



Käypä hoito

Diasarja Tulehduskipulääkkeet

Perustuu 20.1.2009

päivitettyyn

Käypä hoito -suositukseen





Käypä hoito

Näytön varmuusaste

Käypä hoito -suosituksissa

Koodi	Näytön aste	Selitys
A	Vahva tutkimusnäyttö	Useita menetelmällisesti tasokkaita ¹ tutkimuksia, joiden tulokset samansuuntaiset
B	Kohtalainen tutkimusnäyttö	Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelvollisia ² tutkimuksia
C	Niukka tutkimusnäyttö	Ainakin yksi kelvollinen tieteellinen tutkimus
D	Ei tutkimusnäyttöä	Asiantuntijoiden tulkinta (paras arvio) tiedosta, joka ei täytä tutkimukseen perustuvia näytön vaatimuksia

¹ Menetelmällisesti tasokas = vahva tutkimusasetelma (kontrolloitu koeasetelma tai hyvä epidemiologinen tutkimus); tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

² Kelvollinen = täyttää vähimmäisvaatimukset tieteellisten menetelmien osalta; tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.



Käyttöehdot

Diaesitystä saa vapaasti hyödyntää terveydenhuollon julkishallinnon ja oppilaitosten koulutuksessa.

Esityksen sisältöä ei saa muuttaa.

Jos esitykseen sisällytetään muuta materiaalia, Käypä hoito -diapohjaa ei saa käyttää.





Keskeinen sanoma

- Kaikilla tulehduskipulääkkeillä, laadusta ja annoksesta riippumatta, saattaa olla haittavaikutuksia.
- Vakavista haitoista merkittävimpiä ovat ruoansulatuskanavan ja verenkiertoelimistön haitat.



Käypä hoito

Tulehduskipulääkkeiden käyttö lukuina

- Vuonna 2007 yli miljoona suomalaista käytti reseptillä saatavia tulehduskipulääkkeitä.
- Tulehduskipulääkkeisiin liittyvät haitat ovat yksi yleisimmistä sairaalahoitoa vaativista lääkehaitoista.



Vaikutusmekanismi

- Tulehduskipulääkkeet vähentävät arakidonihaposta syntyvien välittäjäaineiden prostanoidien synteesiä estämällä syklo-oksigenaasia (COX)
 - konstitutiivinen COX-1
 - indusoituva COX-2
- Lähes kaikki vähentävät sekä COX-1- että COX-2-entsyymien aktiivisuutta.
- Ns. selektiivisyys on suhteellista vaihdellen muun muassa käytetyn menetelmän mukaan.

COX-1/COX-2-selektiivisyys

- Vaikutukseltaan kohtalaisen COX-2-selektiivisiä, ns. COX-painotteisia, ovat
 - meloksikaami
 - etodolaakki
- COX-2-selektiiviset ns. koksibit:
 - etorikoksibi
 - parekoksibi
 - selekoksibi

Tulehduskipulääkkeiden yleisimmät haittavaikutukset

Taulukko 1

Haittavaikutus	Ilmaantuvuus
Vatsavaivat	10–30 % käyttäjistä
Oireileva mahahaava ja sairaalahoitoa vaativa ruoansulatuskanavan yläosan vuoto	3–5/1 000 käyttövuotta
Verenkiertoelimistöön kohdistuvat haitat (sydäninfarkti, aivoinfarkti)	1–4/1 000 käyttövuotta
Keskushermosto-oireet	2–5 % käyttäjistä*
Ihoreaktiot	2–5 % käyttäjistä
Turvotukset, verenpaineen nousu	1–9 % käyttäjistä
Merkittävät suolivauriot	3–4/1 000 käyttövuotta
Munuaisten vajaatoiminta	alle 1 promille käyttäjistä
Keuhkoputkien supistuminen	alle 1 promille käyttäjistä
Keuhkoputkien supistuminen astmaa sairastavilla	10–20 %
Muut keuhkomuutokset	alle 1 promille käyttäjistä
Verenkuvamuutokset	alle 1 promille käyttäjistä
Maksavaurio	alle 1 promille käyttäjistä
* Indometasiinilla suurempi	

Mahan ja pohjukaissuolen limakalvovauriot ja ulkus

- Noin kolmasosan ulkuskomplikaatioista ja -kuolemista on arvioitu liittyvän tulehduskipulääkkeiden käyttöön.
- Suomessa arvioidaan 150–200 henkilön menehtyvän vuosittain tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksiin, jotka kohdistuvat ruoansulatuskanavan yläosaan.



Limakalvovaurioiden kliininen kuva (1)

- Tulehduskipulääkehoidon alkuvaiheessa jopa 70–90 %:lle käyttäjistä kehittyy endoskooppisia ulkuksia.
 - Osa paranee lääkityksen jatkuessa limakalvon adaptaation seurauksena.
 - Kroonistuneita pinnallisia limakalvovaurioita jää 30–50 %:lle tulehduskipulääkkeiden pitkäaikaiskäyttäjistä.



Limakalvovaurioiden kliininen kuva (2)

- Komplikaatioita, kuten verenvuotoja tai puhkeamia, ilmenee yleensä noin 2–4 %:lla ulkuspotilaista.
 - Tulehduskipulääkkeen aiheuttama krooninen ulkus on usein oireeton tai vähäoireinen.
 - Yli puolella potilaista ulkuskomplikaatio ilmaantuu ilman edeltäviä dyspeptisiä tai vatsaoireita.



Tulehduskipulääkeulkuksen ja ulkuskomplikaation riskitekijät

Taulukko 2

- Ikä yli 65 vuotta
- Aikaisempi ulkus
- Glukokortikoidihoito
- Useamman kuin yhden tulehduskipulääkkeen samanaikainen käyttö
- Suuri päivittäinen tulehduskipulääkeannos
- Veren hyytymistä estävät lääkkeet: varfariini, klopidogreeli (verenvuotoriski)
- SSRI-tyyppiset masennuslääkkeet (verenvuotoriski)
- Yleiskuntoa heikentävät sairaudet
- Helikobakteeri-infektio

Katso myös taulukko 3





Käypä hoito

Ulkusriskin arviointi tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä

Taulukko 3

Riski	Riskitekijöiden lukumäärä ja luonne
Vähäinen	Ei riskitekijöitä
Kohtalainen	1–2 riskitekijää (ks. Taulukko 2)
Suuri	Yli 2 riskitekijää TAI yksikin seuraavista yhdessä tulehduskipulääkkeen kanssa ASA muu veren hyytymisen estäjä glukokortikoidi SSRI
Erittäin suuri	Aikaisemmin ulkusvuoto



Ulkuksen ehkäisy (1/3)

- Valitse vähiten haittaa aiheuttava tulehduskipulääke huomioiden potilaan aikaisemmat ja samanaikaiset sairaudet sekä niiden vaatima hoito.
- Ota huomioon myös samanaikainen tromboosiprofylaksi ASAlla ja itse tulehduskipulääkkeeseen liittyvä tromboosiriski.



Tromboosiprofylaksia

- Profylaksiassa alle 100 mg:n ASA-annos, koska ulkusvuotovaara lisääntyy annoksen suurentuessa **A** .
- Pieniannoksinen ASA yhdessä muun tulehduskipulääkkeen kanssa saattaa lisätä ruoansulatuskanavan vuotoriskin kaksinkertaiseksi **C** .
- Pieniannoksinen ASA yhdessä protonipumpun estäjän kanssa on ruoansulatuskanavan kannalta turvallisempi kuin klopidogreeli potilailla, joilla on aikaisemmin ollut ASA-hoidon aiheuttama ulkusvuoto.

Ulkuksen ehkäisy (2/3)

- Sekä COX-2-painotteisten että COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä esiintyy ilmeisesti vähemmän oireisia ulkuksia ja COX-2-selektiivisiä käytettäessä myös vähemmän endoskooppisia ulkuksia ja vakavia ulkus-komplikaatioita kuin ei-selektiivisiä valmisteita käytettäessä **B** .
- Samanaikainen pieniannoksinen ASA-lääkitys vähentää COX-2-selektiivisten tulehdus-kipulääkkeiden turvallisuutta ruoansulatuskanavan osalta epäselektiivisten tasolle **A** .



Ulkuksen ehkäisy (3/3)

- Histamiini2-reseptorin antagonistin (H-2-RA), protonipumpun estäjän (PPI) tai misoprostolin samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeen kanssa vähentää endoskooppisia ulkuksia ja PPI myös oireisia ulkuksia.
- Samanaikainen PPI tai misoprostoli tulehduskipulääkkeen kanssa vähentää ilmeisesti endoskooppisia ulkuksia paremmin kuin H-2-RA ^B .



Suuren ja erittäin suuren riskin potilaat

- Aikaisemmin ulkusvuodon sairastaneille COX-2-selektiivinen lääke protonipumpun estäjän kanssa, mikäli tulehduskipulääkitys on välttämätön.
- Helikobakteeri-infektion seulontaa ja hoitoa suositellaan atrofisen gastriitin kehittymisen välttämiseksi suuren ulkusriskin potilaille ennen pysyvän ASA-hoidon aloittamista.



Käypä hoito

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön mahdollisesti liittyviä suolivaurioita

Taulukko 5

Ohutsuoli	Paksusuoli
Tulehduskipulääke-enteropatia	Epäspesifinen koliitti
Verenvuoto	Eosinofiilinen koliitti
Valkuaisvuoto	Pseudomembranoottinen koliitti
Puhkeama	Kollageenikoliitti
Kalvomaiset striktuurat	Epäspesifiset ulseraatiot, puhkeama, verenvuoto Aikaisemman koolonsairauden komplikaatio Divertikkelin puhkeama, -fisteli ja vuoto Kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien aktivoituminen





Verenkiertoelimistöön kohdistuvat haitat

- Verihiutaleiden aggregaation esto ja verenvuotoajan pidenttymys.
- Tromboembolisten komplikaatioiden riski COX-2-selektiivisillä kaksinkertainen ^A, epäselektiivisillä 1,5-kertainen ^A.
- Verenpaineen nousu
 - Ei etorikoksibia, jos verenpaine yli 140/90 mmHg!
 - Verenpainelääkityksen tehon heikkeneminen!
- Perifeeriset turvotukset ja sydämen vajaatoiminnan paheminen.
- Ibuprofeeni vasta ASA:n annon jälkeen.



Munuaishaitat

– Riskitekijöitä:

- kiertävän veren tilavuuden vaje (kuivuminen, oksentelu, ripuli, kuume)
- muut sairaudet (hypertensio, diabetes, sydämen vajaatoiminta, ateroskleroosi, maksakirroosi)
- munuaissairaus
- muu lääkehoito (diureetit, ACE-estäjät, AT-salpaajat, aminoglykosidit)
- korkea ikä



Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset

- Mahdollisia kaikilla:
 - diklofenaakki
 - naprokseeni
 - piroksikaami
 - meloksikaami
 - ibuprofeeni
 - myös COX-2-selektiiviset





Keuhkoputkien supistuminen ja yliherkkyyssreaktiot

- Noin 10–20 %:lle astmaa sairastavista eriasteinen keuhkoputkien supistumisreaktio.
- Osa kipulääkkeille herkistä sietää meloksikaamia, selekoksibia tai etorikoksibia, useimmat parasetamolia.
- Vakavan yliherkkyyssreaktion saaneen on syytä varoa kaikkia tulehduskipulääkkeitä.

Euroopan lääkearviointiviraston vuonna 2005 antama suositus COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden käytöstä potilailla, jotka kuuluvat kardiovaskulaarihaittojen riskiryhmään [133]

Taulukko 6

Potilaat, joilla on iskeeminen sydänsairaus, aivoverisuonten sairaus tai ääreisvaltimoiden sairaus (ASO), eivät saa käyttää COX-2-selektiivisiä tulehduskipulääkkeitä.

Niitä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on sydänsairauksien riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine, suuri kolesterolipitoisuus, diabetes, tai jotka tupakoivat.

Hoidon tulee olla mahdollisimman lyhytkestoinen, ja siinä tulee käyttää pienimpiä tehokkaita annoksia.

Tulehduskipulääkkeen valinta potilaan riskitekijöiden mukaan

Taulukko 7

	Ulkusvuotoriski		
	Pieni	Kohtalainen ¹	Suuri ²
Pieni verenkiertoelimistön sairauksien riski	Epäselektiivinen tulehduskipulääke	Epäselektiivinen tulehduskipulääke + PPI (tai misoprostoli) COX-2-painotteinen tulehduskipulääke ³ COX-2-selektiivinen tulehduskipulääke ³	Analgeetti valitaan muista lääkeryhmistä
Verenkiertoelimistön sairaus tai niiden riskitekijöitä ⁴	Naprokseeni ⁵	Jos tulehduskipulääke on välttämätön, naprokseeni + PPI	Analgeetti valitaan muista lääkeryhmistä ASAn käytön yhteydessä myös PPI
	COX-2-selektiiviset ovat vasta-aiheisia potilailla, joilla verenkiertoelimistön sairaus Käyttö on rajoitettu potilailla, joilla riskitekijöitä		

¹ Potilaalla on jokin seuraavista riskitekijöistä, mutta ei ulkusvuotoa: ikä yli 65 vuotta, aikaisemmin sairastettu ulkus, glukokortikoidihoito, antikoagulaatiohoito, SSRI-lääkitys, useamman kuin yhden tulehduskipulääkkeen samanaikainen käyttö (huom. ASA), suuri päivittäinen tulehduskipulääkeannos.

² Potilaalla on ollut tulehduskipulääkitykseen liittynyt ruoansulatuskanavan verenvuoto tai potilaalla on useita ulkusvuodon riskitekijöitä.

³ COX-2-painotteisia ovat meloksikaami ja etodolaakki ja COX-2-selektiivisiä selekoksibi ja etorikoksibi.

⁴ Kohonnut verenpaine, suuri kolesteroliarvo, diabetes, tupakointi.

⁵ Suojaksi PPI (protonipumpun estäjä), jos potilas käyttää myös ASAA.





Tulehduskipulääkkeen käytön periaatteet

- Tulehduskipulääkkeiden käytön tärkeimmät aiheet ovat tuki- ja liikuntaelinsairaudet, vammat, kuukautiskivut ja leikkauksenjälkeisen kivun hoito.
- Lääkitystä harkittaessa on ensisijaista miettiä, onko kivun hoidoksi määrättävä kokonaan muuta kuin tulehduskipulääkettä.
- Kaikkien tulehduskipulääkkeiden annoksen lisääminen suurentaa selvästi riskejä.
- Tulehduskipulääke suositellaan otettavaksi suun kautta.

Tulehduskipulääkkeen valinta

- Harkitse vaihtoehtoista kipulääkitystä.
- Arvioi riskit erityisesti ruoansulatuskanavan sekä sydän- ja verisuonisairauksien suhteen; pyri valitsemaan turvallisin lääkevaihtoehto tai käytä suojalääkitystä.
- Selvitä muiden haittojen riskit ja lääkkeiden yhteisvaikutuksen mahdollisuus.
- Valitse valmiste, jonka vaikutus sopii ajallisesti ja määrällisesti potilaan oireisiin:
 - pitkävaikutteiset lääkekuureihin
 - lyhytvaikutteiset jatkuvassa käytössä

Tulehduskipulääkkeen valinta

- Mieti hoitokustannuksia.
- Huolehdi, että potilas saa tietoa käyttämänsä lääkkeen ominaisuuksista, haittavaikutuksista ja niiden edellyttämistä toimenpiteistä. Varmistu, että potilas osaa oikean annostelun ja ymmärtää, mihin oireisiin lääkitys vaikuttaa.



Käypä hoito

Duodecimin, Suomen Gastroenterologia-yhdistys ry:n ja Suomen Reumatologisen yhdistyksen asettama työryhmä

Puheenjohtaja:

Anna-Liisa Karvonen, dosentti, TAYS ja TaY

Jäsenet:

Markku Hakala, professori, TaY ja Reumasäätiön sairaala

Arja Helin-Salmivaara, LT, TY (Käypä hoito -toimittaja)

Hannu Kankaanranta, dosentti, Seinäjoen keskussairaala ja TaY

Eero Kivilaakso, professori, HYKS

Ilkka Kunnamo, LKT, Saarijärven-Karstulan seudun terveystakeskus (Käypä hoito -toimittaja)

Juhani Lehtola, professori (h.c.), Oulu

Jukka Martio, dosentti, Reumasäätiön sairaala

Diojen ulkoasu 31.5.2009 Tuula Paajanen,
diojen stilisointi 14.10.2011 Marjo Lepistö

