristen aminohappojen vapautumista, voisivat ne estää myös eksitoksisuuteen liittyvää hermosolujen tuhoutumista ja ehkäistä siten kroonista kipua.

Gabapentinoideja käytetään ajoittain leikkauksen jälkeisen kivun hoidon tehostamiseen hyödyntäen multimodaalisen analgesian periaatetta. Lisäksi hyödyntämällä gabapentinoideja akuutin kivun hoidossa voidaan vähentää opioidin tarvetta ja siten vähentää opioideihin liittyvän hyperalgesian riskiä. Paras vaste gabapentinoideille saadaan tilanteessa, jossa lääkitys aloitetaan jo ennen leikkausta melko suurella kerta-annoksella. Gabapentinoidien käyttöön liittyy väsymystä ja huimausta, eikä niiden käyttö akuutin leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa ole vielä vakiintunutta. (33)

4.3 Monoamiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeaineet

4.3.1 Trisykliset masennuslääkkeet

Monoamiiniteorian mukaan trisyklisten masennuslääkkeiden vaikutusmekanismi perustuu monoamiinien soluunoton estoon. Vaikutuskohteena ovat hermosolujen kuljetusproteiinit, joiden tehtävänä on poistaa serotoniinia ja noradrenaliinia synapsiraosta. Trisyklisten masennuslääkkeiden vaikutus eri reseptoreihin ja siten selektiivisempään monoamiinien takaisinottoon vaihtelee eri

lääkeaineiden välillä. Trisykliset masennuslääkkeet vaikuttavat pääasiallisesti SERT-, NET ja 5-HT-transporttereihin. Trisykliset masennuslääkkeet salpaavat myös Na⁺-kanavia sekä α 1-adrenergisten reseptoreita. Serotoniinia poistavat SERT- ja 5-HT-transportterit, noradrenaliinia NET-transportterit. (15) Serotoniini ja noradrenaliini toimivat välittäjäaineina aivorungosta selkäyttimeen laskevissa, kipua inhiboivissa radastoissa. Trisyklisten masennuslääkkeiden analgeettinen vaikutus perustuu siihen, että ne lisäävät kipua inhiboivien monoamiinien määrää ja vaikutusaikaa. (2) Noradrenaliinin takaisinoton esto on analgeettisen tehon kannalta tärkeämpi kuin serotoniinin. Tehokkaimmiksi lääkeaineiksi kivun hoidossa ovat osoittautuneet ne, jotka estävät kummankin monoamiinin takaisinottoa. (19) Myös masennuslääkkeet sitoutuvat hermokasvutekijä BDNF:n TrkB-reseptoriin. Masennuslääkkeiden välittämä vaikutus on neurogeneesiä fasilitoiva ja aivojen plastisuutta lisäävä. (16) Mekanismin kautta masennuslääkkeillä voisi olla vaikutusta keskushermostollisiin muutoksiin, jotka ovat kytköksissä kipuun liittyvään oppimiseen.

4.3.2 SNRI-lääkkeet

SNRI-lääkkeet (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors) ovat serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonestäjiä. Niiden vaikutus kohdistuu serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoon (SERT, NET ja 5-HT-reseptorien esto). SNRI-lääkkeiden indusoima analgesia mukailee trisyklisten masennuslääkkeiden vaikutusmekanismeja. Trisyklisiin masennuslääkkeisiin verrattuna SNRI-lääkkeillä on vähemmän haittavaikutuksia. (15)

4.4 Lidokaiini

Lidokaiini on paikallispuudute, joka salpaa tehokkaasti solukalvon natriumkanavia. Puudutuksen tarkoituksena on katkaista hermoimpulssin välittyminen. Natriumkanavien salpaaminen estää kipuviestin transmission. Solukalvoa stabiloivana lääkeaineena lidokaiini vähentää spontaanien hermoimpulssien syntymistä ja kipuviestin kulkua vaurioituneessa hermossa. (2) Puudutusten analgeettinen teho on parhaimmillaan akuuteissa ja subakuuteissa kiputiloissa. Kivun pitkittyessä puudutteen tuoma hyöty kivunlievityksessä heikkenee. (20) Perifeerisen hermon vaurioituessa Na-kanavien määrä lisääntyy ja hermon ärsytysherkkyys lisääntyy. Erityisesti vaurioituneen hermon päähän kehittyneet neuroomat voivat aiheuttaa kipua lisääntyneen impulssimuodostuksen kautta. Vaurioituneen hermon Na-kanavia salpaamalla lidokaiini voisi estää perifeeristä hyperalgesiaa sekä takasarvessa tapahtuvaa sentraalista sensitisaatiota. (2, 15)

4.5 Tulehduskipulääkkeet

Prostanoidit eli prostaglandiinit, prostasykliini ja tromboksaani ovat arakidonihaposta muodostuvia kivun ja tulehduksen välittäjäaineita. Tulehduskipulääkkeet estävät tulehdusvälittäjäaineiden synteesiä. Tulehduskipulääkkeiden vaikutus kohdistuu prostanoideja syntetisoiviin syklo-

oksygenaasientsyymeihin (COX-1 ja COX-2). Prostaglandiinit ja prostasykliini herkistävät tulehdusalueella kipuhermopäätteitä muille tulehdusvälittäjäaineille ja aikaansaavat perifeeristä hyperalgesiaa. Tulehduskipulääkkeiden analgeettinen vaikutus perustuu prostanoidisynteesin ja nosiseptoreiden herkistymisen estoon. Syklo-oksygenaasin estoa tapahtuu myös spinaalitasolla (20). Tulehduskipulääkkeillä on esitetty olevan lisäksi kipuviestiä moduloivia keskushermostotason vaikutuksia, jotka eivät liity prostanoidisynteesin estämiseen. Perifeerisen vaikutuksen lisäksi tulehduskipulääkkeet voivat siten estää krooniseen kipuun liittyviä sentraalisia muutoksia. Lisäksi kudonsvaurioon liittyvä akuutti tulehdusreaktio lievittyy prostanoidisynteesin estyessä, joka osaltaan lievittää akuuttia kipua. (21) Tavanomaisilla tulehduskipulääkkeillä voidaan vähentää opioidien tarvetta noin 30-40%. (33)

4.6 Kortikosteroidit

Glukokortikoidit ovat lisämunuaisen kuorikerroksen tuottamia hormoneja, kortikosteroideja. Tärkein endogeeninen glukokortikoidi on kortisoli. Lisäksi on kehitetty synteettisiä kortikosteroideja, joilla on endogeenisiä glukokortikoideja voimakkaampi anti-inflammatorinen teho. Glukokortikoidit lievittävät tulehdusta estämällä laaja-alaisesti tulehdussolujen aktivoitumista ja siten tulehdusvälittäjäaineiden vapautumista. Glukokortikoidien kipua lievittävä vaikutus perustuukin siten osittain kipua aiheuttavien välittäjäaineiden, kuten prostaglandiinien, bradykiniinin ja NGF:n synteesin vähentämiseen. Lisäksi glukokortikoidien aikaansaama analgesia välittyy TRP-kanavien kautta. (15) Koska tulehdusvälittäjäaineet herkistävät nosiseptoreita ja lisäävät kipuimpulssin muodostumista, glukokortikoidien anti-inflammatorinen vaikutus estää perifeeristä hyperalgesiaa ja siten kivun pitkittymiseen johtavia hermostollisia muutoksia. (2) Kortikosteroideja käytetään leikkauksien yhteydessä lähinnä pahoinvoinnin estämiseen ja postoperatiivisen kudosturvotuksen hoitoon. Niiden käyttöä kivun hoidossa rajaavat haittavaikutukset, joita ilmenee lääkkeen käytön pitkittyessä. (33).

5 Hoitotulokset

Seuraavassa kappaleessa tarkastelemme eri lääkeaineiden vaikuttavuutta kroonisen leikkauksen jälkeisen kivun preventiossa. Tutkimustulosten tarkastelu pohjautuu vuonna 2013 julkaistuun Cochrane-katsaukseen ja sen vuonna 2021 päivitettyyn versioon. Lisäksi tiedonhaussa on hyödynnetty meta-analyyseja sekä systemaattisia katsauksia tärkeimmistä lääketieteellisistä tietokannoista.

5.1 Ketamiini

Cochrane-katsaus vuodelta 2013 osoitti, että ketamiinilla oli vähäinen, mutta tilastollisesti merkitsevä vaikutus kroonisen leikkauksen jälkeisen kivun ilmaantuvuuteen. Päävasteena tutkimuksissa oli leikkauksen jälkeisen kivun prevalenssi 6 kuukauden kuluttua leikkauksesta. Ketamiinin vaikuttavuutta kroonisen kivun ehkäisyssä arvioitiin riskisuhteena (RR) plaseboon verrattuna. Yhteensä 14 RCT-tutkimuksesta luodun meta-analyysin mukaan perioperatiivinen ketamiini vähensi kroonisen kivun riskiä 0.63:een (95% CI 0.47-0.83). Katsauksessa kuitenkin mainitaan, että analyysissä hyödynnetyt tutkimukset olivat suhteellisen pieniä (alle 100 osallistujaa). (22) Päivitettyyn artikkeliin otettiin mukaan 13 uutta ketamiinilla tehtyä tutkimusta. Tällöin ketamiinilla ei havaittu olevan tilastollisesti merkittävää eroa plaseboryhmään verrattuna ja siten näyttöä vaikuttavuudesta kroonisen kivun ehkäisyssä. Vuonna 2016 julkaistussa yksittäisessä katsauksessa tarkasteltiin ketamiinin vaikutusta leikkauksen jälkeisen kivun ilmaantuvuuteen sekä 3 että 6 kuukauden jälkeen leikkauksesta. 3 kuukauden kohdalla ne potilaat, jotka saivat ketamiinia yli 24 tunnin ajan, hyötyivät ketamiinista plaseboon verrattuna. Arvioitaessa kivun ilmaantuvuutta 6 kuukauden kohdalla, ketamiinin havaittiin vähentävän leikkauksen jälkeistä kroonista kipua plaseboon verrattuna. Vaikutus oli havaittavissa, mikäli ketamiinia annosteltiin alle 24 tunnin ajan. (11) Ketamiinilla tehdyissä tutkimuksissa saadut tulokset ovat olleet vaihtelevia ja antaneet ristiriitaisia tuloksia. Vuonna 2021 päivitetyn meta-analyysin mukaan tällä hetkellä kerätty tutkimustieto ei puolla ketamiinin hyödyntämistä kroonisen leikkauksen jälkeisen kivun preventiossa. (22)

Vuonna 2018 julkaistiin Cochrane-katsaus, jossa selvitettiin perioperatiivisesti annostellun suonensisäisen ketamiinin vaikutusta akuutin leikkauksen jälkeisen kipuun. Katsaukseen valittiin kaksoissokkoutetut kokeelliset tutkimukset, joissa vertailtiin suonensisäistä ketamiinia placeboon tai ketamiinin ja perinteisen analgeetin yhteisvaikutusta samaan kipulääkkeeseen ilman ketamiinin annostelua. Katsaukseen valikoitui 130 tutkimusartikkelia, joissa leikkaustyytit vaihtelivat laajasti. Katsauksen tuloksena selvisi, että perioperatiivisesti annosteltu ketamiini vähensi merkittävästi opioidien tarvetta sekä vähensi levossa sekä liikkeessä ilmenevää kipua enemmän kuin placebolääkitys. Ketamiini pienensi postoperatiivisesti ilmenevän hyperalgesian laajuutta leikkausalueella keskimäärin 7 cm² ja vaikutus oli tilastollisesti merkitsevä verrattuna placeboon.

Havaitut tulokset olivat yhteneviä tutkimusten heterogeenisyydestä (lääkeaineen annostelu, leikkaustyyppi) huolimatta. (34)

5.2 Gabapentinoidit

Cochrane-katsaus vuodelta 2013 sisälsi 10 tutkimusta, joissa tutkittiin gabapentiiniä ja leikkauksen jälkeisen kivun pitkittymistä. 4 kliinisessä kokeessa raportoitiin kivun ilmaantuvuus 3 kuukauden kuluttua leikkauksesta. Yksikään kokeista ei osoittanut gabapentiinillä olevan merkittävää eroa plaseboon ja siten vaikutusta kivun kroonistumisen riskiin. 6 tutkimuksessa seurattiin gabapentiiniä saaneiden leikkauspotilaiden kivun ilmaantuvuutta 6 kuukauden ajan, mutta niissäkään ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa plaseboon verrattuna. (22) Päivitetty meta-analyysi tarkasteli lisäksi 8 uutta gabapentiinillä tehtyä kliinistä koetta, jossa ei myöskään havaittu gabapentiinillä olevan tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboon, kun päävasteena mitattiin kivun esiintyvyyttä 3 ja 6 kuukauden kuluttua leikkauksesta. (23)

Vuoden 2013 meta-analyysissä yhdistettiin 5 RCT-tutkimusta, joissa tutkittiin pregabaliinin vaikuttavuutta leikkauksen jälkeisen kivun ehkäisyssä. Pregabaliinin havaittiin vähentävän pitkittyneen leikkauksen jälkeisen kivun esiintyvyyttä 3 kuukauden kuluttua leikkauksesta. Ero oli tilastollisesti merkitsevä, kun tarkasteltiin riskisuhdetta (RR) plaseboon verrattuna. Tulos nojasi kuitenkin vahvasti vain yhteen tutkimukseen (Pesonen 2011). (22) Päivitettyyn vuoden 2021 katsaukseen mukaan otettiin vielä 21 uutta pregabaliinilla tehtyä tutkimusta. Tarkasteltaessa kivun prevalenssia 3 kuukauden kuluttua leikkauksesta, pregabaliinin havaittiin vähentävän kroonisen kivun riskiä plaseboon verrattuna (RR 0.47, 95% CI 0.33-0.68). Kroonisen kivun riski oli alentunut myös 6 kuukauden kuluttua leikkauksesta (RR 0.29, 95% CI 0.14-0.58). Myös polven tekonivelleikkauksen jälkeisen kivun pitkittymisen riski laski pregabaliinia saaneilla potiailla (RR 0.42, 95% CI 0.22-0.81). Tutkimuksissa havaittu vaikutus ilmeni, mikäli pregabaliinia annettiin yli 24 tunnin ajan. (23)

Saatu tutkimusnäyttö gabapentinoidien vaikutuksista leikkauksen jälkeisen kivun kroonistumiseen on ristiriitaista ja tulosten arviointia vaikeuttaa meta-analyysissä hyödynnettyjen tutkimusten heterogeenisyys. Vaikka tehdyt meta-analyysit osoittivat pregabaliinilla olevan kroonisen kivun riskiä vähentävä vaikutus ja eron plaseboon olevan tilastollisesti merkitsevä, tuloksen kliinistä relevanssia kroonisen kivun preventiossa on vaikea arvioida. Lisäksi pregabaliinin ja gabapentiinin käyttöön liittyy voimakkaita sivuvaikutuksia, kuten sedaatiota, huimausta ja näköhäiriöitä. (24)

5.3 Monoamiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeaineet

Tutkimustietoa serotonergisiin ja noradrenergisiin välittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeaineiden mahdollisuuksista pitkittyneen leikkauksen jälkeisen kivun ennaltaehkäisyssä on julkaistu vähän.

Cochrane-katsaus vuodelta 2013 esitteli yhden venlafaksiinilla tehdyn tutkimuksen, jossa selvitettiin lääkkeen vaikuttavuutta kroonisen kivun preventiossa. Vuonna 2010 julkaistussa RCT-tutkimuksessa vertailtiin SNRI-lääke venlafaksiinia, gabapentiiniä ja plaseboa. Lääkeaineiden vaikuttavuutta arvioitiin raportoimalla kivun ilmaantuvuus 6 kuukauden kuluttua leikkauksesta. Kivun voimakkuutta mitattiin VAS-janalla (visual analog scale). Lisäksi kivun vakavuutta arvioitiin kipulääkkeiden tarpeella. Tutkimus todisti, että venlafaksiini vähensi leikkauksen jälkeisen kroonisen kivun ilmaantuvuutta ja että ero muihin tutkimusryhmiin oli tilastollisesti merkitsevä. Tutkijat havaitsivat, että 6 kuukauden seuranta-ajan jälkeen venlafaksiinia saaneilla potilailla leikkauksen jälkeisen pitkittyneen kivun voimakkuus oli lievempää kuin plasebo- ja gabapentiiniryhmän potilailla. Myös polttavan ja pistelevän kivun ilmaantuvuus oli vähäisempää venlafaksiinia saaneilla kontrolliryhmään verrattuna. Opioidien käyttö kuuden kuukauden kuluttua leikkauksesta oli huomattavasti vähäisempää venlafaksiinia saaneiden ryhmässä, kuin kontrolli- tai gabapentiiniryhmässä. (25) Päivitetyssä vuoden 2021 katsauksessa ei esitelty muita tutkimustuloksia monoamiinijärjestelmään vaikuttavista lääkeaineista. (23)

Trisyklisiin masennuslääkkeisiin luokitellun amitriptyliinin on myös havaittu vaikuttavan kroonisen kivun kehittymiseen. Vuonna 1997 julkaistu tutkimus antoi viitteitä siitä, että vyöruusuun liittyvää neuropaattista kipua voitiin ehkäistä amitriptyliinillä. Yli 60-vuotiaat potilaat saivat amitriptyliiniä kolmen kuukauden ajan alkaen vyöruusun puhkeamisesta, jolloin hoito vähensi vyöruusun neuralgian kehittymisen todennäköisyyttä. Usein amitriptyliiniä ja nortriptyliiniä käytetään neuropaattisen kivun hoidossa tilanteessa, jossa potilaalle syntyy leikkauksen yhteydessä kivulias hermovaurio. Tutkimustuloksia edellä mainittujen lääkeaineiden vaikuttavuudesta leikkauskivun pitkittymiseen ei kuitenkaan ole juuri julkaistu. (8)

Vähäisten tutkimustulosten pohjalta ei voida todeta, että monoamiinijärjestelmään vaikuttavia lääkeaineita voitaisiin suoraan pitää kroonista kipua ehkäisevinä interventioina. Yleisesti ottaen antidepressiivisten lääkeaineiden vaikutus leikkauksen jälkeisen kivun pitkittymiseen on ollut vähäistä. (27) Vähäisen tutkimustiedon valossa emme voi myöskään tietää, onko negatiivisia tutkimustuloksia jäänyt julkaisematta.

5.4 Lidokaiini

Vuonna 2013 julkaistu Cochrane-katsaus esitteli vain yhden 2012 tehdyn tutkimuksen, jossa arvioitiin suonensisäisen lidokaiinin vaikutusta leikkauksen jälkeisen kivun kroonistumiseen. Tutkittaviin oltiin yhteydessä kolmen kuukauden kuluttua leikkauksesta. Lidokaiinia saaneilla potilailla havaittiin olevan merkittävästi vähemmän hyperalgesiaa kuin plaseboryhmän tutkittavilla. Pitkittyntä kipua raportoivat 2/17 potilasta lidokaiinia saaneista, kun vertailuryhmässä pitkittyneestä kivusta raportoivat

9/19 potilasta. (22) Päivitettyyn katsaukseen mukaan otettiin 9 uutta lidokaiinilla tehtyä tutkimustulosta. Kahdessa uudessa tutkimuksessa kroonisen kivun esiintyvyyttä arvioitiin 6 kuukauden kuluttua leikkauksesta. Tutkimuksissa havaittiin lidokaiinilla olevan voimakkaan kivun riskiä vähentävä vaikutus, mikäli lääkettä annettiin tutkittaville alle 24 tunnin ajan. Päivitetyn katsauksen mukaan 2 meta-analyysiä osoitti suonensisäisen lidokaiinin olevan plaseboa vaikuttavampi interventio kroonisen kivun ehkäisyssä. Saatujen tutkimustulosten rinnalle tarvitaan vielä lisää laajempia kliinisiä kokeita, sillä analyyseissa hyödynnetyt tutkimusaineistot olivat suhteellisen pieniä. (23)

5.5 Tulehduskipulääkkeet

Vuonna 2013 julkaistussa Cochrane-katsauksessa tarkasteltiin kahta ibuprofeenilla sekä yhtä parekoksibilla tehtyä tutkimusta. Kipua ja sen esiintyvyyttä arvioitiin 6 ja 12 kuukautta leikkauksen jälkeen. Kuuden kuukauden seuranta-aikaa hyödyntäneessä tutkimuksessa ibuprofeenilla ei ollut merkittävää vaikutusta kivun kroonistumiseen tai dysestesiaan. 12 kuukauden seuranta-ajan jälkeen ibuprofeenilla ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta kivussa tai toimintakyvyssä tapahtuviin muutoksiin. Kolmannessa tutkimuksessa parekoksibia, metyyliiprednisolonia ja plaseboa verrattiin keskenään. Vuoden seuranta-ajan jälkeen tehdyt tulokset osoittivat, että parekoksibin ja plasebon välillä ei havaittu merkittävää eroa. Esitellyt kokeelliset tutkimukset olivat tutkimusmetodien osalta heterogeenisiä, jonka vuoksi niistä ei voitu tehdä meta-analyysia. (22) Päivitetystä artikkelissa tarkasteluun otettiin mukaan viisi uutta tutkimusta, joissa oli tutkittu eri tulehduskipulääkkeiden vaikutusta leikkauksen jälkeisen kivun prevalenssiin 3, 6 ja 12 kuukauden aikapisteissä. Yksi katsauksen yhdistetyistä tutkimuksista pystyi todistamaan tilastollisesti merkittävän eron kroonisen kivun suhteellisessa riskissä tulehduskipulääkkeen ja plasebon välillä, kun tulehduskipulääkettä annosteltiin alle 24 tunnin ajan. Tällöin riski krooniselle leikkauksen jälkeiselle kivulle oli 0.42 (95% CI 0.21-0.85) 12 kuukauden kuluttua leikkauksesta. Muut yhdistetyt tutkimukset eivät osoittaneet tulehduskipulääkkeellä olevan tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboon verrattuna leikkauksen jälkeisen kivun kroonistumisen ehkäisyssä. (23)

5.6 Kortikosteroidit

Vuonna 2013 julkaistu Cochrane-katsaus sisälsi kolme kortikosteroidilla tehtyä tutkimusta (deksametasoni, metyyliiprednisoloni, hydrokortisoni). Deksametasonilla tehdyssä RCT-tutkimuksessa ei havaittu eroa plaseboon verrattuna, kun vuoden seuranta-ajan jälkeen arvioitiin potilaiden kokemaa kivun intensiteettiä. Toisessa tutkimuksessa tutkittaville annettiin preoperatiivisesti yksi annos metyyliiprednisolonia, ja tutkittaviin oltiin yhteydessä vuoden kuluttua leikkauksesta. Metyyliiprednisolonilla ei havaittu olevan suoraa vaikutusta kipuun, mutta sen todettiin vähentävän hyperestesian todennäköisyyttä. Kolmannessa kokeellisessa tutkimuksessa tutkittavat saivat

perioperatiivisesti hydrokortisonia neljän päivän ajan. Tutkittaviin oltiin yhteydessä kuuden kuukauden kuluttua leikkauksesta. Tutkimuksessa havaittiin, että hydrokortisonilla oli merkittävä vaikutus kroonisiin stressiin liittyviin oireisiin, mukaan lukien kipuun. Kuitenkaan kroonista kipua ehkäisevää vaikutusta ei havaittu. (22) Päivitettyyn katsaukseen otettiin mukaan vielä 3 uutta kortikosteroidilla suoritettua tutkimusta, jolloin tarkasteltavia tutkimuksia oli yhteensä 6. Meta-analysissä todettiin, että kortikosteroidilla ei näyttäisi olevan ehkäisevää vaikutusta leikkauksen jälkeiseen krooniseen kipuun. (23)

6 Pohdinta

Tässä katsauksessa on tarkasteltu yleisimpiä akuutin leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa käytettyjä lääkkeitä ja niiden mahdollisuuksia kroonisen kivun ehkäisyssä. Katsaus pohjautuu vuonna 2013 tehtyyn Cochrane-katsaukseen ja sen päivitettyyn versioon vuodelta 2021. Katsausten sekä muun tähänastisen kerätyn tutkimustiedon pohjalta näyttää siltä, että kroonisen kivun ehkäisyssä vaikuttavia lääkkeitä ovat pregabaliini, suonensisäinen lidokaiini sekä tulehduskipulääkkeet. Vaikka tutkimuksissa tehdyt havainnot olivat tilastollisesti merkitseviä, niiden kliininen relevanssi on edelleen avoinna. (23) Tutkimustiedon karttuessa kivulle sensitisoitumisen ja kipualueen laajenemisen mekanismeista tiedetään yhä enemmän. Silti krooniselle kivulle ei edelleenkään ole tiedettävästi tehokasta estolääkitystä. (8) Jo tutkitun tiedon ohelle tarvitaan myös näyttöä muiden lääkeaineiden vaikuttavuudesta kivun lievityksessä ja leikkauksen jälkeisen kivun pitkittymisessä: esimerkiksi kannabinoidien ja typpioksidin on havaittu lievittävän postoperatiivisen kivun voimakkuutta ja vähentävän kivun kroonistumisen riskiä. (27)

Lääkkeellinen kivunhoito on olennainen osa akuutin postoperatiivisen kivun hoitoa ja kipulääkityksen varioiminen ja tutkiminen kontrolloidusti on eettisesti haastavaa. Lisäksi leikkaustyyppien heterogeenisyys sekä lääkeaineiden annostelun ja ajoituksen vaihtelevuus eri tutkimuksissa vaikeuttavat tutkimustulosten vertailua sekä johtopäätösten tekemistä. (8) Myös opioidien käyttö ja niihin liittyvä hyperalgesia vaikeuttavat tutkimustulosten tulkintaa tilanteissa, joissa leikkauspotilaan postoperatiivinen kivunhoito on järjestetty opioidein (2, 11, 27). Opioidien käyttö tutkittavan lääkeaineen rinnalla saattaa antaa virheellisen vaikutelman lääkeaineen vaikutuksista kroonisen kivun kehittymiseen. Tulevaisuudessa tarvitaan strukturoidumpaa tutkimusta, jotta on mahdollista selvittää niin yksittäisten lääkeaineiden kuin multimodaalisen analgesiankin mahdollisuuksia kroonisen kivun preventiossa.

Lääkehoidon merkitys korostuu erityisesti kivun akuutissa vaiheessa. Tehokas ja turvallinen analgesia on olennainen osa leikkauspotilaan hoitoa ja mahdollistaa potilaan aktiivisen kuntoutumisen. Kivun pitkittyessä kivun hoito painottuu yhä enemmän terapeuttiseen harjoitteluun, psykologisiin menetelmiin sekä ammatilliseen kuntoutukseen, jolloin lääkkeellinen kivunhoito tukee muuta hoitoa. (2) Moniammatillinen kivunhoito onkin tehokkain kroonisen kivun hoitomenetelmä. (3) Pitkittyneen kivun ennaltaehkäisy on tärkeää yhteiskunnassamme, jossa krooninen kipu aiheuttaa rasitteita niin yksilö- kuin yhteisötasollakin. Terveystieteiden järjestelmien tulisi keskittyä pitkittyvän kivun varhaiseen tunnistamiseen ja pyrkiä vaikuttamaan laaja-alaisesti kroonisen kivun riskitekijöihin jo ennen leikkausta. Erityisesti elektiivisten leikkauksien kohdalla tulisi keskittyä niihin pitkittyneen kivun riskitekijöihin, joihin voidaan vaikuttaa (leikkausta edeltävän kiputilan hyvä hoito, perussairauksien hyvä hoitotasapaino, mahdollisten tulehdustilojen lievitys). Kroonisen kivun riskin

tunnistaminen ja ennaltaehkäisy voi tapahtua käytännönläheisesti, esimerkiksi kipuklinikoilla tapahtuvan moniammatillisen työn kautta. Esimerkiksi fyysinen ja psyykinen kuntoutus fysioterapian ja psykoterapian keinoin sekä riippuvuuksien hyvä hoito hyödyttävät niin leikkaukseen valmistautuvaa potilasta kuin postoperatiivisesta kroonisesta kivusta kärsivää kuntoutujaa. (27)

Lähteet

1. Haanpää M, Vainio A. Kroonisen kivun epidemiologia ja kustannukset. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A (toim.). Kipu [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/kip00920
2. Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A (toim.). Kipu [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/opk04493.
3. Vartiainen, Pekka 2018: Health-related quality of life in patients with chronic pain. [online]. (luettu 14.10.2022). Saatavilla internetissä: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-4446-1>
4. May, A 2007: Neuroimaging: visualising the brain in pain. Neurological Sciences (28) 2: 101-107.
5. Scheinin M, Korpi E, Pesonen U. Keskushermoston välittäjäaineet ja reseptorit. Teoksessa: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K (toim.). Farmakologia ja toksikologia [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/lft00043
6. Kalso E. Opioidireseptorit. Teoksessa: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K (toim.). Farmakologia ja toksikologia [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/lft00094
7. Kalso E. Kivun välittyminen ja säätely. Teoksessa: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K (toim.). Farmakologia ja toksikologia [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/lft00092

8. Kalso Eija 2018: Miksi kipu pitkittyy ja voiko sitä ehkäistä? [online]. *Lääkärilehti* (73) 18: 1119-1126.
9. F. Ferrini, T. Trang, T.A. Mattioli et al 2013: Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl (-) homeostasis. *Nature Neuroscience*. 16: 183-192.
10. IASP 2022: Terminology. (luettu 9.10.2022). Saatavilla internetissä: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology>
11. Ignacio Badiola 2016: Can Chronic Pain Be Prevented? *Anesthesiology Clinics* (34) 2: 303-315.
12. Barroso J, Branco P, Apkarian AV 2021: Brain mechanisms of chronic pain: critical role of translational approach. *Translational Research*. Elsevier Inc. (238): 76–89.
13. Elomaa M. Kivun kroonistumisen psykososiaaliset tekijät. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A (toim.). *Kipu* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/kip00822
14. Lavand'homme P 2017: Transition from acute to chronic pain after surgery. *Pain*. (158) 4: p.50–54.
15. Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K (toim.). *Farmakologia ja toksikologia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): <https://www.oppiportti.fi/op/opk04499>
16. Krystal, J. H., Charney, D. S., & Duman, R. S 2020: A new rapid-acting antidepressant. *Cell* (181) 1: 7.
17. Plinio C. Casarotto, Mykhailo Grych, Senem M. Fred ym 2021: Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell* (184) 5: p. 1299-1313.
18. Kalso E. Solukalvoa stabiloivat lääkkeaineet. Teoksessa: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K (toim.). *Farmakologia ja toksikologia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/lft00101
19. Kalso E. Masennuslääkkeet kivun hoidossa. Teoksessa: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K (toim.). *Farmakologia ja toksikologia* [online]. Helsinki: Kustannus

- Oy Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/lft00100
20. Soinila S, Haanpää M. Kivun hoito. Teoksessa: Soinila S, Kaste M (toim). Neurologia [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2015. (luettu 21.10.2022). Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/neu00257
 21. Vuolteenaho K, Moilanen E. Tulehduskipulääkkeiden vaikutukset. Teoksessa: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K (toim.). Farmakologia ja toksikologia [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2018 (luettu 14.10.2022). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/lft00833
 22. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD008307. DOI: 10.1002/14651858.CD008307.pub2. Accessed 25 October 2022. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008307.pub2/full>
 23. Meg E. Carley, Luis E. Chaparro, Manon Choinière, Henrik Kehlet, R. Andrew Moore, Elizabeth Van Den Kerkhof, Ian Gilron; Pharmacotherapy for the Prevention of Chronic Pain after Surgery in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2021; 135:304–325.
 24. Richebé P, Capdevila X, Rivat C 2018: Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology* (129) 3: 590-607. doi: 10.1097/ALN.0000000000002238. PMID: 29738328.
 25. Amr, Yasser Mohamed MD; Yousef, Ayman Abd Al-Maksoud MD 2010: Evaluation of Efficacy of the Perioperative Administration of Venlafaxine or Gabapentin on Acute and Chronic Postmastectomy Pain. *The Clinical Journal of Pain: Volume 26 - Issue 5 - 381-385.*
 26. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R 2018: General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal Of Molecular Sciences*. (19) 8: 2164. Published 2018 Jul 24.
 27. Glare P, Aubrey K, Myles P 2019: Transition from acute to chronic pain after surgery. *The Lancet*. Volume 393, Issue 10180: 1537-1546.
 28. Mendell LM 2014: Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain*. 155 (2): 210-216.

29. Battaglia, A. (2016). *An Introduction to Pain and its relation to Nervous System Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd.
30. Grace P., Hutchinson, M., Maier, S. et al 2014: Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nature Review Immunology*. (14): 217–231.
<https://doi.org/10.1038/nri3621>
31. D.C. Rosenberger and E.M. Pogatzki-Zahn 2022: Chronic post-surgical pain: update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Education*: 22 (5): 190-196.
32. Brinck E, Kontinen V 2017: Ketamiini akuutin kivun hoidossa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 133 (9): 863-868.
33. Kontinen V, Hamunen K 2015: Leikkauksenjälkeisen kivun hoito. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 131 (20): 1921-1928.
34. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V 2018: Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews*. Dec 20;12 (12): DOI:10.1002/14651858.CD012033.pub4