

Tulehduskipulääkkeet ja naisen hedelmällisyys

Vedran Stefanovic ja Aila Tiitinen

Jatkuva tulehduskipulääkitys voi alentaa naisen todennäköisyyttä tulla raskaaksi

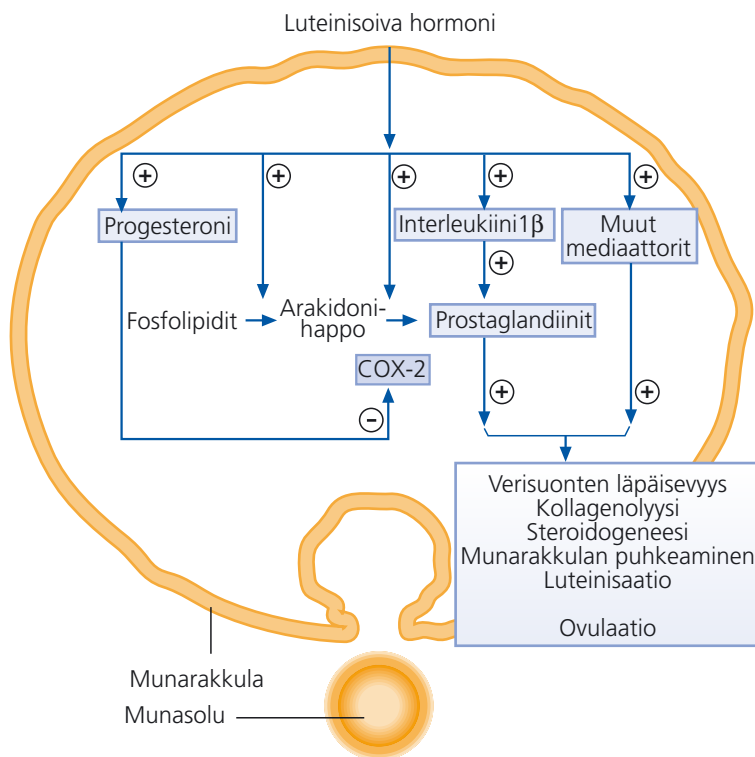
Lapsettomuusongelmien määrän oletetaan lisääntyneen samalla, kun lasten hankinta on siirtynyt myöhemmälle iälle. Naisen yleissairaudet ja myös niihin käytetty lääkitys vaikuttavat hedelmällisyyteen (Anttila 2002). Tulehduskipulääkkeiden käyttö on lisääntynyt todennäköisesti myös hedelmällisessä iässä olevien naisten keskuudessa. 1990-luvun lopulla jopa 7 % suomalaisista käytti päivittäin jotakin tulehduskipulääkettä.

Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismi perustuu prostaglandiineja syntetisoivan syklo-oksigenaasientsyymin (COX) aktiivisuuden esitoon. Elimistöstä on löydetty kaksi erilaista syklo-oksigenaasi-isoentsyymiä. COX-1:tä (»house-keeping») esiintyy kaikissa kudoksissa, ja tämä isoentsyymi säätelee useita prostaglandiinien vaikutuksia. COX-2 indusoituu tulehdusprosessin yhteydessä. Tämän isoentsyymin määrää lisäävät esimerkiksi tulehduksen välittäjäaineet. Aikaisemmin oletettiin, että COX-2-isoentsyymiä esiintyy vain tulehduksessa, mutta nykyään tiedetään, että sitä ilmentyy myös fysiologisesti monissa kudoksissa, mm. munasarjassa ja kohdussa. Vanhat tulehduskipulääkkeet estävät molempia COX-isoentsyymejä, mutta uudemmat koksibit (rofekoksibi, selekoksibi) ovat COX-2-selektiivisiä. Niiden suosio on kasvanut oletettujen vähäisempien maha-suolikanavan haittavaikutuksien vuoksi.

Prostaglandiinit ovat tärkeitä ovulaation, hedelmöittymisen ja raskauden fysiologiassa (Matsumoto ym. 2001). Vasoaktiivisten ja mitogeenisten ominaisuuksiensa vuoksi niillä oletetaan

olevan keskeinen rooli munarakkulan kypsymisessä ja ovulaatiossa. Kypsymisvaiheen jälkeen prostaglandiinien tuotanto kiihtyy preovulaatiovaiheessa, ja pitoisuudet ovat huipussaan ovulaatiohetkellä.

Lapsettomuuden tärkeimpiä syitä ovat munarakkulan kypsymiseen ja ovulaatioon liittyvät häiriöt (Rutanen 1999). Ovulaation molekulaarisia mekanismeja ei edelleenkään tunneta tarkasti, mutta reaktio muistuttaa biokemiallisesti akuuttia tulehdusreaktiota (Espey 1994). Munarakkulan kypsymisen ja munasolun irtoamisen säätely on monimutkainen ketju, johon osallistuvat mm. steroidit, happiradikaalit, kasvutekijät, sytokiinit ja hermoston välittäjäaineet. Yksinkertaistaen prostaglandiinien oletetaan toimivan seuraavasti: ne indusoivat munarakkulan seinämässä plasminogeenin aktivaattorin, joka muuttaa munarakkulassa olevan plasminogeenin plasmiiniksi ja indusoi kollagenaaseja, jolloin seinämä rikkoutuu proteolyytisesti (Rutanen 1999) (kuva). Muutama päivä myöhemmin hedelmöitynyt munasolu implantoituu. Implantaation edellytys on endometriumien lisääntynyt permeabiliteetti. Eläinkokeiden perusteella COX-2-isoentsyymin ekspressio kohdun limakalvosta on jopa kriittinen tapahtuma blastokystan implantaatiovaiheessa. Hiiret, joilla on COX-2-geenin deleetio, ovat hedelmättömiä, pääosin implantaatiohäiriöiden takia (Lim ym. 1997). Eläinkokeiden perusteella vaikuttaa siltä, että COX-1-isoentsyymillä ei ole merkittävää roolia edellä mainituissa tapahtumissa.



Kuva. Prostaglandiinin osuus ovulatorisessa munarakkulassa. COX-2-entsyymin estäminen vähentää arakidoni-hapon muuttumista prostaglandiineiksi.

Eläinkokeissa suuret indometasiiniannokset ovat vähentäneet prostaglandiinin tuotantoa ja samalla estäneet ovulaation (Murdoch ja Cavender 1996). Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että prostaglandiinisynteesin estäjät voivat inhiboida ovulaatiota myös ihmisellä (O'Grady ym. 1972, Akil ym. 1996, Smith ym. 1996). Indometasiini saattaa aiheuttaa ns. LUF-oireyhtymän (luteinized unruptured follicle syndrome). Tämä tuli esiin, kun munarakkulan kasvua ja puhkeamista seurattiin kaikututkimuksilla (Killick ja Elstein 1987). Estradioli- ja progesteronipitoisuuksissa sen sijaan havaittiin vain vähäisiä muutoksia. Tämä havainnon perusteella ajateltiin jopa, että tulehduskipulääkkeitä voitaisiin käyttää raskauden ehkäisyyn. Asiaa koskevia tutkimuksia ei kuitenkaan ole julkaistu. Terveillä naisilla tehdyssä tutkimuksessa päivittäisen 1 800 mg:n annoksen asetyylisalisyylihappoa ei todettu estävän ovulaatiota (Chaudhuri ja Elder 1976).

Viime aikoina on tutkittu COX-2:n selektiivisen eston vaikutusta ovulaatioon (Pall ym. 2001). Satunnaistettu kaksoissokkotutkimus osoitti ovulaation myöhästyneen merkitsevästi terveillä naisilla, jotka saivat rofekoksibia 25 mg/vrk yhdeksän päivän ajan sen jälkeen, kun kaikututkimuksessa oli todettu yli 14 mm:n kokoinen kasvava munarakkula. Lumeryhmässä munarakkulan puhkeaminen todettiin 36 tunnin kuluessa luteinisoivan hormonin pitoisuushuipun jälkeen kaikilla naisilla. Tutkijoiden pohdinnan mukaan myöhästyneeseen ovulaatioon liittyy munasolun kypsymisen ja vapautumisen asynkronia. Hedelmöitymiskykyisen munasolun elinikä on noin 24 tuntia; »yli-ikäisessä» munasolussa on jo tapahtunut degeneratiivisia muutoksia, ja näin ollen normaali hedelmöityminen ei ehkä ole mahdollinen.

Tiedot tulehduskipulääkkeiden vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen perustuvat lähinnä tapauselostuksiin (Mendonca ym. 2000). Raport-

teissa on epäilty indometasiinin, diklofenaakin, naprokseenin ja piroksikaamin aiheuttaneen hedelmättömyyttä nivelreumaa tai nivelrikkoa sairastaville naisille. Mekanismit on arvioitu LUF-oireyhtymää. Kun selittämätöntä lapsettomuutta kärsivät potilaat ovat lopettaneet tulehduskipulääkkeen käytön, he ovat tulleet spontaanisti raskaaksi muutaman kuukauden kuluessa. Tulehduskipulääkkeiden ovulaatioon ja hedelmällisyyteen kohdistuva haitallinen vaikutus on todennäköisesti riippuvainen sekä annoksesta että lääkeaineesta.

Ovulaation, fertilisaation ja implantaation molekylaariset mekanismit tunnetaan edelleen huonosti. Vaikka edellä mainitut tutkimukset ja

tapausselostukset osoittavat selkeästi mahdollisen syy-yhteyden tulehduskipulääkkeiden käytön ja heikentyneen hedelmällisyyden välillä, ovat molekyyllitason mekanismit vielä vailla selitystä. Kaikkien raskautta suunnittelevien on syytä välttää tulehduskipulääkkeen turhaa käyttöä. Jos jatkuva käyttö on ollut tarpeen kroonisen sairauden vuoksi, tulisi ainakin pohtia, voidaanko lääkitys väliaikaisesti lopettaa tai vaihtaa käytössä oleva lääkitys johonkin hedelmällisyyden kannalta turvallisempaan vaihtoehtoon (Norman 2001). Normaalin ovulatorisen kierron tiedetään käynnistyvän heti lääkityksen lopettamisen jälkeen.

VEDRAN STEFANOVIC, LKT, erikoislääkäri
vedran.stefanovic@hus.fi

AILA TIITINEN, dosentti, osastonylilääkäri

HYKS:n naistenklinikka

PL 140, 00029 HUS

Kirjallisuutta

- Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br J Rheumatol* 1996;35:76–8.
- Anttila L. Lapsettomuuden ennaltaehkäisy. *Duodecim* 2002;118:527–30.
- Chaudhuri G, Elder MG. Lack of evidence for inhibition of ovulation by aspirin in women. *Prostaglandins* 1976;2:727–5.
- Espey LL. Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammation reaction. *Biol Reprod* 1994;50:233–8.
- Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril* 1987;47:773–7.
- Lim H, Paria BC, Das SK, ym. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 1997;91:197–208.
- Matsumoto H, Ma W, Smalley W. Diversification of cyclo-oxygenase-2-derived prostaglandins in ovulation and implantation. *Biol Reprod* 2001;64:1557–65.
- Mendonca LLF, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, ym. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 2000;39:880–2.
- Murdoch WJ, Cavender JL. Effect of indomethacin on the vascular architecture of preovulatory ovine follicles: possible implication in the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril* 1989;51:153–5.
- Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* 2001;358:1287–8.
- O'Grady JP, Caldwell BV, Auletta FJ, Speroff L. The effects of an inhibitor of prostaglandin synthesis (indomethacin) on ovulation, pregnancy and pseudopregnancy in the rabbit. *Prostaglandins* 1972;1:97–106.
- Pall M, Fridén BE, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod* 2001;16:1323–8.
- Rutanen E-M. Munasarja – alati muuttuva elin. *Duodecim* 1999;115:2091–101.
- Smith G, Roberts R, Hall C, ym. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1996;35:458–62.