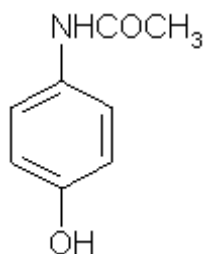


Parasetamoli

– onko vaikutusmekanismi vihdoin selviämässä?

Edward Munsterhjelm

Parasetamolin vaikutusmekanismia on tutkittu jo 1970-luvun alusta, mutta lopullista selvyyttä ei vielä ole saavutettu. Mahdollisia vaikutusmekanismeja on esitetty useita, joista tärkein on COX-3:n esto. Myös parasetamolin yhteyttä serotoniini-aineenvaihduntaan keskushermostossa on pohdittu.



Kuva 1. Parasetamolin molekyyli rakenne.

Alkutaival

Parasetamoli on varsin vanha lääkemolekyyli (kuva 1). Se otettiin kliiniseen käyttöön ensimmäisen kerran vuonna 1893. Lääkkeen varsinainen kulta-aika alkoi 1950-luvulla, kun havaittiin parasetamolin olevan fenasetiinin aktiivinen metaboliitti, jolta puuttuu fenasetiinin haittavaikutukset. Pitkästä elinkaarestaan huolimatta, parasetamolin vaikutusmekanismi on edelleen epäselvä.

Ensimmäiset kokeet parasetamolin vaikutusmekanismin selvittämiseksi tekivät Flower ja Vane vuonna 1972¹. He mittasivat indometasiinin, asetyylisalisyylihapon (ASA:n) sekä parasetamolin vaikutuksia prostaglandiinisynteesiin koiran pernakudoksessa ja kanin aivokudoksessa. Kun indometasiinia ja ASA:a tarvittiin selvästi vähemmän estämään prostaglandiinien tuotantoa pernakudoksessa, oli tilanne parasetamolin suhteen päinvastainen. Aivokudoksessa parasetamolin kyky estää prostaglandiinisynteesiä oli noin 7-kertainen pernakudokseen verrat-

tuna. Tästä vedettiin johtopäätös, että parasetamolin vaikutusmekanismi perustuu prostaglandiinituotannon estoon keskushermostossa. Tämä olettaus näyttää edelleen, yli 30 vuotta myöhemmin, pitävän paikkansa.

Syklo-oksigenaasientsyymit

Kuluneina vuosikymmeninä olemme oppineet paljon siitä, miten prostaglandiinit syntyvät, niiden roolista tulehdusreaktiossa ja kipusignaalin siirtymisessä periferiasta keskushermostoon. Tärkeitä virsitanpylväitä ovat olleet syklo-oksigenaasientsyymin (COX) ja sen alamuotojen löytäminen. Fysiologisesti aktiivista COX-1:tä koodaava geeni kloonattiin vuonna 1989², tulehduksellisissa tiloissa induoituvaa COX-2:ta koodaava geeni kloonattiin puolestaan vuonna 1992³, ja toistaiseksi viimeinen COX-perheen jäsen, COX-3, löytyi vuonna 2002⁴. COX-3 ei ole oman geeninsä tuote, vaan sitä koodaa sama geeni kuin COX-1:tä. Proteiinien erilaisuus

perustuu vaihtoehtoiseen lähetti-RNA:n pilkkoutumismalleihin. COX-3:n lähetti-RNA:n esiintyvyyttä on tutkittu rotilla, ja sitä on löydetty kaikkialta keskushermostosta. Eniten sitä näyttää olevan aivokudoksen hiussuonissa⁵.

Parasetamolilla kykyä estää COX:n toimintaa on tutkittu paljon, eikä yksityiskohdista vallitse vielä yksimielisyyttä. On kuitenkin selvää, että parasetamoli on heikko COX-estäjä, mutta sen suhteellinen teho näyttää vaihtelevan eri kudoksissa, eri COX:n alamuotojen suhteen ja eri menetelmillä mitattuna. COX-3 vaikuttaa olevan kaikista herkin parasetamolilla vaikutukselle, jonka perusteella yleisesti oletetaan COX-3:n olevan parasetamolilla pääasiassa farmakologinen kohde, mutta tästä tieteellinen dokumentaatio on vielä vähäistä. COX-2 on vähiten herkkä parasetamolilla vaikutukselle, mikä lienee tärkeä syy siihen, miksi parasetamolilla ei ole juurikaan anti-inflammatorista tehoa⁶.

Prostaglandiinisynteesi alkaa siitä, kun solukalvoissa oleva fosfolipaasi A₂ aktivoituu ja alkaa vapauttaa arakidonihappoa solukalvon fosfolipideista. Arakidonihappo on COX:in substraatti, ja COX muuttaa arakidonihapon prostaglandiini H₂:ksi (PGH₂:ksi) kaksivaiheisessa reaktiossa (kuva 2). Syklo-oksigenaasireaktion tuotteena syntyy PGG₂:a, peroksidi, joka peroksidaasireaktion vaikutuksesta välittömästi pelkistyy vastaavaksi alkoholiksi, PGH₂:ksi. PGH₂ muuttuu edelleen eri kudoksissa esiintyvien erilaisten prostaglandiinisyntaasien vaikutuksesta biologisesti aktiivisiksi prostaglandiineiksi, kuten PGD₂:ksi, PGE₂:ksi, PGF_{2α}:ksi, PGI₂:ksi (prostasykliiniksi) sekä tromboksaani A₂:ksi (TxA₂:ksi). Prostaglandiinit osallistuvat tulehdus- ja kipureaktioiden lisäksi mitä erilaisimpiin fysiologisiin tapahtumiin, kuten lisääntymiseen, munuaisten toimintaan, ruumiinlämmön säätelyyn, verisuonten tonuksen ja verihiutaleiden aggregaation säätelyyn.

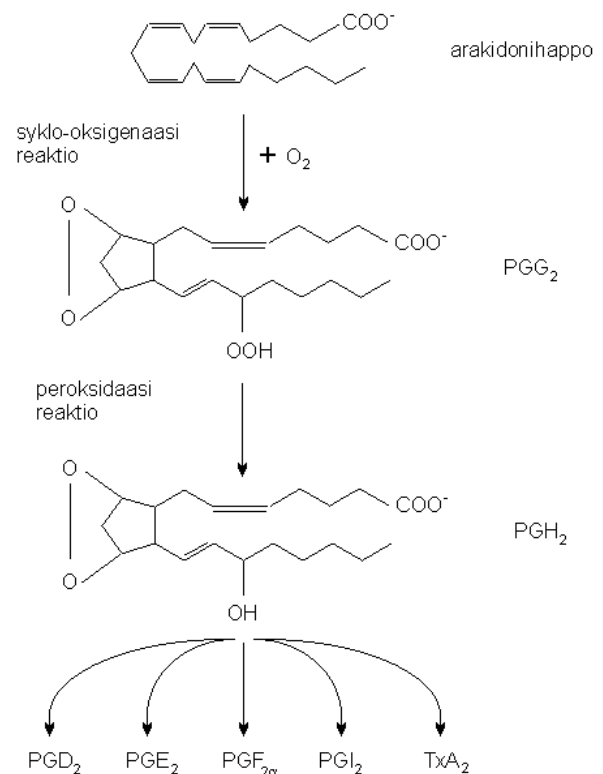
COX:in rakenne ja toiminta

COX:in rakenteen ja toiminnan yksityiskohdat ovat hiljalleen selviämässä⁷. Syklo-oksigenaasi- ja peroksidaasireaktion katalysoivat eri katalyyttiset keskukset, jotka kuitenkin sijaitsevat lähellä toisiaan ja jotka ovat toiminnallisesti toisiinsa kytkeytyneitä. Peroksidaasireaktiossa aktiivisenä ryhmänä toimii hemiryhmä, jonka rauta-atomi on ferri-muodossa (Fe(III)) entsyymien ollessa inaktiivinen ja joka PGG₂:n vaikutuksesta hapettuu ferryyli-muotoon (Fe(IV)). Viimeksi mainittu reaktio on edellytys syklo-oksigenaasireaktion käynnistymiselle, sillä Fe(IV) palaa inaktiiviseen Fe(III) muotoonsa hapettamalla lähel-

lä sijaitsevan tyrosiiniaminohapon fenoliryhmää tyrosyyliradikaaliksi (kuva 3). Tämä tyrosyyliradikaali katalysoi omalta osaltaan arakidonihapon muuttumista PGG₂:ksi.

Perinteisten tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismi on varsin suoraviivainen. Lääkkeet kilpailevat arakidonihapon kanssa pääsystä syklo-oksigenaasireaktion katalyyttiseen keskukseen, joka sijaitsee ahtaan, hydrofobisen kanavan pohjalla⁸. Poikkeuksen muodostaa ASA, joka asetyloimalla lähellä katalyyttistä keskusta sijaitsevan seriinin sivuketjua, pysyvästi estää arakidonihapon pääsyä sinne⁹. COX-2:n hydrofobinen kanava on hieman väljempi kuin COX-1:n, ja tähän perustuu koksibien COX-2 selektiivisyys¹⁰. Koksibit ovat molekyyleinä isompia kuin epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet, jolloin niiden pääsy COX-1:n ahtaaseen kanavaan on vaikeutunut.

Mekanismi millä parasetamoli estää COX:n toimintaa on todennäköisesti erilainen. Epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet estävät ASA:n verihiutaleiden COX-1:een kohdistuvan estovaikutuksen, estämällä ASA:n pääsyä vaikutuskohtaansa¹¹. Koksibeilla ei tätä vaikutusta ole, johtuen niiden COX-2 selektiivisyydestä, eikä parasetamolillakaan tällaista vaikutusta ole todettu. Tästä voidaan vetää johtopäätös, että parasetamoli mahdollisesti estää COX:in toi-



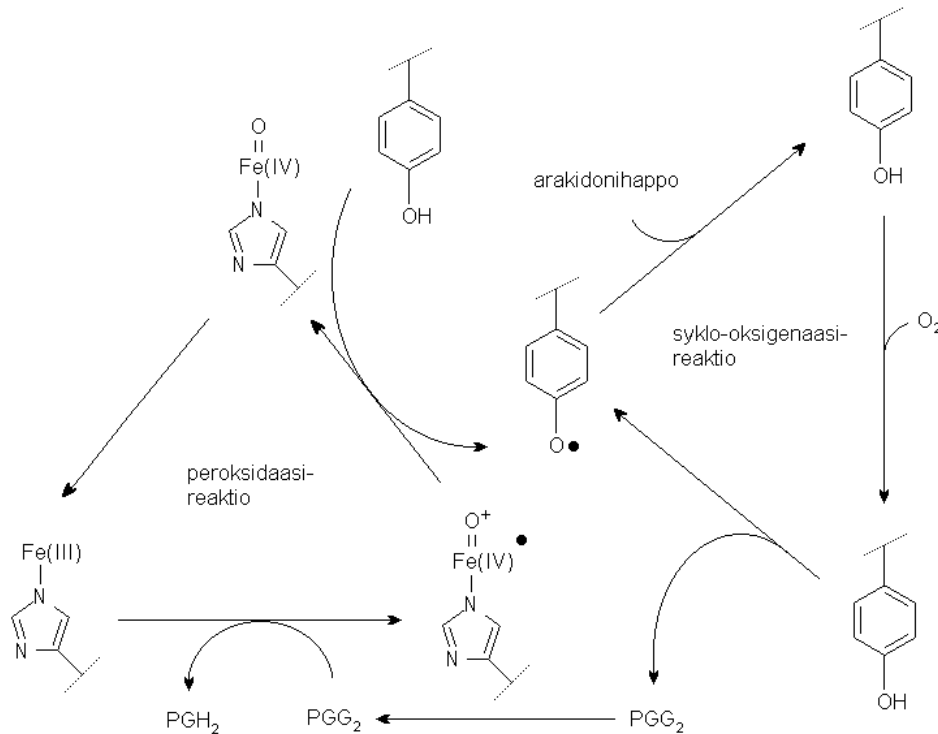
Kuva 2. Prostaglandiinien biosynteesi.

mintaa jollain muulla tavalla kuin tukkimalla syklo-oksigenaasikeskukseen johtavan kanavan. Kuitenkin tutkimusryhmässämme olemme havainneet, että parasetamolin ja arakidonihapon välillä vallitsee verihituleiden toiminnan estymisen suhteen dynaaminen tasapaino, joka vahvasti viittaa kilpailutilanteeseen¹². Tulostemme perusteella ei kuitenkaan voida vetää johtopäätöksiä siitä, missä TxA_2 -synteesin vaiheessa kilpailu tapahtuu; varsinaisessa syklo-oksigenaasireaktiossa syntynyt PGG_2 muuttuu COX:in peroksidaasireaktiossa PGH_2 :ksi, joka verihituleissa tromboksaanisyntaasin vaikutuksesta muuttuu TxA_2 :ksi. Koska mitään viitettä ei ole siitä, että tromboksaani- tai mikään muu perifeerinen prostaglandiinisyntaasikaan olisi parasetamolilla inhiboitavissa, on COX:in peroksidaasireaktion esto parasetamolin todennäköinen vaikutusmekanismi. Jos tarkastetaan parasetamolin molekyyliarakennetta, havaitaan, että parasetamolissa on samanlainen fenoliryhmä kuin syklo-oksigenaasireaktion katalyyttisessä keskuksessa olevassa tyrosiinissä (kuvat 1, 3). Ei ole siten kaukainen ajatus olettaa, että parasetamoli pystyy sitoutumaan peroksidaasikeskuksen hemiryhmään, estäen syklo-oksigenaasissa tarvittavan tyrosyyliiradikaalin syntyä. Päästäkseen peroksidaasikeskukseen parasetamoli joutuu todennäköises-

ti kilpailemaan PGG_2 :n kanssa, mikä omalta osaltaan selittäisi ryhmässämme havaittua parasetamolin ja arakidonihapon kilpailutilannetta. Kirjallisuudessa on jonkin verran tätä ajatusta tukevia havaintoja, mutta tähän kysymykseen ei ole vielä lopullista vastausta¹³.

Parasetamoli ja serotoniini

Vaikka parasetamoli pystyykin estämään COX:in toimintaa, on mahdollista, että parasetamolilla on muitakin vaikutusmekanismeja. Parasetamolin mahdollista vaikutusta serotonergiseen viestintään selkädintasolla on varsin laajasti pohdittu kirjallisuudessa. Ensimmäinen havainto tehtiin vuonna 1995, jolloin havaittiin, että 5-HT₃-reseptorin antagonistitropisetroni intratekaalisesti annettuna estää parasetamolin kivunlievitystä rotilla¹⁴. Seuraavana vuonna havaittiin, että parasetamoli nostaa serotoniinipitoisuutta aivoissa¹⁵. Sen jälkeen on kokeiltu useita 5-HT-reseptoreiden agonisteja ja antagonisteja. 5-HT_{2A}-reseptorin antagonistilla (ketanseriinilla) ja 5-HT_{2C}-reseptorin antagonistilla (mesulergiinillä) on myös saavutettu parasetamolin tehon heikkenemistä¹⁶. 5-HT_{1A/B}-reseptorien suhteen tilanne näyttää olevan päinvastainen; antagonisteilla on pys-



Kuva 3. Syklo-oksigenaasientsyymi muuttaa arakidonihapon PGH_2 :ksi kaksivaiheisessa reaktiossa. Syklo-oksigenaasireaktiossa arakidonihaposta muodostuu PGG_2 :ta, joka peroksidaasireaktiossa muuttuu edelleen PGH_2 :ksi.

tytty lisäämään parasetamolien tehoa, agonistit taas vähentävät sitä¹⁷. Tämä on ajateltu johtuvan siitä, että 5-HT₁-reseptorien aktivoiminen voi, negatiivisen takaisinkytkennän kautta, vähentää serotoniinin vapautumista. Muiden 5-HT₃-reseptorien antagonistien kuin tropisetronin, kuten ondansetronin ja granisetronin, sen sijaan ei ole havaittu vaikuttavien millään lailla parasetamolien tehoon, eikä siihen vaikuttanut myöskään 5-HT₃-reseptorien ekspression estyminen¹⁸. Koska tropisetronin spesifisyys 5-HT₃-reseptoriin on mainituista antagonisteista pienin, välittyä sen vaikutus todennäköisesti jonkun muun reseptorien kautta.

Mekanismi millä parasetamoli vaikuttaa selkäytimen serotoniini-aineenvaihduntaan on täysin epäselvä. Mitään spesifistä sitoutumista mihinkään 5-HT-reseptoriin ei parasetamolilla ole havaittu^{18,19}. Yhteys keskushermoston serotoniini-aineenvaihduntaan ei myöskään ole parasetamolien erityisominaisuus, sillä vastaava yhteys on todettu sekä erilaisilla tulehduskipulääkeillä²⁰ että morfiinilla²¹. On todennäköistä, että serotoniinin välityksellä tapahtuva kipusignaalin muuntelu ei liity suoraan parasetamolien vaikutuskohtaan. Toiminnallisesti ilmiöt saattavat sen sijaan olla toisiinsa kytkettyinä, esimerkiksi selkäytimen laskevien inhibitoristen serotonergisten ratojen kautta²². Tulehduskipu-tilan yhteydessä on selkäydintasalla todettu COX:in lisääntynyttä aktiiviteettiä²³ ja parasetamolien on osoitettu vähentävän spinaalista PGE₂:n tuotantoa vastaavassa tilanteessa²⁴.

COX-3:n löytyminen on herättänyt suurtainnostusta. Kysymys siitä, onko tämä COX:in alamuoto todellakin parasetamolien varsinainen vaikutuskohta, selvinnee lähivuosina. Tilanne on tällä hetkellä kuitenkin se, ettei muuta varteenotettavaa parasetamoli-reseptoria löydy. □

Artikkeli julkaistaan samansisältöisenä Kipuviestissä 2005; 1.

Kirjallisuus:

1. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972; 240: 410–1.
2. Yokoyama C, Tanabe T. Cloning of human gene encoding prostaglandin endoperoxide synthase and primary structure of the enzyme. *Biochem Biophys Res Com* 1989; 165: 888–94.
3. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7384–8.
4. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13926–31.
5. Kis B, Snipes A, Bari F, Busija DW. Regional distribution of cyclooxygenase-3 mRNA in the rat central nervous system. *Mol Brain Res* 2004; 126: 78–80.

6. Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis* 2000; 31: S202–10.
7. Gupta K, Selinsky BS, Kaub CJ, et al. The 2.0 Å resolution crystal structure of prostaglandin H2 synthase-1: structural insights into an unusual peroxidase. *J Mol Biol* 2004; 335: 503–18.
8. Loll PJ, Picot D, Ekabo O, Garavito RM. Synthesis and use of iodinated nonsteroidal antiinflammatory drug analogs as crystallographic probes of the prostaglandin H2 synthase cyclooxygenase active site. *Biochemistry* 1996; 35: 7330–40.
9. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol* 1995; 2: 637–43.
10. Rowbotham DJ. COX-2-selective inhibitors: clinical relevance in surgical and acute pain. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25): 11–20.
11. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–17.
12. Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, et al. Characterisation of inhibition of platelet function by paracetamol and its interaction with diclofenac in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; in press.
13. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, et al. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7130–5.
14. Pelissier T, Alloui A, Paele C, Eschaliere A. Evidence of a central antinociceptive effect of paracetamol involving spinal 5HT3 receptors. *Neuroreport* 1995; 6: 1546–8.
15. Pini LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996; 308: 31–40.
16. Courade JP, Chassaing C, Bardin L, et al. 5-HT receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of acetaminophen in rats. *Eur J Pharmacol* 2001; 432: 1–7.
17. Roca-Vinardell A, Ortega-Alvaro A, Gibert-Rahola J, Mico JA. The role of 5-HT1A/B autoreceptors in the antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. *Anesthesiology* 2003; 98: 741–7.
18. Libert F, Bonnefont J, Bourinet E, et al. Acetaminophen: a central analgesic drug that involves a spinal tropisetron-sensitive, non-5-HT(3) receptor-mediated effect. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 728–34.
19. Raffa RB, Codd EE. Lack of binding of acetaminophen to 5-HT receptor or uptake sites (or eleven other binding/uptake assays). *Life Sci* 1996; 59: PL 37–40.
20. Miranda HF, Lemus I, Pinardi G. Effect of the inhibition of serotonin biosynthesis on the antinociception induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res Bull* 2003; 61: 417–25.
21. Tao R, Auerbach SB. GABAergic and glutamatergic afferents in the dorsal raphe nucleus mediate morphine-induced increases in serotonin efflux in the rat central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 704–10.
22. Kalso E, Vainio A. (toim.) Kipu. 2. painos, Duodecim 2002; 73–74.
23. Seybold VS, Jia YP, Abrahams LG. Cyclo-oxygenase-2 contributes to central sensitization in rats with peripheral inflammation. *Pain* 2003; 105: 47–55.
24. Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G. Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology* 1999; 91: 231–9.

Edward Munsterhjelm

LL, tutkijalääkäri

Anestesiologia ja tehohoito, HUS

edward.munsterhjelm@hus.fi