



# Sub-anesteettinen ketamiini polviproteesipotilaan akuutin kivun hoidossa

**Ketamiinista on tullut suosittu adjuvantti akuutin kivun hoidossa isojen leikkausten yhteydessä. Artikkelissa käydään läpi ketamiinin roolia multimodaalisessa kivunhoidossa polviproteesioperaatioissa.**

Olen Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine -yhdistyksen eli SSAI:n järjestämässä koulutusohjelmassa nimeltään 3rd SSAI Program in Perioperative Medicine and Management (PoMM). Osa koulutusta on kirjallisuuskatsaus aiheesta, joka liittyy omassa klinikassa suunniteltavaan ja toteutettavaan PoMM-projektiin. Projektini keskittyy polvi- ja lonkkaproteesileikkauspotilaiden toipumisen parantamiseen ja nopeuttamiseen. Koska tämä on kohtuullisen laaja kokonaisuus, kohdistan katsauksen vain polven tekonivelleikkauksiin. Kysymyksenasettelunani on: Mikä on ketamiinin rooli osana multimodaalista analgesiaa polven tekonivelleikkausten yhteydessä?

Eri vaiheiden kautta syntyi narratiivinen kirjallisuuskatsaus ja sisällytettyjen julkaisujen kriittinen arviointi. Erikoistuville anestesia- ja kivunlääkäreille tässä voi olla uutta ja ajankohtaista tietoa hyvin mielenkiintoisesta anestesia-aineesta. Toisaalta kokeneemmat kollegat, joilla saattaa olla omaa kliinistä kokemusta ketamiinin käytöstä, voivat pelata tässä esitettyjä indikaatioita ja annoksia omaan potilasaineistoonsa.

## Taustaa

Miksi ketamiini? Sitä on keuhuttu vuonna 2018 Schwenkin ja työkavereiden toimesta (1) perusteellisissa kliinisissä ohjeissa tehokkaana analgeettina akuutissa kivussa isojen, myös ortopedisten, leikkausten yhteydessä. Nämä ohjeet eivät kuitenkaan ole erityisen toimenpidekohtaisia (2), ja mielestäni vahvan näytön aste polven tekonivelleikkausten suhteen jää epäselväksi. Kuitenkin jotkut asiantuntijat ovat todentaneet, että ketamiinia voidaan lisätä multimodaaliseen analgesiaan polven tekonivelleikkauksissa (kuva 1) (3).

## Metodit

Suoritin kirjallisuuskatsauksen Pubmed-kirjastossa 14. joulukuuta 2019. Haku sisälsi erilaisia hakutermejä ja ehtoja aiheeseen liittyen sen varmistamiseksi, että kaikki olennaiset julkaisut löytyisivät. Aikaikkuna oli rajattu taaksepäin vuoteen 2017 sallien yhden vuoden päällekkäisyyttä Schwenkin työn kanssa (1). Tuloksena oli ensin yli 350 artikkelia, mistä voi päätellä, että ketamiini on kiinnostanut kipututkijoita ympäri maailmaa viime vuosina. Tarkemman siivilöinnin jälkeen jäljelle jäi 36 julkaisua (1–36), jotka

>>

<b>Yleistä ketamiinista</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ketamiini on yli 50 vuotta vanha lääke, joka poikkeaa monella tavalla muista anesteesia-aineista.</li> <li>▪ NMDA-reseptorin antagonisti, mutta lisäksi moni muukin vaikutusmekanismi, minkä takia sitä käytetään nykyisin eräissä muissakin indikaatioissa.</li> <li>▪ Ei aiheuta hengityksen tai verenkierron lamaa mainittavissa määrin.</li> <li>▪ Annostelureitti laskimonsisäisesti, lihakseen, suun kautta, nenäsumutteena jne.</li> <li>▪ Saa aikaan dissosiativisen anestesian (tietoisin mielen irtautumista aistihavainnoista), minkä takia sitä yleensä ei käytetä ainoana anesteettina paitsi poikkeustilanteissa (suuronnettomuudessa, sotakentällä, jne.).</li> <li>▪ Erityisesti isommilla, anesteettisilla annoksilla havaitaan tyyppisiä haittavaikutuksia kuten hallusinaatioita, painajaisia, levottomuutta, epämiellyttävää oloa, pahoinvointia, sydämen tykytystä ja runsasta syljen eritystä.</li> </ul>
-----------------------------	--

<b>Ketamiini sub-anesteettisilla annoksilla</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sub-anesteettisilla annoksilla ketamiini vaikuttaa lähinnä kipulääkkeenä aivojen ja selkäytimen NMDA-reseptoreiden kautta.</li> <li>▪ Haittavaikutukset ovat useimmiten olemattomia tai vähäisiä, esim. lieviä psykoosin kaltaisia oireita, silmävärvettä ja kaksoiskuvia.</li> <li>▪ Vähentää leikkauksen aikana tai sen jälkeen annettuna vahvojen opioidien tarvetta, erityisesti isoimmissa leikkauksissa, myös ortopedisissa toimenpiteissä. Ei välttämättä johda matalampiin kipuarvoihin, mutta vähentää opioideihin liittyviä haittavaikutuksia.</li> <li>▪ Ketamiinin haittavaikutusten estämiseksi ja vähentämiseksi annostellaan usein rinnalle propofolia, deksmedetomidiniä tai midatsolaamia.</li> <li>▪ Jos ketamiini-infusion aikana ilmenee haittavaikutuksia (ks. yllä), ne ovat useimmiten lieviä ja loppuvat, kun infuusio keskeytetään.</li> </ul>
---	--

<b>Ketamiinin indikaatit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vaikka ketamiinin käyttöä ei voida vielä suositella rutiinimaisesti kaikissa isoimmissa ortopedisissä toimenpiteissä, kuten polviproteesileikkauksissa, sitä kannattaa harkita yhtenä vaihtoehtona multimodaalisessa kivunhoidossa, kun potilaalla on: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aiemmin krooninen tai neuropaattinen kiputila</li> <li>▪ Preoperatiivinen opioidien käyttö eli toleranssi opioideille</li> <li>▪ Vasta-aihe opioideille</li> <li>▪ Opioidi- tai joku muu riippuvuus</li> <li>▪ Iso opioidin tarve leikkauksen jälkeen</li> </ul> </li> </ul>
------------------------------	---

<b>Ketamiinin annosteluohje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kirjallisuudessa annostelutavat vaihtelevat suuresti (laskimonsisäisesti tai joku muu reitti, boluksena ja/tai infuusiona). Sub-anesteettisia annoksia ajatellen konservatiivinen lähestymistapa i.v.-annostukselle: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ketamiinia 0,25 mg/kg (enintään 0,35 mg/kg) boluksena ennen viiltoa.</li> <li>▪ Jatkoon ketamiinia 0,15 mg/kg/h (tarvittaessa nostetaan ad. 0,25 mg/kg/h; enintään 0,5 mg/kg/h) infuusiona.</li> <li>▪ Jos potilas, joka ei ole saanut ketamiinia leikkauksen aikana, kärsii kovasta kivusta, joka ei reagoi opioideille tarkkailujakson aikana, voidaan antaa ketamiinia 10 mg boluksena.</li> <li>▪ Tarvittaessa ketamiini-infuusio 0,25 mg/kg/h (annosteluväli 0,1–0,5 mg/kg/h), jota saa jatkaa 24-48 tuntia leikkauksen jälkeen, myös vuodeosastolla.</li> <li>▪ Varovaisuus on paikallaan, kun kyseessä on iäkkäämpi potilas. Kannattaa aloittaa pienemmillä annoksilla ja säädellä yksilöllisen vasteen mukaan.</li> <li>▪ Markkinoilla on raseeminen seos ja valmiste, joka sisältää vain S-isomeeria. Oletetaan, että S-ketamiini aiheuttaa suhteessa vähemmän haittavaikutuksia kuin raseeminen ketamiini.</li> </ul> </li> </ul>
---------------------------------	--

**HUOM: S-ketamiinin annos on aina vain puolet raseemisen seoksen annoksesta.**

Taulukko 1. Sub-anesteettisen ketamiinin käyttö polviproteesipotilaan akuutin kivun hoidossa.

vaikuttivat sisältävän jotakin hyödyllistä tietoa kysymyksenasetteluun. Joukossa oli kaksi kliinistä ohjeistusta (1,24) (joista toinen oli Schwenkin työ), kolme satunnaistettua, kontrolloitua tutkimusta (33–35), neljä meta-analyysia (5,7,9,36), useita katsauksia ja asiantuntijoiden kirjoitusta (3,15–23,25–30). Kävin kaikki nämä artikkelit läpi ja koostin niistä narratiivisen katsauksen, jonka päälöydökset esitän seuraavassa lyhyesti.

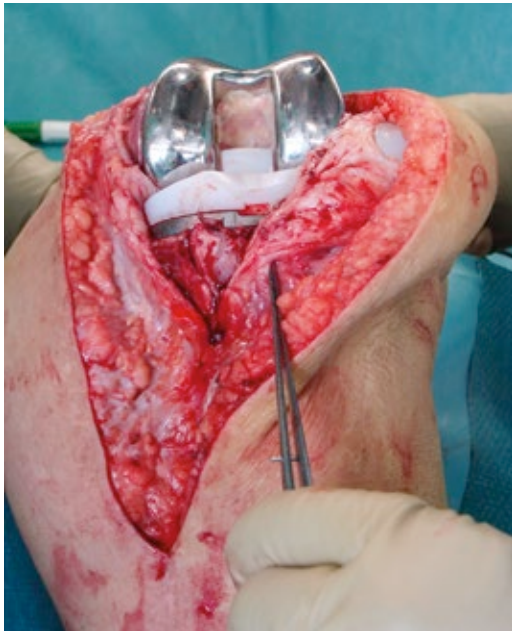
## Tulokset

Kaiken kaikkiaan löytyi vain vähän tuoretta (vv. 2017–2020) näyttöä ketamiinista polven tekonivelleikkauspotilaita ajatellen. Mainittuja kolmea satunnaistettua, kontrolloitua tutkimusta voidaan kritisoida erilaisten metodologisten ongelmien vuoksi. Esimerkiksi epäselväksi jäi, sisälsikö tutkimusaineisto polven tekonivelpotilaita (33) ja mitkä olivat tarkat ketamiinin annokset (34). Vain noin 10 % kaikista potilaista oli ortopedisia ja epäselväksi jäi, montako näistä oli polven teko-

nivelpotilaita (35). Näin ollen on vaikeaa yleistää näiden tutkimusten tuloksia laajemmin. Neljä meta-analyysia (5,7,9,36) kattaa lähinnä vanhempia, heterogeenisiä ja potilasmääriltään usein pieniä polven tekonivelleikkausaineistoja tai muita ortopedisia tutkimuksia. Vaikka nämä meta-analyysit puhuvat sen puolesta, että sub-anesteettinen ketamiini vähentää jonkin verran akuuttia postoperatiivista kipua ja vahvojen opioidien kulutusta, niiden tulokset ja kliininen merkitys potilaan näkökulmasta on kyseenalaistettu (4,6,8). Vähentynyt postoperatiivinen opioidien tarve näyttää kuitenkin johtavan vähäisempiin opioidien aiheuttamiin haittavaikutuksiin (15), mitä voidaan tietysti pitää tärkeänä etuna potilaan näkökulmasta. Muut katsaukset ja asiantuntijoiden kirjoitukset tukeutuvat myös vanhempiin tutkimuksiin mainittujen meta-analyysien tavoin, ja ne on usein rakennettu otsikoiden ympärille kuten esimerkiksi multimodaalinen analgesia (3,14,16,17,19,23,25,27,28), Yhdysvalloissa esillä

Ketamiini on suosittu kipututkijoiden tutkimuskohde.

>>



Kuva 1. Polviproteesin komponentit paikallaan. Kuva Johannes Förster 2012.



Kuva 2. Polviproteesileikkaus, puudutus takakapseliin. Kuva Johannes Förster 2012.

oleva opioidiepidemia ja opioidia säästävä anestesia (1,28,30).

### Johtopäätökset

Toiset asiantuntijat kirjoittavat, että ketamiini on saavuttanut tärkeän aseman modernissa multimodaalisessa analgesiassa (28,30), ja että se on tavallinen lisäys kivunhoidon tehostamiseksi kivuliaassa kirurgiassa (15) kuten polven tekonivelleikkauksessa (5). Yhdyn kuitenkin siihen, mitä Ekhtiari ja Bhandari (4) kommentoivat: laskimonsisäistä ketamiinia ei voida vielä suositella rutiininomaisesti adjuvanttina ortopediassa. Sitä kannattaa harkita yhtenä vaihtoehtona multimodaalisen kivunhoidon osana tietyissä tilanteissa, esimerkiksi aiemmassa kroonisessa tai neuropaattisessa kiputilassa (26,30), toleranssissa tai mikäli potilaalla on vasta-aihe opioideille (1,15,19,27), poikkeuksellisen korkea opioidien tarve postoperatiivisesti (30) ja huumeiden väärinkäyttö (26).

Taulukossa esitetään ohje leikkauksen ja vuodeosastolle ketamiinin käytöstä annossuosituksen.

### Lopuksi

Kuvattu narratiivinen katsaus sisäänrakennettuine rajoituksineen (esimerkiksi subjektiivisuuden

riski artikkelien kriittisen arvioinnin yhteydessä) perustuu yksinkertaiseen, ei-systemaattiseen ja vain yhden henkilön suorittamaan kirjallisuushakuun. Näin ollen voi olla, että joitakin tärkeitä julkaisuja ja löydöksiä jäi huomaamatta. Kirjallisuushaku tehtiin jo joulukuussa 2019, ja sen jälkeen en ole päivittänyt hakuja. Sen verran olen seurannut uutisia, että voin lopettaa ihan tuoreeseen (10/2020) sitaattiin, joka liittyy alaraajan tekonivelleikkaukseen päiväkirurgisesti suoritettuna. Kommentti tulee Schwenkiltä itseltään henkilökohtaisesti (37): "[Ketamiinin] roolia päiväkirurgisessa proteesileikkauksessa ei ole vielä selvitetty. Sen hyödyt akuutin kivun hoidossa on punnittava suhteessa mahdollisiin psykotomimeettisiin haittavaikutuksiin. Tekijät ovat sitä mieltä, että ketamiinia ei pitäisi käyttää rutiininomaisesti lonkkaproteesileikkauksissa, joihin liittyy yleensä vain kohtuullista postoperatiivista kipua. Sen sijaan polviproteesileikkauksissa ketamiinin käyttöä voidaan harkita.". Aiheesta enemmän kiinnostunut voi pyytää minulta katsauksen kopion. ■

### Viitteet

1. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, ym. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43: 456–66.

2. Zeballos JL, Lirk P, Rathmell JP. Low-Dose Ketamine for Acute Pain Management: A Timely Nudge Toward Multimodal Analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43: 453–5.
3. Kandarian BS, Elkassabany NM, Tamboli M, Mariano ER. Updates on multimodal analgesia and regional anesthesia for total knee arthroplasty patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2019; 33: 111–23.
4. Ekhtiari S, Bhandari M. Cochrane in CORR®: Perioperative Intravenous Ketamine for Acute Postoperative Pain in Adults. *Clin Orthop Relat Res* 2019; 477: 2411–7.
5. Riddell JM, Trummel JM, Onakpoya IJ. Low-dose ketamine in painful orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2019; 123: 325–34.
6. Myles PS. Clinically important analgesic effects. *Br J Anaesth* 2019; doi: 10.1016/j.bja.2019.10.003
7. Li Z, Chen Y. Ketamine reduces pain and opioid consumption after total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Surg* 2019; 70: 70–83.
8. Ding W, Chen S. Commentary on “Ketamine reduces pain and opioid consumption after total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled studies”. *Int J Surg* 2019; 71: 172–3.
9. Xu B, Wang Y, Zeng C, ym. Analgesic efficacy and safety of ketamine after total knee or hip arthroplasty: A meta-analysis of randomised placebo-controlled studies. *BMJ Open* 2019; 9(9): e028337. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/31519671](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/31519671)
10. Memtsoudis SG, Poeran J, Zubizarreta N, ym. Association of multimodal pain management strategies with perioperative outcomes and resource utilization a population-based study. *Anesthesiology* 2018; 128: 891–902.
11. Memtsoudis S, Cozowicz C, Zubizarreta N, ym. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing lower extremity joint arthroplasty: A retrospective population-based cohort study. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44: 934–43.
12. Cozowicz C, Poeran J, Zubizarreta N, ym. Non-opioid analgesic modes of pain management are associated with reduced postoperative complications and resource utilisation: a retrospective study of obstructive sleep apnoea patients undergoing elective joint arthroplasty. *Br J Anaesth* 2019; 122: 131–40.
13. Lindberg MF, Rustøen T, Miaskowski C, ym. The relationship between pain with walking and self-rated health 12 months following total knee arthroplasty: a longitudinal study. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18: 75.
14. Jonkman K, Dahan A, van de Donk T, ym. Ketamine for pain. *F1000Research* 2017; doi: 10.12688/f1000research.11372.1
15. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *Pain Reports* 2018; doi: 10.1097/PR9.0000000000000674
16. Kopp SL, Børglum J, Buvanendran A, ym. Anesthesia and Analgesia Practice Pathway Options for Total Knee Arthroplasty: An Evidence-Based Review by the American and European Societies of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42: 683–97.
17. Zhao J, Davis SP. An integrative review of multimodal pain management on patient recovery after total hip and knee arthroplasty. *Int J Nurs Stud* 2019; 98: 94–106.
18. Doan L V., Wang J. An Update on the Basic and Clinical Science of Ketamine Analgesia. *Clin J Pain* 2018; 34: 1077–88.
19. Schwenk ES, Mariano ER. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol* 2018; 71: 345–52.
20. Kreuzwiser D, Tawfic QA. Expanding Role of NMDA Receptor Antagonists in the Management of Pain. *CNS Drugs* 2019; 33: 347–74.
21. Porter SB. Perioperative ketamine for acute analgesia and beyond. *Rom J Anaesth Intensive Care* 2019; 26: 67–73.
22. Beswick AD, Dennis J, Gooberman-Hill R, ym. Are perioperative interventions effective in preventing chronic pain after primary total knee replacement? A systematic review. *BMJ Open* 2019; doi: 10.1136/bmjopen-2018-028093
23. Bruhn J, Scheffer GJ, van Geffen G-J. Clinical application of perioperative multimodal analgesia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017; 11: 106–11.
24. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, ym. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019; 38: 405–11.
25. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, ym. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep* 2017; doi: 10.1007/s11916-017-0607-y
26. Brinck E, Kontinen V. [Ketamine in the treatment of acute pain] (Article in Finnish). *Duodecim* 2017; 133: 863–8.
27. Pitchon DN, Dayan AC, Schwenk ES, ym. Updates on Multimodal Analgesia for Orthopedic Surgery. *Anesthesiology Clinics* 2018; 36: 361–73.
28. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, ym. New Advances in Acute Postoperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22: 35.
29. Schwenk ES, Mariano ER. Multimodal Analgesia: The Foundation of a Successful Perioperative Experience. *Anesth News Special Ed* 2019; [www.anesthesiologynews.com/Review-Articles](http://www.anesthesiologynews.com/Review-Articles).
30. Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, ym. State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 949–61.
31. Mion G. Concerning the consensus guidelines on the use of ketamine. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44: 140.
32. Cohen SP, Schwenk ES. Response to Dr Mion: Ketamine for acute pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44: 814.
33. Heydari S, Hashemi S, Pourali S. The Comparison of Preventive Analgesic Effects of Ketamine, Paracetamol and Magnesium Sulfate on Postoperative Pain Control in Patients Undergoing Lower Limb Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Adv Biomed Res* 2017; 6: 134.
34. Tan TL, Longenecker AS, Rhee JH, ym. Intraoperative Ketamine in Total Knee Arthroplasty Does Not Decrease Pain and Narcotic Consumption: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty* 2019; 34: 1640–5.
35. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah A Ben, ym. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017; 390: 267–75.
36. Brinck ECV, Tiippana E, Heesen M, ym. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* 2018; doi: 10.1002/14651858.CD012033.pub4
37. Schwenk ES, Sanjay S. Outpatient total joint arthroplasty has arrived: Are we ready? *Anesth News Special Ed* 2020; 85–93. [www.anesthesiologynews.com/Review-Articles](http://www.anesthesiologynews.com/Review-Articles).