



Merja Kokki
el, LT, dosentti
Anestesia- ja
leikkaustoiminta, Kuopion
yliopistollinen sairaala,
Kuopio
merja.kokki[a]kuh.fi



Harri Tohmo
el, LT, ylilääkäri
Hyvinkään sairaala,
anestesiologian ja
tehohoidon vastuualue,
HUS
harri.tohmo[a]hus.fi



Hannu Kokki
el, LT, professori
Anestesiologian ja
tehohoidon laitos,
terveystieteiden tiedekunta,
Itä-Suomen Yliopisto, Kuopio
hannu.kokki[a]uef.fi

Ilokaasu, onko käyttöaihteita 2020-luvulla?

Ilokaasu, N₂O, dityppimonoksidi, eli typpioksiduuli on hajuton, väritön, ja syttymätön, palamista ylläpitävä kaasu. Elintarviketeollisuudessa ilokaasua käytetään aerosolipakkauksissa ja kiihdytyskilpailuissa polttomootoreissa hetkellisen tehon lisäykseen. Lääketieteessä ilokaasua käytetään anestesiakaasuna, synnytyskivun hoidossa ja sedaationa pientoimenpiteissä ja hammashoidossa.

Ilokaasua valmistettiin ensimmäisen kerran vuonna 1773. Anesteettina se otettiin käyttöön hampaan poistossa seitsemänkymmentä vuotta myöhemmin vuonna 1844 (1). Ilokaasun käyttö yleistyi vuodesta 1864 alkaen. Se on ollut eniten käytetty anesteetti ja on edelleen globaalisti laajalti käytössä.

Ilokaasun veri-kaasujakaantumisvakio on 0,46, joten sen säädeltävyys on nopeaa. Teholtaan ilokaasu on heikko, sen MAC-arvo on 104% kun arvioidaan henkilöiden liikevastetta tetaniseen sähköärsytykseen (2). Ainoana lääkkeenä ilokaasu ei olekaan riittävän potentti kivuliaisiin toimenpiteisiin. Ilokaasu on 30 kertaa liukoisempi kuin typpi, joten se diffundoituu ilmapitoisiin onkaloihin ja laajentaa niitä. Tämä on huomioitava

Ilokaasu otettiin käyttöön anesteettina vuonna 1844.

niissä leikkauksissa, joissa kaasutilan laajentumisen tai paineen nousun vaikutukset voivat olla potilaalle haitallisia. Ilokaasua ei tule käyttää esimerkiksi suolitukospotilaiden leikkauksissa. Kun ilokaasua annetaan kuffillisen intubaatioputken tai ilmalla täytettävän kurkunpäänaamarin kautta, kalvosimen painetta on mitattava. Ilokaasu diffundoituu kalvosimeen ja nostaa sen painetta niin korkeaksi, että se voi pitkissä leikkauksissa aiheuttaa kudosvauriota trakeaan tai nieluun. Vauriot voidaan välttää mittaamalla kalvosimen painetta. Paineen mittaus on välttämätöntä ainakin, jos kalvosinta ei ole täytetty nesteellä tai ilokaasulla, jotta limakalvon painevaurioilta välttyttäisiin (3).

Ilokaasun ympäristövaikutukset

Ilokaasu on hiilidioksidiin verrattuna 300 kertaa voimakkaampi kasvihuonekaasu. Maatalous on ylivoimaisesti merkittävin ilokaasupäästöjen lähde. Vain 0,5–1 % ilmakehän N₂O:sta vapautuu

lääketieteellisen käytön seurauksena (4,5). Globaalisti vuosittain noin 200 miljoonassa anestesia-toimenpiteessä käytettävät anestesiakaasut (N_2O , isofluraani, sevofluraani, desfluraani, halotani) aiheuttavat ilmastovaikutuksen, joka vastaa suuruudeltaan 0,01% fossiilisten polttoaineiden CO_2 -kuormituksesta (6). Anestesiakaasujen ympäristövaikutuksia arvioitaessa on hyvä tiedostaa, että vesistöistä ja jopa juomavedestä löytyy huomattava määrä eri lääkeaineita, yleisimpinä antibiootteja ja pieninä määrinä sellaisia kuten varfariini ja morfiini (7). Eri anestesiamuotojen ympäristövaikutuksia arvioitaessa tulee huomioida lääkejätteet, kertakäyttötuotteet ja energiankulutus tuotteita valmistettaessa, kuljettaessa ja varastoitaessa. Tämä ympäristörasituksen monitahoisuus tekee kokonaisvaikutusten arvioinnista kompleksista. Ilokaasun vertaaminen CO_2 :n aiheuttamaan kasvihuonevaikutukseen yksinkertaistaa liikaa eri anestesiamenetelmien ekologisten vaikutusten arviointia.

Ilokaasun vaikutus B12-vitamiinin toimintaan

Ilokaasun pitkäaikainen käyttö saattaa kliinisesti merkittävässä määrin estää B12-vitamiinin toimintaa metioniinisynteesin koentsyyminä. Metioniinisyntaasi on ensiarvoisen tärkeä DNA:n, RNA:n, myeliinin ja katekoliamiinin tuotossa. B12-vitamiinin puutos tai sen toiminnan estyminen saattaa aiheuttaa myelopatiaa ja neuropatiaa. Henkilöt, joilla on todettu B12-vitamiinin puutos tai joilla on suurentunut riski siihen, kuten alkoholistit, vegaanit, erilaiset malnutritiotilat ja atrofista gastriittia sairastavat, ovat riskipotilaita useiden tuntien kestoiselle tai toistuvalla ilokaasun käytölle (3).

Ilokaasun vaikutusmekanismit

Anestesia ja anksiolyyysi

Ilokaasun anestesiamekanismin ajatellaan olevan ei-kilpaileva NMDA-reseptorin inhibitio, eli ilokaasu estää eksitatorista NMDA-reseptorivälitteistä aktiviteettia. Lisäksi on viitteitä



siitä, että ilokaasu vaikuttaa two pore domain -kaliumkanaviin kuten TREK-1 kanavaan. Ilokaasulla on ilmeisesti myös vähäinen vaikutus GABA-reseptorin kautta (3).

Kokeellisissa tutkimuksissa ilokaasun ja bentsodiatsepiinien anksiolyyttinen vaikutus on samankaltainen, ja bentsodiatsepiinien vasta-aine flumatseniili estää myös ilokaasun ahdistusta lievittävää vaikutusta. GABA_A-reseptorit välittävät klooridiatsepoksidin ja ilokaasun

>>

bentsodiatsepiinireseptoreita aktivoivaa vaikutusta (8).

Analgesian mekanismit

Subanesteettiset pitoisuudet ilokaasua aikaansaa-
vat kivunlievityksen ja sedaation. Kovaan kipuun
ilokaasun teho ei yksinään riitä, mutta lievem-
män kivun hallinnassa ja yhdistettynä muuhun
kivunlievitykseen, esimerkiksi puudutukseen, se
on käyttökelpoinen lääke. Kipua lievittävää omi-
naisuutta hyödynnetään edelleen obstetriikassa,
hammashoidossa ja pientoimenpiteissä (9).

Ilokaasu vapauttaa
endogeenisiä opioidipep-
tidejä keskiaivoharmaan
alueelta (PAG) (10). Tämä
johtaa laskevien inhibito-
risten ratojen aktivoin-
tiin. Aktivointiin liittyvät
oleellisesti dorsolateraali-
sen pontomesenkefali-
sen tegmentumin (DLPT)
ja rostraalisen ventro-
mediaalisen medullan
(RVM) alueet, joissa on
runsaasti noradrenergisiä
ja serotonergisiä tumak-
keita. Inhibitorisia rato-
ja on ainakin kolmea tyyppiä: noradrenergiset

(DLPT, locus coeruleus), serotonergiset (RVM, nucleus raphe magnus, retikulaarinen järjestelmä) ja opioidergiset radat (selkäytimen dorsaalinen sarvi). Noradrenerginen inhibitorinen rata on tärkeä kivun lievityksessä. Normaalisti se on toonisessa inhibitiotilassa GABA-ergisen radan aktivaation takia. Kun ilokaasu vapauttaa endogeenisiä opioidipeptidejä, GABA-ergisen radan vaikutus väistyy ja noradrenerginen kipua inhi-
boiva rata aktivoituu ja alkaa muunnella kivun aistimusta (10).

N-metyyli-D-aspartaatti-reseptorin anto-
nismilla on merkittävä osuus ilokaasun välittämäs-
sä kivunlievityksessä. NMDA-reseptorin esto lisää
kortikotropiinia vapauttavan tekijän erityistä hypo-
talamuksesta. Se puolestaan aktivoi locus coeru-
leuksen ja lopulta inhibitoristen noradrenergisten

ratojen toiminnan. Kun koe-eläimen aivoihin
ruiskutetaan kortikotropiinia vapauttavan tekijän
ja opioidin antagonistia, ilokaasun kipua lievittävä
vaikutus estyy (3). Myös α_{2A} - ja/tai α_{2C} -adrenergi-
set reseptorit osallistuvat ilokaasun aiheuttamaan
kivunlievitykseen. Kokeellisesti on todettu, että
 α_2 -adrenergisten reseptoreiden antagonistit estä-
vät ilokaasun analgeettisen vaikutuksen.

Ilokaasun aiheuttama analgesia on annosrii-
puvainen ja kumottavissa naloksonilla ja naltrek-
sonilla (11). Hiirillä kappi-opioidireseptorilla on
merkittävä vaikutus ilokaasun aiheuttamassa ki-
vunlievityksessä. Myös muilla opioidireseptoreil-
la on havaittu vaikutuksia ilokaasun välittämässä
kivunlievityksessä. Tulokset eri reseptoreiden
osuudesta riippuvat mm. tutkittujen koe-eläinten
lajeista ja havainnoitavasta kipukäyttäytymisestä.

L-arginiinin analogeilla, jotka ovat typpiok-
sidin syntaasin estäjiä, on inhihoivaa vaikutusta
ilokaasun välittämään antinosiseptioon. Saman-
kaltaisen kipua lievittävän vaikutuksen eston
aiheuttavat spesifiset neuronaalisen typpioksi-
disyntaasin estäjät. Näiden löydösten perusteel-
la typpioksidin on arvioitu välittävän ilokaasun
aikaansaamaa analgesiaa (12).

Ilokaasun anesteettinen, anksiolyyttinen ja
analgeettinen vaikutusmekanismi on vielä osaksi
selvittämättä. Jäämme mielenkiinnolla odotta-
maan uusien perustutkimuksen tuloksia.

Ilokaasun antihyperalgeettinen ja kivun kroonistumista ehkäisevä vaikutus

Kokeellisissa töissä ilokaasun on osoitettu lievittä-
vän akuuttia kipua mm. kappi-opioidireseptorin
kautta (13). Akuutin kivun lievityksen ohella ilo-
kaasu ehkäisee kivun kroonistumista. Bessieren
ryhmän (14) kokeellisessa tutkimuksessa yksi 75
minuutin altistus 50% ilokaasulle ehkäisi pitkä-
kestoisesti neuropaattista kipua. He totesivat myös
annosvastaavuuden: 35% ilokaasu ei ollut yhtä te-
hokas kuin 50% ilokaasu. Toisessa kokeellisessa
tutkimuksessa isoilla gapabentiiniannoksilla saa-
tiin lyhytaikaista kivunlievitystä, mutta ei 75 mi-
nuttin ilokaasualtistuksen kaltaista pitkäkestoista

**Akuutin kivun lievityksen
ohella ilokaasu ehkäisee kivun
kroonistumista.**

antihyperalgeettista vastetta neuropaattisessa kipumallissa (15).

Orestes ryhmineen (16) havaitsi ilokaasu-analgesian vaikutuksen välittyvän myös vapaiden radikaalien erityksen säätelemien T-tyyppin kalsiumkanavien aktivoinnin kautta. Ilman vapaita radikaaleja ilokaasu ei vaikuttanut kalsiumkanavan aktivaatioon. Onko tässä mekanismi, joka selittää miksi ilokaasu vähentää uusintaleikkauksien jälkeistä akuutin kivun lisääntymistä ja pitkittyneen kivun riskiä?

Ilokaasun vaikutus kipuun kliinisissä tutkimuksissa

Vapaaehtoisilla tehdyissä lumekontrolloidussa tutkimuksessa on testattu remifentaniilin, ilokaasun ja niiden kombinaation vaikutusta sähköärsyksen aiheuttamaan kipuun, hyperalgesiaan ja allodyniaan. Ilokaasun käyttö vähensi akuuttia kipua ja esti remifentaniilin aiheuttaman hyperalgesia- ja allodynia-alueen kasvun (17).

Ilokaasun vaikutusta kivun kroonistumiseen leikkauksen jälkeen on tutkittu ENIGMA-tutkimuksessa. Potilaista 209 nukutettiin ilman ja 214 ilokaasun kanssa. Heistä 46 potilaalle jäi pitkittyvä kipu leikkauksen jälkeen. Pitkittyneestä kivuta kärsivistä 15 oli saanut ilokaasua ja 31 potilasta oli nukutettu ilman ilokaasua. Ilokaasun anto assosioitui vähentyneeseen kivun kroonistumisen riskiin (OR=0,43, 95% CI=0,23-0,83, p=0,01). Kipu oli lievää 7 potilaalla ja kohtalaista tai kovaa 39 potilaalla, jälkimmäisistä 12 oli ilokaasua saaneita ja 27 ilman ilokaasua hoidettuja. Tutkimuksessa todettiin tutut pitkittyneen leikkauskivun riskitekijät: haavan pituus, kova, varhainen postoperatiivinen kipu, ahdistus, aiempi kiputila ja anestesian anto ilman ilokaasua (18).

Stiglitz työtovereineen (19) tutki 100 ENIGMA-potilaan otoksesta leikkauksen jälkeistä morfiinin tarvetta. Morfiininkulutus ei eronnut ryhmien välillä, 248 vs. 289 mg, mutta ilman ilokaasua nukutetut potilaat tarvitsivat iv-PCA-opioidia keskimäärin pidempään, 51 tuntia, kuin ilokaasua saaneet potilaat, 35 tuntia (p=0,022). Ilokaasun teho hyperalgesian estossa ei kuitenkaan välttämättä näy heti leikkauksen jälkeen

ainakaan, jos anestesian aikana on käytetty pitkävaikutteisia opioideja (20).

ENIGMA-II tutkimuksessa selvitettiin myös ilokaasuanestesian vaikutusta kroonisen leikkauksen jälkeisen kivun ilmenemiseen. Vuosi leikkauksen jälkeen haastateltiin 2924 potilasta. Heistä 12%:lla oli pitkittyntä leikkauksen aiheuttamaa kipua, ja 4%:lla (112) potilaista kipu oli kovaa ja he joutuivat käyttämään säännöllistä kipulääkitystä. Koko otoksessa ilokaasu ei vaikuttanut pitkittyneen kivun ilmenemiseen, mutta etukäteen suunnitellussa alaryhmäanalyysissä aasialaisilla potilailla ilokaasun todettiin estävän kivun pitkittymistä. Tulos saattaa selittyä geneettisillä kipugeenien transkription eroavuuksilla. Aasialaisilla potilailla on todettu kaksi funktionaalista polymorfismia metyleenitetrahydrofolaatientsyymissä, joka estää folaattisykliä. Nämä polymorfismit johtavat ilokaasun vaikutuksen potentoitumiseen, joten geneettinen polymorfismi voi lisätä ilokaasun pitkäkestoista analgesiavaikutusta. Ryhmä analysoi nämä kaksi polymorfismia, ja niitä kantavilla ja tämän mutaation suhteen homotsygooteilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän pitkittyntä kipua muihin verrattuna. Mutaation suhteen homotsygooteilla ilokaasu vähensi pitkäkestoisen leikkauksen jälkeisen kivun riskiä merkittävästi, riskisuhde 0,70 (95% luottamusväli 0,50-0,98, p=0,031) (21).

Ilokaasu vähentää muiden inhalaatioanesteettien kulutusta.

Ilokaasun käyttö neurokirurgiassa

Aiemmin ilokaasun käyttöä suositeltiin välttämään kallonsisäisessä kirurgiassa. Ilokaasun uskottiin lisäävän aivojen verenvirtausta ja tilavuutta sekä mahdollisesti lisäävän aivokudoksen

>>

metabolialla. Nyttemmin nämä jyrkät kiellot on haastettu, sillä sekoittavia tekijöitä on paljon ja aiheesta on vain vähän laadukkaita tutkimuksia (22). Dominon ja työryhmän (23) mukaan ilokaasun käyttö duran sulun jälkeen ei vaikuta kallonsisäiseen paineeseen loppuanestesian aikana. Postoperatiivisesti kallonsisäinen paine on matalampi ilokaasua saaneilla.

McGregorin ja työryhmän (24) tutkimuksen mukaan ilokaasun käyttö kallonsisäisen aneurysman sulkuleikkauksessa ei vaikuta postoperatiiviseen kognitiiviseen funktioon. Mikäli aneurysmakirurgiassa joudutaan tekemään väliaikainen valtimosulku, ei ilokaasu silloinkaan vaikuta neurologiseen toipumiseen tai kognitiiviseen funktioon (25).

Ilokaasun vaikutuksesta EEG:n monitorointiin ja BIS- ja entropiamonitorointiin on ristiriitaista tietoa. Ozcan ryhmineen (26) tutki ilokaasun lisäystä propofoli- ja sevofluraanianestesiaan. Propofolin lisänä annettuna ilokaasu ei vaikuttanut BIS- eikä entropia-arvoihin, mutta sevofluraaniin yhdistettynä ilokaasu vähensi molempien mittausten arvoja merkittävästi. Ilokaasu voi lisätä EEG:n hereilläolon piirteitä ja vähentää sedaatioon ja uneen liittyviä aaltomuotoja (27). Niissä leikkauksissa, joissa tarvitaan neurofysiologista monitorointia, ilokaasua voi kuitenkin kekeillä. Mikäli ilokaasun anto ei vaikuta perustason mittausravoihin, sen antoa voi jatkaa leikkauksen ajan (22).

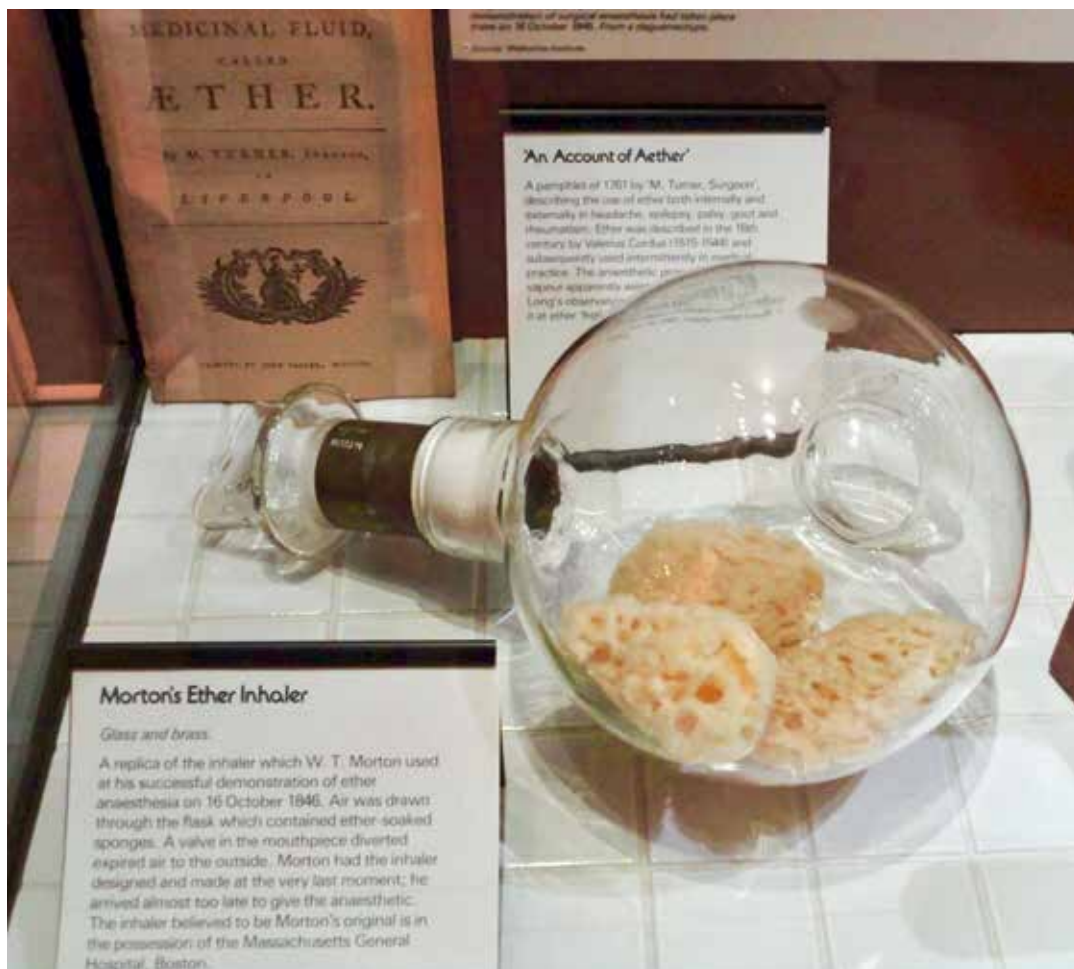
Ilokaasu on turvallinen sydän- ja verisuonisairailta potilailla

Ilokaasu lisää postoperatiivista homokysteiniipitoisuutta ja huonontaa endoteelifunktiota annosvasteisesti. Tämä vaikutus on mahdollisesti suurempi riskipotilailla. Krooninen hyperhomokysteinemia liittyy sydän- ja verisuonisairauksiin, mutta koholla olevan homokysteiniipitoisuuden vähentäminen ei vähennä sydän- ja verenkiertotapahtumia merkittävästi. Vedoten ilokaasun epäedulliseen vaikutukseen elimistön homokysteiniinipainoon ja siten potentiaalisesti suurempaan riskiin leikkauksen jälkeisistä sydäntapahtumista, ilokaasun

käyttöä on aiemmin vältetty vaikeita sydän ja verisuonisairauksia potevilla potilailla (28).

Yleisanestesian käyttöä, joko ilokaasun kanssa tai ilman ilokaasua, on verrattu puudutusanestesiaan karotiksen endarterektomialeikkauksessa. Tästä aineistosta analysoitiin ilokaasun vaikutus kuolleisuuteen, aivohalvaukseen ja sydäninfarktiin. Vastoin oletusta ilokaasun anto ei lisännyt ilmenneitä sydän- eikä verisuonihaittatapahtumia siitäkään huolimatta, että ilokaasuryhmän potilailla oli enemmän sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä (29).

Ensimmäisessä ENIGMA-tutkimuksessa, jossa verrattiin 70% ilokaasun ja 80% happipitoisuuden vaikutusta, ensisijainen tulosmuuttuja oli potilaiden sairaala- ja tehohoitoaika. Toissijaisesti arvioitiin sydänhaittatapahtumia ja kuolleisuutta 2000 potilaalla, joille tehtiin ei-sydänkirurgisia isoja leikkauksia. Ilokaasulla ei ollut vaikutusta sairaalahoidon kestoon eikä kuolleisuuteen, mutta 3,5 vuoden seurannassa kuolemaan johtamattomien sydäninfarktien riski oli ilokaasua saaneilla hieman kohonnut (1,59 95% luottamusväli: 1,01-2,51; p=0,04) (30). Tätä tutkimusta on kritisoitu paljon, koska asetelmassa verrattiin happipitoisuuden suhteen hyvin erilaisia anestesoita ja tutkimusta ei ollut suunniteltu havaitsemaan eroja sydänkomplikaatioissa leikkauksen jälkeen. ENIGMA-II -tutkimuksessa happipitoisuudet pidettiin samana, 30%, kummassakin ryhmässä. Tässä 7000 potilaan tutkimuksessa päämuuttuja oli kuolema tai sydänperäinen komplikaatio 30 vrk:n kuluessa anestesian jälkeen. Ilokaasu ei lisännyt kuoleman tai sydänperäisen komplikaation riskiä. Ilokaasu ei myöskään lisännyt sydäntapahtumien ja kuoleman riskiä vuosi leikkauksen jälkeen. Nämä pitkäkestoisen seurannan tulokset tukevat käsitystä ilokaasuanestesian turvallisuudesta myös riskipotilailla (31).



Ilokaasun vaikutuksia postoperatiiviseen pahoinvointiin ja oksenteluun on liioiteltu

ENIGMA-II -tutkimuksen ala-analyseissa on selvitetty ilokaasun vaikutusta pahoinvointiin ja oksenteluun. Analyysissä on tutkittu, vähentääkö ilokaasun käytön välttäminen vaikean pahoinvoinnin ja oksentelun riskiä. Jos ilokaasuanestesiaan liitetään asianmukainen pahoinvoinnineläjäkitys, ei ilokaasuanestesia lisää pahoinvoinnin riskiä. Vaikka ilokaasun käytön välttäminen vähensi pahoinvoinnin ja oksentelun

riskiä kolmanneksella, absoluuttinen vähentyminen oli vain 4 % ja NNT (number needed to treat) oli 25. Tutkijat kyseenalaistavat ilokaasun välttämisen kliinisen merkityksen pahoinvoinnin estossa (32). Käytössä olevista inhalaatioanesteeteista ilokaasun pahoinvointia lisäävä vaikutus on selvästi vähäisin ja kliinisesti merkityksetön (33). >>

Ilokaasu synnytyskivun hoidossa

Ilokaasua on käytetty synnytyskivun hoidossa 1800-luvun lopusta (34) lähtien. Ilokaasu on todettu teholtaan kohtalaiseksi ja edelleen käyttökelpoiseksi analgeetiksi synnytyksen aikana (345). Ilokaasu ei vaikuta synnytyksen kestoon, pikemminkin se voi lyhentää avautumisvaiheen kestoa. Ilokaasu on turvallinen äidille ja syntyvälle lapselle (36). Ilokaasun etuna synnytyksanalgesiassa on sen käytön helppous ja vaikutuksen nopea säädeltävyys. Ilokaasun käyttö on mahdollista kättilöiden ohjauksessa ja valvonnassa.

Ilokaasun vaikutuksia muihin inhalaatioanesteetteihin

Ilokaasu vähentää muiden inhalaatioanesteettien kulutusta. Jopa medium flow -anestesiassa ilokaasua käytettäessä päästiin pienempään sevo-fluraanin kuulutukseen kuin low flow -anestesiassa happi-ilmaseoksella (37). Ilokaasua käytetään yleensä suurina pitoisuuksina, jopa 65–70%.

Anestesian induktiovaiheessa suuret ilokaasupitoisuudet ja ilokaasun nopea imeytyminen nostavat muiden inhalaatioanesteettien pitoisuutta (ns. second gas effect). Vastaavasti anestesian lopussa ilokaasun nopea poistuminen nopeuttaa muiden anesteettien wash out -vaihetta (38). Ilokaasua käytettäessä low flow -anestesian alussa noin viiden

minuutin high flow -vaihe on hyödyllinen, jotta voidaan saavuttaa nopeasti riittävä ilokaasupitoisuus (noin 65–67%). Tämä muutaman minuutin high flow -vaihe poistaa elimistöstä tyyppiä, joka muuten kertyisi kiertojärjestelmään viivästyttäen tehokkaasti ilokaasupitoisuuden saavuttamista.

Inhalaatioanesteettien loppu-uloshengityspitoisuuksien suhteen tavoiteohjatut ventilaattorit huolehtivat sopivasta tuorekaasuvirtauksesta ja anesteettien annostelusta haluttujen anesteettipitoisuuksien saavuttamiseksi.

Ilokaasu pientoimenpiteiden analgeettina ja sedatiivina

Ilokaasua käytetään ilman anestesiologin valvontaa sairaalassa lievittämään pientoimenpiteiden aiheuttamaa ahdistusta ja kipua. Aikuisilla ilokaasun ja hapen 50/50%-seos lievittää ilmaa tehokkaammin likvorin ottoon liittyvää kipua ja ahdistusta (39). Tuoreessa tutkimuksessa Kuivalainen ryhmineen (40) vertasi aikuisilla 50/50% ilokaasu-happiseosta 50% happeen paikallispuudutteen lisänä luuydinnäytteenoton yhteydessä aikuisilla. Tässä tutkimuksessa ilokaasu ei lievittänyt kipua tai ahdistusta, mutta potilaat olivat tyytyväisiä kivunhoitoon toimenpiteen aikana. Toisessa tutkimuksessa ilokaasu oli tehokas. Siinä Steedman ryhmineen (41) totesi 50% ilokaasun merkitsevästi vähentävän luuydinnäytteenottoon liittyvää kipua.

Lasten pientoimenpiteitä tehdään usein poliklinikoilla ja ensiavussa, joissa ilokaasun ja hapen 50/50% -seos on osoittautunut käyttökelpoiseksi ja turvalliseksi muun kuin anestesiahenkilökunnan käyttämänä. Laajassa yli 1000 potilaan aineistossa haittavaikutuksia ilmeni 6,5%:lla. Haitoista tavallisin oli pahoinvointi ja oksentaminen (42).

Ilokaasu masennuksen hoidossa

Ilokaasu on ketamiinin tapaan NMDA-reseptorin antagonistiksi. Tätä ominaisuutta voidaan hyödyntää vaikean, muille lääkeshoidoille reagoimattoman depression hoidossa. Nagalen ja ryhmän (43) mukaan joka viidennellä vaikeahoitoisista depressiopotilaista mieliala ja tulokset depressiotestissä paranivat jo yhden 60 minuutin kestoisen 50% ilokaasuhoidon jälkeen.

Näyttöön perustuva lääketiede tukee ilokaasun käyttöä anestesiassa, sedaatioissa ja kivunlievityksessä.

Ilokaasu alkoholismin hoidossa

Aikaisemmin ilokaasua käytettiin alkoholin väärinkäytön vieroitushoidossa. Alkoholivieroituksessa tulokset olivat vaihtelevia ja nykyään siitä on lähes luovuttu. Lahti työryhmineen (44) totesi ilokaasun olevan lumeen luokkaa alkoholivieroituksessa esiintyvien unihäiriöiden hoidossa. Unihäiriöt selittyivät paremmin vieroitusoireiden vaikeudella ja ylenmääräisellä kahvinjuonnilla kuin sillä, saiko henkilö ilokaasuhoidon vai ei.

Yhteenveto

Ilokaasun käyttöä pitää edelleen opettaa ja sen käyttöä pitää harjoitella tulevan anestesia- ja anestesialääkäriskupolven koulutuksessa. Yhdymme ESA:n asiantuntijatyöryhmän tuoreeseen arvioon, jonka mukaan näyttöön perustuva lääketiede tukee ilokaasun käyttöä anestesiassa, sedaatiassa ja kivunlievityksessä osana modernia anestesiologiaa (45). Perustutkimuksen ja uusien kliinisten tutkimusten myötä sille näyttää löytyvän myös uusia käyttöaiheita.

Ilokaasun turvallisuusprofiili on poikkeuksellisen perusteellisesti tutkittu. Ilokaasu on potilasturvallinen anestesiakaasu: se ei lisää kuolleisuutta, kardiovaskulaarisia komplikaatioita eikä kirurgisia infektioita (28). Sen emetogeeniset vaikutukset ovat helposti hallittavissa antiemeettisellä profylaksialla, jota nykyisin käytetään laajalti riippumatta yleisanestesiamenetelmästä (28, 32). Odotetusti ilokaasu vähentää muiden potentimpien anestesiakaasujen kulutusta (28). Ilokaasua voidaan käyttää pientoimenpiteisiin liittyvän ahdistuneisuuden ja kivun lievittäjänä lapsilla ja aikuisilla. Ilokaasulla ei näytä olevan merkittävää vaikutusta leikkauksen jälkeiseen kipuun silloin, kun toipuminen etenee ongelmitta, mutta joissakin potilasryhmissä sen antihyperalgeettinen ja kivun kroonistumista estävä teho voi olla selkeä. Ilokaasu saattaa olla hyödyllinen anesteetti potilailla, joilla on jo ennen leikkausta kipua ja leikkauksissa, joihin liittyy kohonnut riski postoperatiivisesta neuroopaattisesta kivusta, sekä potilailla, joille joudutaan tekemään uusi leikkaus muutaman viikon kuluessa ensimmäisen leikkauksen jälkeen.

Lisäksi preoperatiivisesti ahdistuneisuudesta tai masentuneisuudesta kärsivät potilaat saattavat hyötyä ilokaasun käytöstä. Perustutkimuksen selvittäessä ilokaasun vaikutusmekanismeja rinnalle tarvitaan kliinisiä tutkimuksia, jotta opimme tunnistamaan ne potilasryhmät, jotka erityisesti hyötyvät ilokaasun käytöstä. ■

Viitteet

1. Shah P, Kshirsagar S, Das K, ym. History of anaesthesia. *Int J Anesthesiol Research* 2014;2:21-6.
2. Hornbein TF, Eger EI 2nd, Winter PM, ym. The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 1982;61:553-6.
3. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology* 2008;109:707-22.
4. Sherman J, Le C, Lamers V, Eckelman M. Life cycle greenhouse gas emissions of anesthetic drugs. *Anesth Analg* 2012;114:1086-90.
5. Fluegge K. Does environmental exposure to the greenhouse gas, N₂O, contribute to etiological factors in neurodevelopmental disorders? A mini-review of the evidence. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016;47:6-18.
6. Andersen M, Nielsen O, Wallington T, ym. Assessing the impact on global climate from general anesthetic gases. *Anesth Analg* 2012;114:1081-85.
7. Mompelat S, Thomas O, Le Bot B. Contamination levels of human pharmaceutical compounds in French surface and drinking water. *J Environ Monit* 2011;13:2929-39.
8. Emmanouil DE, Johnson CH, Quock RM. Nitrous oxide anxiolytic effect in mice in the elevated plus maze: mediation by benzodiazepine receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;115:167-72.
9. Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:5110-26.
10. Fujinaga M, Maze M. Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol* 2002;25(2):167-89.
11. Chapman CR, Benedetti C. Nitrous oxide effects on cerebral evoked potential to pain: partial reversal with a narcotic antagonist. *Anesthesiology* 1979;51:135-8.
12. McDonald CE, Gagnon MJ, Ellenberger EA, ym. Inhibitors of nitric oxide synthesis antagonize nitrous oxide antinociception in mice and rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:601-8.
13. Fukagawa H, Koyama T, Fukuda K. K-Opioid receptor mediates the antinociceptive effect of nitrous oxide in mice. *Br J Anaesth* 2014;113(6):1032-8.
14. Bessière B, Laboureyras E, Chateauraynaud J, Laulin JP, Simonnet G. A single nitrous oxide (N₂O) exposure leads to persistent alleviation of neuropathic pain in rats. *J Pain* 2010;11:13-23.
15. Ben Boujema M, Laboureyras E, Pype J, ym. Nitrous oxide persistently alleviates pain hypersensitivity in neuropathic rats: A dose-dependent effect. *Pain Res Manag* 2015;20(6):309-15.
16. Orestes P, Bojadzic D, Lee J, Leach E, Salajegheh R, ym. Free radical signalling underlies inhibition of CaV_{3.2} T-type calcium channels by nitrous oxide in the pain pathway. *J Physiol* 2011;589:135-48.
17. Wehrfritz A, Schaefer S, Troester A, ym. A randomized phase I trial evaluating the effects of inhaled 50-50% N₂O-O₂ on remifentanyl-induced hyperalgesia and allodynia in human volunteers. *Eur J Pain* 2016;20(9):1467-77.

>>

18. Chan MT, Wan AC, Gin T, ym. Chronic postsurgical pain after nitrous oxide anesthesia. *Pain* 2011;152:2514-20.
19. Stiglitz DK, Amaratunge LN, Konstantatos AH, Lindholm DE. Intraoperative nitrous oxide as a preventive analgesic. *Anaesth Intensive Care* 2010;38:890-3.
20. Duma A, Helsten D, Brown F, Bottros MM, Nagele P. The effect of nitrous oxide anesthesia on early postoperative opioid consumption and pain. *Reg Anesth Pain Med* 2014;39:31-6.
21. Chan MT, Peyton PJ, Myles PS, Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network for the ENIGMA-II investigators, ym. Chronic postsurgical pain in the evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anaesthesia (ENIGMA)-II trial. *Br J Anaesth* 2016;117:801-811.
22. Pasternak JJ, Lanier WL. Is nitrous oxide use appropriate in neurosurgical and neurologically at-risk patients? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:544-50.
23. Domino KB, Hemstad JR, Lam AM, ym.. Effect of nitrous oxide on intracranial pressure after cranial-dural closure in patients undergoing craniotomy. *Anesthesiology* 1992;77(3):421-5.
24. McGregor DG, Lanier WL, Pasternak JJ, ym. Intraoperative hypothermia for aneurysm surgery trial investigators. Effect of nitrous oxide on neurologic and neuropsychological function after intracranial aneurysm surgery. *Anesthesiology* 2008;108(4):568-79.
25. Pasternak JJ, McGregor DG, Lanier WL, IHASt Investigators, ym. Effect of nitrous oxide use on long-term neurologic and neuropsychological outcome in patients who received temporary proximal artery occlusion during cerebral aneurysm clipping surgery. *Anesthesiology* 2009;110:563-73.
26. Ozcan MS, Ozcan MD, Khan QS, ym. Does nitrous oxide affect bispectral index and state entropy when added to a propofol versus sevoflurane anesthetic? *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:309-15.
27. Foster BL, Liley DT. Nitrous oxide paradoxically modulates slow electroencephalogram oscillations: implications for anesthesia monitoring. *Anesth Analg* 2011;113:758-65.
28. Myles PS, Leslie K, Chan MT, ANZCA Trials Group for the ENIGMA-II investigators, ym. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet* 2014;384:1446-54.
29. Sanders RD, Graham C, Lewis SC, , GALA Trial Investigators ym. Nitrous oxide exposure does not seem to be associated with increased mortality, stroke, and myocardial infarction: a non-randomized subgroup analysis of the General Anaesthesia compared with Local Anaesthesia for carotid surgery (GALA) trial. *Br J Anaesth* 2012;109:361-7.
30. Myles PS, Leslie K, Chan MT, , ENIGMA Trial Group ym. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2007;107:221-31.
31. Leslie K, Myles PS, Kasza J, ym. nitrous oxide and serious long-term morbidity and mortality in the evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anaesthesia (ENIGMA)-II trial. *Anesthesiology*. 2015;123:1267-80.
32. Myles PS, Chan MT, Kasza J, , ym. Severe nausea and vomiting in the Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mixture for Anesthesia II Trial. *Anesthesiology*. 2016;124:1032-40.
33. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N; IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004;350:2441-51.
34. Richards W, Parbrook GD, Wilson J, Stanislav Klikovich (1853-1910). Pioneer of nitrous oxide and oxygen analgesia. *Anaesthesia* 1976;31:933-40.
35. Klomp T, van Poppel M, Jones L, ym. Inhaled analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12(9):CD009351.
36. Rooks JP. Safety and risks of nitrous oxide labor analgesia: a review. *J Midwifery Womens Health* 2011;56:557-65.
37. Ekbohm K, Assareh H, Anderson E, Jakobsson J. The effects of fresh gas flow on the amount of sevofluran vaporizer during 1 minimum alveolar concentration anaesthesia for day surgery: a clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:290-3.
38. Peyton P, Chao I, Weinberg L, ym. Nitrous oxide diffusion and the second gas effect on emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2011;114:596-602.
39. Moisset X, Sia MA, Pereira B, ym. Fixed 50:50 mixture of nitrous oxide and oxygen to reduce lumbar-puncture-induced pain: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2017;24:46-52.
40. Kuivalainen AM, Poikonen E, Ebeling F, Rosenberg PH. Nitrous oxide analgesia for bone marrow aspiration and biopsy – a randomized, controlled and patient blinded study. *Scand J Pain* 2015;7:28-34.
41. Steedman B, Watson J, Ali S, ym. Inhaled nitrous oxide (Entonox) as a short acting sedative during bone marrow examination. *Clin Lab Haematol* 2006;28: 321-4.
42. Tsze DS, Mallory MD, Cravero JP. Practice patterns and adverse events of nitrous oxide sedation and analgesia: a report from the pediatric sedation research consortium. *J Pediatr* 2016;169:260-5.
43. Nagele P, Duma A, Kopec M, ym. Nitrous oxide for treatment-resistant major depression: a proof-of-concept trial. *Biol Psychiatry* 2015;78:10-8.
44. Lahti T, Methuen T, Roine R, , ym. The impacts of nitrous oxide gas on sleep quality during alcohol withdrawal. *BMC Res Notes* 2011;4:108. doi: 10.1186/1756-0500-4-108.
45. European Society of Anaesthesiology task force on use of nitrous oxide in clinical anaesthetic practice. The current place of nitrous oxide in clinical practice: An expert opinion-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:517-20.