



Elina Brinck

LL, erikoislääkäri
 Neuroanestesiologian ja neurotehohoidon erityispätevyys
 SSAI Diploma in Perioperative Medicine and Management
 HYKS, ATeK, Töölön sairaala
 elina.brinck@hus.fi

Ketamiini leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa

Elina Brinck

Helsingin yliopisto 16.10.2021

Vastaväittäjä

Professori Audun Stubhaug, Oslon yliopisto

Esitarkastajat

Dosentti Tarja Randell, Helsingin yliopisto

Dosentti Merja Vakkala, Oulun yliopisto

Kustos

Professori Eija Kalso, Helsingin yliopisto

Väitöskirja

Ketamine for postoperative pain in adults

Osatyöt

- I Brinck ECV, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore R, Kontinen VK. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; issue 12. Art. CD.012033. DOI: 10.1002/14651858.CD012033.pub4.
- II Brinck ECV, Maisniemi K, Tieline L, Kankare J, Tarkkila P, Kontinen VK. Analgesic effect of intraoperative intravenous S-ketamine in opioid-naïve patients after major lumbar fusion surgery is temporary and not dose-dependent: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Anesthesia & Analgesia* 2021; 132: 69–79.
- III Brinck ECV, Virtanen T, Mäkelä S, Soini V, Hynninen VV, Mulo J, Savolainen U, Rantakokko J, Maisniemi K, Kiukas A, Olkkola KT, Kontinen V, Tarkkila P, Peltoniemi M, Saari TI. S-ketamine in patient-controlled analgesia reduces opioid consumption in a dose-dependent manner after major lumbar fusion surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *PLoS ONE* 16(6): e0252625.

Tausta

Riittämätön kivunhoito leikkauksen jälkeen lisää haittatapahtumien esiintyvyyttä, viivästyttää potilaan kuntoutumista ja kasvattaa terveydenhuollon kustannuksia (1). Huonosti hoidettu leikkauksenjälkeinen kipu on myös pitkittyneen kivun merkittävä riskitekijä (2). Välitön leikkauksenjälkeinen kivunhoito on perustunut pitkälti opioideihin. Niiden käyttöön liittyy kuitenkin merkittäviä haittavaikutuksia, joita ovat muun muassa pahoinvointi ja oksentelu, ummetus, kutina, sedaatio ja hengityslama. Opioidien käyttö voi johtaa myös toleranssin kehittymiseen, jolloin kivun lievittämiseksi vaaditaan suurempia opioidiannoksia (3). Tämä taas lisää haittavaikutusten esiintymistä. Opioidit voivat myös paradoksaali-

sesti aiheuttaa kipua, niin sanottua opioidihyperalgesiaa (opioid-induced hyperalgesia) (4). Toleranssin kehittyminen ja opioidihyperalgesia voivat rajoittaa opioideista saatavaa hyötyä.

Multimodaalinen kivunhoito yhdistää erilaisia kivunhoidon keinoja siten, että nämä vaikuttavat eri kohtiin elimistön kivunsaätelyjärjestelmässä ja saavat aikaan synergistisen ja jopa additiivisen kipua lievittävän vaikutuksen (5,6). Käytännössä multimodaalisen kivunhoidon tavoite on vähentää leikkauksen jälkeisen kivun voimakkuutta, vähentää opioidinkulutusta ja opioideihin liittyvien haittavaikutusten esiintymistä, nopeuttaa toipumista sekä parantaa potilaan kokemusta kivunhoidosta (7).

Ketamiini on N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptorin antagonis-

ti. Sen on havaittu pienellä annoksella (< 0,5 mg/kg) vaimentavan kivun synnyn, opioiditoleranssin ja opioidien aiheuttaman hyperalgesian taustalla olevia solujen välisiä ja molekulaarisia mekanismeja (8). Ketamiinia on tutkittu kivunhoidossa laajasti, mutta sen ihanteellinen annostelu ja annosteluajankohta ovat vielä vakiintumatta.

Tavoitteet

Väitöskirjatutkimuksen tavoitteena oli selvittää perioperatiivisen laskimonsisäisen ketamiinin tehoa leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa aikuisilla keskittyen erityisesti S-ketamiinin käyttöön lannerangan luudutusleikkauksen yhteydessä. Lisäksi halusimme selvittää, onko ketamiinin vaikutus annosriippuvainen, mikä on sen ihanteellinen annosteluajankohta

leikkauksen jälkeisen kivun hoidon kannalta sekä arvioida ketamiinin siedettävyyttä kivunhoidossa tarkastelemalla sen aiheuttamia haittavaikutuksia.

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirja koostui Cochrane-kirjallisuuskatsauksesta meta-analyysiin (ensimmäinen osatyö) sekä kahdesta prospektiivisestä, satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta (toinen ja kolmas osatyö).

Cochrane-katsauksessa oli mukana yhteensä 130 satunnaistettua, kaksoissokkoutettua kliinistä tutkimusta, joissa ketamiinia tai sen enantiomeeriä oli annettu laskimonsisäisesti aikuiselle (18-vuotiaalle) potilaalle yleisanestesiassa suoritetun leikkauksen alussa, sen aikana tai jälkeen. Tutkittavia oli yhteensä 8341. Interventoryhmään kuului 4588 potilasta ja kontrolliryhmässä oli 3753 potilasta.

Väitöskirjatyön prospektiivisiin, satunnaistettuihin, kaksoissokkoutettuihin, lumekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin rekrytoitiin 198 (toinen osatyö) ja 100 (kolmas osatyö) 18-vuotiasta potilasta, joilla ei ollut entuudestaan käytössä vahvaa opioidilääkitystä ja joille tehtiin elektiivinen lannerangan luudutusleikkaus.

Toinen osatyö toteutettiin HUS Töölön sairaalassa vuosina 2013–2015 (seuranta-aika ad 2017).

Kolmas osatyö toteutettiin HUS Töölön sairaalassa sekä Turun yliopistollisessa keskussairaalassa 2017–2019.

Kliinisille osatöille tehtiin ennen tutkimusten alkua eettinen ennakkoarviointi valtakunnallisessa tutkimuseettisessä toimikunnassa (toinen osatyö) sekä paikallisessa eettisessä toimikunnassa (osatyö kolme). Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus FIMEA antoi omat arvionsa tutkimussuunnitelmista (toinen ja kolmas osatyö). Lisäksi tutkimussuunnitelmat rekisteröitiin >>



Kuvassa vasemmalta vastaväittäjä Audun Stubhaug, väittelijä Elina Brinck ja kustos Eija Kalso. Kuva Elina Brinckin albumista, 2021.

ja julkaistiin ISRCTN-rekisterissä ja EudraCT-tietokannassa (toinen osatyö) sekä clinicaltrials.gov -tietokannassa ja EudraCT-tietokannassa (kolmas osatyö).

Toiselle osatyölle haettiin lisäksi HUS-tutkimuslupa sekä osatyölle III HUS-tutkimuslupa sekä Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin tutkimuslupa.

Tutkittavien rekrytointi tapahtui leikkausta edeltävällä käynnillä. Potilailta, jotka halusivat osallistua tutkimuksiin, pyydettiin kirjallinen suostumus.

Interventiot

Cochrane-katsauksessa (ensimmäinen osatyö) mukana olleissa tutkimuksissa raseemista ketamiinia tai sen enantiomeeriä annettiin laskimonsisäisesti yleisanestesiassa suoritettujen toimenpiteiden

- alussa (bolus induktiossa),
- aikana (jatkuvana infuusiona tai toistuvina boluksina)
- jälkeen (jatkuvana infuusiona tai PCA:n kautta annosteltuna)

Toisessa osatyössä oli kolme eri ryhmää:

1. Ryhmä C (lumeryhmä, n= 66) sai induktiossa laskimonsisäisesti keittosuolaboluksen ja sen jälkeen keittosuolaa jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona
2. Ryhmä K2 (n= 66) sai induktiossa laskimonsisäisesti S-ketamiinia 0,5 mg/kg ja sen jälkeen S-ketamiinia jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 2 µg/kg/min.
3. Ryhmä K10 (n= 66) sai induktiossa laskimonsisäisesti S-ketamiinia 0,5 mg/kg ja sen jälkeen S-ketamiinia jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 10 µg/kg/min.

Tutkimuslääkeinfuusioiden lopetettiin, kun kirurgi alkoi sulkea leikkaushaavaa tai 8 tuntiin saakka.

Kolmannessa osatyössä III oli neljä eri ryhmää:

1. Ryhmä 1 (G1, n=27) sai oksikodonia 1 mg/ml
2. Ryhmä 2 (G2, n=26) sai oksikodonia 1 mg/ml + S-ketamiinia 0,25 mg/ml
3. Ryhmä 3 (G3, n= 26) sai oksikodonia 1 mg/ml + S-ketamiinia 0,5 mg/ml
4. Ryhmä 4 (G4, n=28) sai oksikodonia 1 mg/ml + S-ketamiinia 0,75 mg/ml

Tutkimuslääkkeet annettiin potilaan itseannostelemana PCA-pumpun (PCA, patient-controlled analgesia) kautta, joka käynnistettiin leikkauksen lopussa. Tutkimuslääke oli käytössä 24 tuntia leikkauksen jälkeen.

Tutkimuslääkkeet annettiin potilaan itseannostelemana PCA-pumpun kautta.

24 tunnin kohdalla kaikille tutkittaville vaihdettiin PCA-pumppuun pelkkä oksikodoni (1 mg/ml), jota he käyttivät 72 tuntiin saakka.

Tulokset

Cochrane-katsauksen perusteella perioperatiivinen laskimonsisäinen ketamiini vähensi leikkauksen jälkeistä kipua ja opioidinkulutusta kohtalaisesti (noin 20 %). Ketamiinin vaikutus oli suurempi tilanteissa, joissa leikkauksen jälkeinen kipu oli kovaa. Tekemämme satunnaistettujen, kliinisten tutkimusten perusteella leikkauksenaikainen S-ketamiini-infuusio ei tuonut merkittävää hyötyä lannerangan luudutusleikkauksen jälkeisen kivun hoidossa (osatyö kaksi), mutta kun S-ketamiini annosteltiin yhdessä oksikodonin kanssa lannerangan luudutusleikkauksen jälkeen niin sanotun kipupumpun kautta (opioid PCA; opioid patient-controlled analgesia; opioidien itseannos-

telu), S-ketamiinin kipua lieventävä ja oksikodonin kulutusta vähentävä vaikutus oli merkittävä 24 tunnin kohdalla leikkauksen jälkeen (osatyö kolme). Sekä Cochrane-katsauksen että kliinisten tutkimusten tulosten perusteella ketamiinin ihanteellinen annosteluajankohta vaikuttaisi olevan leikkauksen jälkeisessä vaiheessa. Kliinisistä tutkimuksista saamiemme tulosten perusteella lannerangan luudutusleikkauksen jälkeisen kivun hoidossa tulisi suosia oksikodonin ja S-ketamiinin yhdistelmää PCA:n kautta annosteltuna (osatyöt II ja III). Oksikodonin ja ketamiinin ihanteellinen annostelusuhde vaikuttaisi olevan 1:0,75 (osatyö kolme). Perioperatiivisesti annosteltu laskimonsisäinen ketamiini ei lisännyt keskushermostohaittavaikutusten esiintymistä. Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun riski väheni hieman.

Pohdintaa

Viime vuosien vilkkaasta tutkimuksesta huolimatta ketamiinin rooli leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa on ollut vakiintumatta. Tehdyt tutkimukset ovat olleet pieniä ja asetelmittaan heterogeenisiä. Väitöskirjatutkimuksen perusteella johtopäätökseksi tulee, että ketamiini on hyödyllinen etenkin sellaisten toimenpiteiden yhteydessä, jotka todennäköisesti aiheuttavat kovaa leikkauksen jälkeistä kipua. Tämä selittyy sillä, että ketamiini vaatii toimiakseen valmiiksi aktivoituneen (= kipuärsyksen aktivoiman) NMDA-reseptorin (9,10). 20–30 %:n vähenemää kivun voimakkuudessa on tavallisesti pidetty kliinisesti merkittävänä vasteena (11–13).

Kliinisesti merkittävänä opioidinkulutuksen vähenemänä on puolestaan pidetty 20–40 %:n vähenemää (14,15). Ketamiinin opioidin kulutusta vähentävä vaikutus on suurempi kuin sen kipua lievittävä vaikutus. Tämä mielenkiintoinen havainto voisi selittyä sillä, että ketamiini vaikuttaa aivoissa etenkin niihin alueisiin, jotka ovat vastuussa kivun affektiivisesta komponentista (16–18).

Väitöskirjatyö antaa aihetta jatkotutkimuksille. Näiden tulisi selvittää, hyötyvätkö esimerkiksi sellaiset potilaat, joilla on tiettyjä psykologisia riskitekijöitä, ketamiinista leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Ryhmämme jatkaa annos-vastetutkimusta selvittämällä ketamiinin, oksikodonin ja niiden metaboliittien pitoisuuksien korrelaatiota leikkauksen jälkeisen kivun voimakkuuteen lannerangan luudutusleikkauksen läpikäyneillä potilailla. Hiljattain julkaistussa työssä osoitettiin että morfiinia saaneilla rotilla morfiinin keskushermosto- ja plasmapitoisuudet nousevat moninkertaiseksi matala-annoksisen ketamiiniannos-

Perioperatiivinen laskimonsisäinen ketamiini vähensi leikkauksen jälkeistä kipua ja opioidinkulutusta.

telun jälkeen, kun taas oksikodonin (metabolia CYP-entsyymien kautta) ja ketamiinin yhteisannostelussa tätä ei havaittu (19). Terveillä vapaaehtoisilla laskimonsisäisen pieniannoksisen S-ketamiinin on havaittu estävän suun kautta annetun morfiinin imeytymistä ja aiheuttavan viiveen sekä morfiinin, että sen aktiivisen metaboliitin M6G:n huippupitoisuusajankohdassa (20). Tämä voisi selittyä ketamiinin UGT-2B7-entsyymin toimintaa estävällä vaikutuksilla. Jatkotutkimuksia tarvitaan selvittämään, millä tavoin S-ketamiini vaikuttaa eri opioidien farmakokinetiikkaan. Käytännössä interaktioiden tutkiminen voi parantaa kivunhoidon täsmällisyyttä. ■

Viitteet

- Joshi GP, Ogunnaik BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin N Am*. 2005; 23(1): 21–36.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618–1625.
- Hayhurst CJ, Durieux M. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: A clinical reality. *Anesthesiology* 2016; 124: 483–488.
- Lee M, Silverman S, Hansen H, ym. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14: 145–161.
- Helander EM, Menard BL, Harmon CM, ym. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2017; 21: 3.
- Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, ym. New advances in acute postoperative pain management. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22: 35.
- Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques. A Review. *JAMA Surgery* 2017; 152: 691–697.
- Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2016; 55: 1059–1077.
- Kreutzwiser D, Tawfic Q. Expanding role of NMDA receptor antagonists in the management of pain. *CNS Drugs*. 2019; 33: 347–374.
- Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14: 383–400.
- Farrar MD, Portenoy RK, Berlin JA, ym. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*. 2000; 88: 987–994.
- Lee JS, Hobden E, Stiell IG, Wells GA. Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Acad Emerg Med*. 2003; 10: 1128–1130.
- Olsen MF, Bjerre E, Hansen MD, ym. Pain relief that matters to patients: systematic review of empirical studies assessing the minimum clinically important difference in acute pain. *BMC Med*. 2017; 15: 35.
- Thybo CH, Hägi-Pedersen D, Dahl JB, ym. Effect of combination of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen vs either alone on patient-controlled morphine consumption in the first 24 hours after total hip arthroplasty. The PANSALID randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 562–571.
- Laigaard J, Pedersen C, Ronsbo TN, ym. Minimal clinically important differences in randomized clinical trials on pain management after total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *British J Anaesth* 2021; 126: 1029–1037.
- Långsjö JW, Kaisti KK, Aalto S, ym. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 614–623.
- Sprenger T, Valet M, Woltmann R, ym. S- (+)-ketamine. *Anesth Analg*. 2006; 103(3): 729–737.
- Robu B, Lavand'homme P. Targeting the affective component of pain with ketamine: A tool to improve the postoperative experience? *Eur J Anaesthesiol*. 2019; 36(1): 4–5.
- Lilius T, Kangas E, Niemi M, ym. Ketamine and norketamine attenuate oxycodone tolerance markedly less than that of morphine: from behaviour to drug availability. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 4: 818–826.
- Lohela T, Poikola S, Backmannson D, ym. Suonensisäinen S-ketamiini hidastaa oraalisen morfiinin imeytymistä ja metaboliaa. Operatiivisten päivien abstrakti 2021.