

# Kolinergisiä muskariinireseptoreita salpaavat aineet

Muskariinireseptorit välittävät parasympaattisista hermopäätteistä vapautuvan asetyylikoliinin vaikutuksia kohdekudoksissa. Muskariinireseptoreita salpaavia lääkeaineita kutsutaan myös antikolinergisiksi lääkkeiksi ja aikaisemmin niitä kutsuttiin parasympatolyteiksi. Atropiini on klassinen ryhmän tyyppiaine.

Muillakin lääkeaineilla, joiden ensisijainen vaikutuskohde on jokin muu kuin kolinerginen hermosto, voi olla antikolinergisiä vaikutuksia. Mm. eräillä masennuslääkkeillä ja neurolepteillä ne aiheutuvat epäspesifisestä muskariinireseptorien salpauksesta. Antikolinergisten lääkkeiden farmakologian tunteminen auttaakin ymmärtämään niiden haittavaikutuksia ja myrkytyksissä ilmeneviä oireita.

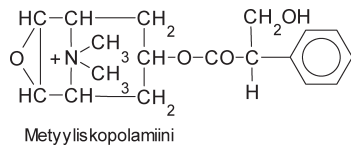
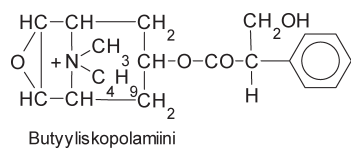
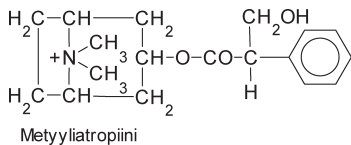
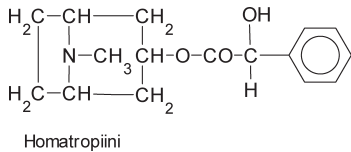
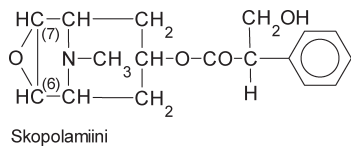
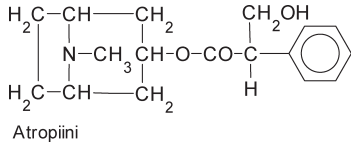
## Historia ja alkuperä

Koisokasveilla (*Solanaceae*) on muinaisajoista lähtien tiedetty olevan voimakkaita vaikutuksia. Sen takia niitä on käytetty paitsi lääkekasveina, myös myrkytyksiin ja maagisiin tarkoituksiin. Tunnetuin näistä kasveista, *Atropa belladonna*, on saanut nimensä kreikkalaisen taruston mukaisesti Atropoksesta (= torjumaton), joka on vanhin kolmesta elämän lankaa kehäävästä kohtalottaresta ja joka määrää elämän pituuden, ja *bella donnasta* (ital. kaunis rouva), koska sen uutteita käytettiin Italiassa kosmeettisessa tarkoituksessa laajentamaan silmäterää. *Atropa belladonna* on yleinen Keski- ja Etelä-Euroopassa ja kasvaa Suomessakin viljeltyinä. Muita atropiiniyhdyntien alkaloideja sisältäviä kasveja ovat mm. *Datura stramonium* (hulluruoho) ja *Hyoscyamus niger* (hullukaali), joka kasvaa puolivillinä Suomessakin. Tärkeimmät vaikuttavat yhdisteet näissä kasveissa ovat ns. belladonna-alkaloidit, atropiini ja skopolamiini.

Mein eristi atropiinin vuonna 1831. Vuonna 1867 v. Bezold ja Blöbaum totesivat, että atropiini estää *nervus vaguksen* vaikutuksen sydämeen. Samoihin aikoihin Schmiedeberg ja Koppe kiinnittivät huomiota siihen, että atropiini estää myös muskariinin vaikutuksen sydämeen. Niin ikään Heidenhain totesi, että atropiini estää *chorda tympanin* ärsytyksen aiheuttamaa syljenerityksen lisääntymistä. Atropiinin vaikutusten tutkimus jatkui intensiivisenä ja esimerkiksi vuonna 1887 Kobert ja Sohrnt julkaisivat tutkimuksensa, jotka osoittivat, että skopolamiini ja atropiini eroavat toisistaan vain keskushermostovaikutusiltaan.

Lukuisia synteettisiä atropiinin tavoin vaikuttavia yhdisteitä on ollut kliinisessäkin käytössä lähinnä ulkustaudin hoidossa, mutta ne eivät ole täysin syrjäyttäneet atropiinia eivätkä skopolamiinia. Nykyään atropiinin merkitys ulkustaudin hoidossa on ratkaisevasti vähentynyt mm. taudin etiologian selviämisen myötä (*Helicobacter pylori* -infektiolla osuus) ja mahahapon eritystä spesifisesti estävien histamiinin H<sub>2</sub>-reseptorinsalpaajien ja happopumpun estäjien keksimisen myötä.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



## Rakenne

Atropiini eli ( $\pm$ )-hyoskyamiini on tropahapon ja tropiiniemäksen esteri, jossa on asymmetrinen hiiliatomi. Luonnossa atropiini on (–)-muodossa, (–)-hyoskyamiinina, joka eristysvaiheessa rasemisoituu ( $\pm$ )-hyoskyamiiniksi. (+)-hyoskyamiini on farmakologisesti lähes tehoton, ja atropiinin vaikutus perustuu (–)-muodon olemassaoloon. Skopolamiini eli (–)-hyoskiini on tropahapon ja skopiinin esteri, ja se eroaa atropiinista vain skopiinissa olevan epoksirakenteen suhteen. Puolisynteettinen homatropiini on tropiinin ja mantelihapon esteri.

Atropiinista, skopolamiinista ja homatropiinista saadaan kvartaarisia yhdisteitä siten, että tertiäärisen aminoalkoholin tyypiatomiin liitetään metyyliryhmä (metyyliatropiini, metyyliiskopolamiini, metyylihomatropiini) tai butyyliiryhmä (butyyliiskopolamiini). Nämä johdokset pysyvät elimistön pH:ssa ionisoituneina, ja ne imeytyvät huonosti ruoansulatuskanavasta.

## Vaiheet elimistössä

Atropiini ja skopolamiini imeytyvät nopeasti ruoansulatuskanavasta. Atropiinin peroraalinen hyötyosuus on n. 50 % ja eliminaation puoliintumisaika 4 tuntia. Skopolamiinin peroraalinen hyötyosuus on alle 30 % ja eliminaation puoliintumisaika on 3 tuntia. Ne samoin kuin muut tertiääriset antikolinergit imeytyvät hyvin silmän ja nenän limakalvoista. Atropiinilla on normaaleina hoitoannoksina huomattavasti vähemmän keskushermostovaikutuksia kuin skopolamiinilla. Tämän uskotaan johtuvan siitä, että skopolamiini läpäisee atropiinia paremmin veri-aivoesteen. Osa atropiinista tuhoutuu maksassa, ja noin 50 % poistuu vuorokauden kuluessa virtsaan. Skopolamiinista erittyä virtsaan sellaisenaan vain 1 %. Sekä atropiini että skopolamiini erittyvät äidinmaitoon ja läpäisevät istukan.

Suurin osa suun kautta otetuista kvartaarisista parasymptomolyyteistä jää imeytymättä. Ne eivät liioin pääse keskushermostoon.

Parkinsonin taudin hoidossa käytettävät synteettiset antikolinergit (biperideeni, orfenadiini ja bentsheksoli) ovat lipidiliukoisia, ja siksi ne pääsevät keskushermostoon (ks. luku 28).

## Vaikutusmekanismi ja vaikutukset

Seuraavassa käsitellään ryhmän tyypillisinä edustajina atropiinia ja skopolamiinia. Ryhmän muiden lääkeaineiden erikoisominaisuuksia esitetään myöhemmin kunkin yhdisteen kohdalla.

## 12. Kolinergisia muskariinireseptoreita salpaavat aineet

Taulukko 12-1. Antikolinergien vaikutuksia.

Verenkierto sydän verisuonet	Syke nopeutuu, eteis-kammiojohtumisaika lyhenee Ihosuonet laajenevat toksisilla annoksilla
Silmä värikalvo mukauttajalihas	Supistajalihas lamaanuu (mydriaasi) Lamaanuu (akkommodaatiohalvaus)
Ruoansulatuskanava eksokriiniset rauhaset motiliteetti ja tonus sulkijalihakset	Eritys estyy Heikkenevät Vaihteleva vaikutus
Keuhkoputket	Rauhaseritys estyy Värekarvaliike estyy
Virtsarakko fundus sulkijalihas	Lamautuu Supistuu Virtsaaminen vaikeutuu
Hikirauhaset	Eritys estyy
Kyynelrauhaset	Eritys estyy vähän

Atropiini sitoutuu kaikkiin muskariinireseptorien alatyyppeihin ( $M_1$ – $M_5$ ) toimien kilpailevana antagonistina; asetyylikoliinipitoisuuden lisääminen kumoo atropiinin vaikutuksen. Atropiini estää sekä endogeenisen asetyylikoliinin että eksogeenisesti annettujen parasympatomimeettien muskariinireseptorivaikutukset. Atropiinin ja muiden muskariinireseptorien salpaajien vaikutuksia on kuvattu taulukossa 12-1.

Atropiinin tyypillinen vaikutus on sydämen sykkeen kiihtyminen, kun vagaalinen estovaikutus jää pois. Paradoksaalisesti atropiini saattaa aluksi hidastaa sykettä. Tämän on katsottu johtuvan sentraalisten vagustumakkeiden stimulaatiosta. Osittain pienten atropiiniannosten bradykardinen vaikutus perustuu myös presynaptisten  $M_1$ -reseptorien salpaukseen ja lisääntyneeseen asetyylikoliinin vapautumiseen sydäntä hermottavista vagussäikeistä.

Atropiinin aiheuttama sykkeen lisääntyminen on selvin nuorissa hyväkuntoisissa henkilöissä, joilla vagustonus on vallitsevampi kuin lapsilla ja vanhoilla. Atropiini lyhentää eteis-kammiojohtumisaikaa, ja EKG:ssä tyypillisesti T-aalto madaltuu ja PR-väli lyhenee. Toksinen pitoisuus atropiinia voi aiheuttaa eteiskammiokatkoksen ja nodaalirytmän.

Atropiini estää reflektorisen bradykardian, jota voivat aiheuttaa mm. *sinus caroticuksen* ärsytys, peritoneaaliärsytys esim. leikkausten yhteydessä ja toimenpiteet kurkun ja kaulan alueella.

Atropiinilla ei ole vaikutusta verisuonten tonukseen, koska niihin ei tule kolinergistä hermotusta. Atropiini estää kuitenkin tehokkaasti muskariiniagonistien verisuonia laajentavan vaikutuksen. Toksiset atropiiniannokset laajentavat ihon verisuonia kaulalla ja kasvoissa.

- reseptorit

- sydän

- verisuonet

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

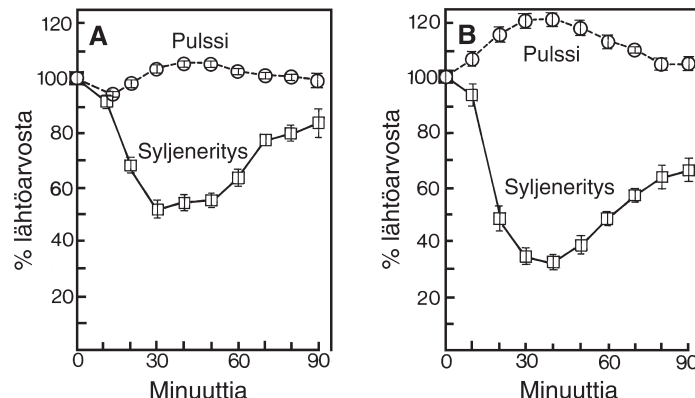
- *silmä*

Parasympaattinen *n. oculomotorius* hermottaa sekä silmäterän sulkijalihaksen (*m. sphincter pupillae*) että sädelihaksen (*m. ciliaris*), ja atropiini (ja muut antikolinergiset lääkeaineet) lamaa kummankin lihaksen paikallisesti annoettuna. Sulkijalihaksen lamaantumisen seurauksena silmäterän laajeneminen, mydriaasi. Jos silmäterä on maksimaalisesti laajentunut, se ei supistu valon vaikutuksesta. Sädelihaksen lamaantuminen lisää linssiin kohdistuvaa ääreisosiin suuntautuvaa jännitystä, jolloin linssi litistyy ja seuraa akkommodaatiohalvaus, sykloplegia. Tällöin silmällä ei voi nähdä lähelle, koska linssi ei taita valoa tarpeeksi.

Atropiini kohottaa silmänsisäistä painetta etenkin ahdaskulma-glaukoomaa sairastavilla. Paineennousu on seurausta mydriaasin aikana tapahtuvasta värikanavon siirtymisestä ääreisosa kohti ja kammiokulman mekaanisesta ahtaumisesta, joka estää silmänesteen normaalin poistumisen. Atropiini onkin vasta-aiheinen glaukoomapotilaille.
- *suoli*

Vagusstimulaatio ja kolinergiset aineet lisäävät suolen tonusta ja motiliteettia mutta lamaavat sulkijalihaksia. Atropiini estää täysin kolinergien mutta vain osittain vagusstimulaation vaikutukset ruoansulatuskanavan alueella. Tämä ero perustuu siihen, että kolinergisen kiihotuksen aiheuttamaa ruoansulatuskanavan motiliteetin ja tonuksen lisääntymistä ei välitä ainakaan yksinomaan kolinerginen neurotransmissio. Suolen seinämässä on mutkikas intramuraalinen hermoverkosto, jonka toiminta on vain osittain keskushermostosta tulevien impulssien säädeltävissä.
- *sylikirauhaset*

Atropiini vähentää huomattavasti sylikirauhasen toimintaa ja syljeneritystä (kuva 12-1). Jo pienet hoitoannokset aiheuttavat suun kuivumista ja siten puhumis- ja nielemisvaikeuksia. Pitkäaikainen antikolinergilääkitys tai muun lääkityksen aiheuttama antikolinerginen vaikutus, lisää vähentyneen syljenerityksen vuoksi merkittävästi kariesriskiä.



Kuva 12-1. Atropiinin (A) ja metyyli-skopolamiinin (B) vaikutus syljeneritykseen ja sykkeeseen kurssityökokeessa. Atropiiniannos 0,5 mg s.c. ja metyyli-skopolamiiniannos 0,15 mg s.c.

## 12. Kolinergisia muskariinireseptoreita salpaavat aineet

Annoksina, jotka aiheuttavat suun kuivumista, aiheuttavat näköhäiriöitä ja nopeuttavat sykettä, atropiini estää mahan eritystoiminnan. Koska mahalaukun limakalvon solujen musiinin ja entsyymien erityys on enemmän vaguksen säätelyssä kuin haponeritys, mahansisällön vetyionipitoisuus voi jopa suurentua atropiinia käytettäessä, etenkin kuin bikarbonaatinkin määrä vähenee.

Atropiinilla on heikko spasmolyttinen vaikutus sappirakkoon ja sappiteihin, mutta se ei pysty estämään morfiinin ja muiden euforisoivien analgeettien aiheuttamia spasmeja; nitraatit ovat tässä suhteessa tehokkaampia.

Atropiini vähentää virtsarakon tonusta ja lisää sulkijalihaksen tonusta. Tästä on seurauksena virtsantulon hidastuminen, ja joskus jopa täydellinen virtsaamiskyvyttömyys etenkin eturauhasen liikakasvusta kärsivillä potilailla. Atropiini ja muut antikolinergit heikentävät virtsatiehyiden tonusta ja supistusherkkyyttä.

Atropiini estää limakalvojen limaneritystä nenässä, nielussa ja keuhkoputkissa. Bronkusten ja bronkiolien sileät lihakset lamaantuvat ja vastus vähenee. Atropiini estää tehokkaasti vagaalisten refleksien aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen. Se ei ole yhtä tehokas estämään tulehdusmediaattorien aiheuttamaa bronkokonstriktiota. Atropiinia ei käytetä astman hoidossa, mutta muita antikolinergisiä lääkkeitä kylläkin (ks. luku 30).

Atropiini estää tehokkaasti hieneritystä. Hikoilun vähentyminen saattaa joskus nostaa ruumiinlämpöä, erityisesti vauvoilla ja pikkulapsilla.

Kliinisesti havaittavia keskushermostovaikutuksia atropiini aiheuttaa vasta suhteellisen suurten annosten (2–5 mg) jälkeen. Toksisina pitoisuuksina atropiini aiheuttaa levottomuutta, hallusinaatioita ja deliriumia. Skopolamiini aiheuttaa jo terapeuttisina pitoisuuksina keskushermosto-oireita, kuten väsymystä, pahoinvointia ja joskus harvoin myös sekavuutta ja psykoosejakin. Tämä on syytä muistaa, kun skopolamiinia käytetään pitkäaikaisesti estämään merisairauden puhkeamista; antotapa on tällöin transdermaalinen (laastari).

- *mahan erityys*

- *sappitiet*

- *virtsarakko*

- *hengitystiet*

- *hikirauhaset*

- *keskushermosto*

### Atropiinin kliininen käyttö

Atropiinia käytetään injektiona bradykardian hoidossa esim. sydäninfarktin tai anestesian yhteydessä. Paikallisessa käytössä se on silmälääketieteessä mydriaattina ja sykloplegisena lääkeaineena.

Atropiini on tärkeä vasta-aine organofosfaattimyrkytyksen hoidossa. Se estää myös punaisen kärpässiäen (*Amanita muscaria*) aiheuttamat kolinergiset oireet.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

## Synteettiset parasymptolytytit ja niiden kliininen käyttö

Kaikki synteettiset ja puolisynteettiset antikolinergiset lääkeaineet muistuttavat farmakologisilta ominaisuuksiltaan edellä kuvattuja belladonna-alkaloideja. Ne toimivat kaikki perifeeristen muskariinireseptorien salpaajina. Mahdolliset erot kliinisessä käytössä perustuvat erilaiseen vaikutusaikaan ja kvartaaristen yhdisteiden osalta jakautumiseen elimistössä.

- *homatropiini*

Homatropiini on tropiinin ja mantelihapon esteri, jonka voimakkuus on noin kymmenesosa atropiinin voimakkuudesta ja vaikutusaika huomattavasti lyhyempi. Homatropiinia käytetään yksinomaan silmälääketieteessä mydriaattina ja sykloplegisena lääkeaineena. Silmäterän laajentaminen helpottaa silmänpohjien tutkimista. Sykloplegia mahdollistaa linssin taittokyvyn tarkan määrittämisen.

- *syklopentolaatti, tropikamidi*

Syklopentolaatti ja tropikamidi muistuttavat suuresti atropiinia farmakologisilta ominaisuuksiltaan. Niillä on suhteellisen lyhyt vaikutusaika ja niitä käytetään silmälääketieteessä mydriaatteina ja sykloplegisinä lääkeaineina.

Mydriaasi on usein tarpeen akuutin iriitin, irodosykliitin ja keraatiitin hoidossa. Tällöin belladonna-alkaloideja (tai synteettisiä johdoksia) voidaan tiputtaa silmään vuorotellen mioottien kanssa, jolloin linssin ja värikalvon väliset adheesiot rikkoutuvat tai niiden syntyminen estyy. Lääkeaineen pääsyä verenkiertoon silmätipoista voidaan vähentää painamalla sisempää luomikulmaa muutama minuutti; tämä estää lääkkeen pääsyn kyynelkanavaa pitkin nenän laajoille limakalvopinnoille. Tämä on erittäin tärkeää annettaessa pitkävaikutteisia yhdisteitä pikkulapsille.

Paikallisesti käytettävien mydriaattien ominaisuuksia on kuvattu taulukossa 12-2.

Taulukko 12-2. Silmälääketieteessä käytettyjä parasymptolytyttejä.

Lääkeaine	Pitoisuus %	Vaikutusaika	Sykloplegia
Atropiinisulfaatti	0,5–2,0	7–12 vrk	+++
Skopolamiinibromidi	0,25–0,5	3–7 vrk	+++
Homatropiinibromidi	1–2	1–3 vrk	+
Syklopentolaattikloridi	0,5–1	12–24 h	++
Tropikamidi	0,5–1	1–4 h	++

:

## 12. Kolinergisia muskariinireseptoreita salpaavat aineet

Glykopyrroni on syntetinen kvartaarinen antikolinergi, joka lisää sydämen lyöntifrekvenssiä ja vähentää syljen ja mahanesteen erittymistä. Se läpäisee huonosti biologisia kalvoja kuten veri-aivoesteeseen.

Glykopyrronin eliminaation puoliintumisaika on vain 0,5–1 tuntia. Lyhytvaikutteisena sitä on käytetty erityisesti anestesian esilääkkeenä tai anestesian aikana estämään vagaalisten heijasteiden aiheuttamaa bradykardiaa ja vähentämään hermo-lihasliitoksen salpauksen kumoamisessa annettavan neostigmiinin muskariinireseptorivaikutuksia. Tabletteina glykopyrronia on käytetty suolisto-oireiden rauhoittamiseen artyvän paksusuolen tyypisissä oireissa.

Emeproni, oksibutyini ja tolterodiini ovat antikolinergisiä lääkeaineita, joita käytetään niiden virtsarakkoon kohdistuvien vaikutusten vuoksi. Niitä suositellaan erityisesti tihtyneen virtsaamistarpeen ja virtsanpidätyskyvyttömyyden hoitoon.

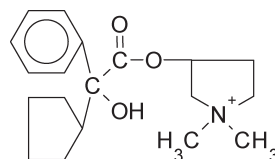
Emeproni imeytyy epätäydellisesti maha-suolikanavasta ja hyötyosuus on vain 1–10 %. Ruoka vähentää emepronin imeytymistä entestään. Emeproni ei läpäise veri-aivoestettä. Maksimaalinen vaikutus saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua tablettien ottamisesta.

Myös oksibutyinin hyötyosuus oraalisen annoksen jälkeen on vähäinen (n. 6 %). Oksibutyini metaboloituu osittain CYP3A4-entsyymien kautta, ja siksi interaktiot tätä entsyymiä estävien lääkeaineiden kanssa ovat mahdollisia. Koska oksibutyini voi estää CYP3A4-entsyymien aktiivisuutta, sitä ei pidä käyttää yhdessä terfenadiinin, astemitsolin tai sisapridin kanssa (ks. luku 17).

Tolterodiini metaboloituu CYP2D6:n kautta ja siksi se on altis entsyymien geneettisen polymorfian aiheuttamille metaboliaeroille. Yhteiskäyttöä CYP2D6:n tai CYP3A4:n kautta metaboloituvien muiden lääkeaineiden kanssa on vältettävä.

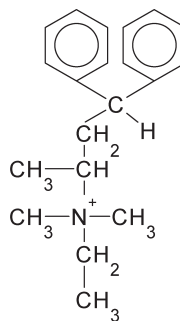
Ipratropiumia ja oksitopiumia, joita käytetään laajasti astman hoidossa, käsitellään tarkemmin luvussa 30.

### • glykopyrroni



Glykopyrroni

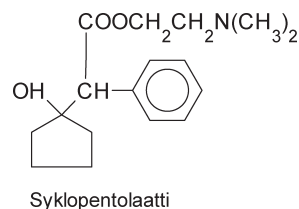
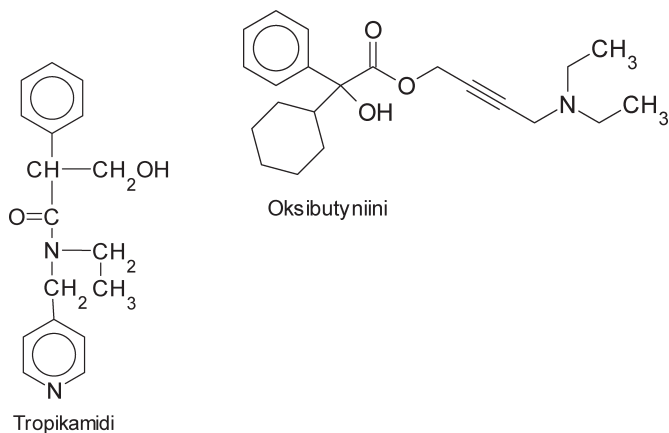
### • emeproni, oksibutyini, tolterodiini



Emeproni

#### Valmisteita

*Emepronii bromidum*, emeproniumbromidi (Cetiprin Novum®)  
*Oxybutynini hydrochloridum*, oksibutyinihydrokloridi (Cystrin®, Ditropan®, Oxybutynin Generics®)  
*Torteredinum*, tolterodiini (Detrusitol®)



Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

## **Antikolinergisten lääkkeiden haittavaikutukset**

Muutoin kuin paikallisesti käytettäessä antikolinergihoidon aikana muskariinireseptorien salpaus ulottuu yleensä kaikkialle elimistöön. Tästä johtuvat yleiset antikolinergiset oireet, jotka ilmenevät etenkin suun kuivumisena ja, näköhäiriöinä. Tärkeää on muistaa glaukooman vaara ja virtsaamisvaikeudet erityisesti eturauhasen hypertrofian yhteydessä.

Keskushermosto-oireita aiheuttaa erityisesti skopolamiini; sen käytössä tulee muistaa harvinaisena haittavaikutuksena sekavuus, muistamattomuus ja psykoosit. Muut antikolinergit aiheuttavat keskushermosto-oireita yleensä vasta myrkytystilanteissa.

*Markku Koulu*