

# VOIDAANKO TEHOKKAALLA AKUUTIN KIVUN HOIDOLLA ESTÄÄ LEIKKAUSKIVUN KROONISTUMISTA?

Operatiiviset päivät 28.11.2014

Elina Tiippana

LT, anestesia- ja kivunlääkäri


Meilahden sairaala



# Kr. postop. kipu

Leikkaustyyppi	Kroonisen kivun esiintyvyys (%)	Vaikean kroonisen kivun esiintyvyys (NRS>5/10) (%)
Amputaatio	30–85	5–10
Torakotomia	5-65	10
Rintasyöpäleikkaus	11-57	5-10
Vatsan alueen leikkaus	7-14	ei tiedossa
Aivoleikkaus	7-29	ei tiedossa
Polviproteesi	13	ei tiedossa
Lonkkaproteesi	12	ei tiedossa
Keisarinleikkaus	4-10	4
Nivustyräleikkaus	5-63	2-4
Sydämen		
ohitusleikkaus	30-50	5-10
Sappileikkaus	3-50	ei tiedossa
Miehen sterilisaatio	0-37	ei tiedossa
Hammaskirurgia	5-13	ei tiedossa

# SENTRAALINEN SENSITISAATIO

-  → inflammaatio → COX-2 induktio periferiassa → PG vapautuu (sytokiinit, glutamaatti, BK, SP...) → perifeeriset nosiseptorit herkistyvät (A $\delta$  ja C-syyt) → *PRIMAARINEN HYPERALGESIA* kudonvaurio- kohdassa (allodynia, hyperalgesia) = normaalia
- voimakas/pitkittynyt ärsyke → *SEKUNDAARINEN HYPERALGESIA* (vaurioaluetta ympäröivä terve alue herkistyy kivulle), A $\delta$  ja A $\beta$  -säikeet
  - \* ärsytyskynnys selkäytimen takasarvessa laskee
  - keskushermoston herkistyminen eli sentraalinen sensitisaatio, linkki akuutti - krooninen kipu
  - CNS plastiset muutokset alk.parissa tunnissa
  - antihyperalgeettiset lääkkeet (GBP/PGB, ketamiini)

# MITEN ESTÄÄ LEIKKAUSIVUN KROONISTUMINEN?

## 1. Ennen leikkausta

**Preop**

- ak. ja kr. kivun riskipotilaiden bongaus

## 2. Leikkauksen aikana

**Intraop**

- invasiiviset ja multimodaaliset kivunhoitomenetelmät keskitetään riskipotilaille

## 3. Leikkauksen jälkeen

**Postop**

- riskipotilaiden seuranta ja tehokas kivunhoito myös subakuutissa vaiheessa kotona (4-6vkoa)

# Miten hoitaa akuutti leikkauskipu siten, että kipu ei kroonistu? Estä sentr.sensitisaatio!

- **"pre-emptive"**: kivunhoito alkaa ennen kudosaaurion syntyä
  - kipulääke esilääkkeenä, epiduraalin aloitus ennen viiltoa, scopia-  
aukkojen puudutus ennen troakaarien laittoa
  - Review: Dahl & Møiniche 2004: hyötyä ak.kivussa 37/110
  - kaikkien kipuimpulssien esto leikkausviillosta haavan paranemiseen asti  
(myös humoraaliset signaalit kuten IL-6) - vaikeaa...
- **"preventive"** : hoidon ajoituksella ei väliä, teho kestää odotettua kauemmin (CNS anti-hyperalgesia: gabapentinoidit, ketamiini... (Shipton 2011, Vadivelu 2014)

☺ Multimodaalinen kivunhoito perioperatiivisesti

# Kr. post- op. kivun riski- tekijöitä



Kehlet, Lancet 2006;  
Macrae, BJA 2008;  
Andersen, J Pain 2011;  
Kalso, BJA 2013

## Leikkausta edeltävät tekijät

- Kipu leikkausalueella (kohtalainen/vaikea), kestänyt yli 1kk
- Kipu muualla kuin leikkausalueella ennen leikkausta
- Uusintaleikkaus
- Psykologiset tekijät (esim. katastrofointi, ahdistus)
- Naissukupuoli
- Lihavuus (riski hermovaurioon leikkauksen aikana, heikentynyt glukoosinsieto, proinflammatorinen tila herkistäen kr.kivulle)
- Nuori aikuisikä
- Sairauslomaan ja –eläkkeeseen liittyvät syyt
- Perinnöllinen alttius
- Huonosti toimiva kipua jarruttava järjestelmä (CPM=DNIC)

## Leikkauksen aikaiset tekijät

- Hermovauriolle altistava leikkaustekniikka
- Kudoksen hapenpuute
- Pro-inflammatorinen tila

## Leikkauksen jälkeiset tekijät

- Akuutti kipu (kohtalainen tai vaikea), hyperalgesia
- Leikkausalueen sädehoito
- Hermotoksinen sytostaattihoito
- Tuntohäiriöt leikkauksen jälkeen
- Kirurgiset komplikaatiot (infektio, hematooma, serooma)
- Uusintaleikkaus
- Psykologinen haavoittuvuus, ahdistus

# RISKIPOTILAIDEN TUNNISTUS

- ak. ja kr. kipua ENNEN LEIKKAUSTA ennustavat
  - kipukynnyksen ja tuntoaistin mittaukset (lämpö-, paine- ja sähköärsytys, QST) (Abrishami, Anaesthesiology 2011)



- medianushermon sähköärsytys (Pain Matcher®)



(Stener-Victorin, Anesth Analg 2002; Nielsen, AAS 2007; Lundblad, J Bone Joint Surg 2008)

**EPÄKÄYTÄNNÖLLISIÄ...**

# CPM

(Yarnitsky 2008, 2010)

(conditioned pain modulation =DNIC= diffuse noxious inhibitory control)

- kuvaa kipua estävän, aivoista laskevan jarrujärjestelmän toimintaa
  - "kipu estää kipua": kivuliaan stimulaation aikana tai juuri ennen sitä (test stimulus) tuodaan mukaan toinen kivulias ärsyke eri puolelle kehoa (conditioning stimulus)
    - jos yksilön kivun modulaatio laskevien inhiboivien ratojen kautta toimii, alkuperäinen kipu vähenee
    - jos testistimuluksen aiheuttama kipu ei vähene, yksilön kipua moduloivassa järjestelmässä on jotain vikaa → riski krooniselle kivulle
- \* mm.fibromyalgia



# RISKIPOTILAIDEN TUNNISTUS

- PSYKOLOGISET TEKIJÄT ENNEN LEIKKAUSTA

- \* potilaan odotukset, katastrofointi, ahdistus

- Peter Pan, Anesthesiology 2013:

- “3 pientä kysymystä” ennen leikkausta ennusti voimakasta akuuttia kipua sektion jälkeen (kr.kivun suurimpia riskitekijöitä!) ->

1. ahdistus (VAS 0-100)

2. pot.odotus leikkauksen jälkeisestä kivusta (VAS 0-100)

3. pot.odottama postop.kipulääkkeiden kulutus (0-5)

- \* ahdistusseulat (GAD-7, vie n.5min)

# RISKIPOTILAIDEN TUNNISTUS

## • LEIKKAUKSEN JÄLKEEN

- tuntehäiriöt  
(hyperalgesia, allodynia)

- "yskimistesti" (Tiippana 2014)

\* peruskipu levossa (NRS 0-10)

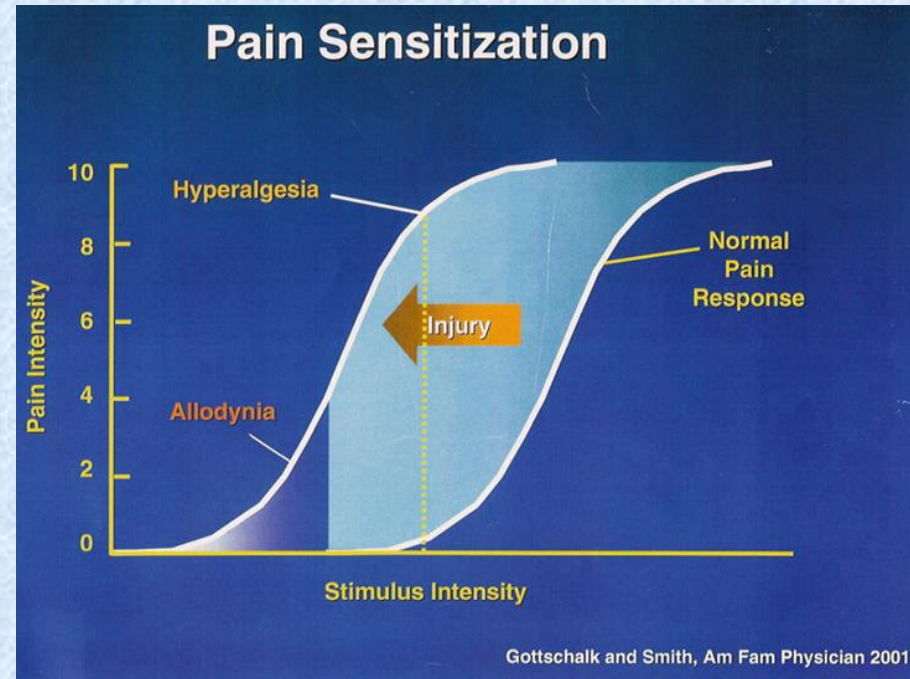
\* yskii -> ilmoittaa kun kipu palaa  
perustasolle -> aika sekkarista

\* mittaa hyperalgesiaa, ainoa kr.kipeällä potilaalla yskimiskipu >30sek

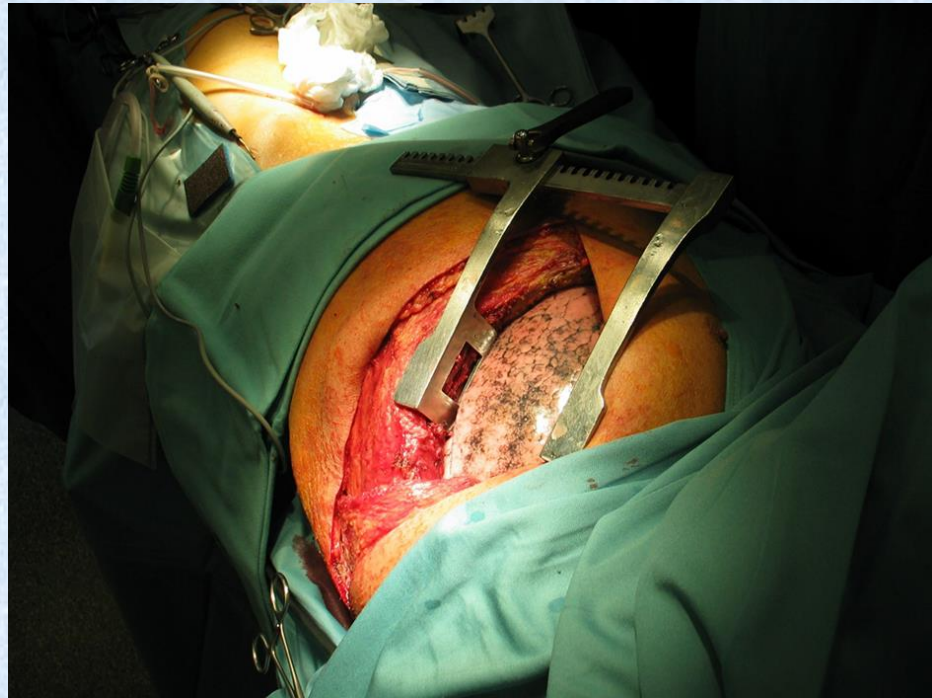
\* ei ole validoitu, kannattaisiko??

- suurempi kipulääkekulutus postoperatiivisesti

(Katz 1996, Perttunen 1999, Tiippana 2003, Gottschalk 2008, Steegers 2008, Wildgaard 2009)



# VOIDAANKO KIVUN HOITOMENETELMILLÄ ESTÄÄ KROONISTUMINEN?



- TEA saattaa estää kr.torakotomiakipua, ei väliä aloitusajalla (Katz 1996, Gottschalk 2006, Khelemsky 2012)
- remifentaniili ilman TEAa altistaa kr.kivulle (OIH) (Salengros 2010)

# OIH

(Kim SH, Front Pharmacol 2014)

- paradoksaalisesti kipu ↑ opioidin annon seurauksena
- opioidien aiheuttama kipujärjestelmän herkistyminen
  - \* NMDA-reseptorin aktivaatio, laskeva kipuinhibitio ↓
  - \* voi aiheuttaa kroonista kipua
- lisääntyy opioidiannosta nostamalla, korjaantuu lopettamalla opioidi tai vähentämällä sen annosta
- esto:
  - \* ketamiini (Lee 2011, Low 2012, Ramasubbu 2011, Joly 2005, Bertil 2009 ),
  - \* gabapentinoideit (Lee 2013)
  - \* dexmedetomidini (Lee 2013)

# VOIDAANKO KIVUN HOITOMENETELMILLÄ ESTÄÄ KROONISTUMINEN?

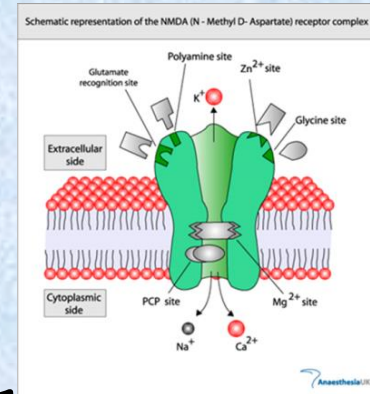
## ◆ MUUT PUUDUTUKSET:

- lumbaalinen epiduraali amputaatioissa: ei näyttöä aavesäryn estossa (Halbert 2002, Gehling 2003: NNT 5.8), AK-hoito voi estää epid.laiton
- perineuraalinen puudutuskatetri aavesäryn estossa: ei näyttöä (Pinzur 1996, Nikolajsen 1997, Lambert 2001, Halbert 2002)
- paravertebraalikatetri (PVB) rintasyöpäleikkauksen jälkeen estää kr.kipua (Kairaluoma 2006, Ibarra 2011)

# VOIDAANKO KIVUN HOITOMENETELMILLÄ ESTÄÄ KROONISTUMINEN?

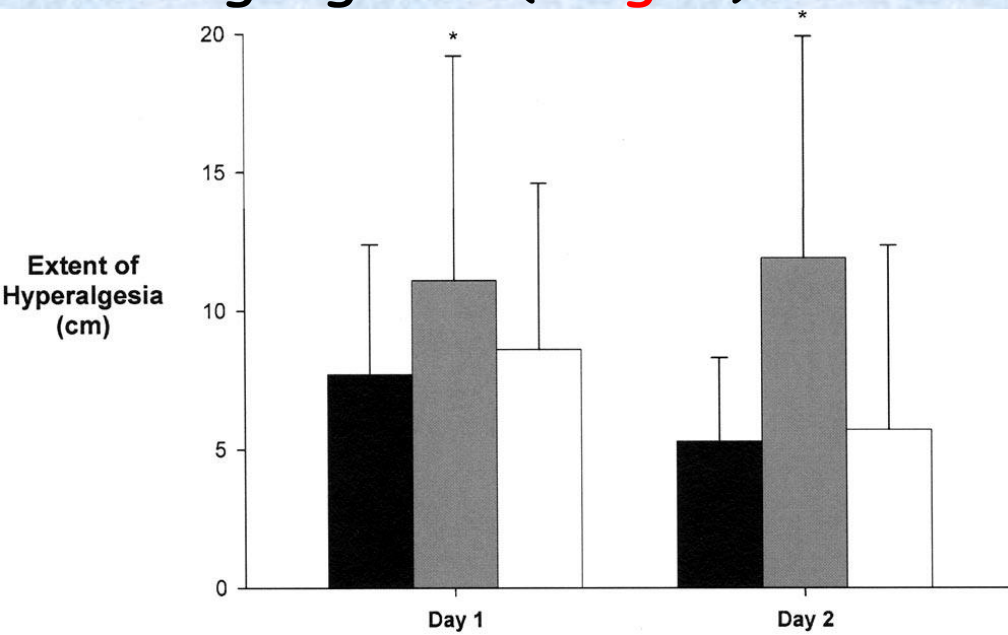
## • KETAMIINI

- voimakas kipu → NMDA-reseptorin aktivaatio  
→ selkäytimen takajuurineuronien yliaktiivisuus  
→ sentraalinen sensitisaatio, "kipumuisti" → ketamiini estää NMDA-reseptorin aktivaation, antihyperalgeettinen
- lisäksi: monoamiini (NA, 5HT, dopa) - ja opioidireseptorit, anti-inflammatorinen (makrofagit, leuk), vaimentaa cortex & thalamus, stimuloi limbistä järjestelmää...
- kr.kivun esto 😊: rektum-ca (De Kock 2001), selän luudutus (Loftus 2010)

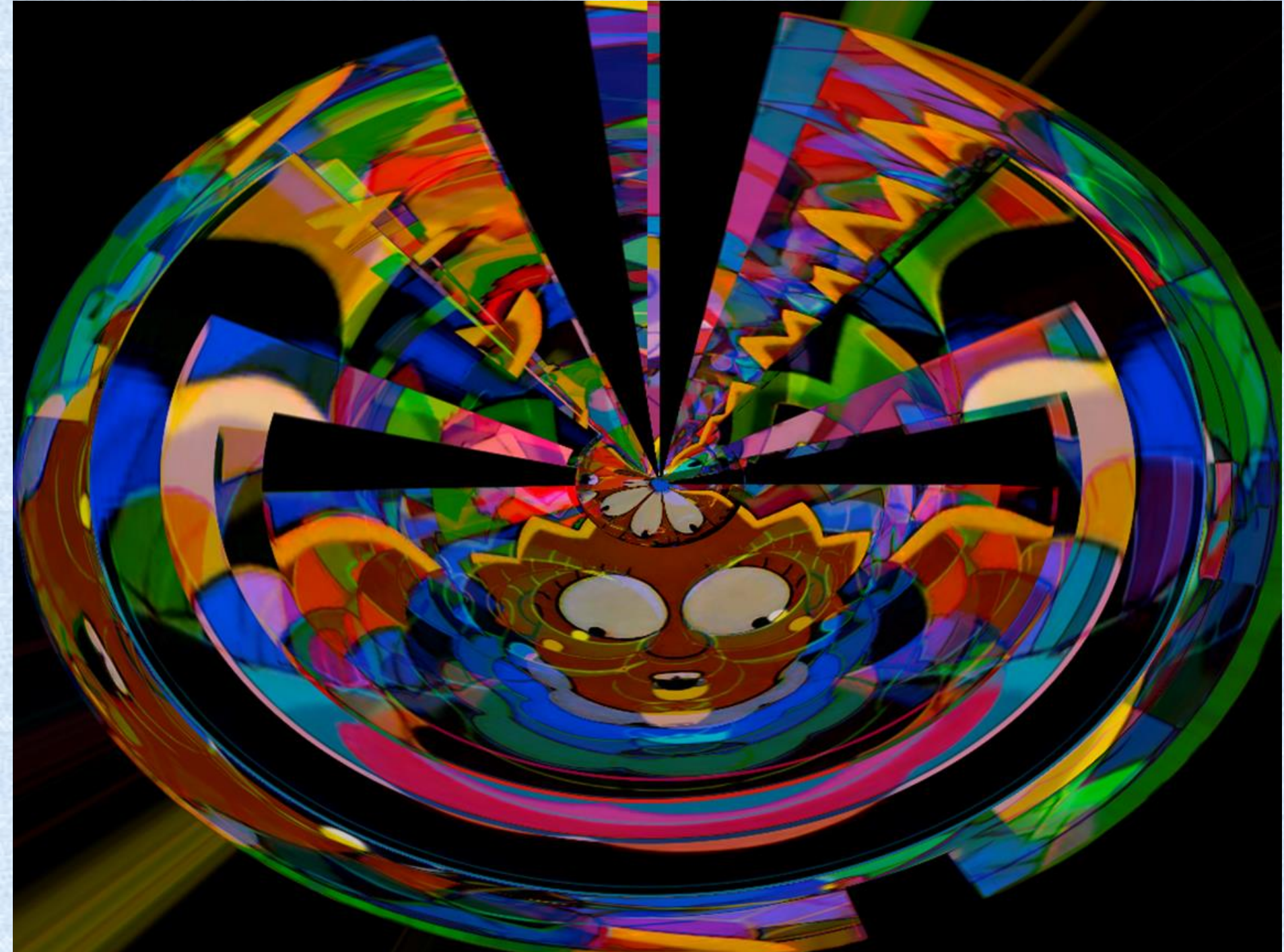


# Ketamiini ja OIH

- ◆ Major abdominal surgery (3,5h) (Joly 2005, Anesthesiology)
  - 1) pieniannos remifentaniili 0,05ug/kg/min (=Ultiva 4ml/h)
  - 2) suuriannos remifentaniili 0,4ug/kg/min (=Ultiva 34ml/h)
  - 3) suuriannos remifentaniili + ketamiini 0,5mg/kg (35mg) ennen viiltoa + 5ug/kg/min (21mg/h) ad haavan sulku, sitten 2ug/kg/min (8mg/h) ad 48h



- sekundaarinen hyperalgesia ja allodynia haavan vieressä sekä morfiinin kulutus postop. 48h ↑↑ suuriannos-remi -ryhmässä vs muut ryhmät
- iso annos remifent. aiheuttaa OIH, ketamiini estää
- iv-kertabolus 0,5-1mg/kg (35-70mg) ennen remifent.aloitusta ok OIH estossa (Bertil 2009)





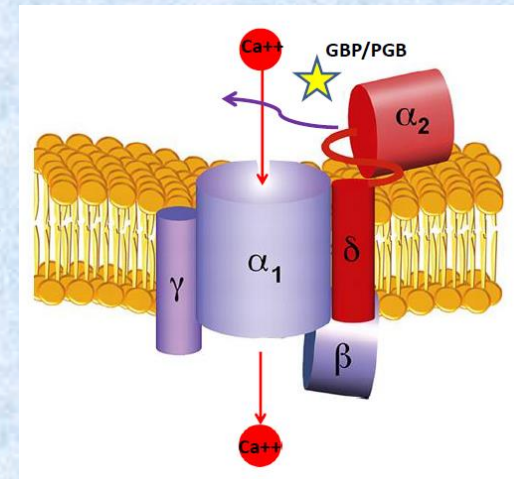
# VOIDAANKO KIVUN HOITOMENETELMIL- LÄ ESTÄÄ KROONISTUMINEN?

## • GABAPENTINOIDIT (GBP, PGB) (Tiippana 2007, Weinbroum 2012)

- sitoutuvat jänniteherkkään  $Ca^{++}$  -kanavaan keskushermostossa →  $Ca^{++}$  virtaus kanavien läpi estyy → kivun välittäjäaineiden vapautuminen kipuradassa estyy

- sitoutumispaikkoja up-reguloituu lisää ison kudotrauman yhteydessä (neuronien yliherkkyystila): **mitä isompi trauma, sitä tehokkaampia !**

- synaptogeneesiin esto CNS, glutamaatti ↓, NMDA-reseptorin akt. ↓, Na-kanavat ↓, K-kanavat ↑, inhibitorinen GABA-vaikutus voi ↑



# GABAPENTINOIDIT jatkuu...

- ☺ estävät hyperalgesiaa, sentr.sensitisaatiota ja neuropaattista kipua → vähentääkö kr.kipua riskileikkauksissa joissa hermovaurioita (torakotomia, mastektomia, amputaatio, nivustyrä, selkä)?
- ☺ Clarke 2012 review:
  - **GBP** 4/8 tutkimuksesta esti kr.kipua (preop. 1200mg+ postop. useita päiviä)
  - **PGB** 3/3 tutkimuksesta ☺
    - \*diskus, polviprot: 300mg esil + 25-150mgx2/vrk 2-14pvää
    - \*vanhusten CABG: 150mg esil + 75mgx2/vrk 5 pvää
- ☺ Mishriky 2014 review: estää kr.neuropaattista kipua
- ☺ Schmidt 2013: PGB 300mg / GBP 1200mg leikk. ed. iltana tai  $\geq$  2h ennen leikkausta, jatkuen n. 2vkoa postoperatiivisesti (PGB 150mgx2 / GBP 600mgx3)

# SENTRAALINEN SENSITISAATIO SUBAKUUTISSA VAIHEESSA

◆ *Subakuutti vaihe 4-6 vkoa postop.*

- nosiseptiivinen prosessi ja plastiset muutokset jatkuu ("kipumuisti lujittuu")

- huonosti tutkittu vaihe

\* nivustyrä, kosmeettinen rintakirurgia: nosiseptiivinen + neuropaattinen kipu kotona ↑ (Romundstad 2006, Aasvang 2010)

\* torakotomiassa neuropaattista kipua 8% heti leikkauksen jälkeen mutta 22% 3kk (Searle 2009)

- kr.kivun estossa pitäisi multimodaalinen kivunhoito ulottaa subakuuttiin vaiheeseen ! **APS-JÄLKIPKL**

# LEIKKAUSKIVUN HOITOPOLKU

## Preoperatiivinen

- Tunnistaa ne potilaat, joilla riski voimakkaaseen akuuttiin ja kr. kipuun
- SCREENING-kysely kotiin etukäteen, riskitekijöiden pisteytys??

PREOP.KLINIKKA/  
LEIKO ?

## Perioperat.

- Akuutin postop. kivun hoitoprotokollat
- Riskipotilaiden yksilöllinen, multimodaalinen ja invasiivinen kivun hoito

APS-TIIMIT  
KONSULTOIVAT

## Postop.kotona

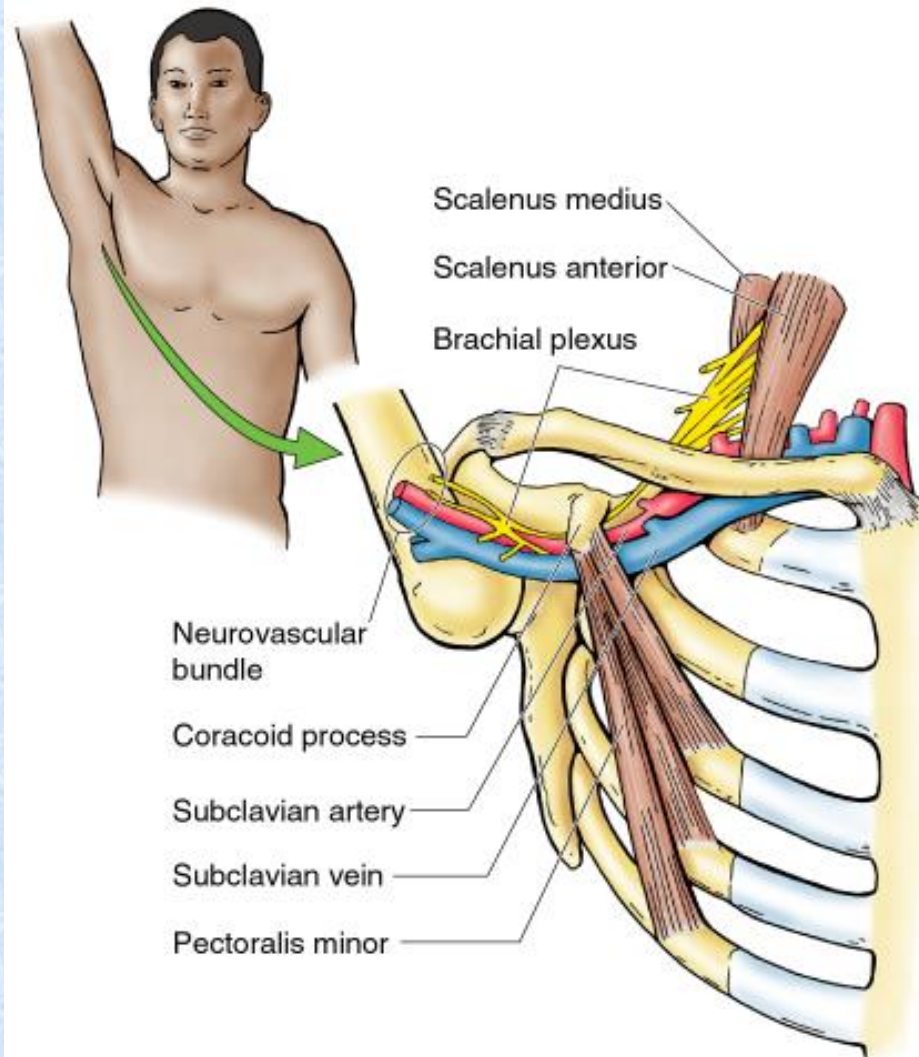
- Kipulääkkeiden alasajo
- Riskipotilaiden seuranta
- Palaute APS:lle pot. pärjäämisestä kotona → kivunhoidon kehittäminen

APS-JÄLKIPKL/  
KIRURGIT/  
PERUSTERV.  
HUOLTO?

# POTILASTAPPAUS: TOS (thoracic outlet syndrome)

- 23v nainen, BMI 35, fibromyalgia, migreeni, colon irritable
- subclavia-trombin takia nyt todettu TOS
- aiemmin toiselta puolelta leikattu TOS neuropaattisen kivun takia 2v sitten, sen jälkeen kipuja 2kk ja vieläkin vähän

6.86. Compression of the neurovascular bundle in the axilla.



# POTILASTAPAUS: TOS (thoracic outlet syndrome)

- sairaalaan tullessa jännittää leikkausta, katastrofointia ("edellinen leikkaus oli ihan kauhea"), esilääkkeenä Diapam 10mg po
- VATS l.dx
- propofoli-remifentaniili -infuusiot, lopuksi Oxanest 4mg iv, kerta-annos ketorolaakkia ja kirurgin laittamat kerta-ic-puudutukset



# POTILASTAPPAUS: TOS (thoracic<sup>(3)</sup> outlet syndrome)

- heräämössä runsas oksikodonin kulutus, voimakkaat säteilykivut yläraajassa sormiin asti
- NSAID ei käytetty tromboositaipumuksen ja AK-hoidon takia, kipuun: Panadol 1gx3, Tramal 100mgx3, tarv.Oxynorm 10-15mg po
- vuodeosastolla tarvittiin Ketanest-S liuosta po 25mg x3 voimakkaisiin hermokipuihin oksikodonin ym. lisäksi, aloitettiin Lyrica 150mgx2 listalle
- dreenerien poistonkin jälkeen poikkeava tuntostatus dr.aukoilla ja koko yläraajassa (allodynia puserosta)

# POTILASTAPAUS: TOS (thoracic outlet syndrome)

- kotiutuslääkitys: Panadol 1gx3, Tramal 100mgx3 ohjeena vähentää asteittain, Lyrica 150mgx2
- APS-jälkipkl: Lyricaa nostettiin asteittain ad 300mgx2, Tramalin tilalle Tradolan ret 150mgx2, tarv. Tramal 50mg x1-2
- TNS, kipupsykologi
- ENMG: medianuspainotteinen hermovaurio axill.plexuksessa
- 6kk kuluttua Tramal lopetettu, Lyricaa päästy asteittain vähentämään, Noritren 50mg iltaisin, kipu lieventynyt mutta edelleen olemassa



# MIKÄ MENI PIELEEN?

## Leikkausta edeltävät tekijät

- Kipu leikkausalueella (kohtalainen/vaikea), kestänyt yli 1kk
- Kipu muualla kuin leikkausalueella ennen leikkausta
- Uusintaleikkaus
- Psykologiset tekijät (esim. katastrofointi, ahdistus)
- Naissukupuoli
- Lihavuus (riski hermovaurioon leikkauksen aikana, heikentynyt glukosinsieto, proinflammatorinen tila herkistäen kr.kivulle)
- Nuori aikuisikä
- Sairauslomaan ja –eläkkeeseen liittyvät syyt
- Perinnöllinen alttius
- Huonosti toimiva kipua jarruttava järjestelmä (CPM=DNIC)

## Leikkauksen aikaiset tekijät

- Hermovauriolle altistava leikkaustekniikka
- Kudoksen hapenpuute
- Pro-inflammatorinen tila

## Leikkauksen jälkeiset tekijät

- Akuutti kipu (kohtalainen tai vaikea), hyperalgesia
- Leikkausalueen sädehoito
- Hermotoksinen sytostaattihoido
- Tuntohäiriöt leikkauksen jälkeen
- Kirurgiset komplikaatiot (infektio, hematooma, serooma)
- Uusintaleikkaus
- Psykologinen haavoittuvuus, ahdistus



©Oligo \* illustrationsOf.com/45353

# MITÄ OLISI VOINUT TEHDÄ TOISIN?

## - ENNEN LEIKKAUSTA:

- \* ongelmallisen ak. ja kr. kivun riskipotilaan tunnistaminen
- \* potilaan kanssa keskustelu, kivunhoitosuunnitelma
- \* multimodaalinen kivunhoito: pregabaliini esilääkkeenä  
esim. 200-300mg 2h ennen leikkausta

## - LEIKKAUKSEN AIKANA:

- \* pitkävaik. opioidi (Fentanyl-bolukset) remifentaniilin lisänä?
- \* S-ketamiini bolus + infuusio OIH estoon
- \* deksametasoni kivun, turvotuksen ja PONV estoon

## - LEIKKAUKSEN JÄLKEEN:

- \* Lyrica ja subakuutin vaiheen seuranta OK!