

Kolinergistä stimulaatiota aiheuttavat lääkeaineet

Johdanto

Aineita, jotka vaikuttavat asetyylikoliinin kaltaisesti ja joiden vaikutukset muistuttavat parasympaattisen hermoston stimulaatiota sanotaan parasymptomimeeteiksi. Ne voivat aktivoida joko suoraan muskariinireseptoreita tai tehostaa epäsuorasti asetyylikoliinin vaikutuksia estämällä sen hajoamista kuten antikoliiniesteraasit.

Tässä luvussa käsitellään suorien parasymptomimeettien ja epäsuorasti vaikuttavien antikoliiniesteraasien farmakologiaa. Vaikka tämän lääkeryhmän merkitys kliinisessä lääketieteessä rajoittuu lähinnä silmälääketieteeseen ja anestesiologiaan, kolinergistä stimulaatiota aiheuttavien lääkeaineiden farmakologian tunteminen auttaa ymmärtämään autonomisen hermoston toimintaa ja fysiologista säätelyä. Keskushermoston alueella vaikuttavia antikoliiniesteraaseja, joita käytetään Alzheimerin taudin lääkehoidossa, käsitellään luvussa 29.

Asetyylikoliinin reseptorit ja vaikutukset elimistössä

Reseptorit

Asetyylikoliinin vaikutukset välittyvät nikotiinireseptorien ja muskariinireseptorien kautta. Nikotiinireseptoreita on autonomisen hermoston ganglioissa ja poikkijuovaisen lihaksen hermo-lihasliitoksessa. Lisäksi nikotiinireseptoreita on keskushermostossa.

Nikotiinireseptorit ovat ionikanavareseptoreita ja ne säätelevät $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$ -konduktanssia. Ne osallistuvat nopeaan eksitoivaan hermovälitykseen. Nikotiinireseptoreita tunnetaan neljä pääluokkaa niiden alayksikkörakenteeseen perustuvassa luokituksessa (ks. luku 10).

- *parasymptomimeetit*
- *antikoliiniesteraatit*

Historiaa

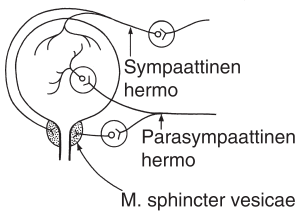
Oswald Schmiedeberg eristi muskariinin punakärpässiennestä (*Amanita muscaria*) ja kuvasi sen farmakologisia ominaisuuksia jo 1869. Pilokarpiini eristettiin 1875, ja pian sen jälkeen Weber julkaisi tutkimuksensa pilokarpiinin silmäterää supistavasta sekä syljen ja hien eritystä lisäävistä vaikutuksista. Vaikka asetyylikoliini oli syntetisoitu jo 1867, vasta Henry Dale kiinnitti siihen huomion farmakologiselta kannalta. Hän käytti 1914 asetyylikoliinista parasymptomimeetti-nimitystä, koska sen ja parasympaattisen ärsytyksen vaikutukset muistuttivat toisiaan. Hän totesi myös, ettei asetyylikoliinilla nopean hajoamisensa takia ole kliinistä merkitystä lääkeaineena. Ensimmäiset synteettiset kolinin esterit tulivat kliiniseen käyttöön 1930-luvun alussa, ja ne ovat edelleenkin pilokarpiinin ohella ryhmän tärkeimmät edustajat.

- *nikotiinireseptorit*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

- *muskariinireseptorit*

- *alatyypit*



Kuva 11-1. Virtсарakon pohjan ja sulki­jalik­haksen autonominen hermotus. Para­sympatomimeetit stimuloivat fundusta ja lamauttavat sulki­jalihasta.

Muskariinireseptorit välittävät asetyylikoliinin vaikutuksia para­sympaattisen hermoston postsynaptisissa kohdesoluissa. Lisäksi muskariinireseptorit osallistuvat keskushermoston kolinergisten neuronien toimintaan ja hermovälitykseen.

Muskariinireseptorit on luokiteltu molekyylibiologisin perustein viiteen pääluokkaan (M_1 – M_5) (taulukko 11-1). Sen lisäksi edelleen käytössä on reseptorien farmakologiaan perustuen jako kolmeen pääluokkaan (M_1 – M_3). Atropiini salpaa kaikkia muskariiniresep­to­reita.

M_1 -reseptorit ovat neuronaa­lisia muskariinireseptoreita; niitä on runsaasti iso­jen aivojen kuorikerroksessa, hippokampuksessa ja ma­han parietaalisoluissa. Pirentsepiini toimii selektiivisenä antago­nistina.

M_2 -reseptoreita kutsutaan kardiaaliksi, koska niitä on runsaasti sydämen eteisissä ja johtoratajärjestelmässä. Sen lisäksi M_2 -resep­to­reita on presynaptisissa hermopäätteissä. Gallamiini on kokeelli­nen M_2 -reseptorien salpaaja.

M_3 -reseptorit ovat ns. rauhasreseptoreita, koska niitä on runsaasti rauhaskudoksissa. Sen lisäksi M_3 -reseptoreita on runsaasti sileässä lihaksessa sekä maha-suolikanavan alueella että verisuonissa.

Vaikutukset elimistössä

Asetyylikoliinin ja muiden parasympatomimeettien tärkeimmät vaikutukset on koottu taulukkoon 11-2. Vaikutukset ovat hyvin sa-

Taulukko 11-1. Muskariinireseptorien ominaisuuksia. M_1 -, M_3 - ja M_5 -reseptorien aktivaatio johtaa fosfolipaasi C:n katalysoimana aktiivisten toisiolähetien 1,2-diasyylyglyserolin (DAG) ja inositoli-1,4,5-trisfosfaatin (IP_3) muodostumiseen. M_2 - ja M_4 -reseptorien aktivaation seurauksena adenyylaattisyklaasin aktiivisuus vähenee ja syklisen AMP:n (cAMP) pitoisuus laskee. Atropiini salpaa kaikkia muskariinireseptorialatyyppejä.

Alatyypit	Toisiolähetti	Kudosjakauma	Spesifinen antagonisti
M_1	IP_3 , DAG (G_q/G_{11})	Aivot, gangliot	Pirentsepiini
M_2	cAMP, K^+ -kanava Ca^{2+} -kanava (G_i/G_o)	Sydän	Tripitramiini
M_3	IP_3 , DAG (G_q/G_{11})	Rauhaset Sileä lihas	Darifenasiini
M_4	cAMP (G_i/G_o)	Sileä lihas Aivot, gangliot	PD102807
M_5	IP_3 , DAG (G_q/G_{11})	Aivot	–

11. Kolinergistä stimulaatiota aiheuttavat lääkeaineet

manlaisia kuin parasympaattisen hermoston kiihotuksen aiheuttamat (taulukko 10-1).

Riittävän suurina annoksina muskariiniagonistit stimuloivat autonomisia ganglioita ja lisäävät myös sympaattisen hermoston aktiivisuutta. Näillä nikotiinireseptorivaikutuksilla ei ole sanottavaa käytännön merkitystä, mutta ne voivat muunnella varsinkin verenkiertoelimistön reaktioita.

Verenkiertoelimistössä tyypillinen kolinerginen reaktio on verisuonien laajeneminen erityisesti suolistossa, vatsanpeitteissä, munuaisissa ja maksassa (splanchnikusalueella) sekä kasvojen ja yläruumiin ihossa. Verenpaine – etenkin diastolinen – laskee. Paineen laskua vahvistavat sinussolmukkeen kautta välittyvä sykkeen hidastuminen (negatiivinen kronotrooppinen vaikutus) ja supistusvoimaa vähentävä (negatiivinen inotrooppinen) vaikutus sydämeen. Katekoliamiinien vapautuminen, suora vaikutus baroreseptoreihin ja muut refleksit pyrkivät kompensoimaan verenpaineen laskua. Pienet annokset parasymptomimeettiiä voivat paradoksaalisesti nopeuttaa sydämen lyöntitiheyttä.

Ruoansulatuskanavan tonus ja motiliteetti lisääntyvät, ja kun lisäksi sulkijalihakset lamautuvat, suolen sisällön liikkuvuus lisääntyy ja johtaa ulostustarpeeseen. Samoin virtsarakon tonuksen lisääntyessä ja sulkijalihaksen lamautuessa virtsaaminen helpottuu (kuva 11-1). Myös keuhkoputket supistuvat ja samanaikainen limanerityksen lisääntyminen voi vaikeuttaa hengitystä, etenkin astmaatikkoilla.

Silmässä parasymptomimeetit saavat aikaan mioosin supistamalla sulkijalihasta (*m. sphincter pupillae*) (kuva 11-2) ja akkommodaatiospasmin supistamalla mukauttajalihasta (*m. ciliaris*). Kammiokulma laajenee ja nesteen virtaus Schlemmin kanavien kaut-

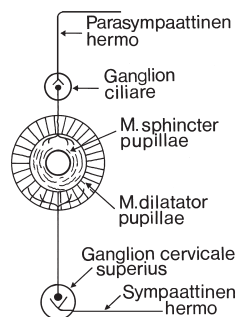
- *verenkierto*

- *ruoansulatus*

- *silmä*

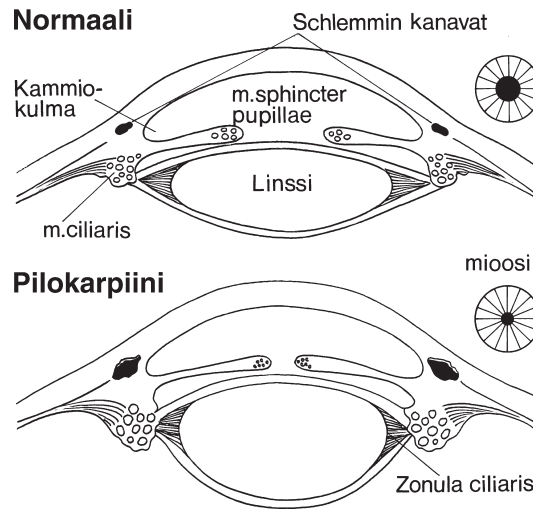
Taulukko 11-2. Parasymptomimeettien vaikutuksia.

Verenkierto		
Sydän		Bradykardia, eteis-kammiokatkos
Verisuonet		Laajenevat, verenpaineen lasku
Silmä		
Värikalvo		Supistajalihas supistuu (mioosi)
Mukauttajalihas		Supistuu
Ruoansulatuskanava		
Eksokriiniset rauhaset		Eritys lisääntyy
Motiliteetti ja tonus		Lisääntyvät
Sulkijalihakset		Lamaantuvat (tavallisesti)
Virtsarakko		
Fundus		Supistuu
Sulkijalihas		Lamaantuu
Keuhkoputket		
Lihakset		Supistuvat
Rauhaset		Eritys lisääntyy
Hikirauhaset		Eritys lisääntyy
Kyynelrauhaset		Eritys lisääntyy



Kuva 11-2. Silmäterän supistaja- ja laajentajalihaksen autonominen hermotus.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Kuva 11-3. Pilokarpiinin vaikutus silmään. Pilokarpiini supistaa silmäterää ja mukauttajalihasta sekä laajentaa kammio-kulmaa ja Schlemmin kanavia sekä lisää linssin kuperuutta. Antikoliinesteraasien vaikutukset ovat samanlaisia.

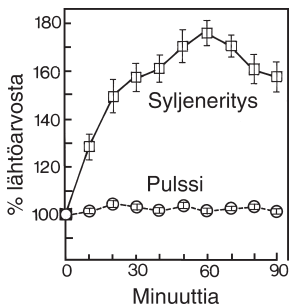
ta paranee (kuva 11-3). Tästä seuraa silmänpaineen lasku erityisesti silloin, kun paine on glaukooman vuoksi kohonnut.

- rauhaset

Muskariinireseptoriagonistit lisäävät tuntuvasti syljen eritystä (kuva 11-4). Samoin lisääntyvät hiki- ja kyynelrauhasten sekä nenänielun rauhasten, mahalaukun ja suolen limakalvojen rauhasten eritystoiminta.

- aivot

Suuret annokset muskariinireseptoriagonisteja, esimerkiksi pilokarpiinia tai oksotremoriinia, stimuloivat voimakkaasti aivojen kolinergisiä hermosoluja ja voivat aiheuttaa epilepsialle tyypillisiä kouristuksia. Litium lisää selvästi pilokarpiinin ja muiden muskariinireseptoriagonistien kykyä aiheuttaa kouristuksia; tämän yhteisvaikutuksen mekanismeja ei tunneta hyvin.



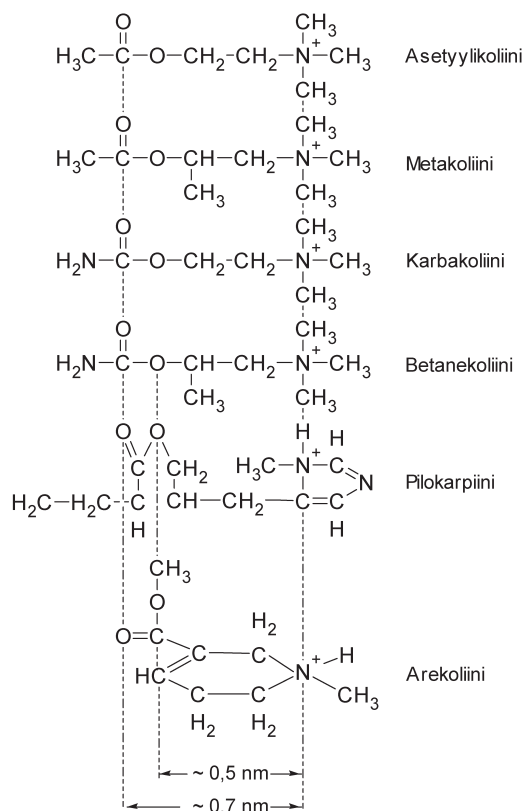
Kuva 11-4. Pilokarpiinikloridin (12,5 mg suun kautta) vaikutus syljeneritykseen ja sykkeeseen. Syljeneritystä stimuloitiin tiputtamalla kielelle sitruunahappoliuosta. Kuvassa keskiarvot ja keskiarvon keskivirhe (SE) (Pohdon ja Ahteen mukaan).

Kolinergistä stimulaatiota aiheuttavat lääkkeaineet

Koliinin esterit

Koliinin estereitä on syntetisoitu satoja, mutta näistä vain asetyylikoliinia tietyiltä piirteiltään muistuttavat stimuloivat muskariinireseptoreita. Kvartaarinen typpiatomia on oleellinen, ja tehokkaimmissa yhdisteissä tähän on liittynyt kolme metyyliiryhmää (kuva 11-5). Sivuketjuissa olevien happiatomien etäisyys typpiatomista on reseptoriin sitoutumisen tärkeä edellytys. Sivuketjujen haarautuminen vähentää nikotiinireseptoreihin kohdistuvaa stimulaatiota

11. Kolinergistä stimulaatiota aiheuttavat lääkeaineet



Kuva 11-5. Parasympatomimeettien rakennekaavoja ja eräitä atomien maksimivälimatkoja.

(metakoliini ja betanekoliini) ja karbamyyliryhmä (karbakoliini, betanekoliini) sivuketjun terminaalisen metyyliiryhmän sijassa parantaa imeytymistä.

Suomessa kliinisessä käytössä olevien koliinin esterien, karbakoliinin ja betanekoliinin (betanekolikloridi), farmakologisia ominaisuuksia on kuvattu taulukossa 11-3. Vertailuaineina on käytetty asetyylikoliinia ja pilokarpiinia.

Karbakoliinia ja betanekoliinia käytetään suoliston tai virtsarakon laman poistamiseen esim. vatsa- ja lantio-ontelon leikkausten jälkeen. Karbakoliinia käytetään myös silmätippoina glaukooman hoidossa.

Karbakoliinia tai betanekoliinia ei pidä käyttää, jos suoliston tai virtsateiden alueella on orgaaninen este. Astma, hypertyreoosi, mahahaava ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat niiden ja muidenkin parasympatomimeettien käytön vasta-aiheita.

Pilocarpiini

Pilocarpiini on Brasiliassa kasvavan *Pilocarpus jaborandi* -pensaan lehdistä saatava alkaloidi, joka muistuttaa rakenteltaan hist-

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Taulukko 11-3. Parasymptomimeettien ominaisuuksien vertailua. Suhteellisen tehon ilmaisee +-merkkien määrä. 0 = ei vaikutusta.

Yhdiste	Koliini- esteraasi hajottaa	Muskariini- vaikutukset	Nikotiini- vaikutukset
Asetylikoliini	+++	+++	+++
Karbakoliini	0	+++	+++
Betaneekoliini	0	+++	0
Pilokarpiini	0	++	0

miinia mutta on kuitenkin tietyiltä osin yhtäläinen asetyylikoliinin kanssa (kuva 11-5).

Pilokarpiini on muskariinireseptoreita stimuloiva lääkeaine. Asetyylikoliiniesteraasi ei hajota pilokarpiinia (taulukko 11-3). Pilokarpiinia on vanhastaan pidetty hien ja syljen eritystä lisäävänä tyyppiyhdisteenä (kuva 11-4). Pilokarpiinin (10–15 mg s.c.) annon jälkeen hikeä erittyy 2–3 litraa ja sylkeä jopa 0,5 litraa parin tunnin kuluessa.

- **käyttö**

Pilokarpiini on ollut glaukooman hoidossa keskeinen parasymptomimeettinen lääkeaine. Silmään paikallisesti annettuna pilokarpiini saa aikaan useita tunteja kestävästä mioosin. Se aiheuttaa myös *m. ciliariksen* supistumisen seurauksena akkommodaatiospasmin, joka kestää pari tuntia.

Pilokarpiini alentaa kohonnutta silmänpainetta akuutissa ahdaskulmaglaukoomassa, jonka oireet ovat silmän kova kipu, verestys ja suuri silmäterä. Vaikutus perustuu kammioikulman avautumiseen, jolloin kammionesteen poistuminen helpottuu.

Pilokarpiini lisää kammioveden poistumista myös avokulmaglaukoomassa, jossa itse kammioikulma on avoin mutta kammioveden poistumisesta on Schlemmin kanavien alueella. Silmänpaine laskee muutaman minuutin kuluttua silmätippojen antamisen jälkeen ja vaikutus kestää 4–8 tuntia.

Pilokarpiinia on käytetty systeemisesti (5–10 mg p.o.) Sjögrenin oireyhtymään tai kaulan ja niskan alueen sädehoidon jälkeen esiintyvässä syljenerityksen häiriötilanteissa. Suomessa pilokarpiinia ei ole saatavana tablettimuodossa.

- **haittavaikutukset**

Paikallisesti käytettynä pilokarpiini on yleensä hyvin siedetty. Akkommodaatiospasmi häiritsee näkökykyä ja aiheuttaa myopiaa lääkkeen ottamisen jälkeen. Tähän voi liittyä myös päänsärkyä. Potilailla, joilla esiintyy verkkokalvon irtoamistaipumusta, miotit voivat lisätä tätä alttiutta.

Systeemiset haittavaikutukset ovat harvinaisia paikallisen käytön seurauksena. Systeemisesti annettuna pilokarpiini aiheuttaa tyypillisiä parasymptomimeettien haittavaikutuksia, kuten syljenerityksen lisääntymistä, hikoilua, gastrointestinaalisia oireita ja verenpaineen laskua.

Valmisteita

Acetylcholini chloridum,
asetyylikoliinikloridi (Miochol®)
Carbacholum, karbakoliini (Doryl®,
Isopto Carbachol®)
Pilocarpinum, pilokarpiini (Fotil®, Fotil
forte®, Isopto Carpine®, Minims
Pilocarpine nitrate®, Oftan Pilocarpin®,
Timpilo®)

11. Kolinergistä stimulaatiota aiheuttavat lääkeaineet

Arekoliini, muskariini ja oksotremoriini

Arekoliini on betelpalmun (*Areca catechu*) pähkinöissä oleva sekä muskariini- että nikotiinireseptoreita kiihottava alkaloidi. Betelpähkinöitä nautitaan yleisesti Itä-Aasian lämpimillä alueilla ilmeisesti arekoliinin keskushermostovaikutuksien takia. Arekoliinilla on lievästi euforisoivia vaikutuksia.

Muskariini vaikuttaa yksinomaan muskariinireseptoreita stimuloivasti ja sitä käytetään vain farmakologisissa laboratoriotöissä. Oksotremoriini on synteettinen tertiääriinen muskariiniagonisti, jota käytetään sentraalisten, parkinsonismia muistuttavien vaikutustensa takia farmakologisessa tutkimustyössä.

Antikoliiniesteraasit

Antikoliiniesteraasit aiheuttavat elimistössä kolinergisten hermojen kiihotustilaa muistuttavia oireita estämällä asetyylikoliiniesteraasia hajottamasta kolinergisistä hermopäätteistä vapautunutta asetyylikoliinia.

Antikoliiniesteraasit jaetaan tavallisesti kahteen pääryhmään vaikutusajan ja käyttötarkoituksen perusteella. Karbamiinihapon johdokset (neostigmiiniryhmä) ovat kliinisesti tärkeitä. Niiden vaikutukset ovat ohimeneviä. Organofosfaattien vaikutukset ovat pysyviä. Organofosfaatit ovat toksisia aineita, ja niillä on lähinnä käyttöä kasvinsuojeluaineina ja hyönteismyrkkyinä (ks. luku 75). Osaa organofosfaateista on käytetty niiden myrkyllisyyden vuoksi taistelukaasuina.

- *karbamaatit*
- *organofosfaatit*

Historia

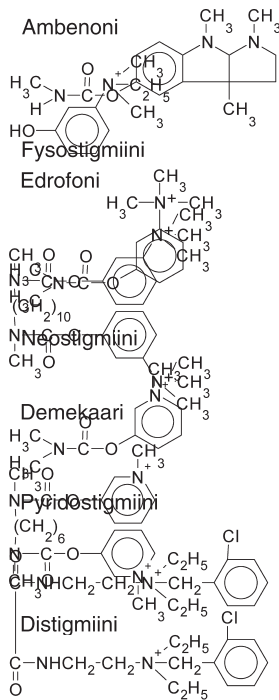
Ensimmäinen tunnettu antikoliiniesteraasi fysostigmiini (eseriini) on trooppisessa Länsi-Afrikassa kasvavan *Physostigma venesonum* -puun siemenissä oleva alkaloidi, joka eristettiin 1864. Kalabarpavuiksi kutsuttuja siemeniä käytettiin noitaoikeudenkäynneissä Calabarin kaupungissa. Yli sadan noituudesta syytetyn henkilön kerrotaan kuolleen vuodessa kalabaruutteen nauttimisen jälkeen.

Vuonna 1863 Fraser osoitti, että fysostigmiini supistaa silmäterää, ja Argyl-Robertson, että atropiini estää tämän vaikutuksen. Vuonna 1877 Laqueur suositti fysostigmiiniä glaukooman hoitoon, johon sitä vielä nytkin käytetään pilokarpiinin ohella. Anderson totesi 1905, että *ganglion ciliaren* poiston jälkeen fysostigmiini ei supista silmäterää ja kyseessä on siis välillinen vaikutus. Ensimmäinen synteettinen antikoliiniesteraasi neostigmiini tuli 1931 kliiniseen käyttöön ruoansulatuskanavan stimuloijana. Jolly oli jo 1895 ehdottanut fysostigmiinia käytettäväksi *myasthenia gravikseen*, mutta vasta neostigmiini (Remen 1932, Walker 1935) on tehnyt tämän sairauden hoidon mahdolliseksi.

Vaikka de Clermont syntetisoi 1854 ensimmäisen organofosfaattiantikoliiniesteraasin tetrastigmiinin, niin vasta 1939 aloitettiin Saksassa Schraderin johdolla systemaattinen orgaanisten polyalkyyli-fosfaattien tutkimus, jonka tarkoituksena oli aluksi löytää tehokkaita hyönteismyrkkyjä ja myöhemmin yhdisteitä kemiallista sodankäyntiä varten. Tämän työn tuloksena syntyivät mm. sariini, somaani ja tabuuni, jotka ovat erittäin myrkyllisiä. Niin ikään syntetisoitiin hyönteismyrkky parationi. Liittoutuneiden kemiallinen sotateollisuus työskenteli samoilla linjoilla, ja niiden tunnetuin organofosfaatti on fluostigmiini. Yli 50 000 organofosfaattia on syntetisoitu, ja näistä noin 50:tä on valmistettu tehdasmaisesti.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Rakenne



Kaikki antikoliiniesteraasit ovat synteettisiä yhdisteitä, ja luonnosta saatu fysostigmiinikin syntetisoitiin 1935. Ohimenevästi vaikuttavat antikoliiniesteraasit ovat substituoituja karbamaattiestereitä (kuva 11-6). Edrofonista puuttuu karbamyyliryhmä. Demekaarissa on kaksi neostigmiinimolekyyliä ja distigmiinissä kaksi pyridostigmiinimolekyyliä hiilivetyketjun toisiinsa liittämällä.

Pysyvästi vaikuttavat antikoliiniesteraasit ovat polyalkyylifosfaatteja. Eräiden näiden organofosfaattien rakennekaavoja on esitetty kuvassa 11-7. Tyypillisesti niissä fosforiin liittyy happi tai rikki, kaksi valenssia sitoo alkyyl-, alkyylioksi-, aryylioksi-, amido- tai merkaptaaniryhmän ja yksi halidi-, syanidi-, tiosyanaatti-, fenoksi- tai fosfaattiryhmän. Sariiinissa ja somaaniissa fosforiin on liittynyt fluoriatomi, joka tekee niistä erittäin rasvaliukoisia ja vaikuttaa niiden välittömään myrkyllisyyteen.

Antikoliiniesteraasien biokemialliset vaikutukset

Hermopääteissä vapautuneen asetyylikoliinin nopea eliminaatio perustuu asetyylikoliiniesteraasin vaikutukseen eikä läheskään samassa määrin neuronin tapahtuvaan takaisinottoon kuten välittäjäaineina toimivien katekoliamiinien ja 5-hydroksitryptamiinin eliminaatio (luku 10). Asetyylikoliiniesteraasia on kaikkialla, missä asetyylikoliinia vapautuu kolinergisten hermojen päätteistä, kuten postganglionaarisisissa efektorisoluissa, autonomisissa ganglioissa, hermo-lihasliitoksessa ja keskushermoston synapseissa.

Asetyylikoliiniesteraasin estäjien vaikutus perustuu monivaiheiseen interaktioon entsyymien kanssa. Asetyylikoliiniesteraasissa on kaksi aktiivista osaa, anioniosa ja esteriosa (kuva 11-8). Anioniosan negatiivisesti varautuneeseen osaan sitoutuu asetyylikoliinin kvartaarinen tyyppi elektrostaattisesti. Esteriosan muodostavat seriinin ja histidiinin emäksiset ryhmät ja tyrosiinin hydroksyyliiryhmä. Tämä sitoutuu asetyyliryhmän karbonyylihiileen kovalentilla sidoksella, ja tällöin koliini vapautuu. Veden elektronegatiivinen happi vetää asetyyliryhmän elektrofiilisen hiiliatomin pois entsyymistä, syntyy etikkahappo, ja entsyyymi regeneroituu.

Asetyylikoliinin hydrolyysi on erittäin nopea; esim. härän punasolujen asetyylikoliiniesteraasin katalyyttinen keskus hajottaa noin 5 000 molekyyliä sekunnissa.

Antikoliiniesteraasien vaikutukset perustuvat siihen, että ne hidastavat hermopääteistä vapautuvan asetyylikoliinin hajoamista ja saavat aikaan paikallisesti asetyylikoliinin määrän epäfysiologisen kasvun. Normaalkin hermoimpulssien määrä aiheuttaa tavallista suuremman asetyylikoliinimäärän kertymisen reseptorialueelle ja voimakkaan kolinergisen ärsytyksen.

Kuva 11-6. Ohimenevästi vaikuttavia antikoliiniesteraaseja.

11. Kolinergistä stimulaatiota aiheuttavat lääkkeaineet

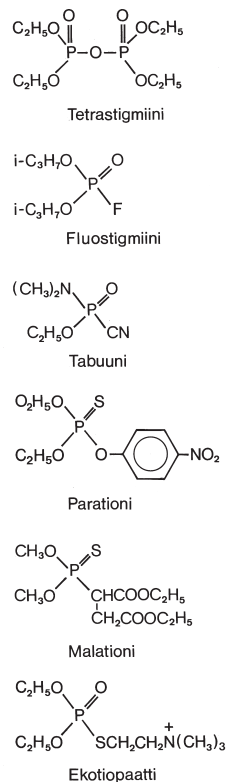
Antikoliiniesteraaseilla kuten neostigmiinillä (kuva 11-8) on suurempi affiniteetti koliiniesteraasiin kuin asetyylikoliinilla. Syntyvä karbamyloitunut entsyymi tarvitsee miljoona kertaa niin pitkän regeneroitumisajan kuin asetyloitunut entsyymi. Koliiniesteraasi hydrolysoi siihen sitoutuneen estäjän (kuvassa katkoviivalla) hitaasti mutta periaatteessa samalla tavoin kuin asetyylikoliinin.

Joillakin antikoliiniesteraaseilla, kuten neostigmiinillä ja muilla kvartaarisilla estäjillä, on myös jonkinasteista suoraa vaikutusta motoriseen päätelevyyn, eivätkä ne näin ollen menetä täysin tehoaan motorisen hermon katkaisun jälkeen. Suoran vaikutuksen mekanismeja ei tunneta tarkoin, mutta sillä saattaa olla merkitystä hoidettaessa *myasthenia gravis* -potilaita.

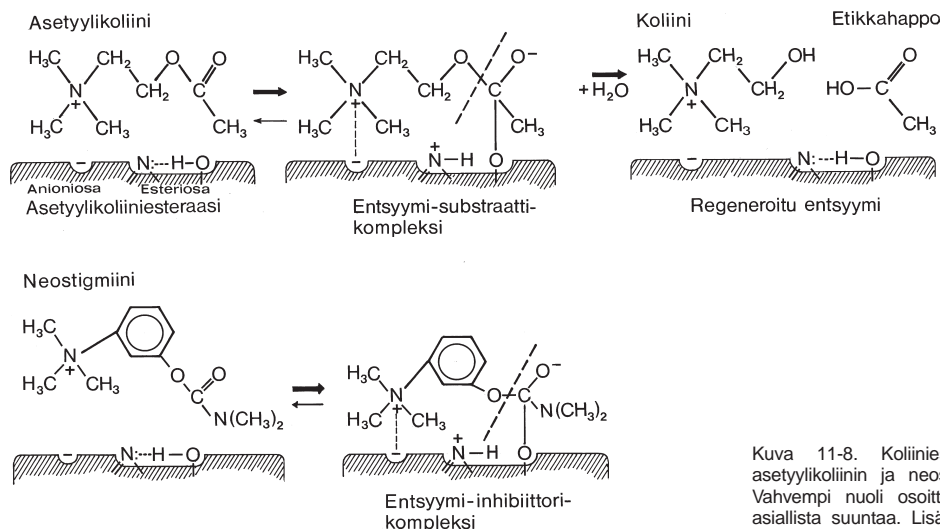
Organofosfaatit sitoutuvat vain koliiniesteraasin esteriosaan, mutta fosforyloitunut entsyymi on erittäin stabiili ja entsyymin mahdolliseen vähäiseen spontaanireaktivaatioon kuluu useita tunteja (kuva 11-9). Reaktivaation tehostamiseen on kehitetty lääkkeitä, kuten pralidoksiimi, jolla voidaan jossakin määrin nopeuttaa organofosfaattimyrkytyksestä toipumista.

Antikoliiniesteraasien vaikutukset elimistössä

Vaikutusmekanisminsa vuoksi antikoliiniesteraasit aiheuttavat samanlaisia oireita kuin kolinergisten hermojen kiihotus ja kolinergiset lääkkeaineet. Vaikutukset johtuvat asetyylikoliinin kertymisestä reseptorialueille.

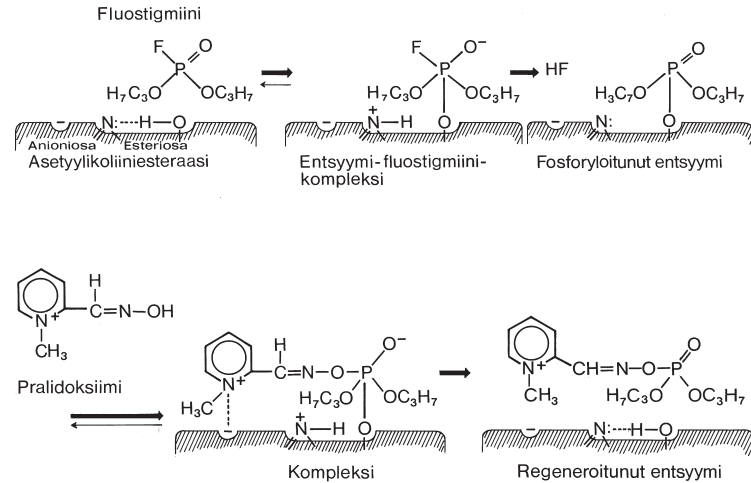


Kuva 11-7. Alkyylifosfaattiantikoliiniesteraaseja.



Kuva 11-8. Koliiniesteraasin reaktio asetyylikoliinin ja neostigmiinin kanssa. Vahvempi nuoli osoittaa reaktion pääasiallista suuntaa. Lisäselvitys tekstissä.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Kuva 11-9. Koliiniesteraasin ja fluostigmiinin välinen reaktio. Alempi osa esittää reaktion kulkua pralidoksiimin mukana ollessa. Vahvempi nuoli osoittaa reaktion pääasiallisen suunnan. Pralidoksiimi toimii koliiniesteraasin reaktivaattorina.

- *rauhaset*

Pienten annoksien jälkeen stimuloituvat muskariinireseptorit, ja seurauksena on mm. sylki-, kyynel- ja hikirauhasten erityksen lisääntyminen, keuhkoputkien supistuminen, ruoansulatuskanavan ja virtsateiden motiliteetin voimistuminen sekä silmäterän supistuminen.

- *verenkierto*

Kardiovaskulaariset reaktiot voivat olla vaihtelevia, koska kyseessä on asetyylikoliinin sydämeen ja verisuoniin kohdistuvien kiihottavien ja estävien vaikutusten yhteisvaikutus. Negatiivinen kromotrooppinen ja inotrooppinen vaikutus sydämeen ja verisuonten laajeneminen ovat tyypillisiä.

- *motorinen päätelevy*

Etenkin neostigmiini ja muut kvartaariset yhdisteet vaikuttavat motoriseen päätelevyyn selvemmin kuin parasymptomimeetit. Antikoliiniesteraasit pidentävät ja vahvistavat motorisessa päätelevyssä yksittäisen hermosäikeen impulssin aiheuttamaa depolarisaatiota. Pienet annokset lisäävät lihassyiden supistusta. Yhden hermoimpulssin vaikutuksesta syntyy toistuvia lihasnykäyksiä ja lihasvoima kasvaa. Toistuva maksimistimulaatio tai frekvenssin lisääntyminen johtaa tetaniseen supistumiseen ja sitä kautta lamaantumiseen. Antikoliiniesteraasimyrkytyksessä lihaskouristukset edeltävät lamantumistilaa.

- *keskushermosto*

Keskushermostossa seurauksena on kolinergisten reseptorien stimulaatio ja hermosolujen sähköisen aktiivisuuden lisääntyminen, lisääntynyt hermosolujen aerobinen aineenvaihdunta ja mahdollisesti oksidatiivisesta stressistä aiheutuva hermosoluvaurio. Antikoliiniesteraasin näkyviä keskushermosto-oireita ovat rauhattomuus, sekavuus, vapina, hallusinaatiot ja tajuttomuus. Suuremmat annokset aiheuttavat rajun epileptisen kohtauksen, *status epilepticuksen*, joka voi jatkua tuntikausia ja hoitamattomana johtaa kuolemaan.

Antikolinergisenä lääkeaineena atropiini on varsin tehokas antikoliiniesteraasin aiheuttamien myrkytysoireiden hoidossa, kunhan se annetaan myrkytyksen varhaisessa vaiheessa. Organofosfaattien

11. Kolinergistä stimulaatiota aiheuttavat lääkkeaineet

aiheuttamien kouristuksien hoidossa atropiini ei ole ainakaan koe-eläimillä tehokas sen jälkeen, kun kouristukset ovat alkaneet.

Antikoliiniesteraasien kliininen käyttö

Suomessa on käytössä ohimenevästi vaikuttavista antikoliiniesteraaseista fysostigmiini, neostigmiini ja distigmiini. Niiden lisäksi Alzheimerin taudissa käytetään donepetsiiliä, takriinia ja rivastigmiiniä, joiden farmakologiaa selostetaan tarkemmin luvussa 29.

Tertiäärisenä amiinina fysostigmiini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta ja läpäisee hyvin myös veri-aivoesteen. Nämä ominaisuudet lisäävät sen myrkyllisyyttä, eikä se sovi lääkkeeksi sisäiseen käyttöön muussa kuin parasympatolyyttimyrkytyksessä.

Fysostigmiini pienentää pilokarpiinin tapaan silmänpainetta, ja se onkin kliinisessä käytössä glaukooman hoidossa. Systemisen imeytymisen mahdollisuus tulee pitää mielessä; sitä voidaan vähentää painamalla kyynelkanavat tukkoon joksikin aikaa silmätippojen laiton jälkeen.

Neostigmiini ja pyridostigmiini ovat kvartaarisia antikoliiniesteraaseja. Ne imeytyvät huonosti maha-suolikanavasta eivätkä pääse sanottavasti keskushermostoon. Neostigmiini on kliinisessä käytössä anestesiologiassa, jossa sitä käytetään kumoamaan epäsuorasti vaikuttavien perifeeristen lihasrelaksanttien aiheuttama poikkijuo-vaisten lihasten lamaanustila.

Distigmiini on systeemisesti käytettävä antikoliiniesteraasi, jonka vaikutus alkaa hitaasti ja kestää parinkin päivän ajan. Sitä käytetään myastenia graviksen hoidossa, kuten myös suoliston ja virtsarakon atonian hoidossa. Haittavaikutukset ovat tyypillisiä kolinergisestä stimulaatiosta johtuvia.

Ekotiopaatti on ainoa kliinisessä käytössä oleva pysyvästi vaikuttava organofosfaattijohdos. Ekotiopaattia käytetään silmätippoina glaukoomalääkkeenä. Koska ekotiopaatti estää asetyylikoliiniesteraasia pysyvästi, sen käyttö tulee rajata niille glaukoomapotilaille, joille vähemmän toksiset glaukoomalääkkeet eivät tehoa. Systemiset haittavaikutukset ovat mahdollisia ekotiopaatin käytön yhteydessä ja potilasta tulee informoida niistä huolellisesti.

Muita antikoliiniesteraaseja

Edellämainittujen lisäksi käytössä on ollut muitakin antikoliiniesteraaseja, kuten ambenomi ja demekaari, mutta ne ovat poistuneet markkinoilta Suomessa.

Edrofoni, joka ei ole karbamiinihapon johdos, sitoutuu asetyylikoliiniesteraasin anioniosaan kuten neostigmiini, mutta vain löyhästi vetysillan välityksellä esteriosan histidiinin imidatsolityyppeen. Tämän sitoutumisen jälkeen entsyymi vapautuu erittäin nopeasti, ja siksi edrofonilla on vain lyhytaikainen, muutaman minuutin kestävä farmakologinen vaikutus. Sitä on käytetty *myasthenia graviksen* diagnostiikassa (ns. tensilon-testi). Se ei ole tällä hetkellä enää saatavilla Suomessa.

- *fysostigmiini*

- *neostigmiini*

- *distigmiini*

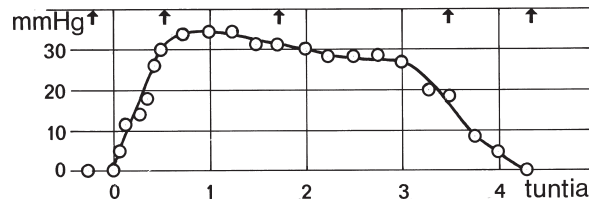
- *ekstiopaatti*

- *edrofoni*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Kuva 11-10. Neostigmiinin vaikutus *myasthenia gravis* -potilaan ilmeisiin ja ilmanpuhalluskykyyn. Neostigmiini (1,5 mg s.c.) annettiin nollahetkellä ja valokuvat otettiin nuolien osoittamina aikoina (Gammonin ja Scheien mukaan).



Myasthenia gravis

Myasthenia gravis on sairaus, jossa tahdonalaisten lihasten supistusvoima on normaalia heikempi. Sen esiintyvyys väestössä on n. 0,005 %. Oireet ovat yllensä selvimmät silmien, kaulan ja kurkunpään lihaksissa (kuva 11-10), mutta ne voivat tulla esiin myös hengityselimissä sekä rajojen että vartalon lihaksissa. Taudin syyt ovat edelleen epäselvät. Usein sitä esiintyy tymoomapotilailla. Potilaille muodostuu motorisen päätelevyn nikotiinireseptoreita vastaan autovasta-aineita, jotka sitoutuvat reseptoreihin. Tämän seurauksena motoristen päätelevyjen lepotentiaalit ovat vain viidennes normaalia. Antikoliinesterasit poistavat lihasheikkouden, vaikka eivät parannakaan sairautta.

Hoitoon on käytetty yleisimmin neostigmiiniä. Suomessa *myasthenia gravis* on nykyisin ainoana lääkkeenä markkinoilla distigmiini. Immunosuppressiivinen lääkitys ja plasmafereesi ovat muita hoitomahdollisuuksia.

Valmisteita

Distigmini bromidum, distigmiinibromidi (Ubretid®)

Pyridostigmini bromidum, pyridostigmiinibromidi (Mestion®)

Neostigmini metilsulfas, neostigmiini-metyylisulfaatti (Glycostigmin®, Robinul-Neostigmin®)

Markku Koulu