

JULKAISTU NUMEROSSA 1/2012

TEEMAT

Pajunkuoresta kipulääkkeiden vaikutusmekanismien ymmärtämiseen

Tuomo Lapveteläinen / Julkaistu 4.4.2012

Kipua on hoidettu vuosisatojen ajan kasveista saatavilla rohdoksilla, ja kemiallisia kipulääkkeitä on osattu valmistaa 1800-luvulta lähtien. Ymmärryksemme kipulääkkeiden vaikutusmekanismeista on kasvanut, mutta paljon on vielä selvittämättäkin.

Kansanperinteessä kivun ja kuumeen hoitoa vähätellään. On ajateltu, että kärsiminen kirkastaa kruunun ja kuume puhdistaa elimistön. Kipu voi kuitenkin pahimmillaan kroonistua ja invalidisoida potilaan. Elimistön lämmön nousustakaan ei ole osoitettu olevan merkittävää hyötyä taudinaiheuttajien tappamisessa.

Kipua ja kuumetta on vuosituhansien aikana hoidettu salisylaateilla, joita saatiin muun muassa pajunkuoresta tai mesiangervosta keittämällä tai uuttamalla. Myös äreämpiä kipurohdoksia oli osattu pitkään uuttaa oopiumiunikon siemenkodista.

Asetyyლისისყილიჰაპო ja parasetamoli ovat vanhoja kipulääkkeitä

Kemiallisten kipulääkkeiden historia alkaa 1820-luvulta, jolloin eristettiin salisyylihapo. Sen johdannainen asetyyლისისყილიჰაპო (ASA) syntetisoitiin ja otettiin lääkinnälliseen käyttöön 1897. Indometasiini ja ibuprofeeni kehitettiin 1960-luvulla.

Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismi oivallettiin vasta 1970-luvulla (Vane 1971). Siitä lähtien tulehduskipulääkeperhe on kasvanut nopeassa tahdissa.

Parasetamolin juuret ovat 1880-luvulla, jolloin asetaniolidin havaittiin hoitavan kipua ja kuumetta. Asetaniolidilla oli sen käyttöä rajoittava kiusallinen haittavaikutus, methemoglobinemia, joka heikentää punasolujen hapenkuljetuskykyä.

Sittemmin kehitettiin fenasetiini, joka hajoaa elimistössä parasetamoliksi, ja lopulta itse parasetamoli. Fenasetiinin tapakäyttö oli yleistä ja sitä lisäsivät yhdistelmäpulverien sisältämät addiktiiviset kofeiini sekä barbituraatit. Fenasetiini poistui myöhemmin käytöstä munuais- ja verihaittojensa vuoksi.

Parasetamolin markkinointi alkoi 1950-luvulla. Siihen saakka se joutui sinnittelemään asetyyლისისყილიჰაპონ varjossa. Perustavat havainnot parasetamolin vatsaystävällisyydestä, mutta kavalasta maksatoksisuudesta tulivat nopeasti tunnetuiksi (Sheen ym. 2002).

Kuume ja sen hoito tulehduskipulääkkeillä

Kuume nousee, kun joko sisäsyntyiset tai ulkosyntyiset kuumetta aiheuttavat aineet eli pyrogeenit pääsevät kosketuksiin aivokammioiden lähetyvillä eräiden hypotalamuksen neuronien kanssa (Luleshi 2006). Muualla veri-aivoeste pitää pyrogeenit loitolla keskushermostosta.

Sisäsyntyiset pyrogeenit ovat sytokiinejä, joita immuunijärjestelmämme tuottaa. Ulkosyntyiset pyrogeenit ovat puolestaan verenkiertoon päässeitä mikrobien rakenteita, joista tunnetuin lienee lipopolysakkaridi (LPS).

Pyrogeenit aiheuttavat hypotalamuksessa prostaglandiini E2 (PGE2) -synteesin. PGE2 diffundoituu läheisiin autonomisia elintoimintoja sääteleviin tumakkeisiin, joissa syntyvät välittäjäaineet nostattavat kuumeen. Adrenaliinia vapautuu, pintaverenkierto heikkenee, iho menee ”kananlihalle”, ilmenee lihasvapinaa ja pikkulapsilla ruskea rasva aktivoituu lämmöntuottoon.

Tulehduskipulääkkeet vaikuttavat kuumeeseen estämällä edellä mainittua PGE2-synteesiä

hypotalamuksessa.

Tulehduskipulääkkeet kivun hoidossa

Nosiseptiivinen kipu liittyy yleensä kudonvaurioon tai tulehdukseen (Millan 1999). Kudonvaurion voi ulkoisen ruhjojan voiman ohella synnyttää myös kuuma, kylmä, säteily, kemiallinen ärsytys tai iskemia.

Tulehdus voi liittyä kudonvaurioon, infekioon tai immuunijärjestelmän aktivaatioon muusta syystä. Taustalla voi olla esimerkiksi allergia, autoimmuunisairaus, reumasairaus, nivelrikko tai syöpäsairaus.

Kipureseptorit eli nosiseptorit aktivoituvat nopeasti kudonvaurion alueella ja PGE₂-synteesi kiihtyy. PGE₂ herkistää kipureseptoreita kudonvaurion alueella vapauttamalla substanssi-P- ja calcitonin gene related peptide -nimisiä yhdisteitä. Nämä yhdisteet voimistavat tulehdusta ja kipuärsykkeiden syntymistä paikallisesti. Puhutaan niin sanotusta primaarisesta hyperalgesiasta, mikä tarkoittaa kivun tuntumista myös varsinaisen vauriopaikan ympärillä.

Kipuimpulssit aiheuttavat myös selkäytimessä PGE₂-synteesin kiihtymisen. Tästä seuraa glutamaatin ja substanssi-P:n vapautumista. Kyse on tällöin niin sanotusta sekundaarisesta tai sentraalisesta hyperalgesiasta. Sormen haava voi jomottaa kynärpäätä myöten ja paidanhihan kosketus voi kynärvarressa tuntua poltteenä (niin sanottu allodynia).

Tulehduskipulääkkeet sopivat hyvin nosiseptiivisen kivun hoitoon, koska ne hillitsevät PGE₂-synteesiä. Niistä on kuitenkin vähemmän apua muuntyyppisten, kuten neuropaattisten tai idiopaattisten kipujen hoidossa. Näistä kärsiviä potilaita on syytä erityisesti ohjata välttämään liiallista tulehduskipulääkkeiden käyttöä.

On kuitenkin huomattava, että monissa kiputyypeissä, kuten iskiaskivussa voi olla sekä nosiseptiivinen että neuropaattinen komponentti, jolloin hyvään lopputulokseen pääsemiseksi tarvitaan kipu- tai tulehduskipulääkettä hermosäryn lääkkeen ohessa.

Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismit

Elimistön kudoksissa prostaglandiinisynteesiä katalysoivat entsyymit syklo-oksigenaasi 1 ja 2 (COX-1 ja COX-2) (Morita 2002). Prostaglandiinit ovat välttämättömiä monien fysiologisten toimintojen säätelyssä.

COX-1 on aktiivinen muun muassa mahalaukun limakalvon suojafunktioiden ylläpidossa (bikarbonaatin ja liman erityis) sekä trombosyyttien aktivaatiossa. Indusoituva COX-2 puolestaan on aktiivinen muun muassa verisuonten endoteelissä (vasodilatoivan prostasykliinin eli PGI₂:n synteesi), munuaisissa (munuaisperfuusion ja glomerulusfiltraation ylläpito etenkin hypovolemian aikana) ja mahalaukussa (mahahaavan paranemisprosessin aikana).

Kuumeen nousuun, tulehduksen aktivaatioon ja kivun aistimisen herkistymiseen liittyvästä PGE₂-synteesistä vastaa COX-2. Asetyylibensoihappo on puhtas COX-1:n estäjä (sopien hyvin veritulppien estoon). Vastaavasti perinteiset tulehduskipulääkkeet estävät kumpaakin entsyymiä, ja COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit estävät vain COX-2-entsyymiä.

Koksibien edut ja haitat

Tähtämällä pelkästään COX-2-estoon pyrittiin pääsemään eroon tulehduskipulääkkeiden mahahaitoista. Siinä onnistuttiinkin jossain määrin, mutta munuaishaitat ja etenkin kardiovaskulaariset haitat jäivät jäljelle, jopa korostuneina perinteisiin tulehduskipulääkkeisiin verrattuna.

Protromboottinen COX-1-aktivaatio verihituleissa ei häiriinny koksibin käytöstä. COX-2:n katalysoima endoteelin vasodilatoivan prostasykliinin tuotanto häiriintyy ja riski veritulpile kohoaa (Mukherjee ym. 2001).

Uusien lääkemolekyylien haitat opitaan tuntemaan kliinisessä käytössä. Monen koksibin tarina onkin päätynyt muun muassa maksahaittojen vuoksi.

Parasetamolin vaikutusmekanismi on yhä tuntematon

Parasetamolin vaikutusten on epäilty välittyvän muun muassa keskushermostossa tapahtuvan COX-3-inhibition, endokannabinoidijärjestelmän aktivaation tai selkäytimen laskevien serotoninergeisten ratojen ja 5-HT₇ reseptorien aktivaation kautta. Varmuutta asiasta ei ole toistaiseksi saatu.

Parasetamolin tiedetään kuitenkin tehoavan hyvin sekä kuumeeseen että nosiseptiiviseen kipuun. Tulehdukseen sillä ei ole vaikutusta.



Tuomo Lapveteläinen

LT

Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

Hyvä paha parasetamoli

(http://sic.fimea.fi/1_2012/hyva_paha_parasetamoli)

Kivun ja kuumeen itsehoito

(http://sic.fimea.fi/1_2012/kivun_ja_kuumeen_itsehoito)

HYVÄ TIETÄÄ

- Lue myös Tuomo Lapveteläisen Kivun ja kuumeen itsehoito -artikkeli Sic-lehden numerosta 1/2012.

KIRJALLISUUTTA

Lulehshi GN. Cytokines and fever: mechanisms and sites of action. Ann N Y Acad Sci 1998; 856: 83–9.

Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. Prog Neurobiol 1999; 57(1): 1–164.

Morita I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2002; 68–69: 165–75.

Mukherjee D, ym. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954–9.

Sheen CL, ym. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. QJM 2002; 95(9): 609–19.

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971; 231(25): 232–5.