

Parasetamoli – järki ja tunteet

Markku Pasanen ja Hannu Kokki

Vaikka parasetamolia annettiin ensimmäisen kerran potilaalle jo vuonna 1887 ja se on ollut yleisessä käytössä kivun ja kuumeen hoidossa vuodesta 1953, lääke ja sen käyttö on vilkkaan keskustelun ja tutkimuksen kohteena yhä edelleen. Anestesiologiassa ja tehohoidossa keskeisiä kysymyksiä ovat olleet parasetamolin analgeettinen teho, laskimoannostelun järkevyyt, turvallinen annostelu, maksahaitat ja järkevyyt käyttää parasetamolia yhdessä tulehduskipulääkkeiden kanssa. Tässä kirjoituksessa käsittelemme lyhyesti joitakin viime aikoina keskustelussa esillä olleita parasetamolin käyttöön liittyviä asioita.

Analgeettinen teho

Yksinään käytettynä parasetamoli tehoaa riittävästi vain lievään tai kohtalaiseen kipuun. Kovemmassa kivussa riittävinä annoksina parasetamoli vähentää muiden kipulääkkeiden tarvetta, parantaa saavutettua kivunlievitystä ja vähentää/lievittää kivunhoidon aiheuttamia haittavaikutuksia. Parasetamoli on usein järkevä lisä osana multimodaalista kivunhoitoa akuutissa kivunhoidossa. Eri kipumalleissa parasetamoli vähentää opioidien tarvetta 20–40 %.¹ Onko tämän suuruinen opioiditarpeen väheneminen parasetamolista maksetun hinnan väärtti – se on arvio, johon ei ole oikeaa vastausta. Kipua pitää kuitenkin hoitaa, eivätkä potilaat ole tyytyväisiä pelkällä opioidilla toteutettuun kivunhoitoon.

Parasetamolin puoliintumisaika on terapeuttisen annoksen jälkeen 2 tuntia, joten akuutissa kivunhoidossa annostelun pitää olla hoidon alussa riittävää, jotta analgeettinen pitoisuus saavutetaisiin ja se saataisiin ylläpidettyä. Akuutin kivun hoidossa parasetamolia kannattaa annostellaan alkuun 4 tunnin välein, ja tietoa 2 g aloitusannoksen tehosta ja turvallisuudesta karttuu jatkuvasti lisää.^{1,2}

Parasetamolin laskimoannostelu

Vaikka parasetamolin käyttö Suomessa on lisääntynyt hiljalleen, sitä käytetään meillä selvästi vähemmän kuin muissa pohjoismaissa. Parasetamolin lisääntynyt käyttö selittyy suun kautta otettavien valmisteiden kasvaneella kulutuksella. Valmistumassa olevan pro gradu -työn ja FIMEA:n lääkekulutusraporttien³ mukaan laskimoon annosteltavan parasetamolin käyttö on vakiintunut, eikä laskimovalmisteen käyttö siis ole enää lisääntynyt viimeisen kolmen vuoden aikana.

Parasetamolin kemia ei ole imeytymisen este. Suun kautta otetun parasetamolin imeytyminen on nopeaa ja täydellistä. Parasetamolia on markkinoillamme useana eri formulaationa: suppo, suussa hajoava tabletti, jauhe oraaliliuosta varten, oraalilisuspensio, poretabletti, suussa liukeneva tabletti ja depottabletti. Suun kautta otettavat valmisteet imeytyvät aina hyvin. Poretableteista parasetamoli imeytyy nopeammin kuin tavallisista tableteista. Parasetamolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan nieltynä 30–60 minuutissa ja suun limakalvolta 10–30 minuutin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Kaksikerrostabletilla saavutetaan sekä hyvä kivunlievityksen alku että ad 8 tuntia jatkuva kivunlievitys.⁴

Perioperatiivisesti anestesia, leikkaus, pahoinvointi/oksentelu ja makuuasento hidastavat lääkkeiden pääsyä mahalaukusta ohutsuoleen, joten annostelu suun kautta ei tuota riittäviä pitoisuuksia verenkiertoon. Postoperatiivisesti ensimmäinen/ensimmäiset annokset parasetamolia (ja muita kipulääkkeitä) kannattaa antaa laskimoon. Lasikimoannostelulla varmistetaan, että koko annettu lääke päätyy verenkiertoon.^{5,6} Maha-suolikanavan toivuttua hoitoa voidaan jatkaa suun kautta annettavilla valmisteilla.

Toksisuudesta

Parasetamolin sitoutuminen plasman proteiineihin on alle 50 %, joten tällä ominaisuudella ei ole kliinistä merkitystä, mutta parasetamolin erittyminen ja metabolia on tärkeää ymmärtää turvallisen käytön kannalta. Parasetamoli erittyy yli 90 %:sti virtsaan, josta noin $\frac{2}{3}$ glukuronidi- ja $\frac{1}{3}$ sulfaattikonjugaatteina. Alle 5 % kokonaiserytyksestä on kysteiniinikonjugaatteja. Pienempi osa (5 %) parasetamolista metaboloituu faasi I-entsyymien katalysoimana (CYP3A4, 1A2, 2C19, 2D6, 2E1, COX, myeloperoksidaasi), jolloin muodostuu reaktiivinen välimetaboliitti (N-asetyyli-bentsokinonimiini, NAPQI). Nykykäsityksen mukaan tämä toksinen metaboliitti, NAPQI, vastaa pääasiallisesti parasetamolin kudostoksisuudesta sitoutumalla solujen/kudosten makromolekyyleihin (aduktimuodostus). Toisin kuin aikaisemmin kirjallisuudessa on kuvattu, pääasiallisesti tästä bioaktivaatioreaktiosta ihmisen ja koe-eläinten maksassa vastaa CYP3A-entsyymijärjestelmä eikä CYP2E1. Hoitoannoksilla NAPQI konjugoituu nopeasti elimistön glutationin kanssa ja eliminoituu virtsassa kysteiini- ja merkaptuurihappokonjugaatteina. Alkoholi indusoi CYP2E1- ja CYP3A4-entyymejä maksassa ja suolessa. Näiden entsyymien merkitys kasvaa suurten parasetamoliannosten ja kroonisen käytön yhteydessä.⁷

Perusterveille, hyvässä ravitsemustilassa oleville potilaille lyhytaikaisessa käytössä akuutin kivunhoidossa isot parasetamoliannokset ovat turvallisia. Vaikeassa myrkytyksessä NAPQI:n muodostuminen/määrä on lisääntynyt ja elimistön omat suojamolekyylit on kulutettu loppuun. Huono ravitsemustila ja aikaisemmin mainittuja bioaktivaatioreaktioita indusoivat lääkkeet ja rohdokset (klotapiini, kofeiini, karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma) yhdessä kroonisen alkoholin käytön kanssa todennäköisesti lisäävät NAPQI:n muodostumista ja kudostoksisuuden riskiä.⁷⁻¹⁰

Ravitsemushäiriö, pitkäaikainen alkoholin käyttö ja iso parasetamoliannos on vaarallinen yhdistelmä. Pienet annokset alkoholia saattavat jopa suojata maksaa parasetamolin toksiselta vaikutukselta. Pitkäaikainen alkoholin käyttö paitsi aikaansaa parasetamolia metaboloivien entsyymien induktion, ennen kaikkea pienentää NAPQI:a neutraloivan glutationin varastoja.⁷

Pitkään ajateltiin, että varfariinia käyttävä potilas voisi käyttää parasetamolia ilman riskejä, mutta INR-arvo on aina järkevää kontrolloida kun aloittaa tai lopettaa minkä tahansa lääkehoidon varfariinia saavalla potilaalla. Suomalaiset myrkytystilastot ovat antaneet merkkejä kliinisesti tärkeästä metabolisesta interaktiosta varfariinin ja parasetamolin välillä. Molemmat aineet metaboloituvat CYP1A2-, CYP2C9- ja CYP3A4-välitteisesti. On mahdollista, että samanaikaisesti otettuna ne myös vaikuttaisivat CYP-välitteiseen metaboliaan; parasetamoli hidastaisi varfariinin metaboliaa.¹¹ Toisaalta, in vitro-tutkimukset ovat antaneet viitteitä, että bioaktivaatiotuotteena syntyvä NAPQI voisi suoraan inhiboida K-vitamiinin regeneraatiocykliä, eli vaikuttaa varfariinin kaltaisesti K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden muodostumiseen/aktivoitumiseen, ja sitä kautta vaikuttaa kohonneisiin INR-arvoihin. Säännöllinen parasetamolin käyttö nostaa INR-arvoa yhden yksikön verran: jos INR-arvo on 2,5, kahden viikon parasetamolin käytön jälkeen INR on 3,5.

Varovaisuus on aina järkevää kaikessa lääkehoidossa ja riskiryhmät pitää tunnistaa, mutta ylilyön- tejä pitää kuitenkin välttää, jotta sekavat päätökset eivät synnyttäisi hämmennystä käyttäjissä.¹²

Yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa

Tuoreen yleiskatsauksen¹³ ja sen jälkeen ilmestyneiden tutkimusten^{14,15} mukaan parasetamolin yhteiskäyttö tulehduskipulääkkeen kanssa näyttää tehostavan kivunhoidon tehoa. Vaikka leikkaustyyppillä voi olla merkitystä saavutettuun kivunhoidon tehostumiseen, myös White ja Kehlet suosittelivat tuoreessa Anesthesiologyssa ilmestyneessä pääkirjoituksessa parasetamolin ja tulehduskipulääkkeen yhteiskäyttöä leikkaustyyppistä huolimatta.¹⁶

Yhteenveto

Parasetamoli on edelleen kiehtova molekyyli ja selvitetävää riittää, kuten esimerkiksi, nostaako parasetamoli verenpainetta vai laskeeko se sitä.^{17,18}

Kivun ja kuumeen hoidossa parasetamolilla on oma vankka asemansa. Akuutin kivunhoidon aloituksessa parasetamolia pitää antaa riittävän isoina kerta-annoksina, ja koska eliminaation puoliintumisaika on vain 2 tuntia, toisen annoksen voi antaa neljän tunnin kuluttua. Perioperatiivisesti suun kautta annetut lääkkeet eivät imeydy luotettavasti, mutta heti kun potilas syö ja juo, parasetamolien voi antaa suun kautta ja laskimoannostelua ei ole järkevää jatkaa. Viimeisimmät sairaalatarjoukset viittaavat siihen, että laskimovalmisteiden hinnat olisivat laskussa, joten laskimovalmisteesta koituvat kustannukset tullevat vähenemään olennaisesti. □

Kirjallisuutta:

- Oscier CD, Milner QJ. Peri-operative use of paracetamol. *Anaesthesia*. 2009; 64: 65–72. Review.
- Gelotte CK, Auiler JF, Lynch JM, et al. Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 840–848.
- http://raportit.nam.fi/raportit/kulutus/kv_laakekulutus.pdf <haettu internetistä 20.3.2010>
- Kemppainen TP, Tuomilehto H, Kokki H, et al. Pain treatment and recovery after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2007 Aug; 117(8): 1434–8.
- Duggan ST, Scott LJ. Intravenous Paracetamol (Acetaminophen). *Drugs* 2009; 69: 101–113.
- Kennedy JM, van Rij AM. Drug absorption from the small intestine on immediate postoperative patients. *Br J Anaesth* 2006; 97: 171–180.
- Laine JE, Auriola S, Pasanen M, Juvonen RO. Acetaminophen bioactivation by human cytochrome P450 enzymes and animal microsomes. *Xenobiotica* 2009; 39: 11–21.
- Jickling G, Heino A, Ahmed SN. Acetaminophen toxicity with concomitant use of carbamazepine. *Epileptic Disord*. 2009; 11: 329–332.
- Wolf KK, Wood SG, Allard JL et al. Role of CYP3A and CYP2E1 in alcohol-mediated increases in acetaminophen hepatotoxicity: comparison of wild-type and Cyp2e1(-/-) mice. *Drug Metab Dispos*. 2007; 35: 1223–1231.
- Cheng J, Ma X, Krausz KW, Idle JR, Gonzalez FJ. Rifampicin-activated human pregnane X receptor and CYP3A4 induction enhance acetaminophen-induced toxicity. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37: 1611–1621.
- Launiainen T, Sajantila A, et al. Adverse interaction of warfarin and paracetamol: evidence from a post-mortem study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 97–103.
- Graham GG, Day RO, Graudins A, Mohamudally A. FDA proposals to limit the hepatotoxicity of paracetamol (acetaminophen): are they reasonable? *Inflammopharmacology*. 2010 Mar 7. [Epub ahead of print]
- Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain. *Anesth Analg*. 2010 Feb 8. [Epub ahead of print]
- Merry AF, Gibbs RD, Edwards J, et al. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2010; 104: 80–88.
- Salonen A, Silvola J, Kokki H. Does 1 or 2 g paracetamol added to ketoprofen enhance analgesia in adult tonsillectomy patients? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53: 1200–1206.
- White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology*. 2010; 112: 220–225. Review.
- de Maat MM, Tijssen TA, Brüggemann RJ, Ponsen HH. Paracetamol for intravenous use in medium- and intensive care patients: pharmacokinetics and tolerance. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Mar 19. [Epub ahead of print]
- Montgomery B. Does paracetamol cause hypertension? *BMJ*. 2008; 336: 1190–1191. Review.

Markku Pasanen
professori

farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto

Hannu Kokki

professori, ylilääkäri

anestesiologia ja tehohoito, Itä-Suomen yliopisto, KYS

hannu.kokki@kuh.fi