

Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

Eikosanoidit

Eikosanoidit ovat paikallisesti vaikuttavia välittäjäaineita, jotka säätelevät monia fysiologisia ja patofysiologisia toimintoja, mm. immuunivastetta, sileän lihaksen tonusta, veren hyytymistä, sisäeritystoimintaa, lisääntymistoimintoja ja synnytystä. Eikosanoidien tärkein esiaste elimistössä on 20 hiiltä sisältävä monityydyttymätön rasvahappo, arakidonihappo. Eikosanoideihin kuuluvat syklo-oksigenaasitien tuotteet prostaglandiinit, prostasykliini ja tromboksaani, joita kutsutaan yhteisnimellä prostanoidit, sekä 5-lipoksigenaasitien tuotteet, joista tärkeimpiä ovat leukotrieenit (ks. kuvat 19-1 ja 19-2).

Rakenne

Prostanoidien ja leukotrieenien yhteisnimitys eikosanoidit johtuu siitä, että ne muodostuvat 20 hiiltä sisältävistä monityydyttymättömistä rasvahapoista: 8,11,14-eikosatrieenihappo (dihomo- γ -linoleenihappo; 3 kaksoissidosta), 5,8,11,14-eikosatetraeenihappo (arakidonihappo; 4 kaksoissidosta) ja 5,8,11,14,17-eikosapentaeenihappo (5 kaksoissidosta). Näistä arakidonihappo on tärkein esiaste ihmisluissa, ja se saadaan ravinnosta valmiina tai syntetisoidaan linolihaposta. Eikosapentaeenihappoa on runsaasti kalaöljyissä.

Prostaglandiinit muodostuvat syklopentaanirenkaasta, johon liittyy kaksi alifaattista sivuketjua ja terminaalinen karboksyyliiryhmä. Ensimmäiset prostaglandiinien alaryhmät merkittiin kirjaimilla E ja F uutukseen käytettyjen liuosten (eetteri, fosfaattipuskuri) mukaisesti. Myöhemmin on käytetty lisäksi kirjaimia A, B, C ja D. Näistä kolme ensiksi mainittua syntyvät ei-entsyymaattisesti PGE₂:stä uutosprosessin aikana, ja on epätodennäköistä, että niitä syntyisi biologisesti. Tromboksaaneissa on syklopentaanirenkaan sijasta kuuden atomin muodostama oksaanirengas. Prostasykliinissä on kaksirengasrakenne; syklopentaanirenkaaseen liittyy toinen rengas, joka muodostuu hiilet 6 ja 9 yhdistävästä happisillasta. Alaviitteet 1–3 kuvastavat sivuketjujen kaksoissidosten lukumäärää: 1-sarjan prostanoidit syntyvät dihomogamma-linoleenihaposta, 2-sarja arakidonihaposta ja 3-sarja eikosapentaeenihaposta. α - ja β -merkinnät kuvaavat renkaaseen liittyvien hydroksyyliiryhmien stereokemiallisen aseman. α -substituutit ovat samalla puolella rengasta (cis-asemassa) kuin karboksyyliiryhmään päättävä sivuketju, β -substituutit taas trans-asemassa.

Nimitys leukotrieenit viittaa siihen, että yhdisteet eristettiin ensi kertaa leukosyyttiviljelmästä, ja yhdisteissä on trieni-rakenne eli kolme konjugoitunutta kaksoissidosta. Leukotrieenien alaviitteet 3–5 kuvaavat kaksoissidosten lukumäärää. Arakidonihaposta syntyvissä leukotrieneissä on neljä kaksoissidosta, dihomogamma-linoleenihaposta syntyvissä yksi vähemmän ja eikosapentaeenihaposta muodostuvissa yksi enemmän. Leukotrieni B (LTB) on rakenteeltaan dihydroksirasvahappo. Leukotrieeni C, D ja E kutsutaan (sulfido)peptidileukotrieneiksi tai kysteinyyli-leukotrieneiksi niiden sisältämän hiileen 6 liittyvän aminohappoketjun vuoksi.

Historiaa

1930-luvulla amerikkalaiset gynekologit Kurzrok ja Lieb havaitsivat, että siemeneste supisti tai relaksoi kohtulihaspereparaattia. Muutamaa vuotta myöhemmin ruotsalainen von Euler uutti siemenesteestä rasvaliukoisia happeja, jotka vaikuttivat sileän lihaksen tonukseen ja alensivat verenpainetta. Koska hän oletti aktiivisen tekijän olevan peräisin prostaglandiineista, hän nimitti sen prostaglandiiniiksi. Ruotsalaiset Bergström ja Sjövall eristivät ensimmäiset prostaglandiinit (PGE₁ ja PGF_{2 α}) ja selvittivät niiden rakenteen 1960-luvun alkuvuosina. Muutamaa vuotta myöhemmin (1964) Bergström ja van Dorp työryhmineen onnistuivat syntetisoimaan arakidonihaposta PGE₂:ta lampaan siemenrakkulohomogenaatissa. Samuelssonin työtovereineen löysi v. 1975 verihituleita aggregoivan tromboksaanin ja vuotta myöhemmin Vanen työryhmä kuvasi sitä vastaan vaikuttavan prostasykliinin. Samuelssonin työryhmä löysi v. 1979 leukotrieenit, ja pian selvisi myös, että jo aikaisemmin vaikutuksiltaan kuvattu allergian ja astman välittäjäaine SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis) on leukotrieenien seos.

Vane, Smith ja Willis osoittivat vuonna 1971, että asetyylisalisyylihapon kaltaiset tulehduskipulääkkeet estävät prostaglandiinisynteesiä. Yli seitsemän vuosikymmentä käytössä olleen lääkeryhmän vaikutusmekanismi selvisi, ja prostaglandiinisynteesin estäjien avulla voitiin tarkemmin selvittää prostanoidien fysiologisia ja patofysiologisia vaikutuksia. Bergström, Samuelsson ja Vane saivat lääketieteen ja fysiologian Nobelin palkinnon v. 1982 keskeisistä löydöksistään eikosanoiditutumuksen alalla.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Prostanoidit

Biosynteesi ja metabolia

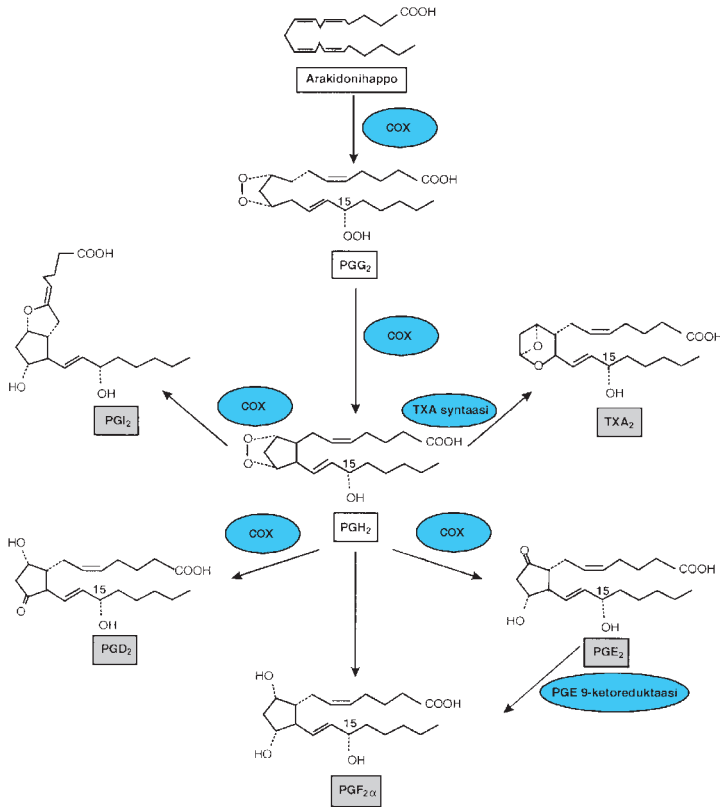
- *synteesi* Käytännöllisesti katsoen kaikki elimistön solut syntetisoivat prostanoidia. Prostanoidisynteesiä säätelevät pääasiassa esiasteen (arakiidonihappo) vapautuminen solukalvojen fosfolipideistä ja erityisesti tulehduspesäkkeessä indusoituvan prostaglandiinisyntaasin (COX-2) ilmentyminen, ja sen voivat käynnistää monet kemialliset, fysikaaliset, neuronaaaliset ja hormonaaliset tekijät. Soluissa arakidonihappo on esteröityneenä solukalvojen fosfolipideihin, ja se voi vapautua niistä entsyymaattisesti fosfolipaasien katalysoimana. Yksivaiheisessa arakidonihapon vapautumisreaktiossa fosfolipaasi A₂ vapauttaa arakidonihapon fosfolipidin (tavallisesti fosfatidyylikoliiniin tai fosfatidyylietanolamiiniin) kakkosasemasta. Mikäli kyseessä oleva fosfolipidi on fosfatidyylikoliini, jäljelle jäävästä molekyylistä voi edelleen syntyä entsyymaattisesti toinen paikallinen välittäjäaine, verihituleita aktivoiva tekijä (platelet activating factor, PAF).

Kaksivaiheisessa arakidonihapon vapautumisreaktiossa fosfolipaasi C:n vaikutuksesta syntyy 1,2-diglyseridi, josta lipaasit vapauttavat arakidonihapon. Useat hormonit ja välittäjäaineet lisäävät prostanoidisynteesiä aktivoimalla kullekin yhdisteelle spesifisen G-proteiinikytkentäisen solukalvoreseptorin. Tämä johtaa joko suoraan fosfolipaasien aktivoitumiseen tai solunsisäisen vapaan kalsiumin pitoisuuden suurenemiseen, joka puolestaan lisää fosfolipaasien aktiivisuutta.

Vapaa arakidonihappo metaboloituu nopeasti mm. syklo-oksigeenaasien, lipoksigeenaasien tai sytokromi P450 -entsyymien katalysoimissa reaktioissa. Glukokortikoidit estävät arakidonihapon vapautumista välillisesti käynnistämällä fosfolipaasia estävän lipokortitiinin synteesin.

- *syklo-oksigenaasi* Entsyymikompleksi prostaglandiini-endoperoksidisyntaasi eli syklo-oksigenaasi muuttaa arakidonihapon lyhtikäisiksi endoperoksideiksi PGG₂ ja PGH₂, jotka edelleen metaboloituvat entsyymaattisesti eri prostanoidieiksi. Ensimmäisessä vaiheessa entsyymin syklo-oksigenaasiaktiivisuus muodostaa arakidonihaposta syklisen endoperoksidin PGG₂ ja seuraavassa vaiheessa entsyymin peroksidaasiaktiivisuus muuttaa PGG₂:n PGH₂:ksi (kuva 19-1).
- *COX-1* Syklo-oksigenaasientsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymiä, COX-1 ja COX-2. COX-1 on ns. konstitutiivinen (rakenteellinen) entsyymi, joka tuottaa jatkuvasti pieniä fysiologisia määriä prostanoidia, mm. prostasykliiniä endoteelisoluisissa verihituleiden aggregaation estämiseksi ja PGE₂:ta mahalaukun limakalvon suojaamiseksi. Useimmissa soluissa ei normaalitilanteessa ole COX-2:ta, mutta se indusoituu mm. tulehdusta voimistavien sytokiiniin, bakteerituotteiden, kasvutekijöiden ja joidenkin hormonien vaikutuksesta useissa tulehdus- ja kudossoluissa. COX-2 saa aikaan voimak-

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet



Kuva 19-1. Arakidonihapon syklo-oksigenaasien metaboliitit.

kaan tulehdusta voimistavien prostaglandiinien tuoton tulehduspe-
säkkeessä. Glukokortikoidit vähentävät COX-2-proteiinin tuotantoa,
ja tämä osaltaan selittää niiden suotuisaa vaikutusta tulehduksessa.
Tulehduskipulääkkeiden terapeuttiset vaikutukset (analgeettinen, an-
tipyreettinen ja lievä anti-inflammatorinen vaikutus) johtuvat pääasi-
assa COX-2-entsyymien estosta, mutta useat niiden haittavaikutuksista
(mm. mahaärsytys) johtuvat COX-1:n estosta. Perinteiset tulehdus-
kipulääkkeet estävät terapeuttisina pitoisuuksina molempia
COX-entsyymeitä. Uudet COX-2-selektiiviset lääkkeet estävät pää-
asiassa COX-2:ta, ja niillä on tästä syystä vähemmän haittoja kuin
perinteisillä tulehduskipulääkkeillä.

Endoperoksidit ovat epästabieleja yhdisteitä, jotka metaboloituvat
edelleen entsyymaattisesti prostanoidiksi PGD, PGE, PGF, PGI ja
TXA. Spesifiset prostaglandiini-isomeraasit tuottavat PGD:tä,
PGE:tä ja PGF:ää. Joissakin kudoksissa on myös 9-ketoreduktaasia,
joka muuttaa PGE:tä PGF:ksi. Hiljattain on kuvattu myös PGE-
syntaasin indusoituva muoto, jolla voi olla merkitystä tulehduksessa.
Tromboksaanisyntaasi katalysoi erityisesti verihituleissa endope-
roksidien muuttumista TXA₂:ksi, joka metaboloituu edelleen (puo-
liintumisaika 30 s) inaktiiviseksi TXB₂:ksi. Prostasykliiniä (PGI₂)

o *endoperoksidit*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

muodostuu prostasykliinisyntaasin vaikutuksesta erityisesti endoteelisoluissa, ja PGI_2 hydrolysoituu ei-entsymaattisesti (puoliintumisaika 3 min) inaktiiviseksi 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$:ksi.

Vaikka lähes kaikki solut tuottavat prostanoideja, syntyvien loppuotteiden suhteet vaihtelevat solutyypeittäin. Esimerkiksi aktivoituneet trombositit tuottavat pääasiassa verisuonten supistusta ja verihitaleiden aggregaatiota aiheuttavaa TXA_2 :ta, ja verisuonen endoteelisolut tuottavat verisuonia laajentavaa ja verihitaleiden aggregaatiota estävää PGI_2 :ta. Syöttösolujen tärkein prostanoidi on PGD_2 ja tulehduksessa monosyyttimakrofagit tuottavat paljon PGE_2 :ta.

- *hajoaminen* Prostanoidit ovat paikallisesti vaikuttavia välittäjäaineita ja niiden metabolia on nopeaa. Niitä hajottavia entsyymejä on kaikissa kudoksissa, ja maksa ja keuhkot ovat tärkeitä metaboliapaikkoja. Infuusiona annetut prostanoidit metaboloituvat nopeasti, useimpien prostanoidien puoliintumisaika verenkierrassa on alle minuutti. Metaboliassa voidaan erottaa kaksi vaihetta: nopeat, prostanoideille spesifisten entsyymien katalysoimat ja prostanoideja inaktivoivat reaktiot sekä hitaammat epäspesifiset rasvahappojen β - ja ω -oksideaatiota katalysoivien entsyymien välittämät reaktiot.
- *prostaglandiinit* Prostaglandiineja spesifisesti hajottavia entsyymejä ovat prostaglandiini-15-OH-dehydrogenaasi, joka hapettaa 15-OH-ryhmän vastaavaksi ketoniksi, ja prostaglandiini $\Delta 13$ -reduktaasi, joka pelkistää edellisessä reaktiossa muodostuneen 15-ketoyhdisteen 13,14-dihydrojohdokseksi. TXA_2 metaboloituu ei-entsymaattisesti inaktiiviseksi TXB_2 :ksi, joka metaboloituu edelleen, ja tärkeimmät virtsasta mitattavat TXA_2 metaboliitit ovat 2,3-dinor- TXB_2 ja 11-dehydro- TXB_2 . Prostasykliini inaktivoituu niin ikään ei-entsymaattisesti 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$:ksi, ja sen tärkein virtsasta mitattava metaboliitti on 2,3-dinor-6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$.
- *tromboksaani*
- *prostasykliini*

Vaikutusmekanismi

- *reseptorit* Prostanoidien vaikutukset kohdesoluun välittyvät spesifisten G-proteiinikytkentäisten solukalvoreseptorien kautta. Prostanoidireseptoreja (P-reseptorit) on viittä päätyyppiä (suluissa on mainittu reseptorin luonnollinen ligandi): DP (PGD_2), EP (PGE_2), FP ($\text{PGF}_{2\alpha}$), IP (PGI_2) ja TP (TXA_2). Lisäksi EP-reseptorit on jaettu neljään alaryhmään (ks. taulukko 19-1). Prostanoidireseptorit eivät ole erityisen spesifisiä tietylle prostanoidille, vaan varsinaisen ligandin lisäksi muutkin prostanoidit suurempina pitoisuuksina voivat aiheuttaa reseptorivälitteisen soluaktivaation.
- *toisiohätetit* Prostanoidireseptoreihin liittyvät toisiohättelijärjestelmät vaihtelevat reseptorityypeittäin, ja tämä osaltaan selittää prostanoidien monimuotoiset vaikutukset. DP-, EP_2 -, EP_4 - ja IP-reseptorit aktivoivat adenyylaattisyklaasin ja lisäävät solunsisäisen cAMP:n määrää, EP_3 -reseptori estää adenyylaattisyklaasia. EP_1 -, FP- ja TP-reseptori-

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

Taulukko 19-1. Eikosanoidien jako, esimerkkejä agonisteista ja antagonisteista, esiintyminen, solutason mekanismit ja keskeiset fysiologiset vaikutukset.

Reseptorityyppi	Agonisti	Antagonisti	Esiintyminen	Transduktio-mekanismi	Vaikutus
DP	PGD ₂ > PGE ₂ , PGF _{2α} , PGI ₂	BWA868C	ileum > keuhkot > maha > kohtu	cAMP ↑	keuhkoputkien supistus, verisuonten laajeneminen, verihitaleiden aggregaation esto
EP ₁	PGE ₂ > PGI ₂ , PGF _{2α} > PGD ₂ sulprostoni	SC-19220	munuaiset > keuhkot	Ca ²⁺ ↑, PKC ↑	sileän lihaksen supistus
EP ₂	PGE ₂ > PGD ₂ , PGI ₂ , PGF _{2α} misoprostoli	–	keuhkot, istukka, kohtu, maksa, ileum, maha, tyymus, perna	cAMP ↑	sileän lihaksen relaksaatio, valkosolu- jen aktivaation esto
EP ₃	PGE ₂ > PGI ₂ > PGF _{2α} >> PGD ₂ enprostiili misoprostoli sulprostoni	–	munuaiset > kohtu > maha > aivot > tyymus, keuhkot, perna	cAMP ↓ Ca ²⁺ ↑, PKC ↑	sileän lihaksen supistus, mahahapon erityksen esto, lipolyysin esto noradrenaliinin vapautumisen esto
EP ₄	PGE ₂ >> PGI ₂ = PGF _{2α} > PGD ₂	AH22921	ileum > tyymus > perna > keuhkot > sydän > maha, kohtu	cAMP ↑	sileän lihaksen relaksaatio
FP	PGF _{2α} > PGD ₂ > PGE ₂ > PGI ₂ fluprostenoli kloprostenoli latanoprosti	–	munasarjat > ohutsuoli, prostata, perna, kivekset > paksusuoli, tyymus	Ca ²⁺ ↑ PKC ↑	sileän lihaksen supistus luteolyysi
IP	PGI ₂ >> PGD ₂ , PGE ₂ , PGF _{2α} sisaprosti iloprosti	–	verisuonet, verihitaleet, sydän, munuaiset	Ca ²⁺ ↑ PKC ↑ cAMP ↑	valtimon sileän lihaksen relaksaatio, aggregaation esto
TP	U-46619 >> PGD ₂ , PGE ₂ , PGF _{2α} , PGI ₂	GR32191 BM13505 ONO3708	tyymus > perna = keuhkot > munuaiset > sydän = kohtu verihitaleet	Ca ²⁺ ↑ PKC ↑	sileän lihaksen supistus verihitaleiden aggregaatio

aktivaatio johtaa fosfolipaasi C:n aktivaatioon ja tästä seuraavaan PIP₂:n hydrolyysiin ja edelleen proteiinikinaasi C:n aktivaatioon ja solunsisäisen vapaan kalsiumin pitoisuuden suurenemiseen (ks. taulukko 19-1).

Vaikutukset

Seuraavassa esitellään prostanoidien kokeellisesti aikaansaatuja vaikutuksia elinjärjestelmäkohtaisesti. Osalla näistä on fysiologista tai patofysiologista vaikutusta, osa ilmenee vasta suurilla annoksilla käytettäessä.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Verenkiertojärjestelmä

- *verisuonet* Prostanoidilla on voimakkaita verisuonivaikutuksia. PGE_2 , PGI_2 ja useimmissa kudoksissa myös PGD_2 , relaksoivat verisuonen seinämän sileää lihasta, laajentavat verisuonia, vähentävät perifeeristä virtausvastusta ja alentavat verenpainetta. $\text{PGF}_{2\alpha}$:n vaikutukset vaihtelevat ja TXA_2 supistaa verisuonia. PGI_2 :ta muodostuu verisuonen endoteelisoluisissa, ja sen synteesiä stimuloivat mm. verenvirtaus (shear stress), hypoksia ja monet välittäjäaineet. Endoteelissa muodostuvat endogeeniset verisuonia laajentavat yhdisteet typpioksidi ja PGI_2 säätelevät toistensa tuotantoa ja vaikuttavat monessa tapahtumassa samansuuntaisesti.

Prostanoidit säätelevät verenkiertoa fysiologisessa tilanteessa sekä mm. tulehdusreaktiossa ja septisessä sokissa. Hypoksia ja eri tekijöiden aiheuttama verisuonen supistus johtaa lisääntyneeseen verisuonia laajentavien prostanoidien synteesiin. Laajeneminen on voimakkainta arterioleissa, prekapillaarisissa sfinktereissä ja postkapillaarisissa venuleissa. PGI_2 ja sen analogit (mm. iloprosti) parantavat perifeeristä verenkiertoa ahtauttavaa valtimonkoveuttumistautia ja Raynaud'n oireyhtymää sairastavilla, mutta haittavaikutukset rajoittavat näiden yhdisteiden käyttöä.
- *sydän* PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ ja PGI_2 saavat aikaan positiivisen inotrooppisen vaikutuksen erillään toimivassa sydämessä. *In vivo* -tilanteessa todetaan sydämen lisääntyneen supistusvoiman lisäksi reflektorinen sykkeen kiihtyminen, mikä johtuu prostanoidien aiheuttamasta perifeerisen verisuonivastuksen vähenemisestä.
- *verenpaine* Prostanoidit säätelevät verenpainetta muuttamalla verisuonten supistustilaa, munuaisten verenkiertoa ja reniinineritystä. Prostanoidisynteesiä estävien tulehduskipulääkkeiden vaikutus verenpaineeseen on vähäinen, mutta ne voivat vähentää verenpainelääkkeiden tehoa.
- *valtimotiehyt* Sikiökaudella valtimotiehyt (ductus arteriosus) pysyy avoimena verisuonia laajentavien prostanoidien (PGE_2 ja PGI_2) vaikutuksesta. Syntymän jälkeen epänormaalisti avoimeksi jäänyt tiehyt voidaan sulkea paitsi kirurgisesti, usein myös prostaglandiinisynteesin estäjillä ensimmäisinä syntymän jälkeisinä päivinä. Koe-eläimillä nämä yhdisteet voivat raskauden lopussa annettuina aiheuttaa valtimotiehyen sulkeutumisen jo sikiökaudella, ja tämä vaikutus on mahdollinen myös ihmisellä.
- *verihiiutaleiden aggregaatio* Verihiiutaleiden aggregaatio, takertuminen toisiinsa, on keskeinen verenvuodon tyrehtymisen ja äkillisen verisuonitukoksen käynnistymiseen liittyvä tapahtuma. Aktivoituneissa verihiiutaleissa muodostuva TXA_2 supistaa verisuonia ja lisää verihiiutaleiden kiinnittymistä verisuonen endoteeliin sekä niiden aggregaatiota, joka edelleen johtaa varsinaisen hyytymän muodostumiseen. Endoteelin tuottaman PGI_2 :n ja typpioksidin vaikutukset verisuoniin ja verihiiutaleisiin ovat päinvastaiset kuin TXA_2 :n.
- *EPA* Eskimoiden vähäisen sydäninfarktirisikin ja lisääntyneen vuoto-
taipumuksen on selitetty johtuvan ravinnon runsaasti eikosapen-

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

taeenihaposta, joka on kolme kaksoissidosta sisältävien prostanooidien esiaste. PGI_3 on antiaggregatorinen kuten PGI_2 :kin, mutta TXA_3 :n aggregoiva vaikutus on vähäinen verrattuna TXA_2 :n vaikutukseen. Kliinisissä kokeissa ravinnon eikosapentaenihapon lyhytaikaisvaikutukset verihituleiden aggregaatioon ovat edullisia.

Verihiutaleiden aggregaation estoon perustuva aivo- ja sydämfarktin ehkäisy pienillä asetyylisalisyylihappoannoksilla (50–250 mg joka tai joka toinen päivä) on vakiintunut hoitomuoto. Selektiivinen TXA_2 :n tuotantoa estävä vaikutus saadaan, koska ASA asetyloi syklo-oksigenaasiin (palautumaton muutos entsyymissä). Verisuonen endoteelisolut toipuvat ASA:n vaikutuksesta nopeasti tuottamalla uutta entsyymiä ja PGI_2 :n tuotanto palautuu normaaliksi. Sen sijaan tumattomat verihituleet eivät kykene tuottamaan uutta entsyymiä, joten TXA_2 :n tuotanto estyy verihituleen elinajaksi. Muilla tulehduskipulääkkeillä ei saavuteta vastaavaa selektiivistä vaikutusta TXA_2 -synteesiin, koska niiden vaikutus syklo-oksigenaasiin on erilainen (kilpaileva ohimenevä esto).

- *asetyylisalisyylihappo*

Munuaiset

Prostanoideilla on useita vaikutuksia munuaisten verenkiertoon ja munuaistubulusten toimintaan. PGE_2 ja PGI_2 lisäävät munuaisten verenvirtausta ja voimistavat veden, natriumin ja kaliumin eritystä. TXA_2 vähentää munuaisten verenkiertoa ja glomerulussuodosta. PGE_2 estää antidiureettisen hormonin aiheuttamaa veden takaisinimeytymistä, ja PGE_2 , PGD_2 ja PGI_2 lisäävät reniinin eritystä. Loopidiureettien vaikutukset välittyvät osittain lisääntyneen prostanoidisynteesin kautta.

Prostanoidisynteesiä estävät tulehduskipulääkkeet voivat heikentää munuaisten toimintaa, aiheuttaa turvotusta ja vähentää diureettien vaikutusta. Munuaisissa *macula densan* alueella COX-2-entsyymi ilmenee fysiologisesti ja osallistuu munuaisten toimintaa säätelevien prostanooidien tuotantoon. COX-2-selektiivisillä tulehduskipulääkkeillä näyttää olevan harvinaisena sivuvaikutuksena perinteisten tulehduskipulääkkeiden kaltaisia munuusiin kohdistuvia haittoja.

Hengityselimet

Prostanoidit säätelevät keuhkoputkien sileän lihaksen tonusta: PGE_2 ja PGI_2 laajentavat ja PGD_2 , PGF_2 ja TXA_2 supistavat keuhkoputkia. Syöttösoluista vapautuu runsaasti PGD_2 :ta allergisen reaktion yhteydessä. Kysteynyllileukotrieneilla on prostanoideja tärkeämpi merkitys astman patogeneesissä.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Ruoansulatuskanava

- *sileä lihas* PGE₂ relaxsoi ja PGF_{2α} supistaa suolen poikittaista lihaksistoa, ja molemmat supistavat pitkittäistä lihaksistoa. Prostaglandiini-analogit aiheuttavat haittavaikutuksena ripulia ja vatsakrampeja, ja lisääntynyt prostaglandiiniintuotanto liittyy monien ripulia aiheuttavien tautien patogeneesiin.
- *limakalvon suojaus* PGE₂ ja PGI₂ suojaavat ruoansulatuskanavan limakalvoa lisäämällä bikarbonaatin ja liman eritystä, ja toisaalta estämällä mahahapon ja pepsiinin eritystä. Verisuonia laajentavat prostanoidit pitävät yllä limakalvon normaalia verenkiertoa ja nopeuttavat limakalvovaurioiden paranemista. Tulehduskipulääkkeiden tavallisin haittavaikutus, maha-suolikanavan limakalvovaurio, johtuu juuri näiden suojaavien prostanoidien tuotannon estymisestä. COX-2:n estäjät aiheuttavat vähemmän ruoansulatuskanavan limakalvovaurioita kuin perinteiset tulehduskipulääkkeet, koska ne eivät estä fysiologista COX-1-välitteistä prostanoidien tuotantoa mahassa ja suolen seinämässä. Misoprostoli on PGE:n analogi, jota käytetään ehkäisemään tulehduskipulääkkeiden aiheuttamia ruoansulatuskanavan limakalvovaurioita (ulkus, verenvuoto, perforaatio).

Keskushermosto

Prostanoideja muodostuu keskushermostossa, mutta niiden fysiologista merkitystä ei tarkoin tunneta. Lisääntyneitä selkäydinnesteen prostaglandiinipitoisuuksia on mitattu myös erilaisissa sairauksiloissa (kuume, tulehdustaudit, epileptiset kohtaukset). Ne muuntavat hermoärsytyksen siirtoa, esimerkiksi PGE₂ ja PGD₂ estävät katekoliamiinien vapautumista. Koe-eläinten aivokammioihin ruiskutettu PGD aiheuttaa uneliaisuutta, ja PGE saa aikaan kuume-reaktion.

Sisäeritystoiminta

PGE₂:n anto lisää monien hormonien, mm. ACTH:n, kasvuhormonin, gonadotropiinin ja prolaktiinin erittymistä, ja voi näin vaikuttaa monien sisäeritysrauhasten toimintaan. PGE₂ lisää steroidien eritystä lisämuna- ja stimuloi insuliinieritystä. PGE₂:lla on myös suoria LH:n kaltaisia progesteronin eritystä stimuloivia vaikutuksia munasarjoihin.

Lisääntymisbiologia

- *erektio ja ejakulaatio* Elimistön suurin prostaglandiinipitoisuus on siemennesteessä, ja prostaglandiinit säätelevätkin sukupuolitoimintoja. Ne lisäävät pai-

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

suvais kudoksen verisuonten laajenemista erektiassa ja välittävät siileän lihaksen supistelua ejakulaatiossa. Alprostadiilia (PGE_1 -johdos) käytetään erektiohäiriöiden hoitoon (ks. tietoruutu L33).

Prostaglandiinit (PGE ja PGF) laajentavat kohdunkaulan kanavaa, muuttavat liman läpäisevyyttä ja edistävät muutenkin siittiöiden kulkua supistamalla kohtua ja munanjohtimia. Prostaglandiinit säätelevät myös kuukautiskiertoa. COX-2 :n induktio liittyy ovulaation normaaliin säätelyyn. Eläinkokeista tiedetään, että naarashiirillä, joilta on poistettu COX-2 :n geeni, on ovulaatiohäiriöitä ja hedelmällisyys huomattavasti heikentynyt. Joissakin tapauksissa tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa hedelmättömyysongelmia myös ihmisellä.

Myös menstruaation käynnistymiseen liittyy kohtulihasta supistavien prostaglandiinien synteesi, ja kuukautisveren prostaglandiinipitoisuudet ovat suuremmat kuin veren tavanomaiset pitoisuudet. Toisaalta primaarisen dysmenorrean oireet liittyvät liialliseen prostaglandiinintuotantoon: prostaglandiinien aiheuttama voimakas kohtulihaksen supistelu johtaa iskeemiseen kipuun, ja samalla prostanoidit herkistävät kipuhermopäätteitä kipua aiheuttaville ärsykeille. Tulehduskipulääkkeet estävät prostaglandiinisynteesiä ja lievittävät kuukautiskipuja. Kohdun supistelua lisäävän ja kohdun kaulakanavaa laajentavan vaikutuksensa vuoksi prostaglandiinianalogeja voidaan käyttää raskauden keskeyttämiseen.

Prostaglandiinit osallistuvat synnytyksen normaaliin käynnistymiseen. Raskauden edetessä kohdun vaste prostaglandiineihin lisääntyy. Synnytyksen aikana prostaglandiinipitoisuudet veressä ja lapsivedessä suurenevat, ja niiden merkitystä kuvastaa se, että prostaglandiinisynteesin estäjät pidentävät synnytyksen kestoa.

PGE_2 :n ja $\text{PGF}_{2\alpha}$:n johdoksia käytetään auttamaan synnytyksen käynnistymistä kohdun kaulakanavaa pehmittävän ja kohtulihaksen supistelua lisäävän vaikutuksen vuoksi. Prostaglandiinisynteesin estäjillä saattaisi olla kohdun supistelua estävä vaikutus ennenaikaisen synnytyksen uhatessa, mutta niiden mahdolliset haitalliset vaikutukset sikiön kehitykseen ja valtimotiehyen sulkeutuminen (ks. edellä) estävät niiden käytön tähän tarkoitukseen. Raskauden aikana myös PGI_2 :n ja TXA_2 :n tuotanto lisääntyy sekä äidissä että raskauskudoksissa, ja pre-eklampsian patogeneesiin liittyy näiden välittäjäainneiden välisen tasapainon järkkäminen TXA_2 :n suuntaan.

- *kohtu ja ovulaatiosykli*

- *synnytys*

Silmä

PGE ja PGF alentavat silmänpainetta ilmeisesti lisäämällä etukammionesteen ulosvirtausta. Latanoprostia ($\text{PGF}_{2\alpha}$:n pitkävaikutteinen johdos) voidaan käyttää glaukooman hoidossa.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Tulehdus, kipu ja kuume

- *tulehdusoireet* Ihoon injisoituna PGE₂ aiheuttaa akuutin tulehduksen klassiset oireet, punoituksen, turvotuksen, kuumoituksen ja kivun. Tulehdusreaktiossa PGE₂:ta ja PGI₂:ta syntetisoidaan runsaasti sytokiiniinien ja bakteerituotteiden indusoiman COX-2-entsyymin katalysoimana tulehtuneessa kudoksessa ja tulehdussoluissa, ja PGD₂:ta vapautuu syöttösoluista. Kaikki nämä prostanoidit laajentavat verisuonia ja lisäävät tulehdukseen liittyvää kuumoitusta ja punoitusta. Prostanoidit eivät yksinään vaikuta verisuonten permeabiliteettiin, mutta ne voimistavat muiden tulehduksen välittäjäaineiden aiheuttamaa plasman ekstravasaatiota ja voimistavat näin tulehdukseen liittyvää turvotusta. PGE₂ ja PGI₂ aiheuttavat hyperalgesiaa eli herkistävät kipuhermopäätteitä muiden tulehduksen välittäjäaineiden aiheuttamalle kivulle. Lisäksi PGE₂ muuntelee kipuärsyksen kulkua keskushermostossa, ja voimistaa näin tulehdukseen liittyvää kipua kahdella tasolla.
- *kuume* PGE₂ on keskeinen endogeeninen kuumeen välittäjäaine. Aivo-kammioihin ruiskutettuna PGE₁ ja PGE₂ saavat koe-eläimille aikaan kuumeen. Pyrogeenit lisäävät interleukiini 1:n tuotantoa leukosyyteissä, ja tämä puolestaan käynnistää PGE₂:n tuotannon hypotalamuksessa. Tulehduskipulääkkeet laskevat kuumetta juuri estämällä PGE₂:n tuotantoa. Tulehduskipulääkkeiden erityisesti tulehduskipua lievittävä ja lievä tulehdusreaktiota rauhoittava vaikutus johtuvat niin ikään prostaglandiinisynteesin estosta.
- *immunosuppressio* Akuuttia tulehdusta voimistavien vaikutustensa lisäksi PGE₂:lla on anti-inflammatorisia ja immunosuppressiivisia vaikutuksia erityisesti kroonisessa tulehduksessa. PGE₂ estää granulosityttien, lymfosyyttien ja makrofagien toimintaa ja joidenkin tulehdusta voimistavien sytokiiniinien synteesiä. Joissakin kokeellisesti aiheutuissa tulehdustauoissa tulehdusreaktio voidaan sammuttaa suurilla annoksilla prostaglandiineja. Endogeenisten prostaglandiiniinien tai säännöllisen tulehduskipulääkkeiden käytön vaikutusta immuunivasteen säätelyyn tai kroonisten tulehdustautien, esim. nivelreuman, patogeneesiin ei tarkoin tunneta.

Leukotrieenit

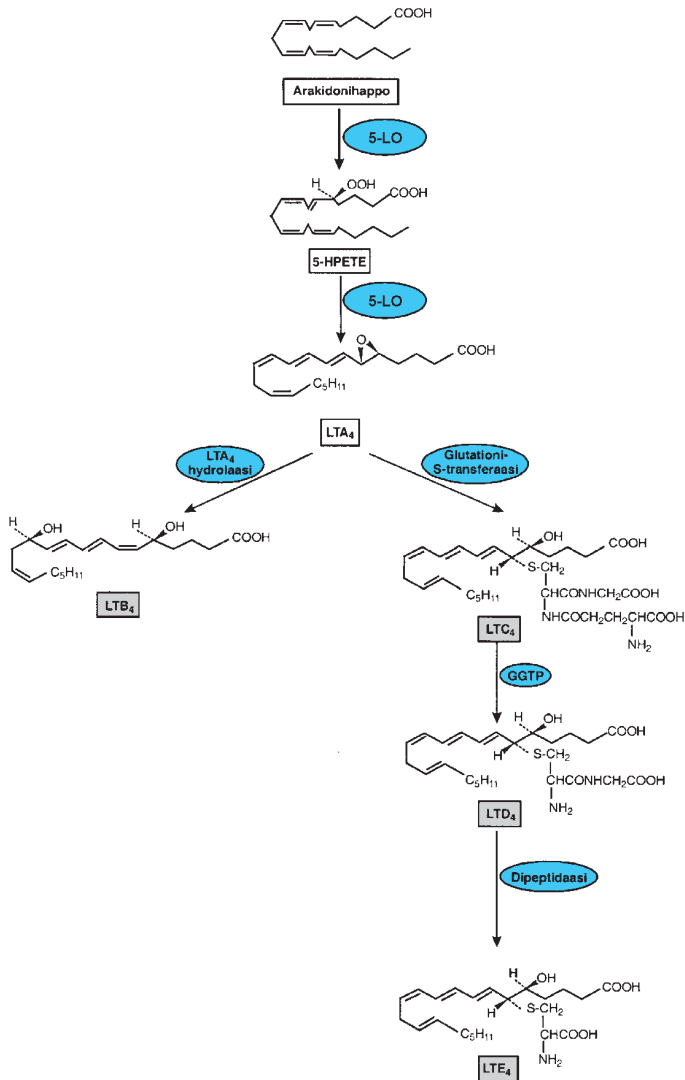
Biosynteesi ja metabolia

Lipoksigenaasientsyymit katalysoivat arakidonihapon hapettumista hydroperoksideiksi, jotka edelleen metaboloituvat mm. hydroksihapoiksi, hepoksiliineiksi, lipoksiineiksi ja leukotrieeneiksi.

Farmakologisesti näistä tärkeimpiä ovat leukotrieenit, jotka syntyvät arakidonihaposta 5-lipoksigenaasitietä erityisesti granulosity-

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

teissä, makrofageissa ja syöttösoluissa. Solunsisäisen vapaan kalsiumin pitoisuuden suureneminen soluaktivaation seurauksena johtaa 5-lipoksigenaasin aktivoitumiseen. Kompleksina 5-lipoksigenaasia aktivoivan proteiinin (FLAP) kanssa entsyymi kiinnittyy tumakoteroon ja katalysoi arakidonihapon muuttumista lyhytikäiseksi välituotteeksi, 5-hydroperoksieikosatetraeenihapoksi, ja edelleen leukotrieeni A₄:ksi (LTA₄). LTA₄ on epästabiili epoksidi, jonka LTA₄-hydrolaasi muuttaa LTB₄:ksi tai joka konjugoituu glutationiin LTC₄-syntaasin katalysoimassa reaktiossa ja syntyy LTC₄. LTC₄ siirtyy solusta ulos ja muuttuu entsymaattisesti LTD₄:ksi ja LTE₄:ksi (ks. kuva 19-2). Leukotrieenejä C, D, ja E kutsutaan yhteisellä nimellä kysteinyyli- tai (sulfido)peptidileukotrieeneiksi, koska niissä on peptidiryhmä liittyneenä rasvahapporunkoon.



Kuva 19-2. Arakidonihapon 5-lipoksigenaasien metaboliitit (5-LO = 5-lipoksigenaasi; GGTP = γ -glutamylitranspeptidaasi).

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Neutrofiilit granulosyytit metaboloivat LTB_4 :n nopeasti inaktiiviseksi ω -oksideaatiotuotteiksi 20-OH- LTB_4 ja 20-COOH- LTB_4 , jotka elimistössä metaboloituvat edelleen rasvahappojen β -oksideaatioreittejä. LTC_4 metaboloituu solunulkoisessa tilassa LTD_4 ksi ja LTE_4 :ksi, joilla on biologista aktiivisuutta. LTE_4 metaboloituu edelleen asetyloitumalla tai ω -oksideaation kautta. Osa LTE_4 :stä erittyy muuttumattomana virtsaan, ja virtsaan erittyneen LTE_4 :n määrä kasvaa mm. allergisen reaktion yhteydessä, kun elimistön kysteinyyli-leukotrieenisynteesi lisääntyy.

Vaikutusmekanismi

- *LTB_4 -reseptorit*
- *kysteinyyli-leukotrieenireseptorit*

Leukotrieenien vaikutukset kohdesoluun välittyvät spesifisten reseptorien kautta. LTB_4 -reseptori (BLT) on G-proteiinikytkentäinen solukalvovreseptori, jonka aktivoituminen johtaa fosfolipaasi C:n välittämään PIP_2 :n hydrolyysiin ja edelleen proteiinikinaasi C:n aktivaatioon ja solunsisäisen vapaan kalsiumin pitoisuuden suureneamiseen. Lisäksi LTB_4 :llä on tumareseptori, joka säätelee geeniaktivaatiota. Kysteinyyli-leukotrieenireseptoreja tunnetaan kaksi alatyyppeä. CYS-LTR1-reseptori välittää keuhkoputkien, ja CYS-LTR2-reseptori verisuonen seinämän sileän lihaksen supistusta. Lisäksi verisuonen endoteelissä on kumpaakin reseptorialatyyppeä, ja ne säätelevät endoteeliperäisten supistavien ja laajentavien tekijöiden vapautumista.

Vaikutukset

- *leukotrieeni B_4*
- *kysteinyyli-leukotrieenit*

Leukotrieenisynteesi käynnistyy allergisessa reaktiossa ja tulehduksessa, mutta leukotrieenien fysiologista merkitystä ei tunneta. Tulehduspesäkkeessä aktivoituneet neutrofiiliset granulosyytit tuottavat runsaasti LTB_4 :ää, joka puolestaan on tehokas granulosyyttien toimintaa aktivoiva välittäjäaine, ja näin LTB_4 :n tuotanto vahvistaa akuuttia tulehdusreaktiota. LTB_4 lisää neutrofiilien kiinnittymistä verisuonen endoteeliin, kemotaktista liikkuvuutta kohti tulehduspesäkettä, lysosomaalisten entsyymien vapautumista ja superoksidin ja muiden välittäjäaineiden synteesiä. LTB_4 muuttaa myös lymfosyyttien toimintaa ja säätelee proinflammatoristen sytokiinien synteesiä tulehdussoluissa.

Kysteinyyli-leukotrieenit ovat tärkeitä astman ja allergian välittäjäaineita. Ne ovat erittäin voimakkaita keuhkoputkia supistavia yhdisteitä, ja astmaatit reagoivat terveitä henkilöitä herkemmin leukotrieenihin. Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksena tunnettu vaikeahoitoinen astmareaktio (aspirin-induced asthma, AIA) kehittyy 5–10 %:lle astmaatikoista tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, ja se johtuu kysteinyyli-leukotrieenien lisääntyneestä tuotannosta. Kun prostanoidisynteesi estetään tulehduskipulääkkeillä, ara-

kidonihappoa ohjautuu tavallista enemmän leukotrieenisynteesiin ja syntyy epätasapaino keuhkoputkia laajentavien prostanoidien ja niitä supistavien kysteinyylileukotrieenien välille. Kyseessä ei siis ole lääkkeen aiheuttama allerginen reaktio vaan tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismista johtuva hättäväikutus. Kysteinyylileukotrieeni-inhalaatio aiheuttaa keuhkoissa pitkäkestoisen eosinofiilivaltaisen tulehdusreaktion, johon liittyy verisuonten permeabiliteetin lisääntyminen (lisääntynyt limakalvoturvotus), limanerityksen lisääntyminen ja värekarvatoiminnan huononeminen. Kysteinyylileukotrieenit supistavat sileää lihasta myös mm. ruoansulatuskanavassa ja kohdussa.

Suoneen injisoituna kysteinyylileukotrieenit aiheuttavat verenpaineen laskun, joka johtuu sydänlihaksen supistusvoiman heikkeneemisestä ja verivolyymien vähenemisestä (lisääntyneen verisuonten permeabiliteetin seurausta). Kysteinyylileukotrieenit supistavat sepeisuonia ja keuhkoverisuonia, mutta vaikutukset muihin suoniin ovat vähäisiä.

Eikosanoidien terapeuttinen merkitys

Synteesin estäjät

Tulehduskipulääkkeiden terapeuttiset vaikutukset (analgeettinen, antipyreettinen ja lievä anti-inflammatorinen vaikutus sekä asetyylisalisyylihapon antitromboottinen vaikutus) johtuvat prostanoidisynteesin estosta. Myös tulehduskipulääkkeiden yhteiset hättäväikutukset (mm. mahan limakalvovaurio, munuaishaitat, astmaohtauksen provosoituminen) liittyvät prostanoidisynteesin estoon. Uudet COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet eivät vaikuta fysiologisesta prostanoidituotannosta pääasiassa huolehtivaan COX-1-entsyymiin, ja tästä syystä niiden hättäväikutukset ovat vähäisempiä kuin perinteisten tulehduskipulääkkeiden. Myös anti-inflammatoriset steroidit ja eräät muut tulehdusta lievittävät lääkeaineet estävät prostanoidisynteesiä. Anti-inflammatoriset steroidit estävät eikosanoidien asiasteen, arakidonihapon, vapautumista ja toisaalta tulehduksessa kiihtyvää COX-2-entsyymien synteesiä ja vaikuttavat näillä mekanismeilla erityisesti tulehdukselle tyypilliseen voimakkaaseen paikalliseen prostaglandiiniintuotantoon.

- *COX-2-selektiivisyys*

Reseptorinsalpaajat

Kysteinyylileukotrieenien salpaajat ovat tulleet markkinoille muutama vuosi sitten vaikean astman lisälääkkeeksi (ks. tarkemmin

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

luku 30). Niiden hoitosuositukset astman ja allergian hoidossa ovat vasta muotoutumassa.

Analogit

Prostanoideille ja niiden analogeille on useita käyttöaiheita, joskin haittavaikutukset ja joissakin tapauksissa parenteraalinen antotapa ja lyhyt puoliintumisaika rajoittavat niiden käyttöä.

Misoprostoli

Misoprostoli on PGE₁:n analogi, jota käytetään tulehduskipulääkkeiden mahassa aiheuttaman limakalvovaurion ja sen komplikaatioiden estohoitoon riskipotilailla. Markkinoilla on jopa valmisteita, joissa misoprostoli on yhdistetty tulehduskipulääkkeeseen. Misoprostoli estää luonnollisen PGE:n tavoin mahahapon eritystä ja voimistaa mahan limakalvon suojamekanismeja. Sivuvaikutuksena misoprostoli aiheuttaa melko usein ripulia. Koska misoprostoli voi lisätä kohdun supistelua, sitä ei pidä käyttää raskauden aikana.

Gemeprosti, dinoprostoni ja sulprostoni

PGE:n ja PGF:n analogeja käytetään raskauden keskeytykseen ja synnytyksen käynnistämiseen. Gemeprosti on PGE₁:n analogi, jota käytetään emätinpuikkona tai emätingeelinä kohdunkaulan kanavan pehmentämiseen ja laajentamiseen raskauden keskeytyksen yhteydessä. Haittavaikutuksina voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Sulprostoni on samaan tarkoitukseen käytettävä PGE₂- johdos. Sulprostoni annetaan infuusiona laskimoon, ja se saa aikaan kohdun kaulakanavan laajenemisen ja kohtulihaksen supistelun. Sulprostoni voi vaurioittaa sikiötä, joten sitä ei käytetä synnytyksen käynnistämiseen. Dinoprostoni on synteettisesti valmistettu PGE₂, jota käytetään emätingeelinä synnytyksen käynnistämiseksi. Dinoprostoni pehmentää kohdunkaulan kanavaa ja saa aikaan kohdun supistelun. Dinoprostinin puoliintumisaika verenkierrassa on alle minuutti, ja haittoina voi esiintyä pahoinvointia ja ripulia.

Iloprosti

Iloprosti on prostasykliinianalogi, joka laajentaa verisuonia ja estää verihiutaleiden aggregaatiota. Iloprostia voidaan käyttää laskimoinfuusiona vaikeaa perifeeristä ahtauttavaa valtimosairautta sairastavien potilaiden hoitoon. Haittoina todetaan kasvojen punoitusta,

Valmisteita

Alprostadiilum, alprostadiili (Caverject®,
Muse®, Prostin®[®], Rigidur®)

Dinoprostinum, dinoprostoni
(Minprostin®, Propess®)

Gemeprostum, gemeprosti
(Cervagem®)

Iloprostum, iloprosti (Ilomedin®)

Lanprostolum, latanoprosti (Xalatan®)
Misoprostolum, misoprostoli (Cytotec®)

päänsärkyä, ja kardiovaskulaarisina haittoina mm. verenpaineen laskua, rytmihäiriöitä ja rintakipuja.

Alprostadiili

Alprostadiili on synteettisesti valmistettu PGE_1 , jota käytetään erektiohäiriöiden hoitoon. Sitä käytetään geelinä virtsaputkeen tai injektiona paisuvaiskudokseen. Alprostadiili laajentaa paisuvaiskudoksen verisuonia ja voimistaa erektiota. Haittavaikutuksista tavallisin on peniksen kipu; harvinaisena voi ilmetä pitkittynyt erektio (ks. myös tietoruutu L33).

Latanoprosti

Latanoprosti on $PGF_{2\alpha}$:n synteettinen analogi, joka alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen poistumista. Silmänpaine laskee 3–4 tunnin kuluttua paikallisvalmisteen annosta ja vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. Latanoprostia voidaan käyttää avokulmaklaukooman hoidossa, joskaan ei toistaiseksi ensisijaislääkkeenä.

Eeva Moilanen ja Hannu Kankaanranta

Tulehduskipulääkkeet

Yleistä

Tulehduskipulääkkeet (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ovat yleisimmin käytettyjä lääkkeitä. Niille on ominaista kipua lievittävä (analgeettinen), kuumetta alentava (antipyreettinen) ja lievä tulehdusta rauhoittava (anti-inflammatorinen) vaikutus. Tulehduskipulääkkeet estävät myös verihituleiden aggregaatiota, ja tämän vaikutuksen perusteella asetyylisalisyylihappoa voidaan käyttää sydän- ja aivoinfarktin (sekundaari)preventiossa.

Tulehduskipulääkkeet ovat laaja ja kemiallisesti heterogeeninen ryhmä molekyylejä, ja vuonna 2000 Suomessa on markkinoilla 20 tähän ryhmään kuuluvaa lääkeainetta. Tulehduskipulääkkeiden farmakologiset vaikutukset perustuvat pääasiassa prostaglandiinisynteesin estoon, ja tämä aiheuttaa näille lääkkeille myös joukon yhteisiä haittavaikutuksia, kuten maha-suolikanavan limakalvovauriot ja niistä aiheutuvat haitat, munuaishaitat ja asetyylisalisylaattiherkkä astma. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa merkittäviä tehoeroja eri tulehduskipulääkkeiden välillä, joskin yksilötasolla jokin lääke voi osoittautua muuta paremmaksi. Kuitenkin haittavaikutuksissa näyttää olevan eroja, ja tällä seikalla on merkitystä, kun valitaan sopivaa kipulääkettä riskipotilaille.

Historiaa

Pajun (*Salix*) kuoren analgeettinen vaikutus tunnettiin jo muinaisessa Egyptissä, ja intiaanit käyttivät hyväkseen pajuksasveista valmistettujen rohdosten kuumetta alentavaa vaikutusta. Vaikuttava aine lienee ollut salisylaatti, jota muodostuu pajun kuoren sisältämästä salisiinistä. Englantilainen Edvard Stone raportoi v. 1763 pajunkuoriuutteen alentavan kuumetta malariapotilailla, mikä lienee ensimmäinen dokumentoitu koe "salisylaattivalmisteilla". Synteettisesti valmistetut tulehduskipulääkkeet, asetyylisalisyylihappo ja parasetamoli, tulivat käyttöön aivan 1800-luvun lopussa, ja molemmat ovat edelleen laajassa kliinisessä käytössä, myös itsehoitovalmisteina. Fenyylilbutatsoni tuli käyttöön 1940-luvulla, mutta toksisuutensa vuoksi on mm. Suomessa jäänyt kokonaan pois käytöstä. Indometasiini tuli apteekkeihin 1960-luvulla, ja sittemmin on kehitetty noin sata lääkeainetta, joille ovat ominaisia prostaglandiinisynteesin esto ja tulehduskipulääkkeille tyypilliset terapeuttiset vaikutukset. Tuoreita tulokkaita ovat COX-2-painotteiset tulehduskipulääkkeet ja uutena kemiallisena ryhmänä COX-2-selektiiviset koksibit, joita tuli käyttöön 1990-luvun lopulla.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Vaikutusmekanismi

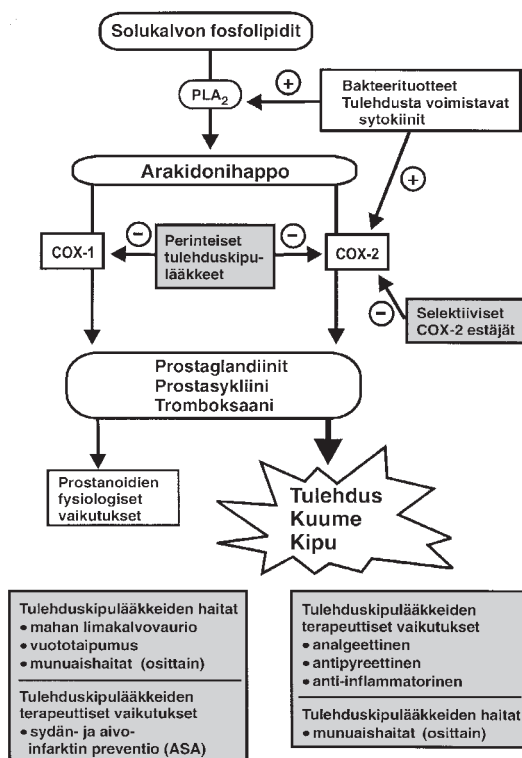
Tulehduskipulääkkeet estävät prostaglandiinisynteesiä vaikuttamalla syklo-oksigenaasi- (COX) eli prostaglandiinisyntaasientsyymiin. COX-isoentsyymejä tunnetaan kaksi: vähäisestä fysiologisesta prostanoidituotannosta vastaava konstitutiivisesti ekspressoituvasta COX-1 ja erityisesti tulehduspesäkkeessä tulehdusta voimistavien sytokiinien ja bakteerituotteiden vaikutuksesta ilmentyvä COX-2. Tulehduskipulääkkeiden tärkeimmät terapeuttiset vaikutukset johtuvat COX-2-entsyymin estosta, sen sijaan monet haittavaikutukset, erityisesti mahan limakalvovaurio, aiheutuvat COX-1:n tuottamien fysiologisten prostanoidien synteesin estosta (kuva 19-3).

- COX-1-selektiiviset

- epäselektiiviset

- COX-2-selektiiviset

Tulehduskipulääkkeet voidaan jakaa ryhmiin sen mukaan, mikä on niiden selektiivisyys näiden kahden isoentsyymin suhteen. Asetyylisalisyylihappo (ASA), indometasiini ja piroksikaami ovat suhteellisen COX-1-selektiivisiä eli estävät useimmissa tutkimuksissa COX-1-entsyymiä selvästi pienempinä pitoisuuksina kuin COX-2:ta. Useimmat käytössä olevat tulehduskipulääkkeet ovat epäselektiivisiä ja estävät terapeuttisina pitoisuuksina sekä COX-1:tä että COX-2:ta. Nimesulidi, joissakin tutkimuksissa myös meloksikaami, ja etenkin vastikään käyttöön tulleet koksibit (rofekoksibi ja



Kuva 19-3. Perinteisten ja COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden terapeuttiset vaikutukset ja haitat.

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

selekoksibi) estävät COX-2:ta selvästi pienempinä pitoisuuksina kuin COX-1:tä. Kivun ja kuumeen hoidossa käytettävänä annoksina tulehduskipulääkkeet estävät tehokkaasti COX-2-entsyymiä, mutta vaikutus COX-1-entsyymiin vaihtelee lääkeaineittain.

Lääkeaineen COX-2-selektiivisyyttä kuvataan COX-2/COX-1-estosuhteella, joka on näitä entsyymejä 50-prosenttisesti estävien lääkeainepitoisuuksien suhde. Toisin sanoen, jos lääkeaine estää COX-2-entsyymiä huomattavasti pienempänä pitoisuutena kuin COX-1-entsyymiä – eli on COX-2-selektiivinen – estosuhte on selvästi alle yksi. Jos taas COX-1-entsyymi estyy pienemmällä lääkeainepitoisuudella kuin COX-2-entsyymi, estosuhte on suurempi kuin yksi. Mitä pienempi COX-2/COX-1-estosuhte on, sitä COX-2-selektiivisemmästä lääkeaineesta on kyse. Eri tulehduskipulääkkeiden COX-2/COX-1-estosuhte vaihtelee tutkimuksissa huomattavasti, ja COX-2-selektiivisyyden mittaamiseen liittyy monia virhelähteitä, joten *in vitro* -tutkimusten perusteella esitettyihin COX-2-selektiivisyytlukuihin on syytä suhtautua kriittisesti. Tulokset vaihtelevat mm. sen mukaan, onko käytetty puhdistettuja entsyymejä, ”normaaleja” soluja vai soluja, joihin on siirretty COX-1- tai COX-2-geeni, vai kudosiselmaa. Myös lajien välillä on eroja, samoin koeolosuhteilla, esim. substraattipitoisuudella ja lääkkeen vaikutusajalla. Näin ollen vain samassa koeasetelmassa mitatut COX-2/COX-1-estosuhteet ovat keskenään vertailukelpoisia, eikä eri tutkimuksissa saatuja estosuhteita pitäisi verrata keskenään. Taulukkoon 19-2 on kerätty 14 tutkimuksessa mitatut COX-2/COX-1-estosuhteet eniten tutkituille tulehduskipulääkkeille.

Lääkkeiden käytön kannalta on luonnollisesti tärkeämpää kiinnittää huomiota tehon ja sivuvaikutusten yleisyyteen laajoissa kliinisisä aineistoissa kuin lääkkeelle laboratorio-olosuhteissa määritettyyn COX-2-selektiivisyyteen tai COX-2/COX-1-estosuhteeseen. COX-2-selektiivisyys tarjoaa kuitenkin hyvän teoreettisen lähtökohdan ”vatsalle ystävällisempien” tulehduskipulääkkeiden kehittämiseksi, ja epidemiologiset tutkimukset tukevat ajatusta, että mitä COX-2-selektiivisemmästä lääkkeestä on kyse, sitä vähemmän vakavia ruoansulatuskanavan haittoja lääke aiheuttaa.

COX-entsyymit katalysoivat kahta prostanoidisynteesin reaktiota: syklo-oksigenaatioreaktiossa arakidonihaposta syntyy PGG₂ ja peroksidaatioreaktiossa PGG₂ muuttuu PGH₂:ksi (ks. kuva 19-1). Tulehduskipulääkkeet estävät näistä reaktiosta ensin mainittua.

Syklo-oksigenaasiosan katalyyttinen keskus muodostaa pitkänomaisen hydrofobisen kanavan, jonka avaruus rakenne on erilainen COX-1- ja COX-2-entsyymeissä, ja tämä rakenteellinen ero tarjoaa lähtökohdan selektiivisten COX-2:n estäjien kehittämiseksi. Useimmat tulehduskipulääkkeet estävät COX-entsyymeitä ohimenevästi kiinnittymällä tähän katalyyttiseen keskukseen, jolloin substraatin sitoutuminen estyy. Asetyylisalisyylihappo on poikkeus tästä, sillä se asetyloi entsyymiin ja näin ollen sen vaikutus on pysyvä ja tarvitaan uusien COX-entsyymien synteesi vaikutuksen palauttamiseksi.

Tulehduskipulääkkeillä voi olla muitakin vaikutuksia, jotka osaltaan selittävät niiden terapeutisia vaikutuksia. Nämä vaikutukset tulevat esiin kuitenkin vasta selvästi suuremmilla lääkeainepitoisuuksilla kuin prostaglandiinisynteesin esto, ja niiden kliininen merkitys on epäselvä. Esimerkkejä tällaisista vaikutuksista ovat fenaattien, piroksikaamin ja nimesulidin valkosolujen toimintaa ja

Taulukko 19-2. Tulehduskipulääkkeiden COX-2/COX-1-estosuhte.

COX-2/COX-1-estosuhte on COX-2-entsyymiä 50-prosenttisesti estävän lääkeainepitoisuuden suhde COX-1-entsyymiä 50-prosenttisesti estävään lääkeainepitoisuuteen; ts. mitä pienempi COX-2/COX-1-estosuhte, sitä COX-2-selektiivisempi lääke ja mitä suurempi COX-2/COX-1-estosuhte, sitä COX-1-selektiivisempi lääke. Taulukossa on yhteenveto 14 tutkimuksen tuloksista. Näistä vain yhdessä oli kaikki mainitut lääkkeet mukana.

Lääkeaine	COX-2/COX-1-estosuhte
ASA	3–166
Diklofenaakki	0,05–7
Ibuprofeeni	0,6–15
Indometasiini	0,5–80
Ketoprofeeni	1,6–61
Meloksikaami	0,04–2
Naprokseeni	0,4–33
Nimesulidi	0,02–0,2
6-MNA*	0,1–>36
Piroksikaami	0,02–>28
Rofekoksibi	0,005–0,03
Selekoksibi	0,0003–0,7

*Nabumetonin aktiivinen metaboliitti

- *syklo-oksigenaasin rakenne*

- *muut vaikutukset*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

leukotrieenisynteesiä estävä vaikutus ja ASA:n estävä vaikutus tulehduksessa tärkeän transkriptiotekijän NF- κ B:n aktivoitumiseen.

Vaikutukset

Tulehduskipulääkkeillä on kolme pääasiallista farmakologista vaikutusta: analgeettinen, antipyreettinen ja lievä anti-inflammatorinen vaikutus. Nämä kaikki vaikutukset perustuvat nykykäsityksen mukaan pääasiassa COX-2-entsyymien estoon. Kliinisissä tutkimuksissa uudet COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet eivät teholtaan eroa perinteisistä tulehduskipulääkkeistä.

- *analgeettinen vaikutus*

Prostaglandiinit eivät suoranaisesti aiheuta kipua, mutta ne saavat aikaan hyperalgesiaa eli herkistävät kipuhermopäätteitä muiden tulehduksen välittäjäaineiden, mm. bradykiniinin, aiheuttamalle kivulle. Prostaglandiinit säätelevät kipuviestin kulkua myös selkäydintasolla. Tulehduskipulääkkeiden analgeettinen vaikutus on selvin tulehdukseen ja kudosaurioon liittyvässä kivussa kuten artriitissa, artroosissa ja muissa tuki- ja liikuntaelinten tauteihin ja vammoihin liittyvässä kiputiloissa, hammassärkyssä ja (luusto)metastaaseihin liittyvässä kivussa, joihin kaikkiin liittyy lisääntynyt prostanooidien tuotanto. Tulehduskipulääkkeitä käytetään myös leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa, usein yhdessä opiaattien kanssa, ja monien leikkausten yhteydessä opiaattien tarvetta voidaan näin vähentää. Tulehduskipulääkkeet tehoavat myös migreenityyppiseen päänsärkyyn, ilmeisesti siitä syystä, että ne estävät aivoverisuonten laajenemista estämällä vasoaktiivisten prostanooidien muodostumista. Kuukautiskipuja voidaan hoitaa tehokkaasti tulehduskipulääkkeillä, sillä ne estävät kivuliaita supistuksia aiheuttavien prostaglandiinien (PGE₂ ja PGF₂) synteesiä kohtulihaksessa. Tulehduskipulääkkeiden analgeettinen vaikutus tulee yleensä esiin pienemmillä annoksilla kuin anti-inflammatorinen vaikutus.

- *antipyreettinen vaikutus*

Kehon lämpötilaa säätelee hypotalamuksessa sijaitseva lämmönsäätelykeskus. Tulehdustaudeissa bakteerituotteet aktivoivat makrofageja tuottamaan ns. endogeenista pyrogeenia, interleukiini 1:tä, joka käynnistää hypotalamustasolla prostaglandiini E:n tuotannon. Tämä välittäjäaine puolestaan säätelee lämmönsäätelykeskuksen tavoitelämpötilan kuumelukemiin. Estämällä prostaglandiiniintuotantoa, tulehduskipulääkkeet palauttavat lämmönsäätelykeskuksen tavoitelämpötilan normaaliarvoihin, ja kuume laskee elimistön normaalien lämmönsäätelymekanismien avulla (hikoilu, pintaverisuonten laajeneminen ym.).

- *anti-inflammatorinen vaikutus*

Tulehdusreaktio syntyy kymmenien välittäjäaineiden yhteisvaikutuksesta. Näin ollen on ymmärrettävää, että yhden välittäjäaineperheen – prostanooidien – synteesin esto tulehduskipulääkkeellä ei saa aikaan kovin voimakasta tulehdusta rauhoittavaa vaikutusta. Prostanoidit osallistuvat lähinnä akuutin tulehduksen oireiden, puonituksen, kuumeituksen, turvotuksen ja kivun, syntyyn laajentamal-

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

la verisuonia, voimistamalla muiden tulehdusvälittäjäaineiden aiheuttamaa verisuonten läpäisevyyden lisääntymistä ja herkistämällä kipuhermopäätteitä muiden välittäjäaineiden aiheuttamalle kivulle. Tulehduskipulääkkeiden anti-inflammatorinen vaikutus tuleeikin parhaiten esiin akuutissa tulehduksessa, esim. auringonpolttamassa ihossa tai flunssaan liittyvässä kurkkukivussa ja -turvotuksessa. Sen sijaan tulehduskipulääkkeiden anti-inflammatorinen vaikutus kroonisessa tulehduksessa on kyseenalainen. Tulehduskipulääkkeitä käytetäänkin mm. nivelreumassa ensisijaisesti analgeettisen vaikutuksen vuoksi, sen sijaan anti-inflammatorisen vaikutuksen aikaansaamiseen käytetään glukokortikoideja ja varsinaisia reumalääkkeitä. Itse asiassa PGE:llä on todettu valkosolujen toimintaa jarruttavia vaikutuksia ja suurina annoksina myös anti-inflammatorisia vaikutuksia kroonisen tulehduksen koe-eläinmalleissa. Näiden prostaglandiinin anti-inflammatoristen vaikutusten kliininen merkitys kroonisissa tulehdustaudeissa on epäselvä.

- o *akuutti tulehdus*
- o *krooninen tulehdus*

Käyttöaiheet

Tulehduskipulääkkeitä käytetään yleisesti reuman, artroosin ja muiden tuki- ja liikuntaelinsairauksien tai -vammojen aiheuttamaan kivun hoitoon, kirurgisten ja hammaskirurgisten toimenpiteiden aiheuttamaan kipuun, kuukautiskipuihin ja migreeniin sekä tilapäisissä kipu- ja kuume-tiloissa, kuten flunssassa, lihas- ja nivelkivuissa, päänsärkyssä ja hammassärkyssä. Joidenkin tulehduskipulääkkeiden vahvistetut käyttöaiheet voivat olla suppeammat mm. siksi että tehoa kaikkiin näihin sairauksiin ei ole varmistettu riittävän laajoissa kliinisissä tutkimuksissa. Pieniannoksista ASA-hoitoa käytetään lisäksi sydän- ja aivoinfarktin ehkäisyyn.

Haittavaikutukset

Prostanoidit säätelevät monia fysiologisia toimintoja (mm. verisuonten tonusta, verihiutaleiden toimintaa, munuaisten elektrolyytieritystä ja lisääntymistoimintoja) ja suojaavat mahan limakalvoa. Prostaglandiinisynteesin estosta johtuukin joukko tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia. Vakavat haitat ovat harvinaisia, mutta koska tulehduskipulääkkeitä käytetään niin paljon – suomalaisen lääketilaston mukaan useampi kuin yksi neljästätoista suomalaisesta käyttää joka päivä jotakin tulehduskipulääkettä – ne ovat eniten lääkehaittoja aiheuttava lääkeryhmä. Epidemiologisissa tutkimuksissa lasketaan, että Yhdysvalloissa tulehduskipulääkkeiden mahaan aiheuttaman limakalvovaurion komplikaatioihin kuolee vuosittain varovaisemman laskelman mukaan n. 7 500 potilasta ja rohkeamman arvion mukaan n. 16 000 potilasta. Vastaavia lukuja ei Suomesta ole saatavissa, mutta arvio on 100–200 kuolemaa vuosittain. Tulehduskipu-

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkkeineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

lääkkeiden tavallisin haitta on ruoansulatuskanavan limakalvovaurio; harvinaisempia haittoja ovat munuishaivat, bronkusspasmi ns. ASA-herkkää astmaa sairastavilla potilailla, ihoreaktiot, maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen seerumista ja harvoin luuydinvauriot.

Ruoansulatuskanavan haitat

- *prostanoidit suojana*

Prostanoidit, erityisesti PGE ja PGI, ovat osa mahan ja alemman ruoansulatuskanavan limakalvon normaalia suojausmekanismia happoa ja ruoansulatusentsyymejä vastaan. Nämä prostanoidit pitävät yllä limakalvon normaalia verenkiertoa ja edistävät limakalvovaurioiden korjautumista. PGE lisää suojaavan liman ja neutroloivan bikarbonaatin eritystä ja toisaalta jarruttaa mm. histamiinin, gastriinin ja parasymptikusstimulaation kiihdyttämää mahahapon eritystä. Näin ollen prostaglandiinisynteesin esto halvaannuttaa ruoansulatuskanavan keskeisen suojausmekanismin. Normaalisissa limakalvossa fysiologiset prostanoidit ovat COX-1-entsyymien tuottamia, ja COX-1-entsyymien esto selittää pääosin tulehduskipulääkkeiden haitalliset vaikutukset maha-suolikanavaan.

- *ioninsieppaus*

Tulehduskipulääkkeiden mahahaittoihin vaikuttaa myös ns. ioninsieppaus (engl. ion trapping). Sillä tarkoitetaan ilmiötä, jossa elimistössä happaman ja neutraalin pH:n rajapinnassa heikko happo (useimmat tulehduskipulääkkeet ovat heikkoja happoja) kertyy neutraalin pH:n puolelle. Mahan happamassa pH:ssa heikko happo on pääasiassa lipidiliukoisemmassa ionisoitumattomassa muodossa, joka pääsee diffundoitumaan solukalvon läpi solunsisäiseen tilaan. Solun sisällä, neutraalisissa pH:ssa heikko happo onkin pääasiassa vesiliukoisessa ionisoituneessa muodossa, joka diffundoituu huonosti solukalvon läpi. Tämän seurauksena solunsisäinen lääkeainepitoisuus voi kasvaa huomattavan suureksi. Suurina pitoisuuksina suhteellisen COX-2-selektiivisetkin lääkkeet estävät COX-1:tä ja näin ollen heikentävät mahan limakalvoa suojaavien prostanoidien tuotantoa. Toisaalta suurina pitoisuuksina tulehduskipulääkkeillä on suoria sytotoksisia vaikutuksia, jotka voivat vaurioittaa limakalvoa.

- *vaurion yleisyys*

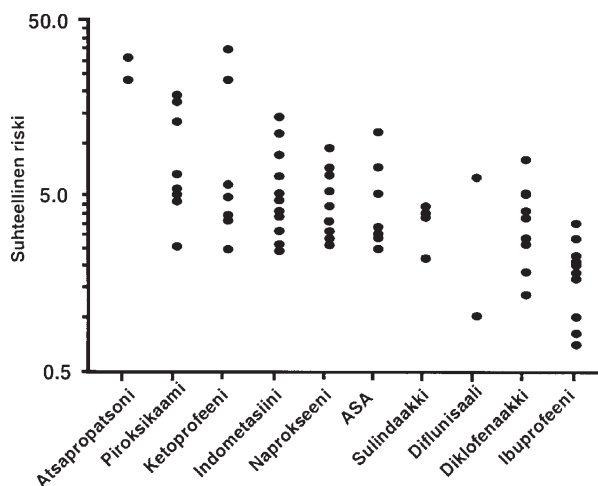
Näiden vaikutusten seurauksena syntyvä ruoansulatuskanavan limakalvovaurio on tulehduskipulääkkeiden tavallisin hättäväikutus. Endoskooppisten tutkimusten perusteella tämä muutos kehittyy jonkinasteisena 30–60 %:lle potilaista tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Yleensä kyseessä on vaaraton ja ohimenevä muutos, osalla potilaista myös oireeton. Kliinisten tutkimusten perusteella 20 % tulehduskipulääkkeitä käyttävistä potilaista saa erilaisia maha-oireita, tavallisimmin närästystä, ylävatsakipua tai ripulia. Pienelle osalle potilaista kehittyy sairaalahoitoa vaativa komplikaatio: vatsahaava, verenvuoto tai perforaatio. Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvät maha-oireet eivät kovin hyvin ennusta vakavan komplikaation syntyä, vaan haava, verenvuoto tai perforaatio voi akuutisti kehittyä

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

myös aikaisemmin oireettomalle potilaalle. Näiden vakavien ruoansulatuskanavan komplikaatioiden riskiryhmään kuuluvat iäkkäät (nais)potilaat, ulkustautia sairastavat tai sairastaneet potilaat ja samanaikaisesti anti-inflammatorisia steroideja tai veren hyytymistä estäviä lääkkeitä saavat potilaat.

Tulehduskipulääkkeiden välillä näyttää olevan eroja vakavien ruoansulatuskanavan komplikaatioiden esiintymisen suhteen. Henry ym. (kuva 19-4) selvittivät meta-analysissään sairaalahoitoon johtaneiden maha-suolikanavan komplikaatioiden yleisyyttä perinteisiä tulehduskipulääkkeitä käyttäneillä potilailla vertaamalla komplikaatioiden määrää potilaisiin, jotka eivät käyttäneet mitään tulehduskipulääkettä. Ibuprofeenin ja diklofenaakin käyttöön liittyi pienin riski, ja ibuprofeeni osoittautui parhaiten siedetyksi (tai pääsi jaetulle ensimmäiselle sijalle) kymmenessä tutkimuksessa kahdestatoista. Suomessa käytössä olevista lääkkeistä ketoprofeenin ja piroksikaamin käyttöön liittyi suurin riski, ja indometasiini, naprokseeni ja asetyyilisalisyylihappo kuuluivat keskitasoisen riskin ryhmään. Ibuprofeenin hyvä siedettävyyttä koski vain pieniä annoksia: vuorokausiannoksen noustessa yli 1 200 mg:n, ibuprofeenin aiheuttamien ruoansulatuskanavan komplikaatioiden riski nousi samalle tasolle kuin naprokseenin ja indometasiinin. Uudet COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet eivät vielä olleet mukana tässä meta-analysissä, eikä niiden haittavaikutuksista ole saatavissa yhtä laajaa vertailevaa epidemiologista tietoa.

Mahan limakalvoa suojaavat prostaglandiinit syntyvät terveessä limakalvossa COX-1-entsyymien syntetisoimina. Teoriassa tulehduskipulääke, joka estää vain COX-2:ta ja jättää mahan limakalvon COX-1:n rauhaan, olisi perinteisiä tulehduskipulääkkeitä ”vatsaystävällisempi”. Toistaiseksi julkaistut tutkimukset osoittavat, että COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet aiheuttavat merkittävästi vähemmän endoskooppisesti todettavia mahan limakalvovaurioita kuin vertailussa käytetyt perinteiset tulehduskipulääkkeet. On myös näyttöä siitä, että kliinisissä tutkimuksissa COX-2-selektiiviset lääkkeet aiheuttavat vähemmän vakavia gastropatian komplikaatioita (ulkus, verenvuoto, perforaatio) kuin vertailulääkkeet. Myöskään parasetamoli ei estä prostaglandiinin tuotantoa mahan limakalvossa eikä aiheuta perinteisille tulehduskipulääkkeille ominaisia ruoansulatuskanavan haittoja.



• aineiden erot

• COX-2-selektiivisten edut

Kuva 19-4. Tulehduskipulääkkeitä käyttävien potilaiden suhteellinen riski sairastua vakaviin ruoansulatuskanavan komplikaatioihin, kuten verenvuotoon ja perforaatioon, verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttä tulehduskipulääkkeitä. Kukin piste vastaa yhden tutkimuksen tulosta 12 tutkimuksen meta-analysissä (muokailen Henry ym., BMJ 312:1563-1566, 1996).

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

o *COX-2 tulehduksen aikana*

Ruoansulatuskanavan tulehduksellisiin sairauksiin, kuten gastriitiin ja tulehduksellisiin suolistosairauksiin, sekä limakalvovaurioiden paranemisvaiheeseen liittyy lisääntynyt COX-2:n ilmentyminen. Näissä tiloissa osa limakalvoa suojaavista ja limakalvon paranemista edistävistä prostaglandiineista on COX-2:n tuottamia, ja tällöin myös selektiiviset COX-2:n estäjät voivat aiheuttaa limakalvovaurioita. Tämä vaikutus voi selittää muutamat vakavat maha-suolikanavan komplikaatiot, joita koksibien käytön yhteydessä on raportoitu.

• *haittojen vähentäminen*

Tulehduskipulääkkeiden maha-suolikanavaan kohdistuvia haittoja voidaan ehkäistä kiinnittämällä huomiota kipulääkkeen valintaan riskipotilaiden hoidossa. Vaihtoehtoja on tarjolla useita: 1) parasetamoli tai mieto opiaatti, 2) ”vatsaystävällinen”, mieluiten COX-2-selektiivinen, tulehduskipulääke pienimpänä vaikuttavana annoksena, 3) tulehduskipulääke yhdistettynä misoprostoliin (ei sovi raskausaikana), protonipumpun estäjään tai H₂-salpaajaan; H₂-salpaajien teho on vähäisempi kuin protonipumpun estäjien.

Munuaishaitat

Suositusannoksina käytettyinä tulehduskipulääkkeillä ei normaalitilanteessa ole merkittävää vaikutusta munuaisten toimintaan. Nämä lääkkeet kuitenkin heikentävät munuaisten verenkiertoa ja glomerulussuodosta, mikäli potilaalla on dehydraatio, sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus. Tämä johtuu verisuonia laajentavien prostanoidien synteesin estymisestä, ja seurauksena voi kehittyä akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka useimmiten korjautuu kun lääkitys lopetetaan. Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat myös natriumin ja veden retentiota, mikä puolestaan voi johtaa turvotuksiin ja heikentää diureettien ja verenpainelääkkeiden tehoa. Tämä vaikutus liittyy prostanoidisynteesin estoon ja kuuluu myös COX-2-selektiivisten lääkkeiden haittavaikutuksiin. COX-2-entsyymi ilmentyy fysiologisesti munuaisissa *macula densan* alueella, joka on tärkeä munuaisten verenkiertoa ja reniinin eritystä säätelevä keskus. Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa myös hyperkalemiaa, joka johtuu reniinin erityksen vähenemisestä ja lisääntyneestä kaliumin takaisinimeytymisestä.

• *turvotus*

• *interstitiaalinefriitti*

Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa harvinaisena haittana myös allergisella mekanismilla kehittyvän interstitiaalinefriitin. Reaktio kehittyy muutaman kuukauden lääkehoidon jälkeen, ja munuaisten toiminta palautuu yleensä normaaliksi lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

• *analgeettinefropatia*

Analgeettinefropatia on pysyvä iskeemisellä tai toksisella mekanismilla kehittyvä munuaisvaurio, jolle on tyypillistä papillanekroosi ja krooninen interstitiaalinefriitti. Dialyysihoitoa saavilla potilailla analgeettinefropatian esiintyvyys on eri aineistoissa 1–10%. Analgeettinefropatia liittyy tulehduskipulääkkeiden vuosia jatkuneeseen massiiviseen väärinkäyttöön. Yleensä aiheuttajana on ollut

yhdistelmävalmiste, joka sisältää yhtä tai useampaa tulehduskipulääkettä (fenasetiini, asetyylisalisylihappo, parasetamoli) sekä kofeiinia tai kodeiinia; jälkimmäiset selittävät lääkkeen väärinkäytön, ja myös ne saattavat vaikuttaa munuaisvaurion patogeneesiin. Koska analgeettinefropatian yhteys fenasetiinin käyttöön näytti ilmeiseltä, fenasetiini vedettiin pois käytöstä useissa Euroopan maissa, Yhdysvalloissa ja Australiassa 1970-luvulla. Tällä toimenpiteellä analgeettinefropatiasta ei kuitenkaan kokonaan päästy eroon, vaan se näyttää liittyvän harvinaisena haittavaikutuksena myös uudempien tulehduskipulääkkeiden käyttöön.

Keuhkoputkien supistus

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat keuhkoputkien supistusreaktion 5–10 %:lle astmaatikoista. Tätä astman muotoa kutsutaan ASA-herkäksi astmaksi (AIA; engl. aspirin-induced asthma), ja osalla potilaista tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat astmaohtaukset ovat hyvin vakavia ja vaikeahoitoisia. Kyseessä ei ole yliherkkyys jollekin tietylle tulehduskipulääkkeelle, vaan koko lääker ryhmään liittyvä haittavaikutus. Jos astmaatikko on saanut vakavan astmareaktion jonkin tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä, kaikki tulehduskipulääkkeet ovat vasta-aiheisia. Nykykäsityksen mukaan AIA-reaktio on keuhkoputkia supistavien kysteinyylileukotrieenien välittämä. Kun prostanoidisynteesi estetään tulehduskipulääkkeillä, suhteellisesti suurempi osa arakidonihaposta (esiaste) ohjautuu 5-lipoksigenaasin metaboloitavaksi, jolloin keuhkoputkia supistavia kysteinyylileukotrieenejä muodostuu tavallista enemmän. Tämä heijastuu myös siten, että potilaat, joilla on ASA-herkkä astma, erittävät virtsaan enemmän kysteinyylileukotrieenien metaboliatuotteita ASA-altistuksen jälkeen kuin muut astmaatikot tai terveet verrokkit.

Muut haitat

Tulehduskipulääkkeet estävät verihiutaleiden aggregaatiota ja verisuonten supistusta välittävän tromboksaanin synteesiä. Tämä voi lisätä vuototaipumusta ja pidentää vuotoaikaa, ja toisaalta sitä voidaan käyttää terapeuttisesti hyväksi sydän- ja aivoinfarktin (uusiutumisen) estossa. Vaikutus on selvän asetyylisalisylihappolla.

Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa erilaisia ihoreaktioita, jotka vaihtelevat lievästä ihottumasta urtikariaan ja aurinkoihottumaan. Hyvin harvinaisina on todettu myös muita yliherkkyysreaktioita, kuten angioedeemaa, eosinofiilisiä keuhkoreaktioita tai anafylaktisia reaktioita. Myös luuydinvauriot kuuluvat hyvin harvinaisten haittavaikutusten ryhmään. Joskus tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy ohimenevä maksaentsyymitasojen nousu, ja parasetamolimirykytykseen liittyy vakavan maksavaurion riski. Tulehduskipulääkkeet

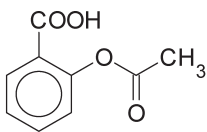
- *verenvuodot*

- *ihoreaktiot*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

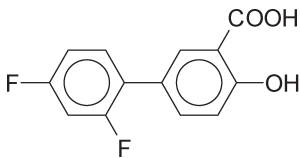
voivat hidastaa synnytyksen käynnistymistä ja pidentää synnytystä ilmeisesti estämällä kohdun supistelua voimistavien prostaglandiinien synteesiä. Koe-eläimissä tulehduskipulääkkeiden on kuvattu aiheuttaneen valtimotiehyen sulkeutumisen jo sikiökaudella, ja tämä vaikutus on mahdollinen myös ihmisellä. COX-2:n induktio liittyy ovulaation normaaliin säätelyyn ja siemennesteen prostanoidit edistävät siittiöiden kulkua kohdussa ja munanjohtimissa. Koe-eläimillä, joilta on poistettu COX-2:n geeni, on ovulaatiohäiriöitä ja hedelmällisyys heikentynyt. Joissakin tapauksissa tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa hedelmättömyysongelmia myös ihmisellä.

Salisylaatit



Asetyyლისისილიჰაპო

- *asetyyლისისილიჰაპო*



Diflunisaali

- *infarktipeventio*

Asetyyლისისილიჰაპო (ASA) on tärkein käytössä olevista salisylaateista. Muita salisyylihapon johdoksia ovat mm. diflunisaali sekä suolitulehduksen hoidossa käytettävä 5-aminosalisyylihapo. Nivelreuman ja tulehdusellisten suolistosairauksien hoidossa käytettävä salatsosulfapyridiini eli sulfasalatsiini on sulfapyridiinin ja 5-aminosalisyylihapon yhdistelmä, ja pääosa lääkeaineesta hajoaa suolen mikrobiflooran vaikutuksesta näiksi komponenteiksi. Lisäksi salisyylihapon syövyttävää ominaisuutta on käytetty hyväksi mm. syylien paikallishoidossa.

ASA on vanhimpia käytössä olevia lääkeaineita (Bayer toi Aspirinin markkinoille v. 1899), ja se on edelleen yksi maailman käytetyimpiä lääkkeitä. ASA on analgeettinen, antipyreettinen ja lievästi anti-inflammatorinen. Tämän lisäksi ASA:lle on aukeamassa tai jo auennut uusia käyttöaiheita: pieninä annoksina käytettäessä ASA vähentää sydän- ja aivoinfarktin riskiä. Laajoissa epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että säännöllisesti ASA:a käytettäessä paksusuolen syövän ja Alzheimerin taudin riski on pienentynyt. Infarktin ehkäisyssä ASA on jo osa kliinistä hoitokäytäntöä, mutta ASA:n ja muiden tulehduskipulääkkeiden suojaavasta vaikutuksesta ruoansulatuskanavan kasvaimia ja Alzheimerin tautia vastaan tarvitaan lisätutkimuksia.

ASA:n suotuisa vaikutus sydän- ja aivoinfarktin (sekundaari)preventiossa perustuu verihiiutaleiden tromboksaanisynteesin estoon. Aktivoituneet verihiiutaleet tuottavat verihiiutaleiden aggregaatiota aiheuttavaa ja verisuonia supistavaa tromboksaania. Verisuonen endoteelisolut syntetisoivat puolestaan tämän vastavaikuttajaa, prostasykliiniä. Verihiiutaleiden tromboksaanituotannon esto ja erityisesti prostasykliinin ja tromboksaanin suhteen suureneminen estää verihiiutaleiden tarttumista verisuonen seinämään, niiden aggregoitumista ja edelleen trombinmuodostusta. Tulehduskipulääkkeet vähentävät sekä tromboksaanin että prostasykliinin tuotantoa, mutta selektiiviseen tromboksaanintuotannon estoon päästään pieniannoksisella ASA-hoidolla.

Valmisteita

Acidum acetylsalicylicum,
asetyyლისისილიჰაპო (Alka-Seltzer[®],
Aspirin[®], Disperin[®], Primaspan[®])
Diaethylamini salicylas,
dietyyliamiinisalisylaatti (Algesal[®])
Diflunisalum, diflunisaali (Donobid[®])

ASA asetyloi COX-entsyymiin. Verisuonen endoteelisolut toipuvat ASA:n vaikutuksesta nopeasti tuottamalla uutta COX-entsyymiä. Sen sijaan verihiutaleet (joissa ei ole tumaa) eivät pysty syntetisoimaan uutta entsyymiä vaan ASA:n vaikutus verihiutaleiden tromboksaanisynteesiin kumoutuu vasta useiden päivien kuluessa, kun verenkiertoon on tullut riittävä määrä uusia verihiutaleita. Sydän- ja aivoinfarktin estossa käytettävä ASA:n suositusannos kliinisten tutkimusten perusteella on 50–100 mg joka tai joka toinen päivä, kun taas analgeettinen ja antipyreettinen annos on 0,5–1 g kolmesti päivässä.

Farmakokinetiikka

ASA imeytyy hyvin mahasta ja ohutsuolen yläosasta. Kudosten ja veren esteraasit hydrolysoivat ASA:n nopeasti salisylaattiksi ja etikkahapoksi. Tästä syystä ASA:n puoliintumisaika on hyvin lyhyt (n. 15 min). Mielenkiintoista ASA:n vaikutuskirjon kannalta on, että ASA on varsin COX-1-selektiivinen lääkeaine, kun taas salisylaatilla on enemmän vaikutusta COX-2-entsyymiin.

Salisylaatit kulkevat verenkierrossa suurelta osin albumiiniin sitoutuneina, muuta salisylaattipitoisuuden suuretessa vapaan fraktion osuus kasvaa. Salisylaatit ylittävät veri-aivoesteen ja kulkeutuvat istukan läpi. Osa salisylaatista erittyy muuttumattomana virtsaan, osa hapettuu ja osa konjugoituu maksassa vesiliukoisempaan muotoon, mm. glukuronidiksi. Tavanomaisia ASA-annoksia (0,5–1 g) käytettäessä salisylaatin erittyminen noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa, ja eliminaation puoliintumisaika on 3–5 tuntia. Kun annos suurennetaan anti-inflammatoriselle tasolle (≥ 4 g / vrk), metaboliareitit osittain kyllästyvät ja eliminaation puoliintumisaika pitenee (> 12 h). Erittyminen alkaliseen virtsaan on nopeampaa kuin happamaan; tätä tietoa voidaan käyttää hyväksi salisylaattimyrkytyksen hoidossa.

Haittavaikutukset ja salisylaattimyrkytys

ASA:n tavallisin haittavaikutus on mahan limakalvovaurio, johon voi liittyä eroosioita ja verenvuotoja. Tila voi olla oireeton tai se voi ilmetä gastriitin kaltaisina oireina. Yleensä limakalvovaurio on vaaraton ja korjautuva, mutta joskus se voi aiheuttaa vaarallisia komplikaatioita (ulkus, verenvuoto, perforaatio). ASA:n pitkäkestoinen verihiutaleiden toimintaa jarruttava vaikutus lisää mahan limakalvovaurioon liittyvän tihkuvuodon (ja anemisoitumisen) riskiä.

Harvinaisempina haittoina esiintyy muita tulehduskipulääkkeille luonteeltaan sivuvaikutuksia, (ks. edellä). Näiden lisäksi ASA:n harvinaisena haittana on raportoitu lapsilla Reyen oireyhtymä joidenkin virusinfektioiden yhteydessä. Oireyhtymään kuuluu maksavaurio sekä aivo-oireita, ja siihen liittyy 20–24 %:n kuolleisuus.

- *imeytyminen ja metabolia*

- *jakautuminen*

- *eliminaatio*

- *limakalvovaurio*

- *Reyen oireyhtymä*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

- *salisylismi*

Tästä syystä parasetamoli on syrjäyttänyt ASA:n lasten kuume-
lääkkeenä.

Toistuvat suuret hoitoannokset (≥ 4 g/vrk) voivat aiheuttaa salisylismiksi kutsutun oireiston. Tähän oireyhtymään kuuluu ”korvien soiminen” eli tinnitus, huimaus, joskus huonontunut kuulo sekä pahoinvointi ja oksentelu. Suuret terapeuttiset annokset voivat aiheuttaa muutoksia myös happo-emästasapainossa ja elektrolyyteissä.

- *myrkytys*

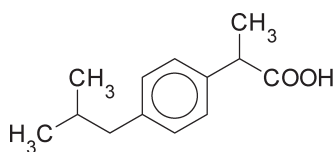
Salisylaattimyrkytys on vakava tila, johon liittyy happo-emästasapainon muutoksia, pahoinvointia, lämmönnousua ja veren hyytymishäiriöitä. Suurina annoksina salisylaattit aiheuttavat oksidatiivisen fosforylaation irtikytkennän erityisesti luurankolihasessa, ja tämä johtaa lisääntyneeseen hapenkulutukseen sekä hiilidioksidin ja lämmöntuotannon kiihtymiseen. Tämä ja salisylaattien suora vaikutus hengityskeskukseen johtavat hyperventilaatioon ja edelleen respiratoriseen alkaloosiin, jota munuaisten lisääntynyt bikarbonaattieritys pyrkii kompensoimaan. Vaikeassa salisylaattimyrkytyksessä hengityskeskus lamaantuu, jonka seurauksena hiilidioksidia kertyy elimistöön ja aiheutuu respiratorinen asidoosi. Tilannetta pahentaa metabolinen asidoosi, joka johtuu happamien aineenvaihduntatuotteiden ja itse salisylaatin kertymisestä elimistöön. Kiihtynyt metabolia aiheuttaa lämmönnousua, ja oksentelu voi johtaa dehydraatioon. Salisylaattien suora keskushermostovaikutus on aluksi stimulaatio ja rauhattomuus, jota kuitenkin vaikeassa myrkytyksessä seuraa kooma ja hengityslama. Verihiutaleiden toimintaa estävä vaikutus johtaa veren hyytymishäiriöihin. Salisylaattimyrkytyksen hoitoon kuuluu mahahuuhtelu ja elektrolyytti- ja happo-emästasapainon hoito. Virtsan alkalointi ja tehostettu diureesi nopeuttavat salisylaattien erittymistä, mutta vaikeissa myrkytyksissä dialyysi on tarpeen.

- *hyperventilaatio ja alkaloosi*

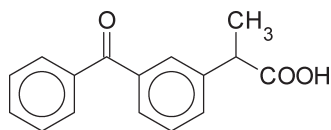
- *asidoosi*

- *keskushermosto-oireet*

- *verenvuodot*



Ibuprofeeni



Ketoprofeeni

Propionihappojohdokset

Propionihappojohdoista Suomessa on markkinoilla ibuprofeeni, ketoprofeeni, naprokseeni ja tiaprofeenihappo, näistä kaksi ensin mainittua myös itsehoitovalmisteina. Ibuprofeeni on useiden vuosien ajan ollut Suomen eniten käytetty tulehduskipulääke. Suun kautta otettavien valmisteiden lisäksi ketoprofeenista on myös injektio-
muoto ja iholle levitettävä geeli. Kaikki nämä propionihappojohdokset ovat epäselektiivisiä COX-estäjiä, ts. suositusannoksina ne estävät sekä COX-1- että COX-2-entsyymiä. Anti-inflammatorinen vaikutus tulee esiin vasta isompia annoksia käytettäessä (esim. ibuprofeenin kohdalla n. 2 400 mg/vrk), mutta pienempi annos (esim. ibuprofeenista 1 200 mg/vrk) on analgeettinen.

Farmakokinetiikka

Propionihappojohdokset imeytyvät hyvin ruoansulatuskanavasta, ja huippupitoisuus saavutetaan 0,5–2 tunnissa. Propionihappojohdokset ovat verenkierrossa plasman proteiineihin sitoutuneina (> 90-prosenttisesti). Ibuprofeenin, ketoprofeenin ja tiaprofeenihapon puoliintumisaika on lyhyt, n. 2 tuntia, sen sijaan naprokseenin pidempi puoliintumisaika (12–15 h) mahdollistaa annon kahdesti vuorokaudessa. Lyhytvaikutteisista propionihappojohdoista on käytössä myös hitaasti imeytyviä valmisteita, joita otetaan 1–2 kertaa vuorokaudessa. Propionihappojohdosten farmakokineettisiä ominaisuuksia on esitetty taulukossa 19-3.

Haittavaikutukset

Epidemiologisten tutkimusten mukaan ibuprofeeni pieninä annoksina ($\leq 1\ 200$ mg/vrk) aiheuttaa vähemmän vakavia maha-suolikanavaan kohdistuvia haittoja kuin muut tulehduskipulääkkeet. Kun annosta suurennetaan, mahahaittojen määrä lisääntyy muiden tulehduskipulääkkeiden tasolle. Sen sijaan ketoprofeenia käytettäessä maha-suolikanavan haittojen riski on suurempi kuin useita muita tulehduskipulääkkeitä käytettäessä (ks. kuva 19-4).

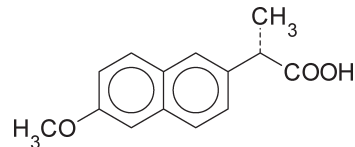
Muilta osin propionihappojohdosten haittavaikutusprofiili on tulehduskipulääkkeille tyypillinen (ks. edellä). Propionihappojohdosten akuutti toksisuus on vähäinen; ibuprofeenin aiheuttamia toksisia oireita (yleensä keskushermoston ja maha-suolikanavan oireita) on todettu lapsilla annoksilla, jotka ylittävät 100 mg/kg, ja aikuisilla 6–54 g:n kerta-annoksen jälkeen.

Etikkahappojohdokset

Indometasiini

Indometasiini tuli kliniseen käyttöön 1960-luvulla ensimmäisenä ”uuden sukupolven” tulehduskipulääkkeenä. Se on tehokas prostaglandiinisynteesin estäjä ja estää COX-1-entsyymiä selvästi pienempinä pitoisuuksina kuin COX-2:ta. Indometasiinin analgeettisessa vaikutuksessa on sekä perifeerinen että sentraalinen komponentti, ja se tulee esiin pienemmällä annoksilla kuin anti-inflammatorinen vaikutus.

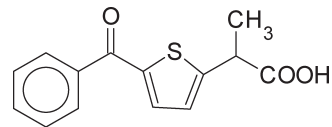
Indometasiini imeytyy hyvin ja nopeasti, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan kahdessa tunnissa suun kautta otetun annoksen jälkeen. Indometasiini sitoutuu plasman proteiineihin yli 90 prosenttisesti ja penetroituu hyvin nivelnesteeseen. Yli 80 % indometasiinista metaboloituu ennen erittymistä, pääasiallisoin metaboliareitti



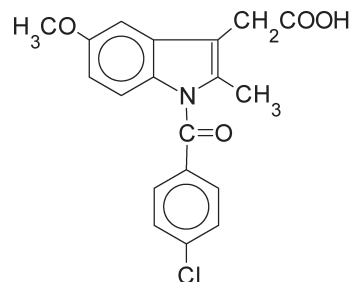
Naprokseeni

Valmisteita

Ibuprofenum, ibuprofeeni (Brufen[®], Burana[®], Dexit[®], Ibumax[®], Ibumetin[®], Ibusal[®], Ibuxin[®])
Ketoprofenum, ketoprofeeni (Keto[®], Ketofen[®], Ketomex[®], Ketorin[®], Orudis[®])
Naproxenum, naprokseeni (Alpoxen[®], Naprometin[®], Napromex[®], Naprosyn[®], Naxopren[®], Nycopren[®], Pronaxen[®])
Acidum tiaprofenicum, tiaprofeenihappo (Surgamy[®])



Tiaprofeenihappo



Indometasiini

• kinetiikka

Valmisteita

Indometacinum, indometasiini (Confortid[®], Indocid[®], Indometin[®])

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Taulukko 19-3. Tulehduskivulääkkeiden farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Lääkeaine	Annos	T _{1/2}	T _{max}	Proteiiniin sitoutuminen
Salisylaatit				
Asetyylisalisyylihappo (ASA)	0,5–1 g x 3	15–20 min (ASA) 2–3 h (salisylihappo)	0,5–2 h (kokonais-salisylaatti) 2–3 h	vaihtelee lääkepitoisuuden mukaan 50–90 %
Diflunisaali	250–500 mg x 2	8–13 h	2–3 h	> 98 %
Propionihappojohdokset				
Ibuprofeeni	200–600 mg x 3–4	2 h	0,5–2 h	> 90 %
Ketoprofeeni	50–100 mg x 3	2 h	0,5–2 h	> 99 %
Naprokseeni	250–500 mg x 2	12–15 h	2 h	> 99 %
Tiaprofeenihappo	300 mg x 2	2 h	1 h	98 %
Etikkahappojohdokset				
Aseklofenaakki	100 mg x 2	4 h	1,5–3 h	> 99 %
Diklofenaakki	25–50 mg x 3	1–2 h	2 h	> 99 %
Indometasiini	25–50 mg x 2–3	2 h	2 h	> 90 %
Ketorolaakki	10–30 mg i.m. x 4–6	5 h		99 %
Oksikaamit				
Lornoksikaami	4–8 mg x 2	3–4 h	1–2 h	99 %
Meloksikaami	7,5–15 mg x 1	20 h	5–6 h	99 %
Piroksikaami	20 mg x 1	50 h	3–5 h	99 %
Tenoksikaami	20 mg x 1	72 h	2 h	99 %
Fenamaatit				
Mefenaamihappo	500 mg x 2–3	2 h	1–4 h	> 90 %
Tolfenaamihappo	100–200 mg x 3	2 h	2 h	99 %
Koksibit				
Rofekoksibi	12,5–25 mg x 1	17 h	2–4 h	85 %
Selekoksibi	100–200 mg x 2	11 h	3 h	97 %
Muut				
Nabumetoni	0,5–1 g x 1	24 h	2,5–4 h	99 %
Nimesulidi	100 mg x 2	2–5 h	2–3 h	99 %
Parasetamoli	0,5–1 g x 3	2–4 h	0,5–1 h	20–50 %

²Luku viittaa aktiiviseen metaboliittiin (6-MNA)

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

on O-demetylaatio. Indometasiinilla ja sen metaboliiteilla on enterohepaattinen kierto, eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia.

Haittavaikutukset rajoittavat indometasiinin käyttöä. Indometasiini aiheuttaa ruoansulatuskanavan haittoja suhteellisen usein. Muiden tulehduskipulääkkeille tyypillisten haittavaikutusten lisäksi indometasiini aiheuttaa jo suositusannoksina keskushermosto-oireita, päänsärkyä, huimausta, väsymystä ja masennusta jopa 10–20 %:lle potilaista. Myös luuydinvaurioita on raportoitu hyvin harvinaisina haittavaikutuksina.

Diklofenaakki ja asekllofenaakki

Diklofenaakki on suhteellisen hyvin siedetty tulehduskipulääke maha-suolikanavan oireiden suhteen. Perinteisistä tulehduskipulääkkeistä sen COX-2/COX-1-estosuhte on varsin edullinen. Toisaalta diklofenaakin käyttöön liittyy melko usein (jopa 15 %:lla potilaista) lievä ohimenevä maksaentsyymiarvojen suureneminen. Diklofenaakki on käytössä myös injektio- ja ihonlevitettävänä geelinä. Markkinoilla on myös yhdistelmävalmiste, jossa diklofenaakin kanssa samaan tablettiin on liitetty misoprostoli. Myös diklofenaakkia sisältäviä silmätippoja on markkinoilla, ja niitä käytetään silmäkirurgisten toimenpiteiden ja traumojen yhteydessä kivun ja turvotuksen hoitoon.

Diklofenaakki imeytyy suun kautta otettuna hyvin, ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluu eri valmisteilla 20 minuuttia 2 tuntiin. Noin puolet imeytyneestä diklofenaakista metaboloituu alkureitin aikana maksassa. Eliminaation puoliintumisaika on n. 2 tuntia. Asekllofenaakki on diklofenaakin tavoin vaikuttava ja kinetiikaltaan sitä muistuttava tulehduskipulääke.

Ketorolaakki

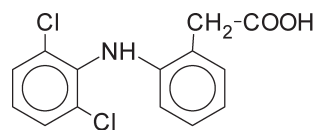
Ketorolaakki on saatavilla vain injektio- ja ihonlevitettävänä leikkauksen jälkeisten kiputilojen hoitoon. Tavanomaisten tulehduskipulääkkeiden haittojen lisäksi parenteraalisesti annettu ketorolaakki aiheuttaa keskushermosto-oireita, päänsärkyä, huimausta, uneliaisuutta ja pahoinvointia 1–10 %:lle potilaista.

Oksikaamit

Oksikaameihin kuuluvat lornoksikaami, meloksikaami, piroksikaami ja tenoksikaami.

Meloksikaami on hiljattain kehitetty oksikaamijohdohdos, joka on verraten COX-2-selektiivinen tulehduskipulääke, ts. se estää useissa *in vitro* -malleissa COX-2-entsyymiä jonkin verran pie-

- *haittavaikutukset*



Diklofenaakki

Valmisteita

Acedofenacum, asekllofenaakki (Barcan®)
Diclofenacum, diklofenaakki (Diclometin®, Diclomex®, Motifene Dual®, Trabona®, Voltaren®, diklofenaakki + misoprostoli: Arthrotec®)

Valmisteita

Ketorolacum trometamolium, ketorolaakkitrometamoli (Acular®, Toradol®)

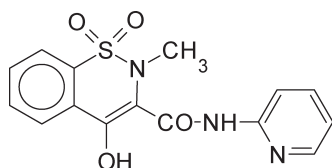
- *meloksikaami*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Valmisteita

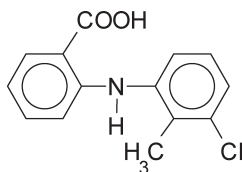
Lornoxicamum, lornoksikaami (Xefo®)
Meloxicamum, meloksikaami (Mobic®)
Piroxicamum, piroksikaami (Brexidol®, Felden®, Piroxal®, Piroxin®)
Tenoxicamum, tenoksikaami (Tilcotil®)

• piroksikaami

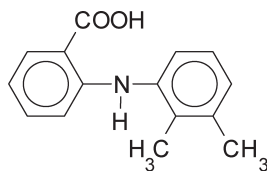


Piroksikaami

• lornoksikaami



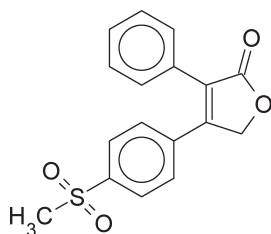
Tolfenaamihappo



Mefenaamihappo

Valmisteita

Acidum mefenamicum, mefenaamihappo (Ponstan®)
Acidum tolfenamicum, tolfenaamihappo (Clotam®, Migea®)



Rofekoksibi

nempinä pitoisuuksina kuin COX-1:tä. Meloksikaamin vatsaystävällisyyttä on laajoissa kliinisissä tutkimuksissa verrattu diklofenaakkiin ja piroksikaamiin. Suhteellisen pienenä annoksena käytettäessä meloksikaami aiheutti suunnilleen saman verran vakavia maha-suolikanavan haittoja kuin diklofenaakki, mutta vähemmän kuin piroksikaami.

Piroksikaami puolestaan estää COX-1:tä selvästi pienempinä pitoisuuksina kuin COX-2:ta, ja suositusannoksilla saadaan selvä vaikutus molempiin COX-entsyymeihin. Epidemiologisten tutkimusten perusteella piroksikaami kuuluu useimmin vakavia maha-suolikanavaan kohdistuvia haittoja aiheuttavien tulehduskipulääkkeiden joukkoon. COX-eston lisäksi piroksikaamilla on esitetty olevan muitakin solutason vaikutuksia, jotka saattavat selittää sen anti-inflammatorisia vaikutuksia; piroksikaamin on raportoitu estävän neutrofiilien granulosyyttien aktivoitumista, hajottavien entsyymien vapautumista ja superoksidianionin tuottoa.

Oksikaamien puoliintumisaika on pitkä, lornoksikaamia ($T_{1/2}$ 3–4 h) lukuun ottamatta, ja tämä mahdollistaa annon kerran päivässä (ks. taulukko 19-3). Meloksikaamista on saatavana myös injektiohuoto ja piroksikaamista iholle levitettävä geeli.

Fenamaatit

Suomessa käytössä olevat fenamaatit ovat tolfenaamihappo ja mefenaamihappo. Suositusannoksina fenamaatit estävät sekä COX-1-että COX-2-entsyymiä. Tämän lisäksi erityisesti tolfenaamihapon on raportoitu estävän neutrofiilien aktivoitumista, leukotrieenien ja hajottavien entsyymien vapautumista sekä lymfosyyttien aktivoitumista. Nämä prostaglandiinisynteesin estosta riippumattomat vaikutukset tulevat esiin COX-estoa suuremmilla mutta ilmeisesti kuitenkin terapeuttisesti saavutettavilla lääkeainepitoisuuksilla. Suomalaisissa tutkimuksissa on osoitettu tolfenaamihapon hyvä teho migreenin ja dysmenorrean hoidossa. Fenamaattien farmakokineettisiä ominaisuuksia on esitetty taulukossa 19-3.

Koksibit

Rofekoksibi ja selekoksibi ovat uusia suunnitelmallisen kehitystyön tuloksena syntyneitä COX-2-selektiivisiä tulehduskipulääkkeitä. *In vitro* -tutkimuksissa ne estävät COX-2:ta selvästi pienempinä pitoisuuksina kuin COX-1:ta, joskin joissakin tutkimuksissa selekoksibin COX-2-selektiivisyys on samaa luokkaa kuin nimesulidin ja meloksikaamin.

Suositusannoksina rofekoksibin ja selekoksibin on osoitettu estävän tehokkaasti COX-2:ta mutta vain vähän tai ei lainkaan COX-1:tä *ex vivo* -tutkimuksissa. Kliinisissä tutkimuksissa rofekoksibin ja

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

selekoksibin aiheuttamat maha-suolikanavan oireet ja endoskoop-pisesti todettavat limakalvovauriot ovat vähäisiä, usein lumelääkkeen vaikutusten luokkaa. Näin ollen ne näyttävät olevan perinteisiä tulehduskipulääkkeitä selvästi turvallisempia maha-suolikanavalle. Sen sijaan koksibien on kuvattu aiheuttavan turvotusta samoin kuin muidenkin tulehduskipulääkkeiden. Koksibit eivät estä verihutaleiden aggregaatiota, eikä niillä näin ollen ole ASA:n tapaan hyödyllistä sydän- ja verisuonivaikutusta.

Muita tulehduskipulääkkeitä

Nimesulidi

Nimesulidi on rakenteeltaan sulfonanilidijohdos. *In vitro* -tutkimuksissa nimesulidi estää COX-2-entsyymiä pienempinä pitoisuuksina kuin COX-1:tä, ja suositusannoksen jälkeen (100 mg) saavutetaan tehokas COX-2:n esto, mutta selvästi vähäisempi ja lyhytkestoisempi COX-1:n esto kuin esimerkiksi ibuprofeenilla. Tämän lisäksi nimesulidi estää leukotrieenisynteesiä, hajottavien entsyymien toimintaa ja valkosolujen toimintaa sekä aktivoi glukokortikoidireseptoreja COX-2:n estoa suurempina mutta mahdollisesti terapeuttisilla annoksilla saavutettavina pitoisuuksina.

Nimesulidi imeytyy nopeasti; huippupitoisuus saavutetaan 1–2 tuntia suun kautta otettaessa. Yli 95 % siitä sitoutuu plasman proteiineihin ja erittyy metaboliitteina virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika on 3 tuntia.

Nimesulidin on todettu aiheuttavan vähemmän ruoansulatuskanavan oireita ja endoskopiassa havaittavia limakalvovaurioita kuin vertailulääkkeiden, mikä sopii lääkeaineen COX-2-selektiiviseen vaikutukseen (ks. taulukko 19-2). Kuitenkin nimesulidinkin käytön yhteydessä osa potilaista valittaa mahaoireita.

Nimesulidi voi vaikuttaa allergiatestien tulokseen. Joissakin tutkimuksissa sen on todettu sopivan muita tulehduskipulääkkeitä paremmin AIA-potilaille, mutta osa AIA-potilaista saa nimesulidistakin astmaoireita.

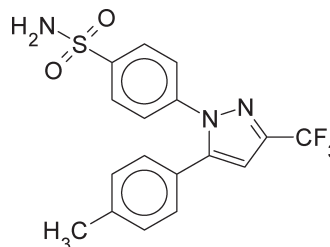
Nabumetoni

Nabumetoni on aihiolääke, josta maksassa muodostuu aktiivinen metaboliitti 6-metoksi-2-naftyylietikkahappo (6-NMA). Nabumetoni on heikko COX-estäjä *in vitro*, mutta 6-NMA estää prostaglandiinisynteesiä, joissakin tutkimuksissa tehokkaammin COX-2- kuin COX-1-entsyymiä.

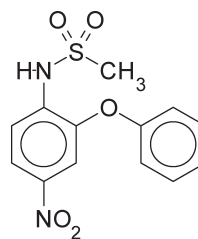
Tulehduskipulääkkeiden tapaan nabumetoni on analgeettinen, an-

Valmisteita

Rofekoksibi, rofekoksibi (Vioxx®)
Celecoxibum, selekoksibi (Celebra®)



Selekoksibi

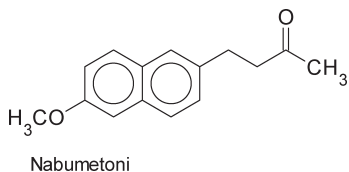


Nimesulidi

Valmisteita

Nimesulidum, nimesulidi (Nimed®)

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Nabumetoni

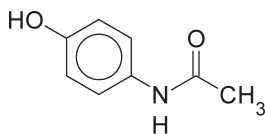
Valmisteita

Nabumetonum, nabumetoni (Relifex®)

tipyreettinen ja lievästi anti-inflammatorinen. Kliinisissä tutkimuksissa se on osoittautunut muiden tulehduskipulääkkeiden veroiseksi arthroosin ja nivelreuman hoidossa, mutta sen käyttöön liittyy vähemmän mahahaittoja. Tämä voi osittain johtua siitä, että nabumetoni on aihiolääke ja aktiivinen metaboliitti muodostuu vasta maksassa, tai toisaalta siitä, että 6-MNA on suhteellisen COX-2-selektiivinen.

6-MNA:n huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnissa, mutta penetraatio nivelnesteeseen on hidasta, mikä osaltaan saattaa selittää vaikutuksen hitaan alkamisen reuma- tai arthroosipotilailla. Pitkä puoliintumisaika (24 h) mahdollistaa annon kerran vuorokaudessa.

Parasetamoli



Parasetamoli

Parasetamoli (amerikkalaisessa kirjallisuudessa acetaminophen) on analgeettinen ja antipyreettinen, mutta sillä ei käytännöllisesti katsoen ole anti-inflammatorista tai verihitaleiden aggregaatiota estävää vaikutusta. Tästä syystä se joissakin oppikirjoissa luokitellaan erilleen tulehduskipulääkkeistä omaksi sentraalisesti vaikuttavien analgeettien ryhmäkseen. Parasetamoli ei estä perifeerisissä kudoksissa prostaglandiinisynteesiä, mutta sen keskushermostovaikutukset voivat silti – ainakin osittain – johtua COX:n estosta. Suomessa käytetään parasetamolia vähemmän ja pienempinä annoksina kuin useissa muissa Euroopan maissa; mm. Tanskassa ja Englannissa parasetamoli on ensi linjan kipulääke. Kansainvälisesti hyväksytyinä annoksina (4 g/vrk) parasetamolien analgeettinen teho mm. arthroosikipujen hoidossa on verrattavissa tulehduskipulääkkeiden tehoon. Parasetamoli on laajassa käytössä myös lasten kuumelääkkeenä, jolloin annos on 15 mg/kg kolmesti vuorokaudessa.

- *farmakokinetiikka*

Parasetamoli imeytyy nopeasti, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30–60 minuutissa suun kautta otetun annoksen jälkeen. Parasetamoli metaboloituu maksassa, suositusannoksina pääasiassa glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi. Eliminaation puoliintumisaika on 2 tuntia.

- *haittavaikutukset*

Suositusannoksina parasetamolien haitat ovat selvästi vähäisemmät kuin muiden tulehduskipulääkkeiden. Se ei aiheuta lumelääkettä enempää ruoansulatuskanavan haittoja, munuaishaittoja eikä vaikuta veren hyytymiseen; ihottumia ilmenee joskus haittavaikutuksina. Useimmat ASA-herkkää astmaa sairastavat potilaat sietävät parasetamolia. Kansainvälisessä arthroosikivun hoitosuosituksessa parasetamoli on ensisijainen kipulääke juuri turvallisuutensa ja edullisen hintansa vuoksi.

Valmisteita

Paracetamolium, parasetamoli (Panadol®, Para-Tabs®)

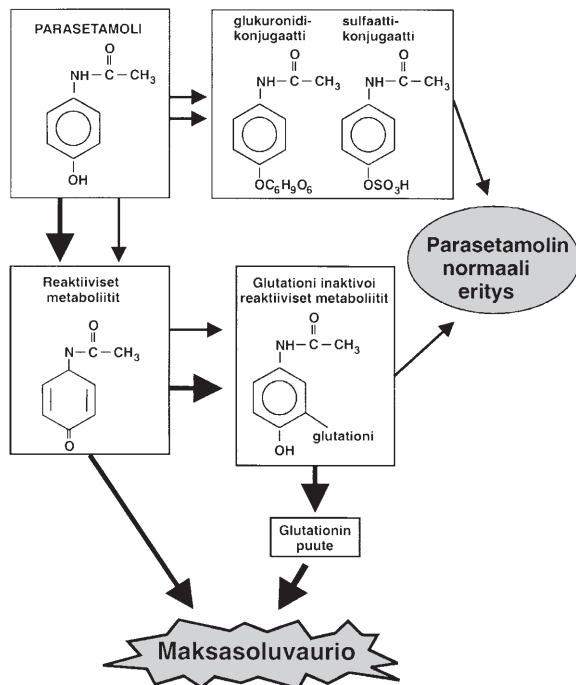
- *parasetamolimyrkytys*

Parasetamolimyrkytykseen liittyy maksavaurion vaara; aikuiselle 10–15 g:n kerta-annos aiheuttaa yleensä vaikean maksavaurion ja 20–25 g voi olla fataali. Maksavaurio johtuu sytotoksisen metaboliitin kertymisestä maksaan normaalien metaboliareittien

19. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet

kyllästyttävä ja detoksikaatiomekanismina toimivan glutationin varastojen ehtyessä (ks. kuva 19-5).

Parasetamolimyrrykytys on ensimmäisten kahden vuorokauden aikana varsin vähäoireinen, ensimmäisen päivän aikana todetaan lähinnä pahoinvointia ja vatsakipuja. Maksavaurion oireet kehittyvät vasta 2–4 päivän kuluttua myrrykyksestä. Plasman aminotransferaasiaktiivisuus lisääntyy, vaikeassa myrrykyksessä huomattavan suureksi, ja protrombiiniaika pitenee. Parasetamolimyrrykyksen vaikeusastetta voidaan arvioida plasman parasetamolipitoisuusmääritysten perusteella. Koska on olemassa antidootti, N-asetyylikysteiniini, parasetamolimyrrykytys pitää herkästi hoitaa. Antidootti tehoaa hyvin vain, jos se annetaan ensimmäisen 10 tunnin kuluessa myrrykyksestä. Kansainvälisissä tutkimuksissa ja suomalaisessa selvityksessä kävi ilmi, että parasetamolimyrrykykset ovat yleensä itsemurhayrityksiä eivätkä lääkehoitoon liittyviä vahingossa sattuneita liika-antoja. Lisäksi ainakin suomalaisessa aineistossa parasetamolimyrrykykseen kuolleiden potilaiden määrä oli vain murto-osa tulehduskipulääkkeiden maha-suolikanavaan kohdistuvien haittojen aiheuttamasta kuolleisuudesta.



Kuva 19-5. Parasetamolिन metabolia. Terapeuttisina annoksina valtaosa parasetamolista metaboloituu glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi ennen eritymistä. Pieni osa parasetamolista (< 10 %) metaboloituu reaktiiviseksi väliuotteeksi, jonka glutationi inaktivoi. Mikäli kyseessä on myrrykytsannos, parasetamolिन turvallisen metaboliareitin kapasiteetti ylittyy ja maksaan kertyy reaktiivisia väliuotteita, jotka reagoivat makkasolujen makromolekyylien kanssa ja aiheuttavat soluvaurion. Kuvassa terapeuttisen annoksen metaboliareitit on merkitty ohuella värillisellä nuolella ja metabolia myrrykytsannosten jälkeen on merkitty paksulla nuolella.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Tulevaisuuden näkymiä

COX-isoentsyymien löytyminen ja niihin liittynyt intensiivinen perustutkimus on luonut teoreettisen perustan turvallisempien tulehduskipulääkkeiden kehittämiseksi ja toisaalta nostanut esiin ongelma-alueita ja tulehduskipulääkkeiden ”unohdettuja” haittoja, joiden tiedostaminen auttaa hoitamaan potilaita paremmin ja valitsemaan laajasta tulehduskipulääkevalikoimasta oikean lääkkeen oikealle potilaalle. Uusien COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden tullessa markkinoille edessä on laaja ”kliininen koe” valikoimattomalla potilasaineistolla, ja vasta myöhemmin selviää, lunastavatko nämä uudet lääkkeet niihin suunnatut odotukset. On syytä muistaa, että suurin osa potilaista sietää myös perinteisiä tulehduskipulääkkeitä hyvin.

Selektiivisten COX-2:n estäjien rinnalla on kokeellisessa vaiheessa toisentyypisiä ”vatsaystävällisiä” kipulääkkeitä, typpioksidia luovuttavia tulehduskipulääkejohdoksia. Lääkemolekyylisiä mahassa vapautuva typpioksidi suojaa limakalvoa tulehduskipulääkkeiden aiheuttamalta vauriolta, ja tulokset eläinkokeissa ovat olleet lupaavia.

Perustutkimus on tuonut esiin myös mahdollisia uusia tulehduskipulääkehoidon – tai paremminkin COX-estäjähoidon – käyttöaihteita. Kokeellisia ja viitteellisiä kliinisiä havaintoja on saatu COX:n ja sen tuotteiden merkityksestä mm. eräiden syöpämuotojen ja Alzheimerin taudin patogeneesissä.

Eeva Moilanen, Hannu Kankaanranta ja Jukka Martio