

Pirkko Paakkari ja Eija Kalso

Parasetamoli – laaja käyttö, entä näyttö?

Parasetamoli on yksi maailman yleisimmin käytetyistä kipulääkkeistä. Kipulääkkeiden näyttöön perustuvan tutkimuksen uranuurtajan ja kehittäjän, oxfordilaisen Andrew Mooren mukaan on erittäin piinallista, kun kaikkialla vallitseva tapa (parasetamolin käyttö) kohtaa selvästi epämiellyttävän totuuden (se ei tehoa).

Parasetamolia on suositeltu vuosikymmenien ajan ensisijaiseksi lääkkeeksi lähes minkä tahansa akuutin tai kroonisen kivun hoitoon. Sen etuina on pidetty maha- ja munuaishaittojen vähäisyyttä, haitallisten yhteisvaikutusten puuttumista ja edullista hintaa. Erityisesti tulehduskipulääkkeille allergisille, raskaana oleville, mahahaavapotilaille ja antitromboottisia lääkkeitä käyttäville se on ollut itsestään selvä vaihtoehto.

Parasetamoli tuli käyttöön kauan ennen kuin lääkkeitä edellytettiin tehon ja turvallisuuden vertailua muihin vastaaviin lääkkeisiin ja lumeseen. Vasta viime vuosina on voitu tehdä laajoja meta-analyyseja tutkimuksista, joissa on verrattu tulehduskipulääkkeiden, parasetamolin ja lumelääkkeen tehoa.

Australialainen satunnaistettu neljän viikon kaksoissokkoutettu tutkimus kyseenalaisti vuonna 2014 parasetamolin käytön alaselkäkipujen hoidossa ja osoitti, että lumeella saatiin aikaan sama teho kuin parasetamolilla (1). Samaan tulokseen päädyttiin seuraavana vuonna julkaistussa Machadon ym. (2) 1 800 selkäkipupotilaan meta-analyysissä sekä vuoden 2016 Cochrane-katsauksessa (3), jonka mukaan 4 g parasetamolia ei pisimmillään 12 viikon ajan käytettynä eronnut lumeesta tässä käyttöaiheessa.

Nivelrikon hoidossa tulos ei ole juuri parempi. Machadon ym. (2) meta-analyysin mukaan parasetamoli 3–4 g/vrk sai aikaan vain hyvin vähäistä, kliinisesti merkityksetöntä akuutin tai

kroonisen kivun lievitystä potilaan lonkan tai polven nivelrikossa. Bannuryn ym. meta-analyysiin (4) otettiin 137 satunnaistettua tutkimusta, joissa verrattiin eri tulehduskipulääkkeiden, parasetamolin, nivelensisäisten glukokortikoidi- tai hyaluronihappoinjektioiden tai vastaavilla tavoilla annetun lumeen tehoa polven nivelrikossa. Parasetamoli oli näistä hoidoista ainoa, joka ei lievittänyt kipua lumelääkettä tehokkaammin kolmen kuukauden seurannan aikana. Kuitenkin parasetamoli on Käypä hoito-suosituksen mukaan ensisijainen kipulääke nivelrikosta aiheutuvan kivun lievityksessä.

On ymmärrettävää, että etenkin tiloissa, joihin liittyy kudoksen tulehdusta, parasetamolin teho on heikompi kuin prostanoidien synteesiä estävien tulehduskipulääkkeiden teho. Parasetamolin analgeettinen vaikutusmekanismi on edelleen epäselvä, vaikka lukuisia vaikutustapoja on esitetty heikosta COX1:n ja COX2:n estosta kannabinoireseptorien stimulointiin ja estävien serotoniinivälitteisten ratojen aktivaatioon.

Usko parasetamolin hoitoannosten turvallisuuden on iskostunut meihin vähintään yhtä lujasti kuin usko sen tehoon. Myös tässä suhteessa voi olla uudelleenarvioinnin tarvetta. Parasetamolin 2–3 g ylittävät vuorokausiannokset suurentavat ylempään ruoansulatuskanavan verenvuodon riskiä (5,6), ja koska parasetamoli aiheutti tiheää verenvuotoa, sen annos 3 g/vrk pienensi hemoglobiinipitoisuutta saman verran kuin ibuprofeeni 1 200 mg/vrk (7). Myös muiden tulehduskipulääkkeiden käyttöön liitettyjen tuttuun haittojen, kuten verenpaineen nousun ja infarktien sekä munuaisten toiminnan heikkenemisen, on todettu lisääntyvän annossuhteessa parasetamolin käyttöön (8). Vielä ei ole tutkimuksia siitä, millä annoksilla näitä haittoja ei voisi esiintyä pitkäaikaiskäytössä. Poikkeavia maksa-arvoja

tavataan parasetamolia jatkuvasti käyttävillä neljä kertaa useammin kuin tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä (2). Terapeuttisia annoksia käytettäessä ALAT-arvojen suurentuminen on kuitenkin yleensä kliinisesti merkityksetöntä (alle 10 U/l) ja ohimenevää, useimmiten myös vaikka hoitoa jatketaan (9,10). Yhdysvaltalaisen arvion mukaan puolet parasetamolien yliannostuksista tapahtuu vahingossa ja johtuu usein eri valmisteiden yhteiskäytöstä sekä yrityksestä saada aikaan parempi kivunlievitys. Tahattomista yliannoksista 17 % johtaa maksavaurioon (11). Runsas alkoholinkäyttö ja aliravitsemus suurentavat maksavaurion riskiä.

Kivun hoito on yksilöllistä. Meta-analyysit eivät kerro koko totuutta, koska niihin katoaa tieto yksilöllisistä vasteista. Samainen Andrew Moore on myös osoittanut yksilötietoon perustuvassa meta-analyysissään, että esimerkiksi alaselkävivussa potilaat saavat etorikoksibista joko hyvän lievityksen tai eivät mitään lievitystä (12). Analyysissä havaittu ”heikompi teho” ei siis tarkoita, että parasetamoli lievittäisi kaikilla potilailla kipua vaihtoehtoja vähemmän, vaan sitä, että se lievittää kipua harvemmillä potilailla kuin tulehduskipulääkkeet.

Parasetamolien kanssa annettu kodeiini parantaa selvästi analgeettista vaikutusta. Näiden lääkkeiden vaikutusmekanismit ja haittavaikutukset ovat täysin erilaisia, joten yhdistelmäkäyttö on perusteltua varsinkin akuutin kivun hoidossa. Haittavaikutusten riski kasvaa pitkäaikaisessa käytössä.

Mikään lääke ei tehoa kaikille, ja parasetamolilla on paikkansa niiden hoidossa, joille se tehoaa kipuun. Satunnainen käyttö suositelluilla annoksilla on turvallista, tehoa kuumeeseen ja osalla potilaista lievittää myös kipua. Sen sijaan voi kysyä, kannattaako kivun hoitosuosituksissa säilyttää ainakaan ensisijaisena vaihtoehtona lääkettä, jonka teho on osoitettu suhteellisen vähäiseksi ja joka voi harvoin, mutta joskus jopa alle 4 g:n vuorokausiannoksina aiheuttaa vakavia maksahaittoja (13). Jos suosittelee parasetamolia jatkuvaan käyttöön, on hyvä tarkistaa hoidon teho esimerkiksi seuraamalla hoidon vaikutusta uneen ja toimintakykyyn, sillä mahdollisesti haitallisen lääkkeen käyttöä ei voi perustella sen antamalla lumevaikutuksella. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Williams CM, Maher CG, Latimer, ym. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1586–96.
2. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350. DOI: 10.1136/bmj.h1225.
3. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, ym. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. DOI: 10.1002/14651858.
4. Bannury RB, Schmid CH, Kent DM, ym. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:46–54.
5. Conzález-Pérez A, Rodríguez LA. Upper gastrointestinal complications among users of paracetamol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:297–303.
6. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, ym. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872–82.
7. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, ym. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1534–41.
8. Roberts E, Nunes VD, Buckner S, ym. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016;75:552–9.
9. Heard K, Green JL, Anderson V, ym. A randomized, placebo-controlled trial to determine the course of aminotransferase elevation during prolonged acetaminophen administration. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:39.
10. Kuffner EK, Temple AR, Cooper KM, ym. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2137–48.
11. Blieden M, Paramore LC, Shah D. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:341–8.
12. Moore RA, Moore OA, Derry S, ym. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2010;69:374–9.
13. Amar PJ, Schiff ER. Acetaminophen safety and hepatotoxicity – where do we go from here? *Expert Opin Drug Safety* 2007;6:341–55.



PIRKKO PAAKKARI, LKT,
asiantuntijalääkäri
Kustannus Oy Duodecim



EIJA KALSO, LKT, professori
Helsingin yliopiston lääketieteellinen
tiedekunta
ylilääkäri, Kipuklinikka, Hyks

SIDONNAISUUDET

Pirkko Paakkari: Ei sidonnaisuuksia
Eija Kalso: Apuraha (Signe ja Ane Gyllenbergin säätiö, Finska Läkaresällskapet EU FP7 GLORIA, NeuroPain TYH-hankeraha), luento-/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, Gruenenthal)