

Sympatomimeetit (adrenergiset aineet)

Yleistä

Sympatomimeetit ovat lääkeaineita, jotka muistuttavat vaikutuksiltaan sympaattisen hermoston välittäjäainetta noradrenaliinia. Tällaisia aineita ovat elimistön omat katekoliamiinit adrenaliini, dopamiini ja noradrenaliini. Lisäksi suuri joukko β -fenylylietyyliamiinijohdoksia ja muutamat kemiallisesti näistä aineista täysin poikkeavat yhdisteet aiheuttavat samansuuntaisia vaikutuksia kuin sympaattisen hermoston stimulaatio.

Historiaa

Klassisessa kokeessaan 1921 Otto Loewi osoitti, että sympaattisesta hermopäätteestä vapautui stimuloitaessa ainetta, joka kiihdytti sammakon sydämen lyöntitiheyttä samalla tavoin kuin adrenaliini. Myöhemmin on vahvistettu, että sammakkoeläinten postganglionaarisen sympaattisen hermon päätteestä todellakin vapautuu adrenaliinia. Nisäkkäissä adrenaliinin todettiin kuitenkin usein aiheuttavan erilaisia vaikutuksia kuin sympaattisen hermon stimulaation ja eri nisäkkäslajien sympaattisissa hermoissa osoitettiin olevan noradrenaliinia moninkertaisesti enemmän kuin adrenaliinia. Noradrenaliinin pitoisuuden eri kudoksissa todettiin olevan suoraan verrannollinen kudoksen sympaattisen hermotuksen määrään. Lisäksi osoitettiin, että kissan sympaattista pernahermaa stimuloitaessa vereen vapautuu noradrenaliinia.

Nykyään ollaankin yhtä mieltä siitä, että nisäkkäiden sympaattisen hermoston päätteistä vapautuu noradrenaliinia; poikkeuksena ovat muutamat sympaattiset hermopäätteet, joista vapautuu asetylikoliinia. Postganglionaarisia sympaattisia hermoja, joista vapautuu noradrenaliinia, nimitetään adrenergisiksi hermoiksi. Tämä Dalen antama nimi vakiintui käyttöön ennen kuin oli sitovasti osoitettu, että sympaattisen hermoston välittäjäaine on noradrenaliini. Myöhemmin on osoitettu sympaattisista hermopäätteistä vapautuvan muitakin välittäjäaineita noradrenaliinin ohella, esim. neuropeptidi Y:tä, joka moduloi kohdekudoksen noradrenaliinivastetta.

Lisämunuaisen ydin sisältää kaikkia kolmea elimistön katekoliamiinia, eniten adrenaliinia ja niukasti dopamiinia. Oliver ja Schäfer osoittivat 1895 lisämunuaisuutteen kohoittavan verenpainetta, ja tästä havainnosta alkoi sympatomimeettejä koskeva tutkimus. Noradrenaliini ja adrenaliini ovat saaneet latinasta johdetun nimensä sijaintinsa perusteella (lat. ren = munuainen). Noradrenaliini = adrenaliini, jonka tyyppi on ilman radikaalia (n = Nitrogen, o = ohne, r = Radikal). Pohjois-Amerikassa käytetään kreikkalaisperäisiä termejä (kreik. nephros = munuainen) epinefriini (= adrenaliini) sekä norepinefriini (= noradrenaliini).

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Sympaattisen hermoston merkitys ja toiminta

Autonomisen hermoston osana sympaattinen hermosto säätelee rauhasten, sileän lihaksen ja sydämen toimintaa sekä lisäksi lukuisia aineenvaihduntatoimintoja. Käytännössä todetaan usein, että sympaattisen hermoston ärsytys vaikuttaa päinvastoin kuin parasympaattisen hermoston ärsytys: esimerkiksi silmäterä laajenee sympaattisen ja supistuu parasympaattisen ärsytyksen vaikutuksesta. Eräissä kudoksissa on kuitenkin vain sympaattinen tai vain parasympaattinen hermotus; mm. pikkuvaltimoihin tulee lähes yksinomaan sympaattisia hermoja. Sympaattisen ja parasympaattisen hermoston merkitys elimen toiminnalle ei ole aina yhtä suuri silloinkaan, kun elintä hermottaa kumpikin.

Kuten taulukosta 14-1 käy ilmi, sympaattisen hermoston stimulaatio aiheuttaa hyvin monia vaikutuksia. Se saa aikaan myös adrenaliinin vapautumista lisämunuaisen ytimestä. Adrenaliinin vaikutukset tehostavat ja täydentävät sympaattisen hermoston stimulaation vaikutuksia, vaikka nämä vaikutukset eivät aina olekaan identtisiä.

Taulukko 14-1. Adrenergisten reseptorien aktivaation välittämiä vaikutuksia eri elimissä ja kudoksissa.

Elin tai kudus	Reseptori	Vaikutus
Sydän		
sinussolmuke	β_1	Lyöntinopeus kiihtyy
eteis-kammiosolmuke	β_1	Johtumisnopeus lisääntyy
eteiset ja kammiot	β_1	Supistuvuus, johtuminen ja ärttyvyys lisääntyvät
Verisuonet		
luurankolihasiin	α ja β	α_1 ja $\alpha_2 \rightarrow$ vasokonstriktio
maksaan	α ja β	$\beta_2 \rightarrow$ vasodilataatio
ihoon ja limakalvoihin	α	
aivoihin	α	
keuhkoihin	α ja β	
sepelvaltimot	α ja β	
Ruoansulatuskanava		
sulkijalihakset	α_1	Supistus
mahalaukku	α ja β	Relaksaatio
suolisto	α ja β	Motiliteetin väheneminen
Keuhkoputkien sileä lihas	β_2	Relaksaatio
Silmä		
iiriksen radiaalilihas	α_1	Supistus (pupilli laajenee)
siliaarilihas (mukauttajalihas)	β_2	Relaksaatio
Iho		
pilomotoriset lihakset	α_1	Supistus
Kohtu	α β_2	Supistus Relaksaatio
Virtsarakko		
tyhjentäjälilihas (detrusor)	β_2	Relaksaatio
sulkijalihakset	α_1	Supistus
Verihiutaleet	α_2	Aggregaatio

14. Sympatomimeetit (adrenergiset aineet)

Adrenergiset reseptorit (adrenoseptorit)

Sympatomimeetit aktivoivat sympaattisten postganglionaaristen hermojen kohde-elimissä olevia spesifisiä adrenergisiä reseptoreita eli adrenoseptoreita. Jo Dalen töiden perusteella vuodesta 1913 tiedettiin, että sympatomimeettien moninaiset vaikutukset eivät voineet johtua yhden välittäjäaineen vaikutuksesta yhdenlaiseen reseptoriin. Selityksen esitti vasta vuonna 1948 Ahlquist. Hän päätteli, että adrenergisen hermon kohde-elimissä on useanlaisia reseptoreita.

Ahlquist oli verrannut useiden sympatomimeettisten amiinien suhteellista kykyä aiheuttaa tiettyjä sympaattisen hermoston välittämiä toimintoja, kuten vaikutusta verisuonistoon, sydämeen, kohtuun ja suolistoon useissa eri eläinlajeissa. Kokeittensa perusteella hän totesi, että sympatomimeettien vaikutukset voitiin jakaa kahteen ryhmään. Ahlquist päätteli näiden vaikutuserojen johtuvan siitä, että sympaattisen hermon kohde-elimissä on kahdenlaisia reseptoreita, α - ja β -adrenoseptoreita. Vaikutukset määräytyvät sen mukaan, mikä reseptori aktivoituu. Lopullisen vahvistuksen usean eri adrenoseptorialatyypin olemassaolosta antoivat spesifisillä reseptorinsalpaajilla suoritettut kokeet (ks. luku 15) ja myöhemmin adrenergisten reseptorien geenien löytyminen ja karakterisointi (tietoruutu L14).

α -reseptorit ovat keskenään erilaisia ja ne jopa aktivoivat eri toisiolähettijärjestelmiä. α_1 -reseptoreiksi nimitetään klassisia sileälihassolujen, ja rauhasolujen postsynaptisia α -reseptoreita ja niitä koodaavia geenejä on löydetty kolme. α_2 -reseptorit, joita on myös kolme alatyyppeä, sijaitsevat pääasiassa presynaptisesti adrenergisten hermojen päätteissä säädellen hermoärsytyksen seurauksena tapahtuvaa noradrenaliinin vapautumista. Myös kolinergisten hermojen päätteissä mm. suolistossa on α_2 -reseptoreita, joiden aktivoituessa asetyylikoliinin vapautuminen vähenee. Postsynaptisesti α_2 -reseptoreita on mm. eräissä verisuonissa sekä keskushermostossa. Verihiutaleissa, jotka eivät ole hermotettua kudosta, α_2 -reseptorit välittävät aggregaatiota.

Farmakologisista ja molekyylibiologisista perusteista β -reseptoreita on osoitettu olevan kolme alatyyppeä: β_1 -reseptoreita on pääasiassa sydämessä, β_2 -reseptoreita taas sileässä lihaksessa, kuten verisuonissa ja keuhkoputkissa sekä mm. maksassa. β_3 -adrenoseptoreita on erityisesti rasvakudoksessa ja noradrenaliinin tiedetään sitoutuvan niihin herkemmin kuin adrenaliinin. On myös viitteitä neljännen alatyypin (β_4 -adrenoseptori) olemassaolosta. Adrenaliini aktivoi β_2 -adrenoseptorin pienempinä pitoisuuksina kuin noradrenaliini, mutta β_1 -adrenoseptoriin adrenaliinilla ja noradrenaliinilla on samanlainen affiniteetti.

Adrenergiset reseptorit sijaitsevat solukalvossa. Ne ovat G-proteiineihin liittyviä reseptoreita, joiden vastaanottamat viestit välittyvät G-proteiinien avulla toisioläheteille (luku 2 ja tietoruutu L14). α_1 -reseptorien aktivoitumisesta seuraa fosfolipaasi C:n aktivaatio ja muodostuu toisioläheteinä inositoli-1,4,5-trisfosfaattia ja diasyyli-glyserolia, minkä seurauksena vapaan Ca^{2+} -ionin pitoisuus suurenee solun sisällä. α_2 -reseptorien aktivoituessa adenyylaattisyklaasi estyy

- α - ja β -adrenergiset reseptorit

- α -adrenergisten reseptorien alatyypit

- β -adrenergisten reseptorien alatyypit

- toisiolähetit

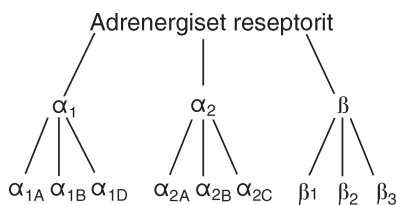
ADRENERGISET RESEPTORIT

Adrenergiset reseptorit jaettiin alun perin α - ja β -adrenergisiin reseptoreihin niitä aktivoivien lääkeaineiden suhteellisen voimakkuuden ja kudovasteiden mukaisesti. Reseptorigeneen kloonauksen ja reseptorialatyypin kytkäytyminen eri toisiolähettimekanismeihin on tehnyt mahdolliseksi tarkemman jaon, joka on esitetty kuvassa A. Adrenergiset reseptorit jaetaan nykyään kolmeen päätyyppiin, α_1 -, α_2 - ja β -reseptoreihin, joissa kussakin on kolme alatyppiä. Kaikki adrenergiset reseptorit kytkäytyvät G-proteiineihin. Yleistäen voidaan sanoa, että α_1 -adrenergisissä reseptoreissa signaali siirtyy $G_{q/11}$ -proteiinien välityksellä fosfolipaasi C (PLC) -entsyymien aktivaation kautta, α_2 -adrenergisissä reseptoreissa G_i -proteiinien välityksellä adenylaattisyklaasin eston kautta ja β -adrenergisissä reseptoreissa G_s -proteiinien välityksellä adenylaattisyklaasin stimulaation kautta. Kuten taulukossa 1 esitetään, saattaa vasteenvälittäjinä ja toisiolähteinä toimia kuitenkin muitakin mekanismeja reseptorin, kudoksen ja tilanteen mukaan. Joidenkin vasteiden tarkka välitysmekanismi tunnetaan huonosti. Kuvassa B on esitetty kaavamaisesti kunkin adrenergisen reseptorin päätyyppien toisiolähettimekanismit ja niiden kytkäytyminen edelleen muihin solunsisäisiin säätelyjärjestelmiin.

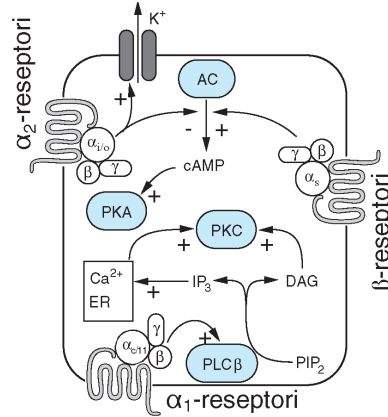
Taulukko 1: Adrenergisten reseptorien vasteenvälittäjät ja toisiolähettimekanismit.

α_1 -reseptorit	G_q	fosfolipaasi C \uparrow
	G_q	fosfolipaasi D \uparrow
	G_{q7}	fosfolipaasi A_2 \uparrow
α_2 -reseptorit	G_i	adenylaattisyklaasi \downarrow
	G_i	kaliumkanava \uparrow
	G_o	kalsiumkanava (L- ja N-tyyppi) \downarrow
	G_q	fosfolipaasi C, fosfolipaasi A_2 \uparrow
β -reseptorit	G_s	adenylaattisyklaasi \uparrow
	G_s	adenylaattisyklaasi \uparrow
	G_s	kalsiumkanava (L-tyyppi) \uparrow

A.



B.



Sen, miten sympaattisesta hermopääteestä ja lisämunuaisesta vapautuvat noradrenaliini ja adrenaliini vaikuttavat kohde-elimiin, määräävät kohdekudoksessa olevat reseptorialatyypit ja niiden keskinäinen suhde. Monet kudokset ilmentävät useita adrenergisiä reseptoreita koodaavia geenejä, mikä lisää elimistön säätelymahdollisuuksia eri fysiologisissa tilanteissa. Taulukossa 2 on esitetty kunkin adrenergisen reseptorialatyypin pääasialliset sijainnit elimistössä. Reseptorin sijaintijakauman tunteminen auttaa ymmärtämään niiden fysiologista toimintaa.

Markku Koulu

Taulukko 2: Adrenergisten reseptorien sijainti kudoksissa.

Reseptori	Sijainti
α_{1A}	sileälihas, munuainen, eturauhanen, maksa, sylkirauhaset
α_{1B}	perna, maksa, sileälihas, sydän
α_{1D}	(verisuonten) sileälihas, aivot
α_{2A}	aivot, selkäydin, haima, rasvakudos, munuainen, verihutaleet, sympaattiset hermopäätteet
α_{2B}	verisuonten sileälihas, muu sileälihas, munuainen
α_{2C}	aivot, selkäydin
β_1	sydän, rasvakudos, aivot, käpylisäke, munuaisen jukstaglomerulaarisolut
β_2	verisuonten sileälihas, keuhkoputkien sileälihas, kohtu, maksa, haima, aivot, poikkijuovainen lihas, sydän
β_3	rasvakudos, suolisto, aivot, poikkijuovainen lihas

14. Sympatomimeetit (adrenergiset aineet)

ja solunsisäisen syklisen AMP:n pitoisuus pienenee. β -reseptorien aktivoitumista seuraa adenyylaattisyklaasin aktivoituminen ja syklisen AMP:n pitoisuuden lisääntyminen. Syklinen AMP aktivoi spesifisen proteiinikinaasin, joka fosforyloi ja siten säätelee monien proteiinien toimintaa. Paitsi aktivoimalla adenyylaattisyklaasientsyymi, kudosten syklisen AMP:n pitoisuutta voidaan suurentaa estämällä syklistä AMP:a hajottavan fosfodiesteriaasin toimintaa. Esimerkiksi metyyliksantiinit, kuten kofeiini ja teofylliini, estävät fosfodiesteriaasia.

Sympatomimeettien fysiologiset ja farmakologiset vaikutukset

Sydän ja verisuonet

Sympaattinen hermosto on elimistön tärkein kardiovaskulaarisen tonuksen säätelijä. Lääkeaineet, jotka muuttavat sympaattista tonusta, vaikuttavat ennen kaikkea verenkiertoon. Sympatomimeettien verisuonivaikutukset vaihtelevat eri kudoksissa (ks. taulukko 14-1). Ne kohdistuvat pääasiassa prekapillaarisiin pikkuvaltimoihin ja sulkihalihaksiin ja jossakin määrin myös laskimoihin ja suurempiin valtimoihin. Sympatomimeettien verisuonivaikutukset välittyvät α_1 -, α_2 - ja β_2 -reseptorien avulla. α_1 -reseptoreita on postsynaptisesti lähellä presynaptista hermopäätettä, minkä vuoksi ne aktivoituvat hermopäätteistä vapautuvan noradrenaliinin vaikutuksesta, kun taas muualla sileälihassolussa sijaitsevat α_2 -reseptorit aktivoituvat pääasiassa verenkierron mukana kulkevan adrenaliinin vaikutuksesta. Kaikkialla elimistössä ruoansulatuskanavaa lukuun ottamatta sileä lihas supistuu α -reseptorien aktivoituessa, jolloin soluliman vapaan Ca^{2+} :n pitoisuus kasvaa. Tällä mekanismilla sympatomimeetit supistavat ihon, limakalvojen ja splanknikusalueen verisuonia.

β_2 -reseptorivaikutuksen vuoksi sympatomimeetit laajentavat verisuonia relaksoidessaan sileää lihasta. Relaksaatio seuraa syklisen AMP:n aktivoitua spesifisen proteiinikinaasin, joka fosforyloi ja siten inaktivoi myosiinin kevytketjukiinasiin. Erityisen selvästi sympatomimeettien verisuonia laajentava vaikutus on havaittavissa poikkijuovaisen lihasten verisuonissa. Poikkijuovaisen lihaksen verisuonissa on sekä α_1 - että β_2 -reseptoreita. β -reseptoreita aktivoimaan tarvitaan vähäisempi adrenaliinipitoisuus kuin α -reseptorien aktivoimiseen, ja siksi adrenaliini supistaa vasta suurina annoksina poikkijuovaisen lihaksiston verisuonia. Myös maksan verisuonissa on sekä α - että β -reseptoreita. Ihmisellä pienet adrenaliiniannokset lisäävät maksan verenkiertoa, mutta noradrenaliini, joka ei juurikaan aktivoi β_2 -reseptoreita, vähentää sitä.

- *verisuonet*

- *ihon, limakalvojen ja splanknikusalueen verisuonet*

- *poikkijuovaisen lihaksen verisuonet*

- *maksa*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

- *munuaainen* Adrenaliini ja noradrenaliini huonontavat (annoksina 10 µg/min) munuaisverenkiertoa supistamalla efferenttejä pikkuvaltimoja. Vaikutuksen välittää α-adrenoseptori. Munuaisten β₁-adrenoseptorien aktivoituessa erittyy reniiniä, joka aiheuttaa verisuonten supistumista reniini-angiotensiinijärjestelmän kautta. Sen sijaan β₂-adrenoseptorien aktivaatio laajentaa verisuonia ja parantaa munuaisverenkiertoa.
- *dopamiinin verisuonivaikutukset*
 - *aivojen verisuonet* Kolmannella endogeenisellä katekoliamiinilla dopamiinilla on spesifinen munuaisverisuonia laajentava vaikutus, joka välittyy munuaisverisuonissa olevien dopamiinireseptorien aktivoitumisen kautta. Munuaisverisuoniston lisäksi vasodilataatiota välittäviä DA₁-dopamiinireseptoreita on suoliliepeen suonissa sekä myös sepel- ja aivosuonissa. Dopamiinin DA₂-reseptori sijaitsee presynaptisesti adrenergisten hermojen päätteissä. Sen aktivoituessa noradrenaliinin vapautuminen vähenee. Useimpia muita perifeerisiä valtimoita dopamiini supistaa stimuloimalla α-reseptoreita. Pienet dopamiiniannokset lisäävät kuitenkin varsin selektiivisesti ihmisen munuaisverenkiertoa vaikuttamatta verenpaineeseen tai sydämen lyöntinopeuteen.
 - *keuhkojen verisuonet* Adrenaliini ja noradrenaliini supistavat keuhkoverisuonia, joissa on sekä α- että β-reseptoreita. Tavanomaisina annoksina isoprenaliini ei vaikuta lainkaan keuhkoverenkiertoon. Sympatomimeettijä ihmiselle annettaessa havaittava keuhkoverenpaineen kohoaminen johtuu suurimmaksi osaksi vasemman eteisen paineen noususta ja siitä, että verimäärä keuhkoverenkierrossa lisääntyy suurten laskimoiden supistuessa. Sympatomimeettien liika-anto voi aiheuttaa kuolemaan johtavan keuhkopöhön kapillaaripaineen lisääntyessä.
 - *sepelvaltimot* Sympatomimeettien aiheuttama sepelvaltimovirtauksen lisääntyminen johtuu pääasiassa niiden sydänvaikutuksista. Sydämen lisääntynyt supistusvoima ja hapenkulutus johtavat metaboliseen vasodilataatioon, joka suurelta osin välittyy myosyyteistä vapautuvan adensiinin avulla.
- *sydänvaikutukset*
 - *positiivinen kronotrooppinen vaikutus* Sydämen adrenergiset reseptorit ovat pääasiassa β₁-tyyppiä. Niitä on myokardiumissa, tahdistajasolmukkeissa ja muissa johtoratajärjestelmän soluissa. Näiden reseptorien aktivoituessa:
 - 1) sydämen lyöntinopeus lisääntyy (= positiivinen kronotrooppinen vaikutus), mikä johtuu sinussolmukkeen solujen depolarisaation nopeutumisesta
 - 2) eteisten ja kammioiden supistusvoima lisääntyy (= positiivinen inotrooppinen vaikutus); ominaista on, että systole lyhenee ja sydämen lyöntivolyyymi lisääntyy, sydämen hapenkulutus kasvaa huomattavasti ja niin ollen sydämen hyötysuhde (työ verrattuna hapenkulutukseen) vähenee
 - 3) impulssien johtumisnopeus sydämessä lisääntyy
 - 4) kammioissa sijaitsevien tahdistajasolujen spontaani aktiivisuus lisääntyy ja tästä saattaa seurata kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, esim. ekstrasystolioita, takykardiaa ja jopa fibrillaatiota (kammiovärinä).
 - *johtumisnopeus*
 - *spontaani aktiivisuus*

14. Sympatomimeetit (adrenergiset aineet)

Näiden vaikutusten mekanismeista solutasolla selvitettäessä on havaittu, että β_1 -adrenoseptorien aktivoituessa jännitteen säätelämät kalsiumkanavat avautuvat yhä enemmän ja siten Ca^{2+} :n pääsy soluun lisääntyy. Tämä on seurausta kalsiumkanavien fosforyloitumisesta syklisen AMP:n aktivoidessa spesifisen proteiinkininaasin. Positiivisen inotrooppisen vaikutuksen mekanismina on myös supistumista välittävän järjestelmän herkistyminen kalsiumille esim. troponiini C:n fosforyloituaessa.

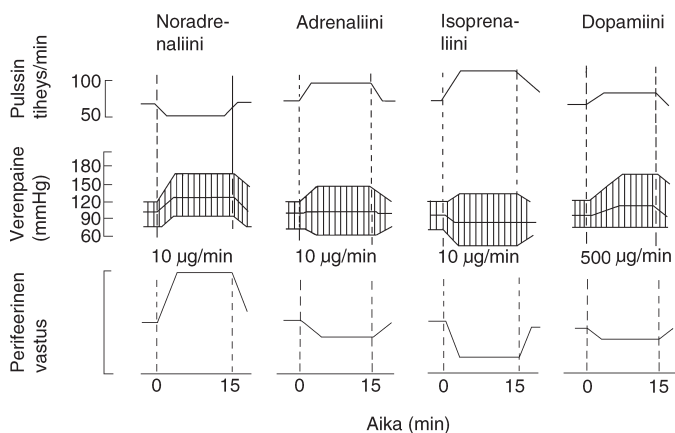
Intaktin elimistön verenkiertojärjestelmään sympatomimeetit vaikuttavat paitsi suoraan α - ja β -reseptorien välityksellä, myös epäsuorasti homeostaattisten refleksien välityksellä. Tätä selvittää kuvassa 14-1 esitetty koe, jossa nuorille terveille miehille on infusoitu laskimoon 15 minuutin ajan pieniä määriä noradrenaliinia, adrenaliinia, isoprenaliinia ja dopamiinia ja seurattu verenkierron vasteita. Kaikki sympatomimeetit nostivat systolista verenpainetta, noradrenaliinin vaikutus oli voimakkain. Noradrenaliini nosti myös diastolista verenpainetta, adrenaliini taas laski sitä hieman ja isoprenaliini vielä enemmän. Näin noradrenaliini nostaa keskipainetta ja isoprenaliini laskee; adrenaliini puolestaan ei muuta sitä juuri lainkaan. Dopamiini oli vaikutukseltaan adrenaliinin kaltainen, mutta sitä tarvittiin 50–100 kertaa niin suuri annos kuin adrenaliinia.

Erillään toimivan sydämen lyöntitiheyttä sympatomimeetit nopeuttavat; noradrenaliini ja adrenaliini suunnilleen yhtä paljon ja isoprenaliini eniten. *In vivo* noradrenaliini kuitenkin hidastaa lyöntitiheyttä. Tämä johtuu noradrenaliinin aiheuttamasta verenpaineen noususta. Verenpaineen kohotessa aortan kaaren ja karotissinuksen baroreseptorit stimuloituvat ja aiheuttavat vagushermon välityksellä sydämen lyöntien hidastumisen reflektorisesti. Tämä reflektorinen vaikutus peittää noradrenaliinin suoran vaikutuksen sydämen lyöntitiheyteen. Se voidaan estää atropiinilla tai koe-eläimessä katkaise-

o *solutason mekanismi*

• *kardiovaskulaariset kokonaisvaikutukset*

o *syke*



Kuva 14-1. Noradrenaliini-, adrenaliini-, isoprenaliini- ja dopamiini-infusion (15 min) kardiovaskulaariset vaikutukset.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

malla vagushermit. Adrenaliini ja isoprenaliini nopeuttivat lyöntitiheyttä myös intaktissa elimistössä, koska ne eivät nosta keskiverenpainetta ja aiheuta näin ollen vaguksen reflektorista stimulatiota.

o *sydämen minuuttitulavuus*

Sydämen minuuttitulavuuteen (cardiac output) noradrenaliini ei juuri vaikuta, koska lyöntitiheyden hidastuminen ja lyöntivolyymin suureneminen kompensoivat toisensa. Sekä adrenaliini että tavallisesti myös isoprenaliini lisäävät sydämen minuuttivolyymiä. Perifeeristä vastusta noradrenaliini lisää aktivoidessaan α_1 -reseptoreita, ja tästä seuraa mm. splanknikusalueen ja poikkijuovaisten lihasten verisuonien supistuminen. Sen sijaan adrenaliini ja vielä enemmän isoprenaliini vähentävät perifeeristä vastusta, mikä johtuu niiden vaikutuksesta arterioliin sileän lihaksen β -reseptoreihin. Näin ollen pienet adrenaliiniannokset, jotka ensisijaisesti aktivoivat β_2 -reseptoreita, vähentävät perifeeristä vastusta. Isoprenaliini vaikuttaa voimakkaasti verisuonten β -reseptoreihin mutta ei juuri lainkaan α -reseptoreihin, joten se pienentää perifeeristä vastusta enemmän kuin adrenaliini.

o *verenpaine*

Noradrenaliini nostaa systolista verenpainetta pääasiassa siksi, että se supistaa ääreisverisuonia. Adrenaliini ja etenkin isoprenaliini nostavat systolista verenpainetta, koska ne lisäävät sydämen minuuttitulavuutta aiheuttaessaan sekä positiivisen krono- että inotrooppisen vaikutuksen. Minuuttitulavuuden lisääntyminen vastustaa systolisen verenpaineen alenemista, joka muutoin seuraisi näiden sympatomimeettien aiheuttamasta perifeerisen vastuksen pienenemisestä. Suuret adrenaliiniannokset saattavat nostaa diastolistakin verenpainetta, koska silloin adrenaliinin α -reseptoreihinkin kohdistuvat vaikutukset tulevat esiin. Suuret isoprenaliiniannokset sen sijaan laajentavat verisuonia niin voimakkaasti, että ne laskevat sekä systolista että diastolista verenpainetta.

Vaikutus hengityselimiin

β_2 -reseptoreita aktivoivat sympatomimeetit aiheuttavat keuhkoputkien sileän lihaksen relaksaation ja siten keuhkoputkien laajenemisen. Tämä vaikutus tulee parhaiten esiin supistuneessa keuhkoputkessa esim. astmapotilaalla tai anafylaktisessa sokissa, jonka hoidossa adrenaliini on ensisijainen lääke. Adrenaliini vähentää keuhkoputkien limakalvoturvotusta. Tämä on α -reseptorivaikutus, ja mekanismia käytetään hyväksi nuhatipoissa nenän limakalvojen verentungoksen vähentämiseksi. β_2 -reseptoria stimuloivien sympatomimeettien on todettu estävän antigeenin aiheuttamaa histamiinin ym. välittäjäaineiden vapautumista syöttösoluista. Tämä vaikutus on edullinen astmassa ja allergisissa tiloissa (ks. hengityselinten sairauksien lääkehoito, luku 30).

Vaikutukset muihin sileälihaskudoksiin, avorauhasiin ja poikkijuovaiseen lihakseen

Adrenergisiä reseptoreita on sileässä lihaksessa myös muualla kuin verisuonissa ja keuhkoputkissa. Vaikutukset ratkaisee se, minkä tyyppinen reseptori on kyseessä. Yleensä α -reseptorin aktivaatio aiheuttaa sileän lihaksen supistumisen ja β -reseptorin aktivaatio relaksoitumisen. Kuten jo edellä mainittiin, poikkeuksena on suolen seinämän sileä lihas, jossa on sekä α - että β -reseptoreita: kummankin aktivoituessa suolen sileä lihas relaksoituu ja spontaaniliikkeet estyvät. Osasyynä relaksaatioon on, että presynaptisten α_2 -heteroreseptorien aktivoituessa estyy asetyylikoliinin ym. eksitatoristen välittäjäaineiden vapautuminen suolen intramuraalisista hermopleksuksista. Suolen sileälihassoluissa on myös α -reseptoreita, joiden aktivoituessa solu hyperpolarisoituu kaliumläpäisevyyden lisääntyessä. Sen sijaan ruoansulatuskanavan sulkijalihakset supistuvat α -reseptorin aktivoituessa.

Virtsarakko relaksoituu (β_2 -vaikutus), mutta sen sulkijalihakset supistuvat (α_1 -vaikutus) sympatomimeettien vaikutuksesta. Sympaattinen hermosto osallistuu myös eturauhasen supistumisen, erektion ja siemensyöksyn säätelyyn (ks. Taulukko 10–1). Kohtulihaksessa on sekä α - että β -reseptoreita. Edellisten aktivaatio aiheuttaa supistumisen, jälkimmäisten raskauden aikana relaksaation. β_2 -reseptoria selektiivisesti stimuloivia sympatomimeettejä on käytetty kohdun supistusten ja uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen estämiseen.

Silmään sympatomimeetit vaikuttavat useilla tavoin. Musculus dilator pupillae α_1 -reseptorien aktivoituessa tämä lihas supistuu ja silmäterä laajenee. Sympatomimeetit alentavat silmänpainetta. Tämän vaikutuksen oletetaan perustuvan sekä kammionesteen muodostumisen estymiseen että sen poisvirtauksen lisääntymiseen. Vaikutus välittyy ainakin osittain α_2 -reseptorien kautta, mutta myös β_2 -reseptorien aktivaation on todettu alentavan silmänpainetta. Toisaalta β -reseptorin salpaajien tiedetään alentavan silmänpainetta, minkä vuoksi niitä käytetään paikallisesti glaukooman hoidossa.

Karvankohottajalihaksissa on α -reseptoreita. Niiden aktivoituessa esim. kissalla karvat nousevat pystyyn ja ihmisellä iho nousee kananlihalle. Tietyillä alueilla esim. kämmenpohjissa α -adrenoseptorien aktivaatio saa aikaan hien eritystä. Sylkirauhasissa adrenoseptorien aktivaatio saa aikaan niukan, paksun ja sitkeän syljen erityksen.

Adrenaliini ja muut sympatomimeetit vaikuttavat poikkijuovaisen lihaksen säikeiden supistuvuuteen. Ihmisessä β_2 -adrenoseptorin agonistit aiheuttavat huomattavaa vapinaa. Pelkoon tai kiihtymykseen liittyvä vapina johtuu tästä vaikutuksesta. Urheilijoiden dopingaineena lihasvoimaa lisäämään käyttämä klenbuteroli on β_2 -agonisti.

- *sileä lihas*

- *suoli*

- *rakko*

- *kohtu*

- *silmä*

- *iho*

- *hiki*

- *sylki*

- *poikkijuovainen lihas*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Metaboliset vaikutukset

Katekoliamiinien vaikutukset elimistön aineenvaihduntaan (taulukko 14-2) voidaan jakaa kahteen ryhmään: ne 1) mobilisoivat energiavarastoja (glykogenolyysi ja lipolyysi) ja 2) kiihdyttävät elimistön aineenvaihduntanopeutta (ns. kalorigeeninen vaikutus). Ihmisen hapenkulutusta terapeuttiset adrenaliiniannokset lisäävät 20–30 %.

- *energiavarastojen mobilisoituminen*

Katekoliamiinit aiheuttavat ennen kaikkea maksan glykokeenin pilkkoutumisen glukoosiksi, josta seuraa hyperglykemia, sekä rasvakudoksen triglyseridien pilkkoutumisen vapaiksi rasvahapoiksi, jolloin niiden pitoisuus veressä suurenee. Katekoliamiinit saavat myös muut kudokset kuten poikkijuovaisen lihaksen, sileän lihaksen ja sydänlihaksen pilkkomaan energiavarastojaan (kuva 2-13). Lisäksi sympatomimeetit lisäävät glukoosin muodostumista aminohapoista (glukoneogeneesi), jolloin hyperglykemiaa aiheuttava vaikutus vahvistuu.

Sympatomimeettien vaikutuksia hiilihydraattien aineenvaihduntaan välittävät etupäässä α_1 - ja β_2 -reseptorit sekä lipolyysiin β_1 - ja β_3 -reseptorit. Insuliinineritystä katekoliamiinit pääasiassa estävät α_2 -adrenoseptorien välityksellä, mutta jonkin verran lisäävät β -adrenoseptorien välityksellä. β_2 -adrenoseptorien aktivaatio edistää kaliumin soluunottoa, josta saattaa seurata plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen esim. voimakkaassa stressissä. Toisaalta näiden reseptorien salpaus voi korostaa fyysisen harjoituksen aiheuttamaa plasman kaliumpitoisuuden suurenemista. Monissa kudoksissa sympatomimeetit aiheuttavat sekä aineenvaihdunnan että toiminnan muutoksia. Esimerkiksi sydämen kontraktiivoiman lisääntyminen ja

Taulukko 14-2. Katekoliamiinien metabolisia vaikutuksia eri kudoksissa.

Kudos	Pääasiallinen metaboli- ninen vaikutus	Välittävä reseptori	Vaikutus
Maksa	Lisääntynyt glykogenolyysi ja glukoneogeneesi	α_1 ja β_2	Lisääntynyt glukoosin vapautuminen, hyperglykemia
Rasvakudos	Lisääntynyt lipolyysi Lipolyysin esto	β_1 ja β_3 α_2	Lisääntynyt tai vähentynyt vapaiden rasvahappojen vapautuminen
Luurankolihas	Lisääntynyt glykogenolyysi	β_2	Kontraktiivoima lisääntyy, vapina
Haiman β -solut	Insuliinineritys estyy	α_2	Hyperglykemia
Haiman β -solut	Insuliinineritys lisääntyy	β_2	Hypoglykemia
Munuaisten juksta-glomerulaarisolut	Reniinineritys lisääntyy	β_1	Angiotensiinin I:n muodostuminen lisääntyy

14. Sympatomimeetit (adrenergiset aineet)

hiilihydraatti- ja lipidiaineenvaihdunnan kiihtyminen tukevat toisiinsa.

Presynaptiset hermopäätteet

Noradrenaliinin vapautumista ja muodostusta säätelevät hermopäätteen kalvossa sijaitsevat presynaptiset reseptorit. Näistä tärkein on α_2 -adrenoseptori, autoreseptori, jonka aktivoituessa noradrenaliinin vapautuminen estyy. Adrenergisia agonisteja, joilla on erityistä affiniteettia α_2 -reseptoriin, ovat esimerkiksi deksmedetomiidiini, klonidiini ja α -metyylidopasta muodostuva α -metyylidopamiini. Ne estävät noradrenaliinin vapautumista ja vähentävät siten sympaattisen hermoärsytyksen välitystä. Tällöin ne vaikuttavat päinvastoin kuin perinteiset adrenergiset agonistit, joiden kliininen käyttö perustuu niiden postsynaptisia adrenoseptoreita aktivoiviin ominaisuuksiin ja siis sympaattisen hermoärsytyksen välityksen lisääntymiseen. Adrenergisissä hermopäätteissä on myös β_2 -adrenergisiä reseptoreita, joiden aktivoituessa noradrenaliinin vapautus hieman lisääntyy.

Vaikutukset keskushermostoon

Katekoliamiinit pääsevät keskushermostoon hyvin huonosti, ja siksi esim. rauhattomuus ja tuskan tunne, joita todetaan ruiskutettaessa adrenaliinia ihmiseen, ovat todennäköisesti sekundaarisia vaikutuksia. Koe-eläinten aivokammioon ruiskutettuna adrenaliini ja noradrenaliini aiheuttavat uneliaisuutta. Tätä vaikutusta välittävät sentraaliset α_2 -adrenoseptorit.

Ydinjatkoksen alueella sijaitsevat α_2 -reseptorit välittävät noradrenaliinin ja mahdollisesti adrenaliinin vaikutuksia verenkiertoon. Niiden aktivoituessa sympaattisen hermoston aktiivisuus vähenee, verenpaine laskee ja sydämen syke hidastuu. Muita keskushermoston α_2 -reseptorien aktivoituessa ilmeneviä vaikutuksia ovat sedaatio sekä anksiolyyttinen ja antinosiseptiivinen (kipuaistimusta vähentävä) vaikutus. Näitä ilmiöitä on pyritty hyödyntämään suomalaisessa lääkekehittelyprojektissa, jonka tuloksena on tuotettu sekä α_2 -adrenergisiä reseptoreita aktivoivia (detomiidiini, deksmedetomiidiini, medetomiidiini) että niitä salpaavia yhdisteitä (atipametsoli).

Eräitä sympatomimeettejä, kuten amfetamiinia ja efedriiniä, jotka pääsevät hyvin keskushermostoon, on käytetty väärin – huumeina ja doping-aineina – niiden keskushermostoa kiihottavan vaikutuksen vuoksi. Keskushermostoon kulkeutuvien sympatomimeettien vaikutukset ovat mekanismiltaan pääasiassa epäsuoria, ja ne vapauttavat noradrenaliinin ohella myös dopamiinia ja 5-hydroksitryptamiinia. Näin ollen niiden vaikutukset (esim. unettomuus, väsymystä poistava sekä ruokahalua vähentävä vaikutus) eivät todennäköisesti välity samojen reseptorien kautta kuin perifeeriset vaikutukset.

- *pääsy keskushermostoon*

- *verenkiertovaikutukset*

- *sedaatio*

- *epäsuorat sympatomimeetit*

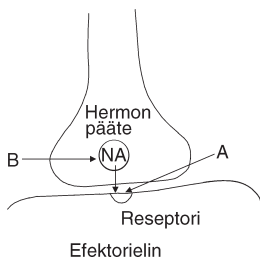
Eri sympatomimeetit

Rakenne ja sen suhde vaikutukseen

Sympatomimeettien rakenne määrää niiden sitoutumisen adrenergisiin reseptoreihin (affiniteetti) ja siten niiden vaikutuksen profiilin ja voimakkuuden. Rakenne määrää myös sen, miten sympatomimeetit toimivat katekoliamiineja metaboloivien entsyymien ja soluunoton substraatteina (ks. luku 10). Useimmat sympatomimeetit ovat rakenteeltaan β -fenylylietyyliamiinin johdoksia (taulukko 14-3). Lisäksi eräät muut yhdisteet, kuten tietyt imidatsoliinjohdokset, voivat tarttua α -adrenergisiin reseptoreihin, joita ne aktivoivat tai salpaavat.

Itse β -fenylylietyyliamiinilla ei ole affiniteettia adrenergisiin reseptoreihin, eikä se voi aktivoida niitä. Sillä on kuitenkin affiniteettia elimistön muihin noradrenaliinia ja adrenaliinia käsitteleviin mekanismeihin (takaisinotto, varastogranulat), ja tätä kautta se aiheuttaa epäsuorasti sympatomimeettisen vaikutuksen. Fenylylietyyliamiinin johdosten vaikutuksia vertailtaessa ovat selvinneet seuraavat seikat:

- aminoryhmän substituuio
- aromaattisen renkaan substituuio
- β -hiiliatomin substituuio
- α -hiiliatomin substituuio
- optinen isomeria



Kuva 14-2. Suoraan (A) ja epäsuorasti (B) vaikuttavan sympatomimeetin vaikutuskohdat adrenergisessä hermopäätteessä.

- Mitä suurempi alkyylisubstituentti on, sitä enemmän on β -vaikutusta.
- Maksimaalinen α - ja β -vaikutus syntyy, kun 3- ja 4-kohdassa on hydroksyyliiryhmä. Hydroksyyliiryhmä estää kulkeutumista keskushermostoon (esim. tyramiini vs. amfetamiini). Hydroksyyliiryhmät aromaattisen renkaan 3- ja 5-kohdissa lisäävät selektiivisyyttä β_2 -reseptoriin (terbutaliini, fenoteroli).
- Hydroksyyliiryhmien modifiointi (salbutamoli) heikentää COMT:n hajottavaa vaikutusta sekä ottoa hermopäätteeseen.
- Hydroksyyliiryhmä lisää sekä α - että β -vaikutusta.
- Substituentti α -hiilessä estää MAO:n hajottavan vaikutuksen ja lisää affiniteettia α_2 -adrenoseptoriin.
- Vasemmalle kääntävät isomeerit ovat biologisesti aktiivisia.
- Imidatsoli- ja imidatsoliinirakenteen perusteella on kehitetty yhdisteitä, joilla on selektiivinen affiniteetti α -adrenoseptoreihin, etenkin α_2 -adrenoseptoriin.

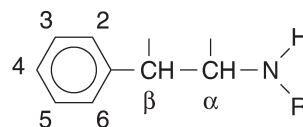
Suora ja epäsuora vaikutus, takyfylaksia

Lähes kaikkien nykyisin kliinisessä käytössä olevien sympatomimeettien vaikutus pohjautuu niiden suoraan α - tai β -reseptoria aktivoivaan vaikutukseen. Suoraan vaikuttavien sympatomimeettien vaikutuksen ratkaisee se, mitä reseptoria tai reseptoreita aine aktivoi. Sympatomimeettinen vaikutus voi kuitenkin myös perustua kokonaan tai osittain siihen, että yhdiste vapauttaa adrenergisestä hermopäätteestä noradrenaliinia. Tämä aktivoi sitten reseptorin ja aiheuttaa vasteen kudoksessa (kuva 14-2). Tällaista sympatomimeettiä nimi-

14. Sympatomimeetit (adrenergiset aineet)

Taulukko 14-3. Sympatomimeettisten amiinien rakennekaavoja (sulkeissa Pohjois-Amerikassa käytetty nimitys).

	3	4	5	β	α	R
Fenyylijohdoksia						
Fenyylieetyyliamiini	H	H	H	H	H	H
Amfetamiini	H	H	H	H	CH ₃	H
Efedriini	H	H	H	OH	CH ₃	CH ₃
Fenyylipropanoliamiini	H	H	H	OH	CH ₃	H
Fenolijohdoksia						
Tyramiini	H	OH	H	H	H	H
Fenyyliefriini eli metaoksedriini	OH	H	H	OH	H	CH ₃
Katekolijohdoksia						
Noradrenaliini (norepinefriini)	OH	OH	H	OH	H	H
Adrenaliini (epinefriini)	OH	OH	H	OH	H	CH ₃
Isoprenaliini (isoproterenoli)	OH	OH	H	OH	H	CH(CH ₃) ₂
Dopamiini	OH	OH	H	H	H	H
Dobutamiini	OH	OH	H	H	H	-CH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₄ OH CH ₃
Dopeksamiini	OH	OH	H	H	H	-(CH ₂) ₆ NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅
Muita						
Salbutamoli	CH ₂ OH	OH	H	OH	H	C(CH ₃) ₃
Klenbuteroli	Cl	NH ₂	Cl	OH	H	C(CH ₃) ₃
Terbutaliini	OH	H	OH	OH	H	C(CH ₃) ₃
Fenoteroli	OH	H	OH	OH	H	-CHCH ₂ C ₆ H ₄ OH CH ₃
Salmeteroli	CH ₂ OH	OH	H	OH	H	(CH ₂) ₆ O(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅
Formoteroli	NHCHO	OH	H	OH	H	CH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃



tetään epäsuoraan vaikuttavaksi. Sympatomimeetillä voi myös olla sekä suoraa että epäsuoraa vaikutusta (sekavaikutus).

Voidakseen vapauttaa hermopäätteestä noradrenaliinia epäsuorasti vaikuttavat sympatomimeetit siirtyvät ensin hermopäätteeseen spesifisellä kuljetusmekanismilla (hermosoluun takaisinotto) ja siellä edelleen toisen kuljetusmekanismin avulla noradrenaliinia varastoivaan granulaan (hermopäätteen kuljetusmekanismeista ks. luvut 2 ja 10), josta ne syrjäyttävät noradrenaliinia. Lopullisen vaikutuksen määrää suuresti se, mihin kudokseen epäsuoravaikuttainen sympatomimeetti kulkeutuu.

Epäsuoravaikuttainen amiini voi vaikuttaa vain silloin, kun hermopäätteessä on varastossa noradrenaliinia. Hermopäätteen noradrenaliinivarastot voidaan tyhjentää tiettyillä lääkeaineilla, kuten reserpiinillä, tai yksinkertaisesti katkaisemalla sympaattinen hermo. Tällöin hermopäätteestä degeneroituu, mutta jäljelle jää postsynaptinen solu, jonka kalvossa reseptorit sijaitsevat. Tästä saattaa seurata ns. denervatio-supersensitiviteetti. Tällöin denervoitunut kudos on normaalia herkempi suoraan vaikuttaville sympatomimeeteille (kuva 14-3). Epäsuorasti vaikuttavat aineet eivät tällöin tehoa.

- epäsuoran erot suorasta

- noradrenaliinivarastot edellytyksenä

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

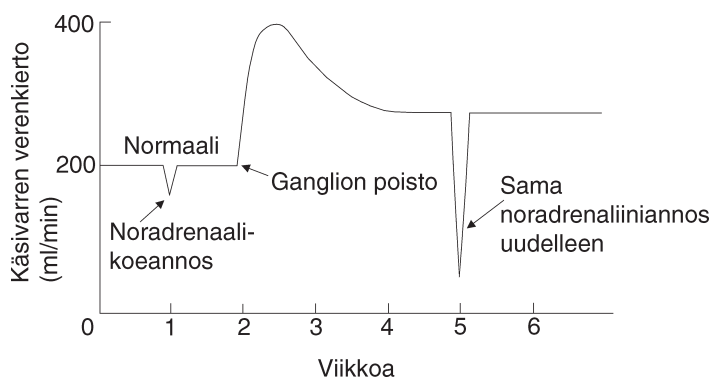
o MAO:n estäjät

Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät saattavat erittäin voimakkaastikin vahvistaa epäsuorasti vaikuttavien sympatomimeettien vaikutuksia. Ne estävät hermopäätteen varastorakkuloista syrjäytetyn noradrenaliinin hajoamista. Lisäksi on otettava huomioon, että useat niistä, kuten esim. tyramiini, ovat MAO:n substraatteja, jotka MAO normaalisti tuhoaa suolen seinässä ja maksassa ennen kuin ne pääsevät systeemiseen verenkiertoon.

o takyfylaksia

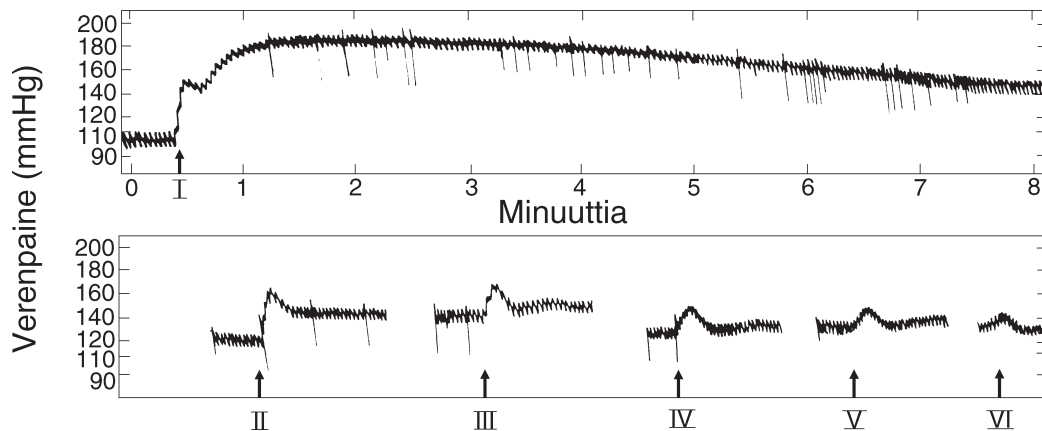
Epäsuora- ja suoravaikutteisten amiinien ero tulee esiin myös, kun annetaan sama annos amiinia useampia kertoja peräkkäin. Suoravaikutteista annettaessa vaste on suurin piirtein sama kerta kerran jälkeen, mutta epäsuoravaikutteista annettaessa vaste heikkenee. Tätä ilmiötä nimitetään takyfylaksiaksi. Se johtuu siitä, että vapautettavissa olevan amiinin määrä vähenee kerta kerralta. Kun vapautuu pienempi määrä noradrenaliinia, syntyy tietenkin heikompi vaste. Kuvassa 14-4 on tyypillinen esimerkki epäsuoravaikutteisen sympatomimeetin kardiovaskulaarisen tehon heikkenemisestä. Siinä annettiin nukutetulle koiralle efedriiniä: ensimmäinen annos nosti vahvasti keskiverenpainetta, mutta 25 minuutin kuluttua sama annos nosti verenpainetta vain hiukan. Uusittaessa anto 10 minuutin välein vaikutus heikkeni edelleen.

Suoraan adrenoseptoreita aktivoivia agonisteja ovat mm. katekoliamiinit noradrenaliini, adrenaliini, isoprenaliini sekä dopamiini ja sen johdokset dobutamiini ja dopeksamiini. Katekoliamiinirakenteinen dopamiini aktivoi adrenergisia reseptoreita suoraan, mutta se kykenee myös vapauttamaan noradrenaliinia hermopäätteistä. Fenolijohdos fenyyliefriini (metaoksedriini) on melkein yksinomaan suoraan vaikuttava, α -reseptoreita aktivoiva yhdiste. Tyramiini ja amfetamiini eivät vaikuta, jos sympaattisen hermopäätteen noradrenaliinivarastot on tuhottu; ne ovat siis epäsuorasti vaikuttavia sympatomimeettejä. Efedriini on sekä suoraan että epäsuorasti vaikuttava sympatomimeetti.



Kuva 14-3. Sympatektomian vaikutus käsivarren verenkiertoon. Stellatum-solmukkeen poisto lisää verenkiertoa sekä vahvistaa noradrenaliinin verisuonia supistavaa vaikutusta.

14. Sympatomimeetit (adrenergiset aineet)



Kuva 14-4. Efedriinitakyfylaksia koirassa. Nukutetulle koiralle ruiskutettiin toistuvasti suoneen 3 mg/kg efedriiniä. Verenpainereaktion (I–VI) todettiin jatkuvasti pienenevän (Chenin ja Meekin mukaan, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1926:28:31).

Sympatomimeettien kliininen käyttö

Sympaattinen hermosto säätelee monia hyvinkin erilaisia elimistön toimintoja, kuten verenkiertojärjestelmää, hengitysteiden sileää lihasta sekä hiilihydraatti- ja rasvahappoaineenvaihduntaa. Sympatomimeettejä voidaan käyttää monien erilaisten elimistön toimintahäiriöiden hoidossa. Kliinisesti sympatomimeettejä käytetään hyväksi sekä α - että β -vaikutustensa vuoksi. Erityisen hyödyllisiä kliinisesti ovat selektiivisesti tiettyyn reseptoriin vaikuttavat yhdisteet, joita viime vuosina on pyritty ja onnistuttu kehittämään. Esimerkiksi astman ja muiden bronkospasmien hoidossa huomattava edistysaskel ovat olleet selektiivisesti β_2 -reseptoria stimuloivat yhdisteet, joilla on vain vähän sydäntä stimuloivia β_1 -reseptorin välittämiä vaikutuksia.

Viime vuosina on pyritty kehittämään selektiivisesti α_2 -adrenoseptoreita aktivoivia yhdisteitä, jotka vaikuttaessaan keskushermostoon aiheuttavat hypotensiota, uneliaisuutta ja analgesiaa. Lihavuuden hoitoon on kehitteillä selektiivisiä β_3 -agonisteja, jotka lisäävät mm. ruskean rasvan aktiivisuutta. Niiden vaikutusmekanismi poikkeaa keskushermostoon kulkeutuvien ruokahalua vähentävien sympatomimeettisten yhdisteiden vaikutuksesta. Taulukossa 14-4 on lueteltu sympatomimeettien tärkeimpiä käyttöaiheita.

Sympatomimeettien haittavaikutukset, kuten niiden käyttöaiheiden, perustuvat aineiden fysiologisiin vaikutuksiin. Sydämeen ja verenkiertoon kohdistuvat vaikutukset ovat usein haitallisia ja jopa vaarallisia. Verisuonten supistuminen ja perifeerisen vastuksen lisääntyminen voivat johtaa verenpaineen äkilliseen kohoamiseen sekä sydämen työmäärän ja hapenkulutuksen lisääntymiseen, jotka voivat

- käyttöaiheet

- haittavaikutukset
 - kardiiovaskulaariset haittavaikutukset

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

olla kohtalokkaita sepelvaltimosairauksissa ja sydämen vajaatoiminnassa. Sympatomimeetit altistavat myös rytmihäiriöille esim. astman hoidon yhteydessä. Voimakas paikallinen vasokonstriktio esimerkiksi paikallispuudutuksen yhteydessä voi aiheuttaa nekroosia. Lisäksi tiettyjen anesteettien, kuten halotaanin, vaikutuksesta sydän herkistyy sympatomimeettien rytmihäiriöitä aiheuttavalle vaikutukselle. Erityisen herkkiä sympatomimeeteille ovat hypertyreoottiset ja hypertensiiviset potilaat.

- *vapina*
- *virtsaerentio*

Aktivoidessaan poikkijuovaisen lihaksen β_2 -adrenoseptoreja sympatomimeetit aiheuttavat häirtävaikutuksena vapinaa. Sympatomimeetit voivat aiheuttaa etenkin eturauhasen hypertrofiaa sairastaville potilaille virtsaamisvaikeuksia ja virtsaerentiota. Tämä vaikutus johtuu virtsarakon sulkijalihaksen supistumisesta, jonka välittää α_1 -adrenoseptori. Toisaalta tätä vaikutusta on käytetty hyväksi virtsan karkaamisen hoidossa.

- *nenän limakalvon vaurio*

Nuhatippoina paikallisesti käytetyt verisuonia supistavat α -reseptoreita aktivoivat sympatomimeetit voivat vaurioittaa nenän limakalvoa pitkäaikaisessa käytössä. Pienille lapsille nuhatippoja ei pitäisi antaa yli 5 päivän ajan eikä aikuisille yli 10 vrk. Myös sympatomimeettien keskushermostovaikutukset voivat olla ongelmallisia.

- *keskushermostovaikutukset*

- *katkoliamiinit*
 - *adrenaliini ja noradrenaliini*

Elimistön endogeenisten katekoliamiinien adrenaliinin ja noradrenaliinin vaikutukset eräisiin elimistön toimintoihin saattavat olla varsin erilaisia (taulukko 14-5). Adrenaliini aktivoi voimakkaasti sekä α - että β -adrenoseptoreita. Noradrenaliini aktivoi β_1 -adrenoseptoreita samassa määrin kuin adrenaliini ja myös α -adrenoseptoreita voimakkaasti, joskin heikommin kuin adrenaliini, mutta β_2 -adrenoseptoreihin sen affiniteetti on varsin vähäinen. Noradrenaliinia käytetään erityistapauksissa poistamaan voimakasta vasodilaatiota esimerkiksi myrkytyksissä sekä vaikeissa hypotensiivisissä tiloissa.

Adrenaliinin vaikutuksista sydämeen ja verisuoniin kohdistuvat ovat tärkeimmät. Adrenaliinin verenpainetta kohottavalle (pressori) vaikutukselle ei kehity toleranssia. Verisuonia supistavaa α -reseptorivaikutusta käytetään hyväksi puudutteissa. Estäessään puudutteen kulkeutumista verenkiertoon adrenaliini vähentää sen myrkyllisyyttä ja pidentää puudutuksen kestoja. Käytettäessä adrenaliinia sisältäviä puudutteita on muistettava, että adrenaliinin voimakas verisuonia supistava vaikutus voi johtaa kudoksen kuolioon. Adrenaliinia voidaan myös käyttää ihoon ja limakalvoihin paikallisesti lopettamaan verenvuotoa, ja sitä on käytetty myös hengenvaarallisen hypotension korjaamiseksi.

Adrenaliini on tärkeä yliherkkyysoireiden hoidossa, ennen kaikkea anafylaktisen sokin, johon se on ensisijainen lääke. Tällöin se laajentaa supistuneita keuhkoputkia ja supistaa laajentuneita verisuonia. Myös äkillisten yliherkkyystä johtuvien ihoreaktioiden hoitoon sitä voidaan käyttää. Adrenaliinia käytetään myös elvytyksessä sydämenpysähdyksen yhteydessä. Adrenaliinin silmänpainetta alentavalla vaikutuksella on selvä kliininen merkitys. Rasvaliukoinen ad-

14. Sympatomimeetit (adrenergiset aineet)

Taulukko 14-4. Sympatomimeettien terapeuttinen käyttö.

Vaikutus ja sitä välittävä reseptori	Käyttötarkoitus	Yhdistettä
Vasokonstriktio (α)	a) Verenpaineen kohottaminen b) Puudutteissa c) Paikallinen vasokonstriktio, esim. silmä, iho d) Nenän limakalvoturvotusta poistamaan (nuha)	Adrenaliini, etilefriini Adrenaliini Tetrytsoliini, nafatsoliini, fenyylietriini Oksimetatsoliini, ksylometatsoliini, fenyylietriini, fenyylipropanoliamiini
Bronkodilataatio (keuhkoputkien sileän lihaksen relaksaatio) (β_2)	a) Astma, krooninen bronkiitti b) Yskä	Salbutamoli, terbutaliini, fenoteroli, salmeteroli, efedriini, formoteroli, adrenaliini Salbutamoli, efedriini, fenyylietriini, fenyylipropanoliamiini
Sydämen kronotrooppinen stimulaatio (β_1)	Sydämenpysähdys	Adrenaliini
Sydämen inotrooppinen stimulaatio (β_1)	Sydämen vajaatoiminta	Dobutamiini, dopamiini, dopeksamiini
Mydriaasi (α_1)	Uveiitti, silmänpohjan tutkimus	Fenyylietriini
Silmänpaineen alentaminen (α_2, β_2)	Glaukooma	Adrenaliini, dipivefriini, apraklonidiini, brimonidiini
Vasokonstriktio (α) Bronkodilataatio (β_2)	Äkilliset yliherkkyysoireet, anafylaktinen reaktio	Adrenaliini
Noradrenaliinin vapautumisen säätely keskushermostossa (α_2)	Hypertensio, kipu, sedaatio	Klonidiini, deksmedetomidini

renaliiniin johdos dipivaloyliadrenaliini (dipivefriini) tunkeutuu silmään adrenaliinia paremmin ja hajoaa siellä adrenaliiniksi ja pivaliinihapoksi. Edullisten farmakokineettisten ominaisuuksiensa vuoksi tämä aihiolääke eli ”prodrug” alentaa silmänpainetta pienempinä pitoisuuksina kuin adrenaliini. Sen vuoksi se aiheuttaa vähemmän systeemisiä haittavaikutuksia.

Adrenaliini kulkeutuu keskushermostoon huonosti. Suuret adrenaliiniannokset voivat kuitenkin aiheuttaa potilaassa pelkoa, tuskaisuutta, levottomuutta, huimausta ja heikotusta. Oireet menevät ohi potilasta rauhoitettaessa ja asetettaessa hänet makuulle. Adrenaliini hajoaa nopeasti. Sekä monoamiinioksidaasi (MAO) että katekolioksimeytyylitransferaasi (COMT) metaboloivat sitä. Eksogeenisesti annettujen katekoliamiinien pääasiallinen metaboloitumispaikka on maksa. Lisäksi niitä inaktivoi takaisinotto hermosoluun (ns. reuptake). MAO:n estäjät sekä trisykliset masennuslääkkeet estävät adrenaliinin inaktivaatiota. Nämä lääkkeet ovat hengenvaarallisia jo aivan pienten adrenaliinimäärien kanssa käytettyinä. Annettaessa adrenaliinia epäselektiivisiä β -reseptorin salpaajia saaville potilaille α -reseptorin aktivaatio voi aiheuttaa hengenvaarallisen vasokonstriktion.

Adrenaliinia ei voi antaa suun kautta, koska se metaboloituu jo suolen seinämässä ja maksassa ja imeytyy näin ollen huonosti ja epävarmasti sekä supistaa lisäksi suolen limakalvon verisuonia. Adrenaliinia parenteraalisesti annettaessa on oltava erityisen huolellinen, ettei lihakseen tai ihonalaiseen ruiskeeseen tarkoitettua liuosta anneta suoneen. Ihon alle annettuna se aiheuttaa paikallista vasokonst-

Valmisteita

Adrenalinum, adrenaliini (Adrenalin®);
bitartraatti: (Adrenalin Medihaler®)
Isoprenalinum, isoprenaliini
Dobutaminum, dobutamiini
(Dobutamin®, Dobutrex®, Dobuject®)
Dopaminum, dopamiini (Abbdop®, Dopmin®)
Dopexamiini hydrochloridum,
dopeksamiinihydrokloridi (Dopacard®)

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

riktiota, niin että ainoastaan pieni osa annoksesta pääsee verenkiertoon kunakin ajankohtana. Sama annos suoneen annettuna saattaa aiheuttaa kammiovärinän tai aivoverenvuodon verenpaineen kohotessa. Joissain tapauksissa adrenaliinia voidaan antaa myös intubaatioputkeen, jos sydämenpysähdyspotilaan suonten kanylointi ei onnistu. Tällöin adrenaliini imeytyy keuhkoputkien limakalvolta. Adrenaliinin samoin kuin noradrenaliinin aiheuttama vasokonstriktio voidaan kumota α -reseptorin salpaajilla sekä nopeasti vaikuttavilla verisuonia laajentavilla yhdisteillä, kuten nitraateilla. Adrenaliinin kerta-annos aikuiselle s.c. tai i.m. on n. 300–500 μg , ja sen vaikutus kestää noin 20 minuuttia ja vastaava annos i.v. on 2–10 $\mu\text{g}/\text{min}$. Jo silmätippoina adrenaliini voi aiheuttaa sydämen lisälyöntejä ja kohottaa verenpainetta.

o *isoprenaliini*

Isoprenaliini on syntetinen katekoliamiinijohdos. Se oli ensimmäinen selektiivisesti β -reseptoria aktivoiva sympatomimeetti, jolla on vahva affiniteetti sekä β_1 - että β_2 -reseptoriin, mutta vain vähäinen affiniteetti α -reseptoriin. Sen ovat lähes täysin syrjäyttäneet selektiivisesti β_1 - tai β_2 -reseptoria aktivoivat yhdisteet. Kuvassa 14-1 on verrattu isoprenaliinin ja muiden katekoliamiinien sydän- ja verisuonivaikutuksia. Pahin haittavaikutus on sen sydäntä stimuloiva vaikutus. Erityisesti on muistettava kammioperäisten rytmihäiriöiden vaara. Muita haittavaikutuksia ovat vapina, huimaus ja tuskaisuus. Isoprenaliinin imeytyminen ruoansulatuskanavasta on epäluotettavaa mm. alkureitin metabolian vuoksi. Koska se on katekoliamiini, COMT hajottaa sitä. Isoprenaliini on hieman pitkävaikutteisempi kuin adrenaliini.

o *dobutamiini*

Uudempia katekoliamiinirakenteisia yhdisteitä ovat dobutamiini ja dopeksamiini (taulukko 14-3).

• *ei-katekoliamiinit*

Sympatomimeetit, jotka eivät ole katekoliamiineja, ovat edellä käsiteltyjä pitkävaikutteisempia. Niiden affiniteetti adrenergisiin reseptoreihin on heikompi kuin katekoliamiinirakenteisten sympatomimeettien, ja siksi niiden terapeuttiset annokset ovat suurempia. COMT ei metaboloii niitä, kuten useimmissa tapauksissa ei myöskään MAO. Esim. efedriini ja fenyylipropanoliamiini, joiden α -hiilessä on metyyliiryhmä, eivät metaboloitu MAO:n vaikutuksesta, vaan suurin osa annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

o *amfetamiini*

Amfetamiinin tärkeimmät vaikutukset kohdistuvat keskushermostoon. Sitä on käytetty ruokahalun hillitsemiseen, väsymyksen poistamiseen, parkinsonismin hoitoon sekä keskushermostoa lamaavien aineiden liika-annon hoitoon. Amfetamiiniin kehittyi kuitenkin helposti vaikea lääkeaineriippuvuus, ja siksi sen käytöstä on luovuttu. Paradoksaalisesti sitä (tai sen johdoksia) käytetään sairaalolaisen hyperaktiivisten, keskittymiskyvyttömien lasten hoitoon. Tämän keskushermostovaikutuksen mekanismi on tuntematon.

Keskushermosto vaikutusten lisäksi amfetamiini aktivoi epäsuorasti sympaattisen hermoston α - ja β -reseptoreita. Sen perifeeriset vaikutukset kohdistuvat ennen kaikkea verenkiertoon. Se nostaa sekä systolista että diastolista verenpainetta. Sydämen lyöntitiheys saattaa reflektorisesti hidastua. Etenkin suuret annokset voivat aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä. Dekstroamfetamiini on keskushermostovaikutuksiltaan 3–4 kertaa tehokkaampi kuin (-)-amfetamiini. Sen sijaan perifeeriset vaikutukset ovat (-)-muodolla hieman suuremmat. Amfetamiini imeytyy ruoansulatuskanavasta. Tavallinen dekstro-amfetamiiniannos on 2,5–5 mg. Vaikutukset ilmenevät 1/2–1 tunnissa ja

14. Sympatomimeetit (adrenergiset aineet)

kestävät useita tunteja. Virtsan pH vaikuttaa amfetamiinin erittymisnopeuteen ja siten sen vaikutuksen keston (ks. luku 4).

Efedriini on sekä suoraan α - ja β -reseptoreita aktivoiva että epäsuorasti vaikuttava hermopäätteistä noradrenaliinia vapauttava sympatomimeettinen alkaloidi. Sitä on käytetty Kiinassa vuosituhsien ajan. Länsimaissa se tuli lääketieteelliseen käyttöön 1920-luvulla. Efedriini laajentaa keuhkoputkia, ja tässä suhteessa se on teholtaan heikompi mutta pitkävaikutteisempi kuin adrenaliini tai isoprenaliini. Sitä onkin käytetty astman hoitoon ja yskänlääkkeissä. Selektiivisesti β_2 -reseptoreita stimuloivat sympatomimeetit ovat lähes täysin syrjäyttäneet sen.

Efedriini kohottaa verenpainetta, koska se stimuloi sydäntä ja aiheuttaa vasokonstriktiota. Sydämen lyöntitiheys voi lisääntyä tai pysyä muuttumattomana, jos reflektorinen vagusärsytys kumoaa lääkkeen vaikutuksen. Kuten amfetamiini, efedriinin kulkeutuu hyvin keskushermostoon, jota se stimuloi samaan tapaan mutta vähemmän kuin amfetamiini. Amfetamiinin kaltaisesti se myös vähentää ruokahalua.

Vaikka efedriini aiheuttaa usein epämiellyttäviä keskushermostotuntemuksia, sitä on käytetty doping-tarkoituksessa väsymystä poistamaan. Keskushermostoperäinen haittavaikutus on myös unettomuus. Muita haittavaikutuksia ovat takykardia, sydämen rytmihäiriöt ja vapina. Se voi aiheuttaa virtsaamisvaikeuksia ja virtsaretentiota etenkin prostatahypertrofiapotilaille. Efedriinin kuten muidenkin epäsuoravaikutteisten sympatomimeettien käytössä on muistettava takyfylaksia, joka ilmeisesti johtuu hermopäätteiden noradrenaliinivarastojen tyhjenemisestä (kuva 14-4). (-)-efedriinin suun kautta annettava annos aikuisille on 15–50 mg. Se imeytyy ruoansulatuskanavasta. Vaikutus kestää 3–4 tuntia. Suurin osa erittyy muuttumattomana munuaisten kautta.

Fenyylipropanoliamiini on vaikutuksiltaan efedriinin kaltainen, joskin sen keskushermostoa stimuloivat ja β -reseptoreita aktivoivat vaikutukset ovat vähäisemmät. Sitä samoin kuin efedriinin stereoisomeeria pseudoefedriinia käytetään verisuonia supistavan vaikutuksen vuoksi nuhan hoidossa suun kautta annettuna.

Fenyyliefriini (metaoksedriini) on rakenteeltaan samanlainen kuin adrenaliini lukuun ottamatta sitä, että fenyyliefriinistä puuttuu bentseenirenkaan 4-aseman hydroksyyli ryhmä. Se aktivoi melko selektiivisesti suoraan α_1 -reseptoreita. Sitä käytetään paikallisesti supistamaan nenän limakalvon ja silmän sidekalvon verisuonia sekä mydriaattina. Suurina pitoisuuksina se voi aiheuttaa verenkiertoon kohdistuvia vaikutuksia. Sen imeytyminen ruoansulatuskanavasta on epäluotettavaa. Etilefriini on fenyyliefriinin N-etyylianalogi, joka rakenteensa vuoksi aktivoi myös β -reseptoreita. Sitä käytetään ortostaattisen hypotension hoidossa. Se imeytyy ruoansulatuskanavasta.

Imidatsoliinijohdokset, kuten oksimetatsoliini, ksylometatsoliini, tetrytsoliini (tetra-hydrotsoliini) ja nafatsoliini, ovat selektiivisesti α -reseptoria (α_2 ja/tai α_1) aktivoivia sympatomimeettejä, joita käytetään verisuonia supistavien vaikutustensa takia paikallisesti poistamaan nenän limakalvon turvotusta ja supistamaan sidekalvon verisuonia silmässä. Imidatsoliinirakenteisia α_2 -adrenoseptorien agonisteja, apraklonidiinia ja brimonidiinia, käytetään paikallisesti alentamaan silmänpainetta. Muita selektiivisiä α_2 -adrenoseptoriagonisteja ovat imidatsoliinijohdos klonidiini sekä deksmedetomidini ja detomidini, jotka ovat imidatsoliinijohdoksia. Niiden terapeuttinen käyttö pohjautuu keskushermostovaikutuksiin, joiden mekanismina on adrenaliinin ja noradrenaliinin va-pautumisen säätely presynaptisesta hermopäätteestä.

o efedriini

Valmisteita

Ephedrinum, efedriini (Efedrin[®], Sir. Ephedrin[®])
Phenylpropanolaminum, fenyylipropanoliamiini (Rinexin[®], Tinaroc[®])
Phenylephrinum, fenyyliefriini (metaoksedriini) (Minims)
Phenylephrine hydrochloride[®], Neosynephrine[®], Oftan
Metaoksedrin[®])
Etilefrinum, etilefriini (Effortil[®])
Xylometazolinum, ksylometatsoliini (Nasolin[®], Otrivin[®], Rinol[®])
Tetryzolinum, tetrytsoliini (Oftan-Starine[®], Visine[®])
Fenoterolum, fenoteroli (Berotec[®])
Salbutamololum, salbutamoli (Buventol[®], Salbuvent[®], Ventoline[®])
Salmeterolum, salmeteroli (Serevent[®])
Formoterolium, formoteroli (Foradil[®])
Dipivefrinum, dipivefriini (Oftapinex[®], Propine[®])
Oxymetazolinum, oksimetatsoliini (Nezeril[®])

o fenyylipropanoliamiini

o fenyyliefriini

o etilefriini

o imidatsoliinijohdokset

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Taulukko 14-5. Katekoliamiinien adrenergisiin α - ja β -reseptoreihin ja dopamiini-reseptoreihin kohdistuvien vaikutusten voimakkuuden vertailu

Katekoliamiini	Reseptori					
	α_1	α_2	β_1	β_2	D ₁	D ₂
Adrenaliini	+++	+++	++	+++	0	0
Noradrenaliini	+++	+++	++	+	0	0
Isoprenaliini	0	0	+++	+++	0	0
Dopamiini						
0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0	+	0	0	+++	++
2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	+	+	++	+	++	++
10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	++	++	++/+	+	+	+
Dopeksamiini	0	0	+	+++	++	+
Dobutamiini	++	0	+++	++	0	0

Aktivoi: 0 = ei lainkaan, + = vähän, ++ = kohtalaisesti ja +++ = voimakkaasti.

- β -reseptoreita aktivoivat sympatomimeetit

Terapeuttisessa käytössä on useita selektiivisesti β_1 - tai β_2 -reseptoreita aktivoivia yhdisteitä (taulukot 14-5 ja 14-6). Taulukossa 14-6 on vertailtu eräiden terapeuttisesti käytettyjen katekoliamiinien kykyä aktivoida β_1 - ja β_2 -reseptoria. Käytännössä on lähes mahdotonta saada aikaan yhdiste, jolla olisi affiniteettia vain joko β_1 - tai β_2 -reseptoriin. Annoksen suuretessa tulee esiin myös toisen β -reseptorin aktivaatio. Tämä johtuu näiden reseptorien rakenteellisesta samankaltaisuudesta. Parhaimmillaan päästään noin kymmenkertaiseen eroon. Sen sijaan α -reseptoreihin vaikuttavien yhdisteiden välillä voi olla satakertainen ero affiniteetissa eri α -adrenoseptoreihin.

- keuhkoputkia laajentavat sympatomimeetit

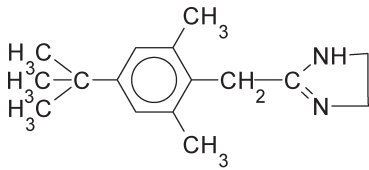
Selektiivisesti β_2 -reseptoreita stimuloivien sympatomimeettien (salbutamoli, terbutaliini, fenoteroli, formoteroli, salmeteroli) tärkein käyttöaihe on astma ja muut bronkospasmit (astmalääkkeistä tarkemmin luvussa 30). Fenoterolissa ja terbutaliinissa on hydroksyyli ryhmät aromaattisen renkaan 3- ja 5-kohdissa. Salbutamolissa ja salmeterolissa katekoliamiinirenkaan 3-OH-ryhmä on korvattu CH_2OH -ryhmällä, formoterolissa NHCHO -ryhmällä. Koska nämä yhdisteet eivät ole katekoliamiineja, eivät ne ole myöskään COMT:n substraatteja. Lisäksi suuri substituentti aminoryhmässä pienentää niiden affiniteettia MAO-entsyymiin. Formoterolin ja salmeterolin vaikutus kestää kauan, noin 12 tuntia, kun taas muiden mainittujen yhdisteiden keuhkoputkia laajentava vaikutus ihmisessä kestää 4–6 tuntia. Pitkäaikaisessa käytössä on todettu kehittyvän toleranssia adrenergisen β -reseptorin agonistien vaikutuksia kohtaan. Ilmeistä kuitenkin on, että keuhkoputkia laajentavaa vastetta kohtaan toleranssi kehittyy heikosti. Sen sijaan β_2 -reseptorien välittämiä vapinaa ja metabolisia (hypokalemia, hyperglykemia) haittavaikutuksia kohtaan toleranssin kehittyminen on todennäköisempää.

Keuhkoputkia laajentavan vaikutuksen vuoksi on sympatomimeettejä käytetty yskänlääkkeissä. Tällöin on myös käytetty yhdisteitä, joilla on myös tai ainoastaan α -reseptorivaikutusta, poistamaan limakalvon turvotusta (efedriini, fenyylipropanoliamiini, fenyyliefriini).

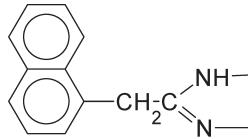
- inotrooppiset sympatomimeetit

Sydämen äkillisen vajaatoiminnan hoitoon on viime vuosina kehitetty adrenergisia β -reseptoreita aktivoivia inotrooppisia yhdisteitä.

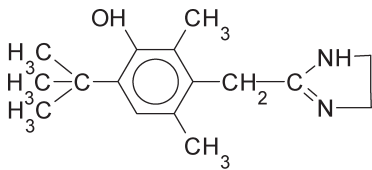
14. Sympatomimeetit (adrenergiset aineet)



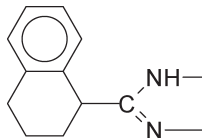
Ksylometatsoliini



Nafatsoliini



Oksimetatsoliini



Tetrahydrotsoliini

Taulukko 14-6. Adrenergista β -reseptoria aktivoivan vaikutuksensa vuoksi kliinisesti käytettyjen sympatomimeettien vertailu.

Yhdiste	Aktivoituvat reseptorit	
	β_1	β_2
Adrenaliini	++	+++
Isoprenaliini	+++	+++
Efedriini	++	++
Dobutamiini	+++	++
Dopeksamiini	+	+++
Salbutamoli	±	++
Terbutaliini	-	++
Fenoteroli	±	++

Ensimmäinen näistä oli dobutamiini, rakenteeltaan dopamiinia muistuttava katekoliamiinijohdos, joka ei aktivoi munuaisverisuonten dopamiinireseptoreita. Vaikutukseltaan se on melko selektiivisesti β_1 -reseptoreita aktivoiva yhdiste, joka myös jossain määrin aktivoi α_1 -adrenoseptoreita. Sen sijaan dopeksamiini, jota myös käytetään sydämen vajaatoiminnan akuuttiin hoitoon, aktivoi ensisijaisesti β_2 -adrenoseptoreita sekä dopamiinin DA_1 -reseptoreita ja jossain määrin myös β_1 -adrenoseptoreita sekä dopamiinin DA_2 -reseptoreita, mutta ei vaikuta laisinkaan α -adrenoseptoreihin.

Dopeksamiini estää kaikkien katekoliamiinien, ensi sijassa kuitenkin noradrenaliinin, takaisinottoa hermopäätteeseen. Dobutamiinilla on suurempi inotrooppinen kuin kronotrooppinen vaikutus sydämeen. Se eroaa isoprenaliinista siinä, että se aiheuttaa vähemmän takykardiaa ja perifeerisen vastuksen pienenemistä. Dobutamiini lisää sydämen minuuttivolyymiä ja laajentaa verisuonia ja niinpä se sopii hyvin sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Dopeksamiinilla on positiivinen krono- ja inotrooppinen vaikutus. Se lisää munuaisten verenkiertoa ja vähentää systeemisen ja keuhkoverenkierron vastusta. Dobutamiinilla on suhteellisesti suurempi vaikutus sydämen supistusvoimaan kuin lyöntitaajuuteen. Se ei juuri muuta perifeeristä vastusta. Nämä yhdisteet annetaan infuusiona. Katekoliamiineina niiden puoliintumisajat plasmassa ovat lyhyet, dobutamiinin 2–3 ja dopeksamiinin 6–7 minuuttia.

Dopamiini poikkeaa muista sympatomimeeteistä siten, että se pieninä annoksina lähes selektiivisesti aktivoi spesifisiä dopamiinireseptoreita (taulukko 14-5). Keskushermoston ulkopuolella dopamiinireseptoreita on valtimoissa ja prekapillaarisissa pikkuvaltimoissa. Dopamiinireseptoreita on myös ilmeisesti munuaisissa, joissa ne säätelevät tubulusten toimintaa. Postsynaptisten dopamiinin DA_1 -reseptorien aktivoituessa mm. munuaisten ja suoliliepeen valtimot laajenevat. Useimpia muita perifeerisiä valtimoita dopamiini supistaa stimuloimalla α -reseptoreita. Niinpä suurina annoksina dopamiini on vahvasti verisuonia supistava yhdiste ja sitä voidaan

- *dopamiini*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

käyttää hypotension hoidossa. Lisäksi sillä on sydämen β_1 -reseptorien stimulaatioon perustuva positiivinen inotrooppinen vaikutus.

Dopamiini on eniten käytetty katekoliamiini hypotension ja sokin hoidossa ja se myös parantaa kriittisesti sairaan potilaan sydämen minuuttivirtausta. Sen sijaan sen munuaisvauriolta suojaava vaikutus on viime vuosina kyseenalaistettu. MAO:n estäjiä käyttäville dopamiini ja dopeksamiini ovat vasta-aiheisia.

- *tyramiini*

Tyramiini on yksinomaan epäsuorasti vaikuttava sympatomimeettinen amiini. Sitä ei käytetä kliinisesti. Suolistossa monoamiinioksidaasi inaktivoi sen nopeasti. Sitä on suurina pitoisuuksina juustoissa, joissakin viineissä, vahvassa oluessa ja hiivoissa. Tyramiinia sisältävä ravinto voi aiheuttaa monoamiinioksidaasin estäjillä hoidetuissa potilaissa hengenvaarallisia verenpaineen kohoamis- ja hyperpyreksiareaktioita.

Liisa Ahtee