

Mitä nyt sydänpotilaalle kipulääkkeeksi?

- ▶ Tuore suomalaistutkimus osoittaa, että koksibien lisäksi muutkin tulehduskipulääkkeet kasvattavat sydäninfarktin ja muidenkin verenkiertoelinhaittojen vaaraa.
- ▶ Koksibien käytön kasvu taittui juuri näiden haittojen takia.
- ▶ Tilapäinen kipulääkitys ei tuota verenkiertoelimistön ongelmia niille, joilla riski on muutenkin pieni, mutta suuren riskin potilaiden kohdalla kipulääkkeen valintaan on paneuduttava.

Tuore, Suomen rekistereihin perustuva tutkimus kertoo, että koksibien ohella muutkin tulehduskipulääkkeet lisäävät sydäninfarktin vaaraa. Tutkimuksessa kipulääkkeiden käyttäjien infarktiriskiä verrattiin näitä lääkkeitä käyttämättömien riskiin (1). Löydös koskee paitsi koksibeja, myös perinteisiä, syklo-oksigenaasin (COX) eston suhteen ei-selektiivisiä sekä ns. puoliselektiivisiä tulehduskipulääkkeitä.

Tutkimus perustui poikkeuksellisen suureen aineistoon, jossa Stakesin hoitoilmoitusrekisteristä etsittiin vuosina 2000–2004 ensimmäisen sydäninfarktinsa saaneet henkilöt. Tapauksia löytyi 33 000. Heille poimittiin väestörekisteristä iän, sukupuolen ja asuinalueen mukaan vakioiden 138 000 verrokkiä. Tieto tulehduskipulääkityksen käytöstä haettiin Kelan reseptiedostosta.

Tulehduskipulääkkeen käyttö lisäsi ensi-infarktin vaaran keskimäärin 1,4-kertaiseksi 95 %:n luottamusvälin ollessa 1,33–1,48. Merkittävä havainto

oli, että riskin suureneminen liittyi kaikkiin tutkittuihin lääkeryhmiin niiden COX-eston selektiivisyydestä riippumatta. Yksikään mukana ollut lääkeaine ei suojannut infarktilta. Selektiivisimpiä eli koksibeja (rofekoksibi, selekoksibi, etorikoksibi, valdekoksibi) käyttäneillä riskisuhde oli 1,31 (1,13–1,50). Perinteisillä tulehduskipulääkkeillä (mm. ibuprofeeni, ketoprofeeni, diklofenaakki ja piroksikaami) riski oli keskimäärin 1,34 (1,26–1,43), ja puoliselektiivisiksi kutsutuilla (nimesulidi, meloksikaami, etodolaakki ja nabumetoni) 1,50 (1,32–1,71).

Muut infarktin lisääntyneeseen riskiin liittyvät tekijät otettiin analyysissa huomioon siinä määrin kuin niistä oli rekisteritietoa käytettävissä. Sairauksista huomioitiin mm. diabetes, reumasairaus, sepelvaltimotauti ja kohonnut verenpaine, ja muista lääkityksistä beetasalpaajien, statiinien, vaihdevuosi-hormonien ja klopidogreelin käyttö. Esimerkiksi tupakointi ja muut elintapatekijät jäivät kuitenkin vakiointien ulkopuolelle. Asetyylisalisyy-

lihapon (ASA) käyttöä ei myöskään voitu vakioida, koska sen ostot eivät kirjautu Kelan rekisteriin.

Kiinnostus ja epäilyt tulehduskipulääkkeiden ja verenkiertoelinsairastavuuden välisistä yhteyksistä heräsivät koksibien tultua markkinoille. Ensimmäiset havainnot näistä haitoista tehtiin mm. VIGOR- (2), APPROVe- (3) ja APC-tutkimuksissa (4). Äskettäin julkaistu meta-analyysi kokosi näiden ja muiden tätä ongelmaa selvitelleten satunnaistettujen tutkimusten havainnot (5). Sen mukaan kaikkien selektiivisten COX-estäjien käyttöön näytti liittyvän keskimäärin 1,4-kertainen sydän- ja verenkiertoelintapahtumien vaara, ja sydäninfarktin riski oli kaksinkertainen. Löydös liittyi myös suuriin ibuprofeeni- (800 mg x 3) ja diklofenaakkiannoksiin (75 mg x 2), mutta naprokseenista ei tällaista havaittu, kun annostus oli 500 mg x 2.

Lisäriski ei ole erityisen suuri

Suomalaistutkimuksen mukaan tulehduskipulääkkeiden käyttäjien suhteellinen riski sairastua infarktiin kasvoi vain hieman. Tupakointi ja muut perinteiset vaaratekijät, kuten kohonnut verenpaine, seerumin korkeat lipidiarvot, diabetes, korkea ikä ja sukurasitus, ovat edelleen selvästi tulehduskipulääkkeiden käyttöä merkittävämpiä sydäninfarktin riskitekijöitä.

Yksilötasolla tulehduskipulääkkeisiin liittyvä infarktivaara on melko vähäinen, ellei ole kyse muutenkin

suurella riskillä olevasta henkilöstä. Esimerkiksi 30-vuotiaan naisen, joka ei tupakoi ja jonka verenpaine ja lipidiarvot ovat normaalit, absoluuttinen riski sairastua 10 vuoden aikana infarktiin ei muuttune oleellisesti tulehduskipulääkityksen vuoksi. Sen sijaan absoluuttinen sairastumisvaara voi kasvaa merkittävästi, jos kyseessä on iäkkäämpi tupakoiva mies, jolla on useita muitakin sepelvaltimotaudin klassisia riskitekijöitä.

Edellä mainitun meta-analyysin mukaan tuhatta koksibien käyttäjää kohden ilmaantui vuodessa kolme ylimääräistä sydäntapahtumaa, lähinnä infarktia (5). Tutkijat kuitenkin arvioivat, että koksibien käytön lopettaminen kesken hoitokuurin on pienentänyt vaaraa verrattuna lääkkeen jatkuvan käytön riskeihin. Väestötasolla tällaiselakin vaaran kasvulla on merkitystä. Reseptillä saatavia tulehduskipulääkkeitä käyttää vuosittain noin miljoona suomalaista, ja käyttö on yleistä myös itsehoidossa. Suomi on edelleen korkean infarktisairastavuuden maa, vaikka sepelvaltimotaudin ilmaantuvuus onkin siirtynyt vanhempiin ikäryhmiin.

Mitä nyt kipulääkkeeksi?

Akuutit ja pitkäaikaiset kivut ovat vanhenevalla väestöllämme yleisiä. Kipulääkkeitä tullaan jatkossakin tarvitsemaan mm. erilaisiin tukielinten vaieluihin, päänsärkyyn, migreeniin, kuumautiskipuihin, leikkausten jälkitiloihin ja hammassärkyyn. Valtaosalla väestöstä näihin tiloihin voidaan edelleen käyttää myös tulehduskipulääkkeitä. Monisairaille ja verenkiertoelinten haittatapahtumille erityisen alttiina oleville ja ikääntyville sen sijaan on uuden tiedon valossa entistä vaikeampi valita turvallista lääkitystä.

Ongelmapotilaiden sydäninfarktirisikiä lisäävän kipulääkityksen piiriin tulivat siis nyt Suomesta julkaistun tutkimuksen perusteella koksibien lisäksi semiselektiivisten lääkkeiden ryhmä sekä kaikki perinteiset tulehduskipulääkkeet. Suomalaistutkimuksessa naprokseeni ei poikennut tässä muista perinteisistä lääkkeistä.

ASA sen sijaan vähentää infarktin ja muiden verisuoniston haittatapahtu-

mien vaaraa. ASA voisi sopia riskipotilaille etenkin tilapäisen tarpeen kipulääkkeeksi, mutta sillä on jo pieninä annoksina omat ongelmansa erityisesti maha-suolikanavan alueella. Parasetamoli ei ollut tutkimuksessa mukana, koska vain osa sitä sisältävistä lääkkeistä on meillä korvattavuuden piirissä. Se on mahan suhteen turvallinen, mutta sen käyttöön mahdollisesti liittyvästä verenkiertoelinhaittojen esiintyvyydestä ei ole riittävästi tutkimustietoa. Parasetamolin yliannostukseen liittyy tunnetusti hengenvaarallisten maksahaittojen mahdollisuus.

Tavanomaista kovempiin kipuihin soveltuvat riskipotilaille lähinnä parasetamolin ja kodeiinin yhdistelmä sekä tramadoli. Myös vahvojen opioidien käyttöä sopivina annoksina kannattaa edelleen harkita voimakkaiden kiputilojen hoidossa.

Kipulääkkeen valinnassa on tärkeää ottaa huomioon kivun syntytapa. Tulehduskipulääkkeiden tulehduksen vastaista vaikutusta ei tarvita kipuun, johon ei liity inflammaatiota. Tässä tilanteessa parasetamoli hoitaa kipua yhtä hyvin kuin perinteiset tulehduskipulääkkeet. Kroonisen kivun hoidossa voi tulla kyseeseen myös fysioterapia tai leikkaushoito akupunktiotakaan unohtamatta. Reumapotilas puolestaan voi hyötyä tulehduskipulääkkeitä enemmän varsinaisista reumalääkkeistä tai nivelensisäisistä kortikosteroideista.

Koksibien käyttöön tulee erityisesti suuren sydänriskin potilailla suhtautua varoen. Kyseiset valmisteet ovat teholtaan samanveroisia kuin muut tulehduskipulääkkeet, mutta hinnaltaan ne ovat vähintään kolme kertaa muita kalliimpia. Lisäksi niiden mm. munuaisiin kohdistuvat haittavaikutukset eivät poikkea perinteisistä tulehduskipulääkkeistä. Koksibien käyttöä on koko niiden käytössä olon ajan perusteltu COX-teoriaan perustuen paremmalla maha-suolikanavan turvallisuudella verrattuna perinteisiin tulehduskipulääkkeisiin. Koksibitutkimusten jälkianalyysit ovat kyseenalaistaneet tämänkin väitteen (6). Koksibien mahahaittoja on toistaiseksi analysoitu ja vertailtu vain harvoissa havainnoivissa tutkimuksissa. Tällaiset tutkimusasetelmat kuvastavat tilan-

ta silloin, kun lääkitystä annetaan myös sellaisille tavanomaisille potilasryhmille, jotka on tapana sulkea pois kliinistä lääketutkimuksista. Tähänastiset tulokset koksibien mahahaittoista ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia.

Kirjallisuutta

- 1 Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Grönroos JM, Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, Huupponen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*; DOI:10.1093/eurheartj/ehi053 (online 26.5.2006).
- 2 Bombardier C, Laine L, Reicin A ym. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- 3 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H ym. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- 4 Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA ym. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
- 5 Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JL, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
- 6 Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12 month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA* 2001;286:2398.

Arja Helin-Salmivaara

LL, yleislääketieteen erikoislääkäri
ylilääkäri, Lääkehoidon
kehittämiskeskus
arja.helin-salmivaara@rohto.fi

Timo Klaukka

LKT, tutkimusprofessori
terveystutkimuksen päällikkö
Kelan tutkimusosasto

Risto Vesalainen

dosentti, kardiologiaan erikoistuva
lääkäri
Tyks, sisätautien klinikka

Juhana E. Idänpään-Heikkilä

professori, pääsihteeri
CIOMS/WHO

Risto Huupponen

professori
Kuopion yliopisto, farmakologian ja
toksikologian laitos

Juha Grönroos

dosentti, ylilääkäri
Tyks, kirurgian ja ensiavun
tulosyksikkö

Arja Virtanen

VTT, erikoistutkija
Kelan tutkimusosasto