

Linda Helenius

LT, erikoislääkäri
Totek, Tyks
linda.helenius@tyks.fi

Pregabaliini ei vähennä välitöntä selkäleikkauksen jälkeistä kipua lapsilla

Linda Helenius

13.12.2019 Turun Yliopisto

Vastaväittäjä

Professori Klaus Olkkola, Helsingin yliopisto

Kustos

Apulaisprofessori Teijo Saari, Turun yliopisto

Esitarkastajat

Dosentti Vesa Kontinen, Helsingin yliopisto
Dosentti Marko Neva, Tampereen yliopisto

► Selän luudutusleikkaus on yksi tavallisimmista suurta kirurgiaa vaativista toimenpiteistä lapsilla ja nuorilla. Suuri kirurginen avaus ja laaja kudusvaurio voivat tehdä leikkauksen jälkeisestä kivunhoidosta haastavaa ja multimodaalinen kivunhoito on usein tarpeellista.

Pregabaliini on gabapentinoideihin kuuluva lääke, joka on alun perin kehitetty epilepsian hoitoon. Sillä on todettu myös kipua lievittäviä ja hermoja suojaavia ominaisuuksia, ja lääkkeen käyttö ennaltaehkäisevässä kivunhoidossa on lisääntynyt maailmalla. Aikuispotilailla pregabaliini on vähentänyt opioidien tarvetta ja kipua selkäleikkausten jälkeen (1,2). Sen sijaan lapsilla ja nuorilla tämän lääkeryhmän vaikutuksista leikkauksen jälkeiseen kipuun ja opioidikulutukseen on tehty vain muutama tutkimus, joista saadut tulokset ovat ristiriitaisia. Mayellin ja kumppaneiden tekemässä tutkimuksessa, jossa gabapentiini annettiin kertalääkkeenä tunti ennen skolioosileikkausta, ei saatu merkittävää laskua postoperatiiviseen opioidikulutukseen (3). Toisessa tutkimuksessa annettiin gabapentiinia esilääkkeenä ennen skolioosileikkausta ja sen lisäksi viisi päivää leikkauksen jälkeen. Tuloksena raportoitiin merkittävä opioidikulutuksen

vähentyminen kahden ensimmäisen postoperatiivisen päivän aikana (4). Neuromonitorointi on nykyään tärkeä osa skolioosikirurgiaa, ja anestesia tai muu lääkitys ei saisi vaikuttaa mittaus-tuloksiin (5). Pregabaliinin vaikutusta neurofysiologisiin mittauksiin ei ole aiemmin tutkittu.

Perinteinen näkemys on ollut, ettei lapsen skolioosi aiheuta selkäkipua. Tuoremmat tutkimukset kuitenkin viittaavat siihen, että selän epäsymmetria ja skolioosi ovat selkävaurion riskitekijöitä (6–9). Selkävaurion esiintymistä ennen leikkausta idiopaattista skolioosia sairastavilla

>>

Väitöskirja

Pain Management in Pediatric Spinal Surgery

Osatyöt

- I Helenius L, Puhakka A, Manner T, Pajulo O, Helenius I. Preoperative pregabalin has no effect on intraoperative neurophysiological monitoring in adolescents undergoing posterior spinal fusion for spinal deformities: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur Spine J* 2018; 27:298-304.
- II Helenius L, Oksanen H, Lastikka M, Pajulo O, Löyttyniemi E, Manner T, Helenius I. Preemptive Pregabalin in Children and Adolescents Undergoing Posterior Instrumented Spinal Fusion. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2019 November 20, published ahead of print.
- III Helenius L, Diarbakerli E, Grauers A, Lastikka M, Oksanen H, Pajulo O, Löyttyniemi E, Manner T, Gerdhem P, MD, Helenius I. Back Pain and Quality of Life after Surgical Treatment for Adolescent Idiopathic Scoliosis at 5-year Follow-up. Comparison with Healthy Controls and Patients with Untreated Idiopathic Scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2019; 101:1460-1466.
- IV Keskinen H, Helenius L, Pajulo O, Helenius IJ. Postoperative urinary retention or difficulties to empty the bladder in young patients undergoing posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Surg* 2018; 53:1542-1546.

potilailla on tutkittu hyvin vähän. Pitkittyneen leikkauksen jälkeisen kivun esiintymistä raportoivia tutkimuksia on lapsilla vieläkin vähemmän.

Tavoitteet

Väitöskirjatutkimuksen tavoitteet olivat:

1. Arvioida pregabaliinin vaikutusta leikkauksenaikaisiin neurofysiologisiin mittauksiin.
2. Mitata pregabaliinin vaikutusta välittömään leikkauksen jälkeiseen kipuun ja opioidikulutukseen selän luudutusleikkauksen jälkeen lapsilla ja nuorilla.
3. Arvioida selkäkivun esiintyvyyttä skolioosia sairastavilla lapsilla ja nuorilla ja määrittää pitkäkestoisen selkäkivun esiintyvyyttä viisi vuotta idiopaattisen skolioosin takia tehdyn selän luudutusleikkauksen jälkeen tässä ikäryhmässä.
4. Määrittää leikkauksen jälkeisen virtsaamisongelmien esiintyvyyttä lapsilla ja nuorilla selän luudutusleikkauksen jälkeen.

Aineisto ja menetelmät

Osatöiden I ja II tutkimusaineisto on kerätty satunnaistetulla, kaksois-sokkoutetulla, lumekontrolloidulla tutkimusasetelmalla. Tutkimuksessa 64 idiopaattisen skolioosin, suurias- teisen spondylolisteetin tai Sheuermannin kyfoosin takia posterioriseen selkäleikkaukseen tulevaa, iältään 10–21-vuotiasta, perustervettä (ASA I–II) lasta ja nuorta satunnaistettiin joko lumelääke- tai pregabaliiniryhmään. Pregabaliiniryhmä sai leikkau- sta edeltävänä iltana ja leikkauksen jälkeen kahdesti vuorokaudessa viiden päivän ajan pregabaliinia 2 mg/kg lähimpään 25 milligrammaan pyöristettynä. Plaseboryhmä sai saman määrän samankaltaisia lumelääketabletteja samana ajankohtana.

Potilaiden perioperatiivinen hoito oli vakioitu ja ainoa ero ryhmien välillä oli pregabaliinin käyttö. Kaikkien tutkittavien hyvä postoperatiivinen kivunhoito varmistettiin PCA-laitteella annosteltavalla oksikodonilla. Kipu arvioitiin ja mitattiin VAS-asteikolla. Potilailta seurattiin ja kirjattiin kivun lisäksi vitaalielintoimintoja, opioidilääkityksen sivuvaikutuksien esiintymistä ja sedaation astetta.



Kuva 1. Yhteiskuvassa arvoisa vastaväittäjä professori Klaus Olkkola, kustos apulais- professori Teijo Saari ja väittelijä Linda Helenius. Kuva Suvi Lähteenmäki, 2019.

Ensimmäisten 30 potilaan kohdal- la kerättiin myös leikkauksenaikaisia neurofysiologisia tietoja ja saatu data analysoitiin. Todettiin, ettei prega- baliini vaikuta neurofysiologisten mittausten luotettavuuteen, joten tutkimusta voitiin jatkaa suunnitel- lusti.

Osatyöhön III tutkimusaineisto kerättiin etenevästi Tyksissä vuosien 2009–2013 aikana idiopaattisen skolioosin vuoksi pedikkeliruuvein leikatuista lapsista ja nuorista (55 potilasta, 10–21-vuotiaita). He täyttivät ennen leikkausta ja 6 kuukauden, 2 vuoden ja 5 vuoden kuluttua leikkauksesta kansainvälisen skolioosin hoidon yhdistyksen (SRS)

elämänlaatulomakkeen. Viimeisen kontrollin yhteydessä he täyttivät myös Oswestryn selkäkipukysely- lomakkeen sekä kipupiiroksen. Näillä selvitetiin pitkäkestoisen kivun esiintymistä leikkauksen jälkeen ja mahdollisia muita ongelmia. Koska selkäkipua esiintyy hyvinkin paljon muuten terveillä nuorilla aikuisilla, potilaille poimittiin iän ja sukupuolen suhteen kaltaistetut verrokkit kahdes- ta ruotsalaisesta tutkimusaineistos- ta, joista toinen käsitti selkäsairauk- sien osalta terveitä nuoria, joille oli väestörekisteritietojen perusteella lähetetty sama kyselylomake kuin tutkimuspotilaillemme (10). Toi- nen aineisto käsitti hoitamattonta

idiopaattista skolioosia sairastavia potilaita (11). Näin muodostettujen kolmen ryhmän tuloksia verrattiin keskenään.

Neljännän osatyön tutkimusaineiston muodostivat 111 idiopaattisen skolioosin takia selkäleikattua, muilta osin perustervettä, iältään 11–21-vuotiasta lasta ja nuorta. Aineisto kerättiin etenevästi vuosina 2009–2016. Potilaat seulottiin virtsaummen suhteen virtsakatetri poistamisen jälkeen ja hoidettiin tarvittaessa kertakatetroinnilla.

Tulokset

Perioperatiivinen pregabaliini ei vaikuttanut leikkauksenaikaisiin neurofysiologisiin mittauksiin ja niiden luotettavuus säilyi. Pregabaliinia voidaan siis turvallisesti käyttää perioperatiivisesti myös niissä leikkauksissa, joissa intraoperatiivinen neuromonitorointi on tarpeen.

Toisessa osatyössä osoitettiin, ettei tunneittain mitattu tai kumulatiivinen 48 tunnin oksikodonikulutus eronnut pregabaliinia ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä. Potilaat arvioivat kipunsa sanallisesti kipujanaa käyttäen. Potilaiden ilmoittama kivun voimakkuus oli molemmissa tutkimusryhmissä hyvin samankaltainen, keskimäärin VAS 3–4. Oksikodonin tai pregabaliinin aiheuttamien sivuvaikutusten määrässä ei ollut eroa ryhmien välillä.

Kummassakin ryhmässä kolmella potilaalla esiintyi leikkauksen jälkeen hermoperäistä kipua tai hermovaurioon viittaavia oireita. Heille aloitettiin pregabaliinilääkitys ja tutkimuslääkkeen anto keskeytettiin tai aloitettiin pregabaliinihoito tutkimuslääkkeen annon päättymisen jälkeen. Neuropaattinen kipu ja neurologiset oireet hävisivät näillä potilailla lyhyen seurannan aikana.

Kolmannessa osatyössä todettiin, että noin kolmanneksella selkäleikkaukseen tulossa olevista lapsista ja nuorista esiintyy kohtalaista tai voimakasta selkäkipua. Selkäleikkauksen jälkeen potilaiden elämänlaatu paranee ja kohtalaista selkäkipua kokevien potilaiden osuus vähenee: 14 % potilaista koki viiden vuoden jälkeen kohtalaista tai voimakasta selkäkipua. SRS-elämänlaatumittarin

kaikki osa-alueet paranivat merkitvästi verrattuna leikkausta edeltävään tilanteeseen. Kipupiirroksessa 60 %:lla potilaista esiintyi puutuneisuutta leikkausalueella, mutta kenelläkään ei esiintynyt hermoperäistä säteilevää kipua eikä kukaan käyttänyt säännöllisesti voimakkaita kipulääkkeitä.

Selkäleikkattujen potilaiden selkä kivun aste oli samanlainen kuin terveillä verrokeilla, joilla kohtalaista selkäkipua esiintyi 13 %:lla kyselyyn vastanneista. Hoitamaton idiopaattista skolioosia sairastavilla potilailla kohtalaista selkäkipua esiintyi yli 40 %:lla. Elämänlaatu oli leikatuilla potilailla sama kuin terveillä verrokeilla ja leikatuilla potilailla ja terveillä

Pregabaliini ei vaikuttanut leikkauksenaikaisen neurofysiologisen monitoroinnin luotettavuuteen.

verrokeilla oli merkittävästi parempi elämänlaatu verrattuna hoitamattomiin skolioosipotilaisiin.

Neljännän osatyön mukaan lähes puolella selkäleikatusta lapsista esiintyy joko virtsaampi tai vaikeuksia virtsaamisen kanssa leikkauksen jälkeen. Potilailla oli virtsatiekatetri keskimäärin 2,9 vuorokautta leikkauksen jälkeen. Katetrin poistamisen jälkeen kaikille potilaille tehtiin virtsaamisen jälkeen rakon ultraäänitutkimus, jossa jäännösvirtsa määritettiin. Virtsaummen määritelmä oli yli 300 millilitran residuaali ja vaikeus virtsata määriteltiin yli 100 millilitran residuaaliksi (tai pienipainoisilla lapsilla yli 2 ml/kg).

Johtopäätökset

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja plasebokontrolloidussa työssä todettiin, ettei pregabaliini vähennä lapsilla ja nuorilla kipua tai oksikodonikulutusta selkäleikkauksen jälkeen. Pregabaliini ei vaikuta leikkauksenaikaisen neuromonitoroinnin luotettavuuteen.

Noin kolmasosalla idiopaattista skolioosia sairastavista lapsista ja nuorista esiintyy kohtalaista selkäkipua. Selkäleikkauksen jälkeen nuorten elämänlaatu paranee ja selkäkipu vähenee. Selkäkipu on viisi vuotta leikkauksen jälkeen samanlainen kuin terveillä verrokeilla. Hoitamattomilla skolioosipotilailla elämänlaatu on huonompaa ja selkäkipua esiintyy enemmän kuin leikatuilla potilailla ja terveillä verrokeilla. Lähes puolella nuorista esiintyy virtsaamisvaikeutta selkäleikkauksen jälkeen. ■

Viitteet

1. Fujita N, Tobe M, Tsukamoto N, Saito S, Obata H. A randomized placebo-controlled study of preoperative pregabalin for postoperative analgesia in patients with spinal surgery. *J Clin Anesth.* 2016; 31: 149-53.
2. Liu B, Liu R, Wang L. A meta-analysis of the preoperative use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following spinal surgery. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e8031.
3. Mayell A, Srinivasan I, Campbell F et al. Analgesic effects of gabapentin after scoliosis surgery in children: a randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth.* 2014; 24: 1239-44.
4. Rusy LM, Hainsworth KR, Nelson TJ, Czarnecki ML, Tassone JC, Thometz JG, Lyon RM, Berens RJ, Weisman SJ. Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010; 110: 1393-8.
5. Glover CD, Carling NP (2014) Neuromonitoring for scoliosis surgery. *Anesthesiol Clin* 2014; 32: 101-14.
6. Balagué F, Dudler J, Nordin M. Low-back pain in children. *Lancet.* 2003; 361: 1403-4.
7. Chidambaran V, Ding L, Moore DL, Spruance K, Cudilo EM, Piliipenko V, Hossain M, Sturm P, Kashikar-Zuck S, Martin LJ, Sadhasivam S. Predicting the pain continuum after adolescent idiopathic scoliosis surgery: A prospective cohort study. *Eur J Pain.* 2017; 21: 1252-1265.
8. Sieberg CB, Simons LE, Edelstein MR, DeAngelis MR, Pielech M, Sethna N, Hresko MT. Pain prevalence and trajectories following pediatric spinal fusion surgery. *J Pain.* 2013; 14: 1694-702.
9. Voepel-Lewis T, Caird MS, Tait AR, Malviya S, Farley FA, Li Y, Abbott MD, van Veen T, Hassett AL, Clauw DJ. A High Preoperative Pain and Symptom Profile Predicts Worse Pain Outcomes for Children After Spine Fusion Surgery. *Anesth Analg.* 2014; 124: 1594-1602.
10. Diarbakerli E, Grauers A, Gerdhem P. Population-based normative data for the Scoliosis Research Society 22r questionnaire in adolescents and adults, including a comparison with EQ-5D. *Eur Spine J.* 2017; 26: 1631-1637.
11. Diarbakerli E, Grauers A, Danielsson A, Gerdhem P. Health-Related Quality of Life in Adulthood in Untreated and Treated Individuals with Adolescent or Juvenile Idiopathic Scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100: 811-817.