

## Adrenergisten reseptorien salpaajat

Adrenergisten reseptorien salpaajat ovat aineita, jotka estävät adrenergisiä agonisteja (noradrenaliinia, adrenaliinia ja muita sympatomimeettejä) stimuloimasta adrenergisiä  $\alpha$ - tai  $\beta$ -reseptoreita. Salpaus on useimmiten kilpailevaa; vain  $\beta$ -haloalkyyliamiineihin kuuluvien  $\alpha$ -reseptorien salpaajien, kuten fenoksibentsamiinin, salpausvaikutus ei ole kilpaileva. Yleensä adrenergisten reseptorien salpaajilla on affiniteettia vain  $\alpha$ - tai  $\beta$ -reseptoreihin. Poikkeuksia ovat labetaloli ja karvediloli, jotka salpaavat sekä  $\alpha$ - että  $\beta$ -reseptoreita.

Adrenergisten reseptorien salpaajien kliininen merkitys on huomattava, koska adrenergisten reseptorien stimulaation kautta välittyy mm. verenkiertoelimestön toiminnan kannalta tärkeitä fysiologisia ja patofysiologisia vaikutuksia. Niiden käyttöarvo on korostunut sitä mukaa, kun on onnistuttu kehittämään yhdisteitä, joiden affiniteetti kohdistuu selektiivisesti  $\alpha_1$ - tai  $\alpha_2$ -reseptoreihin tai vastaavasti  $\beta_1$ - tai  $\beta_2$ -reseptoreihin. Esimerkiksi  $\beta_1$ -selektiivisellä  $\beta$ -salpaajalla voidaan tehokkaasti estää noradrenaliinin ja adrenaliinin sydämen  $\beta_1$ -reseptoreihin kohdistuva vaikutus, ilman että  $\beta_2$ -reseptorien kautta välittyvät tärkeät fysiologiset vaikutukset estyvät samassa suhteessa tai että  $\alpha$ -reseptorien välittämään vasokonstriktioon vaikutetaan olenkaan. Adrenergisten reseptorien salpaajien menestyksellinen käyttö edellyttää autonomisen hermoston toiminnan ja sen välittämien vaikutusten tarkkaa tuntemista ja niiden merkityksen ymmärtämistä eri tautitiloissa.

- *määritelmä*

- *kliininen merkitys*

- *selektiivisyys*

### $\alpha$ -reseptorinsalpaajat

Merkittävimmät  $\alpha_1$ -reseptorien stimulaatiosta aiheutuvat vaikutukset ovat valtimoiden ja laskimoiden supistuminen, mutta tärkeitä ovat myös mm. siemenjohtimien, virtsarakon sisemmän sulkijalihaksen ja mustuaisen laajentajalihaksen supistuminen.

Aivosillan ja ydinjatkoksen alueella sijaitsevien  $\alpha_2$ -reseptorien stimulaatio johtaa sympaattisen järjestelmän aktivaation heikkeneemiseen ja siten verenpaineen laskuun (klonidiini) sekä sedaatioon. Perifeerisessä adrenergisessä hermopäätteessä sijaitsevien  $\alpha_2$ -reseptorien stimulaatio johtaa noradrenaliinin vapautumisen vähene-

- *$\alpha_1$ -vaikutukset*

- *$\alpha_2$ -vaikutukset*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

miseen. Toisaalta postjunktionaaliset  $\alpha_2$ -reseptorit välittävät joidenkin valtimoiden ja laskimoiden supistumista.  $\alpha$ -reseptorien stimulaatiosta aiheutuvia vaikutuksia on käsitelty kattavammin luvussa 14.

Koska  $\alpha_1$ - ja  $\alpha_2$ -reseptorien stimulaatiosta aiheutuvat vaikutukset ovat varsin erilaiset ja osittain vastakkaiset, on tärkeätä, kumpaan reseptorityyppiin salpaajamolekyylillä on suurempi affiniteetti.  $\alpha$ -reseptorinsalpaajat ovat kemialliselta rakenteeltaan heterogeeninen lääkeaineryhmä, mutta ne voidaan yllämainitun selektiivisyytensä suhteen jakaa karkeasti kolmeen alaryhmään, ensisijaisesti  $\alpha_1$ -reseptoreita salpaaviin, ensisijaisesti  $\alpha_2$ -reseptoreita salpaaviin ja sekä  $\alpha_1$ - että  $\alpha_2$ -reseptoreita salpaaviin aineisiin.

### Ensisijaisesti $\alpha_1$ -reseptoreita salpaavat aineet

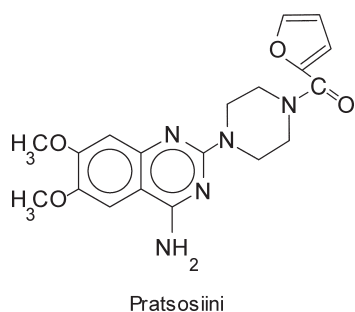
- vaikutus

Ensisijaisesti  $\alpha_1$ -reseptoreita salpaaville aineille on ominaista, että ne estävät endogeenisten katekoliamiinien aiheuttamaa vasokonstriktiota etenkin prekapillaarisissa valtimoissa mutta myös laskimopuolella. Perifeerisen vastuksen väheneminen johtaa verenpaineen alenemiseen. Vaikutuksen suuruus riippuu sympaattisen järjestelmän aktiivisuudesta lääkkeen antohetkellä, joten se on esimerkiksi pienempi makuuasennossa kuin pystyasennossa. Myös hypovolemia voimistaa vaikutusta huomattavasti. Reflektorinen takykardia ja siitä aiheutuva minuuttivolyymien kasvu jäävät vähäisemmiksi kuin sellaisten aineiden vaikutuksesta, joilla on kliinisinä annoksina  $\alpha_2$ -reseptorinsalpausvaikutusta. Tämä johtuu siitä, että  $\alpha_2$ -reseptorinsalpaus lisää noradrenaliinin vapautumista sympaattisista hermopäätteistä, mikä johtaa sydämessä  $\beta_1$ -reseptorien stimulaatioon. Eksogeenisten sympatomimeettien aiheuttama verenpaineen nousu estyy täysin, mikäli agonistivaikutus kohdistuu pääasiassa  $\alpha_1$ -reseptoreihin (esim. fenyylifriini). Mutta adrenaliinin vaikutus voi muuttua puhtaasti verenpainetta laskevaksi, mikäli verisuonien  $\beta_2$ -reseptoreihin kohdistuva agonistivaikutus jää vallitsevaksi  $\alpha$ -reseptorinsalpauksen jälkeen (ns. adrenaliinin ”käänteisreaktio”) (kuva 15-1).

Pratsosiini on piperatsinyylikinatsolonijohdos, jolla on selektiivinen  $\alpha_1$ -reseptorien salpausvaikutus. Sillä on merkitystä lähinnä keskivaikean hypertension yhdistelmähoidossa. Verenpaineen aleneminen perustuu sekä pienten valtimoiden että laskimoiden laajentumiseen, minkä seurauksena perifeerinen vastus laskee. Myös laskimoveren paluu sydämeen vähenee, minkä seurauksena sydämen esikuorma (cardiac preload) pienenee. Pratsosiini aiheuttaa vain vähäistä reflektorista takykardiaa.

Pratsosiinin kiusallisin haittavaikutus on liian suureen aloitusannokseen liittyvä voimakas posturaalinen hypotensio, joka voi johtaa pyörtymiseen. Tämä on usein vältettävissä ottamalla riittävän pieni aloitusannos (0,5 mg) nukkumaan mentäessä.

Pratsosiinia käytetään myös helpottamaan eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvää virtsaretentiota ja virtsaamisvaikeuk-



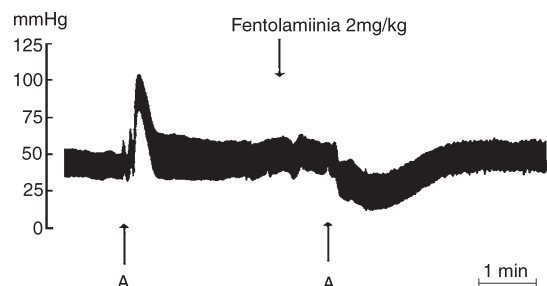
- pratsosiini

- käyttö hypertensiossa

- haitat

- käyttö virtsaretentiassa

## 15. Adrenergisten reseptorien salpaajat



Kuva 15-1. Adrenaliinin käänteisreaktion demonstroiminen rotan verenpaineen avulla. Verenpaine nousee, kun laskimoon ruiskutetaan 2 g/kg adrenaliinia (A). Fentolamiinin aiheuttama  $\alpha$ -reseptorien salpauksen jälkeen adrenaliinin vaikutus muuttuu verenpainetta laskevaksi. Rotta on nukutettu pentobarbitaalilla (60 mg/kg), lisäksi sille on annettu ganglionsalpaajiin kuuluvaa kloori-isondamiinia (1mg/kg s.c.) (S. Friströmin ja E. Klingen mukaan).

sia. Pratsosiinin lisäksi samaan tarkoitukseen käytetään myös uudempiä  $\alpha_1$ -reseptorinsalpaajia tamsulosiinia ja alfutsosiinia.

$\alpha_1$ -reseptorinsalpaajat estävät sympaattisen hermoston vaikutuksia virtsarakon, virtsanjohtimen ja eturauhasen sileissä lihaksissa. Ne lievittävät oireita (mm. tihtynyt virtsaamistarve, yövirtsaaminen, heikentynyt virtsasuihku, virtsaumpi), lisäävät virtsasuihkun huippuvirtaamaa ja vähentävät jäännösvirtsan tilavuutta.  $\alpha_1$ -salpaajien vaikutukset ilmenevät nopeasti, missä suhteessa ne eroavat samaan tarkoitukseen käytettävästä finasteridistä ( $5\alpha$ -reduktaasin estäjä), jonka teho voidaan arvioida vasta noin puolen vuoden kuluttua. Toisaalta vain finasteridin on seurantatutkimuksessa osoitettu vähentävän invasiivisen hoidon tarvetta.

$\alpha_1$ -salpaajien teho eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvissä oireissa on samanlainen. Pratsosiini ja alfutsosiini aiheuttavat enemmän kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia, kuten hypotoniaa ja huimausta, kuin tamsulosiini.

- *tamsulosiini ja alfutsosiini*

### Valmisteita

*Prazosinum*, pratsosiini (Patsolin<sup>®</sup>, Peripress<sup>®</sup>, Pratsiol<sup>®</sup>, Prazocor<sup>®</sup>)  
*Tamsulosini hydrochloridum*, tamsulosiinihydrokloridi (Expros<sup>®</sup>, Omnic<sup>®</sup>)  
*Alfuzocinum hydrochloridum*, alfutsosiinihydrokloridi (Xatral<sup>®</sup>)

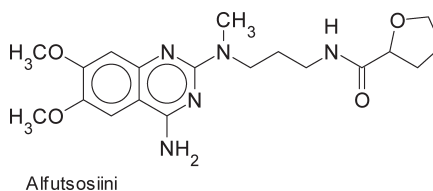
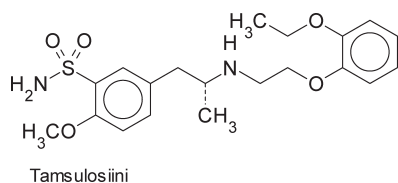
## Ensisijaisesti $\alpha_2$ -reseptoreita salpaavat aineet

Edellä on mainittu  $\alpha_2$ -reseptoriagonismiin liittyvä sentraalinen hypotensiivinen vaikutus sekä sedaatio ja noradrenaliinin vapautumisen estyminen perifeerisestä sympaattisesta hermopäätteestä. Vastaavasti keskushermoston  $\alpha_2$ -reseptorien salpaus lisää sympaattisen järjestelmän aktiivisuutta ja poistaa sedaatiota. Perifeerisessä hermopäätteessä noradrenaliinin vapautuminen lisääntyy. Verenpaineen nousun nettovaiikutusta pienentää kuitenkin mm. verisuoniston postjunktionaalisten  $\alpha$ -reseptorien salpaus, mutta ainakin suurempina annoksina  $\alpha_2$ -reseptorinsalpaajat aiheuttavat takykardiaa.

Johimbiini on länsiafrikkalaisen *Pausinystalia yohimbe* -puun kuoresta saatava rakenteeltaan reserpiiniä muistuttava alkaloidi, joka on alkuasukkailta saadun mallin mukaisesti ollut kauan käytössä afrodisiakumina eli seksuaalista potentssia parantavana aineena (Afrodite, rakkauden jumalatar). Vaikka sen tehoa ei ole koskaan voitu sitovasti osoittaa, sitä käytetään yhä suun kautta annettuna jonkin verran lähinnä psykogeenisen impotenssin hoitoon. Edellä mainittujen  $\alpha_2$ -reseptorinsalpaajien yleisten kardiovaskulaaristen ja sedaatiota kumoavan vaikutusten lisäksi johimbiinilla on mm. motorista aktiivisuutta lisäävä ja vapinaa aiheuttava vaikutus.

- *vaikutukset*

- *johimbiini*



## Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

- *atipametsoli*

Atipametsoli on toinen Suomessa kliinisessä käytössä oleva selektiivinen  $\alpha_2$ -reseptorinsalpaaja. Se on Suomessa kehitetty molekyyli. Sitä käytetään parenteraalisesti toistaiseksi vain eläinlääketieteessä spesifisenä antidoottina kumoamaan  $\alpha_2$ -reseptoriagonistilla medetomidinilla koirille ja kissoille aiheutettua sedaatiota.

### Sekä $\alpha_1$ - että $\alpha_2$ -reseptoreita salpaavat aineet

- *$\beta$ -haloalkyyliamiinit*

- *fenoksibetsamiini*

$\beta$ -haloalkyyliamiineihin kuuluvat  $\alpha$ -reseptorinsalpaajat eivät kilpaile reseptoreista agonistien kanssa, vaan sitoutuvat niihin kovalenttisesti (kuva 15-2). Seurauksena on hyvin voimakas ja pitkäkestoinen salpaus. Tähän ryhmään kuuluvalla fenoksibetsamiinilla on hieman suurempi affiniteetti  $\alpha_1$ - kuin  $\alpha_2$ -reseptoreihin.  $\alpha_1$ -reseptorien salpautumisen vuoksi fenoksibetsamiini saattaa aiheuttaa pystyasennossa voimakasta hypotensiota. Reflektorinen takykardia saattaa voimistua sydämen adrenergisten hermopäätteiden  $\alpha_2$ -reseptorien salpauksen vaikutuksesta. Fenoksibetsamiinin ominaisuuksia on kuvattu tarkemmin tämän kirjan edellisessä painoksessa. Vaikkei fenoksibetsamiini ole enää Suomessa rekisteröity, sitä käytetään edelleen potilaan valmistamisessa feokromosytooman poistoleikkaukseen, samoin kuin sellaisten feokromosytoomapotilaiden hoidossa, joille ei voida tehdä leikkausta. Kummassakin tapauksessa on  $\beta$ -reseptorinsalpaajan rinnakkainen käyttö välttämätöntä.

- *imidatsoliinjohdokset*

Imidatsoliinirenkään sisältäviä  $\alpha$ -reseptoriagonisteja annetaan paikallisesti silmään ja nenän limakalvolle supistamaan verisuonia (ks. luku 14). Saman rakenneosan sisältäviä pitkään käytössä olleita  $\alpha$ -reseptorinsalpaajia ovat fentolamiini ja tolatsoliini. Kummallakin on suunnilleen yhtä suuri affiniteetti  $\alpha_1$ - ja  $\alpha_2$ -reseptoreihin, mutta fentolamiinin salpausvaikutus on jonkin verran voimakkaampi.

- *fentolamiini ja tolatsoliini*

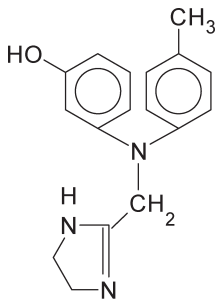
Fentolamiinin kardiovaskulaariset vaikutukset muistuttavat huomattavasti fenoksibetsamiinin vaikutuksia, mutta ovat paljon lyhytkestoisempia.  $\alpha$ -reseptoreita salpaavina pitoisuuksina sekä fentolamiinilla että tolatsoliinilla on kuitenkin useita muita farmakologisia vaikutuksia, mikä onkin ollut tärkein syy tolatsoliinin käytön lopettamiseen. Ne mm. lisäävät mahahapon eritystä ja kiihdyttävät suoliston peristaltiikkaa. Jälkimmäinen vaikutus on estettävissä atropiinilla.

Fentolamiinia on käytetty parenteraalisesti feokromosytoomapotilaiden verenpaineen lyhytkaikaiseen kontrolliin.  $\alpha_1$ -reseptorien salpaukseen perustuen fentolamiinia on myös injisoitu suoraan siittimen paisuvaikudokseen erektion aiheuttamiseksi, joskaan tämä impotenssin hoitomuoto ei ole vailla haittavaikutuksia. Liian pitkäkestoinen erektio on kumottavissa  $\alpha$ -reseptoriagonisteilla, esim. fenyyliefriinillä tai noradrenaliinilla. Fentolamiini ei ole Suomessa markkinoilla tällä hetkellä.

- *torajyvä-alkaloidit*

Torajyväalkaloideista käsitellään tässä yhteydessä vain niiden salpausvaikutusta  $\alpha$ -reseptoreihin (ks. myös luku 18). Ergometriiniltä eli ergonoviinilta ja muilta torajyväalkaloideilta, joissa ei ole aminohapposivuketjua, puuttuu  $\alpha$ -reseptorien salpausvaikutus täysin. Ergotamiinilla ja ergotoksiinilla, joka on ergokorniinin, ergokristiinin ja ergokryptiinin seos, on tätä vaikutusta. Pelkistäminen heikentää näiden yhdisteiden sileää lihasta supistavaa vaikutusta mutta vahvistaa niiden salpausvaikutusta  $\alpha$ -reseptoreihin.

Dihydroergotamiini ja sitä vielä potentimpi dihydroergotoksiini kuuluvat voimakkaimpiin  $\alpha$ -reseptorinsalpaajiin, mutta niidenkin muut farmakologiset vaikutukset syntyvät oleellisesti pienemmistä pitoisuuksista kuin tyydyttävä  $\alpha_1$ -reseptorien salpaus. Tästä syystä niitä ei voida kliinisesti käyttää pelkän  $\alpha$ -reseptorivaikutuksen aikaansaamiseksi. Osa dihydroergotoksiinin hypotensiivisesta ja raajojen verenkiertoon kohdistuvasta vaikutuksesta perustuu ilmeisesti kuitenkin perifeeristen  $\alpha$ -reseptorien salpaukseen, samoin kuin sivuvaikutuksena ilmenevä nenän tukkoisuus.

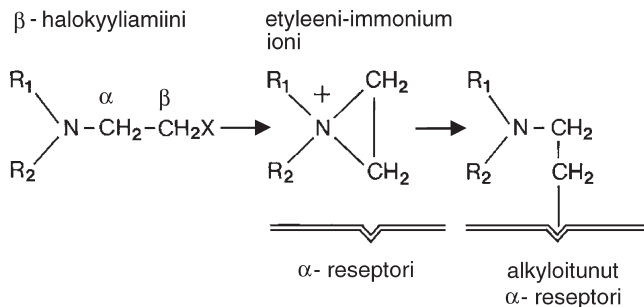


Fentolamiini

### $\beta$ -reseptorinsalpaajat

Adrenergisten  $\beta$ -reseptorien salpaajat estävät kilpailevasti isoprenaliinia ja muita adrenergisiä agonisteja stimuloimasta näitä reseptoreita.  $\beta$ -reseptorinsalpaajat ovat  $\alpha$ -reseptorinsalpaajia nuo-

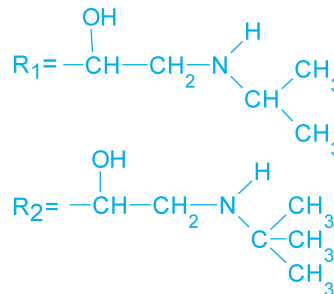
## 15. Adrenergisten reseptorien salpaajat



Kuva 15-2. Kovalenttisisidoksen muodostuminen β-haloalkyyliamiiniin ja α-reseptorin välille (X = halogeeni).

rempi lääkeaineryhmä: ensimmäistä tämän ryhmän ainetta dikloorisoprenaliinia (DCI) koskevat tiedot julkaistiin 1958. Tällä yhdisteellä on salpausvaikutuksensa ohella niin voimakkaita β-reseptoreita stimuloivia vaikutuksia, ettei sillä ole kliinistä merkitystä. Propranololi on ensimmäinen β-reseptorinsalpaaja, joka on jäänyt kliiniseen käyttöön. Siitä on kehittynyt jonkinlainen prototyyppi, johon myöhemmin syntetisoituja β-reseptorinsalpaajia verrataan.

β-reseptorinsalpaajat ovat kemialliselta rekenteeltään huomattavasti lähempänä vastaavia agonisteja kuin α-reseptorinsalpaajat. Kuten agonistienkin β-reseptorinsalpaajien kemiallisen rakenteen ja tiettyjen farmakologisten ominaisuuksien välinen riippuvuus tunnetaan melko hyvin.

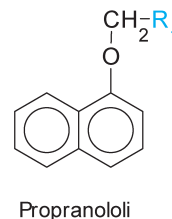


### Farmakologiset vaikutukset

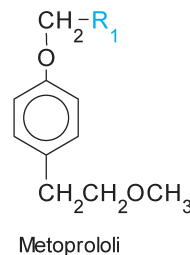
Huomattava osa β-reseptorinsalpaajien vaikutuksista voidaan päätellä, kun tiedetään, millaisiin reaktioihin β-reseptorien stimulaatio johtaa (ks. luku 14). Analogisesti α-reseptorien salpausvaikutuksen kanssa β-reseptorien salpauksen vaikutus ilmenee sitä vahvempänä, mitä voimakkaampi on kyseisten β-reseptorien stimulaatio.

Levossa olevan terveen henkilön sydämen toimintaan β-reseptorien salpaus ei paljoa vaikuta, mutta negatiivinen inotrooppinen ja kronotrooppinen vaikutus ja näistä johtuva minuuttivolyymin pieneminen vahvistuvat rasituksen kasvamisen myötä. Tällöin estyvät tehokkaasti sekä sydämen sympaattisista hermopäätteistä vapautuvan noradrenaliinin että verenkierron mukana sydämeen tulevien adrenergisten agonistien vaikutukset. Sen sijaan β-reseptorinsalpaajat eivät estä sydänglykosidien, metyyliksantiinien, glukagonin tai kalsiumin aiheuttamaa stimulaatiota. Sydämen β<sub>1</sub>-reseptorien salpauksella on tärkeämpi merkitys kuin β-reseptorinsalpaajien muilla epäspesifisillä sydänvaikutuksilla, ja käytännössä se on näiden yhdisteiden tärkeimpiä farmakologisia vaikutuksia.

Sympatomimeettisellä ominaisvaikutuksella (intrinsic sympathomimetic activity, ISA) tarkoitetaan sitä, että salpaajat salpausvaikutuksensa ohella ovat osittaisia agonisteja, ts. niillä on myös β-resep-

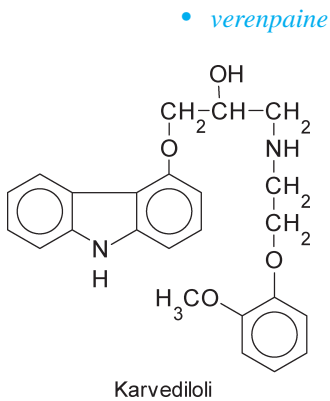


• sydän



o ISA

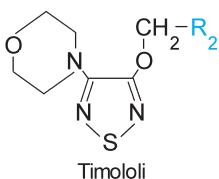
## Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



- *sileä lihas*

- *astma*

- *muut vaikutukset*



toireita stimuloivia ominaisuuksia. Vaikutus voi kohdistua sekä  $\beta_1$ -että  $\beta_2$ -reseptoreihin, mutta myös selektiivisesti esim.  $\beta_2$ -reseptoreihin.  $\beta_1$ -agonistivaikutus voi aiheuttaa levossa takykardiaa. Ei ole voitu sitovasti osoittaa, että sydämen vajaatoiminnan kehittymisen mahdollisuus olisi pienempi käytettäessä  $\beta$ -reseptorinsalpaajia, joilla on sympatomimeettistä aktiivisuutta, joskin se on mahdollista. Sydämen lyöntitiheyden kannalta ilmiöllä saattaa olla merkitystä hoidettaessa harvalyöntisyyteen taipuvaisia henkilöitä.

$\beta$ -reseptorinsalpaajilla on hitaasti ilmenevä mutta tehokas hypotensiivinen vaikutus. Luurankoli hasten valtimoiden  $\beta_2$ -reseptorien salpausta ja reflektorista vasokonstriktiota ajatellen vaikutus on paradoksaalinen. Oleellista on, että perifeerinen virtausvastus kuitenkin vähitellen pienenee. Hypotensiivisen vaikutuksen mekanismi on silti kokonaisuutena epäselvä. Asiaan saattavat vaikuttaa useat tekijät. Sydämen minuuttivolyymin pieneneminen, joka tapahtuu välittömästi, ei siis voi olla ainoa selitys. Reniinin erityksen estolla on ilmeisesti merkitystä, koska vaikutus ilmenee pienemmillä annoksilla, jos plasman reniinipitoisuus on suurentunut. Merkitystä saattaa myös olla sillä, että adrenergisten hermojen prejunktionaalisten  $\beta$ -reseptorien salpaus vähentää noradrenaliinin eritystä. Keskushermostoperäisestä vaikutuksesta ei ole vakuuttavaa todistetta.

Keuhkoputkien, poikkijuovaisten lihasten valtimoiden tai kohdun sileässä lihaksessa sijaitsevien  $\beta_2$ -reseptorien salpaus, joka estää stimulaation aiheuttaman relaksaation, ei missään tilanteessa ole tavoiteltava vaikutus. Astmaatikolle voidaan aiheuttaa tautikohtaus, ja samoin saatetaan pahentaa sellaisen potilaan oireita, jolla ennestään on raajojen valtimoverenkierron vajausta. Keuhkoputkiin kohdistuva vaikutus tulee muistaa myös käytettäessä  $\beta$ -reseptorinsalpaajia paikallisesti silmään glaukooman hoidossa, sillä näin annettuina lääkkeet imeytyvät hyvin ja voivat aiheuttaa vaarallisia systeemisiä sivuvaikutuksia.

Epäspesifisiksi luokiteltavat vaikutukset eivät johdu  $\beta$ -reseptorien salpauksesta. Tällaisia ovat solukalvoa stabilisoiva ja paikallisesti puuduttava vaikutus sekä kinidiinin kaltainen vaikutus sydämeen. Ne liittyvät läheisesti toisiinsa, ja niihin vaikuttavat mm. salpaajan lipidiliukoisuus ja pinta-aktiivisuus. Propranololin puudutusvaikutus on voimakkaampi kuin lidokaiinin, mutta sen muut farmakologiset vaikutukset estävät käytön puudutteena. Kinidiinin kaltaisella vaikutuksella ymmärretään mm. ärsytyksen johtumisen ja aktiopotentiaalın leviämisen hidastumista ja tästä aiheutuvaa myokardiaalista depressiota. Kliinisesti käytettävien annosten yhteydessä epäspesifisten vaikutusten merkitys on kyseenalainen, mutta ne tulevat tärkeiksi liika-annosten yhteydessä, erityisesti myrkytystapauksissa.

Salpausvaikutus  $\beta$ -reseptoreihin on levomuodoilla selvästi voimakkaampi kuin deksstromuodoilla; esim. propranololilla ero on yli satakertainen. Edellä mainitut epäspesifiset vaikutukset ovat sen si-

## 15. Adrenergisten reseptorien salpaajat

jaan yhtä voimakkaita kummallakin stereoisomeerilla. Useimmat kaupalliset valmisteet ovat toistaiseksi raseemisia seoksia.

Ihmisellä  $\beta$ -reseptorinsalpaajat estävät adrenaliinin aiheuttamaa hapenkulutuksen lisääntymistä, lipolyysiä, glykogenolyysiä sydämessä ja poikkijuovaisissa lihaksissa sekä insuliinin vapautumista haimasta. Ne saattavat toisaalta pidentää insuliinin aiheuttamaa hypoglykemiaa estämällä kompensatorisia  $\beta$ -adrenergisia metabolisia reaktioita. Ne saattavat myös vaikeuttaa insuliinisokin diagnosointia estäessään siihen liittyviä tärkeitä sydän- ja verenkierto-oireita kuten takykardiaa.  $\beta_2$ -reseptorien salpauksella on suurempi merkitys glukosimetaboliaan liittyvissä reaktioissa kuin  $\beta_1$ -reseptorien salpauksella. Reniinin erityksen estämisessä asiantila on päinvastainen.

Lähinnä lipidiliukoisuuteen perustuen useat  $\beta$ -reseptorinsalpaajat läpäisevät veri-aivoesteen. Keskushermostoperäisinä vaikutuksina saattaa ilmetä mm. väsymystä, unettomuutta, painajaisunia ja masennusta.

- vaikutukset metaboliaan

- keskushermosto

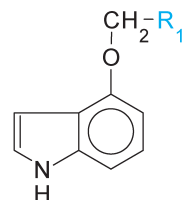
### Yksittäisten salpaajien vertailua

Farmakologisten vaikutusten suhteen kaikki  $\beta$ -reseptorinsalpaajat ovat erilaisia. Kliinisen käytön kannalta merkittävin on jako epäselektiivisiin, – sekä  $\beta_1$ - että  $\beta_2$ -reseptoreita salpaaviin – ja ensisijaisesti  $\beta_1$ -reseptoreita salpaaviin, joita aiemmin on kutsuttu ”kardioselektiivisiksi”. Toiseksi merkittävin vertailuparametri on sympatomeettinen ominaisvaikutus. Taulukossa 15-1 on verrattu eräiden  $\beta$ -reseptorinsalpaajien farmakodynaamisia ominaisuuksia.

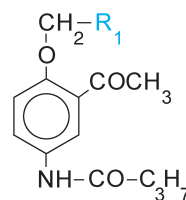
Taulukko 15-1. Eräiden  $\beta$ -reseptorinsalpaajien farmakodynaamisia ominaisuuksia.

Lääkeaine	Sympatomeettinen ominaisvaikutus (ISA)	Epäspesifiset vaikutukset	$\beta$ -salpauksen suhteellinen voimakkuus
<b>Epäselektiiviset (<math>\beta_1+\beta_2</math>)</b>			
Karvediloli*	0	±	1 –3
Labetaloli*	0	+	0,3
Oksprenololi	++	+	0,5 –1
Pindololi	+++	±	5 –10
Propranololi	0	++	1
Sotaloli	0	0	0,3
Timololi	0	0	5 –10
<b><math>\beta_1</math>-selektiiviset</b>			
Asebutololi	+	+	0,3
Atenololi	0	0	1
Betaksoli	0	0	2 –5
Bisoprololi	0	0	4 –8
Esmololi	0	0	0,03
Metoprololi	0	+	0,5 –2
Seliprololi**	+	±	0,3

\*myös  $\alpha$ -reseptorinsalpausvaikutusta; \*\*myös  $\beta_2$ -agonistivaikutusta

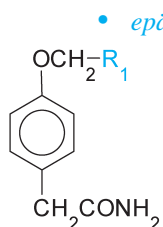


Pindololi



Asebutololi

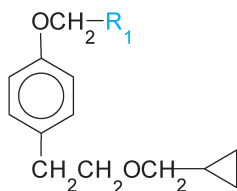
Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



Atenololi

- $\beta_1$ -selektiiviset

- verisuonia laajentavat



Betaksololi

Propranololilta puuttuu sympatomimeettinen ominaisvaikutus, mutta sillä on melko vahva kinidiinin kaltainen vaikutus, ja se salpaa sekä  $\beta_1$ - että  $\beta_2$ -reseptoreita. Muista epäselektiivisistä  $\beta$ -reseptorinsalpaajista myös karvedilolilta, labetalolilta, sotalolilta ja timololilta puuttuu sympatomimeettinen ominaisvaikutus, mutta toisin kuin propranololi ne ovat lisäksi – labetalolia lukuun ottamatta – vailla epäspesifisiä vaikutuksia. Oksprenololi ja pindololi taas poikkeavat propranololista mm. sikäli, että niillä on selvä sympatomimeettinen ominaisvaikutus.

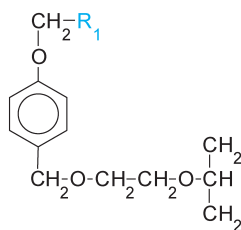
Asebutololin, atenololin, betaksololin, bisoprololin, metoprololin, nebivololin ja seliprololin  $\beta_1$ -reseptoriselektiivisyys on suhteellista ja vähenee annosta suurennettaessa. Ne ovat epäselektiivisiin salpaajiin verrattuna vähemmän haitallisia diabeetikoille ja raajojen valtimoverenkiertohäiriöistä kärsiville. Niitä ei kuitenkaan yleensä pidä antaa astmaatikoille.

Verisuonia laajentavia  $\beta$ -salpaajia ovat karvediloli, labetaloli, nebivololi ja seliprololi. Kaksi ensin mainittua ovat epäselektiivisiä  $\beta$ -reseptorinsalpaajia, joilla lisäksi on varsin selektiivisesti  $\alpha_1$ -reseptoreihin kohdistuvaa  $\alpha$ -reseptorinsalpausvaikutusta. Seliprololi taas on  $\beta_1$ -selektiivinen  $\beta$ -salpaaja, jolla lisäksi on  $\beta_2$ -reseptoreihin kohdistuvaa agonistivaikutusta. Nebivololi on puolestaan uusi  $\beta_1$ -selektiivinen  $\beta$ -salpaaja, jolla on verisuonia laajentavia ominaisuuksia, joiden on väitetty välittyvän typpioksidin (NO) kautta.

Taulukossa 15-2 on vertailtu joitakin farmakokineettisiä parametreja. Runsas alkureitin metabolia altistaa tavallista suuremmille plasman lääkeainepitoisuuden vaihteluille. Farmakologisen vaikutuksen puoliintumisaika on pitempi kuin eliminaation puoliintumisaika mm. sellaisilla salpaajilla, joiden aktiiviset metaboliitit eliminoituvat kantayhdistettä hitaammin.

## Kliininen käyttö

- *angina pectoris*



Bisoprololi

$\beta$ -reseptorinsalpaajien käyttö on hyvin yleistä erityisesti verenkiertoelimestön sairauksien hoidossa. Ruumiillisen tai henkisen rasituksen kasvaessa sydämeen kohdistuva adrenerginen stimulaatio lisääntyy. Sydämen toiminnan kiihtyessä sen hapentarve suurenee. Sepelvaltimoiden ollessa ahtautuneita rasisustila johtaa *angina pectoris* -kohtaukseen. Tämän perusteella  $\beta$ -reseptorinsalpaajia käytetään sepelvaltimotaudissa ehkäisemään kipukohtauksen ilmaantumista. Niillä estetään sydämen työmäärä, jota hyvin kuvastaa verenpaineen ja sydämen lyöntitiheyden tulo, kasvamasta niin suureksi, että hapentarve ylittää kriittisen rajan. Tämä profylaktinen eli ehkäisevä lähestymistapa muodostaa erään kulmakivistä rasisusteräisen angina pectoriksen hoidossa.

$\beta$ -reseptorinsalpaajilla on myös edullinen vaikutus niillä sepelvaltimotautia sairastavilla, joilla on jo ollut sydäninfarkti;  $\beta$ -salpa-



## 15. Adrenergisten reseptorien salpaajat

Taulukko 15-2. Eräiden  $\beta$ -reseptorinsalpaajien farmakokineettisten parametrien keskimääräisiä lukuja.

Lääkeaine	Alkureitin metabolia (%)	Plasman proteiineihin sitoutuminen (%)	Jakaantumistilavuus (l/kg)	Eliminaation puoliintumisaika (h)	Aktiivisia metaboliitteja
<b>Epäselektiiviset (<math>\beta_1+\beta_2</math>)</b>					
Karvediloli	75	95	1,9	4–8	(on)
Labetaloli	60	50	11,2	4–6	on
Oksprenololi	40	80	1,1	1–2	ei
Pindololi	13	55	2,0	3–4	ei
Propranololi	75	93	3,6	3–5	on
Sotaloli	< 3	< 5	1,8	7–15	ei
Timololi	15	10	2,4	3–5	ei
<b><math>\beta_1</math>-selektiiviset</b>					
Asebutololi	30	30	3,0	3–5	on
Atenololi	< 3	< 5	0,8	6–8	ei
Betaksololi	< 10	50	6,0	16–18	ei
Bisoprololi	< 10	30	3,2	10–12	ei
Esmololi	–	55	–	0,15	ei
Metoprololi	50	12	5,6	3–4	ei
Seliprololi	< 5	25	2,0	4–6	ei

ajalääkitys vähentää riskiä sairastua uuteen infarktiin ja alentaa sepelvaltimotautiin liittyvää kuolleisuutta.

$\beta$ -reseptorinsalpaajat ovat tärkeitä lääkkeitä kohonneen verenpaineen hoidossa. Erityisesti ne sopivat nuorehkoille verenpainepotilaille, joilla on hyperkineettinen kardiovaskulaarijärjestelmä. Yhdistelmähoito diureettien tai perifeerisiä valtimoita laajentavien aineiden kanssa tehostaa verenpainetta alentavaa vaikutusta. Sydämen  $\beta_1$ -reseptorien salpaus estää reflektorisen takykardian. Merkittävä etu on myös, ettei ortostaattista hypotensiota esiinny käytettäessä sellaisia  $\beta$ -salpaajia, joilta puuttuu  $\alpha$ -reseptorinsalpausvaikutus.

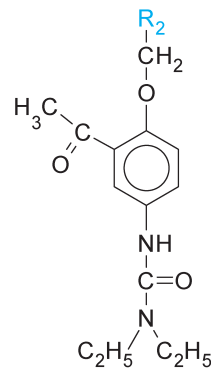
Myös tiettyjen rytmihäiriöiden hoidossa  $\beta$ -reseptorinsalpaajat ovat saavuttaneet vakiintuneen aseman (ks. luku 32). Mitä enemmän arytmiat ovat katekoliamiinien kautta välittyviä (esim. jännitystilat, eräiden anestesia-aineiden aiheuttamat, feokromosytooman yhteydessä), sitä suurempi on ilmeisesti sydämen  $\beta$ -reseptorien salpauksen avulla saavutettava teho. Myös tiettyjä digitalisperäisiä rytmihäiriöitä voidaan menestyksellisesti hoitaa  $\beta$ -reseptorinsalpaajilla.

Esmololi on ainostaan takyarytmioissa, kuten eteisvärinässä, eteislepatuksessa ja sinustakykardiassa, käytettävä ruiskutettava erittäin lyhytvaikutteinen  $\beta_1$ -selektiivinen  $\beta$ -salpaaja. Sen eliminaation puoliintumisaika on n. 9 min. Se aiheuttaa suhteellisen usein hypotensiota, mutta tämä on harvoin ongelma, koska lääkkeen vaikutusaika on lyhyt.

Sotalolilla on muista  $\beta$ -reseptorinsalpaajista poikkeavasti selviä III ryhmän antiarytmisiä ominaisuuksia. Se pidentää aktiopotentiaalin kestoja ja QT-väliä. Sotalolin käyttöä rytmihäiriöiden hoidossa on käsitelty tarkemmin luvussa 32.

- *hypertensio*

- *rytmihäiriöt*



Seliprololi

## Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

- *sydämen vajaatoiminta*

### Valmisteita

*Carvedilolum*, karvediloli (Cardiol®)  
*Labetalolum*, labetaloli (Albetol®)  
*Pindololum*, pindololi (Pindocor®, Pinloc®, Visken®)  
*Propranololum*, propranololi (Inderal®, Propral®, Ranoprin®)  
*Sotalolum*, sotaloli (Sotacor®, Sotalin®)  
Sotalol Alharma, Sotalol Generics)  
*Timololum*, timololi (Aquanil®, Blocanol®, Cosopt®, Fotil®, Oftan Timolol®, Timosan®, Timpilo®)

$\beta$ -salpaajien hyödyistä sydämen vajaatoiminnan hoidossa on yhä enemmän näyttöä, vaikka tätä on aikaisemmin pidetty jopa vasta-aiheena  $\beta$ -salpaajahoidolle.  $\beta$ -Salpaajien kuolleisuutta, sairaalahoitoja ja sydämen siirtoja vähentävän vaikutuksen taustalla olevia mekanismeja ei tunneta tarkoin. Koska erityyppisillä  $\beta$ -salpaajilla, kuten  $\beta_1$ -selektiivisillä ja verisuonia laajentavilla  $\beta$ -salpaajilla, on samanlainen teho, ei  $\beta$ -salpaukseen liittyvä vasodilataatio selitä yksin niistä saatavaa hyötyä.  $\beta$ -salpaajien on osoitettu vaikuttavan sydämessä lihassolujen toimintaan ja ns. ”remodelling”-ilmiöön, minkä ansiosta sydänlihaksen pumppauskyky ilmeisesti säilyy pitempään. Koska sepelvaltimotauti ja siihen liittyvät iskeemiset episodit ovat usein sydämen vajaatoiminnan taustalla, on luultavaa että  $\beta$ -salpauksen anti-iskeemisillä ja rytmihäiriöitä vähentävillä ominaisuuksilla on merkitystä sydämen vajaatoimintapotilaiden äkkikuolemien vähentämisessä.

Aloitettaessa  $\beta$ -salpaajahoido sydämen vajaatoimintapotilaille, tulee aloitusannosten olla pieniä ja potilaan tilaa seurattava tarkoin.

- *glaukooma*

### Valmisteita

*Acebutololum*, asebutololi (Diasectra®, Espesil®)  
*Atenololum*, atenololi (Atenblock®, Atenol®, Beta-Adalat®, Nif-Ten®, Tenoblock®, Tenoprin®, Uniloc®)  
*Betaxololum*, betaksololi (Betoptic®, Kerlon®)  
*Bisoprololum*, bisoprololi (Emconcor®)  
*Celiprololum*, seliprololi (Selectol®)  
*Esmololum*, esmololi (Brevibloc®)  
*Metoprololum*, metoprololi (Logimax®, Metblock®, Metoprolin®, Metozoc®, Selocomp®, Seloken®, Selopral®, Spesicor®)

Timololi ja betaksololi ovat tulleet tärkeimmiksi lääkkeiksi avokulmaglaukooman hoidossa, koska ne kolinergisistä agonisteista poiketen eivät heikennä näkökykyä vaikuttamalla mukauttajalihakseen tai aiheuttamalla mioosia ja koska ne  $\alpha$ -adrenergisista agonisteista poiketen eivät aiheuta mydriaasia.  $\beta$ -salpaajat vähentävät glaukoomapotilailla kammionesteen muodostumista ja alentavat siten silmänpainetta. Muitakin vaikutusmekanismeja saattaa olla.

Epäselektiivisillä  $\beta$ -salpaajilla, joilla ei ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta, on merkitystä tyreotoksikoosissa kiihtyneen verenkierron ja aineenvaihdunnan hillitsemisessä.

Valmistettaessa potilasta feokromosytooman poistoleikkaukseen ja myös leikkauksen aikana on sydämen  $\beta_1$ -reseptorien salpauksella tärkeä merkitys, joskin  $\alpha$ -reseptorien salpausta on pidettävä vielä tärkeämpänä.

- *migreeni*

Propranololilla ja eräillä muilla  $\beta$ -salpaajilla on hyvin dokumentoitu merkitys migreenin profylaksiassa mutta ei kohtausten hoidossa. Propranololilla on myös tehoa, joskin epävarmaa, eräiden vapinatyypin hoidossa, jolloin vaikutuskohta lienee lähinnä perifeerinen.

- *vapina*

## Haittavaikutukset

- *hengenhädistys*

Epäselektiivisiä  $\beta$ -reseptorinsalpaajia on pidettävä ehdottoman vasta-aiheisina astmassa ja muissa obstruktiivisissa keuhkosairauksissa. Riskiä lisänee sympatomimeettisen ominaisvaikutuksen puuttuminen, mutta myös  $\beta_1$ -selektiiviset salpaajat voivat joinakin annoksina aiheuttaa astmaatikolle hengenvaarallista bronkokonstriktiota.

- *käytön äkillinen lopettaminen*

$\beta$ -salpaajalääkityksen äkillinen lopettaminen *angina pectoris*- tai verenpaineputilalta saattaa johtaa oireiston vakavaan tai hengenvaaralliseen pahentumiseen ”rebound”-efektin takia.

## 15. Adrenergisten reseptorien salpaajat

Sydämen vajaatoiminnan synnyn mahdollisuus on pidettävä mielessä  $\beta$ -reseptorinsalpaajia käytettäessä. On myös muistettava, että kinidiinin kaltainen vaikutus hidastaa mm. eteisten ja kammioiden välistä johtumista. Parenteraalinen anto voi johtaa sydämenpysähdykseen, jos potilaalla on eteiskammiokatkos.

Valtimoiden  $\beta_2$ -reseptorien salpaus voi pahentaa oireita ja johtaa raajojen paleluun, mikäli niiden verenkierto on ennestään heikentynyt.

Vaarallisiin haittavaikutuksiin kuuluvat edelleen hypoglykemian pidentyminen ja myös eksogeenisen insuliinin ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden vaikutuksen tehostuminen.  $\beta$ -reseptorien salpaus voi peittää hypoglykemian aktivoimien adrenergisten vaikutusten, mm. takykardian ilmenemistä, jolloin potilaalle tärkeä varoitusoire poistuu ja diagnosointi vaikeutuu.

$\beta$ -reseptorinsalpaajat saattavat myös aiheuttaa allergisia reaktioita, väsymystä, lihasheikkoutta, unettomuutta, painajaisunia tai mäsennusta. Impotenssia ovat aiheuttaneet erityisesti suuret propranololiannokset.

Liikuntaa aktiivisesti harrastavat saattavat kärsiä  $\beta$ -salpaajien aiheuttamasta suorituskyvyn heikkenemisestä.

Sotalolin käytön yhteydessä on muistettava sen sydämen rytmiin kohdistuvat vaikutukset. Potilailta, joilla on pidentynyt QT-aika, sotaloli voi saada aikaan hengenvaarallisia rytmihäiriöitä.

Oikein käytettyinä  $\beta$ -reseptorinsalpaajat ovat haittavaikutuksista huolimatta varsin turvallinen lääkeaineryhmä.

- *sydämen vajaatoiminta*

- *raajojen verenkierto*

- *hypoglykemia*

- *muut*

*Markku Koulu*

