

*Typpioksiduuli eilen
— tänään*

24.5.2007

jouni.ahonen@hus.fi

HYKS Kätilöopiston sairaala

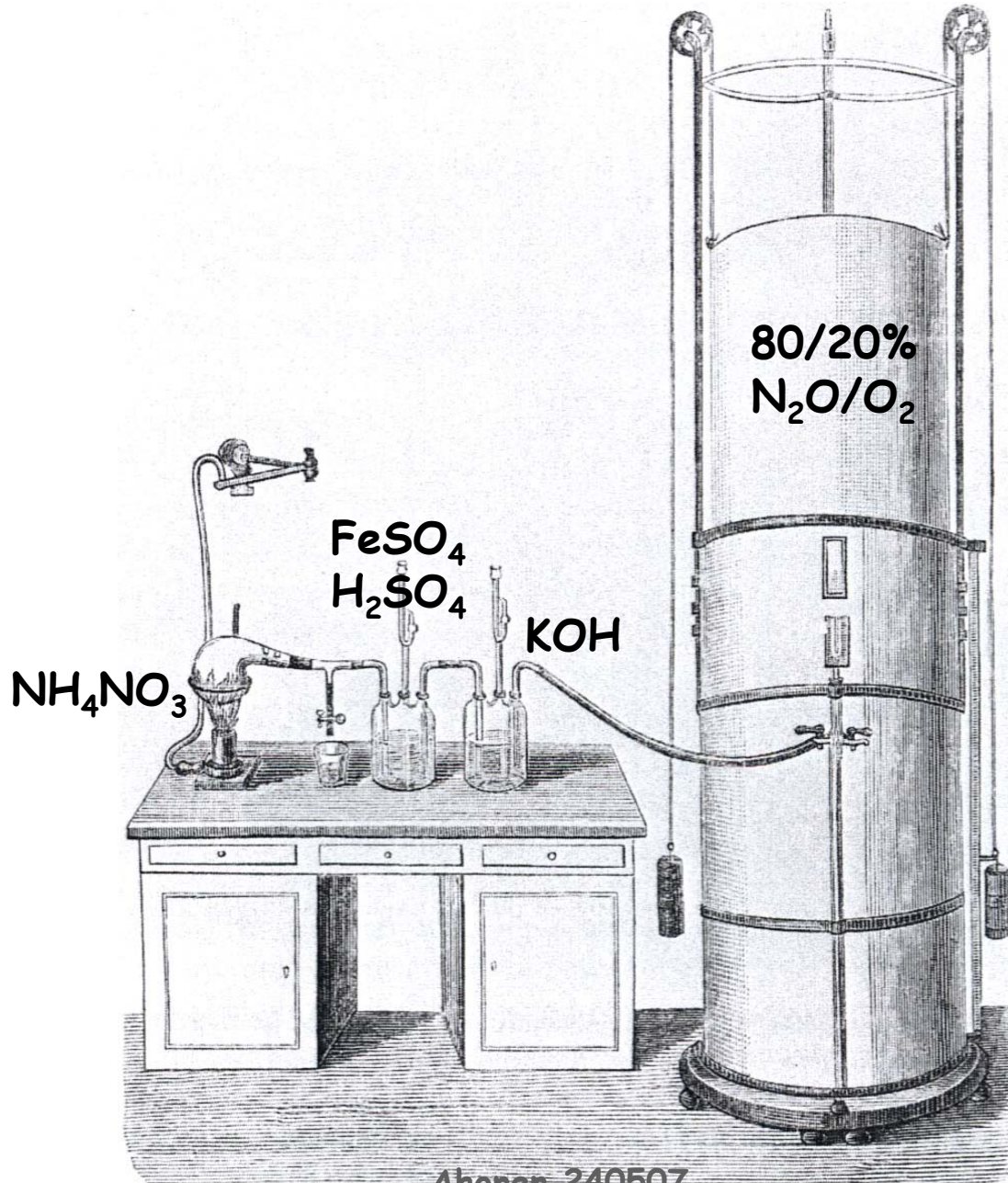
Inhalaatioanestetit synnytyskivun hoidossa

- **eetteri 1847 (James Simpson, Skotlanti)**
- **kloroformi 1853 (John Snow, Englanti)**
- trikloorietyleeni, metoksifluraani, syklopropani
- **typpioksiduuli 1881 (Stanislav Klikovich, Puola-Venäjä)**

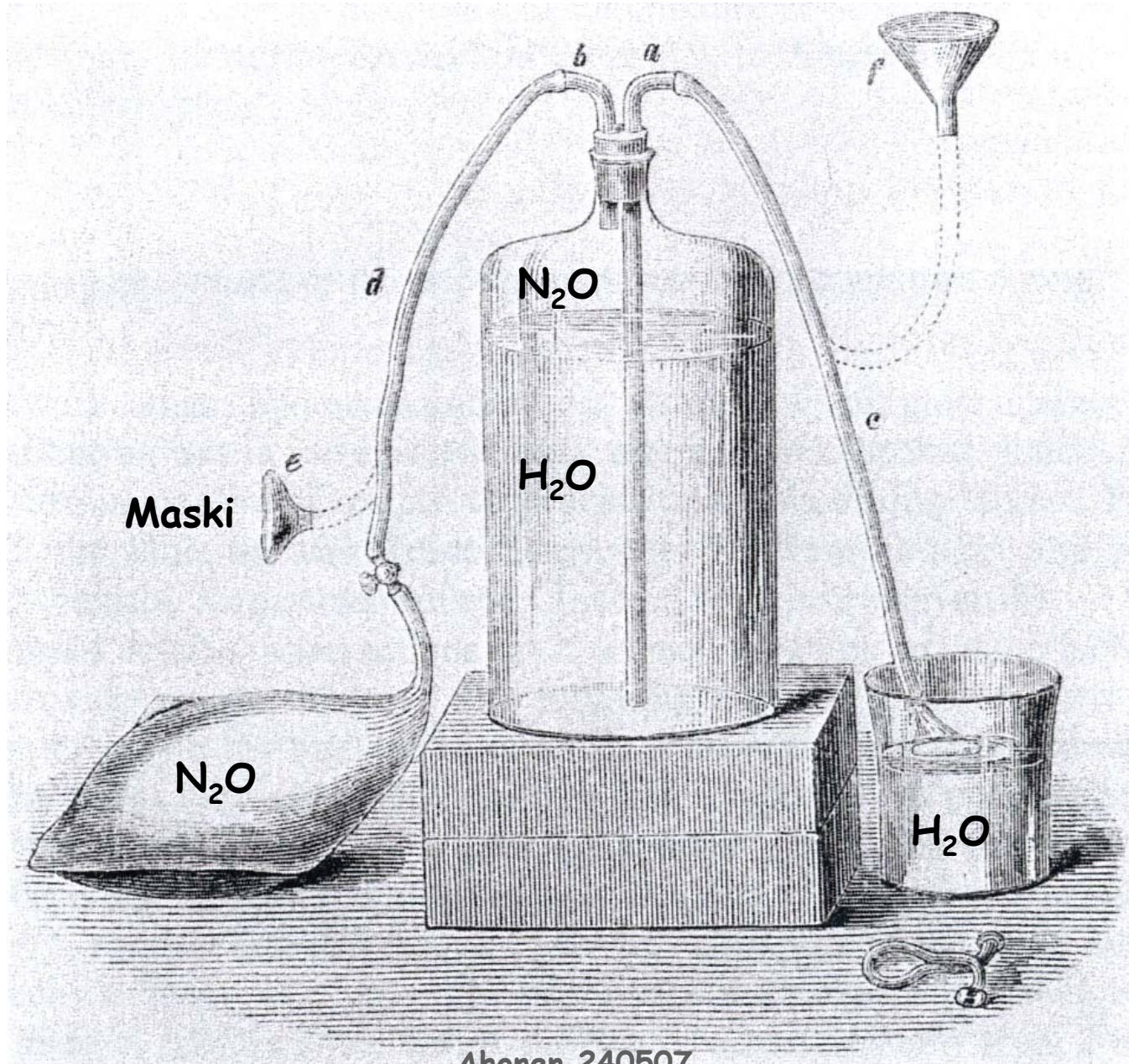
Stanislav Sigismund Klikovich

- syntyi Puolassa 1853
- valmistui lääkäriksi 1876
(Academy of Medicine and Surgery, St Petersburg)
- prof. Botkinin johdolla 1881 väitöskirja
*"Nitrous Oxide and Experiences with its
Therapeutic Administration"*
- eläinkokeet, tutkimukset sydänsairaille
- **tutkimukset synnytyskivun hoidossa**
- Puolassa ja joitakin vuosia Länsi-Euroopassa
(mm. Kochin ja Virchowin klinikoissa)
- sittemmin luennoitsijana ja armeijan
lääkärinä Venäjällä
- kuoli aivoinfarktiin 56-vuotiaana

Stanislav Klikovich (1853-1910)



Stanislav Klikovich (1853-1910)



Inhalaatioanesteetit synnytyskivun hoidossa

- ensimmäinen laite N₂O/ilma -itseannoste-luun obstetriikassa 1911 (AE Guedel)
- R Minnit (Englanti) kehitti N₂O/ilma-laitteen 1934, joka käytössä yli 30 vuotta (ajoittain vaikeita hypoksioita)
- vasta 70 vuotta Klikovichin tutkimuksista uudelleen N₂O/O₂-seos
- **50/50% N₂O/O₂-seos 1961 (ME Tunstall, UK) ⇒ Entonox[®] 1963**

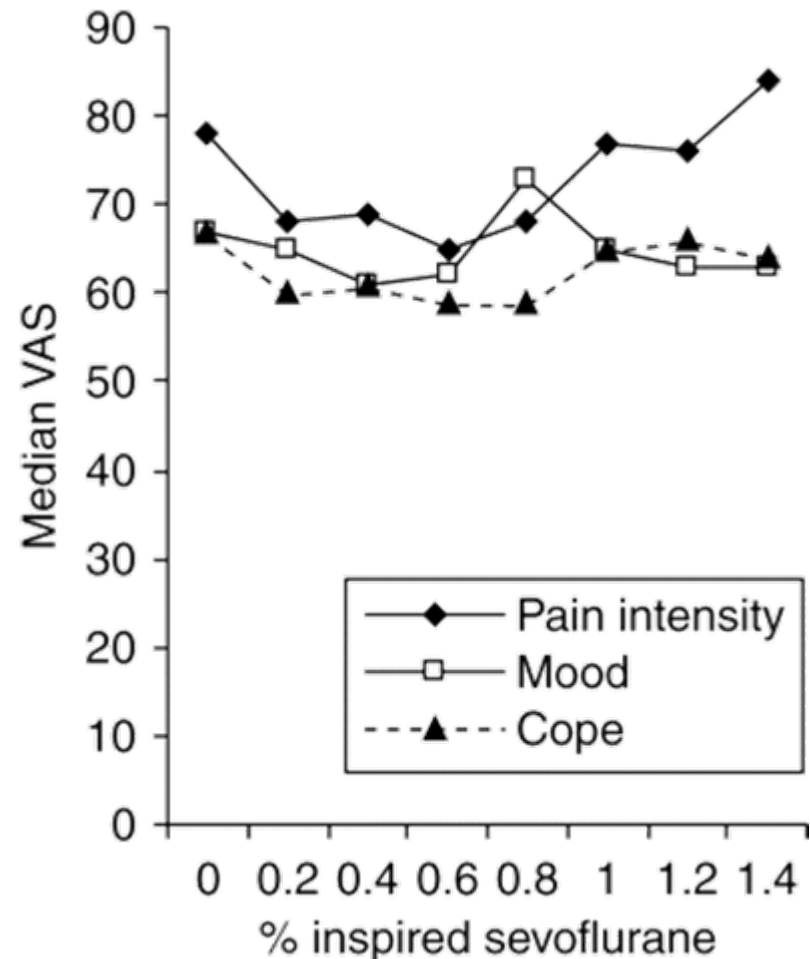
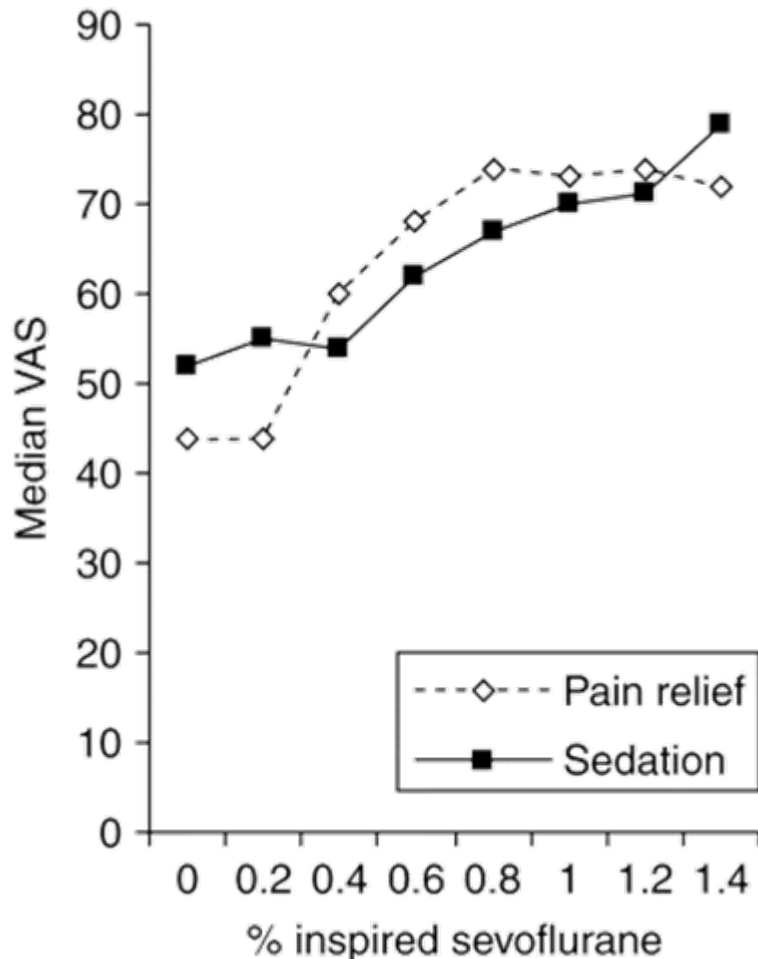
Inhalaatioanesteetit synnytyskivun hoidossa

- enfluraani/isofluraani/desfluraani + O₂
versus N₂O/O₂ (höyry ≥ N₂O)
- tai höyry + N₂O/O₂ *versus N₂O/O₂*
(höyry + N₂O > N₂O yksin)
- inhaalaatioanesteettien ongelmia
 - erityishöyrystimet
 - kaasunpoisto
 - epätäydellinen kivunlievitys
 - synnyttäjän hypoksia (etenkin jos myös opioidi)
 - synnyttäjän mahdollinen amnesia
 - nieluheijasteiden häviäminen/aspiraation vaara

Inhalaatioanesteetit synnytyskivun hoidossa

Br J Anaesth 2007; 98: 105-9

- sevofluraani $F_i > 0.8\%$ ei paranna VAS
- **excessive sedation** sevofluraani $F_i > 1.2\%$



Inhalaatioanesteetit synnytyskivun hoidossa

Br J Anaesth 2007; 98: 105-9

- laitteistossa ei minkäänlaista kaasunpoistoa
- editorial: *"Better ventilation of rooms may help but this will not help global pollution"*



Ahonen 240507

Inhalaatioanesteetit synnytyskivun hoidossa

Br J Anaesth 2007; 98: 110-15

	sevofluraani _{Fi} 0.8%	N ₂ O 50%
Pain relief score	67 (55-74)	51 (40-70)

- vain 32 synnyttäjää
- 10 withdrawals (7 epiduraalia)
- luennoitsija: *näyttää höyrystyvien anesteettien käyttökelpoisuudesta synnytyskivun hoidossa EI OLE*

Typpioksiduuli

- räjähtämätön epäorgaaninen kaasu
- kiehumispiste $-89.5\text{ }^{\circ}\text{C}$
- säilyy nestemäisenä korkeassa paineessa
- höyrystymispaine $+20^{\circ}\text{C}$ noin 51 ATA
- kaasuverkossa paineilma 5 bar, O_2 4 bar ja N_2O 3 bar
- *lähes hajuton, ei ärsytä limakalvoja*
- *verikaasuvakio 0.47*
- *ei metaboloidu mitattavassa määrin*

Miksi vain typpioksiduuli käytössä?

- helppo käyttää
- ei syty
- lähes hajuton
- vähäinen toksisuus
- vähäiset kardiovaskulaariset vaikutukset
- *ei vaikuta kohdun supistumiseen eikä synnytyksen etenemiseen*
- ei aiheuta malignia hypertermiaa

Miten typpioksiduuli vaikuttaa?

- vapauttaa endogeenisiä opioideja
 - ⇒ stimuloi noradrenergisiä hermoratoja
 - ⇒ moduloi kivun prosessointia selkäytimessä
- dopamiini-välitteiset vaikutukset keskushermostossa?
- *NMDA-antagonismi (antihyperalgesia)*
- euforia (NMDA-vaikutus?)

Missä typpioksiduuli käytössä?

1990-luvun lopussa:

- Suomi \geq 50% synnyttäjistä
- Ruotsi n. 65%
- UK n. 60%
- käytössä myös Kanadassa, Australiassa ja Uudessa Seelannissa
- USA ei juuri lainkaan

Typpioksiduulin käyttö

- täysi vaikutus kivun lievitykseen 50 s
- supistuksen voimakkuus lisääntyy 30 s
- kipu aistitaan 15 s supistuksen alusta
- hitaat syvät hengenvedot tehokkaampia kuin nopea, pinnallinen hengitys
- supistuksen ennakointi tehokasta, mutta usein vaikeaa

Typpioksiduulin käyttö

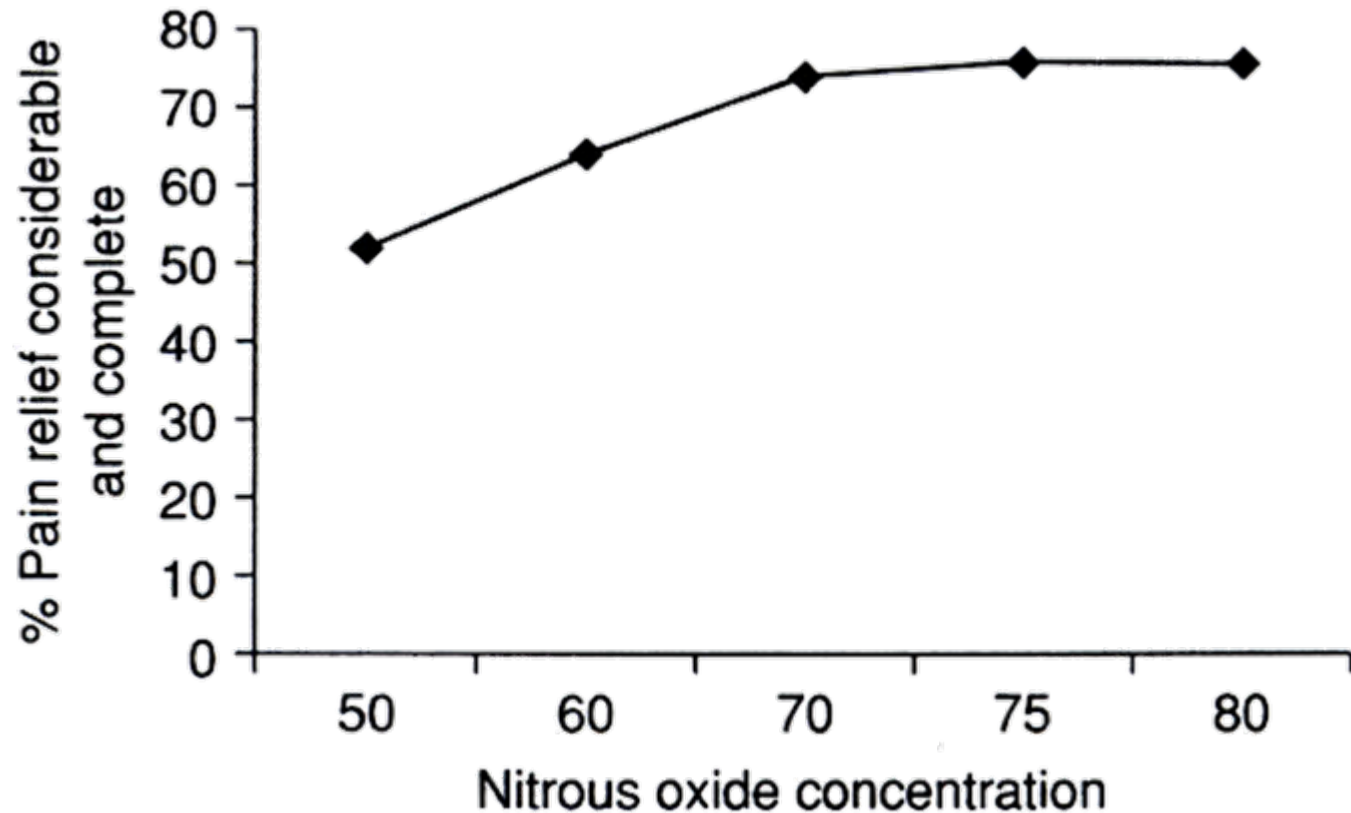
- jatkuva annostelu tehokasta, mutta ei juuri käytössä (mm. uneliaisuus, huimaus)
- jatkuvassa annostelussa analgesiaan tarvitaan alveolaarinen $N_2O \geq 40\%$
- *yleisimmin käytössä intermittoiden N_2O/O_2 50/50%*
(saavutettava alveolaarinen pitoisuus vastaa 26% jatkuvassa annostelussa)

Typpioksiduulin teho

- tehosta vähän hyviä tutkimuksia
- ei vaikutusta 30-40 % synnyttäjistä
- *analgeettinen vaikutus kaikkiaan huono, mutta merkittävä osa kokee silti hyötyvänsä*
- Westling *et al.* Ruotsi 1992:
 - O₂ kipu-VAS 8
 - N₂O 40% kipu-VAS 7
 - N₂O 70% kipu-VAS 6
- Carstoniu *et al.* Kanada 1994:
 - N₂O 50% ei mitään vaikutusta kipu-VAS

Typpioksiduulin teho

- McAneny and Doughty, UK 1963 (n =501)



Typpioksiduulin teho

- Ranta *et al.* Suomi 1994 (n=833):
 - N₂O ei vaikutusta kipu-VAS, vaikka 72% piti kivun lievitystä kohtalaisena/hyvinä
- *N₂O saa synnyttäjän "voimaan paremmin" vaikka kipu-VAS ei juuri muutu*
- epiduraali > N₂O > opioidit
- Harrison *et al.* 1987 (n=170)
 - epiduraali: 88% "complete pain relief"
 - N₂O ja TENS: 90% "partial pain relief"
 - petidiini + promatsiini: 54% "partial relief"

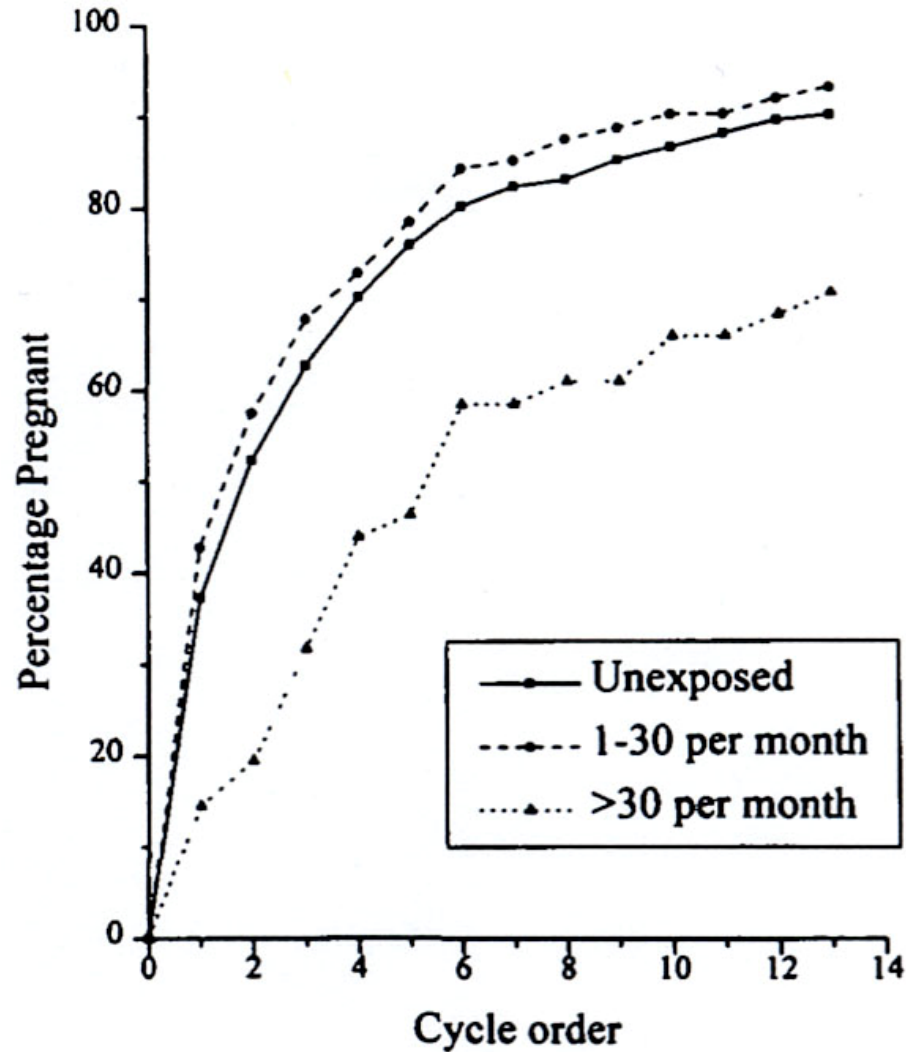
Typpioksiduulin sivuvaikutukset

- pahoinvointi ja oksentelu < 20%
- uneliaisuus
- huimaus
- hitaus
- amnesia
- nieluärsytys
- pistely/kihelmöinti suun ympärillä
- hengitysdepressio harvinainen (opioidi!)

Typpioksiduulin haitat

- **fertiliteetin lasku?**
Rowland *et al. NEJM* 1992; 327: 993-7
Ahlborg *et al. Int J Epidemiol* 1996; 25: 783-90
- **lisääntynyt keskenmenon riski?**
Cohen *et al. J Am Dent Assoc* 1980; 101: 21-31
- **small for gestational age?**
Bodin *et al. Epidemiology* 1999; 10: 429-36
- **ei näyttöä**
Tannenbaum *et al. J Occup Med* 1985; 27: 659-68
Maran *et al. Br J Anaesth* 1996; 76: 581

Ahborg et al. Int J Epidemiol 1996; 25: 783-90



Cumulative conception rates within 13 cycles of unprotected intercourse for each nitrous oxide exposure category

Typpioksiduulin haitat

- B₁₂/metioniini-syntetaasin esto (nukleotidi-synteesi) ei ongelma lyhyessä käytössä
- hengitysjärjestelmän hygienia tärkeää
- kokonaisvaikutus <1-5% kasvihuoneilmiöstä
- lääketieteellinen käyttö tuottaa 1% ilmakehän kokonais-N₂O
- lääketieteellinen N₂O-käyttö 0.05% kasvihuoneilmiöstä

Typpioksiduuli - yhteenveto

- kolmannes ei hyödy, mutta suuri osa kyllä
- riittää harvoin yksin koko synnytykseen
⇒ jatkossa epiduraali
- tutkittavaa riittää:
 - jatkuva annostelu + pitoisuuttata muuttava laite
 - mm synnytyksen vaihe (varhainen/myöhäinen avautumisvaihe, ponnistusvaihe)
 - *opioidin yhtäaikainen systemaattinen käyttö*
 - vaikutus imetykseen
 - SpO₂-monitorointi
- *helppo käyttää, itse annosteltavissa, turvallinen*