

Gabapentiinin mahdollinen rooli leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa

Michael Rorarius ja Susanna Mennander

Gabapentiini on antiepileptinen lääke, jota on käytetty myös kroonisen kivun hoidossa hyvällä menestyksellä. Viime aikoina on tullut lisääntyvässä määrin viitteitä gabapentiinin mahdollisesta roolista akuutin kivun modulaatiossa eläin- ja vapaaehtoiskeissa. Alustavat tulokset gabapentiinin tehosta leikkauksen jälkeisessä kivun hoidossa ovat rohkaisevia.

Leikkauksen aiheuttama kudosisvaurio aktivoi sekä biokemiallisia että hermoston välittäjäainesynteesejä. Perinteinen kivunhoito opioideilla kohdistuu vain keskushermostoon. Kivunhoidon optimoimiseksi ja sivuvaikutusten minimoimiseksi sekä postoperatiivisen toipumisen nopeuttamiseksi tarvitaan uusia kipulääkkeitä ja uusia kipulääkekombinaatioita. Gabapentiini saattaisi olla uusi aine kipulääkearsenaalissamme.

Gabapentiini on alunperin kehitetty antiepileptiseksi lääkkeeksi, jonka kemiallinen rakenne muistuttaa keskushermoston välittäjäainetta, gammaaminovoihappoa (GABA). Ensimmäisten tutkimusten mukaan sillä on vain hyvin heikko vaikutus GABA_A- ja GABA_B-reseptoreihin, mutta äskettäin on havaittu, että se vaikuttaa kuitenkin selektiivisesti määrättyissä GABA-reseptoreissa (GABA_{AB1a-B2}). Gabapentiinillä on ilmeisesti myös jonkin verran interaktioita NMDA-reseptoreiden kanssa. Lisäksi gabapentiini estää substanssi P:n neurotransmission. Viimeisten tietojen mukaan gabapentiini sitoutuu ”voltage-dependent” Ca²⁺ kanavien alfa₂delta alayksiköihin. Vaikka tämä näyttää olevan erittäin tärkeä vaikutusmekanismi, se ei ole ainoa, koska mm. Mg²⁺ ei pysty eliminoimaan gabapentiinin analgeettista vaikutusta.

Suun kautta annosteltu gabapentiini saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 2–3 tunnin kuluessa. Plasman gabapentiinin pitoisuus ei nouse lineaarisesti annosta nostettaessa, koska suuremmat annok-

set imeytyvät huonommin. Normaaleilla kliinisillä annoksilla, 300–1200 mg/vrk, biologinen hyötyosuus muuttuu kuitenkin vain 10 %. Gabapentiini ei sitoudu plasman proteiineihin. Gabapentiini läpäisee veri-aivoesteen ja sen pitoisuus aivoissa on lähes yhtä suuri kuin veressä. Gabapentiini ei metaboloitu vaan se erittyy sellaisenaan munuaisten kautta. Terveillä potilailla gabapentiinin puoliintumisaika (T_{1/2}) plasmassa on 5–7 tuntia. Gabapentiinin puhdistuma plasmasta pienenee vanhuksilla iän mukana heikkenevän munuaistoiminnan vuoksi. Koska gabapentiini ei sitoudu plasman proteiineihin eikä se metaboloitu, sillä ei ole merkittäviä interaktioita muiden lääkkeiden kanssa. Tavallisimpia sivuvaikutuksia ovat uneliaisuus (20 %), huimaus (18 %), ataksia (13 %) ja voimattomuus (11 %). Muina harvinaisempina sivuvaikutuksina on kuvattu nystagmista, päänsärkyä, käsien vapinaa, kaksoiskuvia ja pahoinvointia. Sivuvaikutukset ovat pääsääntöisesti lieviä.

Kliinisissä ja kokeellisissa tutkimuksissa gabapentiini on osoittautunut tehokkaaksi neuropaattisen kivun hoidossa. Jo vuodesta 1997 lähtien on leikkauksen jälkeistä kiputilannetta imitoivissa eläinmalleissa saatu lisääntyvässä määrin viitteitä siitä, että gabapentiini vaikuttaa myös analgeettisesti inflammatorisen kivun hoidossa. Gabapentiinillä on ollut tulehduksen jälkeistä hyperalgesiaa lievittävä vaikutus. Yksi etukäteen annettu annos gabapentiiniä esti rotilla hyperalgesian (NMDA-välitteinen) ja allo-

dynian (AMPA- ja metabotrooppisen reseptorin välittämä) kahden päivän ajaksi, mutta yksi tunti intervention jälkeen annettu annos esti hyperalgesiaa vain kolme tuntia. Samoihin tuloksiin tuli myös Tony Yaksh työryhmineen: Intratekaalisesti annettu gabapentiini ennen formaliinin injektioita rotan takajalan jalkapohjaan vaimensi rotan tyypillistä kipukäyttäytymistä (injektiokohdan nuoleminen, takajalan varominen), mutta gabapentiinillä ei ollut vaikutusta formaliini-injektion jälkeen annettuna. Intratekaalisesti annosteltu gabapentiini vähensi rotan jalkaan tehdyn viiltohaavan viereisiä kudoksia sensitiisoivaa vaikutusta. Kaikissa yllä mainituissa malleissa gabapentiini annettiin systeemisesti tai sentraalisesti. Koe-eläinmallissa on äskettäin havaittu, että gabapentiinillä on myös perifeerinen antinosiseptiivinen vaikutus intra-artikulaarisesti annettuna. Mainittakoon tässä yhteydessä, että gabapentiini ei vaimenna koe-eläinten kipuvastetta ohimenevissä kipumalleissa kuten ”tail-flick”-testissä.

Vapaaehtoisilla koehenkilöillä on tähän mennessä tehty muutamia kokeita, joissa yritettiin selvittää gabapentiinin mahdollista roolia akuuteissa kipumalleissa. 600 mg:lla gabapentiiniä suun kautta annosteltuna oli samankaltainen vaikutus kylmänsietotestissä kuin plasebolla, mutta morfiinin (60 mg:n depottabletti) kanssa yhdistettynä gabapentiinillä saatiin melkein 100 % parempia tuloksia aikaan kuin yksin morfiinilla. Kun käytettiin hyperalgesiamallia, jossa indusoiattiin neuronaaalinen sensitisatio kapsaisiinilla ja mitattiin sekundaarisen hyperalgesia-alueen laajuutta von Freyn siimala ja pehmeällä harjalla, havaittiin, että 1200 mg gabapentiiniä vaimensi sekundaarisen hyperalgesiaavasteen noin 70-prosenttisesti. Lisäksi samassa testissä sama annos gabapentiiniä esti sekundaarisen hyperalgesian kehittymisen. Normaalisissa (= ei-sensitoidussa) ihossa gabapentiini ei vaikuttanut termiseen kipukynnykseen. Näistä tuloksista voitiin päätellä, että gabapentiini voisi olla tehokas aine myös akuuteissa kiputilanteissa, joihin hermoston herkistymisen (sensitisatio) on kytkeytynyt, kuten leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Lisäksi gabapentiinillä voisi olla myös kroonista kipua estävää vaikutusta.

Leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon liittyviä tutkimuksia on vain vähän. Tähän mennessä on julkaistu vain kaksi artikkelia, joissa molemmissa käytettiin rintasyöpäleikkauksen jälkeistä kipua hoitomallina. Ensimmäisessä julkaistussa työssä käytettiin gabapentiiniä 1200 mg yhtä tuntia ennen leikkausta suun kautta annettuna. Leikkauksen jälkeinen seuranta-aika oli vain 4 tuntia. Sinä aikana morfiinin kulutus oli gabapentiiniryhmässä vajaa 50 % pie-

nempi kuin kontrolliryhmässä (15 mg, 25–75 CI: 10–19 mg versus 29 mg, 21–33 mg). Kivun voimakkuus VAS-asteikolla levossa oli samaa luokkaa molemmissa ryhmissä (2 tuntia leikkauksen jälkeen: VAS (0–100 mm) 19 (10–43) mm versus 33 (23–44) mm, 4 tuntia: 7 (1–18) mm versus 12 (9–30) mm). Kivun voimakkuus mobilisaatiossa oli kuitenkin merkitsevästi heikompi vera-ryhmässä kontrolliryhmään verrattuna (2 t postop: 22 (10–38) mm versus 41 (31–59) mm, 4 t postop: 9 (3–34) mm versus 31 (12–40) mm). Leikkauksen jälkeisten sivuvaikutusten insidenssissä ja voimakkuudessa eroja ryhmien välillä ei havaittu. Valitettavasti tutkijat eivät arvioineet gabapentiinin sivuvaikutuksia ennen leikkausta ja lopettivat seurannan jo 4 tuntia leikkauksen loppumisen jälkeen. Näin ei voitu arvioida, kuinka kauan gabapentiinin analgeettinen vaikutus kestää.

Toisessa tutkimuksessa aloitettiin gabapentiinin anto jo leikkausta edeltävänä päivänä, mutta pienemmällä kerta-annoksella eli 400 mg kolmesti päivässä. Lääkitystä jatkettiin kymmenenteen leikkauksen jälkeiseen päivään asti. Tässä tutkimuksessa ei havaittu eroja ryhmien välillä ensimmäisen 24 postoperatiivisen tunnin aikana seuraavissa muutujissa: kivun voimakkuus levossa, kivun voimakkuus mobilisaatiossa ja kipulääkityksen tarve. Kivun voimakkuus mobilisaatiossa oli kuitenkin seuraavina päivinä (päivät 2–5) merkitsevästi alhaisempi gabapentiiniryhmässä kuin kontrolliryhmässä. Kolme kuukautta leikkauksen jälkeen kroonisen kivun insidenssi oli samaa luokkaa molemmissa ryhmissä: silloin vain yksi 22:sta gabapentiiniä saaneesta potilaasta valitti polttavaa kipua ja seitsemän 24:stä kontrolliryhmän potilaasta.

Omissa tutkimuksissamme (gabapentiini 1200 mg kerta-annoksena ennen anestesian induktiota per os annettuna, vaginaalinen hysterektomia, seuranta-aika ad 20 t leikkauksen jälkeen) olemme havainneet, että gabapentiini vähensi leikkauksen jälkeistä kipulääkkeen tarvetta (PCA, fentanyl 50 µg) noin 35 %:lla. Kivun voimakkuudessa mobilisaation aikana oli eroa gabapentiiniryhmän hyväksi vain kahden ensimmäisen leikkauksen jälkeisen tunnin aikana. Sivuvaikutukset olivat molemmissa ryhmissä sekä ennen, että jälkeen leikkauksen samaa luokkaa. Huomasimme lisäksi, että gabapentiiniryhmän potilailla oli selvästi vähemmän pahoinvointia kuin kontrolliryhmän potilailla. Lisäksi pahoinvointista potilaista vera-ryhmässä oksensi selvästi harvempi kuin kontrolliryhmässä: (8 t: 2/38 potilasta versus 14/37 potilasta; 20 t: 5/38 versus 17/37 potilasta). Tähän ilmiöön on kaksi mahdollista selitystä: 1. Vä-

hentynyt fentanyylin kulutus vähentää myös fentanyylin indusoimaa PONV:a. 2. Gabapentiinillä on antiemeettinen vaikutus: substanssi P:llä on pahoinvointia ja oksentelua aiheuttava vaikutus ja kuten aikaisemmin mainittiin, gabapentiini estää substanssi P:n vapautumista. Alustavien tutkimusten perusteella näyttää myös siltä, että gabapentiini helpottaa kemoterapian aiheuttamaa pahoinvointia jopa niin, että osalla potilasta pahoinvointi on mennyt kokonaan ohi.

Yhteenvetona voidaan todeta, että gabapentiini on hyvin kiinnostava uusi lääke arsenaalissamme leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa ja ehkäisyssä. Gabapentiini mahdollisesti myös ehkäisee akuutin kivun kroonistumisen, mikä on lisääntyvä ongelma. Kuitenkin tarvitaan vielä lisätutkimuksia, joissa on selvitettävä, mikä on sopivin annos, annoste-

lun ajankohta, kuinka kauan gabapentiinin annostelua on jatkettava ja onko gabapentiinin sivuvaikutusprofiili turvallinen anestesian yhteydessä. □

Kirjallisuusviitteet on saatavissa artikkelin kirjoittajilta.

Michael Rorarius

dos, oyl

michael.rorarius@pshp.fi

Susanna Mennander

evl

susanna.mennander@pshp.fi

Anestesian ja tehohoidon yksikkö, TAYS



Erikki Saarela