

Essi Karjalainen, Cia Meskus & Hanna Särkelä

METOKSIFLURAAININ KÄYTTÖ AKUUTIN KIVUN HOIDOSSA

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

METOKSIFLURAANIN KÄYTTÖ AKUUTIN KIVUN HOIDOSSA

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Essi Karjalainen, Cia Meskus & Hanna
Särkelä
Opinnäytetyö
Kevät 2019
Ensihoidon tutkinto-ohjelma
Oulun ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Oulun ammattikorkeakoulu
Ensihoidon tutkinto-ohjelma

Tekijät: Essi Karjalainen, Cia Meskus & Hanna Särkelä
Opinnäytetyön nimi: Metoksifluraanin käyttö akuutin kivun hoidossa
Työn ohjaaja: Anna-Maria Ojala & Raija Rajala
Työn valmistumislukukausi ja -vuosi: Kevät 2019
Sivumäärä: 49

Metoksifluraani, kauppanimeltään Pentrox, on inhaloitava nopeasti vaikuttava lääkeaine, joka on otettu vastikään käyttöön Oulun seudun yhteispäivystyksessä keskivaikean ja vaikean akuutin kivun hoidossa. Lääkeaine on ollut Suomessa joillain alueilla käytössä jo muutamia vuosia. Metoksifluraania on käytetty kipulääkkeenä Australiassa ja Uudessa-Seelannissa jo yli 30 vuotta. Ennen analgeettista käyttöä, sitä on käytetty anesteettina, kunnes sen todettiin olevan maksa- ja munuaistoksinen suurilla annoksilla.

Opinnäytetyömme tavoitteena on tutkia olemassa olevaa tietoa ja kokemuksia lääkkeestä ja sen käytöstä kohtalaisen tai vaikean akuutin kivun hoidossa. Lisäksi tavoitteenamme oli koota löytämistämme tiedosta tiivistetty suomenkielinen kokonaisuus. Työmme tilaajana toimii Oulun seudun yhteispäivystys ja apulaisylilääkäri Iita Daavittila. Työmme tuloksia voidaan hyödyntää päivystyksen ja ensihoidon henkilöstön perehdyttämisessä ja kouluttamisessa otettaessa käyttöön uutta lääkainetta.

Opinnäytetyömme on kuvaileva kirjallisuuskatsaus metoksifluraanin käytöstä ja sen käyttökokemuksista muualla maailmassa. Kirjallisuuskatsauksemme aineistohaku toteutettiin neljässä tietokannassa: PubMed, Wiley, ScienceDirect ja Ebsco. Aineistoa haettiin hakulausekkeella "(methoxyflurane OR pentrox OR penthrane OR "green whistle") AND ("acute pain" OR prehospital OR "emergency care" OR paramedic)". Aineistohaun tuloksena löytyi yhteensä 160 artikkelia, joista mukaan katsaukseen valikoitui 10.

Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että metoksifluraani on hyvä lisä akuutihoidossa käytettyjen kipulääkkeiden joukkoon. Se on helppokäyttöinen ja helposti annosteltava, nopea- ja lyhytvaikutteinen eikä vaadi potilaan kanylointia tai monitorointia. Lisäksi metoksifluraania käytettäessä potilas voi itse määrittää kivunlievityksen asteen ja metoksifluraani ei rajoita myöhempiä hoitoja. Metoksifluraani on tehokkaampi kuin parasetamoli, mutta ei yhtä tehokas kuin opioidit. Sille on kuitenkin omat käyttöaiheensa, kuten murtumien reponointi ja tukeminen.

Tutkimustulosten perusteella voidaan todeta, että Suomessa olisi syytä tutkia tarkemmin metoksifluraania ja sen käyttöä kipulääkkeenä. Opinnäytetyötä tehdessämme huomasimme, että vaikka metoksifluraania on käytetty kipulääkkeenä maailmalla jo vuosikymmeniä, niin sen käytöstä on verrattain vähän tuoretta tutkimustietoa.

Asiasanat: metoksifluraani, Pentrox, akuutti kipu, ensihoito, päivystys, kivunhoito, kipulääke

ABSTRACT

Oulu University of Applied Sciences
Degree programme of Emergency Nursing

Authors: Essi Karjalainen, Cia Meskus & Hanna Särkelä
Title of thesis: Using methoxyflurane in acute pain treatment
Supervisor(s): Anna-Maria Ojala & Raija Rajala
Term and year when the thesis was submitted: Spring 2019
Number of pages: 49

Methoxyflurane, which is known by the trade-name Pentrox, is an inhaled, rapidly acting drug, which has recently been taken into use in the emergency department of the Oulu University Hospital. Methoxyflurane is used when a patient has moderate to severe acute pain. This drug has been used in some regions of Finland for a few years. Methoxyflurane has been used as an analgesic in Australia and New Zealand for more than 30 years. Before its use as an analgesic it was used as an anesthetic until it was noted to be liver and renal toxic when used in high concentrations.

The aim of our thesis is to examine the existing knowledge and experience of the drug and its use when treating moderate to severe acute pain. Furthermore, our aim is to gather that knowledge into a condensed form. The emergency department of the University Hospital of Oulu and its associate chief physician Iita Daavittila are the ones cooperating with our thesis. The outcome of our thesis can be used when introducing and training the staff of the emergency department and paramedics to use this new drug.

Our thesis is a descriptive literary review, which reports of the use and experience of methoxyflurane in other countries. The material search was done in four databases: PubMed, Wiley, ScienceDirect and Ebsco. The material was researched with the search statement "(methoxyflurane OR pentrox OR penthrane OR "green whistle") AND ("acute pain" OR prehospital OR "emergency care" OR paramedic)". As a result of the search we found 160 articles out of which 10 were selected into our review.

The results indicate that methoxyflurane is a good addition to other analgesics already used in emergency care. It is easy to use and dose, short-term and fast-acting and it does not require a patient to be monitored or cannulated. Furthermore, a patient can determine the rate of analgesia and the use of methoxyflurane does not limit later treatment options. Methoxyflurane is more efficient than paracetamol, although less efficient than opioids. It has its own using purposes, for example in repositions.

Based on the results it can be stated that methoxyflurane as an analgesic and its use should be examined more precisely in Finland. When we were making our thesis, we noticed that even though methoxyflurane has been used as an analgesic around the world for decades, there is relatively little new research information available.

Keywords: methoxyflurane, Pentrox, acute pain, emergency care, accident and emergency, pain management, analgesic

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	7
2	AKUUTTI KIPU JA KIVUN HOITO	9
2.1	Akuutti kipu.....	9
2.2	Akuutin kivun fysiologiset vaikutukset.....	10
2.3	Kivun arviointi ja mittaaminen	11
2.4	Akuutin kivun hoito.....	13
2.4.1	Akuutin kivun lääkkeetön hoito.....	13
2.4.2	Akuutin kivun hoito miedoilla kipulääkkeillä.....	14
2.4.3	Akuutin kivun hoito voimakkailla kipulääkkeillä	15
3	KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYS.....	17
4	KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TOTEUTTAMINEN	18
4.1	Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksen ja tutkimuskysymyksen määrittäminen	19
4.2	Kirjallisuushaku ja aineiston valinta	19
4.3	Aineiston arviointi.....	24
4.4	Analysointi ja synteesi	24
4.5	Tulosten raportointi	25
5	METOKSIFLURAANIN KÄYTTÖ JA KÄYTTÖKOKEMUKSET	27
5.1	Käyttö ja annokset	27
5.2	Ominaisuudet.....	29
5.3	Käyttöaiheet	30
5.4	Vasta-aiheet.....	31
5.5	Tehokkuus.....	32
5.6	Hyödyt	34
5.7	Haittavaikutukset.....	34
5.8	Toksisuus	36
5.9	Vaikutukset vitaalielintoimintoihin	37
5.10	Metoksifluraani muiden kipulääkkeiden rinnalla	37
6	POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET	40
6.1	Tutkimustulosten pohdinta	40
6.2	Kirjallisuuskatsauksen luotettavuus	42
6.3	Menetelmän pohdinta	43

6.4	Ammatillinen kasvu.....	43
6.5	Jatkotutkimushaasteet.....	44
LÄHTEET.....		45

1 JOHDANTO

Kipu on yleinen potilaiden valittama oire ensihoidossa ja päivystyksessä. Tutkimukset ovat osoittaneet kivunhoidon olevan riittämätöntä akuuttihoitossa. Akuutiksi kivuksi lasketaan kipu, joka on kestänyt alle kuukauden. Kipu on epämiellyttävä subjektiivinen kokemus, joka johtuu fyysikaalisesta, kemiallisesta tai mekaanisesta ärsykkeestä. (Coffey, Dissmann, Mirza & Lomax 2016, 2013; Blair & Frampton 2016, 1067; Kivun käypä hoito -suositus 2017.)

Kivunhoidon perustana on lääkkeettömät hoitomenetelmät, joita ovat muun muassa asentohoito ja kylmähoito. Akuuttihoitossa lääkkeelliseen kivunlievitykseen käytetään tällä hetkellä pääsääntöisesti parasetamolia ja opioideja. Parasetamoli on mieto kipulääke, jonka teho akuutin kivun hoidossa on usein riittämätön. Opioidit, kuten fentanyyli ja oksikodoni, ovat puolestaan useimmille potilaille tehokkaita, mutta niiden käyttöön liittyy erilaisia haasteita, kuten hengityslaman mahdollisuus. Akuuttihoitossa olisi tarve nykyisten kipulääkkeiden lisäksi tehokkaalle, nopea- ja lyhytvaikutteiselle sekä helposti annosteltavalle lääkeaineelle, joka ei vaadi potilaan monitorointia ja on helposti annosteltavissa hankalissa olosuhteissa. Tällainen kipulääke on esimerkiksi metoksifluraani, jonka käyttökokemuksia opinnäytetyömme käsittelee. (Peräjoki & Taskinen 2017, 567-570; Mannerkorpi 2018; Porter ym. 2018a, 153.)

Metoksifluraani on nestemäinen lääkeaine, joka höyrystyy hengitettäessä. Se kulkeutuu hengityksen mukana keuhkoihin, josta se siirtyy vereen ja vaikuttaa nopeasti. Metoksifluraanin analgeettisten vaikutusten mekanismi ei ole vielä täysin tiedossa, mutta se tiedetään, että lääkeaine vaikuttaa keskushermoston kautta. Sitä on käytetty analgeettina eli kipua lievittävänä lääkkeenä Australiassa ja Uudessa-Seelannissa jo vuodesta 1975 lähtien. Metoksifluraani on tällä hetkellä kasvatamassa voimakkaasti suosiotaan. (Grindlay & Babl 2009, viitattu 2.1.2019; Gaskell, Jephcott, Smithells & Sleigh 2016.)

Toteutimme opinnäytetyömme kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Tarkoituksenamme on selvittää ja kuvailla metoksifluraanin käyttöä ja käyttökokemuksia kohtalaisen tai vaikean akuutin kivun hoidossa. Selvitämme opinnäytetyössämme metoksifluraanin käyttöä ja sen käyttökokemuksia ensihoidossa ja päivystyksessä, sillä tulevaisuudessa tulemme työskentelemään akuuttihoiton parissa. Opinnäytetyömme tavoitteena on koota tiivis ja yhtenäinen kokonaisuus olemassa olevasta metoksifluraaniin liittyvästä tutkimustiedosta. Tutkittua tietoa metoksifluraanista kipulääkkeenä ei

löydy suomen kielellä, joten kaikki katsauksessa käyttämämme tutkimukset ovat englanninkielisiä. Työmme tilaajana toimii Oulun seudun yhteispäivystyksen apulaisyliääkäri lita Daavittila ja tavoitteenamme on, että opinnäytetyötämme voidaan käyttää yhteispäivystyksen henkilökunnan kouluttamisessa metoksisfluraanin käyttöön. Mikäli metoksisfluraani otetaan käyttöön myös Oulu-Koillismaan pelastuslaitoksen alueella ensihoidossa, niin toivomme, että opinnäytetyötämme voitaisi hyödyntää myös ensihoitajien kouluttamisessa.

2 AKUUTTI KIPU JA KIVUN HOITO

Ensihoidossa ja päivystyksessä kipu on yleinen potilaiden valittama oire. Päivystyksessä kivun esiintyvyys potilailla on jopa 90 %. Tutkimukset kuitenkin osoittavat, että kivunhoito akuuttihoitossa on riittämätöntä. Akuuttihoitossa ihanteellinen kipulääke on nopeasti toimiva ja pitkävaikutteinen, hyvin siedetty ja tehokas eri kiputyypeissä. (Blair & Frampton 2016, 1067; Coffey ym. 2016, 2013.)

2.1 Akuutti kipu

Kipua kuvataan epämiellyttävänä kokemuksena, joka voi aiheutua kemiallisesta, fysikaalisesta tai mekaanisesta ärsykkeestä. Kivun kokemus liittyy yleensä kudonvaurioon tai sen uhkaan ja sen kokeminen on yksilöllistä. Käypä hoito -suosituksessa akuutiksi kivuksi luetaan alle kuukauden kestänyt kipu. (Kivun käypä hoito -suositus 2017, viitattu 2.1.2019.)

Käypä hoito -suosituksen mukaan kipu jaetaan kolmeen erilaiseen kiputyyppeihin, joita ovat nosiseptiivinen, neuropaattinen ja viskeraalinen kipu. Hamusen ym. (2018, 130) mukaan voidaan erottaa lisäksi neurogeeninen kipu, joka on nosiseptiivisen ja neuropaattisen kivun välimuoto.

Nosiseptiivinen kipu tarkoittaa kudonvauriokipua, joka johtuu kipureseptoreiden aktivoitumisesta kudonvaurion uhatessa tai sen tapahduttua. Neuropaattinen kipu tarkoittaa hermovauriosta johtuvaa kipua, joka aiheutuu sairaudesta tai, kun kipua välittävä hermojärjestelmä vaurioituu. Viskeraalinen kipu on puolestaan sisäelineräistä kipua, jonka paikantaminen on usein vaikeaa ja siihen voi liittyä heijastekipua. Neurogeenisen kivun saa aikaan hermorungon ohimenevä mekaaninen ärsytys, joka loppuu aiheuttajan poistuttua (Hamunen ym. 2018, 130; Käypä hoito 2017, viitattu 2.1.2019.)

Akuutille kivulle on yleensä selkeä syy, joka on hoidettavissa tehokkaasti. Akuutti kipu on tärkeää hoitaa hyvin heti alkuvaiheessa, jotta se ei pääse pitkittymään ja vaikeutumaan. Äkillisesti tapahtuvat vammat saattavat olla aluksi kivuttomia sen vuoksi, että potilaan huomiokyky ja toiminta keskittyy eloonjäämisen kannalta tärkeisiin asioihin. Potilas voi huomata kiputunteiden vasta, kun kokee olevansa turvassa. (Kalso ym. 2018, 108-110.)

Akuutti kipu, kuten kipu yleensäkin, on subjektiivinen kokemus, jonka jokainen ihminen kokee erilaisena. Kivun vaikutus ihmisen käyttäytymiseen on sidoksissa asenteisiin, ympäristöön ja kulttuuriseen taustaan. Esimerkiksi joissain kulttuureissa kipu ilmaistaan erittäin selkeästi, kun taas toisissa kulttuureissa on tuskallisia rituaaleja, joissa kivun tuntemista ei saa osoittaa. (Salomäki & Laurila 2014, viitattu 23.1.2019.)

2.2 Akuutin kivun fysiologiset vaikutukset

Akuutin kivun ensisijaisena tarkoituksena on suojata elimistöä. Akuutin kivun ilmeneminen varoittaa kudonvauriosta ja estää lisävaurioiden syntymistä väistöheijasteen avulla. Reflektorinen lihasspasmi pyrkii antamaan esimerkiksi sisäelinten ja tuki- ja liikuntaelinten vaurioituneille kudoksille mahdollisuuden parantua immobilisaation avulla. (Kalso, Elomaa, Estlander & Granström 2009, 105.)

Neurohumoraalisia vasteita ilmenee voimakkaan akuutin kivun yhteydessä. Näiden avulla elimistö pystyy kriittisissä tilanteissa kompensoimaan elämälle välttämättömiä toimintoja. Yhtenä esimerkkinä näistä kompensointimekanismeista on kivun vapauttamien katekoliamiinien hypotensiota korjaava vaikutus. Kipu vaikuttaa myös hengitykseen kiihdyttämällä sitä voimakkaasti. (Kalso ym. 2009, 105-106.)

Pitkäaikaisella kivulla ei ole mitään hyödyllisiä ominaisuuksia elimistölle, vaan se huonontaa potilaan elämänlaatua. Voimakkaasta kivusta kärsiminen voi esimerkiksi sydäninfarktipotilaalla johtaa sydänlihassaurion laajenemiseen hapenkulutuksen ja sydämen työmäärän lisääntymisen vuoksi. Voimakas kipu aiheuttaa myös verisuonten kouristusta eli vasospasmia, joka heikentää kudosten hapensaantia ja voi johtaa jopa kuolioon. Rintakehän ja vatsan alueen vammoista kärsivien potilaiden kunnollinen hengitys voi kivun vuoksi olla heikentynyttä tai estynyttä, jolloin potilaan happeutumisen huononee ja hengitysteihin voi kertyä eritteitä. Voimakas kipu voi lisäksi aiheuttaa virtsaumpea, sillä kipu aiheuttaa hormonaalisen vasteen, jolloin antidiureettisen hormonin erityis lisääntyy. Lisäksi elimistön glukoositasapaino voi häiriintyä, kun glukagonin ja kortisolin erityis lisääntyy. (Kalso ym. 2018, 107-110.)

2.3 Kivun arviointi ja mittaaminen

Kivun mittaamisen lähtökohtana on potilaan oma kokemus kivusta. Kipu on jokaiselle potilaalle erilainen ja yksilöllinen kokemus. Kivun voimakkuudesta saadaan paras arvio silloin, kun potilas kykenee itse ilmaisemaan sen hoitohenkilökunnalle. Kipua voidaan kuitenkin myös arvioida havainnoimalla potilaan käyttäytymistä, mikäli potilas ei pysty kertomaan siitä. Kommunikoimattoman potilaan kipua voidaan arvioida muun muassa tarkkailemalla kasvojen ilmeitä sekä kehon kieltä. Myös potilaan pahoinvointi, kylmänhikisyys, käsien puristaminen nyrkkiin tai kivuliaan paikan suojaaminen voi kertoa kivusta. (Salanterä, Hagelberg, Kauppila & Närhi 2006, 90; Kivunhallintatalo, viitattu 24.2.2019.)

Kivun arvioinnissa olisi hyvä selvittää muun muassa kivun sijainti, luonne, kesto, voimakkuus sekä se, miten kipu vaikuttaa jokapäiväisiin asioihin. Lisäksi halutaan tietää mikä pahentaa tai lievittää kipua ja vaikuttaako kipulääkkeet kivun voimakkuuteen. Kivun voimakkuutta olisi hyvä arvioida ainakin levossa ja liikkeessä sekä sen ollessa lievimmillään ja pahimmillaan. (Salanterä ym. 2006, 84; Kivunhallintatalo, viitattu 24.2.2019.)

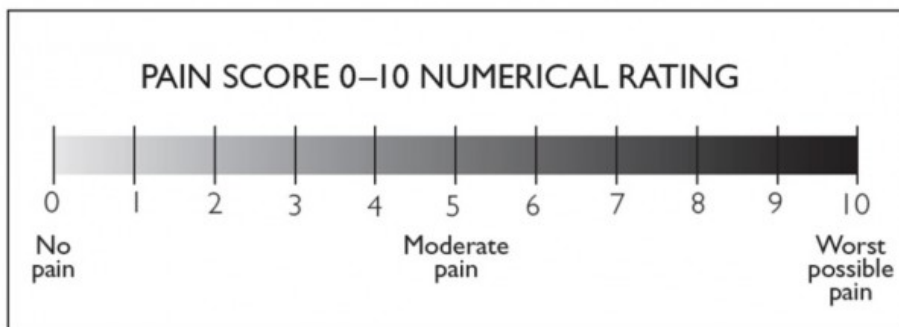
Kivun voimakkuutta arvioidaan erilaisilla kipumittareilla. Kipumittareissa on erilaisia asteikoita, joita voidaan käyttää sen mukaan, miten tarkka arvio kivusta tarvitaan. Kliinisessä hoitotyössä käytökelppoisia mittareita ovat kipujana tai kipukiila eli VAS, numeerinen kipumittari eli NRS ja sanallinen kipumittari eli VDS. Lapsille on kehitetty erilaisia kipukasvomittareita, joissa kasvojen ilmeet kuvaavat kivun astetta. Näkövammaisille kivun voimakkuuden arvioinnissa voidaan käyttää kohokuvioista kipukiilaa. Arvioitaessa potilaan kivun voimakkuutta, pitäisi käyttää aina samaa kipumittaria, jotta saadut tulokset ovat vertailukelpoisia. (Salanterä ym. 2006, 83-84.)

Kipua mitataan yleisimmin VAS-asteikolla, joka tarkoittaa visuaalista analogiasteikkoa. VAS-asteikko on 10 senttimetrin pituinen vaakasuora jana, jolle potilas merkitsee kokemansa kivun oikealle kohtaa. Janan vasen pää kuvaa tilannetta, jossa kipua ei ole lainkaan ja oikea pää tilannetta, jossa potilas kokee pahinta mahdollista kipua. Ilmaisua ”pahin mahdollinen kipu” on kritisoitu, sillä vain harvoilla on todellisuudessa kokemusta pahimmasta mahdollisesta kivusta. Janan toiseksi ääripääksi onkin suositeltu käytettävän ilmaisua ”sietämättömän voimakas kipu”. Kipujan ajatellaan olevan melko luotettava kivun mittari, mutta tutkimuksissa on osoitettu, että potilaat käyttävät herkemmin janan ääripäitä kuin sen keskikohtaa. (Salanterä ym. 2006, 84-85; Kalso 2018, 90.)



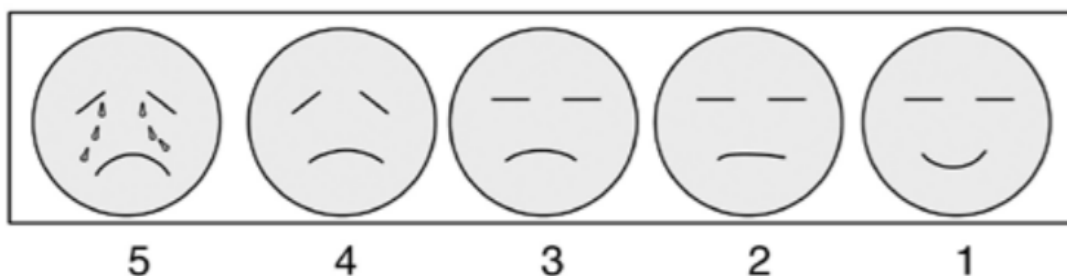
KUVIO 1. Kipukilla eli VAS-asteikko (Päijät-Hämeen hyvinvointiyhtymä, viitattu 24.2.2019).

VAS-asteikosta on tehty lukuisia sovellutuksia, joista yksi on NRS eli numeric rating scale eli numeerinen asteikko, joka on laajasti käytössä. NRS-asteikossa nolla tarkoittaa ei kipua ja kymmenen on voimakkain mahdollinen kipu. Ennen numeerisen asteikon käyttöä täytyy varmistaa, että potilas ymmärtää asteikon tulkin. NRS:ää on kritisoitu sen vuoksi, että on mahdotonta sanoa mikä ero on esimerkiksi kipuarvojen 4-5 tai 5-6 välillä. (Salanterä ym. 2006, 85; Kalso. 2018, 90.)



KUVIO 2. Numeerinen kipuaasteikko (Physiopedia, viitattu 24.2.2019).

Lasten kipu-kasvomittareissa on yleisimmin kolmesta seitsemään kasvokuvaa, jotka ilmaisevat ilmeillään eri voimakkuuksista kipua. Leikki-ikäiset lapset pystyvät opastamisen jälkeen arvioimaan kipuaan kasvomitin avulla. Pienten lasten kivun arvioinnissa voidaan käyttää mittaria, jossa on 3-5 kipukasvoa ja isommilla lapsilla kasvoja voi olla useampikin. Suomessa käytetään yleisimmin Maunukselan ym. 1987 kehittämää kipukasvomittaria, jossa on viisi eri-ilmeistä kasvoa.



KUVIO 3. Maunukselan ym. 1987 kipukasvomittari. (Vainio 2009, viitattu 24.2.2019.)

Kipuasteikoita tulkitaan siten, että arvot 1-3 tarkoittaa lievää kipua, arvot 4-6 kohtalaista kipua, 7-9 voimakasta kipua ja 10 kovinta mahdollista kipua. Mikäli potilas arvioi kokemansa kivun voimakkaammaksi kuin VAS 3, on kivun hoito riittämätöntä. Potilaan pitää myös pystyä hengittämään syvään ja yskimään ilman, että se on liian kivuliasta. (Salomäki & Laurila 2014, viitattu 23.1.2019; PPSHP 2018, viitattu 3.1.2019.)

2.4 Akuutin kivun hoito

Kivun hoidon perustana on lääkkeetön hoito, joka voi tarkoittaa esimerkiksi kylmä- ja lämpöhoitoa ja oheisireiden hoitoa. Mikäli lääkkeetön hoito ei riitä, kipua voidaan lisäksi hoitaa lääkkeellisesti. Kudonvauriokipuun käytetään ensisijaisesti parasetamolia tai tulehduskipulääkkeitä. Mikäli ne eivät riitä, voidaan käyttää lisäksi mietoa opioidia. (Käypä hoito 2017, viitattu 2.1.2019.)

2.4.1 Akuutin kivun lääkkeetön hoito

Kaiken kivun hoidon periaatteena on lääkkeettömät hoidot, joita pitää käyttää aina, kun se on mahdollista. Keskeisimpiä kivun hoitoon käytettyjä lääkkeettömiä hoitoja ovat muun muassa liikunta, terapeuttinen harjoittelu, kognitiivis- behavioraalinen terapia, sekä fysikaaliset hoidot. (Käypä hoito 2017, viitattu 2.1.2019.)

Akuutin kivun hoidossa olennaisia lääkkeettömiä hoitoja ovat asentohoito ja mahdollisen vamman tukeminen muun muassa lastoittamalla sekä vamman reponointi. Kivun voimakkuutta usein lievittää myös hyvän asennon löytyminen. Tärkeintä on, että potilas itse kokee asennon hyväksi. Asentohoitoa voi toteuttaa tyynyillä ja erilaisilla tukemisvälineillä. Se helpottaa lihasjännitystä, parantaa verenkiertoa ja ehkäisee painehaavojen syntymistä. (Peräjoki & Taskinen 2017, 569-570.)

Asentohoidon lisäksi lääkkeetöntä kivunhoitoa on kylmä- ja lämpöhoito, hieronta ja potilaan huomion kiinnittäminen muualle. Kylmähoito perustuu sen kipukynnystä nostavaan vaikutukseen ja samalla se hillitsee tulehdusreaktiota sekä turvotusta. Käytettävissä on erilaisia kylmäpakkauksia, -pyyhkeitä ja -geelejä. Näitä tuotteita on suositeltavaa käyttää 20-30 minuutin jaksoissa. Kylmähoitoa ei kuitenkaan suositella, mikäli iho on tunnoton, tai kipualueella on huono verenkierto. Lihasten rentouttamiseksi ja kudosten verenkierron sekä aineenvaihdunnan vilkastuttamiseksi taas voidaan

käyttää lämpöhoitoa. Tähän tarkoitukseen on olemassa lämpöpakkauksia, joiden lämpötilan tulee olla noin 40-45 astetta ja myös niitä suositellaan käytettävän 20-30 minuuttia kerrallaan. Lämpöhoitoa ei kuitenkaan tule käyttää, jos hoitoalueella on ihottumaa, tulehdusta tai tuore kudolvamma. (Hoikka 2013, 203.)

Lääkkeitöntä kivunhoitoa on myös kuunteleminen, ajatusten kiinnittäminen kivusta muualle sekä kosketus. Kipuun liittyvää lihasjännitystä ja potilaan ahdistuneisuutta voi helpottaa jo pelkkä hoitajan läsnäolo, puhuminen sekä oikeanlainen kosketus esimerkiksi hieronta. Kosketuksella ja hieronnalla tarkoitetaan tässä yhteydessä esimerkiksi potilaan olkapään silittämistä tai kädestä pitämistä, mikäli se tuntuu tilanteeseen sopivalta. Huomion kiinnittämiseen muualle on olemassa erilaisia menetelmiä, kuten mielikuva- ja rentoutusharjoituksia. (Hoikka 2013, 203.)

2.4.2 Akuutin kivun hoito miedoilla kipulääkkeillä

Lääkkeellisessä kivun hoidossa peruskaavana toteutetaan menetelmää, jossa parasetamoli annetaan kaikille ellei potilaalla ole vasta-aiheita. Vasta-aiheita ovat maksasairaus ja alkoholin runsas käyttö. Parasetamoli tehostaa muiden lääkeaineiden vaikutusta. Parasetamolin lisäksi kaikille potilaille annetaan NSAID-ryhmään kuuluva lääke, kuten ibuprofeini, jos vasta-aiheita ei ole. NSAID:n vasta-aiheita ovat muun muassa astma, verenvuodot, verenhennuslääkkeet sekä munuaisten vajaatoiminta. Mikäli nämä eivät tuo riittävää kivunlievitystä, otetaan käyttöön myös opioidi. (Mannerkorpi 2018.)

Tulehduskipulääkkeitä eli NSAID-ryhmään (non-steroidal anti-inflammatory analgesics) kuuluvia lääkkeitä käytetään yleisimmin tuki- ja liikuntaelinsairauksien hoitoon, tulehduskellisiin kiputiloihin, reumasairauksiin, nivelrikkoihin, vammoihin ja akuutteihin infektiioihin. Tulehduskipulääkkeillä on kuumetta alentava eli anti-pyreettinen vaikutus. Ne estävät myös verihituleiden aggregaation eli yhteen kasautumisen. Tulehduskipulääkkeitä tulisi käyttää mahdollisimman lyhyen aikaa sekä pienimmällä tehoavalla annoksella. Yleisimmin tulehduskipulääkkeitä annostellaan enteraalisesti tabletin muodossa. (Koskinen 2012, 365-368.)

Tulehduskipulääkkeet vaikuttavat ääreishermpäätteen kautta estäen syklo-oksigenaasientsyymin (COX) toimintaa. Niiden toiminta perustuu siihen, että COX-entsyymin vaikutuksesta arakidonihaposta muodostuu prostaglandiineja, prostasykliinejä ja leukotrieenejä eli prostanoideja.

Nämä ovat välittäjäaineita, joiden tehtävänä on välittää kipua. Ne myös aiheuttavat tulehdusreaktiota ja nostavat kuumetta. Tulehduskipulääkkeillä COX-entsyymien toiminta estyy, jolloin tulehdusreaktio, kipu ja kuume vähenevät. (Hagelberg ym. 2006, 109-110.)

Parasetamolilla on anti-pyreettinen vaikutus sekä lievä kipua lievittävä eli analgeettinen vaikutus. Sillä ei ole anti-inflammatorista vaikutusta eikä se vaikuta tulehduskipulääkkeiden tavoin verihiutaleiden aggregaatioon. Parasetamolia voidaan annostella enteraalisesti oraalisuspensiona, tablettina tai peräpuikkona ja parenteraalisesti suonensisäisesti. Parasetamoli metaboloituu maksan kautta ja se on suurilla annoksilla (6-8 grammaa) maksatoksinen. Parasetamolien päivittäinen maksimiannos on 3 grammaa. Parasetamolien vaikutus tapahtuu pääasiassa keskushermoston kautta, jossa se estää COX-3-entsyymien toimintaa. (Hagelberg ym. 2006, 115; Mannerkorpi 2018.)

2.4.3 Akuutin kivun hoito voimakkaila kipulääkkeillä

Ihmisellä on elimistössään oma opioidijärjestelmä, jota opioidit aktivoivat. Aivoissa, selkäytimessä ja ääreiskudoksissa on μ -opioidireseptoreja, joiden kautta kipua lievittävä vaikutus välittyy. Opioidi vahvistaa kipua laskevan järjestelmän ja vaimentaa nousevan kipuradaston toimintaa. Opioidit ovat tehokkaimpia kipulääkkeitä. (Hagelberg 2006, 116.)

Opioideja on olemassa mietoja, keskivahvoja ja vahvoja. Miedoiksi opioideiksi lasketaan kodeiini ja tramadoli, keskivahvaksi buprenorfiini ja vahvoiksi muun muassa fentanyyli, oksikodoni sekä alfentaniili. (Mannerkorpi 2018.)

Opioideja käytetään erilaisten kiputyypin, kuten nosiseptiivisen ja neuropaattisen kivun hoidossa. Erityisen oleellisia ne ovat syöpäkipujen ja akuutin traumakivun hoidossa. Opioideja voidaan annostella suonensisäisesti, oraalisesti, spinaalisesti, epiduraalisesti ja limakalvoille sekä iholle. (Koskinen 2012, 365-368.)

Opioidien käyttöön liittyy myös ei-toivottuja vaikutuksia, joista yksi on hengityslama. Hengityslama on yleisin henkeä uhkaava opioidien aiheuttama haittavaikutus. Huonokuntoisella hätätilapotilaalla, keskushermostoa lamaavia lääkkeitä saaneella potilaalla tai päihtyneellä hengityslama voi ilmetä nopeasti ja pientenkin annosten jälkeen. Mikäli potilas on iäkäs, hänen yleistilansa on huono tai

hän reagoi tavallista herkemmin keskushermostoa lamaaviin lääkkeisiin, tulisi lääkemannosta pienentää. Hengityslaman riskin vuoksi potilaan tajunnantaso ja hengitystä on seurattava jatkuvasti. Mahdollista hengityslamaa hoidetaan naamari-palje-ventilaatiolla sekä opioidien antagonistilla naloksonilla. (Boyd 2017, 274.)

Muita opioidien haittavaikutuksia ovat ummetus, pahoinvointi, oksentelu ja kutina. Lisäksi opioideille voi kehittyä toleranssi ja riippuvuus. Opioideille on olemassa vasta-aine, naloksoni. Sitä käytetään opioidien aiheuttaman hengityslaman hoitamiseen. Buprenorfiinin vaikutusta se ei kuitenkaan täydellisesti kumoaa. (Koskinen 2012, 365-368; Tunturi 2013, 118.)

3 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYS

Kirjallisuuskatsauksemme tarkoitus on selvittää ja kuvailla metoksifluraanin käyttöä ja käyttökokeuksia kohtalaisen tai vaikean akuutin kivun hoidossa. Keskitymme katsauksessamme lääkeaineen käyttökokemuksiin päivystyksessä ja ensihoidossa potilaiden ja hoitohenkilökunnan näkökulmasta.

Työn tavoitteena on tutkia olemassa olevaa tietoa ja kokemuksia lääkkeestä ja sen käytöstä kohtalaisen tai vaikean akuutin kivun hoidossa ja koota niistä tiivistetty kokonaisuus. Tuloksia voidaan hyödyntää päivystyksen ja ensihoidon henkilöstön perehdyttämisessä ja kouluttamisessa otettaessa käyttöön uutta lääkeainetta.

Tutkimuskysymyksemme ovat:

1. Millaisia ominaisuuksia metoksifluraanilla on ja miten sitä käytetään?
2. Millaisia kokemuksia metoksifluraanin käytöstä on kohtalaisen tai vaikean akuutin kivun hoidossa päivystyksessä ja ensihoidossa?

4 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TOTEUTTAMINEN

Kirjallisuuskatsauksen ensisijaisena tavoitteena on kehittää olemassa olevaa teoriaa ja rakentaa uutta. Muita tavoitteita on teorian arviointi, kokonaiskuvan rakentaminen tietystä asiakokonaisuudesta, ongelmien tunnistaminen ja teorian historiallisen kehityksen kuvaaminen. Kirjallisuuskatsauksessa kootaan aiempien tutkimusten tuloksia, joita voidaan käyttää uusien tutkimustulosten perustana. (Salminen 2011, viitattu 4.5.2019.)

Niela-Vilén ja Hamari ovat määritelleet kirjallisuuskatsaukselle viisi vaihetta, joita ovat kirjallisuuskatsauksen tarkoituksen ja tutkimuskysymyksen määrittely, aineiston haku ja valinta, löytyneen aineiston arviointi, analyysi ja synteesi sekä tulosten raportointi. Aineiston analysoinnin tarkoituksena on järjestää ja tehdä yhteenvetoa tutkimusten tuloksista. Analysointivaiheessa kirjallisuuskatsauksen tekijät järjestävät ja luokittelevat aineistoansa ja etsivät aineistojensa välisiä yhtäläisyyksiä ja eroavaisuuksia. Synteesin eli ymmärrystä lisäävän kokonaisuuden hahmottamiseksi katsauksen tekijät avaavat ja tulkitsevat tuloksia. (Niela-Vilén ym. 2016, 23-25; Stolt ym. 2016, 9-10.)

Valitsimme työmme metodiksi kirjallisuuskatsauksen, koska metoksisfluraanista on olemassa riittävästi tutkittua tietoa, mikä on edellytys kirjallisuuskatsauksen onnistumiselle. Lisäksi meillä oli hyvin rajallisesti aikaa työn tekemiseen, jolloin kirjallisuuskatsaus on hyvä vaihtoehto, sillä sen tekemiseen ei tarvita esimerkiksi tutkimuslupia, vaan työtä voi tehdä täysin omien aikataulujen mukaan. (Hewitt-Taylor 2017, viitattu 5.5.2019.)

Toteutimme opinnäytetyömme narratiivisena eli kuvailevana kirjallisuuskatsauksena, jonka tarkoituksena on kuvailla aiemmin aiheeseen kohdistuneita tutkimuksia. Sille tyypillistä on laaja tutkimustehtävä, jota kuitenkin voidaan rajata eri tavoin. Kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa ei ole tiukoja ja tarkkoja sääntöjä ja sen avulla voidaan antaa kokonaisvaltainen kuva tutkittavasta aiheesta. Narratiivinen kirjallisuuskatsaus pyrkii jäsentelemään eri lähteistä saadun tiedon yhteiseksi ja helpolukaiseksi kokonaisuudeksi. (Salminen 2011, viitattu 4.5.2019; Stolt ym. 2016, 9-10.)

4.1 Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksen ja tutkimuskysymyksen määrittäminen

Kirjallisuuskatsauksen kenties tärkein vaihe on tarkoituksen ja tutkimuskysymyksen määrittäminen. Hyvä tutkimuskysymys on relevantti ja hyvin rajattu. Liian suppealla tutkimuskysymyksellä tietoa ei löydy tarpeeksi ja liian laaja kysymys puolestaan aiheuttaa ongelmia aineiston laajuuden vuoksi. Tutkimuskysymystä mietittäessä kannattaa tehdä alustavia testihakuja, jotta saadaan käsitys tulosten alustavasta määrästä. Aihetta valittaessa on tärkeää, että tutkijat ovat kiinnostuneita valitsemaasta aiheesta, jotta motivaatio pysyy yllä prosessin loppuun asti. (Niela-Vilén ym. 2016, 23-25)

Muodostimme tutkimuksen tarkoituksen toimeksiantajaltamme saamiemme toiveiden ja omien kiinnostuksen kohteidemme perusteella. Metoksifluraani kipulääkkeenä on Suomessa vielä heikosti tunnettu, joten halusimme katsauksessamme selvittää ja kuvailla metoksifluraanin käyttöä ja käytökokemuksia kohtalaisen tai vaikean akuutin kivun hoidossa. Rajasimme metoksifluraanin käytön nimenomaan ensihoidon ja päivystyksen olosuhteisiin, jotta siitä olisi tilaajalle ja meidän osaamisellemme mahdollisimman paljon hyötyä. Pohdimme tutkimuskysymystä katsauksen tarkoituksen pohjalta ja pyrimme muodostamaan kysymyksestä relevantin ja hyvin rajatun. Halusimme kuitenkin pitää sen tarpeeksi laajana, jotta löydämme aiheesta tarpeeksi tietoa.

4.2 Kirjallisuushaku ja aineiston valinta

Katsauksen toisessa vaiheessa tehdään kirjallisuushaku ja aineiston valinta. Kirjallisuushakuun tarvitaan strategia, sillä se on merkittävässä asemassa katsauksen luotettavuuden kannalta. Kun haku toteutetaan systemaattisesti, on tulokset luotettavia. Hakujen toteuttaminen edellyttää aiheeseen sopivien hakusanojen ja -lausekkeiden määrittämisen. Tämän jälkeen voidaan käyttää apuna esimerkiksi kirjaston informaattikkoa, jolla on asiantuntemusta aiheesta. Hakustrategian kannalta on olennaista sisäänotto- ja poissulkukriteereiden määrittäminen, sillä ne helpottavat aiheen kannalta olennaisten artikkelien tunnistamista. Valitut sisäänotto- ja poissulkukriteerit auttavat pitämään katsauksen suunnitellussa rajauksessa. Käyttämällä katsauksessa pelkästään julkaistuja artikkeleita voidaan varmistua siitä, että ne ovat läpikäyneet vertaisarvioinnin ja siten lisäävät katsauksen luotettavuutta. (Niela-Vilén ym 2016, 25-27)

Hakuprosessin haut dokumentoidaan siten, että niihin voidaan tarvittaessa palata ja hakuprosessi toistaa. Hauissa voi löytyä tarkkaan pohditusta hakulausekkeesta huolimatta paljon artikkeleita,

jotka eivät vastaa tutkimuskysymykseen. Tämän vuoksi artikkeleita on hyvä käydä läpi sisäänotto- ja poissulkukriteerien ohjaamana ensin otsikon, sitten abstraktin ja lopuksi koko tekstin tasolla. Hakuprosessissa pitäisi olla mukana vähintään kaksi tutkijaa. Kirjallisuuskatsauksen aikaa vievin osuus on aineiston haun toteuttaminen sekä aineiston käsittely. (Niela-Vilén ym. 2016, 27)

Aineiston hankkimiseen sisältyy varsinainen hakuprosessi sekä olennaisen tutkimusaineiston valinta. Onnistuneeseen aineiston hankkimiseen vaaditaan ennalta määritelty strategia, joka takaa katsauksen luotettavuuden. Koska opinnäytetyömme on narratiivinen kirjallisuuskatsaus, hakuprosessin ei tarvitse olla äärimmäisen systemaattinen verrattuna esimerkiksi meta-analyysiin. Halusimme kuitenkin toteuttaa kirjallisuuskatsauksen mahdollisimman systemaattisesti, jotta saisimme kaiken mahdollisen relevantin tiedon, joka vastaa tutkimuskysymykseemme. Lisäksi halusimme varmistaa sillä tutkimuksen luotettavuuden ja toistettavuuden. (Niela-Vilén ym. 2016, 25.)

Hakulauseke pyrittiin muodostamaan huolellisesti siten, että tietokantahauista saataisiin mahdollisimman hyvin tutkimuskysymykseen vastaavia tuloksia. Ennen varsinaista hakua teimme testihakuja, joiden tulosten avulla muokkasimme hakulauseketta ja saimme käsityksen löytyvän tiedon määrästä. Käytimme testihakujen jälkeen apunamme kirjaston informaatikkoa, jonka avulla lopullinen hakulauseke muodostui. Hyvästä hakulausekkeesta huolimatta haun tuloksien joukossa oli katsaukseen sopimattomia artikkeleita. Tätä varten laadimme etukäteen sisäänotto- ja poissulkukriteerit, joiden avulla valitsimme tuloksista sopivat artikkelit ensin otsikon, sitten tiivistelmän ja lopulta koko tekstin perusteella. Myös näitä sisäänotto- ja poissulkukriteerejä muokattiin sopivimmiksi testihakujen jälkeen.

Tämän opinnäytetyön sisäänottokriteerit ovat seuraavat:

- artikkeli on julkaistu aikavälillä 2005-2019
- artikkeli käsittelee metoksisfluraanin käyttöä kohtalaisen tai vaikean akuutin kivun hoidossa ensihoidossa tai päivystyksessä
- artikkeli on kirjoitettu suomen tai englannin kielellä
- artikkeli on saatavilla kokonaisuudessaan
- artikkeli on ilmainen
- artikkelissa käsitellään aikuisten kivun hoitoa metoksisfluraanilla

Kirjallisuuskatsauksen poissulkukriteerit ovat:

- artikkeli on julkaistu ennen vuotta 2005
- artikkeli käsittelee metoksifluraanin käyttöä muualla kuin ensihoidossa tai päivystyksessä
- artikkeli ei ole julkaistu luotettavassa lähteessä
- aineisto on kirjoitettu muulla kuin suomen tai englannin kielellä
- artikkelia ei ole saatavilla kokonaisuudessaan tai se on maksullinen
- julkaisussa käsitellään ainoastaan lasten kivunhoitoa metoksifluraanilla

Suoritimme tietokantahaun kaksi kertaa. Ensimmäinen haku tehtiin 14.3.2019 ja toinen ns. tarkastushaku 9.4.2019. Saimme apua hakulausekkeen muodostamiseen Oamkin kirjaston informaatiokolta ja lopulliseksi hakulausekkeeksi muodostui "(methoxyflurane OR pentrox OR penthrane OR "green whistle") AND ("acute pain" OR prehospital OR "emergency care" OR paramedic)". Haussa käyttämiämme tietokantoja olivat Wiley, Ebscon CINAHL ja Academic Search Elite, Pubmed sekä ScienceDirect. Seuraavasta taulukosta käy ilmi hauista saamamme tulokset.

Tietokanta	Hakutulokset (2005-2019)	Otsikon perusteella mukaan otettujen määrä	Tiivistelmän perusteella mukaan otettujen määrä	Koko tekstin perusteella mukaan otettujen määrä
Wiley	64	4	2	2
Ebsco	33	12	9	6
PubMed	29	15	10	2
ScienceDirect	34	0	0	0
Yhteensä	160	31	21	10

TAULUKKO 1. Tietokantahaun tulokset.

Kuten taulukosta 1 käy ilmi, ScienceDirectistä ei löytynyt lainkaan sisäänottokriteerimme täyttäviä artikkeleita, joten se jätettiin kokonaan pois. Kaiken kaikkiaan neljästä tietokannasta hakulausekkeellamme löytyi yhteensä 160 artikkelia. Otsikon perusteella mukaan otettiin yhteensä 31 artikkelia ja näistä tiivistelmän perusteella 21. Tässä vaiheessa luimme artikkelit kokonaisuudessaan ja

jätimme pois duplikaatit. Duplikaatteja eli eri tietokannoista löytyneitä samoja artikkeleita oli yhteensä kahdeksan. Lopulta koko tekstin perusteella kirjallisuuskatsaukseen valikoitui kymmenen artikkelia.

Systemaattisesta tietokantahausta löytyi vain kaksi sisäänottokriteerimme täyttävää metoksifluraanista tehtyä tutkimusta, joten meidän täytyi valita mukaan kirjallisuuskatsaukseen myös retrospektiivisiä tutkimuksia, tapauskertomuksia ja kirjallisuuskatsauksia. Kirjallisuuskatsaus olisi luotettavin, mikäli siinä käytettäisiin pelkästään satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, mutta metoksifluraanista ei vielä toistaiseksi ole tehty tällaisia tutkimuksia kovinkaan montaa. (Niela-Vilén ym. 2016, 25.)

Työmme luotettavuutta lisää myös se, että tekijöitä on kolme, joten jokainen vaihe on käynyt kolmen seulan läpi. Lisäksi haut on tehnyt jokainen kahdesti eli käytännössä haku on toteutettu ensin kolmesti ja toisella hakukerralla taas kolmesti. Heikkouksina haussamme voidaan pitää kieltä, sillä kaikki artikkelimme olivat englanniksi ja tästä syystä on voinut tapahtua käännösvirheitä. Meillä oli myös mahdollisuus käyttää pääasiassa vain ilmaisia artikkeleita. Oulun ammattikorkeakoulun kirjaston kautta opinnäytetyön tekijöiden olisi mahdollista saada viisi maksullista artikkelia ja teimme yhdestä maksullisesta artikkelista pyynnön kirjastolle, mutta emme saaneet heiltä vastausta. Tämän vuoksi päätimme jättää artikkelin pois tutkimuksestamme. Heikkoutena voidaan pitää myös sitä, että valitut tutkimukset ovat vain kolmesta eri tietokannasta, sillä Oulun ammattikorkeakoululla ei ole käyttöoikeuksia useampaan tietokantaan, josta löytyisi lääke- tai hoitotieteellisiä julkaisuja.

Artikkelin nimi	Kirjoittaja	Julkaisu- vuosi	Artikkelin tyyppi
Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane	Buntine, P., Thom, O., Babl, F., Bailey, M. & Bernard, S.	2007	Prospektiivinen, ei-satunnaistettu ja ei-sokkoutettu tutkimus
Methoxyflurane (Penthrox®) —a case series of use in the prehospital setting	Forrest, M., Porter, K. & Van Der Velde, J.	2019	Tapauskertomus

Methoxyflurane Analgesia in Adult Patients in the Emergency Department: A Subgroup Analysis of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (STOP!)	Fabrizi, A., Carpinteri, G., Ruggiano, G., Bonafede, E., Sblendido, A., Farina, A & Soldi, A.	2018	Kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, placebokontrolloitu tutkimus
Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting	Grindlay, J. & Babl, F. E.	2009	Kirjallisuuskatsaus
Management of trauma pain in the emergency setting: low-dose methoxyflurane or nitrous oxide? A systematic review and indirect treatment comparison	Porter, K., Siddiqui, M., Sharma, I., Dickerson, S. & Eberhardt, A.	2018	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus
The role of inhaled methoxyflurane in acute pain management	Porter, K., Dayan, A., Dickerson, S. & Middleton P.	2018	Kirjallisuuskatsaus
Effectiveness of morphine, fentanyl, and methoxyflurane in the prehospital setting	Middleton, P., Simpson P., Sinclair, G., Dobbins T. & Bendall J.	2010	Retrospektiivinen ja vertaileva tutkimus
Inhaled methoxyflurane and intranasal fentanyl for prehospital management of visceral pain in an Australian ambulance service	Johnston, S., Wilkes, G., Thompson J., Ziman, M. & Brightwell, R.	2011	Retrospektiivinen, observationaalinen tutkimus

Methoxyflurane inhalation vapour in trauma pain: a profile of its use in the EU	Blair, H. & Frampton, J.	2017	Kirjallisuuskatsaus
Methoxyflurane: A Review in Trauma Pain	Blair, H. & Frampton, J.	2016	Kirjallisuuskatsaus

TAULUKKO 2. Kirjallisuuskatsaukseen valitut artikkelit.

4.3 Aineiston arviointi

Kirjallisuuskatsauksen kolmas vaihe on arviointi, jossa tarkastellaan löytyneistä artikkeleista saadun tiedon kattavuutta ja tulosten edustavuutta. Lisäksi arvioidaan vastaako tieto asetettuun tutkimusongelmaan ja pyritään välttämään tulosten vinouma tai virheellisesti painottuneet päätelmät. Tutkimuksia voidaan arvioida osana niiden valintaprosessia, analyysiä tai se voi olla kokonaan itsenäinen vaihe. Tutkimusten laadunarviointi ei ole välttämätöntä kaikissa katsausmenetelmissä, mutta se on kuitenkin suositeltavaa. Tutkimusten arviointi on systemaattinen prosessi, joka voidaan toteuttaa erilaisten kriteerien ja tarkastuslistojen mukaisesti. Arvioinnissa voidaan siis käyttää valmiita arviointityökaluja, jotka lisäävät kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta. Arvioinnissa on olennaista ottaa kantaa siihen, mihin joukkoon tutkimustulokset voidaan yleistää. Tätä varten täytyy tietää, keitä tutkimuksessa on tutkittu, miten heidät on valittu, mikä on lopullinen otoskoko ja mikä on tutkimuksen asetelma. (Niela- Vilén ym. 2016, 28-29.)

Toteutimme laadun arviointia aineiston käsittelyvaiheessa siten, että arvioimme artikkeleiden luotettavuutta niiden tutkimustyyppin, julkaisuvuoden ja kokonaisotannon mukaan. Satunnaistetun tutkimuksen tuloksia pidettiin luotettavampana kuin retrospektiivisen tutkimuksen ja suurella otannalla tehtyä luotettavampana kuin pienellä. Julkaisuvuosi vaikutti laadun arviointiin, mikäli tutkimuksessa käytettiin tietoperustana selkeästi vanhoja lähteitä.

4.4 Analysointi ja synteesi

Analysointi jaetaan kolmeen vaiheeseen. Ensimmäisessä analysoinnin vaiheessa kuvataan tutkimusten tärkeä sisältö. Tärkeitä sisältöjä ovat mm. asetelma, tutkimuksen tarkoitus, päätulokset, tutkimuksen kohdejoukko, kirjoittajat, julkaisuvuosi ja maa. Analysoinnin ensimmäisen vaiheen ta-

voitteena on muodostaa taulukko, joka luo kokonaiskuvaa ja ymmärrystä katsauksen aineistosta. Taulukon kokoamiseksi aineistoa on luettava useasti uudelleen. (Niela-Vilén ym. 2016, 30-31)

Toisessa vaiheessa tavoitteena on muodostaa luokkia, kategorioita tai teemoja tekemällä merkintöjä aineistoon. Merkinnät on hyvä tehdä aineistojen marginaaleihin, jolloin niihin on helpompi palata tutkimuksen myöhemmissä vaiheissa. Luokat, kategoriat tai teemat tehdään yhdistelemällä ja vertailemalla keskenään toisiaan vastaavia merkintöjä ja ne nimetään sisältöä kuvaavasti. Tässä vaiheessa pyritään tulkitsemaan aineistoa ensin etsimällä yhteneväisyyksiä ja eroja ja niiden avulla muodostamaan ryhmiä. Erityisen tärkeää on lukea alkuperäisaineistojen tulos- ja johtopäätösoisiot. (Niela-Vilén ym. 2016, 31.)

Kolmannen vaiheen tavoitteena on muodostaa vertailun kautta löytyneistä eroista ja yhtäläisyyksistä looginen kokonaisuus. Kolmannessa vaiheessa muodostetaan yksittäisistä tutkimustuloksista yhtenäisempi kuva ja tuodaan esille myös ristiriitaiset tulokset. Aineiston analysoinnin aikana tehdyistä päätöksistä ja päätelmistä on hyvä pitää kirjaa. (Niela-Vilén ym. 2016, 31.)

Aloitimme analysoinnin kokoamalla valitsemistamme artikkeleista taulukon, jossa kerrottiin artikkelein kirjoittaja, julkaisuvuosi, maa ja artikkelin tyyppi. Luimme analysointia varten artikkeleita läpi useaan kertaan. Artikkeleiden lukemisen jälkeen loimme 10 pääryhmää, joiden alle aloimme koamaan tietoa artikkeli kerrallaan. Tämän jälkeen siirryimme analysoinnin kolmanteen vaiheeseen, jossa muodostimme jokaisen pääryhmän alle artikkeleista loogisen kokonaisuuden eli synteesin.

4.5 Tulosten raportointi

Katsauksen viimeisessä vaiheessa raportoidaan tulokset, eli kirjoitetaan katsaus lopulliseen muotoonsa. Raportoinnissa oleellista on tarkkuus, jotta tutkimus voidaan toistaa ja lukija voi arvioida katsauksen luotettavuutta. Lopullisessa raportissa tulee olla vähintään seuraavat kohdat: tiivistelmä, tausta, tutkimuskysymykset, katsauksen menetelmät, hakuprosessi, kuvaus haun tuloksista, artikkeleiden laadunarviointi, tulokset, pohdinta, johtopäätökset ja lähteet. Raportissa tulokset esitetään muodostettujen teemojen tai kategorioiden mukaisesti. (Niela-Vilén ym. 2016, 32.)

Kirjallisuuskatsauksen pohdinta sisältää luotettavuuden tarkastelun. Luotettavuutta tarkastellessa pohditaan asioita, jotka ovat saattaneet aiheuttaa harhaa tuloksiin katsauksen teon aikana. Tulosten raportoinnissa täytyy pitää mielessä, etteivät kirjallisuuskatsauksen tulokset ja johtopäätökset muuttuisi radikaalisti alkuperäisiin artikkeleihin verrattuna. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on kuitenkin tuottaa syvällisempää tietoa ja kasvattaa ymmärrystä käsitelystä aiheesta kuin yksittäiset artikkelit. (Niela-Vilén ym. 2016, 32-33.)

Tulosten raportointi toteutettiin kevään 2019 aikana ja raportointivaiheeseen käytettiin paljon aikaa. Raportin kirjoittaminen aloitettiin suunnitelmassa olleen tietoperustan täydentämisellä, jonka jälkeen tehtiin aineistohaku, aineiston analysointi ja synteesi. Viimeisinä vaiheina oli metodiosuuden kirjoittaminen sekä tiivistelmä-, johdanto- ja pohdintaosuudet.

Kirjallisuuskatsauksen tuloksia kootessamme merkitsimme tekstiviitteet tarkasti, jotta tutkimus on luotettava ja tarvittaessa toistettavissa. Raportistamme löytyy myös kaikki kohdat, mitä kirjallisuuskatsauksessa vaaditaan. Työn pohdintaosuudessa tarkastelemme katsauksemme luotettavuutta ja pohdimme asioita, jotka ovat voineet tuottaa katsaukseen virheitä.

5 METOKSIFLURAANIN KÄYTTÖ JA KÄYTTÖKOKEMUKSET

Kirjallisuuskatsauksemme valikoitui mukaan 10 artikkelia, jotka löytyivät Ebsco (CINAHL)-, Wiley- ja PubMed-tietokannoista. Kolme artikkelista käsittelee metoksifluraanin käyttöä ensihoidossa, yksi päivystyksessä ja kuusi sekä ensihoidossa että päivystyksessä. Vuosina 2005-2009 on julkaistu kaksi, vuosina 2010-2014 kaksi ja vuosina 2015-2019 kuusi artikkelia. Artikkeleista kolme on kirjoitettu Australiassa, kaksi Uudessa-Seelannissa, neljä Euroopassa (Iso-Britanniassa, Irlannissa ja Saksassa) ja yhtä on ollut kirjoittamassa australialaisia ja englantilaisia tutkijoita. Julkaisuista neljä on kirjallisuuskatsauksia, kolme retrospektiivisiä tutkimuksia, kaksi havainnointitutkimuksia ja yksi tapauskertomus.

5.1 Käyttö ja annokset

Metoksifluraani on hyväksytty Euroopassa käytettäväksi akuutin kohtalaisen tai vaikean traumakiivun hoidossa. Metoksifluraania on täällä hetkellä saatavilla koko maailmassa vain yhdeltä toimittajalta, Medical Developments Internationalilta Australiasta. Tämän tuotteen kaupp nimi on Pentrox. Pentrox-inhalaattori on ollut käytössä Australiassa ja Uudessa-Seelannissa vuodesta 1975 lähtien. 99,9 prosentista metoksifluraania annostellaan kertakäyttöiseen inhalaattoriin kolme millilitraa kerrallaan. Metoksifluraanin kolmen millilitran annos voidaan toistaa kerran, mutta sitä ei suositella käytettävän peräkkäisinä päivinä. Tarve annoksen toistamiselle on kuitenkin kohtalaisen vähäistä. Viikoittainen maksimiannos metoksifluraanille on 15 millilitraa. Pentrox-inhalaattori annetaan potilaalle itselleen ja kivunlievityksen kesto riippuu tavasta, jolla potilas hengittää inhalaattorin läpi. Mikäli potilas hengittää jatkuvasti inhalaattorin läpi ilman taukoja, kivunlievityksen kesto on noin 25-30 minuuttia. Mikäli potilas puolestaan hengittää inhalaattorista jaksottaisesti, kivunlievitys voi kestää jopa tunnin. (Buntine, Thom, Babl, Bailey & Bernard 2007; Johnston, Wilkes, Thompson, Ziman & Brightwell 2011, 57-58, 61; Blair & Frampton 2016, 1071; Porter, Dayan, Dickerson & Middleton 2018a, 150; Porter, Siddiqui, Sharma, Dickerson & Eberhardt 2018b, 12; Forrest, Porter & Van Der Velde 2019, 54)

Potilasta ohjataan inhaloimaan metoksifluraania vain sen verran, että kipu lievittyy ja pysyy hallinnassa. Kivun lievitys alkaa nopeasti, lähteestä riippuen 6-12 inhalaatiossa. Nopea vaikutus johtuu

lääkeaineen tehokkaasta imeytymisestä keuhkoista verenkiertoon. Buntinen ym. 2007 tutkimuksessa metoksifluraania inhaloitiin keskimäärin 29,3 minuuttia niin, että inhalointi on kestänyt lyhimillään 10 minuuttia ja pisimmillään 75 minuuttia. Coffeyn ym. 2016 tutkimuksessa yhden metoksifluraaniannoksen inhalointiaika oli keskimäärin 54 minuuttia. (Buntine ym. 2007, 510-511; Johnston ym. 2011, 58-59; Blair & Frampton 2016, 1071; Coffey ym. 2016, 2014 & 2022; Porter ym. 2018b, 12.)

Käytettäessä metoksifluraania Pentrox-inhalaattorin kautta, hengitetyn lääkeaineen konsentraatiota voidaan säädellä joko peittämällä aktiivihiilisäiliön päällä oleva laimennusaukko tai antamalla aukon olla auki. Kun laimennusaukko peitetään, hengitetyn metoksifluraanin konsentraatio on 0,5-0,7 % ja kun laimennusaukko jätetään auki, hengitetyn lääkeaineen konsentraatio on 0,2-0,4 %. (Buntine ym. 2007, viitattu 8.3.2019.)

Australiassa metoksifluraania käytetään joillain alueilla ensimmäisenä analgeettina ennen intranasaalista fentanyyliä ja morfiinia sekä toisen linjan hoitona keskivaikean ja vaikean kivun hoidossa intranasaalisen fentanyylin ja morfiinin jälkeen. (Porter ym. 2018a, 153.)

Metoksifluraani on inhaloitava lääkeaine, jota vapautuu jonkin verran myös huoneilmaan potilaan uloshengittäessä. Tämän vuoksi hoitohenkilökunta voi altistua lääkeaineelle. Forrestin ym. 2019 tapauskertomuksessa todetaan, että metoksifluraanin työperäisen altistumisen maksimiraja on 15 ppm kahdeksan tunnin työvuoron aikana. Tämä maksimaalinen altistumisraja on yli 50 kertaa suurempi kuin todellinen työntekijän kokema altistus kahdeksan tunnin aikana. Australiassa NSW Ambulanssin teettämässä toksikologiatutkimuksessa on todettu, ettei metoksifluraani aiheuta ensihoitajille merkittäviä terveydellisiä haittavaikutuksia. Kuitenkin saman tutkimuksen mukaan Pentroxia ei suositella käytettäväksi kuin kahdelle potilaalle työvuoron aikana eikä lääkeainetta pitäisi annostella yhdessä hapen kanssa. Euroopassa Pentrox-inhalaattori sisältää aktiivihiilikammion, johon potilaan uloshengittämä lääkeaine imeytyy vähentäen hoitohenkilökunnan altistumista. (Grindlay & Babl 2009, 9; Porter ym. 2018a, 159; Forrest ym. 2019, 56.)

5.2 Ominaisuudet

Metoksifluraania käytettiin alun perin anesteettina. Se eroaa muista anesteeteista analgeettisilla ominaisuuksillaan, jotka jatkuvat myös anestesian loppumisen jälkeen post-operatiivisen vaiheeseen. Metoksifluraani on kemialliselta rakenteeltaan halogenoitu eetteri (2,2-dikloori-1,1-difluorietyylimetyylieetteri), joka höyrystyy hengitettäessä. Metoksifluraani on väritön neste, jolla on hedelmäinen tuoksu. Suositelluilla konsentraatiolla lääke ei syty palamaan normaalissa huoneenlämmössä. Blairin ja Framptonin 2017 artikkelin mukaan metoksifluraanin on ajateltu toimivan lihasrelaksaation välityksellä ja vähentämällä kipuherkkyyttä muuntamalla kudosten herkkyyttä. Forrestin ym. 2019 mukaan sen tarkka vaikutusmekanismi on kuitenkin yhä tuntematon. Metoksifluraanilla on korkea rasvapitoisuus, joten se varastoituu rasvakudokseen ja vapautuu sieltä asteittain. Tämän vuoksi lääkkeen annostelulle on määritetty tarkat rajat. (Grindlay & Babl 2009, 5; Blair & Frampton 2016, 1068; Blair & Frampton 2017, 403-404; Forrest ym. 2019, 54.)

Metoksifluraani metaboloituu maksassa CYP450-entsyymien välityksellä. Metaboliassa muodostuu vapaita fluorideja, oksaalihappoa, difluorometoksisetaattihappoa (difluoromethoxyacetic acid) ja diklooriasetaattihappoa. Tämän vuoksi maksan vajaatoiminnasta kärsivälle potilaalle metoksifluraani voi olla toksista. Metaboliassa tapahtuva O-demetylaatio on eläinkokeissa osoittautunut munuaistoksisuuden mekanismiksi. Noin 60 % inhaloidusta metoksifluraanista erittyy virtsaan mm. fluoridina sekä fluoridi- ja oksaalihappoja ja loput hengitetään ulos muuttumattomana lääkeaineena tai hiilidioksidina. (Blair & Frampton 2016, 1068; Blair & Frampton 2017, 404.)

Metoksifluraani voi aiheuttaa muutoksia solukalvon paksuudessa, mikä voi vaikuttaa solukalvon natrium- ja kaliumkanavien toimintaan. Metoksifluraani metaboloidaan pääasiassa CYP2E1- ja toissijaisesti CYP2A6-entsyymien välityksellä. Näitä entsyymejä indusoivat aineet voivat lisätä metoksifluraanin metaboliaa ja sen seurauksena lisätä mahdollista toksisuutta. Tällaisia aineita ovat muun muassa alkoholi, fenobarbitaali ja rifampsiini. Tämän vuoksi CYP2E1- ja CYP2A6-entsyymien indusoiden ja metoksifluraanin yhteiskäyttöä pitäisi välttää. Kuitenkaan käytettäessä metoksifluraania analgeettisilla annoksilla (3-6 ml), yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. (Blair & Frampton 2016, 1068-1069.)

Keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden (mm. opioidit, yleisanesteetit, sedatiivit ja lihasrelaksantit) käyttö yhdessä metoksifluraanin kanssa voi lisätä lääkkeiden rauhoittavia vaikutuksia. Mikäli

metoksifluraania ja opioideja annetaan yhtäaikaisesti, potilasta tulisi monitoroida. Mahdollisista additiivisista vaikutuksista johtuen metoksifluraania ei pitäisi antaa samanaikaisesti potentiaalisesti munuaistoksisten antibioottien kanssa. Tällaisia antibiootteja ovat muun muassa tetrasykliinit ja polymyksiini B. (Blair & Frampton 2016, 1069.)

5.3 Käyttöaiheet

Kivun hoito ensihoidossa ja päivystyksessä on tutkitusti riittämätöntä ja haastavaa. Ensihoidossa yksi viidestä potilaasta valittaa kipua, joka on voimakkuudeltaan kohtalaista tai vaikeaa. Euroopassa metoksifluraani on hyväksytty käytettäväksi kohtalaisen ja vaikean akuutin traumaperäisen kivun hoidossa aikuisilla tajuissaan olevilla potilailla. Myös Australiassa lääkettä käytetään akuutin kivun hoidossa. (Middleton ym. 2010, 439; Coffey ym. 2016, 2013; Blair & Frampton 2017, 403.)

Forrestin ym. 2019 tapauskertomuksesta selvisi, että metoksifluraania oli annettu potilaille, jotka kärsivät traumaperäisestä kivusta muun muassa kolarin, putoamisen tai urheiluvamman seurauksena. Porterin ym. 2018 kirjallisuuskatsauksen mukaan lääkettä oli käytetty selkä-, rinta- ja raajakivuista kärsivillä potilailla. Coffeyn ym. 2016 STOP-tutkimuksessa metoksifluraania annettiin potilaille, joilla oli pehmytkudosvammoja, lihaskipua, venähdyksiä, murtumia, sijoiltaanmenoja, haavoja ja palovammoja. Buntinen ym. 2007 tutkimuksessa metoksifluraania sai potilaat, jotka kärsivät akuutista tuki- ja liikuntaelinvammasta, viskeraalisesta kivusta ja selkäkivusta. Kyseisessä tutkimuksessa todettiin myös, että metoksifluraanin tehokkuus ei ollut riippuvainen vamma- tai kiputypistä. (Buntine ym. 2007, 511-512; Coffey ym. 2016, 28; Porter ym. 2018, 14; Forrest ym. 2019, 57.)

Metoksifluraani sopii käytettäväksi hätätilanteissa, vaikeissa ympäristöissä ja monipotilastilanteissa, joissa potilaiden kipua pitää lievittää lyhytaikaisesti ja pienellä henkilökuntamäärällä. Se voi poistaa tarpeen opioidien käytölle ja voi yksinään riittää muun muassa sijoiltaanmenojen tai murtumien hoidossa. Metoksifluraani voi tarjota riittävän kivunlievityksen murtuman reponoinnille, tukemiselle ja lastoitamiselle. (Coffey ym. 2016, 2014; Porter ym. 2018a, 153.)

Coffeyn ym. 2016 mukaan metoksifluraania voidaan käyttää ensilinjan kipulääkkeenä tai lopullisena kipulääkkeenä. Ominaisuuksiensa ansiosta se sopii myös niin sanotuksi siltalääkkeeksi, jota

voidaan antaa ennen kuin potilas saadaan kanyloitua ja aloitettua suonensisäisten opioidien anostelu. Metoksifluraani on hyödyllinen lisä lääkevalikoimaan myös niissä tilanteissa, joissa iv-yhdyttää ei syystä tai toisesta pystytä avaamaan tai, kun potilaalla on vasta-aiheita muille kipulääkkeille. Metoksifluraania ei kuitenkaan kannata antaa rutiinisti kaikille potilaille ennen opioideja, sillä ei ole todisteita siitä, että kipulääkeyhdistelmät olisivat tehokkaampia kuin opioidit itsessään. (Middleton ym. 2010, 445; Coffey ym. 2016, 2014.)

Traumaperäisen kivun lisäksi metoksifluraania käytetään Australiassa muun muassa lyhytaikaiseen kivunlievitykseen pienissä kirurgisissa operaatioissa ja hammastoimenpiteissä. Australiassa ja Uudessa-Seelannissa metoksifluraania on käytetty myös lasten kivunhoidossa. (Grindlay & Babl 2009, 6; Coffey ym. 2016, 2013.)

5.4 Vasta-aiheet

Metoksifluraania voidaan käyttää lähes kaikilla potilailla, mutta sen käytölle on olemassa myös vasta-aiheita. Se on vasta-aiheinen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, aikaisemmasta halogenoiduilla hiilivedyillä tehdystä anestesiasta johtuva maksavaurio tai merkkejä siitä tai yliherkyys metoksifluraanille tai fluorinoiduille anesteeteille. Lisäksi riski maligniin hypertermiaan ja tajunnantason häiriöt aiheuttavat esteen metoksifluraanin käytölle. (Grindlay & Babl 2009, 5-6; Blair & Frampton 2016, 1071-1072; Porter ym. 2018b, 16.)

Yllä mainittujen lähes jokaisesta lähteestä löytyvien vasta-aiheiden lisäksi eri artikkeleista löytyi myös mainintoja muista vasta-aiheista. Tällaisia olivat muun muassa Porterin ym. 2018b ja Blairin & Framptonin 2016 artikkeleiden mukaan epästabiili hemodynaamiikka ja hengitysvajaus. Buntinen ym. 2007 sekä Grindlayn & Bablin 2009 artikkeleissa metoksifluraanin vasta-aiheiksi oli mainittu myös tetrasykliinien käyttö. Grindlayn & Bablin artikkelissa mainittiin vasta-aiheeksi myös muiden CYP2E1- ja CYP2A6-entsyymejä indusoivien yhdisteiden (mm. alkoholin, fenobarbitaalin ja rifampsiinin) samanaikainen käyttö. (Buntine ym. 2007, 510; Grindlay & Babl 2009, 5-6; Blair & Frampton 2016, 1068; Porter ym. 2018b, 16.)

Grindlayn & Bablin 2009 artikkelissa mainittiin metoksifluraanin käytön vasta-aiheeksi myös diabetes. Diabetestä ei kuitenkaan mainittu missään muussa lähteessä ja artikkeli on kymmenen vuotta vanha, joten tiedon paikkaansa pitävyydestä ei ole varmuutta. (Grindlay & Babl 2009, 5-6.)

5.5 Tehokkuus

Metoksifluraanin tehokkuutta on tutkittu yhdellä kaksoissokkoutetulla, satunnaistetulla ja placebo-kontrolloidulla kokeella (STOP-tutkimus, Coffey ym. 2016) ja yhdellä prospektiivisellä, ei-satunnaistetulla ja ei-sokkoutetulla tutkimuksella (Buntine ym. 2007). Lisäksi metoksifluraanin tehokkuutta on verrattu muihin käytössä oleviin kipulääkkeisiin retrospektiivissä tutkimuksissa.

Middletonin ym. 2010 retrospektiivisen tutkimuksen mukaan metoksifluraani lievitti potilaiden kipua keskimäärin 3,2-yksikköä NRS-asteikolla. Puolestaan Johnstonin ym. 2011 retrospektiivisessä tutkimuksessa metoksifluraani lievitti potilaiden kokemaa kipua viiden minuutin jälkeen keskimäärin 2,0-yksikköä ja sairaalaan saavuttaessa keskimäärin 2,5-yksikköä. Forrestin ym. 2019 tapauskertomuksessa metoksifluraani oli yksistään riittävä kipulääke 60 prosentille potilaista ja kipu lievittyi NRS-asteikolla jopa viidellä yksiköllä. Tässä tapauskertomuksessa potilaiden otanta oli kuitenkin pieni, sillä potilaita oli vain 18. Näin pienellä potilasjoukolla tämä tulos ei ole yleistettävissä suurempaan ihmismäärään. (Middleton ym. 2010, 445; Johnston ym. 2011, 61; Forrest ym. 2019, 57-58.)

Coffeyn ym. 2016 STOP-tutkimuksessa metoksifluraania saaneiden potilaiden VAS oli lähtötilanteessa keskimäärin 66,2 millimetriä. Tässä tutkimuksessa metoksifluraania ja sen tehokkuutta verrattiin placeboon. Tutkimustulokset osoittivat, että metoksifluraani on erittäin tehokas analgeetti aikuispotilailla päivystysolosuhteissa, sillä jopa 82,4 prosenttia potilaista koki kivun lievittyvän. 15,7 prosenttia tutkimukseen osallistuneista potilaista ei kokenut metoksifluraanin lievittävän kipua ollenkaan. Metoksifluraani lievitti kipua VAS-asteikolla keskimäärin 29,0 mm, mikä oli selkeästi enemmän kuin placebon 11,6 mm. Tutkimuksessa mitattiin kivun astetta kolmena ajanhetkenä viiden, kymmenen ja 20 minuutin kohdalla. Metoksifluraanin tuottama kivunlievitys oli viiden minuutin kohdalla keskimäärin 21 mm, kymmenen minuutin kohdalla keskimäärin 27 mm ja 20 minuutin kohdalla keskimäärin 35 mm. (Coffey ym. 2016, 2021, 2027.)

Buntinen ym. 2007 tutkimuksessa metoksifluraania saaneista potilaista 65:llä kipu lievittyi yli kahdella NRS:n yksiköllä ja 17:sta alle kahdella yksiköllä. Lisäksi muista tutkimuksista poiketen kahdella Buntinen ym. tutkimukseen osallistuneista potilaista kipu paheni. (Buntine ym. 2007, 511.)

Buntinen ym. 2007 ja Coffeyn ym. 2016 tutkimuksissa saadut tulokset olivat keskenään samassa linjassa. Tulokset osoittavat, että metoksifluraanin tuottama kivunlievitys on tehokkaimmillaan viiden minuutin jälkeen inhalaation aloittamisesta, mutta jatkuu edelleen ainakin 20 minuuttiin saakka. Kivun lievittyminen oli merkittävää jokaisena mitattuna ajanhetkenä (5, 10 ja 20 minuuttia) verrattuna lähtötilanteeseen. STOP-tutkimuksessa 44,1 % potilaista koki kivunlievityksen alkavan viiden ensimmäisen inhalaation aikana, 35,3 % 6-10 inhalaation jälkeen ja 4,9 %:lla kivunlievityksen alkaminen vaati yli kymmenen inhalaatiota. (Buntine ym. 2007, 511; Coffey ym. 2016, 2021 & 2027.)

Penthrox-inhalaattorissa olevan laimennusaukon peittämällä, potilas pystyy säätämään lääkeaineen konsentraatiota. Kun laimennusaukko on auki, inhaloitavan lääkeaineen konsentraatio on 0,2-0,4 % ja kun laimennusaukko on peitetty, lääkeaineen konsentraatio on 0,5-0,7 %. Buntinen ym. 2007 tutkimuksessa 59 prosenttia potilaista käytti inhalaattoria laimennusaukko auki ja 41 prosenttia potilaista peitti laimennusaukon sormellaan. Coffeyn ym. 2016 STOP-tutkimuksessa puolestaan 36,3 prosenttia potilaista peitti laimennusaukon. (Buntine ym. 2007, 511; Coffey ym. 2016, 2022.)

Buntinen ym. 2007 tutkimuksessa seitsemän prosenttia ja Coffeyn ym. 2016 tutkimuksessa 24,5 prosenttia potilaista tarvitsi toisen annoksen metoksifluraania. Coffeyn ym. 2016 STOP-tutkimuksessa potilaiden oli mahdollista pyytää vaihtoehtoisia kipulääkitystä (opioidit ja parasetamoli), koska tutkimus oli sokkoutettu ja siinä metoksifluraania verrattiin placeboon. STOP-tutkimuksessa metoksifluraania saaneista potilaista vaihtoehtoisia kipulääkitystä pyysi 2,0 %:a ensimmäisten 20 minuutin aikana ja koko seuranta-aikana vain 11,8 prosenttia. Placeboryhmästä vaihtoehtoisia kipulääkitystä ensimmäisten 20 minuutin aikana pyysi 22,8 % ja koko seuranta-aikana 38,6 prosenttia potilaista. (Buntine ym. 2007, 511; Coffey ym. 2016, 2021.)

Buntinen ym. 2007 tutkimukseen osallistuneista potilaista 72,3 % ja ensihoitajista 81,9 % olivat joko tyytyväisiä tai hyvin tyytyväisiä metoksifluraanin tuottaman analgesiaan. Coffeyn ym. 2016 tutkimuksessa 77,6 % potilaista, 72,5 % hoitajista ja 74,5 % lääkäreistä arvioi metoksifluraanin joko erinomaiseksi, erittäin hyväksi tai hyväksi. (Buntine ym. 2007, 512; Coffey ym. 2016, 2021.)

5.6 Hyödyt

Metoksifluraani on käytännöllinen kipulääke ensihoitoon, koska se on helppokäyttöinen, helppo säilyttää, lyhytvaikutteinen, omaa suuren terapeuttisen leveyden eikä aiheuta riippuvuutta. Metoksifluraanin vaikutus alkaa nopeasti muutamissa minuuteissa ja loppuu nopeasti lääkkeen inhaloimisen lopettamisen jälkeen. Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa on ilmennyt, että metoksifluraanin käyttö ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käsittelyyn enää myöhemmin saman päivän aikana. (Grindlay & Babl 2009, 4; Middleton ym. 2010, 444; Porter ym. 2018a, 160-161.)

Coffeyn ym. 2016 tutkimuksessa todetaan metoksifluraanin vaativan vähemmän monitorointia kuin opioidit eikä se aiheuta yhteisvaikutusta muiden analgeettien tai anesteettien kanssa, joten se ei rajoita myöhempiä hoitovaihtoehtoja. Metoksifluraania voidaan käyttää myös siltana eri kipulääkkeiden välillä. Metoksifluraanin annostelu ei vaadi i.v.-yhteyttä, joten sen aloittaminen on nopeaa ja sitä voi käyttää myös hoitohenkilökunta, jolla ei ole i.v.-lupia. (Coffey ym. 2016, 2014.)

Metoksifluraani tarjoaa asteittaisen kivunlievityksen, koska potilas voi itse säädellä lääkkeen annostelua joko hengittämällä koko ajan tai jaksoittaisesti Pentrox-inhalaattorin läpi. Metoksifluraanin hyödyksi voidaan laskea myös sen käytettävyyden laajalla lämpötilavälillä (-20 – 40° astetta). Metoksifluraani on erityisen käyttökelpoinen lääke hoidettaessa potilaan kipua vaikeissa olosuhteissa tai suurta potilasjoukkoa pienillä resursseilla. (Porter ym. 2018a, 153; Porter ym. 2018b, 16-17.)

5.7 Haittavaikutukset

Metoksifluraanin aiheuttamat yleisimmät haittavaikutukset ovat keskushermostoperäisiä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat muun muassa huimaus, päänsärky ja pahoinvointi. Nämä haittavaikutukset ovat kuitenkin lieviä ja ohimeneviä. (Buntine ym. 2007, 512; Coffey ym. 2016, 2022-2026; Porter 2018b, 16-17.)

Blairin ja Framptonin 2017 artikkelin mukaan Britanniassa tehdyissä kliinisissä kokeissa metoksifluraanin yleisiksi haittavaikutuksiksi (1-10 % potilaista) ilmeni muistinmenetys, ahdistus, yskiminen, masennus, huimaus, suun kuivuminen, dysartria, euforia, makuaistin heikentyminen, pään-

särky, humalantunne, hypotensio, pahoinvointi, uneliaisuus ja hikoilu. Epätavallisia haittavaikutuksia (0,1-1%) oli kaksoiskuvat, uupumus, ruokahalun lisääntyminen, epänormaali tunne, suuvaivat, vapina, puutuminen. (Blair & Frampton 2017, 406.)

Coffeyn ym. 2016 tekemässä STOP-tutkimuksessa metoksifluraania saaneista potilaista 62,7 % koki haittavaikutuksia. Kuitenkin vain 42,2 prosentilla nämä haittavaikutukset johtuivat metoksifluraanista. STOP-tutkimuksessa yleisin metoksifluraanin aiheuttama haittavaikutus oli huimaus, jota ilmeni 36,3 prosentilla, toiseksi yleisin oli päänsärky (19,6 %) ja muita haittavaikutuksia olivat uneliaisuus ja pahoinvointi, joita ilmeni molempia alle viidellä prosentilla potilaista. Buntinen ym. 2007 tutkimuksessa potilaiden otanta oli selkeästi pienempi ja siinä metoksifluraanin aiheuttamia sivuvaikutuksia koki vain 18,1 prosenttia potilaista. Yleisin haittavaikutuksista oli pahoinvointi ja muita tutkimuksessa ilmenneitä vähäisempiä haittavaikutuksia olivat euforian tunne, huimaus, päänsärky, hallusinaatiot, kurkkukipu ja huulten tunnottomuus. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista yksikään ei kärsinyt vakavista haittavaikutuksista. (Buntine ym. 2007, 512; Coffey ym. 2016, 2022-2026.)

Buntinen ym. 2007 tutkimuksessa arvioitiin myös potilaiden tajunnantasoja ennen ja jälkeen lääkkeenannon ja sen aikana. Tajunnantason arviointiin käytettiin Ramseyn sedaatioasteikkoja, jonka arvo oli keskimäärin kaksi jokaisena ajanhetkenä. 38 potilaista arvioitiin Ramseyn asteikolla tasolle 1 ennen lääkkeenantoa. Lääkkeenannon jälkeen vain yhdeksän potilasta oli tasolla 1 ja yksi potilaista oli jopa tasolla 5 eli muuttui merkittävästi uneliaaksi lääkkeen vaikutuksesta. Ramseyn sedaatioasteikon arvot tarkoittavat seuraavaa: 1 - levoton ja agitoitunut tai levoton, 2 - yhteistyökykyinen, orientoitunut ja rauhallinen, 3 - reagoi vain käskyihin, 4 - reipas reaktio kipuärsytykseen tai voimakas auditiivinen ärsyke, 5 - hidas reaktio kipuärsytykseen tai vaimea auditiivinen ärsyke ja 6 - ei reaktiota kipuun tai vaimea auditiivinen ärsyke. (Buntine ym. 2007, 512.)

Coffeyn ym. 2016 ja Buntinen ym. 2007 tutkimuksista eroten kahdessa retrospektiivisessä tutkimuksessa ei todettu yhtäkään metoksifluraanin käyttöön liittyvää haittavaikutusta. Toisessa näistä tutkimuksista (Forrest ym. 2019) otanta oli pieni, vain 18 potilasta, joten sitä ei voida vielä yleistää suurempaan ihmisjoukkoon. Johnstonin ym. 2011 tutkimuksen otanta oli suurempi, yli 400 potilasta, mutta muiden tutkimusten tulosten perusteella on epätodennäköistä, ettei haittavaikutuksia olisi ilmennyt. On siis todennäköistä, ettei tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa käytettyihin potilaskertomuksiin ole kirjattu metoksifluraanista johtuvia haittavaikutuksia. (Johnston ym. 2011, 60; Forrest ym. 2019, 57.)

Metoksifluraanin huonoja puolia ovat voimakas ja selvä tuoksu, joka häiritsee osaa potilaista, tarve jatkuvalle uudelleenannostelulle eli potilaan jatkuvalle inhalaatiolle, lääkeaineen vaihteleva imeytyminen sekä hoitohenkilökunnan mahdollinen altistuminen uloshengitetylle lääkeaineelle. (Middleton ym. 2010, 444; Blair & Frampton 2017, 403.)

5.8 Toksisuus

Metoksifluraania käytettiin laajalti anesteettina 1960-luvulla, mutta se menetti suosiotaan nopeasti, sillä sen todettiin suurina annoksina pitkäaikaisesti käytettäessä aiheuttavan munuaisvaurioita. Munuaisvauriot johtuivat todennäköisimmin metoksifluraanin metaboliassa vapautuvista fluoridi-ioneista. Anesteettisessa käytössä metoksifluraanin annokset ovat olleet 40-60 millilitraa, mikä on huomattavasti enemmän kuin metoksifluraanin analgeettinen kerta-annos (3 ml). Metoksifluraanin kerta-annos voidaan toistaa kerran ja lääkeaineen viikoittainen maksimiannos on 15 millilitraa. Analgeettisina annoksina metoksifluraanin on todettu olevan turvallinen. (Grindlay & Babl 2009, 8; Middleton ym. 2010, 439; Blair & Frampton 2016, 1069; Coffey ym. 2016, 2013.)

Metoksifluraanin laskennallinen munuaistoksinen annos on 20-24 grammaa. Kuusi millilitraa lääkeainetta on 1,5 grammaa eli analgeettisina annoksina metoksifluraanilla on suuri turvallisuusmarginaali. Metoksifluraanille on myös määritetty altistumisraja MAC-tunteina. MAC-tunteina turvallinen altistumistaso on alle 2 ja kuusi millilitraa metoksifluraania tuottaa 0,59 MAC-tuntia. (Grindlay & Babl 2009, 7; Coffey ym. 2016, 2013; Porter ym. 2018b, 17.)

Coffeyn ym. 2016 STOP-tutkimuksessa metoksifluraania saaneilta potilailta otettiin verikokeet sekä ennen lääkkeenantoa että 12-16 päivän seurantajakson päätteeksi. Näissä verikokeissa tutkittiin muun muassa laajaa verenkuvaa ja kliinistä kemiaa, kuten verensokerin, kaliumin, natriumin, kalsiumin ja kloridin pitoisuuksia. Verikokeiden perusteella voitiin todeta, että analgeettinen annos metoksifluraania ei aiheuta muutoksia arvoissa. (Coffey ym. 2016, 2017.)

Grindlayn ja Bablin 2009 kirjallisuuskatsauksessa mainitaan yksi tutkimus, jossa on todettu, että metoksifluraani voi olla teratogeeninen. Tutkimuksessa käytettyä metoksifluraanin annosta ei kuitenkaan ole tiedossa ja on mahdollista, että löydös johtuu sattumasta. (Grindlay & Babl 2009, 8.)

5.9 Vaikutukset vitaalielintoimintoihin

Missään metoksifluraanista tehdyssä tutkimuksessa ei ole todettu merkittäviä sen aiheuttamia muutoksia vitaalielintoiminnoissa. Johnstonin ym. 2011 retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin, että viisi minuuttia metoksifluraanin inhalaation aloittamisen jälkeen potilaiden systolinen verenpaine laski keskimäärin 5,7 mmHg. Sairaalaan saavuttaessa systolinen verenpaine oli laskenut keskimäärin 15,1 mmHg. Coffeyn ym. 2016 STOP-tutkimuksessa metoksifluraani vaikutti sekä systoliseen että diastoliseen verenpaineeseen keskimäärin ± 6 mmHg. (Johnston ym. 2011, 58-59; Coffey ym. 2016, 2026.)

Metoksifluraanin annon myötä potilaiden syketaso pysyi Johnstonin ym. 2011 retrospektiivisen tutkimuksen mukaan muuttumattomana ja Coffeyn ym. 2016 STOP-tutkimuksen mukaan muutos oli vain ± 5 lyöntiä/minuutti. Myös hengitystaajuuden muutokset ja muutokset Glasgow Coma Scalessa olivat vähäisiä eikä siten kliinisesti merkittäviä. (Johnston ym. 2011, 59; Coffey ym. 2016, 2026.)

Pienet ja siten kliinisesti merkityksettömät muutokset vitaalielintoiminnoissa todettiin useissa artikkeleissa johtuvan todennäköisimmin kivun lievittymisestä kipulääkkeen annon seurauksena eikä metoksifluraanista itsestään. (Blair & Frampton 2016, 1068.)

5.10 Metoksifluraani muiden kipulääkkeiden rinnalla

Metoksifluraania on verrattu lukuisissa retrospektiivisissä tutkimuksissa muihin akuuttihoitossa käytettäviin kipulääkkeisiin. Näitä kipulääkkeitä ovat muun muassa intranasaalinen fentanyyli, suonensisäinen morfiini, intramuskulaarinen tramadoli sekä inhaloitava ilokaasu. Kaikissa tutkimuksissa metoksifluraania on annosteltu ohjeen mukaisesti kolme millilitraa tarvittaessa kerran toistaen. (Middleton ym. 2010, 440-441; Johnston ym. 2011, 59; Blair & Frampton 2016, 1070; Porter ym. 2018b, 14.)

Middletonin ym. 2010 retrospektiivisessä tutkimuksessa metoksifluraania verrattiin sekä suonensisäiseen morfiiniin että intranasaaliseen fentanyyliin. Tässä tutkimuksessa tehokkaaksi kivun lievittymiseksi laskettiin NRS:n muuttuminen 30 prosentilla tai enemmän. Suonensisäisen morfiinin aloitusannos oli 5 milligrammaa ja jatkoannoksia voitiin antaa tarvittaessa kahden minuutin välein 2,5-5,0 milligrammaa. Morfiinin maksimiannos oli 0,5 mg/kg. Morfiinia sai 12 955 potilasta ja se oli

tehokas noin neljällä viidestä. Tämän tutkimuksen kokonaisotanta oli 42 844 potilasta. (Middleton ym. 2010, 440-445.)

Intranasaalisen fentanyyliin tehokkuutta metoksifluraaniin verrattuna tutkittiin kahdessa retrospektiivisessä tutkimuksessa. Middletonin ym. 2010 tutkimuksessa intranasaalista fentanyyliä annettiin aluksi 240 mikrogrammaa ja jatkoannoksina tarvittaessa viiden minuutin välein 60-120 mikrogrammaa. Fentanyylille ei ollut maksimiannosta. Middletonin ym. 2010 tutkimuksessa fentanyyliä sai 3 778 potilasta. Johnstonin ym. 2011 tutkimuksessa fentanyyliin aikuisten aloitusannos oli 180 mikrogrammaa ja jatkoannoksena 60 mikrogrammaa kymmenen minuutin välein. Tässä tutkimuksessa 3 332 potilasta sai fentanyyliä. Middletonin ym. 2010 tutkimuksen mukaan noin neljällä viidestä potilaasta fentanyyliin todettiin olevan tehokas kipulääke. Johnstonin ym. 2011 tutkimuksen mukaan metoksifluraani lievitti paremmin kipua viisi minuuttia lääkkeen annon jälkeen kuin intranasaalinen fentanyyli, mutta fentanyyli oli puolestaan tehokkaampi, kun kipua mitattiin sairaalaan saavuttaessa. (Johnston ym. 2011, 59; Middleton ym. 2010, 440-445.)

Blairin ja Framptonin 2016 kirjallisuuskatsauksessa käsitellyn tutkimuksen perusteella inhaloitava metoksifluraani lievittää kipua tehokkaammin kuin intramuskulaarinen tramadoli ensihoidossa. Tramadolilla annosteltiin 100 milligrammaa intramuskulaarisesti. Keskimääräinen aika tehokkaan kivunlievityksen saavuttamiseen metoksifluraanilla oli kolme minuuttia ja tramadolilla viisi minuuttia. Lisäksi metoksifluraanin annostelu potilaalle oli selvästi nopeampaa kuin tramadolilla. Ensihoidossa tehdyssä tutkimuksessa metoksifluraanin tuottama keskimääräinen kivunlievitys seuraavina ajanhetkinä oli selkeästi parempi kuin tramadolilla: 5 minuuttia (-2,0 vs -1,0), 10 minuuttia (-3,0 vs -1,0), 15 minuuttia (-3,0 vs -1,0) ja 20 minuuttia (-4,0 vs -1,0). Samassa kirjallisuuskatsauksessa esiteltiin myös päivystyksessä tehty tutkimus, jonka tulokset poikkesivat ensihoidossa tehdystä tutkimuksesta. Tässä tutkimuksessa metoksifluraanin vaikutus oli selkeästi tramadolilla parempi viiden minuutin kohdalla (4,2 vs 0,6), mutta ajan kuluessa lääkeaineiden välillä ei ollut merkittävää eroa (15 min - 0,8 vs 0,2, 30 min - 0,2 vs 0,2 ja 60 min - 0,1 vs 0,2). Tässä tutkimuksessa potilastytyväisyys oli kuitenkin selkeästi metoksifluraanin puolella, kun tyytyväisyyttä mitattiin asteikolla 0-5 (4,6 vs 3,2). Kyseisen kirjallisuuskatsauksen mukaan metoksifluraanilla oli enemmän vähäisiä ja sedatiivisiä haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta ja huimausta, kuin tramadolilla (47 % vs 7 %). (Blair & Frampton 2016, 1070.)

Porter ym. 2018 kirjallisuuskatsauksessa metoksifluraania ja ilokaasua vertailtiin käyttämällä aiemmin tehtyjä tutkimuksia. Vertailussa käytettiin Coffeyn ym. 2016 STOP- tutkimusta ja Ducasse ym.

2013 tekemää tutkimusta ilokaasusta verrattuna lääkkeelliseen ilmaan. Ducassen ym. 2013 tekemässä tutkimuksessa potilaat saivat joko 50% ilokaasua 9 l/min tai lääkkeellistä ilmaa 9 l/min. Tässä epäsuorassa vertailussa ilmeni, ettei metoksifluraanin ja ilokaasun välillä ole merkittäviä eroja viiden, kymmenen ja 15 minuutin jälkeen inhalaation aloittamisesta. Kirjallisuuskatsauksen mukaan sekä pieniannoksinen metoksifluraani että ilokaasu tarjosivat molemmat nopean ja hyvin siedetyn analgesian traumapotilaalle akuuttihoitossa. Kirjallisuuskatsauksessa nostetaan esille se, että metoksifluraani on selkeästi ilokaasua käytännöllisempi, sillä inhalaattori on kevyt ja pienikokoinen verrattuna ilokaasun painavaan ja suurikokoiseen säiliöön. (Porter ym. 2018b, 14-17.)

6 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Metoksifluraani on Suomessa uusi kipulääke. Kiinnostuksemme aihetta kohtaan heräsi yhteistyökumppanimme sitä meille ehdottaessa. Lääke oli meille entuudestaan täysin tuntematon, mutta tulemme mahdollisesti käyttämään sitä työelämässä. Työmme tilaaja perusteli aihetta sillä, että tällä hetkellä puuttuu metoksifluraanin kaltainen kipulääke, joka vaikuttaa nopeasti, ei vaadi i.v.-yhteyttä, on helposti annosteltavissa ja vaikutus loppuu nopeasti. Tällaiselle lääkkeelle on tarve esimerkiksi murtumissa ja reponoinneissa. Työmme perusteella voidaan todeta, että metoksifluraani vastaa näihin toiveisiin ja sille olisi paikkansa nykyisten kipulääkkeiden lisänä päivystyksessä ja ensihoidossa. (Daavittila 2019.)

6.1 Tutkimustulosten pohdinta

Opinnäytetyössämme tuotimme tietoa metoksifluraanista ja sen käyttökokemuksista Oulun seudun yhteispäivystykselle. Metoksifluraani on ollut yhteispäivystyksessä kokeilukäytössä joulukuusta 2018 lähtien ja se otetaan mahdollisesti käyttöön myös PPSHP:n alueella ensihoidossa, mikäli käyttökokemukset osoittautuvat hyväksi.

Opinnäytetyömme tuloksena voidaan todeta, että metoksifluraani on hyvä ja käyttökelpoinen lisä nykyisin akuuttihoitossa käytössä oleviin kipulääkkeisiin. Metoksifluraani ei korvaa nykyisin käytössä olevia lääkkeitä, kuten opioideja, mutta sille on omat käyttöaiheensa. Tällä hetkellä Suomessa akuuttihoitossa kipulääkkeinä käytetään pääsääntöisesti parasetamolia, ibuprofeinia sekä i.n.- ja i.v.-opioideja. Suun kautta otettavien parasetamolin ja ibuprofeinin vaikutus on hidasta eivätkä ne useinkaan meidän kokemuksemme mukaan yksinään riitä kohtalaisen tai vaikean kivun hoitoon. Olemme myös huomanneet, että kynnyks on opioidien antamiselle on joissain tapauksissa hyvin korkea, jolloin potilaat joutuvat kärsimään kipujensa kanssa. Lisäksi opioidien antamiseen kuluu aikaa, sillä potilaalle täytyy avata suoniyhteys, potilaan pitäisi olla monitoroituna eikä kaikilla ole lupia i.v.-opioidien käyttöön. (Mannerkorpi 2018.)

Metoksifluraani on erityisen hyvä esimerkiksi murtumien reponoinnissa ja tukemisessa. Mielestämme päivystyksessä ja ensihoidossa on tarve tämän tyyppiselle lääkkeelle, sillä esimerkiksi murtuman reponoinnissa metoksifluraanin kipua lievittävä vaikutus alkaa ja loppuu nopeasti ja se myös

relaksoi potilasta, jolloin reponointi onnistuu helpommin. Lisäksi sitä voidaan käyttää tilanteissa, joissa potilas on vaikeasti tavoitettavissa, i.v.-yhteyttä ei saada avattua tai sitä ei kannata avata tai, jos potilaita on paljon ja henkilökuntaa vähän esimerkiksi monipotilastilanteissa. Lisäksi metoksifluraanin farmakologiset ominaisuudet mahdollistavat sen käytön siltalääkkeenä eli esimerkiksi ennen opioideja. Koska metoksifluraani on inhaloitava lääke, se ei vaadi suoniyhteyttä, joten infektoriski on pienempi ja sen käyttö sitoo vähemmän henkilökuntaa. Lisäksi metoksifluraania voi annostella myös henkilöt, joilla ei ole i.v.-lupia. Potilaan tila ei vaadi metoksifluraanin annostelun jälkeen monitorointia, toisin kuin opioidien käyttö, mikä myös vapauttaa henkilökunnan resursseja muuhun käyttöön. (Boyd 2017, 274.)

Johtopäätöksenä kirjallisuuskatsaukseen otettujen retrospektiivisten tutkimusten perusteella voidaan todeta, että metoksifluraani on tehokkaampi kuin tramadoli, yhtä tehokas kuin ilokaasu, mutta vähemmän tehokas kuin opioidit. Sitä tulisi käyttää akuuttihoiossa opioidien ohella, kun tietyt kriteerit täyttyvät. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi potilaan hankala sijainti, vaikeus avata i.v.-yhteys, murtumat ja sijoiltaanmenot sekä potilaan vasta-aiheet opioideille. (Middleton ym. 2010, 445.)

Kaikista lukemistamme tutkimuksista kävi ilmi, että vaikka metoksifluraanin käytön historiassa sen on todettu olevan toksinen, niin nykyisillä analgeettisilla annoksilla ei ole todettu mitään vakavia haittavaikutuksia. Mielestämme tämä seikka on tärkeää nostaa esille, sillä se on voinut olla syynä siihen, miksi metoksifluraania ei ole aiemmin käytetty Euroopassa kivunhoidossa, vaikka se on ollut Australiassa käytössä jo 1970-luvulta saakka.

Metoksifluraanista tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että vähäisiä haittavaikutuksia kokee alle puolet potilaista. Yleisimpiä näistä ovat huimaus, pahoinvointi ja päänsärky. Kuitenkin nämä oireet ovat kliinisesti vaarattomia eivätkä ole sen vuoksi esteenä lääkkeen käytölle. Näiden haittavaikutusten yleisyys ei kuitenkaan ole vähentänyt potilaiden tyytyväisyyttä metoksifluraaniin tehtyjen palautekyselyiden perusteella.

Pentrox-inhalaattori, jolla metoksifluraani annetaan potilaalle, vaikuttaa mielestämme kätevältä. Sen käyttökuntoon saattaminen on nopeaa ja helppoa. Tuote on kompaktin kokoinen ja myös potilaalle helppo käyttää. Inhalaattori annetaan potilaalle ja kiinnitetään hänen ranteeseensa, jolloin potilas voi itse annostella tarvitsemansa määrän lääkeainetta. Kun lääkeaine alkaa vaikuttaa, niin potilas relaksoituu ja lopulta lopettaa inhalaation, joten lääkeaineesta ei voi käytännössä saada

yliannostusta. Tarvittaessa potilas voi peittää laimennusaukon sormellaan, jolloin hän saa suuremman konsentraation lääkeainetta. Pentrox-inhalaattori mahdollistaa sen, että potilas voi itse vaikuttaa kivunlievityksen asteeseen. Kun inhalaattori annetaan potilaalle itselleen, hän pystyy konkreettisesti vaikuttamaan siitä saatavan analgesian määrään. Potilaan ei tarvitse siis pyytää lisää kipulääkettä, vaan hän voi itse inhaloida sitä tarvittaessa. Meidän mielestämme tämä lisää potilaan luottamusta hoitohenkilöstöä kohtaan, sillä potilaan ei tarvitse kärsiä kivuista hoidon aikana.

Työturvallisuuden kannalta on tärkeää muistaa ohjata potilasta metoksifluraanin käytössä. Potilaan tulee siis hengittää inhalaattorin läpi sekä sisään että ulos, jotta uloshengitetty lääkeaine imeytyy aktiivihuilikammioon eikä henkilökunta altistu lääkeaineelle. Vaikka tutkimuksissa on havaittu, että hoitohenkilökunnan altistuminen lääkeaineelle on hyvin vähäistä, meidän mielestämme on silti tärkeää, että hoitohenkilökunta ja potilaat ohjeistetaan lääkkeen käyttöön hyvin ja lääkettä annosteltaessa sen käyttöä valvotaan.

6.2 Kirjallisuuskatsauksen luotettavuus

Hyvien tieteellisten käytänteiden mukaisesti olemme toteuttaneet kirjallisuuskatsauksen siten, että se on toistettavissa. Olemme esittäneet tutkimuksen teon vaiheet opinnäytetyössämme niin yksityiskohtaisesti ja tarkasti, että toinen tutkija voi ymmärtää tutkimuksen kulun ja halutessaan tehdä uusintatutkimuksen. Olemme arvioineet tutkimuksen luotettavuutta pohtimalla vastaavatko saamamme tulokset asettamaamme tutkimuskysymykseen. (Hirsjärvi ym. 2013.)

Kirjallisuuskatsauksen luotettavuuteen vaikuttaa merkittävästi aineiston käsittely. Toteutimme aineiston käsittelyvaiheen kolmen tutkijan tutkijaryhmänä, joten tieto kumuloitui ja testautui jo työkentelyvaiheessa. Kuvasimme aineistoa kirjallisuuskatsauksessamme mahdollisimman yksityiskohtaisesti ja havainnollistavasti, mikä lisää katsauksen luotettavuutta. (Kangasniemi ym. 2016.)

Kirjallisuuskatsauksen luotettavuuteen vaikuttaa myös muun muassa tehdyt rajaukset ja sisäänotto- sekä poissulkukriteerit. Rajaustemme myötä aineiston ulkopuolelle jäi esimerkiksi muun kuin suomen- tai englanninkielisiä artikkeleita, jotka olisivat voineet tarjota olennaista tietoa katsauksemme liittyen. (Kangasniemi ym. 2016.)

Jokaisen tutkimuksen tekijän vastuulla on noudattaa hyvää tieteellistä käytäntöä, joka sisältää tiedonhankintaan ja julkistamiseen liittyviä tutkimuseettisiä periaatteita ja tähän myös me pyrimme. Opetusministeriö laatimien ohjeiden mukaisesti noudatimme tieteellisiä menettelytapoja. Tieteellisten käytäntöjen mukaan vältimme sekä toisten että oman tekstimme plagiointia, tulosten kritiikitöntä yleistämistä, toisten tutkijoiden osuuden vähättelyä ja harhaanjohtavaa tai puutteellista raportointia. (Kangasniemi ym. 2016.)

6.3 Menetelmän pohdinta

Valitsimme kirjallisuuskatsauksen opinnäytetyömme tutkimustyyppiksi. Tilaajan toiveena oli tietoa metoksifluraanin käyttökokemuksista niissä maissa, joissa lääke on ollut käytössä. Tavoitteena ei siis ollut tuottaa uutta tutkimustietoa, vaan koota jo löytyvästä tiedosta selkeä kokonaisuus. Kuvailuvan kirjallisuuskatsauksen avulla tällainen kokonaisuus voitiin toteuttaa.

Metoksifluraani kipuaäkkeenä on Suomessa vielä uusi, joten tutkittua tietoa ei löydy käytännössä ollenkaan suomeksi. Tämän vuoksi tutkimuksemme aineisto on kokonaan englanninkielinen lukuun ottamatta tietoperustaa. Metoksifluraania on kuitenkin käytetty muun muassa Australiassa, Uudessa-Seelannissa ja Euroopassa analgeettina jo pidemmän aikaa, joten tutkittua tietoa metoksifluraanista oli saatavilla kyseisiltä alueilta.

6.4 Ammatillinen kasvu

Kirjallisuuskatsauksen tekeminen opinnäytetyönä oli opintojemme ja tulevan ammattimme kannalta opettavaista. Katsauksen tekeminen vaatii suunnitelmallista ja systemaattista työskentelyä koko prosessin ajan. Relevantin tiedon löytäminen ja valitseminen on työn luotettavuuden kannalta keskeistä, eivätkä ennako-oletukset saa vaikuttaa tuloksiin.

Opinnäytetyötä aloittaessamme meillä ei ollut omakohtaista kokemusta tutkimuksen tekemisestä. Tietomme perustui lähinnä Oulun ammattikorkeakoulussa järjestettävään Tutkivan kehittämisen opintojaksoon, jolla perehdyttiin eri tutkimusmenetelmiin. Tämän kurssin lisäksi luimme paljon menetelmäkirjallisuutta, joka ohjasi kirjallisuuskatsauksen tekemisessä. Opinnäytetyön edetessä opimme tuottamaan tieteellistä tekstiä ja suhtautumaan eri lähteistä saatuun tietoon kriittisesti. Koska kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on tuottaa yksi yhtenäinen kokonaisuus, eikä esimerkiksi

luetteloida eri lähteistä löytyvää tietoa, opimme tuottamaan keskustelemaa tekstiä, jossa vertaillaan aihetta valitsemiemme tutkimusten pohjalta.

Tulevaa työtämme ajatellen metoksifluraani aiheena on mielenkiintoinen ja perusteltu. Lääkkeen lisäämistä myös ensihoidon kipulääkevalikoimaan suunnitellaan, mikäli kokemukset Oulun yliopistollisen sairaalan yhteispäivystyksessä ovat myönteisiä. Kuten tutkimusaineistomme tutkimuksissa todettiin, kipu on yksi yleisimmistä oireista ensihoidossa ja päivystyksessä. Työssämme olemme perehtyneet syvällisemmin metoksifluraanin lisäksi kipuun, sen muotoihin ja mittaamiseen sekä kivun lievitykseen lääkkeettömästi ja lääkkeellisesti.

Työmme puitteissa teimme yhteistyötä tilaajamme apulaisylilääkäri Iita Daavittilan kanssa. Telemme tutkimuksen lisäksi saimme siis kokemusta myös yhteistyöstä eri ammattiryhmien välillä. Koemme opinnäytetyöprosessin kasvattaneen meitä tulevina ammattilaisina. Opinnäytetyötä tehdessämme tutustuimme syvällisemmin akuuttiin kipuun ja sen hoitoon, jonka myötä ajatus siitä, että metoksifluraanin kaltaiselle kipulääkkeelle olisi tarvetta akuutihoidossa vahvistui. Prosessin myötä olemme päässeet tutustumaan oman alamme englanninkielisiin tutkimuksiin ja oppineet suhtautumaan löytämäämme tietoon kriittisesti. Lisäksi olemme oppineet tuottamaan tieteellistä tekstiä ja päässeet perehtymään kuvailevaan kirjallisuuskatsaukseen tutkimusmenetelmänä.

6.5 Jatkotutkimushaasteet

Kuten olemme aiemmin todenneet, metoksifluraanin käytöstä kipulääkkeenä ei vielä löydy suomenkielistä tutkimustietoa. Metoksifluraani on ollut joillain alueilla Suomessa käytössä jo useampia vuosia, joten sen käytöstä olisi aiheellista saada luotettavaa tutkimustietoa, joka olisi tulosta kontrolloidusta ja satunnaistetusta tutkimuksesta. Myöskään maailmalla tällaisia tutkimuksia ei ole tehty kovinkaan paljon.

Mahdollisia tutkimusasetelmia voisi olla esimerkiksi samankaltainen placebokontrolloitu, satunnaistettu ja sokkoutettu tutkimus kuin Coffeyn ym. 2016 STOP-tutkimus sekä tutkimus hoitajien kokemuksista metoksifluraanin käytöstä akuutin kivun hoidossa. Metoksifluraania on käytetty maailmalla myös lasten kivunhoidossa, joka voisi olla aihe toiselle kirjallisuuskatsaukselle.

LÄHTEET

Blair, H. & Frampton, J. 2016. Methoxyflurane: A Review in Trauma Pain. *Clinical Drug Investigation* 36, 1067-1073.

Blair, H. & Frampton, J. 2017. Methoxyflurane inhalation vapour in trauma pain: a profile of its use in the EU. *Drugs & Therapy Perspectives* 33, 403-408.

Boyd, J. 2017. Lääkehoito. Teoksessa M. Kuisma, P. Holmström, J. Nurmi, K. Porthan & T. Taskinen. *Ensihoito 6. uudistettu painos*. Helsinki: Sanoma Pro Oy, 274.

Buntine, P., Thom, O., Babl, F., Bailey, M. & Bernard, S. 2007. Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane. Viitattu 8.3.2019 & 27.4.2019. <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2007.01017.x>

Coffey, F., Dissmann, P., Mirza, K. & Lomax M. 2016. Methoxyflurane Analgesia in Adult Patients in the Emergency Department: A Subgroup Analysis of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (STOP!). *Advances in Therapy* 33, 2012-2031.

Daavittila, I. 2019. Apulaisylilääkäri, PPSHP. Haastattelu 31.1.2019. Tekijän hallussa.

Fabbri, A., Carpinteri, G., Ruggiano, G., Bonafede, E., Sblendido, A., Farina, A. & Soldi, A. 2018. Methoxyflurane Versus Standard of Care for Acute Trauma-Related Pain in the Emergency Setting: Protocol for a Randomised, Controlled Study in Italy (MEDITA). Viitattu 2.1.2019. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-018-0830-x>

Forrest, M., Porter, K. & Van Der Velde, J. 2019. Methoxyflurane (Penthrox) – a case series of use in the prehospital setting. *Journal of Paramedic Practice* 11 (2), 54-60.

Gaskell, A., Jephcott, C., Smithells, J. & Sleight, J. 2016. Self-administered methoxyflurane for procedural analgesia: experience in tertiary Australasian centre. *Anaesthesia*. Viitattu 8.3.2019. <https://doi.org/10.1111/anae.13377>

Grindlay, J. & Babl, F. E. 2009. Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting. *Emergency Medicine Australasia*. *Emergency Medicine Australasia* 21, 4-11.

Hagelberg, N., Kauppila, M., Närhi, M. & Salanterä, S. 2006. Kivun hoitotyö. 1. painos. Porvoo: WSOY Oppimateriaalit Oy, 109-110, 115.

Hamunen, K., Karlsson, H. & Vainio, A. 2018. Kiputilojen luokittelu. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen, & A. Vainio (toim.) *Kipu*. 4. uudistettu painos. Tallinna: Printon, 130.

Hewitt-Taylor, J. 2017. The essential guide to doing a health and social care literature review. Viitattu 5.5.2019. <https://web-b-ebsohost-com.ezp.oamk.fi:2047/ehost/detail/detail?vid=0&sid=3ee3a1d0-69e5-4092-86a5-2ea34a350c5a%40sessionmgr103&bdata=JnNpdGU9ZWwhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#AN=1511096&db=nlebk>

Hoikka, A. 2013. Lääkkeetön kivunhoito. Teoksessa Heikkinen, K., Hoikka, A., Honkanen, R., Ilola, T. & Katomaa, J (toim.) *Anestesiahoitotyön käsikirja*. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 203.

Hirsjärvi, S., Remes, P. & Sajavaara P. 2013. Tutki ja Kirjoita. 15.-17. painos. Porvoo: Tammi, 23-27, 231-233 & 261.

Johnston, S., Wilkes, G., Thompson J., Ziman, M. & Brightwell, R. 2011. Inhaled methoxyflurane and intranasal fentanyl for prehospital management of visceral pain in an Australian ambulance service. *Emergency Medicine Journal* 28, 57-63.

Kalso, E. 2018. Kipu tieteellisen tutkimuksen kohteena. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu*. 4. uudistettu painos. Tallinna: Printon, 90.

Kalso, E., Elomaa, M., Estlander, A-M. & Granström, V. 2009. Akuutti ja krooninen kipu. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. & A. Vainio (toim.) *Kipu*. 3. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim Oy. 105.

Kalso, E., Elomaa M. & Granström, V. 2018. Akuutti ja krooninen kipu. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen, & A. Vainio (toim.) Kipu. 4. uudistettu painos. Tallinna: Printon, 108-110

Kangasniemi, N. & Pölkki, T. 2016. Aineiston käsittely: Kirjallisuuskatsauksen ydin. Teoksessa M. Stolt, A. Axelin & R. Suhonen (toim.) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Juvenes Print, 91.

Koskinen, T. 2012. Kipu ja sen hallinta. Teoksessa A. Puirava, J. Salimäki, P. Puirava & R. Ojala. Lääketietoa ammattilaisille. 1. painos. Helsinki: Sanoma Pro Oy, 365-368.

Käypä hoito -suositus 2017. Kipu. Viitattu 2.1.2019, <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50103#s4>

Kivunhallintatalo 2018. Opi arvioimaan kipua. Viitattu 24.2.2019. <https://www.terveyskyla.fi/kivunhallintatalo/itsehoito/opi-arvioimaan-kipua>

Mannerkorpi, P. 2018. Anestesiologiaan ja tehohoitoon erikoistuva lääkäri. Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri. Kivun hoito anestesiologin näkökulmasta -luento 26.3.2018. Tekijän hallussa.

Marinangeli, F., Reggiardo, G., Sblendido, A., Soldi, A. & Farina, A. 2018. Prospective, Multicentre Trial of Methoxyflurane for Acute Trauma-Related Pain in Helicopter Emergency Medical Systems and Hostile Environments: METEORA Protocol. Adis. Viitattu 2.1.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30374805>

Middleton, P., Simpson P., Sinclair, G., Dobbins T. & Bendall J. 2010. Effectiveness of morphin, fentanyl, and methoxyflurane in the prehospital setting. Prehospital emergency care 14, 439-447.

Mundipharma Oy 2018. Pentrox - Ohjeita lääkkeen antamiseen. Viitattu 2.1.2019, <https://fi.search.yahoo.com/search?fr=mcasa&type=E111FI0G0&p=metoksifluraani>

Niela-Vilén, H. & Hamari, L. 2016. Kirjallisuuskatsauksen vaiheet. Teoksessa M. Stolt, A. Axelin & R. Suhonen (toim.) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Juvenes Print, 23-32.

Opinnäytetyöryhmä 2016. Oulun ammattikorkeakoulu. Toiminnallisen opinnäytetyön suunnitelma 31.5.2016. Tekijän hallussa.

Pohjois-Pohjanmaan Sairaanhoidopiiri 2018. Akuutin kivun hoito. Viitattu 3.1.2019, <https://www.ppsHP.fi/Toimipaikat/Leikkaus%20ja%20anestesia/Akuutin-kivun-hoito/Pages/default.aspx>

Porter, K., Dayan, A., Dickerson, S. & Middleton P. 2018a. The role of inhaled methoxyflurane in acute pain management. *Emergency Medicine* 10, 149-164.

Porter, K., Siddiqui, M., Sharma, I., Dickerson, S. & Eberhardt, A. 2018b. Management of trauma pain in the emergency setting: low-dose methoxyflurane or nitrous oxide? A systematic review and indirect treatment comparison. *Journal of Pain Research* 11, 11-21.

Physiopedia. Numeric Pain Rating Scale. KUVIO 2. Viitattu 24.2.2019. https://www.physio-pedia.com/Numeric_Pain_Rating_Scale

Peräjoki, K & Taskinen, T. 2017. Vammapotilaan tutkiminen ja hoito. Teoksessa M. Kuisma, P. Holmström, J. Nurmi, K. Porthan & T. Taskinen. *Ensihoito*. 6. uudistettu painos. Helsinki: Sanoma Pro Oy, 569-570.

Päijät-Hämeen hyvinvointiyhtymä. Kivunhoito leikkauksen jälkeen. *KUVIO 1*. Viitattu 24.2.2019. <https://www.phhyky.fi/fi/terveyspalvelut/keskussairaala/paivakirurgia/potilaana-leikkauksessa/kivunhoito/>

Salanterä, S., Hagelberg, N., Kauppila, M. & Närhi, M. 2006. *Kivun hoitotyö*. 1. painos. Helsinki: WSOY Oppimateriaalit Oy, 83.

Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisuja. Vaasa. Viitattu 4.5.2019. https://www.univaasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf

Salomäki, T. & Laurila, P. 2014. Haastellinen kipu. Teoksessa P. Rosenberg, S. Alahuhta, L. Lindgren, K. Olkkola & E. Ruokonen (toim.) Anestesiologia ja tehohoito. 3. uudistettu painos. Viitattu 23.1.2019. <http://www.oppiportti.fi/op/ajt00518/do>

Salomäki, T. & Laurila, P. 2014. Kivun voimakkuuden arviointi. Teoksessa P. Rosenberg, S. Alahuhta, L. Lindgren, K. Olkkola & E. Ruokonen (toim.) Anestesiologia ja tehohoito. 3. uudistettu painos. Viitattu 23.1.2019. <http://www.oppiportti.fi/op/ajt00519/do>

Stolt, M., Axelin, A., & Suhonen, R. 2016. Erilaiset kirjallisuuskatsaukset. Teoksessa M. Stolt, A. Axelin & R. Suhonen (toim.) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Juvenes Print, 9-10.

Terveysportti, Duodecim lääketietokanta 2018. PENTHROX 99,9%, 3 ml inhal höyry, neste. Viitattu 2.1.2019 & 2.2.2019. https://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti

Tunturi, P. 2013. Kipulääkkeet. Teoksessa Heikkinen, K., Hoikka, A., Honkanen, R., Ilola, T. & Katomaa, J. (toim.) Anestesiahoitotyön käsikirja. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 118.

Vainio, A. 2009. Kivunhallinta. Viitattu 24.2.2019. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=kha00025