

Parasetamolin perioperatiivinen käyttö

Merja Laisalmi, Susanna Broms ja Hannu Kokki

Parasetamolia käytetään yleisesti leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Lievässä kivussa parasetamoli saattaa riittää yksinään kivun lievitykseen, mutta yleensä parasetamolia annostellaan peruskipulääkkeenä parantamaan kivunhoidon tehoa ja vähentämään muiden kipulääkkeiden tarvetta ja haittavaikutuksia. Akuutin kivun hoidossa parasetamolin annostelu on ilmeisesti ollut tarpeettoman varovaista, toisaalta isoihin parasetamoliannoksiin liittyy vakavien maksa-haittavaikutusten vaara, joten riskipotilailla parasetamolin annostelun pitää olla varovaista tai sitä ei ole järkevää käyttää ollenkaan.

Tieto parasetamolin vaikutusmekanismeista on selviämässä, sekä vaikutukset serotonini järjestelmään että prostaglandiini synteesiin selittänevät sen kipua lievittävää tehoa. Kun annostelu perustetaan tavoiteltavaan kipua lievittävään plasmapitoisuuteen, parasetamolin annosteluun on saatu tarkkuutta. Kun parasetamolin perioperatiivista farmakokinetiikkaa on opittu tuntemaan, sen annostelu on järkiperäistynyt.

Tämän hetkinen tieto tukee käytäntöä, jossa leikkauksen jälkeisen kivun hoito aloitetaan laskimoannostelulla. Yhdellä tai yksittäisillä laskimoannoksilla saavutettua riittävää veripitoisuutta voidaan sitten ylläpitää annostelemalla parasetamoli suun kautta. Peräsuoliannostelu on jäämässä pois, koska peräpuikoista parasetamolin imeytyminen on täysin arvaamatonta. Suun kautta annosteltaessa valmistemuodon valinnalla voi olla keskeinen merkitys hoitomyöntyvyyden ja hoidon tehon kannalta.

Parasetamolin vaikutusmekanismeista

Parasetamoli on ollut käytössä yli sata vuotta. Pitkästä käyttökokemuksesta huolimatta sen kipua lievittävien ominaisuuksien täsmällinen mekanismi on epäselvä. Nykykäsityksen mukaan parasetamolilla on tulehduskipulääkkeiden tapaisia sekä perifeerisiä että sentraalisia vaikutuksia¹⁻³, ja to-

dennäköisesti osa sen vaikutuksesta välittyy serotoniniinijärjestelmän kautta^{4,5}. Lievässä kivussa parasetamoli voi riittää yksinään, ja kovemmassa kivussa parasetamolia käytetään peruskipulääkkeenä parantamaan saavutettua kivunlievitystä ja vähentämään opioidien tarvetta⁶⁻⁸.

Tulokset parasetamolin ja tulehduskipulääkkeiden yhdistämisestä kivun hoidossa ovat ristiriitaisia⁷. Mikäli parasetamoliin yhdistetään perinteinen molempia syklo-oksigenaasi-entsyymejä, COX-1 ja COX-2 estävä tulehduskipulääke, analgeettinen teho lisääntyy ja opioidien tarve vähenee vain noin 15 %⁹. Myös tehdyllä leikkauksella näyttää olevan merkitystä. Helsingiläisessä tutkimuksessa kivun lievitys parani kombinoimalla ketoprofeeni ja parasetamoli ortopedisessä kirurgiasa, mutta ei pehmytkudoskirurgiassa¹⁰.

Lisätutkimuksissa tulisi selvittää päästäisiinkö samaan tehoon nostamalla jomman kumman lääkkeen annosta, vai perustuuko parantunut teho todelliseen yhteisvaikutukseen. Lisätutkimuksia tarvitaan myös parasetamolin ja COX-2 salpaajien yhteiskäytöstä. Leikkausviillon ensivaiheessa ilmenevä kipu on nosiseptiivista. Tähän ensivaiheen kipuun ei saada tyydyttävää kivun lievitystä COX-2 salpauksella, vaan nosiseptiivisen kivun hoidossa COX-1 esto on tarpeellista. Kun kipu seuraavien tuntien aikana muuttuu inflammatoriseksi tulehduskivuksi ja COX-2 entsyymi indusoituu, COX-

2 salpaus on tehokas kivun ja inflammaation lievityksessä. Parasetamoli estää keskushermostossa COX-1-entsyymien toimintaa mutta ei juurikaan COX-2:a¹⁻³, joten tutkimukset, joissa selvitetään parasetamolien ja COX-2-painotteisten tulehduskipulääkkeiden yhdistämistä, ovat tervetulleita.

Parasetamolien farmakokinetiikasta

Parasetamolien farmakokinetiikka on lineaarinen kerta-annoksen jälkeen 2 grammaan asti ja toistuvan 4 g:n päivittäisen annoksen jälkeen ainakin 72 tunnin ajan¹¹. Kun terveiden vapaaehtoisten 64–91 kg painoisten miesten annosta suurennetaan 2 g:lla 6 tunnin välein (= 8 g/24 h), 13. annoksella saavutetaan matalammat veripitoisuudet kuin mitä farmakokineettiset mallit ennustavat. Gelotten¹¹ tutkimuksessa suun kautta annostuksella 1 g 6 tunnin välein parasetamolien huippupitoisuudet olivat 20 mg/l ja jäännöspitoisuudet keskimäärin 5 mg/l. Vasta annostuksella 2 g 6 tunnin välein jäännöspitoisuuksissa päästiin keskimäärin tasolle 10 mg/l, joka on tavoiteltu kipua lievittävä pitoisuus esimerkiksi nielurisaleikkauspotilailla¹². 2 g:n annoksen jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus oli 30 mg/l.

Parasetamolien perioperatiivisessa annostelussa olennaista on myös sopivan annosmuodon valinta. Parasetamolien imeytyminen peräpuikoista on arvaamatonta aikuisilla¹³ ja lapsilla¹⁴. Rektaalaisesti annostellun parasetamolien imeytyminen ei tasoiutu vaikka annostelua jatketaan säännöllisesti. Tämän takia parasetamolia ei tule käyttää rektaalisesti annettuna.

Parasetamoli imeytyy pääasiassa ohutsuolessa¹⁵. Perioperatiivisesti suuhun annetun parasetamolien imeytyminen on epävarmaa, koska kirurgia ja anestesia usein lamaavat mahan tyhjenemistä ohutsuolessa, ja oksentelu poistaa niellyn lääkkeen mahalaukusta¹⁶. Kokeellisissa töissä letkulla ohutsuolessa annettu parasetamoli imeytyy luotettavasti heti leikkauksen jälkeen, mutta niellyn lääkkeen hyötyosuus on epätydyttävä¹⁵.

Vapaaehtoisille tehdyissä tutkimuksissa suussa hajoavan parasetamolitabletin imeytymisen on osoitettu olevan nopeaa ja lähes täydellistä¹⁷. Dispergoituvan parasetamolitabletin farmakokinetiikkaa on tutkittu kuitenkin vain terveillä vapaaehtoisilla, eikä sen imeytymisestä leikkauspotilailla tiedetä. Omassa 15 aikuispotilaalla tekemässämme pilottitutkimuksessa annostelimme kaksi 500 mg nopeasti liukenevaa parasetamolitablettia suuhun heti mahakirurgisen leikkauksen ja yleisa-

nestesien jälkeen. Näillä potilailla lääkkeen imeytyminen oli hidasta ja määrältään vähäistä. Parasetamolien veripitoisuus jäi alle analgeettisen pitoisuuden (10 mg/l) kaikilla pelkästään suussa liukenevaa parasetamolia 1g:n saaneilla potilailla. Avoimeksi jäi, olisiko annoksen suurentaminen lineaarisen farmakokinetiikan mukaisesti tuottanut riittäviä pitoisuuksia. Käytäntö, jossa parasetamolia annetaan suun kautta esilääkityksen yhteydessä, vaatii vielä farmakokineettisiä ja -dynaamisia tutkimuksia, jotta parasetamolien teho ja turvallisuus näin käytettynä voidaan varmistaa.

Tämän hetkisen tiedon valossa ainut luotettava tapa saavuttaa riittävä parasetamolipitoisuus verenkierrossa on aloittaa hoito laskimovalmisteella. Kun parasetamoli annetaan laskimoinfuusiona, maksimipitoisuus verenkierrossa saavutetaan heti infuusion lopussa.

Parasetamolien maksatoksisuus

Parasetamoli metaboloidaan maksassa pääasiassa CYP 2E1 entsyymien välityksellä konjugoitumalla glukuronidiksi ja sulfaatiksi. Metaboliassa syntyy reaktiivista välimetaboliittia N-acetyl-p-benzoquinone-imine:ä (NAPQI). NAPQI sitoutuu ensisijaisesti maksan glutationiin ja erittyy sekä kysteiini- että merkaptuurikonjugaattina munuaisten kautta. Parasetamolista 2–3 % erittyy muuttumattomana ja 80–90 % erittyy glukuronidina ja sulfaattina. Pieni määrä erittyy kysteiini- ja merkaptuurikonjugaatteina. Mikäli maksan glutationivara-astot ovat pienet eikä sitä riitä NAPQI:n sitoutumiseen ja eritykseen, NAPQI voi aiheuttaa maksavaurion¹⁸.

Isoihin parasetamoliannoksiin (kerta-annos > 5 g ja riskipotilailla jo terapeuttisiin 1–2 g annoksiin) liittyy vakavien maksahaittavaikutusten vaara, joten riskipotilaille parasetamolien annostelun pitää olla varovaista tai sitä ei ole järkevää käyttää ollenkaan. Parasetamolien toksisuusriskiä lisää aliravitsemus, alkoholin liikakäyttö (CYP 2E1 induktio), hypovolemia sekä munuaisten ja maksan vajaatoiminta¹⁸.

Kun maksan toimintakyky, ravitsemus ja nesteytyminen ovat normaalit, kuten Gelotten¹¹ koehenkilöillä tekemässä tutkimuksessa, toksisen metaboliitin NAPQI määrä ei lisääntynyt vaikka parasetamoliannos nousi tasolta 4 g/24 h aina tasolle 8 g/24 h asti. Tämä selittyi toistetussa annostelussa ja annosten suurentuessa tapahtuneella glukuronisaation kiihtymisellä vaikka samaan aikaan maksan sulfaatiokyky ylittyikin. Osoittamatta on

kuinka kauan näin isoja annoksia voi jatkaa, mutta nykytiedon valossa annostelua pitää pienentää viimeistään 72 h tunnin hoidon jälkeen ja pitkäaikaishoidossa vuorokausiannos tulee rajata maksimissaan 2 g:aan.

Parasetamolin keskushermostopenetraatio

Osa parasetamolin akuuttia kipua lievittyvästä vaikutuksesta välittyy PGE₂:n selkäydintasolla tapahtuvan eston kautta. Tämän vaikutuksen kannalta lääkkeen pääsyllä keskushermostoon on keskeinen merkitys. Omassa tutkimuksessamme selvitimme laskimoon annetun parasetamoliannoksen 15 mg/kg kulkeutumista selkäydinnesteeseen ja totesimme, että parasetamoli kulkeutuu nopeasti ja isoina pitoisuuksina selkäydinnesteeseen¹⁹. Tämä nopea keskushermostopenetraatio selittää omalta osaltaan laskimoannostelulla saavutettavan hyvän analgeettisen tehon²⁰. Lisää tietoa tarvitaan muiden annostelumuotojen tuottamasta keskushermostopenetraatiosta.

Parasetamolin yhteisvaikutuksista

Yhdessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla on todettu pahoinvoinnin estoon käytettävien 5-HT₃-estäjien (setronit) estävän parasetamolin kipua lievittävän vaikutuksen. Tämä interaktio johtuu parasetamolin vaikutusmekanismista serotoniinijärjestelmän kautta⁵. Tietääksemme tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu leikkauspotilailla, joten lisätutkimuksia tarvitaan.

Toinen perioperatiivisesti merkittävä yhteisvaikutus on trombosyyttifunktion esto. Koska parasetamoli estää COX-1:stä, se huonontaa verihiihaleiden yhteen liimautumista pienessä määrin jo yksinään käytettynä²¹, ja kun parasetamolita annostellaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa, yhteisvaikutuksena trombosyyttifunktio huononee entisestään²². Tämä tulee huomioida ensiksikin niissä leikkauksissa, joissa verenvuodon riski on suuri, ja toisaalta niillä potilailla, joilla on joko synnynnäisiä tai hankittuja häiriöitä hyytymisjärjestelmässä.

Yhteenveto

Parasetamolilla on tulehduskipulääkkeiden kaltaisia sekä perifeerisiä että sentraalisia vaikutuksia, ja todennäköisesti osa vaikutuksesta välittyy serotoniinijärjestelmän kautta. Suun kaut-

ta otettu parasetamoli imeytyy ohutsuolesta, joten anestesian ja leikkauksen jälkeen sen imeytyminen on hidasta ja epätäydellistä. Peräpuikoista parasetamolin imeytyminen on täysin arvaamaton. Suoneen annettuna parasetamolin analgeettinen pitoisuus sekä verenkierrossa että keskushermostossa saavutetaan nopeasti, joten halutun tehon turvaamiseksi perioperatiivisessa hoidossa ensimmäinen annos tulisi antaa laskimoon. Parasetamolin käyttöön liittyy maksavaurion riski, joten hoidon turvallisuuden kannalta riskipotilaiden tunnistaminen on tärkeää, ja toisaalta isoja annoksia ei tule käyttää pitkiä aikoja. □

Lähteet:

1. Boudaud O, Aronoff DM, Richardson JH, ym. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7130–5.
2. Ayoub SS, Colville-Nash PR, Willoughby DA, ym. The involvement of a cyclooxygenase 1 gene-derived protein in the antinociceptive action of paracetamol in mice. *Eur J Pharmacol* 2006; 538: 57–65.
3. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemeermann C, ym. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11693–7.
4. Sandrini M, Pini LA, Vitale G. Differential involvement of central 5-HT_{1B} and 5-HT₃ receptor subtypes in the antinociceptive effect of paracetamol. *Inflamm Res* 2003; 52: 347–52.
5. Pickering G, Lorient MA, Libert F, ym. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 371–8.
6. Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 442–7.
7. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; 88: 199–214.
8. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005; 94: 505–13.
9. Kokki H, Purhonen S, Teräsvirta M, Ylönen P. Ketoprofen for add-on pain treatment to paracetamol in children during strabismus surgery. *Clin Drug Invest* 2004; 24: 237–44.
10. Hiller A, Meretoja O, Korpela R. The analgesic efficacy of acetaminophen, ketoprofen, or their combination for pediatric surgical patients having soft tissue or orthopedic procedures. *Anesth Analg* 2006; 102: 1365–71.
11. Gelotte CK, Auiler JF, Lynch JM, ym. Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 840–8.
12. Anderson BJ, Woollard GA, Holford NHG. Acetaminophen analgesia in children: placebo effect and pain resolution after tonsillectomy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 559–69.
13. Pettersson PH, Jakobsson J, Öwall A. Plasma concentrations following repeated rectal or intravenous administration of paracetamol after heart surgery. *Acta Anaesth Scand* 2006; 50: 673–7.
14. Anderson B. Comparing the efficacy of NSAIDs and paracetamol in children. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 201–17.
15. Kennedy JM, van Rij AM. Drug absorption from the small intestine on immediate postoperative patients. *Br J Anaesth* 2006; 97: 171–80.

16. van der Marel CD, van Lingen RA, Pluim MAL, ym. Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 82–90.
17. Pamol F Valmisteyhteenvedo. Lääkelaitos 2007. [WWW-dokumentti]. < <http://spc.nam.fi/indox/nam/html/nam/humspc/9/384789.shtml>> Osoite tarkistettu 23.5.2007
18. Gonzales FJ. The 2006 Bernard B. Brodie Award Lecture. *CYP 2E1. Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1–8.
19. Kumpulainen E, Kokki H, Halonen T, ym. Paracetamol (acetaminophen) penetrates readily into the cerebrospinal fluid of children after intravenous administration. *Pediatrics* 2007; 119: 766–71.
20. Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, ym. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 642–8.
21. Munsterhjelm E, Niemi TT, Syrjälä MT, ym. Propacetamol augments inhibition of platelet function by diclofenac in volunteers. *Br J Anaesth* 2003; 91: 357–62.
22. Munsterhjelm E, Munsterhjelm NM, Niemi TT, ym. Dose-dependent inhibition of platelet function by acetaminophen in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2005; 103: 712–7.

Merja Laisalmi

LT, el

Operatiiviset tukipalvelut ja tehohoito, Kuopion yliopistollinen sairaala, Kuopio

Susanna Broms

LL

Operatiiviset tukipalvelut ja tehohoito, Kuopion yliopistollinen sairaala, Kuopio

Hannu Kokki

LT, dosentti, el

Operatiiviset tukipalvelut ja tehohoito, Kuopion yliopistollinen sairaala, Farmakologian ja toksikologian laitos, Kuopion yliopisto,