

Parasetamoli estää verihituleiden toimintaa *in vitro*

Edward Munsterhjelm, TT Niemi, M Silvano¹, PH Rosenberg

Anestesiologian ja tehohoidon klinikka, HUS ja ¹Sotilaslääketieteen laitos, Helsinki

PARASETAMOLI ON YLEISESSÄ käytössä postoperatiivisen kivun hoidossa. Lääkkeen vaikutusmekanismi on todennäköisesti prostaglandiinituotannon inhibiatio keskushermostossa, mahdollisesti COX-3:n kautta. Parasetamoli on kuitenkin myös heikko perifeerisen COX-1:n estäjä, ja voi siten estää verihituleiden toimintaa. Tutkimusryhmässämme on terveillä koehenkilöillä osoitettu, että parasetamoli suurina annoksina vähentää verihituleiden toimintaa¹ sekä tavanomaisina annoksina voimistaa diklofenakin aiheuttamaa verihituleiden toimintahäiriötä². Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää minkälaisina pitoisuuksina parasetamoli estää verihituleiden toimintaa *in vitro*.

Menetelmät

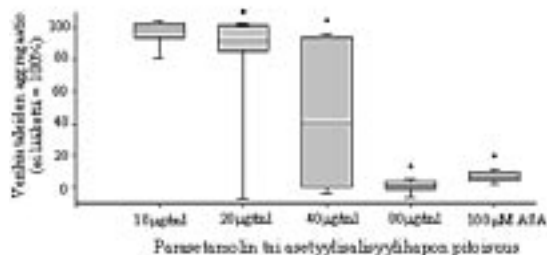
Terveiltä verenluovuttajilta otettiin verta, josta valmistettiin verihitulerikastettua plasmaa. Plasmaan lisättiin parasetamolia (Perfalgan®) 0–80 µg/ml, jonka jälkeen käynnistettiin verihituleiden aggregaatio ADP:n tai arakidonihapon avulla. Arakidonihaposta muodostuu COX-1:n vaikutuksesta aggregaatiota edistävää tromboksaania. Aggregaation etenemistä seurattiin fotometrisesti.

Tulokset

Parasetamoli esti verihituleiden toimintaa annoksesta riippuvaisella tavalla (kuva, * $p < 0,05$; toistomittauksen varianssianalyysi, $n = 9$). Kuvassa medianaanit sekä 25/75 ja 5/95 persenttiilit). 20 µg/ml parasetamolia aiheutti tilastollisesti merkitsevän eston. 80 µg/ml aiheutti täydellisen eston, ASA:n tavoin.

Parasetamolin sitoutumista COX:iin tutkittiin määrittämällä aggregaation inhibiiovakio (K_i), Schild'in kuvaajan avulla. K_i :ksi saatiin 15,2 µg/ml

(95 %:n luottamusväli: 12,5–18,0 µg/ml, $n = 7$). K_i edustaa parasetamoli-pitoisuutta, jossa 50 % COX:sta on inhiboitu. Verihituleiden toiminnan kannalta K_i edustaa parasetamolipitoisuutta, jossa aggregaation käynnistymiskynnys COX:n kautta kaksinkertaistuu.



Johtopäätökset

Parasetamoli estää verihituleiden toimintaa annoksesta riippuvaisella tavalla. Reaktion K_i on parasetamolin kuumetta alentavassa plasmapiitoisuusvaihteluvälissä (10–20 µg/ml). Tehokkaaseen analgesiaan saatetaan kuitenkin tarvita tätä korkeampia pitoisuuksia. Annosta nosttaessa verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa kasvaa, etenkin jos potilas käyttää muita hyytymisjärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä. □

Kirjallisuusviitteet

Niemi TT, Backman JT, Syrjälä MT, Viinikka LU, Rosenberg PH. Platelet dysfunction after intravenous ketorolac or propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 69–74

Munsterhjelm E, Niemi TT, Syrjälä MT, Ylikorkala O, Rosenberg PH. Propacetamol augments the inhibition of platelet function by diclofenac in volunteers. *Br J Anaesth* 2003; 91: 357–62