

Nielurisaleikkauksen jälkeinen opioidien käyttö

Arto Vänskä

LK

HYKS, Pää- ja kaulakeskus, Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka

Helsinki 18.2.2020

Tutkielma

arto.vanska@helsinki.fi

Ohjaajat: Anu Laulajainen-Hongisto ja Laura Mäkinen

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Kliininen laitos	
Tekijä – Författare – Author Arto Vänskä			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Nielurisaleikkauksen jälkeinen opioidien käyttö			
Oppiaine – Läroämne – Subject Korva-, nenä- ja kurkkutaudit			
Työn laji – Arbetets art – Level syventävät opinnot	Aika – Datum – Month and year helmikuu 2020	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 23+2	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Nielurisaleikkauksen on toimenpide, johon usein liittyy kovaa leikkauksen jälkeistä kipua. Se ohittuu yleensä muutamassa viikossa. Kipu on usein kuitenkin niin kovaa, että sen hoidossa tarvitaan opioidilääkkeitä. Opioidit ovat tehokkaita leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa, mutta voivat aiheuttaa riippuvuutta. Opioidien väärinkäyttö ja siihen liittyvät haitat ovat lisääntyneet 1990-luvulta lähtien ja Pohjois-Amerikassa on alettu puhua opioidiepideemiasta. Keinoksi hillitä epidemiaa on ehdotettu tiukempaa kontrollia opioidien määräämisessä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää lisääkö nielurisaleikkauksen yhteydessä määrätty opioidilääkitys myöhempää opioidien käyttöä. Tutkimukseen sisällytettiin kaikki HUS Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikalla vuonna 2017 nielurisaleikkauksessa olleet yli 16-vuotiaat potilaat. Heidän leikkauksensa jälkeisen hoidon tarvetta seurattiin kuukausi leikkauksen jälkeen ja lääkkeitä seurattiin vuoden 2018 loppuun saakka. Näitä 599 potilasta koskevat tiedot kerättiin sairauskertomusmerkinnöistä, reseptikeskuksesta sekä toimenpidettä ennen täytettävästä esitietokaavakkeesta. Tutkimuksessa havaittiin, että 107 (17,8 %) potilaalle määrättiin opioidilääkettä seurantajaksolla, joka alkoi kuukausi operaation jälkeen ja päättyi 31.12.2018. Voidaan olettaa, että opioidien määrääminen ei tällä seurantajaksolla enää liittynyt nielurisaleikkauksen hoitoon. Opioidilääkkeitä tarvinneiden määrää voidaan pitää suurena huomioiden, että opioidit eivät ole ensilinjan kipulääke. Tällä tarkastelujaksolla käytettyjen opioidien määrä vaikutti korreloivan potilaan korkeamman iän, perussairastavuuden, mielialasairauksien ja tupakoinnin kanssa. Lisäksi havaittiin, että nielurisaleikkauksesta kotiutuessa määrätty parasetamoli-kodeiiniyhdistelmä-lääkkeen määrä, jota potilaat eivät noutaneet apteekista, kasvoi suhteessa määrättyyn lääkemäärään. Suurempi reseptilääkemäärä ei kuitenkaan vähentänyt tarvetta leikkauksen jälkeiselle sairaalassa annettavalle kivunhoidolle. Tätä havaintoa voidaan hyödyntää nielurisaleikkauksen jälkeistä kivunhoitoa suunniteltaessa.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords nielurisaleikkaus, kivunhoito, opioidi, opioidiriippuvuus			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited E-thesis (opinnäytteet) <i>ethesis.helsinki.fi</i>			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällys

1	Johdanto	2
2	Kirjallisuuskatsaus.....	2
2.1	Nielurisaleikkaus.....	2
2.2	Kivun fysiologia ja mekanismit	3
2.3	Kipulääkkeet	4
2.4	Riippuvuus	10
2.5	Huumekuolemat ja opioidimyrkytys	10
2.6	Opioidiepidemia	11
2.7	Aiemmat tutkimukset.....	11
3	Tutkimuksen tavoitteet	13
4	Aineisto ja menetelmät	13
4.1	Potilasvalinta	13
4.2	Kerättävät tiedot	13
4.3	Tietojen käsittely	14
5	Tulokset	14
6	Pohdinta	19
7	Lähdeluettelo.....	22
2	Liitteet.....	24

1 Johdanto

Nielurisaleikkaus eli tonsillektomia on yksi tavallisimmista korva-, nenä ja kurkkutautien leikkaustoimenpiteistä (1). Nielurisaleikkauksen toipumisvaiheeseen voi liittyä kovaakin kipua, jonka hoitona käytetään tavallisesti kipulääkkeiden yhdistelmää, johon kuuluu tulehduskipulääke, parasetamoli ja opioidit (yleisimmin kodeiini tai tramadoli) (2). Opioidit ovat tehokkaita leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa, mutta niihin liittyy myös mahdollisia haittoja, kuten toleranssin ja riippuvuuden kehittyminen. (3)

Pohjois-Amerikassa opioidien väärinkäytöstä on tullut niin yleistä, että on alettu puhua opioidikriisistä. Opioidien väärinkäyttö aiheuttaa Yhdysvalloissa merkittävää taloudellista haittaa ja 130 ihmisen kuoleman päivittäin. (18) Aihe on saanut lähiaikoina myös runsaasti mediahuomiota ja yhteiskunnan tasolla on alettu tarkastella myös lääkäreiden ja lääkeyhtiöiden vastuuta kriisin synnyssä sekä lieventämisessä.

Opioidikriisin hillitsemiseksi tiedeyhteisön tulisi tuottaa ajantasaista ja luotettavaa tietoa sekä terveydenhuollon ammattilaisille että potilaille. Tutkimukset opioidien haitoista ja riippuvuudesta voivat tuottaa työkaluja niiden potilaiden tunnistamiseksi, joilla on suurempi riski riippuvuuden kehittymiselle ja auttaa havaitsemaan riippuvuuden syntyminen aikaisemmassa vaiheessa. Tutkimukset opioidien tehosta ja tarpeesta eri tilanteissa voivat auttaa kohdentamaan opioidien käyttöä oikein, löytämään oikeat annostukset eri tilanteisiin ja välttämään turhaa opioidilääkkeiden määräämistä.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli perehtyä HUS Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikalla nielurisaleikkauksessa 1.1.2017-31.12.2017 välisenä aikana olleiden vähintään 16-vuotiaiden potilaiden opioidiryhmän kipulääkkeiden käyttöön ja seurata heidän lääkeostojaan toimenpidepäivästä 31.12.2018 saakka. Näiden tietojen pohjalta pyrimme selvittämään, onko tällä potilasryhmällä viitteitä riippuvuusongelmien kehittymiselle.

2 Kirjallisuuskatsaus

Kirjallisuuskatsauksessa perehdytään nielurisaleikkauksen toimenpiteenä, kivun fysiologiaan, kipulääkkeiden vaikutusmekanismeihin sekä riippuvuuden syntyyn. Lisäksi käydään läpi aiempia tutkimuksia aihepiiristä.

2.1 Nielurisaleikkaus

Nielurisaleikkaus eli tonsillektomia on yksi tavallisimpia korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoisalan leikkauksia. Niitä tehdään vuosittain Suomessa noin 8000 (2). Yleisimpiä aiheita nielurisaleikkaukselle ovat pitkäaikainen tai akuutti toistuva nielurisatulehdus (tonsilliitti), kookkaista nielurisoista johtuvat oireet (esim. kuorsaus, nielemisvaikeudet) sekä kurkkupaise. Joskus nielurisa poistetaan näytteeksi pahanlaatuisen taudin poissulkemiseksi. Ennen nielurisaleikkausta selvitetään potilaan perussairaudet, mukaan lukien poikkeava verenvuototaipumus ja käytössä oleva lääkitys. (4) Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (HUS) alueella kaikille leikkaukseen tuleville potilaille lähetettävässä esitietokaavakkeessa kysytään edellä mainittujen tietojen lisäksi potilaan huumeiden käyttö, alkoholin käyttö, tupakointi,

aiemmat haitat lääkkeistä, pituus sekä paino (Liite 1). Viimeistään toimenpidepäivänä arvioidaan potilaan yleisanestesiakelpoisuus. Toimenpide tehdään yleensä päiväkirurgisena ja yleisanestesiassa ja vain harvoin paikallispuudutuksessa. (2)

Tavallisimmin nielurisat poistetaan risan kapselin myötäisesti preparoiden ns. kylmin instrumentein ja polttolaitteella (2). Paraneminen tapahtuu nielurisakuoppaan muodostuvan katteen alla granuloimalla. Noin viikon kuluttua leikkauksesta kate alkaa irrota. Potilasta neuvotaan välttämään saunomista ja fyysistä rasitusta kaksi viikkoa. Leikkauksen jälkeinen kipu kestää tavallisesti 1-2 viikkoa ja vaihtelee voimakkuudeltaan suuresti potilaiden välillä. (4) Yleisin nielurisaleikkaukseen liittyvä komplikaatio on jälkiverenvuoto, joka tapahtuu noin 10 %:lle potilaista (5).

Jälkiverenvuodon hoito ja hoitopaikka riippuvat vuodon suuruudesta ja potilaan kunnosta. HUS alueella nielurisaleikkauksessa olleet potilaat ohjataan ottamaan yhteyttä leikkaukseen yksikköön jälkivuodon sattuessa. Lievä jälkiverenvuoto saattaa asettua kotona. Hyväkuntoisen aikuisen jälkiverenvuoto voidaan yleensä hoitaa paikallispuudutuksessa polikliinisesti. Joissakin tilanteissa vuoto saatetaan joutua hoitamaan leikkaussaliolosuhteissa. Jälkiverenvuotoa hoidettaessa hyytymät poistetaan nielurisakuopista imua käyttäen. Osa vuodoista asettuu pelkästään hyytymät poistamalla. Vuodon jatkuessa suihkutetaan nieluun lidokaiinipuudutetta, jonka jälkeen vuotokohta komprimoidaan lidokaiinilla ja adrenaliinilla kostutetulla harsokääreellä. Tarvittaessa vuotokohta puudutetaan lidokaiini-adrenaliini-infiltraatiolla, jonka jälkeen vuotava suonenpää poltetaan bipolaaripolttolaitteella. Potilasta seurataan tilanteen mukaan joko poliklinikalla tai vuodeosastolla. Tilanteen mukaan tarkistetaan verokuva ja korvataan mahdollinen verivolyymin ja/tai punasolujen menetys. (4)

2.2 Kivun fysiologia ja mekanismit

Kipuaisti on kehittynyt varoittamaan uhkaavasta kudostuhosta, jotta osaisimme toimia vaurion välttämiseksi tai minimoimiseksi (6). Kivun kulku hermostossa koostuu transduktiosta (kipuärsykkeen syntyminen), transmissiosta (kivun välittyminen), modulaatiosta (kivun muuntelu) ja perseptiosta (kivun kokeminen). Transduktiosta ärsyke, joka voi olla kemiallinen, mekaaninen tai lämpö, aiheuttaa hermopäätteiden aktivoitumisen nosireseptoreissa, jotka ovat primaareja afferentteja hermosoluja. Aktivaation seurauksena syntyy aktiopotentiaali, joka käynnistää signaalin kulun hermostossa. Afferentit hermosolut vaihtelevat paksuudeltaan ja ne voivat olla joko myeliinitupellisia tai -tupettomia. Suurempi poikkipinta-ala ja sähköeristeenä toimiva myeliinituppi lisäävät johtumisnopeutta. (1) Vaurioitunut kudosalue on yleensä herkkä myös lisästimuluksille. Tätä kutsutaan hyperalgesiaksi, joka voi manifestoitua kipukynnyksen alenemana, kipustimuluksen intensiteetin suurentumisena tai spontaanina kipuna. Primaari hyperalgesia tapahtuu kudostuhoalueella välittömästi vaurion tapahduttua, mutta noin 20 minuutin kuluttua myös ympäröivä kudosalue voi herkistyä sekundaarisessa hyperalgesiassa. Kudonvaurioissa soluista vapautuu ja paikalle kulkeutuu kemiallisia aineita, kuten prostaglandiinit, serotoniini sekä kalium- ja vetyionit. Nämä käynnistävät paikallisia vasteita, jota kutsutaan tulehdusreaktioksi. Läheisten syöttösolujen vapauttama histamiini myös aktivoi suoraan kipureseptoreita. Toissijaisessa hyperalgesiassa tapahtuu myös keskushermoston hermosolujen herkistymistä. (6)

Kipusignaalin välittymistä keskushermostoon kutsutaan transmissioksi. Kipuärsykkeen voimakkuus määräytyy perifeeristen impulssien taajuuden mukaan ja impulssit voivat summautua niin ajallisesti kuin alueellisestikin. (1) Selkäyttimeen saapuessa aistirata siirtyy heti kulkemaan vastakkaiselle puolelle selkäydintä. Oikeasta jalasta saapunut kipuviesti etenee siis selkäytimen vasenta laitaa. Poikkeuksena on

kasvoista saapuva kipuärsyke, joka ensin laskee kaulan alueen ydinjatkeeseen, jossa tapahtuu siirtyminen toiselle puolelle selkäydintä. Selkäytimestä kipuaistimus välittyy ylöspäin kohti talamusta, josta se välittyy edelleen aivokuorelle. (7) Keskushermostossa tapahtuu kipukokemuksen muuntelu eli modulaatio. Keskushermostossa on inhibitorisia ratoja, jotka voivat aktivoitua sisäisten tekijöiden, kuten stressin, tai ulkoisten tekijöiden, kuten morfiinin, vaikutuksesta. Selkäytimessä on sekä estäviä että kiihdyttäviä välihermosoluja. Suuren vamman jälkeen ihminen ei välttämättä kivun modulaation vuoksi heti koe kipua juuri lainkaan. Toisaalta on havaittu, että kivun säätely voi toimia myös päinvastoin kroonisessa kivussa pahentaen pitkittänyttä kipua. (1)

Lopullinen kipukokemus, jota kutsutaan perseptioksi, tapahtuu aivoissa. (1). Kipukokemukseen vaikuttavat voimakkaasti olosuhteet, joissa kipu koetaan. Esimerkiksi toisen maailmansodan aikaan Henry Beecher kollegoineen teki havainnon, että taisteluolosuhteissa koetut haavat aiheuttivat hyvin vähän kipua suhteessa vaurioon. Taisteluolosuhteissa ajatus pois rintamalta pääsystä saattoi lieventää kipua, kun taas kotioiloissa vastaava vaurio aiheuttaisi huolta työssä pärjäämisestä ja taloudellisesta tulevaisuudesta kipukokemusta pahentaen. Kipukokemuksen keskushermostoperäisen muokkaantumisen yksi esimerkki on lumevaikutus. Useissa tutkimuksissa on toistetusti osoitettu, että uskomus saadusta kipulääkkeestä tai hoidosta vähentää tehokkaasti koettua kipua. (7)

2.3 Kipulääkkeet

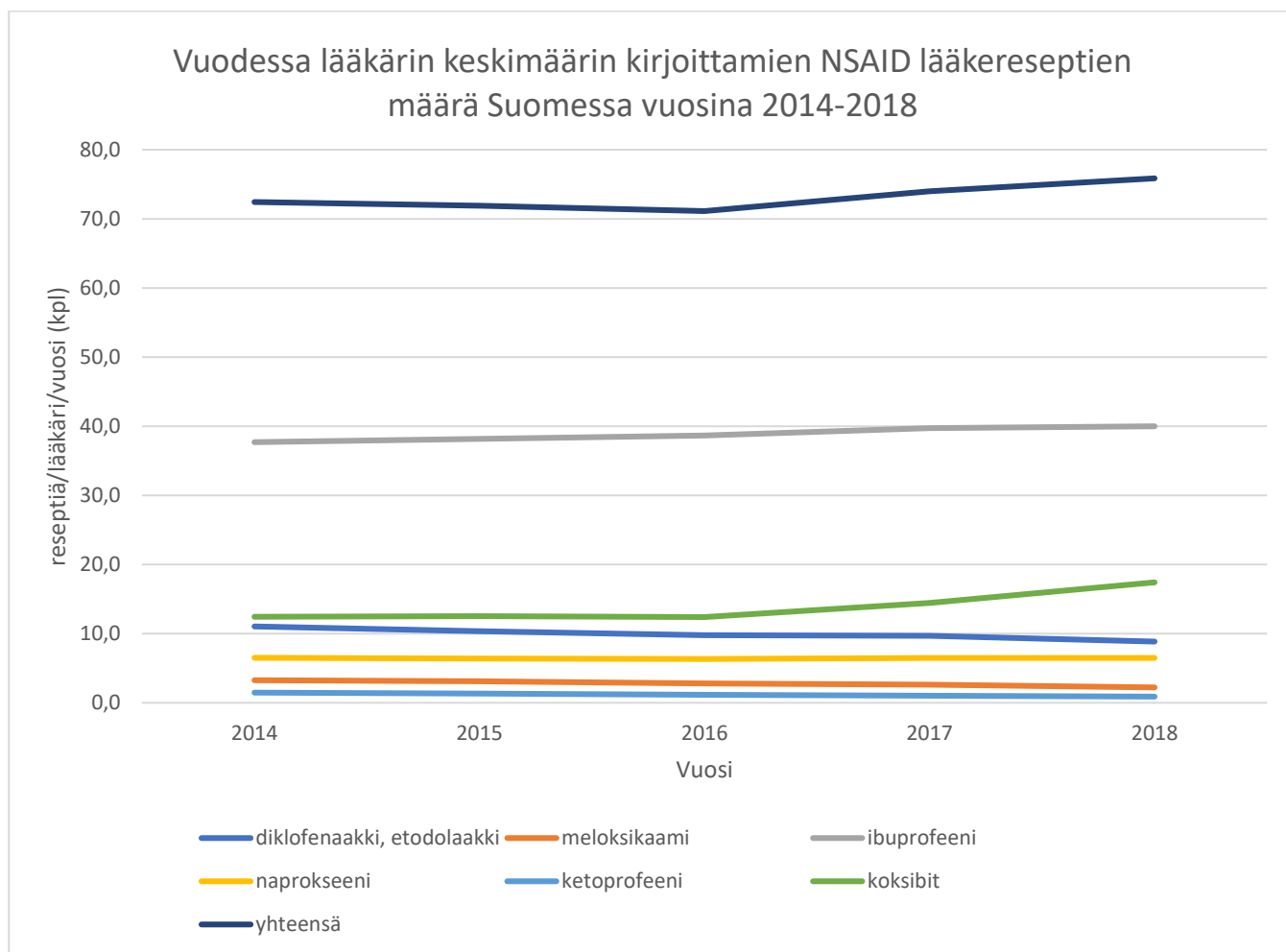
Yleisimmin käytössä olevat kipulääkkeet ovat parasetamoli, tulehduskipulääkkeet (NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug) sekä opioidit. Osa lääkkeistä sisältää edellä mainittujen yhdistelmiä. Osaa masennuslääkkeistä ja epilepsialääkkeitä voidaan käyttää hermokivun hoidossa. Myös paikallisia puudutteita voidaan käyttää kivun hoitona esimerkiksi kylkiluumurtumissa. Koska nielurisaleikkauksen jälkeen käytetään eniten NSAID-, parasetamoli- ja opioidi- (etenkin kodeiini, tramadoli) ryhmien lääkkeitä, keskitytään tässä kirjallisuuskatsauksessa niihin.

2.3.1 Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet eli NSAID-lääkkeet vaikuttavat syklo-oksigenaasi eli COX-entsyymien eston kautta. Osa tulehduskipulääkkeistä estää spesifisti COX-2-entsyymiä, kun taas epäselektiiviset lääkkeet estävät sekä COX-1- että COX-2 entsyymiä. COX-2-entsyymi indusoituu tulehduksessa ja tätä seuraa voimakas prostanoidisynteesi. Prostanoidit lisäävät cAMP määrää hermopäätteessä. Tämä puolestaan lisää proteiinikinaasi A:n aktiivisuutta, mikä johtaa kipuärsykeitä aistivien ionikanavien herkistymiseen. COX-1 vastaa fysiologisesta prostanoidien tuotannosta. Niiden kautta välittyy vaikutus mm. verisuonien laajentumiseen, verihitaleiden toisiinsa tarttumiseen (aggregaatioon) sekä mahalaukun limakalvoa suojaava vaikutus. COX-2-selektiivisten lääkkeiden mahdollisesti suurin etu epäselektiivisiin lääkkeisiin nähden on, että ne eivät vähennä ruuansulatuskanavan normaalia suojaa eivätkä täten aiheuta niin suurta ruuansulatuskanavan limakalvovaurion tai verenvuodon riskiä. Tulehduskipulääkkeiden tulehdusta lievittävä vaikutus on huomattavasti heikompi kuin glukokortikoideilla. Kuukautiskipujen lievitys selittyy prostaglandiinien aiheuttaman kohdun supistelun vähenemisenä. (1) Tulehduskipulääkkeillä on lisäksi kuumetta alentava vaikutus hypotalamuksen lämmönsäätelykeskukseen. Migreenikipua helpottava vaikutus tapahtuu verisuonten laajenemisen eston kautta. COX-1-entsyymien verihitaleiden aggregaatiota estävää vaikutusta käytetään hyväksi aivoinfarktien estossa. (8)

Tulehduskipulääkkeiden haittana on jo aiemmin mainittu ruuansulatuskanavan limakalvovaurion ja verenvuodon riski. Suurella osalla käyttäjistä ilmenee lieviä ruuansulatuskanavan limakalvon vaurioita, jotka paranevat itsestään ilman koettua haittaa. Viime vuosina on alettu kiinnittää enemmän huomiota tulehduskipulääkkeiden käyttöön anemisoitumisen syynä. Tämän ajatellaan tapahtuvan tiheän käytön välityksellä. Vakavammat ulkukset eli mahahaavat, perforaatiot ja striktuurat ovat harvinaisempia. Ruuansulatuskanavan vaurioille altistavia tekijöitä ovat korkea ikä, samanaikainen glukokortikoidilääkitys, aiempi ulkus, helicobakteeri-infektio sekä yleiskuntoa heikentävät sairaudet. Erityisesti sydän- ja verisuonisairauksista kärsivillä potilailla tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy myös lisääntynyt sydänhaittojen riski. Riskin suuruuteen vaikuttaa se, kuinka voimakkaasti COX-2-välitteinen happivajeeseen (hypoksia) liittyvä prostasykliini tuotanto estyy. COX-2-selektiivisillä lääkkeillä ei kuitenkaan näytä olevan korkeampi sydänkomplikaatioiden riski kuin epäselektiivisillä tulehduskipulääkkeillä. Tulehduskipulääkkeet voivat myös nostaa verenpainetta, aiheuttaa munuaishaittoja sekä aiheuttaa keuhkoputkien supistumista osalla astmatikoista. (8)

Kelan tilastojen mukaan määrättyjen tulehduskipulääkkeiden määrä lääkäriä kohden on ollut kasvussa. Ibuprofeenin määrääminen on ollut tasaisessa kasvussa. Myös COX-2 selektiivisten koksibien reseptien määrä on ollut nousussa vuosina 2014-2018.

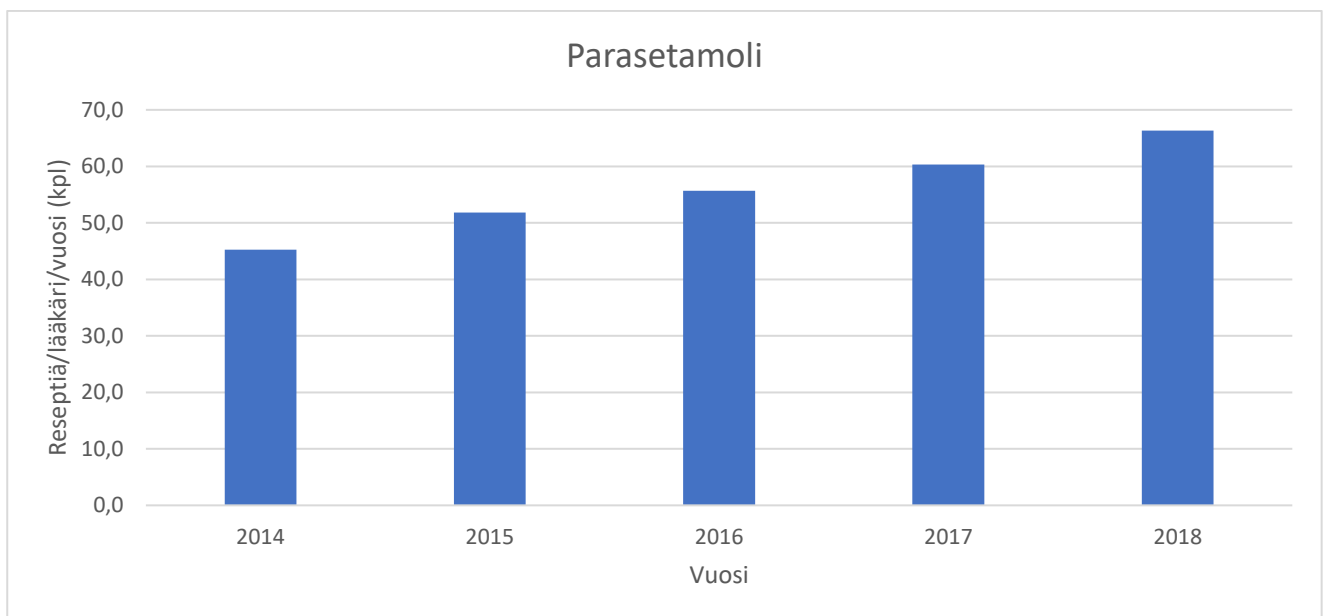


Kuva 1. Määrätyt NSAID-reseptit lääkäriä kohden Kelan tilastojen perusteella vuosina 2014-2018. (9)

2.3.2 Parasetamoli

Parasetamoli on ollut käytössä kipu- ja kuumelääkkeenä pitkään. Sillä ei ole tulehduskipulääkkeiden tapaan verihituleiden aggregaatiota estävää tai tulehdusta lievittävää vaikutusta. Jos parasetamolia käytetään suurimmalla suositellulla annoksella 3-4 g/vrk, sen kipua lievittävä vaikutus on tutkimusten mukaan hieman pienempi tai saman suuruinen kuin tulehduskipulääkkeillä. Parasetamolia suositetaan monissa hoitosuosituksissa tulehduskipulääkkeiden sijaan sen suotuisamman haittavaikutusprofiilin takia. Se ei lisää suolikanavan verenvuotovaaraa, eikä munuaisten tai sydän- ja verenkiertoelimistön haittoja. Se ei myöskään vaikuta verenpaineeseen. Useimmat NERD (NSAID exacerbated respiratory disease) potilaat pystyvät käyttämään parasetamolia. Tavallisin parasetamolin haitta on ihottuma. Parasetamoli voi suurina pitoisuuksina aiheuttaa myrkytyksen, joka voi hoitamattomana aiheuttaa pysyvän maksavaurion ja johtaa kuolemaan. Parasetamolimyrkytys on ensimmäisten kahden vuorokauden aikana vähäoireinen ja maksavaurio kehittyy 2-4 vuorokauden kuluessa yliannostuksesta. Aikuiselle 10-15 g kerta-annos aiheuttaa maksavaurion ja letaaliannos on 20-25 g luokkaa. Parasetamolimyrkytyksen tärkein hoito on mahdollisimman pian annettu vasta-aine, N-asetyylidikysteini. Parasetamolin vaikutusmekanismi kipulääkkeenä ei ole täysin tiedossa. Parasetamoli vähentää peroksidien määrää, minkä ajatellaan vähentävän syklo-oksigenaasivaikutusta. Lisäksi maksassa muodostuva parasetamolin metaboliitti vaikuttaa aivoissa ja selkäytimessä välillisesti muiden aineiden kautta; vaikutuksina on mm. COX-entsyymin esto ja kannabinoidi reseptori-1:n aktivaatio. (8)

Vaikka parasetamolin käyttö on muualla Euroopassa Suomea yleisempää, on sen käyttö myös Suomessa kasvussa. Kelan tilastojen mukaan parasetamolia on vuonna 2014 määrätty keskimäärin 45,3 reseptiä vuodessa lääkäriä kohden. Määrä on kasvanut suhteellisen tasaisesti vuosittain ja vuonna 2018 reseptien määrä oli lääkäriä kohden 66,3. (kuva 2)



Kuva 2. Parasetamolireseptit lääkäriä kohden vuosittain Kelan tilastojen perusteella vuosina 2014-2018. (9)

2.3.3 Opioidit

Oopiumiunikon käytöstä rohdoksena löytyy ensimmäiset merkinnät jo 1500 eKr. (10). Kasvin maitiaisnesteestä saadaan eristettyä yli 20 eri alkaloidia (11), joista morfiini eristettiin ensimmäistä kertaa vuonna 1804 Saksassa apteekkari Fiedrich Serturnerin toimesta (12). Kodeiini eristettiin oopiumista muutamaa vuotta myöhemmin. Morfiinia alettiin käyttää leikkauksissa ja leikkauksen jälkeisessä sekä kroonisen kivun hoidossa. Lääkkeen käyttöön huomattiin liittyvän kuitenkin suuri väärinkäyttöpotentiaali, jonka vuoksi pyrittiin kehittämään turvallisempi lääke. Vuonna 1898 syntetisoitiin heroini, jolla väitettiin olevan samat hyödyt kuin morfiinilla ilman riippuvuuden riskiä. Väite on myöhemmin toistunut uusien synteettisten opioidien kohdalla ja jokaisella kerralla se on osoittautunut perättömäksi. (10)

Termillä opiaatti tarkoitetaan oopiumista eristettyjä tai johdettuja aineita, kuten morfiinia, kodeiinia ja heroinia. Kehon endogeeniset opioidipeptidit löydettiin 1970-luvulla. Tuolloin otettiin käyttöön laajempi termi opioidi, jolla tarkoitetaan kaikkia elimistön opioidireseptoreihin vaikuttavia aineita. (11)

Opioidireseptoreita on kolmea eri tyyppiä; myy, delta ja kappa. Näiden lisäksi on löydetty ORL-1-reseptori, jolla on opioidireseptorin kaltainen rakenne, mutta ei affiniteettia suurimmalle osalle opioideista tai opioidipeptideistä. Opioidireseptorit, kuten monet muut presynaptiset reseptorit, kytkeytyvät $G_{1/0}$ -proteiineihin. Eri reseptorien vaikutusta on tutkittu poistamalla niitä yksitellen hiiriltä. Myy-reseptorin poisto vaikuttaisi vähentävän liikeaktiivisuutta ja ahdistuneisuutta ja nostavan lämmön aiheuttamaa kipua. Morfiinin vaikutus näihin testihiriin aiheutti pienemmän analgesian, palkitsevuuden ja riippuvuuden. Myös alkoholin ja THC:n (tetrahydrokannabinoli, kannabiksen psykoaktiivinen yhdiste) palkitsevuus väheni hiirillä, joilta myy-reseptori oli poistettu. Delta-reseptorin poisto lisäsi liikeaktiivisuutta ja ahdistusta sekä vähensi toleranssia morfiinille. Kappa-reseptorin poisto tehosti koettua sisäelinperäistä kipua ja vähensi riippuvuutta morfiinille. (8)

Lääke		Reseptorityyppi		
		Myy	Delta	Kappa
Agonisti	Morfiini	+	+	+
	Metadoni	+	++	+
	Kodeiini	+	+	+
	Oksikodoni	+		
	Petidiini	+	+	+
	Fentanyyli	+	+	
	Sufentaniili	+	+	
Osittaisagonisti	Buprenorfiini	1/2		
Antagonistit	Naloksoni	-	-	-
	Naltreksoni	-	-	-
	Nalmefeemi	-	-	½

Taulukko 1. Opioidilääkkeiden reseptorivaikutukset. + = agonisti, - = antagonistit, ½ = osittainen agonisti. (8)

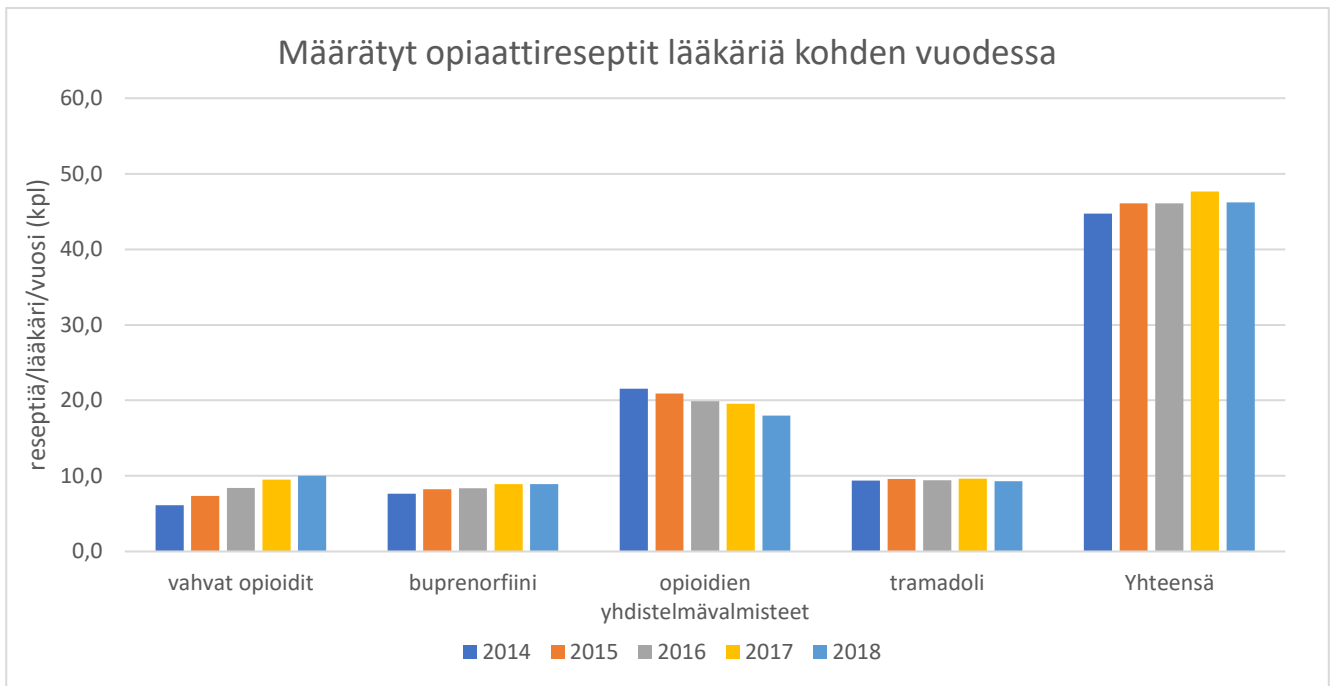
Opioidireseptoreita on runsaasti substantia gelatinosassa, joka sijaitsee selkäytimen takasarvessa, ja siellä synapsoivat kipua välittävät A δ - ja C-säikeet. Suurin osa opioidireseptoreista sijaitsee presynaptisesti afferenteissa hermosäikeissä, joissa ne estävät hermovälittäjäaineiden vapautumista. (1) Kokeellisesti on havaittu presynaptisten opioidireseptorien katoavan hermojuuren katkeamisen jälkeen. Tämä voi olla selitys sille, miksi opioidien vaste on huono hermokivun hoidossa (8). Tärkeitä opioidien vaikutuspaikkoja ovat myös seuraavat aivoissa sijaitsevat alueet: periaqueductaalinen harmaa aine, Raphe-tumake sekä

nucleus reticularis paragigantocellularis. Näillä alueilla opioidit aktivoivat noradrenaliini- ja serotoniinivälitteisesti laskevia estäviä hermoratoja, jolloin kiputuntemus estyy selkäytimessä. (1)

Opioidien lääkinnällisesti tärkein vaikutus on niiden kipua lievittävä ominaisuus. Opioidit lievittävät kivun lisäksi myös siihen liittyvää emotionaalista kärsimystä. Tämä oletettavasti tapahtuu limbisen järjestelmän välityksellä, kun taas kiputuntemuksen esto tapahtuu selkäytimessä. Opioidit aiheuttavat myös euforiaa, jonka voimakkuus on yhteydessä opioidipitoisuuden kasvunopeuteen aivoissa. Esimerkiksi heroiinin rasvaliukoisuus auttaa sitä laskimoon injisoituna saavuttamaan suuren keskushermostopitoisuuden nopeasti ja tämä koetaan orgasmin kaltaisena hyvänolon tuntemuksena. Opioidit estävät yskänrefleksiä, minkä vuoksi kodeiinia on käytetty yskänlääkkeissä. Opioidit vaikuttavat hypotalamuksen lämmönsäätelykeskukseen kehon lämpöä alentavasti, mutta pitkäaikainen opioidien käyttö voi vaikuttaa päinvastaisesti. Opioidilla on vaikutusta myös endokriiniseen järjestelmään. Morfiini pienentää LH:n (luteinisoiva hormoni), FSH:n (follikkeliä stimuloiva hormoni), adrenokortikotropiinin, B-endorfiinin, kortisolin sekä testosteronin pitoisuuksia. Myy-reseptorin kautta vaikuttavat opioidit lisäävät prolaktiinin eritystä. Kappa-agonistit lisäävät diureesia estämällä ADH:n (antidiureettinen hormoni) vapautumista. Opioidien hengitystä lamaava vaikutus välittyy myy-reseptorin välityksellä. Opioidien yleinen haitta on pahoinvointi, jota ilmenee 40 %:lla hoidon alussa. Opioidit aiheuttavat mioosia, jota voidaan käyttää apuna myrkytysdiagnostiikassa. Ruuansulatuskanavassa opioidit aiheuttavat ummetusta; tätä yleistä haittavaikutusta käytetään hyödyksi ripulilääke loperamidissa. (8)

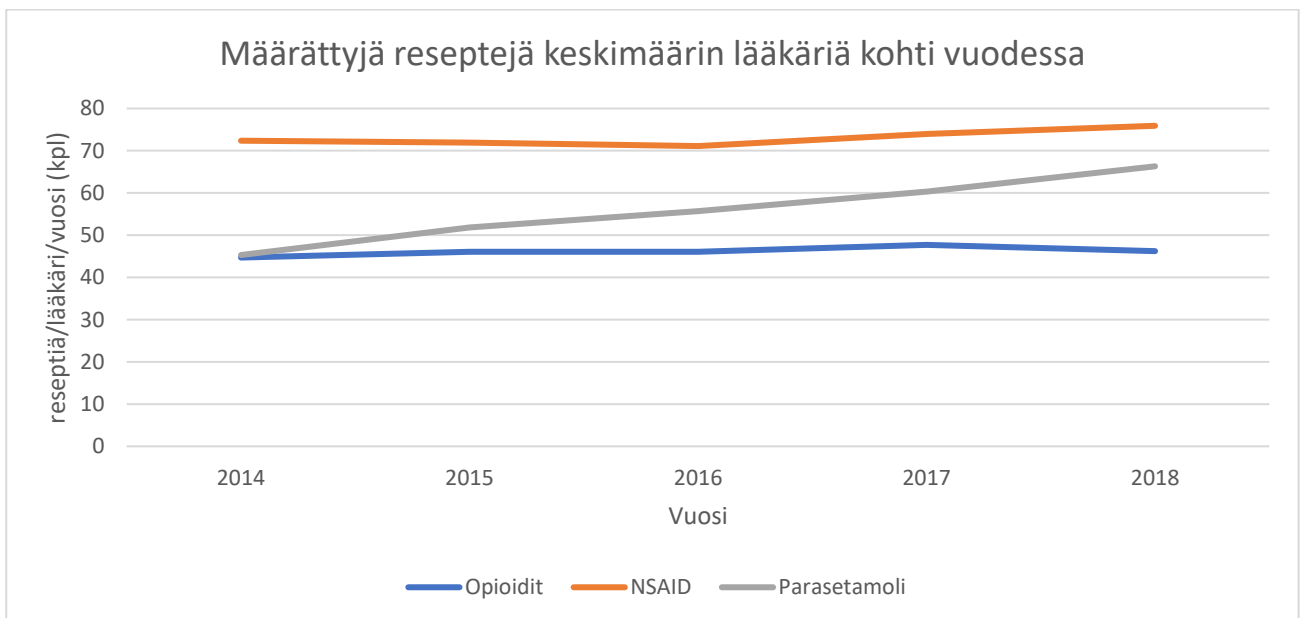
Maksan CYP-entsyymiperhe pilkkoo kehoon päätyneitä lääkeaineita. CYP2D6-entsyymin toimesta kodeiinista noin 10 % metaboloituu morfiiniksi, joka on kodeiinia huomattavasti vahvempi opioidi. Kodeiini on siis aihiolääke. Myös tramadoli metaboloituu kyseisen entsyymin kautta kanta-ainettaan vahvemmaksi opioidiksi, O-desmetyylitramadoliksi. Pieni osa oksikodonista metaboloituu CYP2D6:n kautta erittäin tehokkaaksi opioidiksi oksimorfiiniksi, vaikkakin oksikodonin pääasiallinen metaboliareitti on CYP3A4. Osa ihmisistä on tietyn CYP-entsyymin suhteen hitaita tai nopeita metaboloijia. Hitaalla CYP2D6-metaboloijalla aihiolääke, kuten morfiini, muuttuu hitaammin aktiiviseksi metaboliitiksi, jolloin aihiolääkkeen teho on heikompi kuin normaalin metabolianopeuden omaavalla. Vaikutus on muiden kuin aihiolääkkeiden kohdalla päinvastainen. Nopeilla CYP2D6-metaboloijilla sen sijaan sama lääkemäärä voi aiheuttaa huomattavasti voimakkaamman vasteen. Yllä mainittujen opioidien kohdalla, joilla on voimakkaasti vaikuttava metaboliitti, tämä tarkoittaa myös lisääntyneitä hengityslaman riskiä. Geneettisen metaboliittinopeuden lisäksi tietyt lääkkeet voivat vähentää tai tehostaa CYP-entsyymien aktiivisuutta. (8)

Kelan tilastojen mukaan vahvoista opioideista kirjoitettujen reseptien määrä on ollut tasaisesti kasvussa vuosina 2014-2018. Reseptien määrä on kasvanut vuoden 2014 6,1:stä vuoden 2018 kymmeneen reseptiin lääkäriä kohden (kasvua 64 %). Myös buprenorfiinireseptien määrässä on ollut hieman kasvua. Opioidien yhdistelmävalmisteiden reseptien määrä on sen sijaan ollut tasaisessa lievässä laskussa; tarkastelujakson aikana reseptien määrä on laskenut 16,7 % 21,6 reseptistä 18 reseptiin lääkäriä kohden vuodessa. Tramadolireseptien määrässä ei ole tapahtunut suuria muutoksia. Se on pysynyt vajaassa 10 reseptissä lääkäriä kohden vuodessa.



Kuva 3. Määrätyt opioidireseptit lääkäriä kohden aikavälillä 2014-2018 Kelan tilastojen perusteella. (9)

Alla nähtävässä kuvassa 4 on koottuna määrättyjen opiaattireseptien, parasetamolireseptien sekä NSAID-reseptien yhteismäärät vuosina 2014-2018. On muistettava, että parasetamoli ja useat tulehduskipulääkkeet ovat reseptivapaita, eikä tilasto edusta niiden kokonaiskäyttöä. Kaikki opioidit taas ovat reseptilääkkeitä ja tilasto täten edustaa lääkeryhmän laillista kokonaiskotikäyttöä. Kuvassa havaitaan, että parasetamolien lisääntyminen ei näyttäisi olevan suoraan pois opioidien tai NSAID-reseptien määrästä vaan kipulääkereseptien kokonaismäärä vaikuttaisi olevan kasvussa.



Kuva 4. Määrätyt kipulääkereseptit lääkäriä kohden vuosittain aikavälillä 2014-2018. Kuvaaja laadittu Kelan tilastojen perusteella (9).

2.4 Riippuvuus

Riippuvuus on monitekijäinen tila, jonka syntymiseen vaikuttavat niin henkisen ja fyysisen elinympäristön ominaisuudet kuin geenitikin. Fyysinen riippuvuus ei suoraan tarkoita väärinkäyttöä vaan tietyille lääkeaineille, kuten opioideille, voi syntyä riippuvuus myös ohjeiden mukaisesti käytettynä, esimerkiksi syöpäkivun hoidon aikana. Addiktio puolestaan on krooninen aivosairaus, jossa uudelleensairastuminen on tavallista. Addiktiossa aineen käyttö on pakonomaista, siihen kehittyy himo ja kontrolli aineen käytöstä menetetään. Addiktiossa esiintyy usein myös fyysisiä vieroitusoireita annosta pienennettäessä tai jos käyttö yritetään lopettaa. (8)

Tärkeimpänä opioidien väärinkäyttöön altistavana tekijänä pidetään niiden aikaansaamaa hyvinolontunnetta, euforiaa. Mielihyvävaikutus syntyy myy- ja delta-reseptoreiden välityksellä. Kun hiiriltä kokeellisesti poistettiin myy-reseptori, mutta delta- ja kappareseptorit jätettiin ennalleen, ei koehiirille syntynyt fyysistä riippuvuutta eikä myöskään analgesiaa. Onkin siis ilmeistä, että vaikutus myy-reseptoreihin on keskeinen riippuvuuden syntymisessä. Tiedetään myös, että mesolimbainen dopamiinirata liittyy läheisesti riippuvuuteen. Opioidien vaikutuksesta tämä rata aktivoituu ja dopamiinia vapautuu. Toistuvissa opioidiannoksissa mesolimbisellä radalla vapautuva dopamiinimäärä lisääntyy; tätä kutsutaan herkistymiseksi psykomotorisille ja mielihyvää stimuloiville vaikutuksille. Riippuvuuden tärkeimmän tekijän, psyykkisen riippuvuuden, kehitysmekanismista sen sijaan tiedetään hyvin vähän. (11)

2.5 Huumekuolemat ja opioidimyrkytys

Vuonna 2018 huumausaineilla tehtiin Suomessa 35 itsemurhaa, huumeisiin liittyviä tapaturmaisia myrkytyskuolemia oli 169 ja huumeriippuvuuden aiheuttamia kuolemia 49. Kaikissa luvuissa oli selvää kasvua vuoden 2017 tilastosta. Valtaosassa kuolemantapauksia huumeiden lisäksi oli käytetty esimerkiksi psyykenlääkkeitä ja/tai alkoholia. Noin 75 % huumekuolemista liittyi opioidien liikakäyttöön. Huumausainekuolemat olivat usein moniainemyrkytyksiä, joista kuolemansyyselvityksessä vaikuttavimmaksi aineeksi useimmin luokiteltiin synteettinen opioidi. Huumekuolleisuus on Suomessa ja muissa Pohjois-Euroopan maissa suurempaa kuin Euroopassa keskimäärin. Vuonna 2018 huumekuolleisuus oli Suomessa 4,7/100 000 asukasta. Tämä on korkein lukema Suomessa kymmenen vuoden seurantajaksolla. Miehet olivat Suomen huumekuolemissa ylliedustettuina lukuun ottamatta itsemurhia. Suomessa huumekuolemat kohdistuvat nuorempiin henkilöihin kuin Euroopassa keskimäärin. (13)

Opioidimyrkytys johtuu liian suuresta opioidiannoksesta suhteessa yksilön toleranssiin. Liian suuren annoksen taustalla voi olla liian suuri lääkinnällinen hoitoannos tai päihtymystarkoituksessa tahallaan tai vahingossa otettu liian suuri annos. Suuressa vaarassa ovat pitkäaikaiset huumeidenkäyttäjät, jotka yrittävät lopettaa, mutta relapsoivat. Tällöin käyttäjä voi ottaa yhtä suuren annoksen kuin on ennen vieroitusta tottunut ottamaan, mutta toleranssi on tässä välissä ehtinyt laskea. Suuren annoksen opioidia ottanut henkilö on joko tokkurainen tai koomassa ja hengitysfrekvenssi ja verenpaine laskevat. Seurauksena on hypoksia eli hapenpuute, joka korjaamattomana johtaa kapilaarivaurioihin ja sokkiin ja lopulta kuolemaan. Vaikka hengitys saataisiin korjattua, voi sokki tai keuhkokuume johtaa kuolemaan. Opioidimyrkytyksen hoitona käytetään naloksonia, joka on opioidiantagonisti. Muu myrkytystilanteen hoito tähtää peruselintoimintojen, erityisesti hengityksen, turvaamiseen. (8)

2.6 Opioidiepidemia

Yli 100 miljoonaa ihmistä eli 20-30 % Yhdysvaltojen kansalaisista kärsii kroonisesta kivusta. Muissa länsimaissa kroonisen kivun esiintyvyys on samaa suuruusluokkaa. Kroonisen kivun hoidossa joudutaan usein turvautumaan opioidien käyttöön. Kuten edellä kuvailtiin, on opioidien mahdollisena haittana toleranssin kehittyminen sekä riippuvuuden synty. (12)

National Institute on Drug Abuse:n (NIDA) tietojen perusteella opioidien väärinkäyttöön kuolee joka päivä yli 130 Yhdysvaltojen kansalaista. Opioidien väärinkäytön välillisten ja suorien kulujen arvioitiin vuonna 2019 olevan Yhdysvalloissa 78,5 miljardia dollaria. NIDA:n mukaan 21-29 % opioideja krooniseen kipuun käyttävistä väärinkäyttää kipulääkitystään, 4-6 % opioidireseptilääkityksen väärinkäyttäjistä siirtyy käyttämään heroinia ja 80 % heroinin käyttäjistä on entisiä kipulääkkeenä määrättyjen opioidien väärinkäyttäjiä. Suonensisäisten opioidien väärinkäytön lisääntyminen on lisännyt myös HIV- ja hepatiitti C-tartuntojen määrää. (14) Opioidien käytön laajuuden ja siitä johtuvien haittojen vuoksi on mediassa yleisesti alettu käyttää tilanteesta nimitystä opioidiepidemia.

Opioidien väärinkäytöstä on mediassa uutisoitu viime vuosina paljon. 27.8.2019 YLE uutisoi miten opioidikriisin kärsimysten keskeltä Yhdysvalloissa on käynnistynyt lukuisia opioideihin liittyviä oikeudenkäyntejä, joissa vastaajana ovat lääkeyhtiöt. Esimerkiksi Johnson & Johnson päätyi maksamaan puoli miljardia dollaria korvauksia vääristä tavastaan markkinoida tuotteitaan. Kipulääkkeitä oli mm. markkinoitu lääkäreille väitteillä minimaalisesta riippuvuuden riskistä, mikä oli lisännyt lääkkeiden määräämistä. Tämä päätös toimi ennakkotapauksena, jonka jälkeen satoja tapauksia opiaattien valmistajia vastaan on nostettu. (15)

New York Times uutisoi 2.10.2019, että lääkäri tuomittiin 40 vuodeksi vankeuteen tämän määrättyä yli 500 000 annosta opioideja potilailleen (20). Myös Suomessa on uutisoitu opioidiresepteihin liittyvistä väärinkäytöksistä. 10.6.2019 YLE uutisoi, että kuopiolainen mies haki oksikodonireseptejä eri puolilta Suomea. Osa näillä resepteillä ostetuista lääkkeistä päätyi tekijän itsensä ja hänen tuttavapiirinsä käyttöön, osa myytiin eteenpäin internetin salatussa TOR-verkossa. (16)

Clark ja Schumacher (2017) julkaisivat artikkelin, jonka mukaan opioidiepidemian vuoksi tulisi vähentää tarpeetonta pääsyä opioidilääkkeisiin mm. vähentämällä lääkkeiden liiallista määräämistä ja vähentämällä opioidien päätymistä muille kuin niille, joille lääke on määrätty. Lääkkeiden saatavuuden rajoittamisen lisäksi myös kysyntää tulisi pyrkiä laskemaan tiedottamalla sekä kansalaisia että terveydenhuollon työntekijöitä opioidien haitoista ja vaaroista. (17)

2.7 Aiemmat tutkimukset

Nielurisaleikkauksen jälkeisestä kivusta löytyy tutkimusjulkaisuja jo 1950-luvun alkupuolelta. Suuri osa viimeaikaisista tutkimuksista on kohdistunut lapsipotilaisiin. Nielurisaleikkauksen yleinen komplikaatio on jälkiverenvuoto, jota onkin tutkittu paljon. Vuonna 2013 julkaistu Cochrane-katsaus selvitti, lisäävätkö NSAID-lääkkeet nielurisaleikkauksen jälkiverenvuodon riskiä lapsilla. Mukaan sisällytettiin 15 tutkimusta, joissa oli mukana 1101 lasta. Katsauksen perusteella NSAID-lääkkeiden käyttö ei vaikuttanut lisäävän leikkauksen jälkeistä vuotoriskiä merkittävästi, mutta vaikutti vähentävän leikkauksen jälkeistä pahoinvointia verrattuna kipulääkitykseen ilman NSAID-lääkettä. (18) Vuonna 2013 The Food and Drug

Administrationin (FDA) alainen lääkkeiden turvallisuudesta raportoiva MedWatch liitti kodeiinin kolmeen kuolemaan ja yhteen henkeä uhkaavaan hengityslamaan 2-5-vuotiailla lapsilla. Tämän takia kodeiinia ei suositella Yhdysvalloissa alle 12-vuotiaiden leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa. (19) Kodeiinin aiheuttama hengityslaman riski on suurentunut etenkin ns. nopeilla metaboloijilla, joilla normaali kivunhoidossa käytetty lääkemäärä voi aiheuttaa huomattavasti ennakoitua voimakkaamman vasteen. Tästä syystä HUS Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikalla kodeiini on kontraindisoitu kaikille alle 12-vuotiaille, joille on tehty nielurisaleikkaus ja/tai kitarisaleikkaus, ja myös 12-18-vuotiaille, joilla indikaationa on obstruktiivinen uniapneaoireyhtymä. Myös tramadolin käyttöön lapsilla suhtaudutaan harkiten. Vaihtoehtoisena kivunhoitomuotona on tutkittu molemminpuolisen kieli-kitahermon (nervus glossopharyngeus, yhdeksäs aivohermo) puudutusta nielurisaleikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa lapsilla. Tutkimuksessa havaittiin hermopuudutuksen pidentävän aikaa, joka kului ennen kuin leikkauksen jälkeen keskimäärin tarvittiin kipulääkitystä. Lisäksi puudutuksen havaittiin vähentävän nielemisvaikeuksia sekä toimenpiteen jälkeistä turvotusta ja kipua arvioituna 4-12 tuntia leikkauksen jälkeen. (20)

Nielurisaleikkauksen kivunhoitoa on aikuisilla tutkittu lapsia vähemmän. Tolska ym. (2019) julkaisivat meta-analyysin nielurisaleikkauksen jälkeisestä kivunhoidosta ja deksametasonin käytöstä yli 13-vuotiailla lapsilla ja aikuisilla. Mukaan valikoitui 29 satunnaistettua, lumekontrolloitua tutkimusta kivun voimakkuudesta ja sen hoidosta. Tutkimukseen sisältyi 1816 potilasta. Päätelmänä oli, että yksittäiset analgeetit/kipulääkkeet ja deksametasoni tarjosivat vain heikon tai keskivahvan avun leikkauksenjälkeiseen kipuun leikkauspäivänä ja multimodaalista kivunhoitoa suositeltiin. Lyhyiden seuranta-aikojen kuitenkin arvioitiin heikentävän tutkimuksen käyttöarvoa. (21)

Noble ym. (2010) julkaisivat tutkimuksen kroonisen kivun hoidosta opioideilla muilla kuin syöpäpotilailla. Tutkimuksessa selvitettiin hoidon turvallisuutta, hoidosta aiheutuvaa riippuvuutta, toleranssin muodostusta ja väärinkäyttöä. Mukaan valittiin tutkimukset, joissa oli vähintään kymmenen potilasta ja joissa seuranta-aika oli vähintään kuusi kuukautta opioidikäytön jälkeen. Mukaan valikoitui 26 tutkimusta, joissa oli yhteensä 4893 potilasta. Monet tutkimushenkilöt keskeyttivät hoidon koettujen haittojen, kuten pahoinvoinnin, vuoksi. Oraalisia opioideja saaneista haittojen vuoksi keskeyttäneitä oli 22,9 % ja liian heikon kivun lievityksen vuoksi keskeytti 10,3 %. Opioidiriippuvuutta raportoitiin keskimäärin 0,27 %:lla potilaista, joilta tieto riippuvuudesta oli saatavilla. Kirjoittajien päätelmänä oli, että heikkoa näyttöä olisi siitä, että useat opioideja sietävät potilaat saivat näistä selkeän hyödyn ja että vakavat haitat, kuten riippuvuus, olivat harvinaisia. (22)

Opioidien käyttöä leikkausten yhteydessä on usein tutkittu leikkausta edeltävästi, sen aikana tai välittömästi leikkauksen jälkeisessä kivun hoidossa. Pidempiä seurantoja on huomattavasti vähemmän. Kuo ym. (2020) julkaisivat hiljattain tutkimuksen opioidien käytöstä ja väärinkäytöstä endokriinisten leikkausten jälkeen. Tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa oli mukana aikuisia potilaita, joille oli 2008-2017 tehty jokin seuraavista toimenpiteistä: kaulan leikkaus kilpirauhasmaligniteetin yhteydessä, kilpirauhasen-, lisäkilpirauhasen- tai lisämunuaisten poisto. Pitkittyneen opioidikäytön tunnusmerkkinä käytettiin yhtä tai useampaa toimitettua opioidireseptiä 90-180 päivää leikkauksen jälkeen niin, että uutta toimenpidettä ei ollut välissä. Tutkimukseen valikoitui 259 115 potilasta. Pitkittyntä opioidien käyttöä leikkauksen jälkeen esiintyi 7,4 %:lla niistä potilaista, joilla ei ollut aiempaa aktiivista opioidien käyttöä. Korkeampi esiintyvyys pitkittyneelle käytölle havaittiin potilailla, jotka olivat iäkkäitä tai joilla oli useampia perussairauksia, masennusta, ahdistusta, aiempaa päihteiden väärinkäyttöä tai kroonista kipua. Myös suurempi opioidien alkuannostus lisäsi myöhempää pitkittyntä käyttöä. Tutkimuksen päätelmänä oli, että riski pitkittyneelle opioidien käytölle endokriinisten leikkausten jälkeen on merkittävä, mutta riskin suuruuteen voidaan vaikuttaa vähentämällä postoperatiivisten opioidien määräämistä. (23)

3 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli perehtyä HUS Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikalla nielurisaleikkauksessa 1.1.2017-31.12.2017 välisenä aikana olleiden vähintään 16-vuotiaiden potilaiden opioidiryhmän kipulääkkeiden käyttöön ja siitä aiheutuneisiin haittoihin sekä seurata heidän lääketojaan toimenpidepäivästä 31.12.2018 saakka. Näiden tietojen pohjalta pyrimme selvittämään mitkä tekijät vaikuttavat opiaattien käyttöfrekvenssiin, sekä alustavasti selvittämme, voivatko nielurisaleikkauksen yhteydessä määrätyt opioidit lisätä opioidien myöhempää käyttöä ja johtaa riippuvuusongelmiin.

4 Aineisto ja menetelmät

4.1 Potilasvalinta

Tutkimukseen sisällytettiin kaikki HUS Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikalla vuonna 2017 nielurisaleikkauksessa (EMB10) olleet, leikkaushetkellä yli 16-vuotiaat potilaat. Kyseessä on retrospektiivinen tutkimus. Tutkimuksen tiedot on kerätty HUS:n potilastietojärjestelmästä, mukaan lukien potilastietojärjestelmään linkitetyt reseptikeskuksen tiedot. Potilaita oli kaiken kaikkiaan 601. Kaksi potilasta poissuljettiin tutkimuksesta, koska reseptitietoja ei kyetty heidän kohdaltaan hakemaan. Tutkimusaineisto koostui 599 potilasta, joista miehiä oli 224 (37,4 %) ja naisia 375 (62,6 %). Potilaiden keski-ikä oli leikkaushetkellä 30,11 vuotta (vaihteluväli 16-80 vuotta).

4.2 Kerättävät tiedot

Tutkimusaineistoon kerätyt tiedot olivat: ikä, sukupuoli, perussairaudet, tiedossa oleva päihdeongelma, keskimääräinen alkoholinkäyttö viikossa, tupakointi leikkaushetkellä (kyllä/ei), todettu krooninen kiputila, säännöllinen kipulääkkeiden käyttö, leikkauspäivämäärä, toimenpidekoodi, toimenpiteen yhteydessä käytetty diagnoosikoodi, aiemmin käytössä ollut lääkitys, leikkauksen jälkeen määrätty kipulääkitys, leikkauksen jälkeiseen kipuun liittyvät potilaskäynnit ja osastohoidot (päivämäärät sekä diagnoosikoodi) sekä niiden yhteydessä tehdyt uudet kipulääkemääräykset, mahdolliset kipulääkitykseen liittyvät haittatapahtumat sekä tehdyt opioidiryhmän lääketoimet vuoden 2018 loppuun saakka.

Alkoholin käytön osalta, jos potilaat ilmoittivat vaihteluvälin, tilastoitiin käyttö vaihteluvälin maksiminumeron mukaisesti ajatuksella, että alkoholinkäytön kohdalla käytön vähättely on todennäköisempää kuin liioittelu. Säännöllisen lääkityksen osalta ehkäisyvalmisteet ja allergialääkkeet jätettiin kirjaamatta. Ennen nielurisaleikkausta käytetyksi säännölliseksi kipulääkitykseksi laskettiin vähintään kahden kuukauden pituinen lääkitys. Sairauskertomusmerkintöjen perusteella tunnistettiin potilaat, jotka kärsivät kroonisesta kivusta. Mahdolliset potilaiden ilmoittamat lääkinehaitat kirjattiin.

HUS:ssa kaikki potilaat täyttivät esitietokaavakkeen ennen leikkausta (liite 1). Esitietojen kerääminen tutkimukseen perustui suurelta osalta esitietolomakkeeseen ja tietoja täydennettiin sairauskertomusteksteistä sekä reseptikeskuksen tiedoista.

Nielurisaleikkauksen yhteydessä määrätty parasetamoli-, NSAID- ja opioidipohjaiset lääkitykset kirjattiin kaikki ylös omiin ryhmiinsä. Jos potilaalle oli määrätty kipulääkkeitä alle viikko leikkausta edeltäen leikkaukseen johtaneen taudin vuoksi (esim. nielupaise), eikä niitä siksi määrätty toimenpiteen yhteydessä uudelleen, kirjattiin tutkimukseen kyseiset lääkkeet. Kipulääkereseptien osalta kirjattiin, hakiko potilas nielurisaleikkauksesta kotiutuessaan saamansa reseptin kokonaan vai osittain. Tieto haettiin reseptikeskuksen kautta.

Kotiutumisen jälkeen ensimmäisen kuukauden aikana reseptillä määrätty ja apteekista ostetut opioidilääkkeet kirjattiin; tähän ensimmäiseen leikkauksen jälkeiseen kuukauteen viitataan myöhemmin ensimmäisenä seuranta-aikana. Jälkimmäisellä seuranta-ajalla viitataan jatkossa aikaväliin, joka alkaa kuukausi leikkauksen jälkeen ja päättyy vuoden 2018 loppuun. Perusteena jaottelussa on, että ensimmäisen kuukauden aikana määrätty resepti on todennäköisesti nielurisaleikkauksen jälkeiseen kipuun liittyvää ja tätä myöhempi taas todennäköisesti muusta syystä määrätty.

Seurannassa kartoitettiin leikkauksen jälkeiset lääkärikäynnit vaatineet komplikaatiot, näiden kokonaismäärä, kivun ja jälkiverenvuotojen osuus, tapahtuiko hoito poliklinikalla vai vaatiiko se osastohoitoa, sekä myös sairaalahoitojen yhteydessä tehdyt lääkemutokset ja hoidon aikana annettu kipulääkitys. Jos potilaan hoito aloitettiin polikliinisesti, mutta potilas siirrettiin osastolle, kirjattiin tämä hoitokerta pelkästään osastohoidoksi. Polikliiniseksi hoidoksi kirjattiin vain käynnit, joista kotiuduttiin päivystyksellisen tai polikliinisen hoidon tai seurannan jälkeen.

4.3 Tietojen käsittely

Tiedot kerättiin manuaalisesti potilaiden täyttämien esitietokaavakkeiden ja sairauskertomusmerkintöjen pohjalta Uranus-potilastietojärjestelmästä sekä potilastietojärjestelmään liitetyn reseptikeskuksen tiedoista. Tietoja säilytettiin HUS:n suojatussa verkossa ja vain tutkimusryhmän jäsenillä oli pääsy kerättyihin tietoihin. Tiedot kerättiin taulukkomuotoon Microsoft Excel-ohjelmaan. Tiedot useista muuttujista kerättiin kyllä/ei-muotoon. Alkoholin käyttö tilastoitiin määrällisesti. Perussairauksien, lääkityksen ja leikkauksen jälkeisten hoitojen suhteen kerättiin myös potilaskohtaista sanallista tietoa. Kerätyn numeerisen datan perusteella käyttäjiä ryhmiteltiin ryhmiksi mm. noudettujen opioidireseptien määrän mukaan. Taulukko-ohjelmaa hyödynsi käyttäen laskettiin keskiarvoja ja keskinäisiä suhteita tarkasteltavien muuttujien välillä. Tutkielman tekijä vastasi suurimmasta osasta tutkimuksessa käytettyjen potilastietojen keräämisestä ja suoritti kaiken tutkimukseen liittyvän tietojenkäsittelyn.

5 Tulokset

Jokin perussairaus oli 203 potilaalla (33,9 %) ja säännöllinen lääkitys oli 180 potilaalla (30,1 %). Potilaista 170 (28,4%) oli tupakoivia esitietokaavakkeen täyttöhetkellä.

Tieto huumeiden käytöstä löytyi 11 potilaalta (1,8 %), joista valtaosalla kyseessä oli epäsäännöllinen kannabiksen käyttö. Aiempi päihdeongelma havaittiin 10 (1,7 %) potilaalla. Näistä viidellä ongelma liittyi yksinomaan alkoholin, yhdellä alkoholin ja kannabiksen, yhdellä alkoholin ja mahdollisesti huumaussaineiden, yhdellä amfetamiinin ja kannabiksen, yhdellä suonensisäisten huumeiden ja yhdellä lääkkeiden käyttöön. Tietoa alkoholin käytöstä ei löytynyt 76 potilaalta (12,7 %). Alkoholin käytön keskiarvo oli 3,4 alkoholiannosta viikossa ja vaihteluväli 0-100 annosta.

Tieto olemassa olevasta kroonisesta kiputilasta löytyi 29 (4,8 %) potilaalta ja säännöllistä kipulääkitystä käytti samoin 29 potilasta. Myöhemmissä vertailuissa krooniset kipupotilaat ja säännöllisesti kipulääkitystä ennen leikkausta käyttäneet on käsitelty yhtenä ryhmänä. Johonkin kipulääkkeeseen liittyvä allergia tai aiempi haitta todettiin 47 potilaalla (8,0 %).

Parasetamoli-kodeiini 500/30 mg yhdistelmävalmistetta oli määrätty 491 potilaalle (82,0 %) niin, että potilas myös haki reseptin apteekista. NSAID-lääkkeitä oli vastaavasti määrätty 545 potilaalle (91 %), parasetamolia 104 potilaalle (17,4 %), tramadolia 88 potilaalle (14,7 %) ja muita opioideja kuin tramadolia tai parasetamoli-kodeiini-yhdistelmä-lääkettä kolmelle potilaalle (0,5 %). Kaksi opiaattia rinnakkain määrättiin kahdeksalle potilaalle (1,3 %). Kenellekään ei määrätty yli kahta opiaattia. Jokin opiaattilääkitys oli nielurisaleikkauksesta määrättyä ja apteekista noudettuna 575 potilaalla (96,0 %). Viisitoista potilasta (2,5 %) jätti määrätyn parasetamoli-kodeiini-yhdistelmä-lääkkeen noutamatta apteekista. Tramadolireseptin jätti hakematta kolme potilasta (0,5 %). Kuudelle potilaalle (1,0%) ei määrätty lainkaan opioidiohjaista lääkettä nielurisaleikkauksen jälkeen.

Postoperatiivisia poliklinikkakäyntejä kirjattiin 124 potilaalle (20,7 %) yhteensä 161 kappaletta. Näistä 124 potilaasta hoidettiin vähintään kerran jälkivuodon vuoksi 73 potilasta (12,2 %) ja kivun vuoksi 26 potilasta (4,3%). Osastohoitojaksoja kirjattiin 83 potilaalle (13,9 %) yhteensä 87 kappaletta. Suuri osa näistä oli ennen leikkausta etukäteen sovittuja ensimmäisen leikkauksen jälkeisen yön osastohoitoja, esimerkiksi uniapnean takia. Osastohoitoa vaatineita jälkivuotoja oli 19 potilaalla (3,2 %) ja kivun takia osastohoitoon jouduttiin turvautumaan 7 potilaan (4,3 %) kohdalla. Kivun vuoksi postoperatiiviseen hoitoon hakeutui 30 potilasta (5,0 %), joista kolmea hoidettiin sekä polikliinisesti että osastolla, neljää potilasta hoidettiin pelkästään osastohoidon keinoin ja 23 potilasta hoidettiin vähintään kerran polikliinisesti kivun vuoksi niin, että he eivät tarvitse lainkaan osastohoitoa vaan pääsivät kotitumaan käynnin jälkeen. Leikkauksen jälkeen lääkärin hoitoa vaatinut kipu ja jälkivuodot on koottu taulukoihin 2 ja 3.

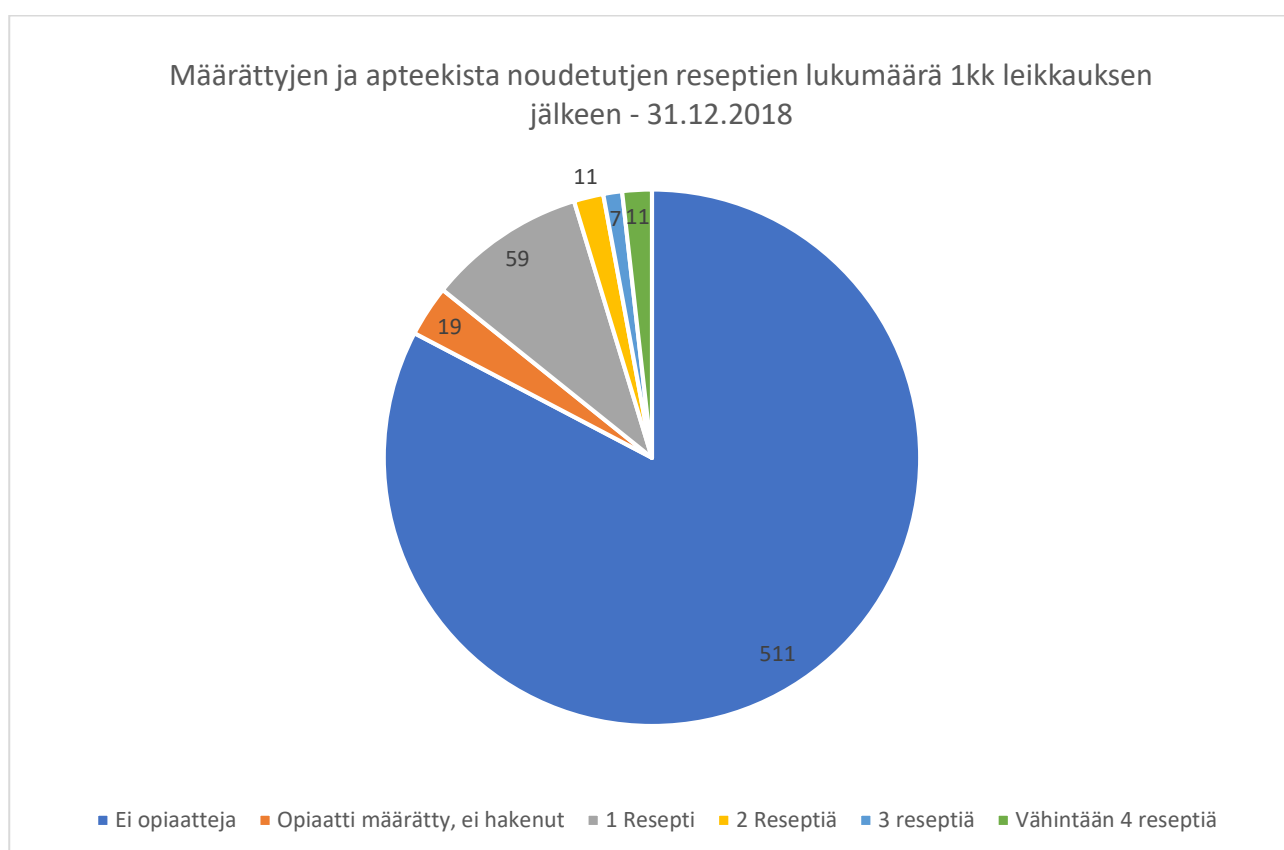
Potilaita	Kivun vuoksi hoitoon hakeutuneet	Polikliininen hoito ja osastohoito	Osastohoito	Polikliininen hoito
599	30 (5,0 %)	3 (0,5 %)	4 (0,7 %)	23 (3,8 %)

Taulukko 2. Kivun vuoksi hoitoon hakeutuneet.

Potilaita	Jälkiverenvuodon vuoksi hoitoon hakeutuneet	Polikliininen hoito ja osastohoito	Osastohoito	Polikliininen hoito
599	87 (14,5 %)	5 (0,8 %)	14 (2,3 %)	68 (11,4 %)

Taulukko 3. Jälkiverenvuodon vuoksi hoitoon hakeutuneet.

Kuukauden sisällä nielurisaleikkauksesta 104 potilaalle (17,4 %) kirjoitettiin vähintään yksi uusi opioidiresepti välittömästi leikkauksen jälkeen määrättyjen kipulääkkeiden lisäksi. Operaation jälkeen kipulääkitykseen liittyvää haittaa koki 24 potilasta (4,0 %). Jälkimmäisenä seuranta-aikana eli yksi kuukausi leikkauksen jälkeen vuoden 2018 loppuun, 88 potilasta (14,7 %) osti apteekista vähintään yhden opioidipohjaisen lääkkeen. Näistä 88 potilaasta 59 potilaalla (9,8 % kokonaispotilasmäärästä) oli kyseessä yksittäinen opioidiresepti, 11 potilaalla (1,8 %) kaksi reseptiä, 7 potilaalla (1,2 %) kolme reseptiä ja 11 potilaalla (1,8 %) vähintään neljä reseptiä. Jälkimmäisenä seuranta-aikana neljällä potilaalla, joille oli määrätty opioideja ja jotka olivat niitä noutaneet, oli myös määrätty opioidiresepti, joka oli jäänyt noutamatta. Mielenkiintoista on, että 19 potilasta (3,2 %), joille oli tänä jälkimmäisenä seuranta-aikana määrätty opioideja, eivät olleet noutaneet mitään opioidipohjaista reseptiä apteekista. Opioideja määrättiin siis jälkimmäisellä seuranta-ajalla 137 (22,9 %) potilaalle. Tällä seuranta-ajalla potilaista, joille opioideja oli määrätty, 491 (82,2 %) haki reseptin apteekista. Kuvio 5.

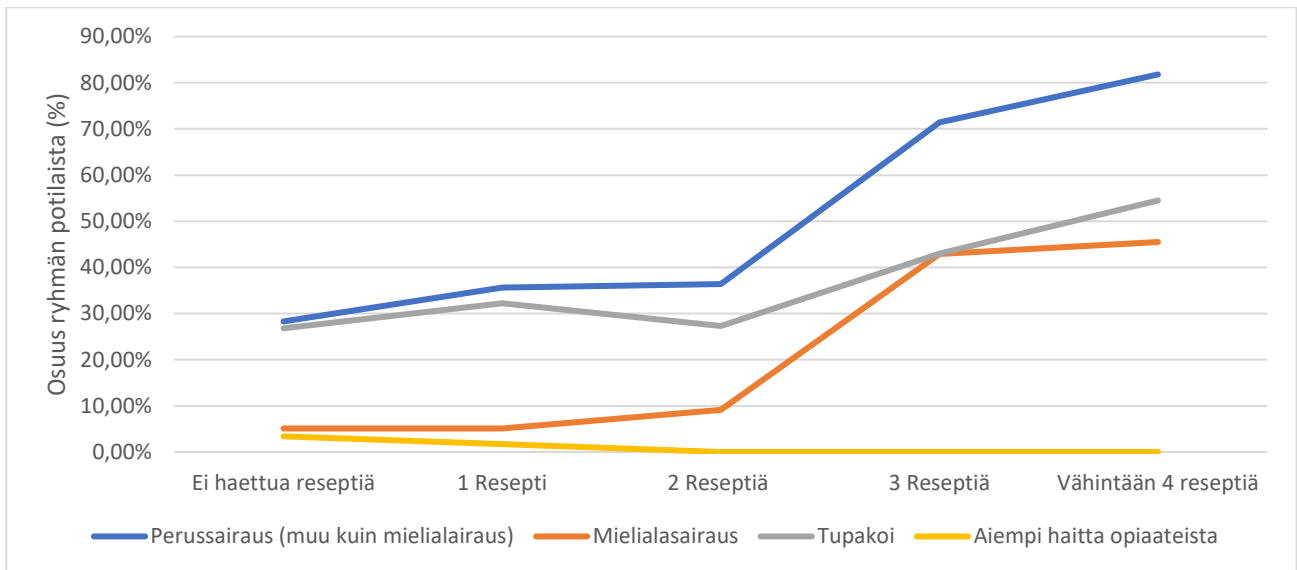


Kuva 5. Määrätyt ja apteekista noudetut reseptit seuranta-ajalla 1 kk leikkauksen jälkeen seuranta-ajan loppuun 31.12.2020 asti. Kuvan numero kertoo potilaiden lukumäärän kutakin reseptihakumäärää kohden.

Taulukossa 4 potilaat on jaettu ryhmiin samalla periaatteella kuin kuvassa 5 eli jälkimmäisellä seuranta-ajalla apteekista ostettujen opioidireseptien määrän perusteella. Taulukossa vertaillaan potilaiden päihteidenkäyttöä, sairastavuutta sekä opioidilääkkeen ja leikkauksen jälkeisen sairaalahoidon tarvetta eri ryhmien välillä.

	Koko tutkimusryhmä (%)	Ei opioidireseptejä (%)	Määrätty resepti, ei haettu (%)	1 resepti (%)	2 reseptiä (%)	3 reseptiä (%)	Vähintään 4 reseptiä (%)
Potilaat	599 (100)	511 (100)	19 (100)	59 (100)	11 (100)	7 (100)	11 (100)
%-osuus koko tutkimusryhmästä	100	85,3	3,2	9,8	1,8	1,2	1,8
Opioidi kotiutuessa	575 (96,0)	490 (95,9)	19 (100)	57 (96,6)	11 (100)	7 (100)	10 (90,9)
Uusi opioidiresepti < 1kk leikkauksesta	88 (14,7)	77 (15,1)	5 (26,3)	16 (27,1)	1 (9,1)	3 (42,9)	7 (63,6)
Naisia	375 (62,6)	323 (63,2)	14 (73,7)	32 (62,7)	5 (45,5)	4 (57,1)	6 (54,5)
Keski-ikä, v.	30,1	29,6	29,3	31,9	35,2	34,7	37,0
Krooninen kiputila	37 (6,2)	27 (5,3)	2 (10,6)	2 (3,4)	0 (0)	1 (14,3)	7 (63,6)
Perussairaus (muu kuin mielialasairaus)	183 (30,6)	144 (28,2)	6 (31,6)	21 (35,6)	4 (36,4)	5 (71,4)	9 (81,8)
Mielialasairaus	37 (7,2)	27 (5,3)	0 (0)	3 (5,1)	1 (9,1)	3 (42,9)	5 (45,5)
Tupakoi	170 (28,4)	139 (27,2)	3 (15,8)	19 (32,2)	3 (27,3)	3 (42,9)	6 (54,5)
Keskimääräinen alkoholinkäyttö, annos/vk	3,4	3,3	2,1	4,6	1,3	2,8	5,8
Aiempi päihdeongelma	10 (1,7)	6 (1,2)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	3 (27,3)
Huumeiden käyttöä	11(1,8)	9 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	1 (9,1)
Aiempi haittavaikutus opioidista	22 (3,7)	21 (4,1)	1 (5,3)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Koettu haitta nielurisaleikkauksen jälkeen määrätystä opioidista	23 (3,8)	19 (3,7)	2 (10,5)	3 (5,1)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)
Polikliininen postoperatiivinen hoito	124 (20,7)	99 (19,4)	3 (15,8)	19 (32,2)	1 (9,1)	2 (28,6)	3 (27,3)
Postoperatiivinen osastohoito	83 (13,9)	64 (12,5)	0 (0)	12 (20,3)	5 (45,5)	0 (0)	2 (18,2)
Postoperatiivinen hoito kivun vuoksi	30 (5,0)	23 (4,5)	0 (0)	6 (10,2)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)

Taulukko 4. Tutkimuksessa kerätty tieto lajiteltuna ryhmittäin sen mukaan montako opioidireseptiä on noudettu toisena seuranta-aikana eli 1kk operaation jälkeen ja seuranta-ajan loppumisen 31.12.2018 välisenä aikana. Ryhmät ovat sarakkeittain. Suluissa olevat prosenttiosuudet viittaavat osuuteen ryhmästä. Opioidi kotiutuessa-sarakkeella tarkoitetaan sitä osuutta potilaista, jotka saivat opioidireseptin kotiutuessaan nielurisaleikkauksesta ja hakivat reseptin apteekista. Uusi opioidiresepti < 1kk leikkauksesta tarkoittaa niitä potilaita, jotka saivat toisen opiaattireseptin kotiutuessa saadun reseptin lisäksi ensimmäisellä seuranta-ajalla eli kuukauden sisällä nielurisaleikkauksesta. Alkoholin käyttö tarkoittaa keskimääräistä kulutusta alkoholiannoksina viikossa. Krooniseen kipuun on yhdistetty sekä tiedossa olevat kroonisesta kivusta kärsivät, että säännöllisesti kipulääkkeitä ennen leikkausta käyttäneet. Taulukossa on tarkasteltu perussairaudet kahtena ryhmänä, joista toinen pitää sisällään termin mielialahäiriöt alla masennuksen, ahdistuksen, paniikkihäiriön ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön. Ryhmä perussairaus pitää sisällään kaikki muut perussairaudet.



Kuva 6. Kuvaajassa mielialasairauksien, muiden perussairauksien, tupakoinnin ja aiemmin koetun opioidien haittavaikutuksen prosentuaaliset osuudet ryhmistä havainnollistettuna. Kuvaajassa taulukon 4 ryhmät ”ei opioidireseptiä” ja ”määrätty resepti, ei haettu” -ryhmät yhdistetty ”Ei haettua reseptiä” -ryhmäksi.

Aineistossa oli 24 potilasta (4,0 %), jotka eivät heti leikkauksen jälkeen hakeneet lainkaan opioideja apteekista. Heistä 5 (20,8 %) sai kuitenkin opioidireseptin kuukauden sisään operaatiosta. Tästä 24 potilaan ryhmästä opioideja jälkimmäisellä seuranta-ajalla sai kolme (12,5 %); tämä on hieman pienempi verrattuna koko aineiston keskiarvoon (14,7 %). Opioidien käyttö oli siis jälkimmäisellä seuranta-ajalla keskimäärin hieman vähäisempää niillä potilailla, jotka eivät käyttäneet opioideja heti operaation jälkeen. Alaryhmän vähäisempi haettujen opiaattien määrä ei selity opioideista koetuilla haitoilla. Mielialaongelmia tässä ryhmässä ei esiintynyt, mutta muuten perussairauksia esiintyi enemmän kuin aineistossa keskimäärin. Taulukossa 5 on edellä mainittua alaryhmää verrattu koko aineistoon.

RYHMÄ	KAIKKI (%)	POTILAAT, JOTKA EIVÄT SAANEET OPIAATTIRESEPTIÄ HETI OPERAATION JÄLKEEN MÄÄRÄ (%)
Potilailta	599 (100)	24 (100)
Opiaatti heti	575 (96,0)	0 (0)
Opiaatti < 1kk operaatiosta	88 (17,4)	5 (20,8)
Opiaatti >1kk – 31.12.2018	88 (14,7)	3 (12,5)
Krooninen kipu	37 (6,2)	1 (4,2)
Mielialasairaus	37 (7,2)	0 (0)
Perussairaus (muu kuin mielialasairaus)	183 (30,6)	12 (50)
Aiempi haitta opioidista	22 (3,7)	1 (4,2)
Koettu haitta nielurisaleikkauksen jälkeen käytetystä opioidista	23 (3,8)	1 (4,2)
Aiempi päihdeongelma	10 (1,7)	1 (4,2)
Keskimääräinen alkoholin käyttö	3,4 annosta /viikko	4,0 annosta / viikko

Taulukko 5. Koko tutkimusryhmä verrattuna 24 potilaan alaryhmään, jotka eivät saaneet tai hakeneet opioideja reseptillä nielurisaleikkauksesta kotiutuessaan.

Nielurisaleikkauksesta kotiutuessa määrättyjen parasetamoli-kodeiini-yhdistelmävalmisteen määrät on esitetty Taulukossa 6. Taulukkoon merkittyjen lääkemäärien lisäksi määrättiin ja noudettiin apteekista parasetamoli-kodeiini-yhdistelmävalmistetta 70 kpl määränä yhden kerran ja 80 kpl määränä kolme kertaa. Taulukossa 6 on havainnollistettu, miten näiden ryhmien edustajat keskimäärin tarvitsivat toimenpiteen jälkeistä kivunhoitoa ja miten paljon eri ryhmissä haettiin uusia opioidireseptejä ensimmäisellä seuranta-ajalla eli kuukauden sisällä nielurisaleikkauksesta. Taulukossa myös ilmenee, kuinka iso prosenttiosuus kustakin ryhmästä jätti osan nielurisaleikkauksessa määrättyistä opioideista hakematta ja kuinka monta tablettia hakematta jäänyt määrä keskimäärin oli niillä, jotka eivät hakeneet täyttä määrää.

Määrättyjen parasetamoli-kodeiini 500/30 mg tablettien määrä	Potilaiden määrä (% kaikista)	Potilaa, jotka noutaneen vain osan määrätystä lääkkeestä (% ryhmästä)	Keskimäärin noutamatta jääneiden tablettien määrä (% ryhmästä)	Leikkauksen jälkeistä poliklinistä- tai osastohoitoa tarvinneita (% ryhmästä)	Uusi opiaattiresepti kuukauden sisällä leikkauksesta (% ryhmästä)	Kroonisesta kivusta kärsiviä (% ryhmästä)
20	10 (1,7)	0 (0,0)	-	1 (10,0)	2 (20,0)	0 (0,0)
40	30 (5,0)	1 (3,3)	20	1 (3,3)	7 (23,3)	2 (6,7)
50	88 (14,7)	3 (3,4)	23	7 (8,0)	20 (22,7)	7 (8,0)
60	95 (15,9)	6 (6,3)	33	5 (5,3)	14 (14,7)	8 (8,4)
100	248 (41,4)	39 (15,7)	52	11 (4,4)	32 (12,9)	10 (4,4)
120	6 (1,0)	3 (50,0)	60	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)

Taulukko 6. Nielurisaleikkauksessa käyneet potilaat jaoteltuna sen mukaisesti, paljonko heille määrättiin parasetamoli-kodeiini 500/30 mg -tabletteja. Tarkastelusta on jätetty ulkopuolelle potilaat, joille ei määrätty opiaattireseptiä tai jotka eivät sitä apteekista hakeneet tai joille määrättiin muu opiaatti kuin kodeiini. Taulukosta jätettiin myös pois ne, joille määrättiin parasetamoli-kodeiini-yhdistelmävalmistetta 70 tai 80 kappaletta ryhmien pienen koon vuoksi.

6 Pohdinta

Tutkimuksen jälkimmäisellä seuranta-ajalla 107 potilaalle (17,9 %) määrättiin vähintään yksi uusi opioidiresepti. Määrä vaikuttaa suurelta huomioiden, että seuranta-aika oli pisimmillään 23 kk ja etteivät opioidit ole ensilinjan kipulääkkeitä. Tutkimuksessa havaittiin, että tupakointi, mielialasairaudet sekä muu perussairastavuus olivat yleisempiä enemmän opioideja reseptillä jälkimmäisellä seuranta-ajalla ostaneilla. Myös korkeampi keski-ikä vaikutti korreloivan ostettujen opioidireseptien määrään. Löydökset ovat samansuuntaisia kuin Kuo ym. (23) esittivät endokriinisten leikkausten jälkeistä opioidien käyttöä käsittelevässä tutkimuksessa.

Alkoholin käytön osalta 76 potilaasta (12,7 %) ei tätä tietoa ollut saatavilla. Alkoholin käytön, päihdeongelman sekä huumeidenkäytön osalta ei voida olettaa, että kaikki kyselyyn vastanneet olisivat vastanneet totuudenmukaisesti, sillä aiheeseen liittyy niin rikosoikeudellisia kuin sosiaalisia syitä, joiden vuoksi potilas saattaa vähätellä päihteiden käyttöään.

Leikkauksen yhteydessä määrätyn parasetamoli-kodeiini-yhdistelmävalmisteen noutamista apteekista tarkasteltiin erikseen. Suurin osa potilaista osti kotiutuessaan koko lääkemäärän, joka heille oli kirjoitettu.

Kuitenkin osuus potilaista, jotka eivät ostaneet koko määrättyä määrää kasvoi suhteessa lääkemääräyksen kokoon. Osuus noin kaksinkertaistui siirryttäessä 50 tabletin reseptistä 60 tabletin reseptiin ja jälleen yli kaksinkertaistui siirryttäessä 60 tabletin reseptistä 100 tabletin reseptiin. Niillä, jotka eivät noutaneet koko reseptiä, noutamatta jääneiden lääkkeiden kappalemäärä kasvoi lääkemääräyksen koon kasvaessa. Uutta opioidireseptiä tarvitsevien osuus puolestaan laski selkeästi siirryttäessä 50 kappaletta tai sen alle sisältävistä resepteistä 60 kappaleen reseptikokoon. Tätä ennen lääkemääräyksen koon pieneneminen tai tämän jälkeen määräyksen koon suureneminen ei vaikuttanut merkittävästi uuden reseptin tarvitsemiseen. Leikkauksen jälkeinen muun kivunhoidon tarve ei vaikuttanut korreloivan määrättyjen lääkemäärien kanssa.

Tutkimuksessa ei pystytty tarkastelemaan, kuinka iso osa apteekeista haetuista lääkkeistä kului nielurisaleikkauksen kivunhoitoon, eikä myöskään sitä, kuinka suurella osalla lääkitään myöhemmin omatoimisesti omaa tai lähipiirin kipua. Aineistosta ei myöskään ollut mahdollista tarkastella, kuinka suuri osa tarpeettomista lääkkeistä palautetaan apteekin lääkekierrätykseen tai kuinka paljon lääkkeistä päätyy jätevesiin, kaatopaikalle tai luontoon. Epäsuorasti voisi päätellä, että suurempi määrättyjen lääkkeiden määrä johtaisi suurempaan lääkkeiden epätarkoituksenmukaiseen käyttöön tai lääkehukkaan. Tätä ei voida kuitenkaan suoraan osoittaa tämän tutkimuksen aineistolla, mutta tämä voisi olla hyvä aihe myöhemmälle kyselytutkimukselle.

Tutkimuksessa verrattiin koko aineistoa 24 potilaan alaryhmään, jotka eivät heti operaation jälkeen ostaneet tai joille ei määrätty opiaattia. Opiaattien käyttö yli kuukauden kuluttua leikkauksesta oli tässä ryhmässä hieman vähäisempää kuin koko ryhmässä keskimäärin. Tämä alaryhmä on kuitenkin valikoitunut otos ja ryhmän pienen koon vuoksi asiasta ei voida tehdä pidemmälle vietyjä päätelmiä.

Sitä, onko nielurisaleikkauksen jälkeen akuutissa vaiheessa määrättyillä opiaateilla vaikutusta myöhempään opiaattien kulutukseen, tullaan jatkossa tutkimaan vertaamalla nyt kerättyä nielurisaleikkauksen seuranta-aineistoa HUS Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikalla vuonna 2017 FESS (functional endoscopic sinus surgery) -toimenpiteen läpikäyneisiin potilaisiin, joita on seurattu samoin kriteerein vuoden 2018 loppuun. FESS- leikkauksen jälkeinen kipu on yleensä lievempää kuin nielurisaleikkaukseen liittyvä kipu ja tämän takia opioideille on tarvetta huomattavasti harvemmin. Tästä jatkotutkimuksesta tehdään tieteellinen julkaisu, joka lähetetään kansainväliseen vertaisarvioituun julkaisusarjaan.

Tutkimuksemme mahdolliset virhelähteet liittyvät manuaalisesti tehtyyn tietojen keräämiseen ja käsittelyyn. Tätä virhettä pyrittiin minimoimaan noudattamalla huolellisuutta tutkimuksen kaikissa vaiheissa. Lisäksi otannan laajuuden ansiosta yksittäinen virhe tiedonkeruussa ei merkittävästi vaikuta tutkimustulokseen. Tutkimuksessa virhelähteet liittyvät suurelta osin päihteiden käyttöön niiden epätarkan dokumentoinnin vuoksi. Lisäksi virhelähteenä voi olla mahdollisesti lääketietokeskukseen kirjautumatta jääneet lääkemääräykset ja lääkeostot, esimerkiksi mahdollisten tietoverkkokatkosten aikana tai potilaiden asettamien kieltojen vuoksi. Arvioimme kuitenkin, että näistä mahdollisesti aiheutuva virhe on kokonaisuudessaan pieni huomioiden aineiston laajuus. Varsinaista tilastotieteellistä vertailua ei tässä tutkimuksessa tehty; se tullaan tekemään jatkotutkimuksen yhteydessä nielurisaleikkauksen ja FESS-leikkauksen kivunhoitoa vertailtaessa.

Tämän tutkimuksen perusteella opioidien käyttö akuutin kipuvaiheen ohituttua näyttäisi olevan nielurisaleikkauksen jälkeen suhteellisen yleistä. Reseptillä noudettujen opioidien käyttötiheys akuutin kipuvaiheen jälkeen vaikuttaisi olevan yhteydessä mielialahäiriöihin, muihin perussairauksiin, korkeampaan ikään sekä tupakointiin. Päihdeongelmat ja krooninen kipu olivat yleisempiä kaikista eniten opioideja apteekista ostaneiden ryhmässä. Nielurisaleikkauksen yhteydessä voisi olla järkevää määrätä alle 100

kappaleen määriä parasetamoli-kodeiini-valmisteita, jotta voitaisiin vähentää opioidien tarjontaa. Vaikutelmaksi tuli, että 60 tabletin lääkemääräys ei lisännyt toimenpiteen jälkeistä kivunhoidon tarvetta tai myöhemmän lisälääkityksen tarvetta verrattuna 100 tabletin lääkemääräykseen.

7 Lähdeluettelo

1. Kalso E, Haanpää M, Katri H, Konttinen V & Vainio A. Kipu. Helsinki: Duodecim, 4 painos, 2018. S.56-74, 178-179, 187-188.
2. Mäkinen L & Nokso-Koivisto J. Nielurisaleikkaus. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2019;135 s. 69-75.
3. Trang T, Al-Hasani R, Salvemini D, Salter MW, Gutstein H & Cahill CM. Pain and Poppies: The Good, the Bad, and the Ugly of Opioid Analgesics. The Journal of neuroscience 2015 Oct 14, 35(41).
4. Nuutinen J. Korva-, nenä- ja kurkkutaudit ja foniatrian perusteet. Korvatieto Oy. Unigrafia Oy, Helsinki 2011. s.210
5. Ruohoalho J, Mäkitie AA, Atula T, Keski-Säntti H, Aro K, Haapaniemi A, Markkanen-Leppänen M, Bäck Lj. Developing a Registry for Complications in Otorhinolaryngologic Surgery: Tonsil Surgery as a pilot cohort. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Jul;153 34-40.
6. Boron F, Boulpaep E. Medical Physiology. Philadelphia: Toinen painos; 2012.404.
7. Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia AS, McNamara J, Purves D & White L. Neuroscience.Sunderland, Ma: neljäs painos;2008. s.242, 247
8. Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O & Vähäkangas K. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Otavan kirjapaino Oy Keuruu: neljäs painos; 2019. s.294-295, 297-299, 305. 443-445, 448-449, 454-457, 1135
9. Tilastotietokanta Kelasto – KELA. Available at:https://www.kela.fi/tilastotietokanta-kelasto_sisallyluettelo#Koosteraportti. Accessed 1.1.2020.
10. MJ Brownstein. A Brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. Proc Natl Acad Sci USA. 193 Hun 15;90 (12): 5391-5393.
11. Kiinamäe K, Salaspuro M & Seppä K. Päihdelääketiede. Jyväskylä: 1 painos; 1998. S.132
12. Trang MJ Brownstein. Pain and Poppies: The Good, the Bad, and the Ugly of Opioid Analgesics. The Journal of neuroscience 2015 Oct 14, 35(41).
13. Kuolinsyytilastot-Tilastokeskus. Available at: https://www.stat.fi/til/ksyyt/2018/ksyyt_2018_2019-12-16_tie_001_fi.html. Accessed 5.1.2020.
14. Opioid Overdose Crisis - NIH National Institute on Drug Abuse. Available at: <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/opioids/opioid-overdose-crisis>. Accessed 4.2.2020.
15. Törylä K. Miksi lääkefirmat joutuvat maksamaan miljoonakorvauksia? Opioidikriisin taustalla on valheellista markkinointia – ja satojatuhansia kuolleita.Yle:27.8.2019 Available at: <https://yle.fi/uutiset/3-10940022> accessed 4.2.2020
16. Husu P. Vahvoja opioideja haettiin yli sata kertaa eri puolilta Suomea ja välitettiin Kuopioon-vyyhtiä puidaan nyt käräjillä. Yle 10.6.2019. Available at: <https://yle.fi/uutiset/3-10820120>. Accessed 16.1.2020.
17. Clark Dj & Schumacher MA. America’s Opioid Epidemic: Supply and Demand Considerations. Anesthesia and analgesia. 2017 Nov, 125(5).
18. Lewis SR, Nicholson A, Cardwell Me, Siviter G & Smith AF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative in paediatric tonsillectomy. Cocharne Database systematic Review. 2013 Jul 18;(7):CD003591
19. U.S Food & drug administration. Codeine Use in Certain Children After Tonsillectomy and/or Adenoidectomy: Drug Safety Communication -Risk of Rare, But Life-Threatening Adverse Events or Available at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112131116/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm315627.htm> accessed 1.2.2020.

20. Ahmed SA, Ohmare AF. The Effect of Glossopharyngeal Nerve Block on Post-Tonsillectomy Pain of Children; Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* a
21. *nd pain medicine*. 2019 Apr 30;9(2): e90854
22. Tolska HK, Hamunen K, Takala A & Kontinen VK. Systematic review of analgesics and dexamethasone for post tonsillectomy pain in adults. *British journal of anaesthesia* 2019 Aug; 123(2): e397-e411.
23. Noble M, Treadwell J, Tregear S, Coates V, Wiffen P, Akafomo C, Schoelles K & Chou R. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 20.1.2020.
24. Kuo JH, Huang Y, Kluger MD, Hershman DL, Chabot JA, Lee JA & Wright JD. Use and Misuse of Opioids After Endocrine Surgery Operations. *Annals of surgery*. 14.1.2020 doi: 10.1097/SLA.

2 Liitteet

Liitteet 1. HUS esitietokaavake

**HELSINGIN JA UUDENMAAN
SAIRAANHOITOPIIRI**
HYKS, Silmä-Korvasairaala

POTILAAN ESITIEDOT

Lomakkeen huolellinen täyttäminen on tärkeää, että voimme tarjota teille sopivaa ja turvallista hoitoa.

Nimi ja henkilötunnus			Ammatti		
Pituus	Paino	Tupakointi			
		<input type="checkbox"/> en ole koskaan tupakoinut		<input type="checkbox"/> Olen lopettanut tupakoinnin v. _____	
		<input type="checkbox"/> kyllä.....savuketta/vrk		<input type="checkbox"/> Olen tupakoinut _____ vuoden ajan	
Paljonko käytätte alkoholia viikossa?	Käytättekö huumeita?	Käytättekö apuvälineitä?			
<input type="checkbox"/> en annosta	<input type="checkbox"/> en kyllä, mitä?	<input type="checkbox"/> kuulolaite	<input type="checkbox"/> silmälasit	<input type="checkbox"/> nenä-CPAP	<input type="checkbox"/> piilolasit
		<input type="checkbox"/> pyörätuoli	<input type="checkbox"/> muu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Voitteko maata selällänne pää matalalla tyynyllä?		Oletteko raskaana?	Onko teillä hampaissa?		
<input type="checkbox"/> kyllä		<input type="checkbox"/> ei	<input type="checkbox"/> hammasproteesi	<input type="checkbox"/> nastoja	<input type="checkbox"/> kuoria
<input type="checkbox"/> ei, miksi		<input type="checkbox"/> kyllä	<input type="checkbox"/> siltoja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oletteko allerginen?					
<input type="checkbox"/> ei					
<input type="checkbox"/> kyllä, mille					
Oletteko saanut lääkkeitä haittavaikutuksia?			Millaisia oireita ko. lääke aiheutti?		
<input type="checkbox"/> ei					
<input type="checkbox"/> kyllä, lääkkeen nimi					
Montako kerrosväliä portaita pystytte nousemaan pysähtymättä? <input type="checkbox"/> en yhtään <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 tai yli					
Portaiden nousua rajoittaa					
rintakipu	<input type="checkbox"/> ei	<input type="checkbox"/> kyllä	muu, mikä		
hengenahdistus	<input type="checkbox"/> ei	<input type="checkbox"/> kyllä			
alaraajakipu	<input type="checkbox"/> ei	<input type="checkbox"/> kyllä			
Mitä lääkkeitä käytätte (lääkkeen nimi, vahvuus ja annos)?					
	aamu	päivä	iltap.	ilta	tarv.
Käytössä olevat silmätipat, sumutteet, inhalaattorit	aamu	päivä	iltap.	ilta	

Käytättekö veren hyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä, kuten

- Primaspan, Disperin, Asperin, Asasantin
 Marevan
 Plavix, Clopidogrel, Cloriocard
 Pradaxa, Eliquis, Xarelto
 muu, mikä (esim. omega-3 -valmiste)

Käännä, ole hyvä →

Onko teillä ollut tai onko seuraavia sairauksia?

(Rastittakaa oikea vaihtoehto)

ei kyllä

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | verenpainetauti |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sepelvaltimotauti |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sydänveritulppa, vuonna _____ |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sydämen vajaatoiminta |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sydämen rytmihäiriö |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sydämen läppävika |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sydämen keinoläppä |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sydämen tahdistin |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sairastettu laskimotukos |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sairastettu keuhkoveritulppa |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | paljon suonikohjuja |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | verenvuototaipumus |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | maksakirroosi |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | munuaisten vajaatoiminta |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | diabetes |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | keinonivel |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | nivelreuma |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | astma |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | keuhkohtauma, COPD |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | uniapnea |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | muu keuhkosairaus, mikä _____ |

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sairastettu aivohalvaus |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | epilepsia |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | parkinsonismi |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | MS-tauti |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | lihassairaus |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | dementia |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | muu neurologinen sairaus _____ |

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | sairastettu mahahaava |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | palleatyrä |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | hepatiitti |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | tuberkuloosi |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | HIV |

Muu sairaus, mikä _____

Oletteko ollut sairaalahoitossa viimeisten
12 kuukauden aikana?
Minkä vuoksi ja missä sairaalassa?

Noudatatteko erityisruokavaliota?
Mitä?

Mitä leikkauksia teille on tehty? Merkitkää toimenpide ja vuosi**Onko teillä ollut aikaisempiin nukuksiin tai puudutuksiin liittyen**

pahoinvointia	<input type="checkbox"/>	ei	<input type="checkbox"/>	kyllä	muu, mikä _____
päänsärkyä	<input type="checkbox"/>	ei	<input type="checkbox"/>	kyllä	
heräämisvaikeuksia	<input type="checkbox"/>	ei	<input type="checkbox"/>	kyllä	

Onko lähisukulaistenne nukuksissa tai puudutuksissa ilmennyt erityistä, mitä?**Mitä muuta hoitoonne liittyvää haluatte lääkäreiden tietävän?**

Pvm.

Allekirjoitus