

Nenän limakalvolle annosteltava deksmedetomidini esilääkityksenä polven tekonivelleikkauksessa

Heta Heinonen

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Anestesiologia ja tehohoito

Lääketieteellinen tiedekunta

Turun yliopisto

Marraskuu 2025

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

Heinonen, Heta:

Syventävien opintojen kirjallinen työ, s. 18,
Anestesiologia ja tehohoito
Marraskuu 2025

Tutkielman aiheena on polviproteesileikkauksen jälkeinen kivunhoito. Nenän kautta annosteltavan deksmedetomidiniin vaikutusta on aikaisemmin tutkittu yleisanestesiassa suoritettussa polven tekonivelleikkauksessa. Aikaisempaa tutkimusta nenän kautta annosteltavan deksmedetomidiniin käytöstä selkäydinpuudutuksessa tehdyssä polven tekonivelleikkauksesta ei ole. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voiko nenän kautta annostellun deksmedetomidiniin käyttö tehostaa leikkauksenjälkeistä kivunhoitoa selkäydinpuudutuksessa tehdyn polviproteesileikkauksen jälkeen.

Tutkimuksessa käytetty aineisto on kerätty TYKS ORTO Kirurgisessa sairaalassa, Turussa, Suomessa, aikavälillä kesäkuu 2022 – syyskuu 2023. Tutkimukseen rekrytoitiin satakymmenen potilasta, jotka jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään. Riippuen potilaan ryhmästä, potilaille annosteltiin leikkausta edeltävästi nenän kautta joko 1 mcg/kg-1 deksmedetomidiniä tai vastaava annos suolaliuosta. Potilaiden postoperatiivista kipua arvioitiin useaan eri otteeseen 24 tunnin sisällä leikkauksesta. Potilaat haastateltiin myös 30 päivää leikkauksen jälkeen.

Tutkimustulosten perusteella deksmedetomidiniin annostelu nasaalisesti ennen leikkausta voi vähentää leikkauksen jälkeistä kipua ja lisätä potilastyytyväisyyttä.

Asiasanat: deksmedetomidini, intranasaalinen annostelu, kivunhoito, tekonivelleikkaus

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	Polven tekonivelleikkaus ja kivunhoidon tarve	2
3	Kivun hoito leikkauksen jälkeen	3
3.1	Puudutustekniikat	3
3.1.1	Sentraaliset puudutukset	3
3.1.2	Perifeeriset puudutukset	4
3.2	Tulehduskipulääkkeet	5
3.3	Parasetamoli	6
3.4	Opioidit	6
3.5	Deksmedetomidiini	7
3.6	Ketamiini	8
3.7	Glukokortikoidit	8
3.8	Gabapentinoidit	9
4	Tutkimuksen tarkoitus ja hypoteesit	11
5	Aineisto ja menetelmät	12
6	Tulokset	15
7	Pohdinta	16
	Lähteet	18

1 Johdanto

Suomessa tehdään vuosittain lähes 30 000 tekonivelleikkausta.¹ Tekonivelleikkauksista lähes puolet oli polviproteesileikkauksia.¹ Polvinivelrikon tärkeimmät riskitekijät ovat ikääntyminen, lihavuus, nivelvammat ja raskas fyysinen työ. Väestön ikääntyminen ja ylipainon yleistyminen näkyvät tekonivelleikkausten tarpeen ja leikkausjonojen kasvussa. Potilaan varhainen mobilisaatio ja riittävä kipulääkitys ovat avainasemassa leikkaustoiminnan tehostamisessa. Pitkiä hoitojaksoja vuodeosastoilla pyritään välttämään. Merkittävä haaste tekonivelleikkausten jälkeen on leikkauksenjälkeinen kipu, jota on perinteisesti hoidettu vahvoilla kipulääkkeillä, kuten opioideilla. Vahvoihin kipulääkkeisiin ja niiden pitkäaikaiseen käyttöön on liitetty merkittäviä haittavaikutuksia, mikä takia niiden käyttöä on pyritty vähentämään multimodaalisella kivunhoidolla. Useissa tutkimuksissa on todettu leikkauksenjälkeisen opioidien tarpeen vähenemistä annostelemalla muiden lääkkeiden ohella deksmedetomidiinia.²⁻⁴

Deksmedetomidiini on alfa2-agonisti, joka tunnetaan pääosin sedatoivasta vaikutuksesta. Deksmedetomidiinilla on havaittu synergististä vaikutusta opioidien kanssa ja sen on todettu vähentävän opioidien tarvetta sekä kipua.^{3,4} Deksmedetomidiini annostellaan virallisesti suonensisäisesti, mutta vaihtoehtoisia antoreittejä on tutkittu runsaasti. Lääkkeen intranasalisesta käytöstä on saatu hyviä kokemuksia ja annostelu nenän limakalvolle tarjoaa nopean ja kajoamattoman antoreitin.

Nenän kautta annosteltavan deksmedetomidiinin vaikutusta on aikaisemmin tutkittu yleisanestesiassa suoritettussa polven tekonivelleikkauksessa. Aikaisempaa tutkimusta nenän kautta annosteltavan deksmedetomidiinin käytöstä selkäydinpuudutuksessa tehdyssä polven tekonivelleikkauksesta ei ole. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voiko nenän kautta annostellun deksmedetomidiinin käyttö tehostaa leikkauksenjälkeistä kivunhoitoa selkäydinpuudutuksessa tehdyn polviproteesileikkauksen jälkeen.

Tämä syventävien opintojen opinnäytetyö koostuu kahdesta osasta: ensimmäinen osa on kirjallisuuskatsaus, jossa käsitellään polviproteesileikkauksen jälkeistä kivunhoitoa. Toisessa osassa esitellään oma tutkimus ja sen tulokset. Tutkimuksesta kirjoitettu artikkeli on julkaistu kansainvälisessä vertaisarvioidussa lehdessä (*Suvi-Maria Tiainen, Heta Heinonen, Atte Koskinen, Sanna Mäkelä, Ruut Laitio, Eliisa Löyttyniemi, Keijo Mäkelä, Teijo Saari, Panu Uusalo. Premedication with intranasal dexmedetomidine in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia (TKADEx) – a prospective, double-blinded, randomised controlled trial. BJA Open, 2025; 13, 100382*).

2 Polven tekonivelleikkaus ja kivunhoidon tarve

Nivelrikko on yleisin nivelsairaus. Nivelrikossa vaurioituneet nivelpinnat aiheuttavat kipua ja jäykkyyttä ja tätä kautta toimintakyvyn laskua. Pitkälle edenneessä nivelrikossa hoitona on usein tekonivelleikkaus. Tekonivelleikkaus on toimenpide, jossa vaurioitunut nivel korvataan tekonivelellä. Leikkauksella pyritään vähentämään kipua ja parantamaan potilaan toimintakykyä sekä elämänlaatua. Tekonivelleikkausten määrä on kasvussa, mikä liittyy vahvasti väestön ikääntymiseen, sekä ylipainois-
ten määrän lisääntymiseen.¹ THL:n mukaan tekonivelten ensileikkausten määrä kasvoi kahdeksalla-
toista prosentilla vuonna 2023.¹ Kaiken kaikkiaan vuonna 2023 Suomessa tehtiin yhteensä 27 000
tekonivelten ensileikkausta, joista 14 700 oli polven tekonivelen ensileikkauksia.¹

Huono tai riittämätön leikkauksen jälkeinen kivunhoito viivyyttää leikkauksen jälkeistä mobilisaatiota, pidentää leikkauksen jälkeistä sairaalajaksoa sekä pitkittää leikkauksen jälkeistä opioidien käyttöä.⁵ Lisäksi riittävän akuuttivaiheen kipulääkityksen on huomattu korreloivan potilaan toimintakyvyn ja tyytyväisyyden kanssa.⁶ Polven tekonivelleikkauksen jälkeinen kipu on yksilöllistä. Kipu on yleensä voimakkaimmillaan heti leikkauksen jälkeen ja ensimmäisinä leikkauksen jälkeisinä päivinä. Lievää akuuttivaiheen kipua voidaan hoitaa joko tulehduskipulääkkeillä tai parasetamolilla. Hyvin usein kipu on kuitenkin vähintään kohtalaista tai jopa voimakasta. Tällöin kivun hoitoon yhdistetään opioideja, jotka vähentävät kipua keskushermoston kautta. Näiden lisäksi voidaan käyttää lisälääkkeitä eli adjuvantteja ja puudutuksia.

3 Kivun hoito leikkauksen jälkeen

Leikkauksen jälkeistä kipua hoidetaan yhdistelemällä eri kipulääkkeitä ja puudutustekniikoita. Tätä kutsutaan multimodaaliseksi kivunhoidoksi. Multimodaalisen kivunhoidon tarkoituksena on yhdistää useampia eri hoitomuotoja, jotta saadaan tehostettua kivunlievitystä ja vähennettyä yksittäisen menetelmän haittavaikutuksia.

3.1 Puudutustekniikat

Puudutuksen peruseräteenä on injektoida puuduteainetta haluttuun paikkaan. Toimenpiteen tarkoituksena on lamauttaa tuntoaisti puuduteaineella ja siten poistaa kiputuntemus. Puudutukset voivat olla sentraalisia, johtopuudutuksia, perifeerisiä tai infiltraatiopuudutuksia. Kivunhoidollisesti on tarkoituksenmukaista ja käytännöllistä pyrkiä estämään kipuimpulssin kulku mahdollisimman proksimaalisesti selkäydintasolla tai lähellä selkäydintä.

3.1.1 Sentraaliset puudutukset

Sentraalisista puudutuksista yleisimpiä ovat spinaali eli selkäydin- ja epiduraalipuudutukset. Selkäydinpuudutuksessa puuduteaine ruiskutetaan kovakalvon ja lukinkalvon muodostaman kalvorakenteen läpi selkäydinnesteeseen. Selkäydin ulottuu yleensä L2-nikaman korkeudelle, joten spinaalipuudutus tehdään tämän tason alapuolelta. Epiduraalipuudutuksessa ei läpäistä kalvorakenteita ja puuduteaine ruiskutetaan kalvorakenteiden ulkopuolelle epiduraalitilaan. Epiduraalipuudutus voidaan siis ainakin ajatuksen tasolla tehdä mille nikamatasolle tahansa. Spinaalipuudutuksessa puuduteaine ruiskutetaan suoraan spinaalitilaan, jossa puuduteaine on välittömästi yhteydessä paljaisiin hermosäikeisiin, minkä seurauksena puutumisen alku on nopeasti. Epiduraalitulassa hermot ovat kalvojen peittämiä. Lisäksi hermoja ympäröivät muut kudokset, verisuonet sekä imusuonet, mikä hidastaa puutumista. Epiduraalipuudutus vaatii myös lähes kymmenkertaisen puuduteainemäärän spinaalipuudutukseen verrattuna. ⁷ Spinaalipuudutuksella saadaan nopeasti pienellä puuduteainemäärällä hyvä sensorinen ja

motorinen puutuminen koko alavartalon alueelle. Epiduraalipuudutuksen etuna on taas mahdollisuus puuduteaineen injektointiin korkeammalta tasolta. Pistospaikan vaihto mahdollistaa epiduraalipuudutuksen käytön sekä alaraajakirurgiassa että vatsa- ja rintakirurgiassa. Lisäksi epiduraalipuudutuksissa on mahdollista uittaa katetri epiduraalitilaan. Katetrin kautta voidaan annostella puuduteainetta epiduraalitilaan myös leikkauksen jälkeen, jolloin epiduraalipuudutus on osa leikkauksen jälkeistä kivunhoitoa.

Selkäydinpuudutusta käytetään polven tekonivelleikkauksissa anestesia-aineena leikkauksen aikana. Epiduraalipuudutuksia käytettiin aiemmin paljon polven tekonivelleikkauksen jälkeen kivunhoitoon. Nykyään epiduraalipuudutusta ei kuitenkaan enää juurikaan käytetä, sillä se voi aiheuttaa motorista salpausta ja hidastaa kuntoutuksen aloittamista.

3.1.2 Perifeeriset puudutukset

Perifeerisellä puudutuksella pystytään puuduttamaan yksittäisten hermojen hermottamia alueita. Perifeerisestä puudutuksesta käytetty yleisempi termi on johtopuudutus. Toimenpiteessä puuduteainetta ruiskutetaan yksittäisten hermorunkojen tai hermopunosten läheisyyteen yleensä ultraääniavusteisesti. Ultraäänikuvantamisen kehittymisen sekä saatavuuden parantumisen myötä perifeeriset puudutukset ovat yleistyneet.⁸ Toisin kuin spinaali- ja epiduraalipuudutuksessa, antikoagulaatiohoito ei ole vasta-aihe toimenpiteen tekemiselle. Perifeeristen puudutusten käyttöaiheita ovat esimerkiksi leikkaukset, kivunhoito ennen ja jälkeen leikkauksen, sekä pientoimenpiteet.

Yksi yleisimmistä johtopuudutuksista on usein jo päivystyksessä tehtävä reisihieron puudutus eli femoraalipuudutus lonkkamurtumapotilaalle. Femoraalipuudutus toimii potilaan kivunhoitona ja on osa multimodaalista kivunhoitoa. Leikkauspuudutukseksi femoraalipuudutus sopii reiden etuosan ja säären mediaaliosan leikkauksiin.⁸ Polviproteesileikkauksen jälkeen femoraalipuudutus on tehokas kivunhoitoon, mutta se lamaa nelipäisen reisilihaksen toimintaa ja voi hidastaa kuntoutuksen aloitusta. Femoraalipuudutuksen sijaan polviproteesileikkauksien jälkeen voidaan käyttää esimerkiksi adductor canal -

puudutusta, jossa puudutetaan käytännössä sama hermo mutta alempaa. Tällöin motorinen haara ei puudu, ja kuntoutus päästään aloittamaan nopeassa tahdissa.

Leikkaushaavan puudutus on yksi leikkauksen jälkeisistä kivunhoidollisista menetelmistä. Kirurgi voi puuduttaa haavan eri kerrokset sulun yhteydessä. Leikkaushaavan puudutuksen kivunhoidollinen kesto on parhaimmillaan 4-6 tuntia.⁸ Sulun yhteydessä tapahtuvasta puudutuksesta on jalostettu lonkka- ja polventekonivelleikkauksissa käytetty LIA-menetelmä (local infiltration anesthesia). Polven tekonivelleikkauksissa LIA-puudutus on todettu tehokkaaksi ja varsin turvalliseksi kivunhoitomenetelmäksi, ja sitä suositellaan rutiininomaiseen käyttöön polven tekonivelleikkauksissa.⁹

3.2 Tulehduskipulääkkeet

Prostaglandiinit ja leukotrieenit eli yhteisnimitykseltään eikosanoidit ovat välittäjäaineita, jotka säätelevät monia fysiologisia ja patofysiologisia ominaisuuksia. Prostaglandiinien tuotanto elimistössä kiihtyy kivun aikana. Tulehduksen aikana prostaglandiinien esiasteen (aracidonihappo) ja prostaglandiinisyntaasin (COX-2) ilmentyminen lisääntyy, mikä stimuloi prostaglandiinien tuotantoa. Prostaglandiinit ovat keskeisessä osassa tulehdusreaktion muodostumisessa. Tulehdusreaktion tyypillisiä oireita ovat kuume, punoitus ja kipu. Kiputuntemus korostuu prostaglandiinien tuotannon kiihtyessä kahdella eri mekanismilla. Prostaglandiinit aiheuttavat hyperalgesiaa eli herkistynyttä kivuntuntoa ja vahvistavat kipuärsyksen kulkua keskushermostossa.

Tulehduskipulääkkeiden kipua lievittävä eli analgeettinen vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin estoon. Kipua lievittävä vaikutus on selvin tulehdukseen ja kudonvaurioon liittyvässä kivussa. Tulehduskipulääkkeiden tärkeimmät terapeuttiset vaikutukset perustuvat COX-2-entsyymien estoon. Epäspesifit tulehduskipulääkkeet estävät yleisesti prostaglandiinientsyymejä, COX-2- sekä COX-1-entsyymejä. COX-1-entsyymien estoon on yhdistetty osa tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksista.¹⁰ COX-1-entsyymien estoon yhdistettyjen haittavaikutusten vuoksi lääketieteellisyys on kehittänyt

selektiivisiä tulehduskipulääkkeitä, joiden vaikutus perustuu COX-2-entsyymien estoon. COX-2-selektiivisillä tulehduskipulääkkeillä on pystytty vähentämään haittavaikutuksia, kuten mahan limakalvovaurioita.¹⁰ Muita tulehduskipulääkkeisiin liitettyjä haittavaikutuksia ovat munuaisten vajaatoiminnan paheneminen, astma-kohtaukset tai astman paheneminen, lisääntynyt verenvuototaipumus, verenpaineen nousu, verenpainelääkkeiden vaikutuksen heikentyminen sekä sydämen vajaatoiminnan paheneminen.

3.3 Parasetamoli

Parasetamoli on maailman yleisimmin käytetty kipulääke. Parasetamolilla on analgeettinen ja antipyreettinen eli kuumetta vähentävä vaikutus, muttei anti-inflammatorista eli tulehdusta estävää vaikutusta, kuten muilla tulehduskipulääkkeillä. Parasetamolien vaikutusmekanismi on osittain epäselvä. Parasetamolilla ei ole juurikaan haittavaikutuksia noudatettaessa suositusannoksia. Yliannoksena parasetamoli voi aiheuttaa vaikean maksavaurion tai jopa kuoleman. Maksan glutationi inaktivoi parasetamolien reaktiivisen metaboliitin. Glutationivarastojen ehtyminen voi johtaa maksasoluvaurioon. Parasetamolien pitoisuuksia elimistössä voidaan arvioida plasman parasetamolipitoisuusmäärityksien avulla. Parasetamolimyrkytyksen hoitona käytetään N-asetyylikysteiniä, joka lisää maksan glutationivarastoja.

3.4 Opioidit

Opioidien vaikutus kivunlievityksessä perustuu keskushermoston kipua estävän järjestelmän aktivaatioon. Opioidireseptoreita sijaitsee aivokuorella, hypotalamuksessa, amygdalassa, keskiaivoharmaassa ja ydinjatkeen raphe-tumakkeessa. Opioidien sitoutuminen selkäytimen yläpuolella sijaitseviin opioidireseptoreihin stimuloi laskevia ratoja, jotka estävät kipuviestin kulkua selkäytimen takasarvessa. Kipuviestin kulun esto takasarvessa tapahtuu ennen synapsirakoa ja sen jälkeen. Synapsirakoa edeltävästi suljetaan kipuhermon keskellä sijaitsevan päätteen jännitesäätöiset kalsiumkanavat opioidireseptorivälitteisesti, mikä estää välittäjäaineen vapautumisen synapsirakoon.

Synapsiraon jälkeen viestin kulkuun voidaan vaikuttaa avaamalla kipuhermon päätteen kaliumkanavat opioidireseptorivälitteisesti, mikä aikaansaa hermosolun hyperpolarisaation.

Opioidit voidaan luokitella niiden kipua lievittävän tehon, reseptoritason vaikutuksen tai kemiallisen rakenteen perusteella. Morfiini ja kodeiini ovat oopiumista saatavia luonnollisia alkaloideja. Puolisyn- teettisiä alkaloidisia johdoksia ovat hydromorfon, oksmorfon, hydrokodoni ja apomorfiini. Synteetti- siä opioideja ovat metadoni, morfinaanit, bentsomorfaanit ja fenyylimiperidiinit.

Opioidit ovat tehokkaita kipulääkkeitä, mutta niiden käytössä on suotavaa harjoittaa erityistä varovai- suutta. Opioideihin liittyy merkittäviä haittavaikutuksia, kuten väsymystä, ummetusta, pahoinvointia, suun kuivumista ja hengityslamaa. Lisäksi opioidit voivat aiheuttaa sekavuutta, aistiharhoja, masen- nusta, huimausta, hikoilua sekä virtsaummen. Suuremmilla opioidiannoksilla esiintyy myös lihasjäyk- kyyttä, lihasnykäyksiä ja opioidihyperalgesiaa eli opioidien aiheuttamaa herkistymistä kivulle.¹⁰ Opi- oidien käyttö on Yhdysvalloissa riistäytynyt käsistä niin, että siellä käytetään jopa termiä ”opioidi- kriisi”.¹¹

Pitkäaikainen opioidien käyttö nostaa sietokykyä, jolloin opioidin vaikutus heikkenee. Sietokyvyn noustessa opioidiannosta joudutaan nostamaan kipua lievittävän tehon säilyttämiseksi. Sietokyvyn ke- hittyminen on yksilöllistä, mutta yleisesti voidaan ajatella sietokyvyn kehittyvän 2-3 viikon yhtäjak- soisella opioidien käytöllä.¹⁰ Opioidien pitkäaikaikäyttöön liittyy myös fyysinen riippuvuus, joka il- menee opioidiannosta pienentäessä tai opioidien käytön lopetuksen yhteydessä. Opioidiantagonisteja käytetään opioidien haittavaikutusten hoidossa sekä opiaatti- ja alkoholiriippuvuuden hoidossa.¹⁰ Opi- oidiantagonisteja ovat muun muassa naloksoni ja naltreksoni.

3.5 Deksmetomidini

Deksmetomidini on Suomessa kehitetty lääke, joka luokitellaan alfa₂-agonistiksi. Deksmetomi- diinilla on havaittu synergististä vaikutusta opioidien kanssa ja sen on todettu vähentävän opioidien

tarvetta sekä perioperatiivista kipua.^{3,4} Alfa-2-adrenoreseptoreita on kolmea alatyyppeä, jotka sijaitsevat pääasiassa presynaptisesti noradrenergisten hermojen päätteissä. Deksmetomidinin sitoutuminen alfa-2-adrenoreseptoriin inhiboi välittäjäaineen muodostumista ja vapautumista synapsirakoon, mikä vähentää sympaattisen hermoärsytyksen välitystä. Keskushermostovälitteisiä vaikutuksia ovat sedaatio, sekä anksiolyyttinen eli ahdistusta vähentävä ja antinosiseptiivinen eli kipuaistimusta vähentävä vaikutus. Deksmetomidinilla ei ole virallista käyttöaihetta kivunhoitoon, mutta sitä voidaan käyttää lisälääkkeenä eli adjuvanttina.

3.6 Ketamiini

Ketamiinin vaikutus perustuu NMDA-reseptorin kilpailemattomaan salpaukseen.¹⁰ Keskushermostossa NMDA-reseptoreilla on merkittävä rooli keskushermoston muodostumisessa, aivojen plastisuudessa sekä muistin muodostumisessa.¹⁰ Laskimoanesteettina ketamiini aiheuttaa sensorisen salpauksen aivojen assosiaatoradoissa. Subanesteettisina annoksina ketamiinia käytetään kipulääkkeenä, kroonisten kiputilojen hoidossa sekä puudutusten lisänä.¹⁰ Ketamiinianestesian haittavaikutuksia ovat hallusinaatiot, jotka ilmenevät pelko- ja sekavuustiloina heräämisen jälkeen. Ketamiinin käyttö anestesiassa ja kivunhoidossa on vähentänyt perioperatiivisesti opioidien tarvetta ja koettua kipua.¹² Haittavaikutusten vuoksi ketamiini ei ole kuitenkaan saanut merkittävää suosiota. Ketamiinilla on kuitenkin yksi merkittävä etu muihin analgeetteihin verrattuna: se stimuloi sydäntä ja verenkiertojärjestelmää, nostaa verenpainetta ja kasvattaa sydämen minuuttivolyymia sekä syketaajuutta, minkä vuoksi sitä hyödynnetään erityisesti kriittisesti sairaiden potilaiden anestesiassa.¹²

3.7 Glukokortikoidit

Glukokortikoidien pääasiallinen käyttöaihe perioperatiivisessa hoidossa on ollut leikkauksen jälkeinen pahoinvoinnin esto. Tarkkaa vaikutusmekanismia pahoinvointilääkkeenä ei tunneta. Pahoinvointilääkkeenä glukokortikoideista tutkituin on deksametasoni.¹³¹⁰ Deksametasonin on tutkittu olevan yhtä tehokas pahoinvoinnin estossa kuin ondansetroni ja droperidoli.¹³ Lisäksi deksametasonilla on kipua lievittävä vaikutus. Deksametasoni inhiboi prostaglandiinien tuotantoa, mikä vähentää

inflammatoristen välittäjäaineiden tuotantoa ja sitä kautta tulehdusta, kudosturvotusta ja kipua. Glukokortikoideja suositellaan lisälääkkeeksi kivunhoidon tehostamiseen polven tekonivelleikkauksissa.⁹

3.8 Gabapentinoidit

Epilepsialääkkeistä gabapentiinille ja pregabaliinille on rekisteröity viralliseksi käyttöaiheeksi perifeerinen neuroopaattinen kipu. Gabapentiini kehitettiin alun perin epilepsian hoitoon lisäämään aivojen GABA-pitoisuutta. Korkea GABA-pitoisuus estää kouristuksen syntyä. Gabapentiini sekä gabapentiinistä jalostettu pregabaliini, sitoutuu keskushermostossa presynaptisissa hermopäätteissä suuren jännitteen säätelien kalsiumkanavien lisäalayksikköön (alfa2delta), jolloin Ca²⁺-virtauksen aikaansaama hermovälittäjäaineiden vapautuminen estyy.

Gabapentinoidien käyttöön liittyy kuitenkin väärinkäytön mahdollisuus sekä riski riippuvuuden kehittymiseen. Vertailtaessa gabapentiinin ja pregabaliinin haittavaikutusprofileja, gabapentiinin haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita: vireyden ja keskittymiskyvyn heikkenemistä. Pregabaliinin yleisiä haittavaikutuksia on väsymys, huimaus, kuumotus, GI-vaivat ja lisääntynyt ruokahalu. Molempiin gabapentinoideihin on yhdistetty näköhäiriötä. Gabapentinoideja määrätessä on hyvä selvittää potilaan ammatti sekä hyvää vireystilaa vaativat tehtävät. Haittavaikutuksien vuoksi gabapentinoideja ei suositella käytettäväksi rutiinomaisesti kipulääkkeinä polven tekonivelleikkauksen jälkeen.

Eri kipulääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset elinjärjestelmää kohden	Ruuan sulatuselimistö	Hermosto	Veri ja imukudos, hemodynaamikka	Hengityselimet	Psyykkiset häiriöt	Munuaiset	Maksa ja sappi
Tulehduskipulääkkeet	Haavaumat, perforaatiot, pahoivointi, ripuli, ummetus	Pyöritys, päänsärky	Kohonnut verenvuotoalttius	Astman paheneminen, hengenahdistus	Mielialanlasku, uneliaisuus	Vajaatoiminta ja munuaistoikaisuus	Maksaentsyymien nousu, keltaisuus, hepatiitti
Parasetamoli							Yli 5g/vrk:ssa saattaa aiheuttaa maksavaurion
Opioidit	Ummetus	Huimaus, väsymys, päänsärky		Hengityslama	Riippuvuus	Virtsamisvaikeus, virtsauampi	
Deksmedetomiini	Hyperglykemia, hypoglykemia		Hypotensio, hypertensio, bradykardia	Hengityslama	Agitaatio		
Ketamiini	Pahoivointi, oksentelu	Huimaus, motorinen levottomuus	Hypertensio, takykardia	Limanerityksen lisääntyminen, suurentunut hengitysvajauksen riski	Painajaiset		
Glukokortikoidit	Hypokalemia, natriumin retentio		Hypertensio		Mielialan vaihtelu, masennus, mania		Maksaentsyymien nousu
Gabapentiini	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen	Uneliaisuus, huimaus, ataksia	Leukopenia	Kohonnut verenpaine, vasodillaatio	Vihamielisyys, sekavuus, epävakaus		

Taulukko 1. Multimodaalisen kivunhoidon lääkkeineet ja lääkkeiden haittavaikutuksia.

4 Tutkimuksen tarkoitus ja hypoteesit

Tutkimuksen tavoitteena on arvioida tehostaako nenän kautta annosteltavan deksmedetomidiniin käyttö leikkauksenjälkeistä kivun lievitystä sekä vähentääkö se potilaiden leikkauksen jälkeistä opioidien tarvetta. Lisäksi tutkimuksessa tarkastellaan lieventääkö esilääkityksenä nenän limakalvoille annettu deksmedetomidini ahdistusta leikkauksen aikana eli saadaanko deksmedetomidinilla riittävä sedaatio aikaiseksi. Aikaisempaa tutkimusta deksmedetomidiniin käytöstä nenän limakalvolle annosteltuna preoperatiivisena lääkkeenä polven tekonivelleikkauksessa ei ole.

Tutkimuksen päähypoteesina on, että leikkausta edeltävästi nenän kautta annosteltu deksmedetomidini vähentää postoperatiivista kipua sekä leikkauksen jälkeistä opioidien tarvetta. Lisäksi sivuhypoteesina on, että opioideihin liitettyjen sivuvaikutusten esiintyvyys laskisi, potilastyytyväisyys nousisi sekä nenän kautta annostelu johtaisi leikkauksen aikana stabiiliin hemodynamiikkaan.

5 Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa käytetty aineisto on kerätty TYKS ORTO Kirurgisessa sairaalassa, Turussa, Suomessa, aikavälillä kesäkuu 2022 – syyskuu 2023.

Tutkimus suoritettiin kaksoissokkoutettuna ja satunnaistettuna. Potilasaineistoon valikoitiin potilaat, jotka täyttivät tutkimuskriteerit: ASA-luokitus (American Society of Anesthesiologists) oli I-III, iältään 35-80 vuotiaita, painoltaan 50-100 kiloisia, sekä potilaille oli suunniteltu selkäydinpuudutuksessa suoritettava elektiivinen yksipuoleinen polven tekonivelleikkaus. Tutkimuksen ulkopuolelle jäivät potilaat, joilla oli tutkimusta edeltävästi todettu aiheutuvan haittavaikutuksia tutkimuksessa käytetyistä lääkkeistä, taustalla pitkäaikaista opioidien tai muiden adjuvanttilääkkeiden käyttöä tai jos leikkausta edeltävissä tutkimuksissa, EKG:ssa tai laboratorioarvoissa todettiin poikkeavuuksia. Lisäksi tutkimuksen ulkopuolelle jäivät raskaana olevat tai imettävät potilaat, potilaat, joiden systolinen verenpaine oli leikkausta edeltävästi <110 mmHg, sydänsairaat, potilaat, jotka leikkausta edeltävästi ovat käyttäneet lääkkeitä tai luontaistuotteita, joiden on todettu aiheuttavan entsyymi-induktiota tai inhibitiota. Tutkimuksen ulkopuolelle jäivät myös potilaat, joilla on todettu merkittävä sairaus, joka voisi mahdollisesti vaikuttaa tutkimuksessa käytetyn lääkeaineen imeytymiseen, levinneisyyteen, metaboliaan, eritykseen tai vasteeseen.

Tutkimukseen rekrytoitiin satakymmenen (110) potilasta, jotka jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään. Bioanalyytikko jakoi potilaat satunnaisesti lääke- ja kontrolliryhmään. Tutkijat, työntekijät sekä potilaat olivat sokkoutettuja, eli he eivät tieneet kumpaa lääkettä kukin potilas sai.

Riippuen potilaan ryhmästä, potilaille annosteltiin leikkausta edeltävästi nenän kautta joko 1 mcg kg-1 deksmedetomidiniä tai vastaava annos suolaliuosta. Lääkeannos annettiin suunnilleen 45 minuuttia ennen selkäydinpuudutuksen laittoa. Annostelussa käytettiin LMA MAD Nasal™ -laitetta. Anestesiologi annosteli lääkeannoksen potilaan ollessa puoli-istuvassa asennossa. Tutkimuksessa käytettyyn

annokseen päädyttiin aiempien tutkimusten perusteella.^{14,15} Lääkeannosten valmistelu tapahtui sairaala-apteekissa.

Pulssi (HR), hengitystaajuus (RR), noninvasiivinen verenpaine (NIBP) sekä perifeerinen happisaturaatio (SpO₂) mitattiin jokaiselta potilaalta ennen tutkimuslääkkeen antoa. Edellä mainitut vitaalit mitattiin toistetuksi viiden minuutin välein koko leikkauksen ajan sekä heräämössä viidentoista minuutin välein.

Kaikille potilaille annettiin suun kautta 1000 mg parasetamolia leikkausta edeltävästi. Mikäli potilas koki kipua toimenpiteen aikana, potilaalle annosteltiin fentanyyliä 50 mcg:tä suonensisäisesti. Postoperatiivista kipua arvioitiin haavan sulun jälkeen 1, 3, 6, 18, 18 ja 24 tunnin kohdalla. Kivun arviointiasteikkona käytettiin numeerista kipuasteikkoa (NRS, numeric rating scale) 0-10. Mikäli potilas koki kohtalaista tai kovaa kipua (NRS >3) heräämössä, potilaalle annosteltiin oksikodonia 0.03-0.05 mg/kg-1 suonensisäisesti. Annostelua jatkettiin 15 minuutin välein, kunnes NRS oli 3 tai alle. Leikkauksen jälkeisessä multimodaalinen kivunhoito perustui pääasiassa parasetamolin ja naprokseeni/esomepratsolin yhdistelmään. Parasetamolia annosteltiin 1000 mg kahdeksan tunnin välein ja 500/20 mg naprokseenia/esomepratsolia annosteltiin kahdesti päivässä. Mikäli potilaan NRS-asteikko oli >3, potilaan oli mahdollista saada oksikodonia tablettimuodossa.

Kaikki tutkimukseen osallistuneet potilaat haastateltiin 30 päivää leikkauksen jälkeen. Haastattelussa selvitettiin anestesian ja kivunhoidon onnistumista. Potilaita pyydettiin arvioimaan vointia heräämössä, osastolla sekä kotona viisiportaisella Likert-asteikolla. Potilaat arvioivat myös kivunhoitoa ja tyytyväisyyttä perioperatiiviseen hoitoon yleisellä tasolla.

Tutkimuksen päämuuttuja oli postoperatiivisen kivun arvio, joka arvioitiin numeerisella kipuasteikolla (NRS) ja kerättiin aikavälillä 0-24 tuntia leikkauksen jälkeen. Toissijaisia muuttujia olivat postoperatiivisen opioidien tarpeen määrä 0-24 tuntia leikkauksen jälkeen, lisäanestesian tarpeen määrä leikkauksen aikana, leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyys, potilaiden yleinen

tyytyväisyys polventekonivelleikkaukseen 30 päivää leikkauksen jälkeen sekä leikkauksen aikaisen hemodynamiikan arviointi.

6 Tulokset

Tutkimuksen aikana arvioitiin kokonaisuudessa 468 potilaan sopivuutta tutkimukseen. 110 potilasta valikoitui arvioitavien joukosta. Potilaat jaettiin tasan DEX-ryhmän ja kontrolliryhmän välille. Yhdeksän potilasta jouduttiin jättämään pois lopullisesta analyysistä: neljän potilaan kohdalla leikkaus peruuntui, neljällä potilaalla tapahtui poikkeama tutkimusprotokollasta ja yhden potilaan kohdalla jouduttiin purkamaan sokkoutus hätätilanteen vuoksi. Kaiken kaikkiaan 101:n potilaan toimenpiteen ja seurannan tuottama data analysoitiin.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden demografisissa tiedoissa ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroavaisuuksia. Potilaiden keski-ikä (SD) oli 67.3 (7.1) vuotta ja keskimääräinen painoindeksi oli 29.0 (3.9) m² kg². Deksmetomidiniä annosteltiin nenän kautta keskimäärin (IQR) 80 (70-90) mcg:tä DEX-ryhmän potilaille.

DEX-ryhmän potilailla todettiin matalammat NRS-pisteet 3 tuntia leikkauksen jälkeen sekä matalampi AUC_{nrs} 0-24 tuntia leikkauksen jälkeen verrattuna kontrolliryhmään. Tutkimusryhmien välillä ei pystytty osoittamaan tilastollisesti merkitsevä eroa postoperatiivisessa opioidien tarpeessa (p=0.334). Midatsolaamin tarve oli matalampi DEX-ryhmässä kuin kontrolliryhmässä (p=0.033). Verrokkiryhmässä 94 % potilaista lisäanestesiana midatsolaamia, kun taas deksmedetomidiniiryhmässä 82 % tarvitsi leikkauksen aikana midatsolaamia lisäanestesiaan. Ryhmien välillä ei pystytty osoittamaan eroa fentanyylin tarpeessa (p=0.389), leikkauksen jälkeisessä pahoinvoinnissa (p=0.310) tai sairaalajakson pituudessa (p=0.861). Leikkauksen jälkeisessä seurantakyselyssä deksmedetomidiniiryhmä oli tyytyväisempi osastolla tapahtuneeseen kivunhoitoon kuin verrokkiryhmä (p=0.0013).

Leikkausta edeltävästi mitatuissa vitaleissa ei ollut merkittäviä eroja tutkimusryhmien välillä, lukuun ottamatta diastolista verenpainetta, joka oli matalampi kuin verrokkiryhmällä (p=0.028). Tutkimusryhmien välillä ei havaittu eroja sydämen lyöntitiheydessä, verenpaineissa tai vasoaktiivisten lääkkeiden tarpeessa.

7 Pohdinta

Edeltävät tutkimukset ovat osoittaneet intranasaalisen deksmedetomiinin vähentävän leikkauksen jälkeistä opioidien tarvetta yleisanestesiassa suoritettun polven tekonivelleikkauksen jälkeen.² Aiempaa tutkimusta ei ole julkaistu intranasalisesti annostellun deksmedetomidiinin vaikutuksesta opioidien tarpeeseen selkäydinpuudutuksessa suoritettun polven tekonivelleikkauksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa deksmedetomidiiniryhmän opioiditarve ei laskenut merkittävästi ($p=0.334$).

Aiempien tutkimusten ja nykyisen tutkimuksen välillä on merkittäviä eroja, jotka saattavat selittää sen miksi tulokset eroavat toisistaan. Aiemmissä tutkimuksissa deksmedetomidiinin määrä on ollut vakio riippumatta potilaan painosta, kun tässä tutkimuksessa deksmedetomidiinia annettiin 1mcg/kg. Vertailututkimuksessa annosteltiin 100ug deksmedetomidiinia, kun taas tässä tutkimuksessa deksmedetomidiinia annosteltiin keskimäärin 80ug. Toisaalta hyviä tuloksia on saatu myös pienemmällä deksmedetomidiinin annoskoolla.¹⁶

Aiemmissä tutkimuksissa deksmedetomidiini on annosteltu yleisanestesian aloituksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa intranasaalinen deksmedetomidiini annosteltiin keskimäärin 47 minuuttia ennen spinaalianestesia alkua. Deksmedetomidiinin sedatiivisen vaikutuksen on todettu alkavan intranasalisessa annostelussa jo 10-30 minuutissa, ja kestävän annoksesta riippuen 1,5-3 tuntia.¹⁷ Tutkimuksessa deksmedetomidiinin annostelun ja seurantajakson alun välillä oli lähes 2 tuntia, joten on hyvin mahdollista, että deksmedetomidiinin kipua lievittävä vaikutus on jo väistynyt kun leikkauksen jälkeistä kipua on arvioitu. Leikkauksen kesto ei poikennut merkittävästi tutkimusten välillä.²

On kuitenkin huomioitava tutkimusasetelmassa esiintyvä mahdollinen virhelähde. Tutkimusasetelmassa oksikodonia oli mahdollista saada valvomossa, mikäli potilas ilmoitti NRS-asteikon olevan >3 tai osastolla NRS-asteikon ollessa >3 eikä multimodaalisesta kivunhoidolla saatu vastetta kipuun.

Päiväkirurgiassa pyritään kotiuttamaan potilas mahdollisimman nopeasti, joten sairaalassa pyritään siirtymään mahdollisimman nopeasti oraaliseen kipulääkitykseen. Tutkimuksen kannalta olisi ollut merkittävää, jos postoperatiivista kipua olisi voitu hoitaa pidempään suonensisäisesti annostelulla oksikodonilla, jonka määrää potilas olisi itse saanut säädellä (patient controlled analgesia, PCA).

Tutkimustulokset osoittavat, että nenän kautta annostellulla deksmedetomidinilla voidaan mahdollisesti vähentää leikkauksen jälkeistä kipua sekä lisätä potilaiden leikkauksen jälkeistä tyytyväisyyttä. Pohjaten tutkimuksessa saatuihin tuloksiin sekä aikaisempiin tutkimuksiin, tulevaisuudessa olisi mielenkiintoista saada lisätietoa eri antoreittejä annostellun deksmedetomidinin vaikutuksesta hemodynaamiikkaan sekä voitaisiinko parempia tuloksia saavuttaa annostelemalla nasaalinen deksmedetomidini vasta leikkaussalissa.

Lähteet

1. Tekonivelleikkaukset 2023. *Terveiden ja hyvinvoinnin laitos*.
2. Seppänen, S.-M., Kuuskoski, R., Mäkelä, K. T., Saari, T. I. & Uusalo, P. Intranasal Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty Under General Anesthesia. *J Arthroplasty* **36**, 978-985.e1 (2021).
3. Chabot-Doré, A., Schuster, D. J., Stone, L. S. & Wilcox, G. L. Analgesic synergy between opioid and α 2-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* **172**, 388–402 (2015).
4. Yang, Q., Ren, Y., Feng, B. & Weng, X. Pain relieving effect of dexmedetomidine in patients undergoing total knee or hip arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **99**, e18538–e18538 (2020).
5. Gan, T. J. Poorly controlled postoperative pain: Prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research* vol. 10 2287–2298 Preprint at <https://doi.org/10.2147/JPR.S144066> (2017).
6. Lo, L. W. T. *et al.* Early Postoperative Pain After Total Knee Arthroplasty Is Associated With Subsequent Poorer Functional Outcomes and Lower Satisfaction. *Journal of Arthroplasty* **36**, 2466–2472 (2021).
7. Tuominen Marjatta. Spinaali- vai epiduraalipuudutus? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* **111**, 1232–1232 (1995).
8. Ahlmén-Laiho, U. *et al.* *Anestesiologia Ja Tehohoidon Perusteet*. (2014).
9. Lavand’homme, P. M., Kehlet, H., Rawal, N. & Joshi, G. P. Pain management after total knee arthroplasty: PROcedure SPEcific Postoperative Pain ManagemenT recommendations. *European Journal of Anaesthesiology* vol. 39 743–757 Preprint at <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001691> (2022).
10. Koulu, M. & Mervaala, E. *Farmakologia Ja Toksikologia*. (2018).
11. Humphreys, K. *et al.* Responding to the opioid crisis in North America and beyond: recommendations of the Stanford–Lancet Commission. *The Lancet (British edition)* **399**, 555–604 (2022).
12. Riccardi, A. *et al.* Narrative Review: Low-Dose Ketamine for Pain Management. *Journal of Clinical Medicine* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm12093256> (2023).
13. Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito. Unknown at (2020).
14. Lu, C. *et al.* Intranasal Dexmedetomidine as a Sedative Premedication for Patients Undergoing Suspension Laryngoscopy: A Randomized Double-Blind Study. *PLoS One* **11**, e0154192 (2016).
15. Wu, X. *et al.* Intranasally Administered Adjunctive Dexmedetomidine Reduces Perioperative Anesthetic Requirements in General Anesthesia. *Yonsei Med J* **57**, 998–1005 (2016).

16. Uusalo, P., Jätinvuori, H., Löyttyniemi, E., Kosola, J. & Saari, T. I. Intranasal Low-Dose Dexmedetomidine Reduces Postoperative Opioid Requirement in Patients Undergoing Hip Arthroplasty Under General Anesthesia. *J Arthroplasty* **34**, 686-692.e2 (2019).
17. Uusalo, P. & Saari, T. Deksmetomidiniin intranasaalinen annostelu. *Finnanest* **51**, 198–203 (2018).