

Vaativien potilasryhmien kipulääkitys KLIINIKON SILMIN

Sydän- ja verenkiertohäiriöiset, mahahaavasta kärsivät sekä munuais- ja maksasairaat potilaat tarvitsevat myös tehokasta kivunhoitoa. Näissä erityisryhmissä kipulääkkeen valinnassa on oltava kuitenkin erityisen huolellinen, sillä väärästä lääkevalinnasta on enemmän haittaa kuin hyötyä.

Hoitamaton kipu voi olla vaarallista. Se lisää sydämen hapenkulutusta ja laajentaa sydäninfarktin vaurioita, nostaa verenpainetta ja pulssia, altistaa rytmihäiriöille ja horjuttaa diabeetikon glukoositasapainoa. Toisaalta monisairaana potilaan asiantuntevaton kipulääkitys saattaa olla kohtalokasta: valtimotukokset voivat vammauttaa tai jopa tappaa, mahan limakalvo voi vuotaa, munuaiset saattavat saada dialyysihoitoa vaativan vaurion ja maksa saattaa tuhoutua tehohoitoa ja maksansiirtoa vaativalle asteelle. Koska kivun lääkehoito ei saa altistaa kohtuuttomille vaaroille, potilasryhmäkohtaista tietoutta tulee käyttää apuna turvallisimman kipulääkkeen valinnassa.

Mikä kipulääkkeeksi, kun potilaalla on sydän- tai verenkiertohäiriö?

ASO-tautia (arteriosclerosis obliterans, valtimokovettumatauti) sairastavilla potilailla on raajoissa runsaasti iskeemisiä eli hapenpuutteesta johtuvia kipuja. Koska kyseessä on systeemisairaus, myös sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta ja aivoverenkiertohäiriöt ovat heillä yleisiä. ASO-potilailla valtimoiden verenkierto-olosuhteet ovat muita herkempiä häiriötekijöille, minkä takia syklo-oksigenaasi- eli COX-entsyymien esto tulehduskipulääkkeillä (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) altistaa heidät herkemmin haittavaikutuksille.

Tulehduskipulääkkeet jaetaan epäselektiivisiin, COX-2-painotteisiin ja COX-2-selektiivisiin valmisteisiin. Epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet estävät sekä COX-1-että COX-2-entsyymien toimintaa (esimerkkinä ibu- ja ketoprofeeni, diklofenaakki, naprokseeni, indometasiini, aspiriini), ja selektiiviset koksibit estävät lähinnä COX-2-entsyymiä (sele-, etori- ja parekoksibi). Tästä johtuu niiden erilainen haittavaikutusprofiili.

Koksibeja käytettäessä elimistön prostanoidisynteesin tasapaino siirtyy tromboottiseen eli verisuonten tukoksille altistavaan suuntaan. Nykytietojen mukaan kuitenkin myös perinteiset tulehduskipulääkkeet lisäävät valtimotukosten riskiä. Sydän- ja verenkiertohäiriöisillä potilailla on siksi syytä välttää kaikkien tulehduskipulääkkeiden pitkäaikaiskäyttöä.

ASO-sairaille potilaille sopii parasetamoli, jonka vaikutusmekanismi on suurelta osin keskushermostoperäinen. Siksi sillä ei ole tulehduskipulääkkeiden kaltaisia verenkiertoelimistöön kohdistuvia haittoja. Myös heikkoja ja vahvoja opioideja voidaan käyttää, kunhan annos vain sovitetaan sekä iän että munuaisten ja maksan toiminnan mukaiseksi. Lisälääkkeinä mahdollisia ovat gabapentiinidit (gabapentiini, pregabaliini), buprenorfiinilaastari sekä sairaalaoiloissa s-ketamiini pienellä annoksella.

Keskushermoston alueelle suunnatut puudutukset – kuten epiduraali- ja spinaalipuudutus – tulevat tässä

potilasryhmässä yleisen verenohennuslääkityksen takia vain harvoin kyseeseen. Ääreishermoston alueelle kohdistetut johtopuudutukset ovat kuitenkin varteenotettavia vaihtoehtoja.

Älä pahenna mahahaavaa tulehduskipulääkityksellä!

Epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet vahingoittavat maha-suolikanavaa, sillä ne estävät mahan limakalvon suoja mekanismeja välittävien prostaglandiinien tuotantoa. Selektiivisten koksibien käyttöön liittyvä riski on pienempi mutta ei poissuljettavissa.

Happopumpun salpaajat tarjoavat suojaa mahalaukun ja pohjukaissuolen alueelle, mutta niistä ei ole apua alemman suolikanavan limakalvoille. Tulehduskipulääkkeitä käytettäessä ohut- ja paksusuolen alueelle saattaa kehittyä haavaumia, hidasta anemisoivaa verenvuotoa ja joskus jopa hengenvaarallista akuuttia vuotoa.

COX-2-painotteiset lääkkeet, kuten etodolaakki, meloksikaami ja nabumetoni, saattavat olla maha-suolikanavan kannalta turvallisempia kuin epäselektiiviset. Niiden käyttö on kuitenkin edelleen vähäisempää kuin COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden.

Mahavaivoista kärsivälle potilaalle sopivat parasetamoli ja opioidit sekä gabapentinoitit, buprenorfiini ja sairaalaloissa s-ketamiini.

Kun munuaiset eivät toimi ja kipulääkettä tarvitaan

Sekä COX-1- että COX-2-entsyymit tuottavat munuaisten verenkierrolle tärkeitä prostanoideja. Mikäli prostanooidien tuotanto estetään tulehduskipulääkkeillä, munuaisverenkierto voi romahtaa ja munuaisten toiminta heikentyä. Koksibit eivät ole tässä perinteisiä tulehduskipulääkkeitä turvallisempia.

Jos potilaan munuaisfunktio on alentunut, joudutaan monien kipulääkkeiden annoksia muuttamaan (**taulukko 1**). Vahvoista opioideista fentanyyllillä ei ole munuaisten kautta poistuvia aktiivisia metaboliitteja, eikä se vaadi annostitrausta, mikäli potilas on huolellisessa seurannassa. Sen sijaan metadonin ja oksikodonin annosta on pienennettävä. Munuaisten vajaatoimintapotilaalle huonoin vaihtoehto opioideista on morfiini, jonka aktiivinen metaboliitti kertyy elimistöön munuaisten toiminnan heikennyttyä. Jo lievässä tai keskivaikeassa vajaatoiminnassa morfiinin annos on puolitettava, ja vaikeassa vajaatoiminnassa sitä ei suositella lainkaan.



©ISTOCK/DIETER MEYRL

Tulevaisuudessa uudet kivun perusmekanismeihin pohjautuvat lääkkeet saattavat tarjota paremmin siedettyjä lääkevaihtoehtoja myös monisairaille potilaille.

Heikoista opioideista tramadolin annosta pienennetään lievässä tai keskivaikeassa vajaatoiminnassa jopa puoleen, ja loppuvaiheen vajaatoiminnassa lääkettä on vältettävä. Myös kodeiinin annos on puolitettava lievässä tai keskivaikeassa vajaatoiminnassa, eikä se sovi käytettäväksi lainkaan, jos munuaisten toimintahäiriö on vaikea.

Parasetamoli on munuaisille turvallinen normaaliannoksilla, mutta vaikeassa vajaatoiminnassa sen metaboliitit kertyvät ja haitat voivat korostua. Gabapentinoitit poistuvat yksinomaan munuaisten kautta ilman

maksametabolialia. Siksi niiden annoksia on munuaisten toiminnan vajauksessa pienennettävä huomattavasti. Sen sijaan buprenorfiini on melko turvallinen normaaliannoksilla.

Maksan vajaatoimintapotilaalle ei tulehduskipulääke sovi

Eri syistä johtuva maksan vajaatoiminta nostaa herkästi kipulääkkeiden pitoisuuksia, mikä edellyttää niiden annosmuutoksia (**taulukko 1**). Maksametabolian vähentyessä myös kivunhoitoon käytettävien puudutteiden toksisuus saattaa lisääntyä.

Parasetamoli on maksatoksinen aine, jonka toksisuus riippuu sekä annoksesta että maksan toiminnan tasosta. Väitetään, että maksan vajaatoimintaa sairastava potilas, joka ei aktiivisesti käytä alkoholia ja on hyvässä ravitsemustilassa, sietäisi vuorokaudessa jopa 2 g parasetamolia eli puolet terveeseen henkilön maksimaalisesta vuorokausiannoksesta. Koska parasetamolin teho kivunhoidossa on kuitenkin marginaalinen, on sen käyttöön liittyvät riskit arvioitava potilaskohtaisesti ja suhteutettava saavutettavaan hyötyyn.

Tulehduskipulääkkeet metaboloituvat maksan CYP-entsyymijärjestelmän kautta ja sitoutuvat runsaasti plasman proteiineihin, joten maksan vajaatoimintapotilailla niiden haitat korostuvat. Maksan vajaatoimintaan liittyvä trombosyyttien puute, ruokatorvien suonikohjut, hepaattinen gastropatia ja hyytymishäiriöt lisäävät vuotoriskiä, ja trombosyyttien toimintaa heikentävät tulehduskipulääkkeet korostavat tätä entisestään. Maksakirrootikolla verenkierrossa kulkee lukuisia verisuonia supistavia aineita, ja niiden vastavaikuttajina toimivat prostaglandiinit ovat maksasairaiden potilaiden munuaisten verenkierrolle elintärkeitä. Mikäli niiden toiminta estetään tulehduskipulääkkeillä, on vaarana hepatorenaalinen syndrooma eli maksakirroosipotilaan hengenvaarallinen munuaistoiminnan romahtaminen. Lisäksi tulehduskipulääkkeiden aiheuttama natriumin kertyminen elimistöön voi johtaa askitesnesteeseen muodostumiseen. Tulehduskipulääkkeiden käyttö on siis maksakirrootikolla ehdottomasti kielletty, sillä se on jopa parasetamolia vaarallisempaa.

Kirrootikolle sopivat lääkkeet edellyttävät usein annostitrausta

Monen opioidin pitoisuus voi nousta vaaralliselle tasolle maksan vajaatoiminnassa. Siksi esimerkiksi morfiinin, oksikodonin, alfentaniliin ja buprenorfiinin annosteluun tulee kiinnittää maksapotilaalla erityistä huomiota. Petidiini ei maksapotilaalle sovi lainkaan, sillä sen aktiivinen

metaboliitti norpetidiini kumuloituu elimistöön ja voi aiheuttaa kouristuksia.

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa fentanyylin poistuminen elimistöstä saattaa hidastua, mikä edellyttää annoksen pienentämistä. Lievässä tai kohtalaisessa vajaatoiminnassa se saattaa kuitenkin olla muita opioideja turvallisempi. Remifentaniili poistuu elimistöstä ilman maksametabolialia ja on siten vahvoista opioideista maksapotilaalle kaikkein turvallisin. On tosin muistettava, että kaikki opioidit ovat sedatiivisia. Se voi olla haitallista maksasairaille potilaille, joilla on enkefalopatian riski.

Tramadoli ja kodeiini ovat aihiolääkkeitä, joten molempien kipua lievittävä teho voi olennaisesti heiketä, mikäli maksan CYP-entsyymijärjestelmän toiminta heikentyy. Lisäksi tramadolin metabolia muuttuu maksan vajaatoiminnassa, mikä edellyttää annoksen pienentämistä. Tramadoli voi kuitenkin mahdollistaa vahvojen opioidien annosvähennykset maksapotilaalla. Kodeiinia on vain yhdistelmävalmisteissa parasetamolin tai ibuprofeenin kanssa, joten se ei sovellu lainkaan maksasairaalan potilaan kivunhoitoon.

Gabapentinoidit poistuvat yksinomaan munuaisten kautta ja sopivat maksasairaille, joilla ei ole munuaisten vajaatoimintaa. Sedaation ja heitehuimauksen riski on silti muistettava. Sairaalaoloissa myös s-ketamiini pienellä annoksella on sallittu maksapotilaan kipulääkkeenä.

Kipulääkevalinnassa vanha ohje pätee yhä

Erityisten potilasryhmien kipulääkityksen kanssa on oltava tarkkana, jotta vältetään hengenvaaralliset komplikaatiot. Tulevaisuudessa uudet kivun perusmekanismeihin pohjautuvat lääkkeet saattavat tarjota paremmin siedettyjä lääkevaihtoehtoja myös monisairaille potilaille. Haasteellisten potilasryhmien kipulääkitystä suunniteltaessa tulee kuitenkin aina muistaa Hippokrateen ohje, joka on säästynyt ajan hampaalta: "Primum non nocere", tärkeintä on olla vahingoittamatta potilasta. ■

Kirjallisuutta

Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 451–8.

CNT Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382(9894): 769–79.

Douglas C, ym. Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group. *Palliat Med* 2009; 23: 103–10.

Taulukko 1. Lääkkeiden kliininen käyttö munuaisten ja maksan vajaatoimintapotilaiden akuutin kivun hoidossa.

Lääke	Munuaisten vajaatoiminta	Maksan vajaatoiminta
Tulehduskipulääke	Ei suositella.	Ei suositella maksakirrootikolla toistuvaan käyttöön.
Parasetamoli	Sopii hyvin. Vaikeassa vajaatoiminnassa varovaisuutta, koska metaboliitit kertyvät.	Ei suositella, koska riskit ylittävät hyödyt.
Fentanyyli	Sopii hyvin. Annosmuutoksia harkittava vaikeassa vajaatoiminnassa, mikäli käytetään infuusiona tai laastarina.	Sopii hyvin. Vaikeassa vajaatoiminnassa eliminaatio voi hidastua; annoksen pienennys mikäli käytetään infuusiona tai laastarina.
Alfentaniili	Sopii. Vaikutus voi hiukan voimistua eli annoksen vähennys vasteen mukaan.	Sopii. Vaikutus pitenee, puhdistuma pienenee ja vapaan lääkeaineen osuus suurenee, annoksen pienennys tarpeen.
Remifentaniili	Sopii hyvin. Poistuminen ei riipu munuaisten toiminnasta, ei tarvetta annosmuutoksiin.	Sopii hyvin. Poistuminen ei riipu maksan toiminnasta, ei tarvetta annosmuutoksiin.
Oksikodoni	Sopii. Lievässä ja keskivaikeassa vajaatoiminnassa annoksen pienennys 25 %, vaikeassa 50 %.	Sopii. Poistuminen maksametabolian kautta, annoksen pienennys ja annosvälin pidennys.
Metadoni	Sopii. Annoksen pienennys 25–50 % ja annosvälin pidennys vaikeassa vajaatoiminnassa.	Sopii. Vaikeassa vajaatoiminnassa annoksen pienennys.
Morfiini	Ei suositella. Aktiivinen metaboliitti kertyy, annoksen pienennys 25–50 %, ei suositella vaikeassa vajaatoiminnassa.	Sopii. Eliminaatio hidastuu, joten kirroosissa annoksen pienennys.
Petidiini	Ei suositella. Aktiivinen toksinen metaboliitti kertyy ja lisää kouristusriskiä.	Ei suositella. Aktiivinen toksinen metaboliitti kertyy ja lisää kouristusriskiä.
Buprenorfiini	Sopii. Annoksen pienennys vaikeassa vajaatoiminnassa.	Sopii. Metaboloituu maksassa, annoksen pienennys.
Tramadoli	Sopii varoen. Eliminaatio pitenee kaksinkertaiseksi, annoksen pienennys 25–50 %, vaikeassa vajaatoiminnassa maksimiannos 50 mg x 2 ja loppuvaiheen vajaatoiminnassa vältettävä.	Sopii varoen. Aktiiviseen muotoon muuttuminen vaatii maksametaboliala. Annoksen pienennys ja annosvälin pidennys.
Kodeiini	Sopii varoen. Annoksen pienennys 25–50 %, vältettävä vaikeassa vajaatoiminnassa.	Ei suositella.
S-ketamiini	Sopii. Ei tarvetta annostitruukseen.	Sopii. Metaboloituu maksassa, annoksen pienennys tarpeen. Ei sovellu, jos kirrootikolla kohonnut aivopaine.
Gabapentinoideit (gabapentiini, pregabaliini)	Sopii varoen. Eliminoituu kokonaan munuaisten kautta. Annospienennys lievässä vajaatoiminnassa 25 %, keskivaikeassa 50 % ja vaikeassa 75 %.	Sopii. Ei maksametaboliala, sedatoiva vaikutus kirrootikolla huomioitava.

Lievä munuaisten vajaatoiminta: glomerulusfiltraatio (GFR) 50–80 ml/h; keskivaikea vajaatoiminta: GFR 30–50 ml/h; vaikea vajaatoiminta: GFR 10–30 ml/h; loppuvaiheen vajaatoiminta: GFR < 10 ml/h

Rhee C, ym. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. *J Palliat Med* 2007; 10: 677–85.

Scarpignato C, ym. International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015; 13: 1–22.

Tawfic QA, ym. Postoperative pain management in patients with chronic kidney disease. Review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015; 31: 6–13.

Tiippana EM, ym. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104: 1545–56.