

Ville Männistö ja Fredrik Åberg

## Maksasairaahan potilaan kipulääkitys

Kipulääkityksen valinta maksasairaahan yhteydessä on vaativaa. Moni kipulääke metaboloituu maksan kautta ja saattaa aiheuttaa merkittäviä haittavaikutuksia. Jos potilaalla ei kuitenkaan ole akuuttia maksavauriota ja maksasairaus on kompensaatiossa, voidaan valtaosaa kipulääkkeistä käyttää ainakin lyhytaikaisesti. Parasetamolien käyttöä varotaan monesti turhaan, sillä sen käyttö pienennettyinä annoksina on yleensä turvallista, mikäli maksasairaus ei ole merkittävää eikä potilas käytä liikaa alkoholia tai kärsi aliravitsemuksesta. Sen sijaan tulehduskipulääkkeitä tulisi välttää muun muassa munuaisvaurion uhan ja verenvuotoriskin takia. Myös opioideja tulisi välttää tai käyttää pieninä annoksina harvoin annosvälein enkefalopatiariskin takia. Neuropaattisen kivun hyviä hoitovaihtoehtoja ovat trisykliset masennuslääkkeet, pregabaliini ja gabapentiini.

Maksakirroosi on yleistynyt sairastavuuden ja kuolleisuuden syy (1,2). Suomessa kuolleisuus maksasairauksiin on Euroopan suurimpia (2). Ulkomaalaisissa ruumiinavausaineistoissa maksakirroosin yleisyys on ollut jopa (5–)10 % (3). Tauti todetaan usein vasta pitkälle edenneenä, ja sen yleisimmät syyt ovat alkoholinkäyttö, alkoholiin liittymätön rasvamaksatauti (NAFLD), hepatiitit B ja C sekä autoimmuunimaksasairaudet. Usein kyse on myös edellä mainittujen yhdistelmistä (4).

Lääkeaineenvaihdunta (lääkeainemetabolia) muuttuu maksasairaahan edetessä, erityisesti dekompensoituneen kirroosin yhteydessä. Kun maksasairaus on oireeton eikä potilaalla ole merkittävää maksan toimintahäiriötä eli maksasairaus on kompensaatiossa (Child–Pughin luokka A), myös lääkeaineenvaihdunta on melko samankaltaista kuin terveillä (TAULUKKO 1) (5,6). Kirroottinen maksa ei myöskään yleensä ole tervettä herkempi lääkkeiden haittoille, mutta toksisuustilanteissa seuraukset voivat olla vakavampia, jos maksan toipumiskyky on huono (5).

Maksan vajaatoiminnasta tai kirroosista kärsivän potilaan kipulääkityksestä ei ole hoito-

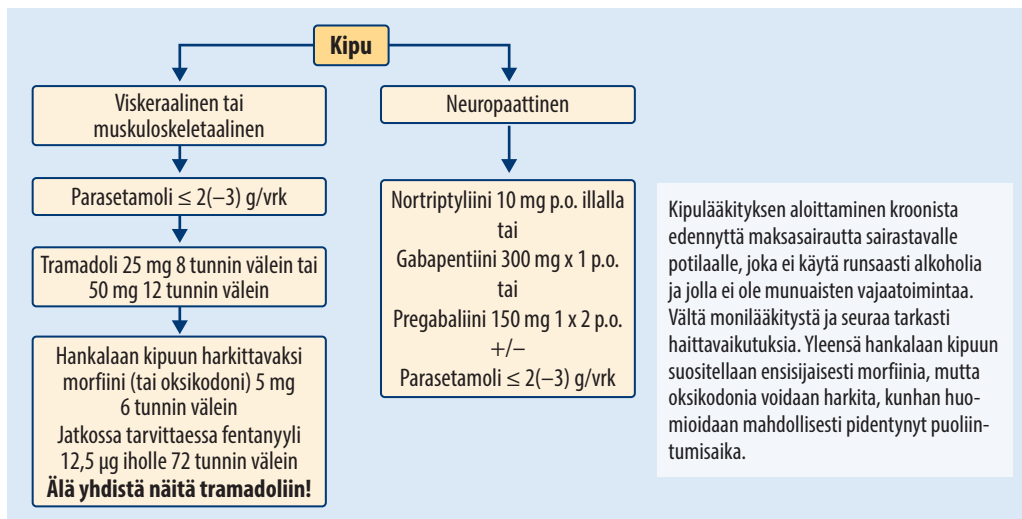
suosituksia. Lääkityspohdintaa tarvitaan usein, sillä maksasairauksiin saattaa tavallisten kipujen lisäksi liittyä esimerkiksi askiteksesta tai kookaasta maksasta johtuvia vatsa- ja alaselkäkipuja. Peräti 30–79 %:lla loppuvaiheen maksasairautta sairastavista on kipuja (7). Kipulääkkeet

**TAULUKKO 1.** Muokattu Child–Pughin luokitus maksasairaahan vaikeuden arvioimiseksi (5). Luokituksella on yhteys potilaan ennusteeseen.

| Arvioitava tekijä             | Pisteet       |                                       |                                                |
|-------------------------------|---------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|
|                               | 1             | 2                                     | 3                                              |
| Askiteksen määrä              | Ei            | Vähäinen, hallittavissa lääkityksellä | Kohtalainen tai runsas, huonosti hallittavissa |
| Bilirubiinipitoisuus (μmol/l) | < 34          | 34–50                                 | > 50                                           |
| Albumiinipitoisuus (g/l)      | > 35          | 28–35                                 | < 28                                           |
| Tromboplastiini-aika %/INR    | > 60<br>< 1,7 | 30–60<br>1,7–2,3                      | < 30<br>> 2,3                                  |
| Enkefalopatia                 | Ei            | Aste 1–2 (lievä)                      | Aste 3–4 (kohtalainen tai vaikea)              |

5–6 pistettä: luokka A, kompensaatiossa oleva maksasairaus  
7–9 pistettä: luokka B, merkittävä maksan toiminnan heikkeneminen

10–15 pistettä: luokka C, dekompensoitiossa oleva maksasairaus



**KUVA.** Maksasairaahan potilaan kipulääkityksen aloittaminen (3,5,8).  
p.o. = suun kautta

voivat aiheuttaa merkittäviä ongelmia, kuten maksaperäistä enkefalopatiaa, hepatorenaalisen oireyhtymän ja ruuansulatuskanavan vuotoja, jotka huonontavat potilaan vointia ja lisäävät kuolemanriskiä.

Tutkimustietoa lääkevaikutuksista maksasairauksien yhteydessä on vähän, joten suositukset pohjautuvat lähinnä asiantuntijankokemuksiin. **KUVA**SSA esitetään maksasairaahan potilaan kipulääkityksen aloittaminen (3,5,8).

## Maksasairauden vaikutus lääkeaineenvaihduntaan

Maksan kyky poistaa lääkeaineita ja esimerkiksi käsitellä aihiolääkkeitä on riippuvainen maksan verenkierrosta ja entsyymitoiminnasta sekä lääkeaineiden sitoutumisesta plasman proteiineihin. Pitkälle edennyt maksasairaus muuttaa farmakokinetiikkaa, vapaata lääkepitoisuutta ja kohde-elimen vastetta (**TAULUKKO 2**) (3). Potilaalle voi myös kehittyä maksan ohittavia porttasysteemisiä verenkiertosunnteja (3).

Kipulääkkeiden farmakokinetiikka on riippuvainen maksan ja munuaisten toiminnasta. Maksa käsittelee valtaosaa kipulääkkeistä, kuten parasetamolia, tulehduskipulääkkeitä, syklo-oksigenaasi 2:n (COX2) estäjiä, epilepsialääkkeitä, masennuslääkkeitä ja opioideja. Valitettavasti maksan lääkeaineenvaihduntakyvyn

mittaaminen on vaikeaa ja yksilöllinen vaihtelu on suurta. Merkittävää maksan vajaatoimintaa sairastavien farmakologiaa ja -haittavaikutuksia on tutkittu vain vähän (6).

Lääkkeiden aineenvaihduntareitit maksassa ovat hapetus-, pelkistys tai hydrolyysireaktiot sytokromi P<sub>450</sub> (CYP) -järjestelmässä, konjugatio ja erittyminen sappeen (3). Terveillä henkilöillä lääkkeiden, jotka poistuvat elimistöstä merkittävässä määrin maksan kautta tai joiden ensikierron aineenvaihdunta on suuri (esimerkiksi morfiini tai fentanyyli), hyötyosuus on pieni. Se kuitenkin suurenee kirroosin yhteydessä. Lisäksi maksan kyky poistaa aineenvaihduntatuotteita vähenee maksan toiminnan huonontuessa. Tämä muuttaa isäntälääkkeen tai aineenvaihduntatuotteen hyötyosuutta ja lisää toksisuutta kirroosissa, jolloin monen kipulääkkeen annosta tulee pienentää tai annosväliä pidentää (6).

Maksasairauden edetessä plasman pienentyneen albumiininipitoisuus johtaa albumiiniin runsaasti sitoutuvien lääkeaineiden pitoisuuden suurenemiseen. Jos lääkeaine poistuu merkittävässä määrin sapen kautta, kuten buprenorfiini, sen pitoisuus suurenee kolestaasin edetessä (6). Haitat lisääntyvät myös munuaisten vajaatoiminnan myötä, ja se onkin varsinkin loppuvaiheen maksasairauden tavallinen liitännäisongelma (6).

**TAULUKKO 2.** Pitkälle edenneen maksasairauden aiheuttamat mahdolliset muutokset lääkkeiden aineenvaihdunnassa (5).

| Patofysiologinen tekijä                                                                  | Kliininen vaikutus                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Vähentynyt maksan verenkierto, huonompi ensikierron poisto ja portasysteemisistä suuntat | Suurempi hyötyosuus tai lääkkeen pitoisuus plasmassa                                  |
| Portahypertensiivinen gastropatia tai mahalaukun tyhjenemisen hidastuminen               | Muuttunut (vähentynyt tai lisääntynyt) lääkkeen imeytyminen                           |
| Sytokromi P <sub>450</sub> (CYP) -aineenvaihdunnan väheneminen                           | Vähentynyt ensikierron aineenvaihdunta tai poistuma                                   |
| Askites ja turvotukset                                                                   | Suurempi jakautumistilavuus vesihakuisille lääkkeille                                 |
| Häiriintynyt sapen kulku                                                                 | Lisääntynyt lääkkeen pitoisuus plasmassa                                              |
| Pieni albumiinipitoisuus                                                                 | Pienempi sitoutuminen proteiiniin johtaa lääkkeen pitoisuuden suurenemiseen plasmassa |
| Heikentynyt munuaisten toiminta                                                          | Suurentunut lääkkeen pitoisuus plasmassa                                              |
| Mahdollisesti vähentyneet glutationivarastot                                             | Lisääntynyt myrkyllisyys                                                              |

## Parasetamoli

Yleinen harhakäsitys on, ettei maksasairauden yhteydessä saisi käyttää parasetamolia, vaikka se on oikeina annoksina yksi turvallisimmista maksapotilaiden kipulääkkeistä. Harhakäsitys johtuu siitä, että parasetamolien yliannos voi aiheuttaa jopa kuolemaan johtavan maksan akuutin vajaatoiminnan ja siitä, ettei ymmärretä maksasairauden vaikutusta lääkeaineenvaihduntaan (8).

Valtaosa (90 %) parasetamolista metaboloituu sulfaation ja glukuronidaation avulla myrkyttömiksi aineiksi, jotka erittyvät virtsaan. Vain pieni osa, alle 5 %, hapettuu CYP-järjestelmän kautta maksatoksiseksi yhdisteeksi, N-asetyyli-p-bentsokinoni-iminiiksi (NAPQI), josta tulee myrkytöntä glutationiin sitoutumalla. Farmakokineettisten tutkimusten perusteella parasetamolien poistuminen plasmasta vähenee ja eliminaation puoliintumisaika pidentyy kirroosin yhteydessä. Puoliintumisaika korreloi protrombiiniaikaan ja plasman albumiinipitoisuuteen eli muutokset ilmenevät vasta, kun maksasairaus on jo edennyt varsin pitkälle (3).

Parasetamolien teoreettinen maksatoksisuus voisi johtua CYP-järjestelmän toiminnan muuttumisesta, kroonisesta alkoholinkäytöstä tai aliravitsemuksesta taikka iäkkäiden ihmisten glutationivarastojen tyypillisestä vähentymisestä. Yleisesti kuitenkin ajatellaan, etteivät viimeksi mainitut kuitenkaan muutu merkittävästi pelkän maksasairauden takia (6,9–11).

Tutkimuksen perusteella parasetamoliannos 4 g vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan on kirroosipotilaille turvallinen (3,12). Stabiili kroonista maksasairautta sairastaville ei kaksosokkotutkimuksen perusteella ilmaantunut haittavaikutuksia samalla vuorokausiannoksella 13 vuorokauden aikana (13). Toisaalta terveiden henkilöiden ASAT-pitoisuus suureni kahden viikon jälkeen (14). Siksi suositellaan, että terveidenkin henkilöiden parasetamolien vuorokausiannoksen ei tulisi pitkäaikaikäkäytössä olla yli 3 g.

Parasetamoli on maksapotilaidenkin ensisijainen kipulääke. Kirroosipotilaille, jotka eivät käytä aktiivisesti alkoholia tai ole merkittävästi aliravittuja, 3 g:n vuorokausiannos vaikuttaa muutaman vuorokauden lyhytaikaisessa käytössä turvalliselta, mutta pidempiaikaisessa yli 14 vuorokauden käytössä annoksen tulisi olla enintään 2 g (3,5,8). Mielestämme hyvin ravitulle, alkoholia käyttämättömälle kirroosipotilaille voi antaa lyhytaikaisesti parasetamolia, vaikka maksan tilanne olisi lievästi dekompensoitunut (Child–Pughin luokka B).

Alkoholinkäyttö ja aliravitsemus (merkittävä alipaino, hiljattainen laihtuminen tai pieni plasman albumiinipitoisuus) sen sijaan muuttavat parasetamolien aineenvaihduntaa merkittävästi, jolloin NAPQI:n osuus ja maksavaurion riski suurenevät varsin pieniäkin annoksia käytettäessä (15). Vaikka runsaasti alkoholia käyttävällä henkilöllä ei olisikaan maksasairautta, hänen parasetamolien vuorokausiannoksensa ei

tulisi ylittää 2 g:aa, eikä aliravitun alkoholiongelmaisen kannata käyttää pitkäaikaisesti parasetamolia, vaikka maksa olisi tervekin.

Mielestämme maksan akuutin vajaatoiminnan tai dekompensoituneen maksasairauden (Child–Pughin luokka C) yhteydessä ei tule käyttää lainkaan parasetamolia. Hitaasti lääkeainetta vapauttavat valmisteet (665 mg) vedettiin Euroopan markkinoilta vuonna 2018 maksatoxisuusriskin takia (16).

## Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet metaboloituvat paljolti CYP-entsyymien kautta, ja valtaosa näistä lääkkeistä sitoutuu verenkierrassa albumiiniin. Kirroosipotilaiden CYP-aktiivisuus voi olla heikentynyt, ja heidän albumiinipitoisuutensa pienenee ainakin maksan vaikean vajaatoiminnan yhteydessä, mikä johtaa lääkeainepitoisuuden suurentumiseen. Tulehduskipulääkkeiden aiheuttama prostaglandiinijärjestelmän esto voi altistaa potilaan munuaisten akuutille vajaatoiminnalle ja ruuansulatuskanavan vuo-doille. Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat myös natriumin ja nesteen kertymistä elimistöön, ja niiden antaminen potilaille, joilla on askitesta, onkin kiellettyä (3,17). COX-2:n estäjien käytöstä maksapotilaiden hoidossa ei ole juurikaan tutkimuksia. Ne saattavat alentaa porttilaskimopainetta, mutta ne huonontavat munuaisten toimintaa (18).

Kaikkien suun kautta otettavien tulehduskipulääkkeiden käyttöä tulee välttää, jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus sekä aina ruokatorvisuonikohjujen tai muiden kohonneen porttilaskimopaineen merkkien yhteydessä. Ihon kautta vaikuttavia valmisteita (esimerkiksi diklofenaakki ja ibuprofeeni) voidaan harkita, vaikka niiden turvallisuudesta tarvitaan vielä lisää tutkimuksia (8).

## Opioidit

Maksa osallistuu opioidien aineenvaihduntaan, minkä vuoksi niiden vaikutukset saattavat muuttua maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Hapetus on valtaosan opioideista pääasiallinen aineenvaihduntareitti, poikkeuksia ovat esi-

merkiksi morfiini ja buprenorfiini (glukuronidaatio). Hapetuksen vähentyminen voi johtaa lääkkeen, esimerkiksi tramadolín, poistumisen hidastumiseen (3). Opioidien käyttö saattaa myös laukaista ja pahentaa maksaenkefalopatiaa, ja opioidiriippuvuuden riski saattaa olla suurempi niillä, joilla on alkoholinkäytöstä johtuva maksakirroosi (6,19).

Opioidien antamista tulee välttää ainakin, kun kirroosipotilaalla on enkefalopatiaa (6). Muutoinkin tulee olla varovainen, välttää depotvalmisteita ja valita pidemmät annosvälit (esimerkiksi 6–12 tuntia). Potilaita tulee seurata tarkasti lievänkin enkefalopatian ja ummetuksen varalta, joka altistaa enkefalopatialle. Ummetuslääkityksen käyttö tulee optimoida ja tarvittaessa lopettaa herkästi opioidilääkitys (3).

**TAULUKOSSA 3** esitetään vaikean maksasairauden aiheuttamia muutoksia voimakkaiden kipulääkkeiden aineenvaihdunnassa ja suositus näiden lääkkeiden käytöstä.

**Morfiini** metaboloituu morfiini-6-glukuronidiksi, joka lievittää kipua. Toinen aineenvaihduntatuote on morfiini-3-glukuronidi, joka aiheuttaa neurotoksisuutta, kuten sekavuutta, kouristuksia ja hengityslamaa. Verrattaessa maksakirroosia sairastavia terveisiin on huomattu, että kirroosia sairastavilla morfiinin poistuminen plasmasta hidastuu, puoliintumisaika pidentyy (miltei kaksinkertaiseksi) ja hyötyosuus suurenee. Lisäksi mahdollinen munuaisten vajaatoiminta vähentää neurotoksisten aineenvaihduntatuotteiden eritystä (5). Morfiinilääkitys kannattaa aloittaa nestemäisenä, jotta sopiva annos (5 mg kuuden tunnin välein) voidaan antaa. Lääkkeen käyttöä munuaisten vajaatoimintapotilailla tulee välttää (8).

**Hydromorfon** on viisi kertaa morfiinia voimakkaampaa. Siitä ei muodostu myrkyllisiä aineenvaihduntatuotteita, eikä munuaisten vajaatoiminta vaikuta sen aineenvaihduntaan yhtä paljon kuin muiden opioidien. Pitkälle edenneen maksasairauden yhteydessä lääkkeen eliminaatio kuitenkin hidastuu ja puoliintumisaika pidentyy (3). Siksi sen käytössä tulee olla varovainen sekä valita pieni annos ja pidennetty annosväli (8).

**Oksikodoni** metaboloituu maksassa CYP3A4:n ja CYP2D6:n avulla hydromorfo-

**TAULUKKO 3.** Vaikean maksasairauden aiheuttamat muutokset voimakkaiden kipulääkkeiden aineenvaihdunnassa ja suositus niiden käytöstä (5,8).

| Lääke           | Tehopotentiali morfiiniin verrattuna | Aktiivinen aineenvaihduntatuote | Hyötyosuus kirroosissa                   | Annosmuutos                                            | Aloitussuositus                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodeiini        | 0,1-kertainen                        | Kyllä                           | Vähentynyt                               | Huono analgesiateho, kannattaa välttää                 | Vältä käyttöä                                                                                |
| Tramadoli       | 0,1-kertainen                        | Kyllä                           | Suurenee 100–200 %                       | Harkitse muita vaihtoehtoja                            | 25 mg 8 tunnin välein tai 50 mg 12 tunnin välein                                             |
| Morfiini        |                                      | Kyllä                           | Suurenee 100 %                           | Pienennä annosta tai pidennä annosväliä                | 5 mg 6 tunnin välein                                                                         |
| Oksikodoni      | Sama                                 | Kyllä                           | Suurenee 50–95 %                         | Pienennä annosta                                       | 5 mg 6 tunnin välein                                                                         |
| Hydro-morfoloni | 6–10-kertainen                       | Kyllä                           | Tunteeton                                | Pienennä annosta 75 %, jos Child–Pughin luokka ≥ B     | 1 mg 4 tunnin välein                                                                         |
| Fentanyl        | 75–125-kertainen                     | Ei                              | Muuttumaton (Child–Pughin luokat A ja B) | Puolita annos; älä käytä, jos Child–Pughin luokka on C | 12,5 µg:n laastari, vaihto 72 tunnin välein. Vasta, kun opioideja on jo käytetty suun kautta |

niksi ja oksimorfoniksi. Maksakirroosin yhteydessä mahdollisesti muuttuva CYP2D6-aktiivisuus vaikeuttaa plasman lääkepitoisuuden ennustamista, ja siksi tehon ja mahdollisten haittavaikutusten arvioiminen on vaikeaa (6). Mikäli oksikodonin käyttöön päädytään, aloitusannokseksi sopii 5 mg kuuden tunnin välein ja annoksen mahdollisen suurentamisen on pidentyneen puoliintumisajan takia tapahtuttava hitaasti. Depotvalmisteiden käyttöä pitää välttää (8).

**Kodeiini** on heikko opioidi. Se on aihio-lääke, joka metaboloituu morfiiniksi maksassa CYP2D6:n avulla. Tämän entsyymien kapasiteetti voi vähentyä jo kompensoituneen maksasairauden yhteydessä, mikä johtaa vaikeasti ennakoitaviin pitoisuuksiin plasmassa ja mahdollisesti huonompaan kivunlievitykseen. Kodeiinia ei kannata valita maksapotilaan kipulääkkeeksi.

**Tramadoli** on syntetttinen keskushermostoon vaikuttava, kodeiinia ja morfiinia muistuttava kipulääke, jota metaboloivat sekä CYP3A4 että CYP2D6. Koska aihiolääkkeen aktiiviseen muotoon muuttumiseen tarvittava CYP2D6:n aktiivisuus saattaa heikentyä maksasairauden yhteydessä, tramadolin kivunlievitysominaisuus voi huonontua. Lisäksi tramadolilla laskee kouristuskynnystä ja saattaa altistaa serotoniini-oireyhtymälle (8). Suomessa käytetään kivun-

hoidossa varsin yleisesti kodeiinia ja tramadolialia. Näistä tramadolilla on maksasairauden yhteydessä parempi vaihtoehto. Sen aloitusannoksen tulisi olla 50 mg 12 tunnin välein (8).

**Fentanyl** on syntetttinen opioidi, joka on 80–100 kertaa morfiinia voimakkaampi. Maksassa hydroksyloija ja dealkyloija lääkkeen inaktiiviseksi ja myrkyttömiksi aineenvaihduntatuotteiksi. Fentanylin hyvä puoli on, ettei sen aineenvaihdunnassa muodostu toksisia aineita ja että siihen liittyy pienempi hypotensioriski. Plasman fentanylipitoisuudet ovat kompensoitunutta maksakirroosia sairastavilla samanlaisia kuin terveillä henkilöillä (20). Mahdollisista muutoksista maksan vaikean vajaatoiminnan yhteydessä tiedetään vähemmän.

Koska fentanyl sitoutuu vahvasti albumiiniin ja albumiinipitoisuus pienenee ainakin pitkälle edenneen maksasairauden yhteydessä, tulee annosta tällöin vähentää. Fentanyyliannosta kannattaa pienentää 50 % jo maksasairauden alkuvaiheessa, ja fentanylin käyttöä Child–Pughin luokan C maksasairauden yhteydessä kannattaa välttää. Fentanyyllaastariin tulisi siirtyä (maksapotilaankin hoidossa) vasta, kun suun kautta otettavia lyhytvaikutteisia opioideja on jo käytetty (8).

**Buprenorfini** on myy-opioidireseptorin osittainen agonisti. Sen affiniteetti sitoutua proteiiniin on suuri. Lääke metaboloituu maksassa

### Ydinasiat

- ▶ Valittaessa maksapotilaan kipulääkettä tulee ensin arvioida maksasairauden vaikeus.
- ▶ Maksasairauden edetessä pitkälle myös munuaisten toiminta voi heikentyä.
- ▶ Parasetamoli on yleensä ensisijainen kipulääkevalinta.
- ▶ Mikäli kipulääkityksen tarve on pidempi-aikaista, on tärkeää seurata potilaan vointia ja laboratoriokoetuloksia.

CYP3A4:n kautta ja erittyä sappeen. Mahdollinen CYP3A4:n aktiivisuuden muutos kirroosin yhteydessä saattaa lisätä hyötyosuutta, ja lääkkeen erityis häiriintyy kolestaasissa (3,6). Buprenorfinilaastarin käytössä aloitusannoksen tulee olla pieni ja mahdollisia haittavaikutuksia on seurattava.

### Muut kipulääkkeet

Gabapentiini ja pregabaliini ovat epilepsialääkkeitä, joita käytetään neuropaattisen kivun hoitoon. Maksa ei osallistu niiden aineenvaihduntaan, joten niiden ajatellaan olevan varsin turvallisia edennyttä maksasairautta sairastaville. Tapausselostuksia pregabaliinin aiheuttamista maksareaktioista on kuitenkin julkaistu. Haittoja voivat olla tokkuraisuus, pahoinvointi ja huimaus, joita saattaa ilmetä maksasairauden yhteydessä muutenkin (6). Lääkkeet erittyvät munuaisten kautta, joten annoksen muuttaminen on aiheellinen, mikäli potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (8).

### Trisykliset masennuslääkkeet

Trisyklisiä masennuslääkkeitä käytetään kipukynnyksen nostamiseen. Maksa osallistuu niiden aineenvaihduntaan (enimmäkseen CYP2D6-välitteisesti), ja erityis tapahtuu munuaisten kautta (6). Mikäli lääkitys aloitetaan maksasairauden yhteydessä, alkuannoksen tulee olla pieni, koska lääkkeet aiheuttavat sedaa-

tiota. Maksasairaus voi altistaa potilaat tavallista herkemmin antikolinergisille haittoille, kuten suun kuivumiselle, näköhäiriöille, uneliaisuudelle, takykardialle ja ortostaattiselle hypotensiolle. Erityisesti pitää tarkkailla ummetuksen ilmaantumista enkefalopatiariskin vuoksi.

Nortriptyliini on vähemmän voimakas ja aiheuttaa vähemmän haittoja kuin muut saman ryhmän lääkkeet (6). Siksi tämän ryhmän lääkkeitä suositeltavin on nortriptyliini, jota otetaan iltaisin 10 mg:n annos. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa viikkojen kuluessa 25 mg:aan asti, kunhan haittavaikutusten ilmaantumista seurataan (8).

### SNRI- ja SSRI-lääkkeet

Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjistä (SNRI-lääkkeet) venlafaksiinia ja duloksetiinia käytetään kivun hoitoon. Näiden lääkkeiden puoliintumisaika pitenee ja lääkeainepuhdistuma vähenee maksakirroosipotilaila. Lisäksi duloksetiinin on kuvattu aiheuttavan maksavaurioita. Serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) eivät lievitä neuropaattista kipua yhtä tehokkaasti kuin trisykliset masennuslääkkeet, ja ne lisäävät myös ruuansulatuskanavan vuodon riskiä. Gabapentiini ja trisykliset masennuslääkkeet ovat parempia valintoja kivun hoitoon kuin SNRI- tai SSRI-lääkkeet, ja duloksetiinin käyttöä pitää välttää (8).

### Suositukset käytäntöön

Maksapotilaan lääkkeetön kivunhoito kannattaa optimoida, esimerkiksi tyhjentää pinkeä askitesvatsa tai vaihtaa mahdollisesti rintakipua aiheuttava spironolaktoni toiseen lääkkeeseen. Lääkkeiden mahdolliset maksavaikutukset voi tarkistaa esimerkiksi Terveystieteen Lääkkeet ja maksa -osiosta.

Maksasairautta potevaa, jonka plasman bilirubiini- ja albumiinipitoisuudet, INR-arvo ja veren trombosyyttimäärä ovat normaalit, voidaan karkeasti arvioiden hoitaa kuten tervettäkin, ellei hän ole aliravittu tai käytä runsaasti alkoholia. Jos ALAT-arvo on suurempi kuin 150 U/l, mahdollisesti maksatoksisista lääkkeistä ei yleensä kannata aloittaa. Jos ALAT-arvo



on pitkään suurentunut mutta alle 150 U/l, lääkettä voitaneen käyttää varovaisella aloitusannoksella ja maksa-arvoja seuraten.

Maksan lääkeaineenvaihduntakykyä ei voida käytännön lääkärin työssä mitata, yksilökohtainen lääkeainepitoisuuksien vaihtelu voi olla suurta eivätkä edellä mainitut välttämättä korreloi maksa-arvojen poikkeavuuksiin, esimerkiksi INR-arvoon tai bilirubiinipitoisuuteen. Siksi potilaan seuranta on erittäin tärkeää. Maksa-arvot kannattaa tarkistaa yhdistelmäkokeen kera (esimerkiksi ALAT-, ASAT-, AFOS-, bilirubiini- ja INR-arvot) ja munuaistoiminta parin viikon kuluttua lääkkeen aloittamisesta.

Maksan tilanteen kliininen seuranta sekä lääkkeiden mahdollisten haittavaikutusten havainnointi kannattaa muistaa.

## Lopuksi

Potilaan maksasairaus täytyy huomioida kipulääkitystä valittaessa. Varsinkin maksasairauden loppuvaiheessa pitää muistaa myös munuaisten toiminnan hiipuminen. Ensisijainen kipulääkevalinta maksasairauden yhteydessä on parasetamoli, vaikkakin vähän tavallista pienempinä annoksina. ■

**VILLE MÄNNISTÖ, LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri**

Medisiininen keskus, Kuopion yliopistollinen sairaala

**FREDRIK ÅBERG, LT, dosentti, gastroenterologian erikoislääkäri**

Elinsiirto- ja maksakirurgian klinikka,

Helsingin yliopistollinen keskussairaala

Elinsiirtoklinikka, Sahlgrenskan yliopistollinen sairaala,

Göteborg, Ruotsi

**VASTUUTOIMITTAJA**

Ville Sallinen

## SIDONNAISUUDET

**Ville Männistö:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Advisory board Intercept, Gedeon Richter Nordics AB), luottamustoimet (Suomen sisätautilääkärin yhdistyksen hallituksen jäsen, Gastroenterologiyhdistyksen hepatologia-alajaoksen hallituksen jäsen, European Board of Gastroenterology and Hepatology, Suomen jäsen)

**Fredrik Åberg:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Sandoz), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sandoz)

## SUMMARY

### Analgesic medication of a patient with liver disease

Pain management in a patient with liver disease is challenging. Most of the available drugs are metabolised in the liver and they can cause significant harmful effects. However, if the patient does not have an acute liver failure and the liver disease is compensated, the majority of painkillers are safe to use, at least for a short period. Paracetamol is often unnecessarily avoided, because it is in general safe to use if the liver disease is compensated and the patient is not significantly malnourished or is not using alcohol. Non-steroidal anti-inflammatory drugs should, however, be avoided, because they can predispose to kidney failure and increased risk of bleeding. In addition, opioids should be avoided or used with smaller dosing and prolonged intervals, due to an increased risk of encephalopathy. For neuropathic pain, tricyclic antidepressants or pregabalin and gabapentin are appropriate choices.

**KIRJALLISUUTTA**

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749–61.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, ym. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593–608.
3. Imani F, Motavaf M, Safari S, ym. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon*, julkaistu verkossa 11.10.2014. DOI:10.5812/hepatmon.23539.
4. Åberg F, Arkkila P. Maksakirroosi – tunnistaa yleistyvä kansantautimme varhain. *Suom Lääkäril* 2017;72:2002–7.
5. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1132–56.
6. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85:451–8.
7. Harris DG. Management of pain in advanced disease. *Br Med Bull* 2014;110: 117–28.
8. Rakoski M, Goyal P, Spencer-Safier M, ym. Pain management in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018; 11:135–40.
9. Jewell SA, Di Monte D, Gentile A, ym. Decreased hepatic glutathione in chronic alcoholic patients. *J Hepatol* 1986;3:1–6.
10. Lang CA, Naryshkin S, Schneider DL, ym. Low blood glutathione levels in healthy aging adults. *J Lab Clin Med* 1992;120: 720–5.
11. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005;12: 133–41.
12. Kuffner EK, Green JL, Bogdan GM, ym. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients – a multicenter randomized study. *BMC Med* 2007;5:13–7015.
13. Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:95–101.
14. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattey JT, ym. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:87–93.
15. Bolesta S, Haber SL. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *Ann Pharmacother* 2002;36:331–3.
16. European Medicines Agency (EMA). [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/paracetamol-modified-release](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/paracetamol-modified-release).
17. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2018;69:406–60.
18. Guevara M, Abecasis R, Terg R. Effect of celecoxib on renal function in cirrhotic patients with ascites. A pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:385–6.
19. Votaw VR, McHugh RK, Witkiewitz K. Alcohol use disorder and motives for prescription opioid misuse: a latent class analysis. *Subst Use Misuse* 2019;54:1558–68.
20. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, ym. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982;54:1267–70.