

Tulehduskipulääkkeiden laskimonmsisäinen käyttö ja vertailu

Marika Ala-Peijari

Tulehduskipulääkkeillä on analgeettinen, anti-inflammatorinen ja antipyreettinen teho. Ne vaikuttavat prostaglandiinisyntetaasiin eli syklo-oksigenaasientsyymiin. Syklo-oksigenaasi –entsyymiä on kahta päätyyppiä: COX1 ja COX2. COX1 vastaa fysiologisesta prostanoidituotosta. COX2 –entsyymiä on soluissa normaalisti vähemmän, ja sen synteesi käynnistyy tulehdusreaktiossa. COX2 –entsyymien salpaus tulehduskipulääkkeillä rauhoittaa akuutin tulehdusreaktion. COX2 on tärkeä kuumereaktion syntymisessä. COX1 –entsyymien salpaukseen liittyy haittavaikutuksista ainakin mahan limakalvovaurioiden syntyminen ja vuotoherkkyys. Tromboksaani A2:n tuotannon on todettu olevan riippuvainen COX1 –entsyymistä. COX2 –selektiiviset tulehduskipulääkkeet eivät inhiboi verihiutaleiden aggregaatiota eivätkä vähennä tromboksaani A2:n tuotantoa. COX2:n estoon näyttää liittyvän useimmat munuaisiin kohdistuvista haittavaikutuksista: natrium-retentio, vähentynyt *glomerular filtrati-on rate*, vaikutukset reniini-angiotensiinitasoihin (1,2).

Postoperatiivisessa kivussa tulehduskipulääkkeiden teho selittyy pääasiassa kudosaaurion

aiheuttaman prostanoidisynteesin estolla perifeerisissä kudoksissa. Vapautuneet prostanoidit herkkäivät kipuhermopäätteitä muiden välittäjäaineiden, kuten 5-hydroksitryptamiinin, bradykiniinin ja histamiinin vaikutuksille. Muitakin mekanismeja analgesiavaikutukselle on; ainakin diklofenaakin on todettu nostavan b-endorfiini –tasoa ja ketorolaakin oletetaan lisäävän endogeenisiä opioiditasoja.

Diklofenaakki, ketoprofeeni ja ketorolaakki ovat Suomessa tällä hetkellä käytössä olevat ei-selektiiviset i.v. -tulehduskipulääkkeet. Indometasiinia ei ole n. kymmeneen vuoteen käytetty i.v.-kipulääkkeenä. Sen inflammatorinen vaikutus on suuri, analgeettinen vaikutus heikompi ja sivuvaikutukset tavallisia. I.v.-muodossa indometasiinia käytetään edelleen nopeuttamaan ductus arteriosuksen sulkeutumista sekä joskus neurokirurgisilla potilailla kallonsisäisen paineen laskuun. Indometasiinin on osoitettu vähentävän kallonsisäistä painetta aivoverisuonia supistavan ominaisuutensa takia vaikuttamatta systeemiseen verenväpaineeseen, jolloin aivojen perfuusiopaine nousee (3). Tenoksikaami on i.v.-käytössä muualla maailmassa (Australia, Belgia, Englanti), parekoksibi on ensimmäinen COX2 –selektiivinen i.v.-tulehduskipulääke.

Diklofenaakki

Diklofenaakilla on vahva inflammatorinen (vastaa indometasiinia) ja analgeettinen teho. Annos-suositus on max. 150 mg/ vrk. Puoliintumisaika on 1-2 tuntia.

Hammaskirurgian jälkeen yksittäiset bolukset (25, 50, 75 mg) lievittivät kipua ja em. annoksilla oli yhtäläinen teho (4).

Taulukko 1. Laskimonmsisesti annettavat tulehduskipulääkkeet.

<i>Geneerinen nimi</i>	<i>Kauppanimi</i>	<i>Annos (terveet aikuiset)</i>
Diklofenaakki	Voltaren	150 mg/vrk
Ketoprofeeni	Ketorin, Orudis	300 mg/vrk
Ketorolaakki	Toradol	120 mg/vrk
Parekoksibi	Dynastat	80 mg/vrk

Induktion jälkeen annetun 100 mg:n boluksen vaikutusta post operatiiviseen kipuun on tutkittu. Diagnostisissa laparoskopioissa annos oli tehokas ehkäisemään post operatiivista kipua, mutta jos tuubat ligeerattiin, annos ei riittänyt vähentämään kipua (5).

Annossuositusten mukaiset annokset vähensivät postoperatiivista opioidien tarvetta sektion jälkeen, mutta eivät vaikuttaneet opioidien tarpeeseen gynekologisen laparotomian jälkeen. Diklofenaakin ja ketoprofeenin esiintyminen äidimaidossa on hyvin vähäistä, mutta ne vaikuttavat muiden tulehduskipulääkkeiden tapaan kohdun supistelua lamaavasti, eli niitä ei kannata käyttää ennen sektion kirurgista vaihetta. Pienemmät annokset tehoavat pienemmissä toimenpiteissä kuten tonsillektomiassa ja adenotomiassa (6).

Ortopedisissa tutkimuksissa on ristiriitaisuuksia, onko diklofenaakista hyötyä. J. Laitisen väitöstutkimusten perusteella diklofenaakista on selvästi hyötyä polvikirurgiassa ja lonkka-proteesileikkauksissa (75 mg+5 mg/h). (7) Israelilainen tutkimus v.2000 oli toista mieltä, tosin pienemmillä annoksilla (0.7 mg/kg+0.15 mg/kg/h) (8).

Teoriassa diklofenaakki kuten muutkin tulehduskipulääkkeet kannattaisi antaa ennen kirurgiaa, jolloin estetään jo kirurgisen kudostuhon aiheuttama inflammatorinen vaste ja perifeerinen kivulle herkistyminen. Lukuisat tutkimukset puoltavat tätä teoriaa. Toisaalta polviskopiapotiilailla ei havaittu eroa pre- ja postoperatiivisessa annossa, tosin preoperatiivinen annos oli annettu peroraalisesti (9).

Ketoprofeeni

Ketoprofeenin anti-inflammatorinen vaikutus (in vitro) on noin neljä kertaa heikompi kuin diklofenaakilla/indometasiinilla, mutta se on voimakas bradykiniinin inhibiittori. Annossuositus on max. 300 mg/vrk. Puoliintumisaika on noin 2 tuntia.

Rovaniemeläisen tutkimuksen (96) perusteella postoperatiivinen i.v. ketoprofeeni lonkka- ja polviproteesileikkausten jälkeen vähentää fentanyylin tarvetta. Kahdentoista tunnin kuluttua lääkityksen aloittamisesta 300 mg ketoprofeenia saaneessa ryhmässä fentanyylin kulutuksen keskiarvo oli lonkkapotiilailla 0.59 mg ja plasebo-ryhmässä 1.05 mg sekä polvipotiilailla ketoprofeeni-ryhmässä 0.63 mg ja plasebo-ryhmässä 1.6 mg.

Sivuvaikutuksissa ei ollut eroa (10).

Ranskassa vastaavissa toimenpiteissä verrattiin (96) i.v. ketoprofeenia 200 mg + 12.5 mg/h 13 h:n ajan (362.5 mg) ekstraduraaliseen morfiiniin ja ne todettiin yhtä tehokkaiksi. Sivuvaikutuksissa ei ollut eroa, mutta morfiini-ryhmässä esiintyi virtsaretentiota (11).

Ketoprofeenin annosreittejä tutkittaessa on todettu että i.v.-annostelulla saadaan parempi teho kuin peroraalisella annostelulla (12), mutta i.v.- ja rektaalisesa annostelussa ei havaittu eroa (13). Annosvaikutusta tutkittiin lasten adenoidektomioiden yhteydessä, ja todettiin, että 0.5 mg/kg -annoksella saavutetaan yhtä hyvä analgeettinen teho kuin suuremmilla annoksilla ja 0.3 mg/kg -annos ei yltänyt enää samaan analgeettiseen tehoon (14,15). Lasten vaativammassa kirurgiassa yhdistettiin leikkauksen jälkeen epiduraalisen sufentaniilin käytön rinnalle i.v. ketoprofeeni (1mg/kg+4 mg/kg/24h), ja todettiin sen vähentävän sufentaniilin tarvetta siten, että ketoprofeeni-ryhmässä sufentaniilin kulutuksen keskiarvo oli 8.3 mikrog/kg ja plasebo-ryhmässä 12.5 mikrog/kg. Ketoprofeeni-ryhmästä 46 % pääsi epiduraali-infuusiosta eroon ennen seuranta ajan päättymistä ja plasebo-ryhmästä vain 13 % (72h) (p=0.014). Saturaaion laskua (<90 %) todettiin ketoprofeeni-ryhmässä 4 %:lla ja plasebo-ryhmässä 26 %:lla (p=0.035) (16).

Ketorolaakki

Ketorolaakin annossuositus on 30 mg ad x 4 (120 mg/vrk, yli 65-vuotiailla 60 mg/vrk). Puoliintumisaika on 5.3 tuntia aikuisilla ja 7 tuntia vanhuksilla.

Ketorolaakin perioperatiivista käyttöä on tutkittu runsaasti ja se on todettu tehokkaaksi eri vaiheissa annettuna. Nilkkamurtumakirurgiassa 30 mg:n ketorolaakkibolus ennen verityhjion asettamista paransi postoperatiivista analgesiaa verrattuna myöhemmin annettuun annokseen (17). Lasten karsastuskirurgiassa käytetty ketorolaakki 0.9 mg/kg vastasi petidiiniä 0.5 mg/kg analgeettiselta teholtaan ja aiheutti vähemmän pahoinvointia (18). Ketorolaakkibolus annettiin induktion yhteydessä preoperatiivisesti.

Lasten tonsillektomiassa 1 mg/kg ketorolaakia pre- tai postoperatiivisesti, kuitenkin anestesian aikana, paransi post operatiivista analgesiaa lisäämättä vuotoherkkyyttä. Seurannan aikana ketorolaakkiryhmien lapsista 5-18 % olivat kivu-

liaita juomisen yhteydessä ja plaseboryhmässä 38-61%. Ketorolaakkiryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa kivunlievityksessä. Herätessä oksentelua esiintyi preoperat. ryhmässä 1:llä, postoper. ryhmässä 4:llä ja plaseboryhmässä 7:llä (n=60) (19).

Ketorolaakkia käytetään muutamissa amerikkalaisissa sairaaloissa rutiininomaisesti post.op. kipuun lasten ureteroneocystostomioissa, koska se on todettu niissä turvallisiksi (20).

Ketorolaakkia on käytetty menestyksekkäästi myös paikallisesti; peräpukama-, nivustyrä- ja polvikirurgiassa paikallisesti injisoitu ketorolaakki on osoittautunut tehokkaammaksi kuin i.v. injektio (21-23).

Ketorolaakkia on kokeiltu propofolin injektiovivun lievittämisessä: 10 mg ketorolaakkia laimennettuna 2 ml:aan NaCl injisoituna venastaasin kanssa vähentää injektiokipua. Siten propofolin aiheuttama injektiokipu voisi aiheutua paikallisten kininogeenien vapautumisesta ja tulehduskipulääkkeillä voisi olla käyttöä tässäkin tilanteessa. (24)

Parekoksibi

Parekoksibi on valdekoksibin esiaste (prodrug) ja ensimmäinen COX-2 -selektiivinen i.v.-tulehduskipulääke. Parekoksibi hydrolysoituu maksassa valdekoksibiksi. Puoliintumisaika on n. 8 tuntia. Parekoksibi (kerta-annos 20-40 mg) on todettu tehokkaaksi plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa postoperatiivisessa kivussa hammaskirurgiassa, gynekologisessa kirurgiassa ja ortopediassa, mm. lonkkaproteeseissa. Teho on ollut verrattavissa ketorolaakkiin (30 mg), ja osoittautunut tehokkaammaksi kuin morfiini 4 mg i.v. Sivuvaikutukset ovat olleet samaa tasoa plasebon kanssa (25-28).

Preoperatiivinen annostelu on todettu tehokkaaksi ja annosvaikutusta verrattaessa 40 mg:a suuremmilla annoksilla ei enää saavuteta merkittävää hyötyä (25).

Turvallisuutta GI-kanavan suhteen tutkittiin plasebokontrolloidussa tutkimuksessa terveillä vanhuksilla ja verrattiin ketorolaakkiin ja naprokseeniin. Lyhytaikaisen altistuksen jälkeen limakalvoulseraatioita todettiin kaikissa muissa ryhmissä, paitsi ei parekoksibi-ryhmässä. Ketorolaakki-ryhmässä ulseraatioita löytyi eniten. Tutkimus jouduttiin keskeyttämään jo alkuvaiheessa havaittujen merkittävien erojen takia (29). Lisäselvityk-

sä parekoksibin GI-vaikutuksista kaivataan.

Munuaisten vajaatoiminnan riski on vähintään yhtä merkittävä kuin ei-selektiivisillä tulehduskipulääkkeillä.

Analgeettisen tehon vertailu

Perinteisten laskimonsisäisesti annosteltavien tulehduskipulääkkeiden tehoa on vertailtu lukuisissa tutkimuksissa ja tulokset vaihtelevat tutkimuksista riippuen. Käytännön työssä erot analgeettisessa tehossa eivät liene merkittäviä, kunhan annokset ovat riittäviä.

Lonkkaproteesileikkauksissa ketorolaakin (30 mg), diklofenaakin (75 mg) ja ketoprofeenin (100 mg) todettiin olevan teholtaan yhdenvertaisia (30).

Leukakirurgiassa ketorolaakki (0.4 mg/kg x 4) ja diklofenaakki (1 mg/kg x 2) todettiin teholtaan yhdenvertaisiksi (31). Samoin leukakirurgiassa todettiin diklofenaakki (1 mg/kg) tehokkaammaksi kuin ketoprofeeni (1.35 mg/kg) (32). Kuitenkin aiemmin on todistettu sektion jälkeisen diklofenaakin(150 mg/h) vastaavan ketoprofeenia (200 mg/24h) (6). Tonsillektomioissa verrattiin ketoprofeenia (100 mg), diklofenaakki (75 mg) ja ketorolaakki (30 mg) jokaista erikseen plaseboon verrattuna. Kaikista oli hyötyä eikä merkittäviä eroja eri ryhmien välillä ollut (33).

Ranskalaisten mielestä ketorolaakilla on paras analgeettinen teho (34).

Sivuvaikutukset

1. Gastropatia

Prostaglandiini E2 lisää mahassa suojaavan liman ja bikarbonaatin eritystä ja vähentää suolahapon eritystä. Lisäksi verisuonia laajentavat prostanoidit parantavat mahan limakalvon verenkiertoa. Tulehduskipulääkkeiden aiheuttama limakalvovaurio liittyy COX-1 -entsyymiin estoon. Riskiä lisäävät korkea ikä, aiemmin sairastettu ulcus, kortisonin tai AK-hoidon käyttö ja tupakointi. Tutkimuksissa i.v. tulehduskipulääkkeiden käyttö ei ole lisännyt ulcusriskiä, tosin tutkimukset on yleensä tehty terveillä potilailla. Vuonna 2001 tehdyssä tutkimuksessa seurattiin limakalvoulseraatioiden ilmaantumista terveillä vanhuksilla lyhytaikaisen parekoksibin ja ketorolaakin käytön aikana. Ketorolaakki-ryhmässä ulseraatioita ilmaantui jo tutkimuksen alkuvaiheessa niin paljon, että tutkimus jouduttiin keskeyttämään (29).

2. Bronkospasmi

Kun prostanoidisynteesi estetään, osa arakidonihaposta siirtyy lipoksigenaasitien metaboloitavaksi ja syntyy tavallista enemmän keuhkoputkia supistavia leukotrieenejä. Siten astmaatioilla ja muillakin potilailla, jotka ovat saaneet bronkospasmin jostakin tulehduskipulääkkeestä, on varmintä välttää kaikkia tulehduskipulääkkeitä, joita potilas ei ole aiemmin käyttänyt turvallisesti. ASA altistaa eniten bronkospasmeille.

3. Munuaistoiminnan häiriö

Munuaisissa esiintyy sekä COX1-että COX2-entsyymiä. COX2-entsyymi on oleellinen munuaistoiminnan ylläpitämisessä stressitilanteissa kuten hypovolemian, hypotension tai sydämen vajaatoiminnan yhteydessä. Tulehduskipulääkkeiden prostaglandiinisynteesin esto tällaisissa tilanteissa voi aiheuttaa akuutin munuaisiskemian ja vajaatoiminnan, joka yleensä palautuu kun lääkitys lopetetaan. Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa natriumin, kaliumin ja veden retentiota. Peri- ja postoperatiivinen tulehduskipulääkkeiden käyttö on aiheuttanut tutkimusten mukaan vain lieviä väliaikaisia muutoksia munuaistoiminnassa. Diklofenaakki on aiheuttanut oliguriaa, ketorolaakki vähentänyt kaliumin erittämistä ja rofekoksibin vaikutuksesta glomerular filtration rate on vähentynyt. Kuitenkin tutkimukset on tehty terveillä potilailla; riskipotilailla vaikutukset ovat varmasti vakavampia (1,2).

4. Veren hyytymisen häiriöt

Verisuonivaurion yhteydessä aktivoituneet verihiutaleet syntetisoivat arakidonihaposta tromboksaani A₂:ta, joka edistää verisuonivaurion jälkeen veren hyytymistä aiheuttamalla verihiutaleiden aggregaation ja verisuonen supistumisen. Non-selektiiviset tulehduskipulääkkeet inaktivoivat

syklo-oksigenaasin verihiutaleissa estäen tromboksaanin synteesin; ASA ja indometasiini (suurina annoksina) palautumattomasti, ja muut niinkauan kun plasmapitoisuus on riittävän suuri. Tulehduskipulääkkeiden käyttö ei näytä aiheuttavan leikkauksenaikaisia tai -jälkeisiä vuotoongelmia. Tosin useimmissa tutkimuksissa lääkkeet on annettu leikkauksen jälkeen, jolloin veren hyytyminen on ehtinyt edetä niin pitkälle, ettei se enää häiriinny tulehduskipulääkkeiden vaikutuksesta. Ketorolaakista on ristiriitaisia tuloksia, tutkimuksista riippuen.

Ketoprofeenin, ketorolaakin ja diklofenaakin vaikutusta verihiutaleiden toimintaan verrattiin ja todettiin että ketorolaakin vaikutus on suurin ja diklofenaakin pienin (35).

Kun ketorolaakin vaikutusta verihiutaleiden funktioon tutkittiin polven artroskopiaissa, havaittiin funktion huononeminen jos toimenpide tehtiin spinaalissa ja ei vaikutusta jos toimenpide tehtiin yleisanestesiassa (36,37).

Ketorolaakin ja dalteparinin (LMW-hepariini) yhteisvaikutus pitkitti vuotoaika merkittävästi (38). Todennäköisesti vastaavaa havaittaisiin myös muiden verihiutaleiden toimintaa huonontavien aineiden kanssa. Tämä vaatisi lisätutkimuksia. Mielenkiintoista olisi selvittää mm. kolloidien ja tulehduskipulääkkeiden yhteisvaikutuksia.

Koska verihiutaleiden aggregaation esto välittyy COX1-entsyymin inhibitiolla, COX2-selektiivisillä tulehduskipulääkkeillä ei tätä haittavaikutusta ole.

Kirjallisuusviitteet

Kirjoittajalta

Marika Ala-Peijari, erikoistuva lääkäri
TAYS