

Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkkeaineet

Hengitysteiden sairaudet ovat Suomessa yleisiä, ja niiden hoitoon käytetään runsaasti lääkkeitä. Bakteeri-infektiot ja krooniset ahtaavat keuhkosairaudet vaativat hoitoa mikrobilääkkeillä, kortikoideilla ja keuhkoputkia laajentavilla aineilla. Näissä tiloissa joudutaan myös hillitsemään yskänärästyä erityyppisillä yskänlääkkeillä.

Ahtauttavien keuhkosairauksien lääkehoito

Yleistä taustaa

Hengitysteiden ahtauma on joko korjautuva (astma) tai korjautumaton (keuhkoahtaumatauti).

Astman hoidossa käytettävät lääkkeaineet voidaan jakaa karkeasti kolmeen ryhmään: limakalvojen tulehdusta rauhoittavat lääkkeaineet (kortikosteroidit, kromoglikaatti ja nedokromiili), keuhkoputkien supistumiseen vaikuttavat lääkkeaineet joita käytetään kohtauslääkkeinä (lyhytvaikutteiset sympatomimeetit, antikolinergiset lääkkeaineet) tai säännöllisenä lisälääkityksenä (pitkävaikutteiset sympatomimeetit). Teofylliini ja kysteinyylileukotrieenireseptorin antagonistit laukaisevat keuhkoputkien sileän lihaksen supistumista, mutta niillä on myös tulehdusta rauhoittavaa vaikutusta.

Keuhkoahtaumataudin tärkein hoito on tupakoinnin lopettaminen. Lääkehoitoon kuuluu akuuttien infektioiden hoitaminen antibiooteilla, tarvittaessa tai säännöllisesti käytettävä keuhkoputkia laajentava lääkitys (antikolinergi tai β_2 -sympatomimeetti). Sairauden pahenemisvaiheissa tarvitaan usein lyhytaikaisesti kortikosteroidia. Mikäli keuhkoahtaumatautiin liittyy samanaikainen astma, tulee hoidossa käyttää myös inhaloitavia steroideja. Tuoreen suomalaisen Käypä hoito -suosituksen mukaan pitkäaikainen säännöllinen inhaloitava tai suun kautta otettava steroidilääkitys ei sinänsä kuulu keuhkoahtaumataudin peruslääkitykseen.

- *astmalääkkeet*

- *keuhkoahtaumataudin hoito*

Astman ja keuhkohtaumataudin patofysiologia ja kliininen kuva

WHO määrittelee astman keuhkoputkien limakalvojen tulehdukselliseksi sairaudeksi, jossa monien tulehdussolujen, kuten eosinofiilisten valkosolujen, syöttösolujen ja T-lymfosyyttien määrä lisääntyy. Tulehdus aiheuttaa oireita, joihin tavallisesti kuuluu vaihteleva ja itsestään tai hoidon vaikutuksesta laukeava keuhkoputkien ahtauminen.

Tyypillisiä oireita ja löydöksiä ovat allergeenialistuksen tai rasituksen yhteydessä ilmaantuva hengenahdistus tai yskä ja keuhkojen vinkuminen. Oireita esiintyy usein myös öisin. Ulkosyntyisessä astmassa voidaan useimmiten osoittaa selvä altiste (esim. allergeeni tai kemikaali), joka laukaisee oireet. Allergeeni-IgE-kompleksi aktivoi syöttösolun (ks. luku 17), joka vapauttaa erilaisia välittäjäaineita varastogranuloistaan, tuottaa monia lipidi välittäjäaineita ja tulehdusta voimistavia sytokiineja. Syntynyt vasodilataatiota, lisääntynyttä verisuonten läpäisevyyttä ja leukosyyttien tarttumista verisuonten endoteeliin seuraa tulehdussolujen (lymfosyytit, makrofagit ja eosinofiiliset valkosolut) kertyminen keuhkoihin. Nämä puolestaan vapauttavat lisää välittäjäaineita. Tyypillisiä kudostason seuraamuksia ovat limakalvon turvotus, limaa tuottavien solujen määrän lisääntyminen, tyvikalvon paksuuntuminen, epiteelisolujen irtoaminen ja sileän lihaksen hypertrofia (kuva 30-1).

Astmalle on tyypillistä keuhkoputkien lisääntynyt supistumisherkkyys (bronkiaalinen liikareaktiivisuus) epäspesifisille tekijöille. Näitä ovat mm. voimakkaat tuoksut, kylmä ilma, ilman epäpuhtaudet ja histamiini tai metakoliini. Sisäsyntyisessä astmassa ei samanaikaista altistetta tai allergeenia ole osoitettavissa. Siihen liittyvä keuhkoputkien aseptinen tulehdus on makroskooppisesti ja mikroskooppisesti samankaltainen kuin allergisessa astmassa, mutta laukaisevaa tekijää ei tunneta ja tulehduksellisissa mekanismeissa saattaa olla eroja.

Keuhkohtaumataudilla (COPD; krooninen bronkiitti ja emfyseema) tarkoitetaan keuhkosairautta johon kuuluu kolme tekijää: krooninen keuhkoputkitulehdus, emfyseema eli keuhkolaajentuma sekä krooninen progressiivinen hengitysteiden pysyvä ahtauma. Keuhkohtaumataudin yleisin syy (n. 80–90 %) on tupakointi.

Kroonisella keuhkoputkitulehduksella tarkoitetaan lisääntynyttä yskösten erittymistä vähintään kolmena kuukautena vuodessa ainakin kahtena perättäisenä vuonna ilman muuta osoitettavaa syytä. Keuhkoputkien limakalvolla värekarvasolut korvautuvat metaplastisella epiteelillä ja limaa tuottavilla pikarisoluilla. Tulehdussolut (neutrofiilit ja makrofagit) lisääntyvät ja limakalvo ja sen alainen tukikudos paksuuntuvat. Submukoosan rauhaset kasvavat ja tuottavat limaa normaalia enemmän.

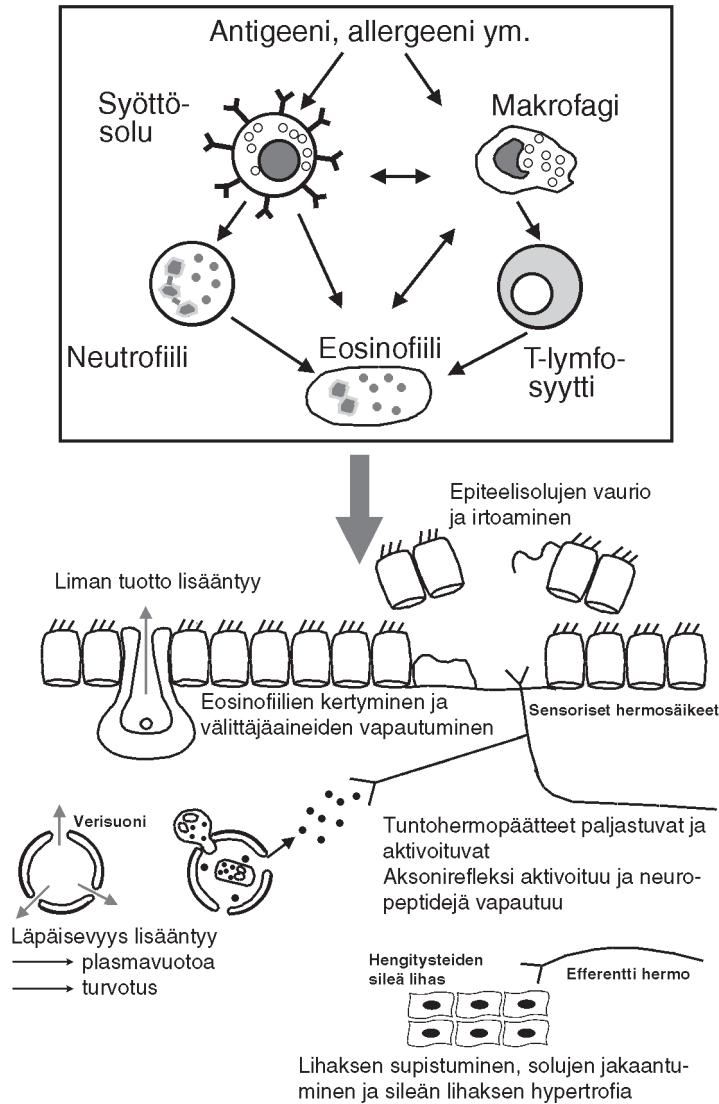
Emfyseemalla tarkoitetaan lähinnä keuhkorakkula-alueen kudostuhon kautta syntynyttä pysyvää keuhkojen laajentumaa. Tarkkaa mekanismeja ei tunneta, mutta tulehdussolujen aktivoituessa ja antiproteaasin inaktivoituessa oksidaation ja antioksidation tasapaino ilmeisesti muuttuu. Sen seurauksena keuhkorakkularakenteiden kimmoisia säikeitä tuhoutuu, mikä aiheuttaa osaltaan keuhkoputkien lisääntynyttä kollapsitaipumusta.

Keuhkohtaumataudille onkin tyypillistä hidastunut keuhkojen tyhjeneminen. Ilmavirtauksen pienenemä on hitaasti etenevää, pääosin pysyvää ja aiheutuu eriasteisista hengitysteiden ahtauman ja emfyseeman yhdistelmästä. Kliinisesti potilaan sairaus on yhdistelmä eriasteisia muutoksia keuhkoissa (keuhkoputkitulehdus, emfyseema ja keuhkoputkien ahtauminen). Tyypilliset oireet ovat limaneritys, ”tupakkayskä” ja hengenahdistus, joka ilmenee aluksi vain kovemmassa fyysisessä rasituksessa ja myöhemmin sairauden edetessä myös pienemmässä rasituksessa tai jopa levossa.

Inhaloitavat glukokortikoidit

Inhaloitavat glukokortikoidit ovat nykyaikaisen astman hoidon kulmakivi. Ne lievittävät keuhkoputkitulehdusta, ja tulehduksen rauhoittuessa myös potilaan oireet vähentyvät tai häviävät kokonaan.

30. Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkeaineet



Kuva 30-1. Astman patofysiologiset muutokset. Antigeeni, allergeeni tai muu ärsyttävä tekijä aktivoi tulehdussoluja tuottamaan tulehdukseen osallistuvia välittäjäaineita ja vapauttamaan solunsisäisiä entsyymejä kudoksista. Tämä johtaa astmassa todettaviin löydöksiin, kuten epiteelisolujen vaurioon, tuntohermojen aktivoitumiseen ja siitä seuraavaan aksoneirefleksin. Tulehdussoluja ja välittäjäaineita kertyy keuhkoputkien seinämiin. Liman tuotanto lisääntyy, verisuonen läpäisevyys lisääntyy johtaen turvotukseen ja lopulta monien eri tekijöiden yhteisvaikutuksena hengitysteiden sileä lihas supistuu aiheuttaen astman tyypillisen oireen, hengenahdistuksen.

Vaikutusmekanismi ja vaikutukset

Glukokortikoidit säätelevät tulehdusprosessia sitoutumalla soluissa spesifisiin glukokortikoidireseptoreihin (GR) (vaikutusmekanismi, ks. luku 42). Glukokortikoidit vähentävät useiden sytokiinien ja muiden tulehduksen välittäjäaineiden tuotantoa tulehdussoluissa. Tämä on ilmeisesti niiden merkittävin anti-inflammatorinen vaikutus (taulukko 30-1). Osittain tämä perustuu siihen, että glukokortikoidit vähentävät joidenkin transkriptiotekijöiden (esim. AP-1 ja NF- κ B) aktiivisuutta. Tämän lisäksi glukokortikoidit nopeuttavat tulehdus-

- reseptorit
- välittäjäaineet

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

Taulukko 30-1. Glukokortikoidien vaikutus geenien transkription säätelyyn astmaattisessa tulehduksessa.

Vähentynyt transkriptio

- Tulehdusta voimistavat sytokiinit
IL-2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 13, TNF- α , GM-CSF
- Kemokiinit
RANTES, MIP-1, eotaksiini
- Indusoituva typpioksidisyntetaasi (iNOS)
- Indusoituva syklo-oksigenaasi (COX-2)
- Indusoituva fosfolipaasi A₂ (cPLA₂)
- Endoteeliini-1
- NK1-reseptorit
- Adheesiomolekyylit (ICAM-1, VCAM-1)

Lisääntynyt transkriptio

- Lipokortiini 1 (Fosfolipaasi A₂:ta estävä proteiini)
- β_2 -adrenoreseptorit
- Tulehdusta hillitsevät sytokiinit
IL-10, IL-1-reseptorin antagonistit
- I κ B- α (NF- κ B:n estäjä)

proteiinien lähetti-RNA:n hajoamista. Ne myös estävät adheesiomolekyylin synteesiä, minkä seurauksena tulehdussolujen tarttuminen verisuonen endoteeliin vähenee.

- vaikutuskohteet

Glukokortikoidit säätelevät sekä tulehdussolujen, että kudossolujen toimintaa. Kuvassa 30-2 on esitetty inhaloitavien glukokortikoidien vaikutuksia keuhkojen soluissa. Keuhkobiopsioissa nähdään glukokortikoidihoidon jälkeen tulehdussolujen määrän ja niiden aktivaation väheneminen sekä epiteelivaurion korjaantuminen.

Glukokortikoidit vähentävät verisuonten läpäisevyyttä ja korjaavat siten tulehdukseen liittyvää turvotustaipumusta. Ne myös vähentävät limantuotantoa hengitysteiden submukoosan rauhasissa. Glukokortikoidit lisäävät hengitysteiden vastetta β_2 -agonisteihin vähentämällä niiden käyttöön liittyvää desensitisaatiota. Tämä ilmeisesti johtuu glukokortikoidien β_2 -reseptorien transkriptiota lisäävästä vaikutuksesta (taulukko 30-1).



Kuva 30-2. Inhaloitavien glukokortikoidien vaikutuksia solutasolla hengitysteiden astmaattisessa tulehduksessa.

30. Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkkeaineet

Glukokortikoidit eivät suoraan estä hengitysteiden sileän lihaksen supistumista, mutta rauhoittamalla hengitysteiden tulehdusta inhaloitavat glukokortikoidit vähentävät keuhkoputkien supistumistai-pumusta ja vähentävät hengenahdistus-, limaisuus- ja yskäoireita.

Yksittäinen steroidiannos ei estä allergeenialtistuksen jälkeen il-maantuvaa välitöntä keuhkoputkien supistumista, koska glukokor-tikoidit eivät estä välittäjäaineiden vapautumista syöttösoluista. Sen sijaan yksittäinenkin glukokortikoidiannos vähentää allergeenialtis-tuksen jälkeen tulevaa myöhäistä keuhkoputkien supistumisreaktio-ta. Teho johtunee glukokortikoidien vaikutuksista makrofageihin ja eosinofiileihin. Pidempiaikaisessa käytössä glukokortikoidit vähen-tävät keuhkoputkien liikavasteita.

- *välilliset vaikutukset*

Inhaloitavien glukokortikoidien kinetiikka

Nykyisin käytössä olevilla inhaloitavilla glukokortikoideilla (bek-lometasonidipropionaatti, budesonidi ja flutikasonipropionaatti) on pieni systeeminen hyötöosuus suun kautta annettaessa, mutta niiden paikallinen aktiivisuus on hyvä (taulukko 30-2). Beklometasonidi-propionaatista syntyvä monopropionaattimuoto on selvästi esiatet-taan aktiivisempi.

Paikallinen tulehdusenvastainen teho riippuu pääosin aineen glu-kokortikoidiaktiivisuudesta (affiniteetista reseptoriin). Systeemi-set vaikutukset riippuvat lääkkeaineen affiniteetin ohella myös sys-teemisestä hyötöosuudesta ja lääkkeaineen eliminoitumisesta.

Inhaloitu lääkeaine voi imeytyä sekä keuhkoista että ruoansulatuskanavasta (kuva 30-3). Useimmista inhalaatioaerosoleista ja jauheista vain 5–35 % kulkeutuu keuh-koihin. Tähän määrään vaikuttavat pääosin inhalaatioannostelija, lääkkeaineen partikkelikoko ja inhalaatiotekniikka. Suuri osa lääkkeaineesta jää suuhun ja nieluun ja osa siitä niellään. Tällöin on eduksi että lääkkeaineen oraalinen hyötöosuus on pieni ja alkureitin (ensikierron) metabolia merkittävä, kuten esimerkiksi flutikasonilla ja budesonidilla onkin.

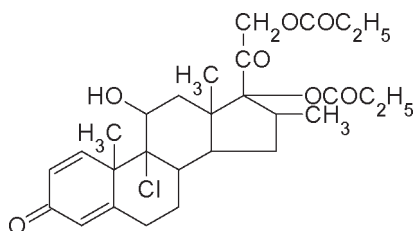
Keuhkoihin kulkeutunut lääkeannos imeytyy käytännöllisesti katsoen kokonaan. Siksi nykyisistä valmisteista keuhkoista imeytyvä annos on tärkein osa systeemisesti imeytyvää ja siten myös haittavaikutuksia aiheuttavaa steroidiannosta. Myös lääkkeai-neiden lipofiilisyydessä ja jakaantumistilavuudessa on eroja. Siksi esimerkiksi hypo-

Taulukko 30-2. Inhaloitavien steroidien vertailu.

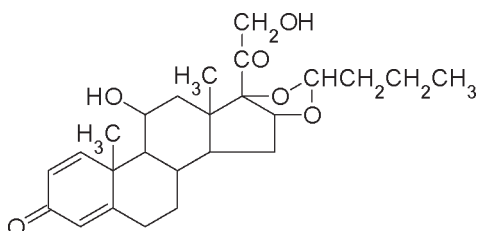
Inhaloitava steroidi	Reseptoriaffiniteetti suhteessa deksa-metasoniin (= 1)	Teho ihotestissä suhteessa deksa-metasoniin (= 1)	T _{1/2} (h)	Jakaantumis-tilavuus (l/kg)	Niellyn annoksen biologinen hyötöosuus (%)	Ohjeellinen annostelu astman hoidossa (µg/vrk)
Beklometasonidipropionaatti -monopropionaatti*	0,5 13	600	?	?	< 20	200–2000
Budesonidi	2,6–9,4	1 980	2–3	2,7–4,3	6–13	200–2000
Flutikasonipropionaatti	8,1–22	1 200	8–14	3,7–594	< 2	100–1000

*Beklometasonidipropionaatin aktiivinen metaboliitti

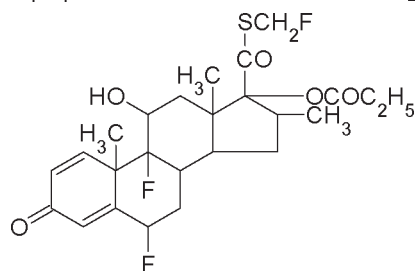
Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkkeineet



Beklometasonidipropionaatti



Budesonidi



Flutikasonipropionaatti

fyysi-lisämunaistoiminnan estyminen ei ole suoraan yhteydessä plasman lääkeainepitoisuuksiin vaan tapahtuu esimerkiksi flutikasonia (lipofiilisempi) käytettäessä jo pienemmissä pitoisuuksissa kuin budesonidia käytettäessä.

Haittavaikutukset

Inhaloitavien glukokortikoidien haittavaikutukset (taulukko 30-3) ovat yleensä vähäisiä ja estävät harvoin säännöllisen lääkityksen. Tyypillisin haittavaikutus on suun ja nielun hiivatulehdus. Sen ilmaantumisen voi useimmiten estää huuhtelemalla suun ja nielun lääkkeenoton jälkeen ja käyttämällä ns. tilajatkkeitä inhalaatioaerosolien yhteydessä. Myös äänen käheytyminen on melko yleinen ongelma.

Hypotalamus-hypofyysi-lisämunaaiskuoren säätelyn häiriöitä (oman kortisolintuotannon vähentyminen) voi tulla erityisesti suuria (>1 000 µg/vrk) inhalaatiosteroidiannoksia käytettäessä. Samaten on kuvattu vaikutuksia luun tiheyteen erityisesti naisilla jo niinkin pienistä annoksista kuin 500 µg/vrk, mutta luustoon kohdistuvien vaikutusten kliininen merkitys on vielä epäselvä.

Erytisesti suurten annosten aiheuttama lasten kasvun hidastuminen voi olla merkittävä ongelma.

Kliininen käyttö

Tulehdusta parantava säännöllinen inhaloitava glukokortikoidihoito suositetaan yleensä aloitettavaksi astmapotilaalle, jolla astmaoireilu on viikoittaista (kohtauslääkettä tarvitaan joka viikko).

Taulukko 30-3. Inhaloitavien glukokortikoidien haittavaikutuksia.

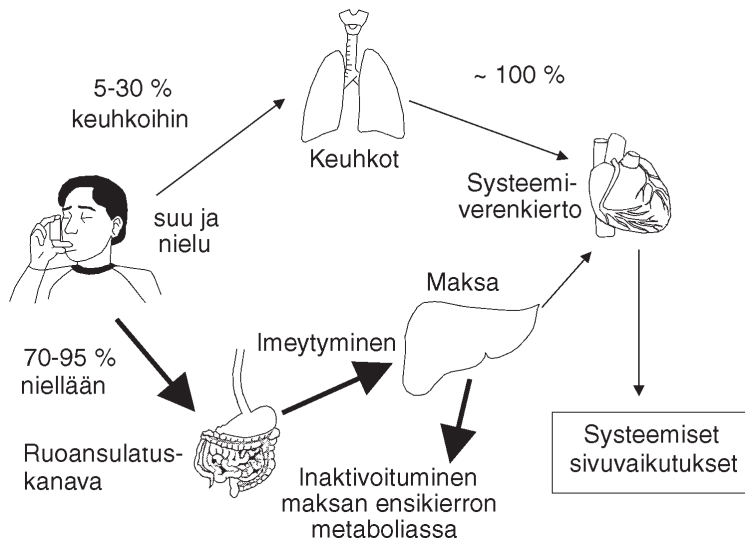
Paikalliset haittavaikutukset

Äänen käheys ja äänen käytön ongelmat
Nielun ja suun hiivainfektiot
Yskä

Epäillyt systeemiset haittavaikutukset

Vaikutukset hypotalamus-hypofyysi-lisämunaaisjärjestelmän toimintaan (oman kortisolintuotannon vähentyminen)
Kaihi ja silmänpainetauti
Ihon oheneminen ja purppura
Lapsilla kasvun hidastuminen
Sokeri ja rasva-aineenvaihdunnan muutokset
Luun ja elimistön kalsiumtasapainon häiriöt, luuston haurastuminen
Psyykkiset vaikutukset
Hormonaaliset vaikutukset

30. Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkeaineet



Kuva 30-3. Inhaloidun steroidiannoksen farmakokinetiikka. Pääosa lääkeaineesta niellään ja se imeytyy maha-suolikanavasta. Nykyisin käytössä olevista inhaloitavista glukokortikoideista pääosa (80–99 %) inaktivoituu maksan alkureitin metaboliassa. Sen sijaan keuhkoihin inhaloitu annos imeytyy lähes täysin systeemisesti ja voi aiheuttaa systeemisiä haittavaikutuksia. Nielun ja suuhun jääneen lääkeaineen määrää voidaan vähentää suun ja nielun huuhTELulla sekä käyttämällä inhalaatioaerosolien yhteydessä tilajatkaita.

Inhaloitavan glukokortikoidin annos määritetään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti. Anto aamuin illoin on useimmiten suositeltavin ratkaisu. Yleensä hoito aloitetaan suuremmalla annoksella, ja oireiden helpottaessa ja tilanteen korjautuessa kullekin potilaalle haetaan pienin mahdollinen lääkeannos, jolla hoitotasapaino säilyy. Säännöllisen hoidon loputtua osalla potilaista oireet palaavat takaisin päivien – viikkojen – muutaman kuukauden kuluessa.

Nykykäsityksen mukaan merkittävää eroa tehossa tai haittavaikutuksissa ei käytössä olevien inhaloitavien glukokortikoidien kesken ole. Sen sijaan annokseen vaikuttava voimakkuus vaihtelee siten, että beklometasonidipropionaatti ja budesonidi ovat suurin piirtein yhtä voimakkaita ja flutikasonia riittää yleensä puolet niiden annoksesta.

Systeemiset glukokortikoidit

Systeemisiä glukokortikoideja käytetään astman tai keuhkohtaumataudin akuuteissa pahenemisvaiheissa suun kautta (prednisoloni 30–60 mg/vrk 5–7 päivän ajan; 1–2 mg/kg/vrk lapsilla) tai vaikeassa astmakohtauksessa laskimoon (metyyliprednisoloni 40–80 mg, lapsilla 2 mg/kg tarvittaessa kuuden tunnin välein). Vaikean astman ylläpito-hoidossa saatetaan tarvita säännöllistä systeemistä glukokortikoidia, jolloin annos on yleensä 5–15 mg päivittäin. Myös metyyliiprednisolonia voidaan ottaa suun kautta jolloin annos on noin 80 % vastaavasta prednisolonin annoksesta (4 mg metyyliiprednisolonia vastaa noin 5 mg:aa prednisolonia). Metyyliiprednisolonin affiniteetti keuhkokuokseen on hieman parempi kuin prednisolonin, mutta muutoin niiden farmakodynaamiset ja -kineettiset ominaisuudet ovat samankaltaiset (puoliintumisaika plasmassa 2,6–3,2 tuntia ja biologinen puoliintumisaika 12–36 tuntia).

Lyhyen, alle 10 vrk kestävästä systeemisenä steroidikuurista voi lopettaa kerralla tai annosta päivittäin pienentäen. Pidempään kestänyt systeeminen steroidihoito pitää lopettaa vähitellen annosta pienentäen. Kuukausia tai vuosia jatkuvalla suurannoksisella (yleensä > 10 mg/vrk) systeemisellä glukokortikoidihoidolla voi olla vaikeita sivuvaikutuksia (ks. luku 42).

- annos

- johdosten erot

Valmisteita

Beclometasonum, beklometasonidipropionaatti (Aerobec®, Beclomet®, Beclonasal®, Beconase Aqua®, Becotide®)
Budenosidum, budesonidi (Budesonid Generics®, Cortivent®, Entocort®, Pulmicort®, Rhinocort®)
Fluticasoni propionas, flutikasonipropionaatti (Flixonase®, Flixtide®, Seretide®)

Kromonit

- *vaikutusmekanismi ja vaikutukset*

Dinatriumkromoglikaatti ja nedokromiili vaikuttavat astmaattiseen tulehdukseen mm. vähentämällä eosinofiilisten ja neutrofiilisten valkosolujen toimintaa (kemotaksis) ja välittäjäaineiden (esim. leukotrieni C₄, histamiini ja useat sytokiinit) vapautumista makrofageista, syöttösoluista tai epiteelisoluista. Kromoglikaatti ja nedokromiili vähentävät myös astmatulehduksessa epiteelivaurion paljastamien tuntohermojen ärtymisestä seuraavaa ns. aksonirefleksiä.
 - *mekanismi*

Kromoglikaatin ja nedokromiilin solutason vaikutusmekanismi on tuntematon, mutta osa vaikutuksista välittyy mahdollisesti erityyppisten kloridikanavien salpauksen kautta. Ne myös vähentävät kalsiumin virtausta soluihin (ks. luku 17).
 - *kliininen vaikutus*

Kromoglikaatin ja nedokromiilin vaikutukset astmassa ovat pääosin hyvin samankaltaiset. Säännöllisesti käytettyinä ne vähentävät astmaan liittyvää bronkiaalista hyperreaktiivisuutta. Ne myös vähentävät allergeenin aiheuttamaa, sekä välitöntä että viivästynyttä, keuhkoputkien supistumista. Kerta-annos kromoglikaattia tai nedokromiilia vähentää myös monien neurogeenisten, kemiallisten tai fysikaalisten tekijöiden aiheuttamaa keuhkoputkien supistumista ja raskuuden aiheuttamaa keuhkoputkien supistumistaipumusta. Sekä soluissa että kliinisesti kromoglikaatti ja nedokromiili ovat yleensä teholtaan glukokortikoideja huonompia.
 - *yhdisteet ja kinetiikka*

Kromoglikaattia ja nedokromiilia annostellaan astman hoidossa joko inhalaatioaerosolina tai jauheena. Inhaloidusta annoksesta 10–20 % kulkeutuu keuhkoihin, jossa siitä imeytyy 5–10 %. Suurin osa inhaloidusta annoksesta niellään.

Sekä kromoglikaatti että nedokromiili imeytyvät keuhkoista melko hitaasti (inhaloidun annoksen puoliintumisaika 1,5–2 tuntia) ja erittyvät pääosin muuttumattomana virtsaan (50–70 %) ja ulosteisiin (30–50 %). Kromoglikaatti ja nedokromiili poistuvat verenkierrosta niin nopeasti, että normaaleista hoitoannoksista ne eivät kumuloidu.
 - *haittavaikutukset*

Kromoglikaatti ja nedokromiili ovat hyvin siedettyjä. Kurkun ärsytys, yskä ja joskus keuhkoputkien supistus ovat kromoglikaatin mahdollisia haittavaikutuksia. Nedokromiilin haittavaikutuksia ovat yskänärsytys, päänsärky, paha maku suussa, pahoinvointi ja oksentelu.
 - *kliininen käyttö*

Kromoglikaatin ja nedokromiilin kliininen teho aikuisten astman hoidossa on melko vaatimaton. Useimmissa tutkimuksissa nedokromiili on todettu hieman kromoglikaattia tehokkaammaksi. Lasten kausiluonteisessa astmassa sekä kouluikäisten alkavan astman hoidossa niillä näyttää olevan parempi teho.
- Kromoglikaatin annostus inhaloiden sekä aikuisilla että lapsilla on 10–20 mg x 4–8 /vrk. Nedokromiilin annostus aikuisilla ja yli kolmevuotiailla lapsilla on inhalaationa 4 mg x 2–4/vrk. Astman hoi-

Valmisteita

Natriumchromoglicat,
natriumkromoglikaatti (Glinor[®],
Lecrolyn[®], Lomudal[®])
Nedocromilum natricum, nedokromiili
(Tilade[®], Tilarin[®], Tilavist[®])

don kromoneilla tulee vaikutusmekanismiin takia olla säännöllistä. Ne eivät merkittävästi auta akuutissa astma-kohtauksessa.

Sekä kromoglikaattia että nedokromiilia käytetään paikallisesti myös allergisen nuhan (nenäsumute) ja silmän sidekalvon (silmatipat) tulehduksen hoidossa.

Keuhkoputkia laajentavat lääkkeineet

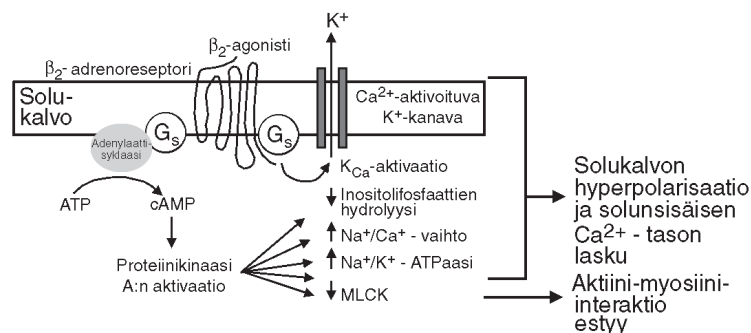
Ohimenevä (astma) ja pysyvä (keuhkohtaumatauti) keuhkoputkien supistus on ahtauttavien keuhkosairauksien tyypillinen piirre ja siitä seuraa niiden tärkein oire hengenahdistus. Ihmisen bronkuspuston sileässä lihaksessa ei ole sympaattista hermotusta, mutta kylläkin β_2 -reseptoreita, jotka välittävät sileän lihaksen löystymistä.

β_2 -sympatomimeetit

Sympatomimeettien vaikutuksia elimistössä on käsitelty luvussa 14. β_2 -agonistit estävät ja laukaisevat hengitysteiden sileän lihaksen supistusta riippumatta sen aiheuttajasta. Astmassa tämä on erityisen merkittävää, koska sileää lihasta supistavat lukuisat eri tekijät (mm. leukotrieenit, histamiini, asetyylikoliini ja bradykiniini). Vaikutusmekanismeja soluissa on esitetty kuvassa 30-4.

Edellä kuvatut mekanismit johtavat sileän lihaksen supistuksen laukeamiseen ilmeisesti siten, että pienten β_2 -agonistipitoisuuksien vaikutus K^+ -kanaviin on keskeinen ja suuremmissa pitoisuuksissa myös muut mekanismit ovat tärkeitä.

β_2 -reseptoreita on hengityselimissä myös muualla kuin sileässä lihaksessa, esimerkiksi epiteelisoluissa, joissa niiden aktivaatio johtaa värekarvatoiminnan parantumiseen ja siten edistää liman poistumista keuhkoista. Toisaalta β_2 -agonistit lisäävät liman eritystä submukoosan limarauhasista.



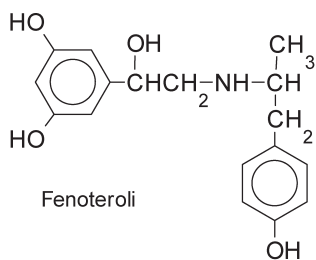
• vaikutusmekanismi ja vaikutukset

o sileä lihas

o epiteeli

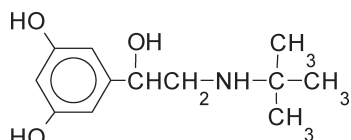
Kuva 30-4. β -agonistien vaikutuksia solussa. Sitoutuessaan reseptoriin β_2 -agonisti aktivoi G_s -proteiinin, joka johtaa adenylylaattisyklaasin aktivaatioon ja toisaalta aktivoi suoraan kalsiumsäädeltyä K^+ -kanavaa (K_{Ca} -tai maksi- K^+ -kanava). Adenylylaattisyklaasin aktivoituminen johtaa syklisen adenosinimonofosfaatin pitoisuuden suurenemiseen. Se puolestaan aktivoi proteiinkininaasi A:n (PKA). PKA:n aktivaatio johtaa puolestaan inositolfosfaattien hydrolyysin vähentymiseen ja Na^+/Ca^{2+} -vaihdon lisääntymiseen, joiden seurauksena solunsisäinen Ca^{2+} -pitoisuus pienenee. PKA stimuloi myös Na^+/K^+ -ATPaasia, aktivoi maksi- K^+ -kanavia ja vähentää myosiinkevytjetjukinaasin (MLCK) aktiivisuutta. Nämä mekanismit johtavat sileän lihaksen relaksoitumiseen, ilmeisesti siten, että β_2 -agonistin pitoisuuden mukaan vaikutus välittyy eri mekanismien kautta.

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkkeaineet



β_2 -reseptorien aktivaatio kolinergisissä hermoissa vähentää asetyylikoliinin vapautumista ja sensorisissa hermoissa neuropeptidien vapautumista. β_2 -agonistit laajentavat keuhkojen verisuonia ja lisäävät veren virtausta keuhkoverenkierrossa. β -reseptoreita on myös tulehdussoluissa, mm. syöttösoluissa, eosinofiilissä granulocyteissa ja lymfocyteissa, joissa β_2 -agonistit *in vitro* -tutkimuksissa vähentävät tulehdusvälittäjäaineiden vapautumista, mutta tämän ilmiön kliininen merkitys on epävarma. β_2 -agonistit vähentävät tulehdusvälittäjäaineiden aiheuttamaa plasman eksudaatiota ja kudosturvotusta ja ovat siinä mielessä "anti-inflammatorisia". Tämä vaikutus on kuitenkin ohimenevä, eivätkä β_2 -agonistit eivätkä merkittävästi vaikuta hengitysteiden liikareaktiivisuuden ja kroonisen astman taustalla olevaan pitkäaikaiseen tulehdusreaktioon.

• yhdisteet



β_2 -sympatomimeetit jaetaan lyhytvaikutteisiin ja pitkävaikutteisiin (taulukko 30-4). Lyhytvaikutteisia ovat fenoteroli, salbutamoli, terbutaliini ja pitkävaikutteisia formoteroli ja salmeteroli. Kemiallisesti salbutamoli on saligeniinijohdos, jota COMT ei inaktivoi (vrt. adrenaliini). Salmeteroli on salbutamolin analogi, jonka sivuketjun typpiatomiin liittyy pitkäketjuinen substituutti.

Erytisesti salmeterolin pitkää vaikutusta on selitetty mutkikkaasti reseptorin ylimääräisellä sitoutumiskohdalla (exosite), josta se toistuvasti voi sitoutua β_2 -reseptorin aktiiviseen kohtaan. Yksinkertaisempi selitys katsoo salmeterolin ja formoterolin melko lipofiilisinä yhdisteinä sitoutuvan epäspesifisesti solukalvoon ja siirtyvän sieltä vähitellen reseptoriin.

Taulukko 30-4. Sympatomimeettien vertailu.

Sympatomimeetti	Vaikutuksen alku (min) (min)	Maksimi-vaikutus	Vaikutuksen kesto (h)	Antotapa I/P/O*	Annostelu inhaloiden ($\mu\text{g}/\text{annos} \times \text{annosta}/\text{vrk}$)	Tärkein käyttötapa
Salbutamoli	1–3	5–30	3–6	I/P/O	100–400 x 1–6	Tarvittaessa käytettävä kohtauslääkitys astmassa
Fenoteroli	1–3	5–15	3–6	I	100–200 x 1–4	Tarvittaessa käytettävä kohtauslääkitys astmassa
Terbutaliini	1–3	5–15	3–6	I/O	250–500 x 1–6	Tarvittaessa käytettävä kohtauslääkitys astmassa
Formoteroli	1–3	5–135	12	I	6–24 x 2	Säännöllisenä lisälääkityksenä keski vaikeassa tai vaikeassa astmassa
Salmeteroli	10–20	60–240	12	I	25–100 x 2	Säännöllisenä lisälääkityksenä keski-vaikeassa tai vaikeassa astmassa tai ainoana lääkkeenä keuhko-ahtauma- taudissa

* I = inhalaatio, P = parenteraalinen, O = oraalinen

30. Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkeaineet

β_2 -agonisteista salbutamoli ja salmeteroli ovat osittaisia agonisteja, kun taas fenoteroli ja formoteroli ovat täysiä agonisteja. Fenoteroli on myös kohtalainen β_1 -reseptorin agonisti.

Sekä lyhyt- että pitkävaikutteisia β_2 -agonisteja kohtaan kehittyvä toistuvan käytön yhteydessä toleranssi, eli niiden aiheuttama bronkodilataatiovaste heikkenee ja lyhenee kestoaltaan. Tämä johtuu solun pinnalla olevien β_2 -reseptorien määrän vähenemisestä reseptorien siirtyessä solukalvolta solun sisälle tai β_2 -reseptoreita koodaavan lähtö-RNA:n määrän vähentyessä.

Säännöllisen hoitavan lääkityksen (inhaloitavat steroidit) käytön yhteydessä säännöllisenkin β_2 -agonistien käytön aiheuttamalla toleranssilla on ilmeisesti vain vähän kliinistä merkitystä. Sen sijaan suurina annoksina ainoana lääkkeenä säännöllisesti käytettyjä β_2 -agonisteja kohtaan kehittynyt toleranssi saattaa johtaa merkittävään vasteen heikkenemiseen, ja se on jopa yhdistetty β_2 -agonistien käytön lisääntymisen yhteydessä havaittuun astmakuolleisuuden lisääntymiseen. Toisaalta toleranssin kehittymisestä on myös hyötyä pitkäaikaisessa hoidossa, kun haittavaikutuksena ilmaantuva kiusallinen vapina vähenee.

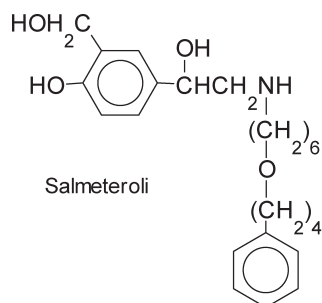
Koska β_2 -reseptoreita on useissa kudoksissa, kuten luustolihasissa, sydämessä ja verisuonten seinämässä, voivat β_2 -agonistit aiheuttaa vapinaa, palpitaatiota ja verenpaineen laskua. Nämä sivuvaikutukset johtavat hoidon keskeyttämiseen vain harvoin. Pahemmat sivuvaikutukset, kuten vakavat sydämen rytmihäiriöt, iskemiat tai sydäninfarkti ovat harvinaisia, joskin mahdollisia. Nämä haitat ovat todennäköisempiä, jos β_2 -agonisteja annetaan suun kautta tai parenteraalisesti. Useimmiten niiltä vältytään, jos lääkeaineet annetaan inhalaationa.

Suuret annokset β_2 -agonisteja voivat myös pienentää plasman K^+ -pitoisuutta ja heikentää diabeetikon sokeritasapainoa. Akuutin astma-kohtauksen hoidossa β_2 -agonistit yleensä suurentavat valtimoveren happiosapainetta parantamalla ventilaatiota ja lisäämällä sydämen minuuttitilavuutta. Kuitenkin verisuonten laajetessa saattaa verenkierto suuntautua huonosti ventiloituille alueille (ventilaatio-perfuusioepäsuhta), ja tämä voi johtaa tilapäiseen valtimoveren happiosapaineen laskuun.

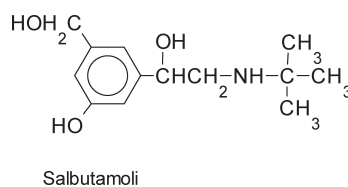
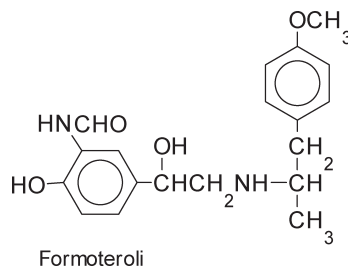
Lyhytvaikutteisia β_2 -sympatomimeettejä (fenoteroli, salbutamoli, terbutaliini; taulukko 30-4) käytetään yleensä tarvittaessa inhalaationa laajentamaan keuhkoputkia astmaoireiden yhteydessä. Lyhytvaikutteisia β_2 -sympatomimeettejä voidaan käyttää astmaoireen ilmetessä riippumatta siitä, aiheuttavatko oireen epäspesifiset tekijät (kylmä, rasitus, pölyt) vai allergeeni tai onko kyseessä yö- tai päiväaikaiset astmaoireet. Lyhytvaikutteisia β_2 -sympatomimeettejä voidaan myös käyttää ehkäisemään esim. rasituksen aiheuttamaa keuhkoputkien supistusta inhaloimalla lääkeannos ennen rasitusta.

Mikäli β_2 -sympatomimeetin tarve on 1–2 annosta tai enemmän viikossa, tulee harkita keuhkoputkien limakalvon tulehdukseen kohdistuvaa säännöllistä hoitoa (inhaloitavat steroidit tai kromonit).

- *toleranssi*



- *haittavaikutukset*



- *kliininen käyttö*

- *lyhytvaikutteiset*

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

o pitkävaikutteiset

Pitkävaikutteisia sympatomimeettejä (formoteroli, salmeteroli; taulukko 30-4) voidaan käyttää säännöllisen kortikosteroidilääkityksen lisänä keskivaikeassa tai vaikeassa astmassa, jossa pelkällä inhalaatiosteroidilääkityksellä ei saavuteta toivottua tulosta. Pitkävaikutteisia sympatomimeettejä ei pidä käyttää astman ainoana lääkahoitona vaan aina yhdessä tulehdusta hoitavan lääkkeen kanssa. Käytössä on myös yhdistelmävalmiste, jossa pitkävaikutteinen sympatomimeetti (salmeteroli) on yhdistetty hoitavaan lääkkeeseen (flutikasoni). Pitkävaikutteisia sympatomimeettejä ei suositella astmassa käytettäväksi tarvittaessa eikä akuutin astman pahenemisvaiheen hoitoon, vaikka formoteroli vaikutuksensa nopean alun vuoksi voi auttaa myös akuutissa astman pahenemisvaiheessa.

Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen FDA (1995) on varoittanut käyttämästä salmeterolia pahenevan astman hoitoon. Salmeteroli on osittainen agonisti, jonka vuoksi on mahdollista, että miehittäessään useimmat β_2 -reseptorit se estää lyhytvaikutteisen β_2 -agonistin tai adrenaliinin keuhkoputkien supistumista laukaisevan vaikutuksen akuutin astmaohtauksen hoidossa. Lisäksi sen vaikutus on hidaskäyttöinen.

o keuhkohtaautuma

Keuhkohtaumataudissa, jossa vallitsevana piirteenä on pysyvä bronkusobstruktio, voidaan lyhytvaikutteisia β_2 -sympatomimeettejä käyttää pahenemisvaiheiden yhteydessä kuten astmassa. Samoin voidaan käyttää lyhyt- tai pitkävaikutteisia sympatomimeettejä avaavana lääkityksenä säännöllisesti ja myös ilman samanaikaista steroidilääkitystä, mikäli sairauteen ei liity astmaa.

Keuhkohtaumataudissa ei β_2 -sympatomimeeteillä useinkaan saada aikaan mitattavaa merkittävän tasoista bronkodilataatiota, mutta potilaat saattavat hyötyä etenkin pitkävaikutteisista β_2 -sympatomimeettilääkityksestä sekä subjektiivisesti että objektiivisesti elämänlaadun ja toimintakyvyn parantumisena.

• urheilijat

Määrätessä β_2 -agonisteja urheilijoille on muistettava, että suun kautta annettuina ne ovat anabolisia. Inhalaationa käytettäessä tämä vaikutus on vähäinen. Kuitenkin myös inhaloitavat β_2 -agonistit saattavat olla kiellettyjen aineiden listalla. Hoitavan lääkärin onkin tarkistettava kulloinkin voimassa oleva kiellettyjen aineiden lista β_2 -agonisteja urheilijoille määrätessään.

Adrenaliini, isoprenaliini, efedriini ja pseudoefedriini

Adrenaliinia annetaan tavallisesti ruiskeina (s.c., i.m. tai i.v.) lähinnä kriisitilanteissa, kuten anafylaktisessa sokissa tai joskus erittäin vaikeassa astman pahenemisvaiheessa (ks. luku 14). Epäselektiivistä β -sympatomimeettiä isoprenaliinia (ks. luku 14) käytettiin aiemmin astman hoidossa, mutta sydänsivuvaikutuksien vuoksi sen käytöstä astman hoidossa on luovuttu. Efedriini vapauttaa noradrenaliinia hermopäätteen varastorakkuloista ja vaikuttaa siten sekä α - että β -reseptoreita stimuloivasti. α -reseptorien stimulaatio johtaa verisuonten supistumiseen ja verenpaineen kohoamiseen. β -reseptorien stimulaatio aiheuttaa sydämen lyöntitiheyden lisääntymisen, lihasvapinaa ja sileän lihaksen relaksaatiota (bronkodilataatio). Efedriini imeytyy hyvin suolistosta ja erittyy valtaosin muuttumatta virtsaan. Efedriinin isomeereistä pseudoefedriini stimuloi vain vähän keskushermostoa, vaikka sillä on efedriinin perifeeriset vaikutukset. Efedriiniä käytetään enää vähän, mm. yhdistelmänä dekstrometorfaanin kanssa yskänlääkkeenä. Pseudoefedriiniä käytetään yhdessä antihistamiinien kanssa nuhalääkkeenä. Tavallisessa astman hoidossa näillä neljällä lääkeaineella ei ole käyttöä.

Valmisteita

Adrenalinum, adrenaliini (Adrenalin[®], EpiPen[®])

Salbutamololum, salbutamoli (Airomir[®], Atrodual[®], Buventol[®], Salbutamol[®], Salbuvent[®], Ventoline[®])

Terbutalinum, terbutaliini (Bricanyl[®])

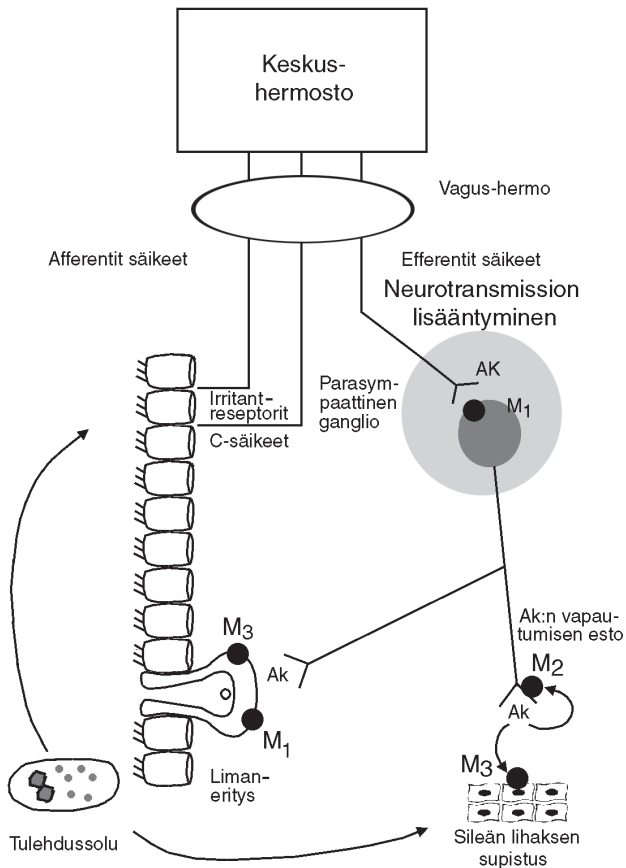
Fenoterolum, fenoteroli (Atrovent comp[®], Berotec[®])

Salmeterolum, salmeteroli (Seretide[®], Serevent[®])

Formeterolum, formoteroli (Foradi[®], Oxis[®])

Ephedrinum, efedriini (Efedrin[®])

30. Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkeaineet



Kuva 30-5. Kolinergisen sileälihaksen supistumisen säätely astmassa. Eri tulehdusvälittäjäaineet ja monet ulkoiset ärsykkeet aktivoivat "irritant"-reseptoreita ja sensorisia C-säikeitä johtaen keskushermoston kautta kulkevan kolinergisen refleksin aktivoitumiseen. Tulehdussolut ja eri välittäjäaineet voivat vaikuttaa myös suoraan ja säädellä sileälihaksen supistumista.

Antikolinergit

Kolinergiset hermot ovat tärkein keuhkoputkien supistusta säätelevä neuraalinen tekijä, ja parasympaattinen hermotus säätelee jossakin määrin keuhkoputkien sileän lihaksen perustosta terveillä. Kolinergisten hermojen vaikutuksia välittävät muskariinireseptorit (Kuva 30-5).

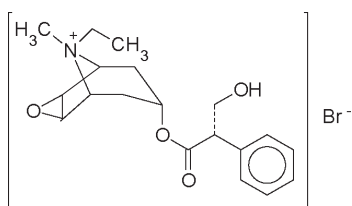
M_1 -reseptoreita on parasympaattisten hermojen ganglioissa, joissa niiden aktivaatio lisää nikotiinireseptorien kautta tapahtuvaa neurotransmissiota. M_2 -reseptoreita on parasympaattisissa postganglionisissa hermopäätteissä, joissa niiden aktivoituminen johtaa asetyylikoliinin vapautumisen vähentymiseen. M_3 -reseptoreita on hengitysteiden sileässä lihaksessa, jossa niiden aktivoituminen johtaa sileän lihaksen supistumiseen. M_1 - ja M_3 -reseptoreita on myös muokosan alaisissa limarauhasissa, joissa niiden aktivaatio johtaa limanerityksen lisääntymiseen.

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

- vaikutusmekanismi ja vaikutukset

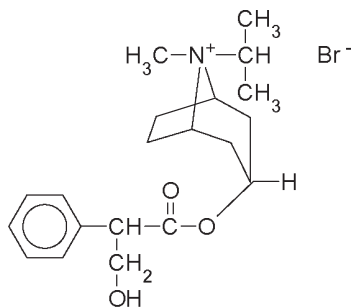
Epäselektiiviset antikolinergiset lääkeaineet, kuten atropiini, ipratropiini ja oksitropiini salpaavat M_1 -, M_2 - ja M_3 -reseptoreita. Antikolinergisten lääkeaineiden tärkein vaikutus hengitysteissä on parasympaattisen, asetyylikoliinivälitteisen bronkusobstruktion laukaiseminen. Ne ovat asetyylikoliinin kilpailevia antagonisteja ja niiden aiheuttama bronkodilataatiovaste riippuu siten asetyylikoliinin pitoisuudesta. Hengitysteissä ne myös vähentävät liman eritystä.

- yhdisteet ja kinetiikka



Oksitropiumbromidi

- haittavaikutukset



Ipratropiumbromidi

- kliininen käyttö

Kliinisessä käytössä olevat antikolinergit ipratropiini ja oksitropiini annostellaan jauhe- tai aerosoli-inhalaationa hengitysteihin. Niiden bronkodilatoiva vaikutus alkaa 3–5 minuutin kuluessa, on maksimissaan 1,5–2 tunnin kuluttua ja kestää 4–6 tuntia. Pitkäaikaisessa hoidossa ei ole havaittu merkittävää toleranssin kehittymistä.

Systeemisesti annettuina ne eivät merkittävästi imeydy systeemiverenkiertoon, eivätkä läpäise veri-aivoestettä. Imeytyminen ruoansulatuskanavasta on vähäistä. Kehitteillä on uusia antimuskariiniyhdisteitä, mm. tiotropiini, joka on pitkävaikutteisempi kuin ipratropiini tai oksitropiini.

Systeemisesti annettuina ipratropiini ja oksitropiini tuottaisivat atropiinin kaltaiset haittavaikutukset keskushermostoperäisiä vaikutuksia lukuun ottamatta.

Ylähengitysteissä, lähinnä nenään annettuna, ipratropiini voi aiheuttaa limakalvojen kuivumista. Antikolinergit nostavat silmänpainetta, mutta oikein inhaloituna eivät yleensä merkittävästi. Haittavaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön ja virtsateihin ovat vähäiset.

Sen sijaan prejunktionaalisten M_2 -reseptorien salpautumisesta ja siten asetyylikoliinin vapautumisen lisääntymisestä johtuva paroksiaalinen keuhkoputkien supistuminen on mahdollinen, joskin harvinainen sivuvaikutus. Tyypillisesti ipratropiini- ja oksitropiinihoitoon liittyvät sivuvaikutukset, kuten suun ja nielun kuivuminen ja karheus tai inhalaation jälkeen ilmaantuva yskä, eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Astmassa tulehdusvälittäjäaineet ja erilaiset muut ärsykkeet aktivoivat sensorisia afferenteja hermopäätteitä (mm. ”irritant”-reseptorit ja C-tyypin hermosäikeet), joka johtaa refleksinomaiseen efferenttien parasympaattisten hermojen kautta välittyvään keuhkoputkien supistumiseen (kuva 30-5). Antikolinergit vähentävät tätä keuhkoputkien sileän lihaksen supistumista. Koska astmassa kuitenkin on mukana useita muita keuhkoputkia supistavia tekijöitä, kuten histamiini, leukotrieenit ja prostaglandiinit, joiden aiheuttamaan keuhkoputkien supistumiseen antikolinergiset lääkeaineet eivät vaikuta, on antikolinergien teho kroonisen astman hoidossa rajallinen.

β_2 -agonistit puolestaan laukaisevat keuhkoputkien supistumista sen aiheuttavasta tekijästä riippumatta. Akuutin astmaohtauksen hoidossa käytetään useimmiten antikolinergin ja β_2 -sympatomi-

Valmisteita

Ipratropii bromidum, ipratropiumbromidi (Atrodual®, Atrovent®)
Oxitropii bromidum, oksitropiumbromidi (Ventox®)

30. Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkeaineet

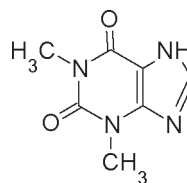
meetin yhdistelmää, joka on tehokkaampi kuin kumpikaan yksinään.

Keuhkohtaumataudissa keuhkoputkien supistuksen ilmeisesti hallitseva palautuva osa on vagaalinen kolinerginen supistus. Keuhkohtaumataudissa antikolinergit vähentävät keuhkoputkien supistusta yhtä tehokkaasti tai jopa tehokkaammin kuin β_2 -sympatomimeetit. Lisäksi antikolinergit vähentävät limaneritystä ja soveltuvat siten useimmille keuhkohtaumatautipotilaille β_2 -agonisteja paremmin.

Aikuisille ipratropiinin suositeltu hoitoannos on 40 μg x 3–6/vrk ja oksitropiinin 200 μg x 3/vrk.

Teofylliini

Kofeiini, teofylliini ja teobromiini ovat puriiniemäksiä, joita on vaihtelevia määriä mm. teessä, kahvissa ja kaakaossa. Teofylliini on ollut kauan merkittävä lääke astman hoidossa, ja sitä käytetään edelleen jonkin verran.



Teofylliini

Vaikutusmekanismi ja vaikutukset

Kaikki metyyliksantiinit stimuloivat keskushermostoa, sydäntä ja luustolihasta, relaksoivat sileää lihasta ja parantavat virtsaneritystä. Metyyliksantiineista teofylliini relaksoi voimakkaimmin keuhkoputkien sileää lihasta.

Tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta mahdollisina mekanismeina on pidetty: a) adenosiniinireseptorin salpausta, b) fosfodiesteraasien estoa, mikä johtaa syklisten nukleotidien, erityisesti syklisten AMP:n pitoisuuden nousuun, c) solunsisäisen vapaan kalsiumin pitoisuuden säätelyä, d) solukalvon hyperpolarisaatiota ja e) kalsiumpitoisuuden nousun lihaksen supistumista aiheuttavan vaikutuksen estymistä. Näistä adenosiniinireseptorin salpaamista pidetään kliinisten vaikutusten kannalta merkittävimpänä.

Teofylliini myös lisää pallealihaksen supistuvuutta, joka selittää ventilaation parantumista ja hengenahdistuksen vähenemistä erityisesti keuhkohtaumatautipotilailla. Teofylliinillä on myös anti-inflammatorista vaikutusta astmaatikon hengitysteissä, mm. eosinofiilisten granulosityttien määrä vähenee ja lymfosyyttialuokkien ja erilaisten sytokiinien suhteissa tapahtuu muutoksia.

Teofylliinin diureettinen vaikutus muistuttaa tiatsididiureettien vaikutusta, mutta tarkka vaikutusmekanismi on epäselvä ja kliininen merkitys vähäinen.

Yhdisteet ja kinetiikka

Teofylliinistä (1,3-metyyliksantiini) on kehitetty useita suoloja ja muita johdoksia (mm. aminofylliini, teofyllamiini) sekä teofylliiniä hitaasti luovuttavia tablettimuotoja. Teofylliini annetaan suun kautta ja se imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta. Ruoka hidastaa imeytymistä, mutta ei vähennä sitä.

Teofylliinistä sitoutuu seerumin proteiineihin noin 60 %, mutta vähemmän teofylliinipitoisuuden suurentuessa ja maksakirroosin yhteydessä. Teofylliini eliminoituu lähinnä metaboloitumalla väli-vaiheiden kautta 1,3-dimetyylivirtsahapoksi. Teofylliinin puoliintumisaika vaihtelee suuresti ja on lyhyempi lapsilla (n. 3,5 h) kuin aikuisilla (n. 8–9 h). Yksilöittäin puoliintumisaika voi kuitenkin vaihdella jopa nelinkertaisesti. Sydämen vajaatoiminta, maksavauriot ja eräät lääkkeet, mm. simetidiini ja erytromysiini, hidastavat teofylliinin eliminoitumista merkittävästi. Fenytoiini, barbituraatit, rifampisiini, ehkäisytabletit ja tupakointi puolestaan lisäävät teofylliinin puhdistumaa.

Haittavaikutukset

- *maha*
- *keskushermosto*

Teofylliini ja vielä voimakkaammin kofeiini lisää mahahapon eristystä, ja teofylliinin tärkeimpiä haittavaikutuksia onkin mahaärsytys. Teofylliini ja kofeiini ovat keskushermostostimulantteja. Pieninä annoksina ne parantavat vireystilaa. Annoksen kasvaessa ilmaantuu liiallisen keskushermostoaktivaation oireita kuten hermostuneisuutta, tuskaisuutta, levottomuutta, unettomuutta, tärinää ja tuntoaistimusten voimistumista. Vielä suuremmat annokset johtavat paikallisiin tai yleistyneisiin kouristuksiin.

- *verenkierto*
- Teofylliinipitoisuuden ollessa hoitoalueella saattaa ilmaantua pahoinvointia ja oksentelua, joka ainakin osittain lienee keskushermostovälitteistä.

Teofylliini lisää sydämen supistusvoimaa ja joskus myös lyöntitiheyttä. Näistä johtuen suoneen annetun teofylliini-infuusion jälkeen nähdään usein selvä nousu sydämen minuuttitilavuudessa. Teofylliini laajentaa verisuonia, joka johtaa verenkierron vastuksen vähenemiseen ja useimpien elimien verenkierto paranee. Kuitenkaan verenpaine ei yleensä merkittävästi muutu. Aivoverenkierto voi kuitenkin heikentyä perifeeristen kudosten verenkierron lisääntyessä ("blood steal"). Suurempina pitoisuuksina sekä kofeiini että teofylliini aiheuttavat takykardian ja mahdollisesti muita rytmihäiriöitä. Jos laskimoon ruiskutettaessa suositeltu ruiskutusnopeus ylitetään, voi seurauksena olla merkittäviä toksisia keskushermoston tai sydän- ja verenkiertoperäisiä oireita.

Kliininen käyttö

Teofylliiniä käytetään edelleen sekä astman että keuhkoastman hoidossa, joskin uudemmat astmalääkkeet, kuten inhaloitavat steroidit ja pitkävaikutteiset sympatomimeetit, ovat merkittävästi vähentäneet sen käyttöä. Sitä käytetään useimmiten lisälääkityksenä keskivaikeassa tai vaikeassa astmassa ja ainoana astmalääkkeenä ainoastaan erityistilanteissa.

Suurehkojen teofylliiniannosten toksisuuden takia seerumin lääkeainepitoisuuksia on syytä seurata. Terapeuttiseksi seerumin teofylliiniipitoisuudeksi on perinteisesti katsottu 10–20 mg/l. Teofylliinillä ei ole selvää turvamarginaalia terapeuttisten ja toksisten pitoisuuksien välissä.

Tablettihoidossa tasaiseen hoitoalueen pitoisuuteen seerumissa päästään parhaiten käyttämällä teofylliiniä hitaasti luovuttavia depot-valmisteita annettuna 1–2 kertaa päivässä. Äskettäin on saatu viitettä siitä että pienten teofylliiniannosten käyttäminen (seerumin teofylliiniipitoisuus 5–10 mg/l) saattaa lisätä merkittävästi inhaloitavan steroidilääkityksen tehoa astman hoidossa ja sallia steroidiannoksen pienentämisen.

Teofylliiniä voidaan käyttää lisälääkkeenä akuutin astma-kohtauksen hoidossa suoneen annettuna (”astmatippa”).

Valmisteita

Teophyllum, teofylliini (Euphyllin[®], Nuelin[®], Retafyllin[®], Theo-Dur[®], Theofol[®], Theophyllaminum[®])
Aminophyllum, aminofylliini (Aminocont[®])

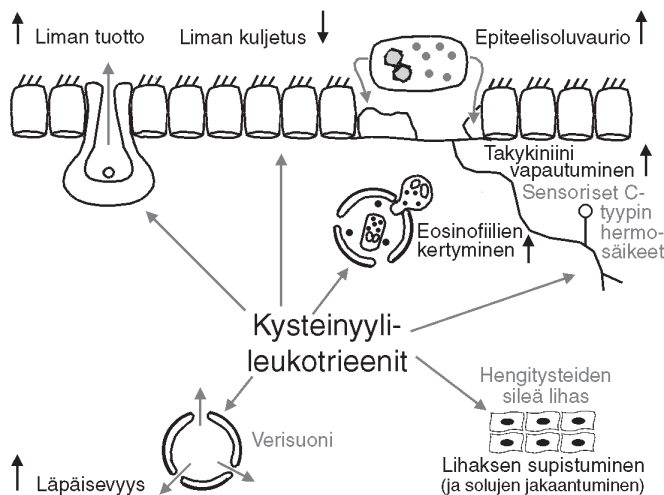
Leukotrieni reseptorien salpaajat

Kun immuunikompleksit tai antigeenit aktivoivat tulehdus- tai kudossolun, fosfolipaasi A₂-entsyymi vapauttaa solun tumakalvoista arakidonihappoa. Syklo-oksigenaasientsyymi (COX) metaboloii sen edelleen prostanoideiksi tai 5-lipoksigenaasientsyymi (5-LO) leukotrieneiksi (ks. luku 19).

Aktivituessaan 5-LO siirtyy tumakalvolle, johon se ankkuroituu kompleksina 5-lipoksigenaasientsyymiä aktivoivan proteiinin (FLAP) kanssa. Tämän jälkeen aktiivinen 5-LO metaboloii arakidonihapon leukotrieni A₄:ksi (LTA₄). LTA₄ muuttuu edelleen solun ulkoiseen tilaan vapautuviksi leukotrieneiksi B₄ tai C₄. Peptidaasit metaboloivat LTC₄:n muiksi kysteinyylileukotrieneiksi (LTD₄ ja LTE₄). Leukotrienejä C₄, D₄ ja E₄ kutsutaan kysteinyylileukotrieneiksi niiden sisältämän kysteinyyliryhmän vuoksi. Niitä tuottavat hengitysteissä pääasiassa eosinofiiliset granulosyytit, syöttösolut ja makrofagit.

Kysteinyylileukotrieenit supistavat hengitysteiden sileää lihasta noin tuhat kertaa voimakkaammin kuin histamiini tai metakoliini. Kysteinyylileukotrieenien vaikutukset hengitysteiden sileään lihakseen välittyvät pääosin kysteinyylileukotrieni reseptorin 1 (CysLT₁) kautta, kun taas tyypin 2 reseptori ilmeisesti välittää kysteinyylileukotrieenien aiheuttamaa verisuonten supistumista.

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 30-6. Kysteinyylileukotrieenien vaikutuksia keuhkoissa. Montelukasti ja tsafirlukasti, jotka toimivat CysLT₁-reseptorin salpaajina, estävät näitä reaktioita.

Kysteinyylileukotrieenit eivät pelkästään supista hengitysteiden sileää lihasta, vaan ne aiheuttavat eosinofiilien kertymistä ja aktivoitumista keuhkokudoksessa (kuva 30-6). Eläinkokeiden perusteella on myös esitetty, että kysteinyylileukotrieenit lisäävät hengitysteiden sileän lihaksen solujen jakautumista, lisäävät liman tuotantoa, heikentäisivät värekarvatoimintaa ja huonontaisivat siten liman kulkeutumista.

Koe-eläintutkimuksissa kysteinyylileukotrieenien on havaittu myös herkistävän C-tyypin hermosäikeitä, lisäävän takykiniinien vapautumista ja lisäävän verisuonien läpäisevyyttä (kuva 30-6).

Yhdisteet ja kinetiikka

- *montelukasti*
- *tsafirlukasti*

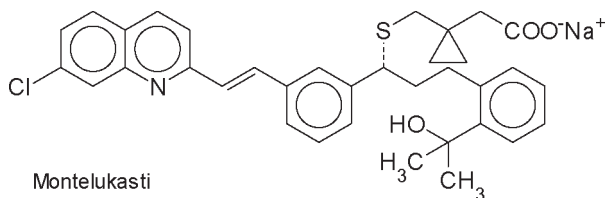
Käytössä on kaksi selektiivistä CysLT₁-reseptorin salpaajaa montelukasti ja tsafirlukasti. Molempia annetaan suun kautta. Ne imeytyvät hyvin, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin kolmessa tunnissa. Ruoka vähentää tsafirlukastin imeytymistä noin 40 %. Tsafirlukastia annetaan suositusten mukaan kahdesti ja montelukastia kerran vuorokaudessa. Montelukastin puoliintumisaika on lyhyempi (n. 5 h) kuin tsafirlukastin (n. 10 h).

- *metabolia*
- *interaktiot*

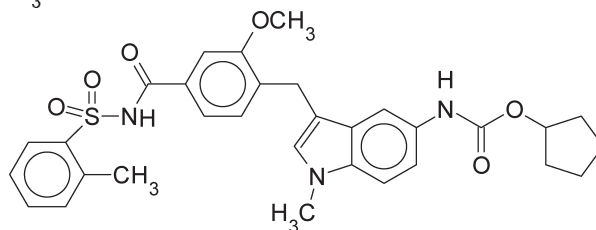
Sekä montelukasti että tsafirlukasti metaboloituvat maksassa useiksi johdoksiksi ja ne erittyvät pääosin ulosteisiin.

Tsafirlukastin on raportoitu hidastavan varfariinin puhdistumaa ja pidentävän protrombiiniaikaa, mahdollisesti sytokromi P450:n CYP2C9-isoentsyymien kautta tapahtuvan metabolian vuoksi. Samanaikainen teofylliinin ja erytromysiinin käyttö pienentävät tsafirlukastin plasmapitoisuuksia 30–40 %, kun taas asetyylisalisyylihappo

30. Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkeaineet



Montelukasti



Tsafirlukasti

lisää sitä noin 45 %. Tsafirlukasti ei vaikuta teofylliinin pitoisuuksiin.

Montelukastin pitoisuudet plasmassa ovat n. 40 % pienemmät potilailla, joilla on samanaikainen fenobarbitaalihoito. Tämän vuoksi entsyymi-induktorien (fenytoini, rifampisiini, fenobarbitaali) käyttäjien montelukastin annostelussa tulee noudattaa huolellisuutta.

Haittavaikutukset

Montelukastin ja tsafirlukastin tyypillisiä sivuvaikutuksia ovat päänsärky ja nielutulehdus, joita lumevalmisteen käyttäjillä esiintyy kuitenkin lähes yhtä usein.

Sekä montelukastin että tsafirlukastin käytön yhteydessä on raportoitu muutamia tapauksia harvinaista eosinofiilista vaskuliittia, Churg-Straussin oireyhtymää. Nämä tapaukset ilmaantuivat vaikeata astmaa sairastaville potilaille, joilta suun kautta annettu kortikosteroidihoito lopetettiin CysLT₁-salpaajan käytön yhteydessä. Kyseessä saattaa kuitenkin olla väärin astmaksi diagnosoitu Churg-Straussin oireyhtymä, joka kortisonilääkityksen loputtua aktivoitui.

Kliininen käyttö

Tällä hetkellä CysLT₁-reseptorien salpaajien tärkein käyttöaihe ovat keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista astmaa sairastavat potilaat, joille inhaloitava steroidilääkitys ei riitä ja lisälääkitys on tarpeen.

Asetyylisalisyylihappo (ASA) ja muut tulehduskipulääkkeet vähentävät arakidonihaposta syklo-oksigenaasiteitse syntyvien prostanoidien tuotantoa. ASA-herkillä astmaatikoida leukotrieenien tuotanto lisääntyy ASA-altistuksen yhteydessä. Tämän arvellaan johtuvan arakidonihapon metabolian siirtymisestä 5-lipoksigenaasitielle. Siten asetyylisalisyylihapolle yliherkät astmapotilaat saattavat hyötyä CysLT₁-reseptorin salpaajalääkityksestä.

Kliinisissä tutkimuksissa leukotrieenireseptorien salpaajat ovat olleet melko tehokkaita myös rasisustastman hoidossa. Tätä kirjoitettaessa ei vallitse yksimielisyyttä siitä,

Valmisteita

Montelukastum, montelukasti (Singular[®])

Zafirlukastum, tsafirlukasti (Accolate[®])

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkkeineet

kenelle ja milloin CysLT₁-reseptorin salpaajia tulisi käyttää. CysLT₁-reseptorin salpaaja ei kuitenkaan ole riittävä akuutin astma-kohtauksen hoito.

Vaikutusmekanismi huomioon ottaen ei myöskään ole odotettavissa, että CysLT₁-reseptorin salpaajista olisi merkittävää hyötyä keuhkoastmataudin hoidossa.

Inhalaatiolääkkeiden annostelu

Lääkkeiden inhaloimisella keuhkoihin on useita selviä etuja muihin antomuotoihin nähden keuhkosairauksien hoidossa. Lääkeaine levitetään suoraan kohdekudoksen pinnalle (bronkusepiteeli), lääkeainepartikkelit leviävät laajalle alueelle ja pintakontakti kohdekudoksen kanssa tarjoaa edulliset olosuhteet lääkeaineen diffundoitumiselle kudokseen. Myös annos voidaan pitää pienenä ja siten systeemiset haittavaikutukset ovat selvästi vähäisemmät ja lääkeannoksen vaikutus alkaa nopeasti ja kestää melko pitkään.

- *partikkelikoko*

Inhalaatioiden onnistuminen edellyttää inhalaatiotekniikan toimimista ja sopivan kokoisia lääkeainepartikkeleita. Aerosolimuotoisen lääkeaineen hiukkasten optimaalinen koko suotuisan keuhkodepositioinnin kannalta on 2–5 µm. Sitä suuremmat hiukkaset jäävät yleensä ylähengitysteihin ja pienemmät pysyvät sumuna ilmassa ja hengitetään takaisin ulos.

- *aerosolit*

Inhalaatiohoidossa käytettävät vaihtoehdot ovat inhalaatioaerosolit annettuina joko suoraan tai tilajatkkeen kautta, jauheinhalaattorit ja lääkeaineen nebulisointi. Useimmista inhalaatioaerosoleista keuhkoihin kulkeutuu vain noin 5–15 % lääkeaineesta ja nieluun ja ylähengitysteihin jää noin 80 % lääkeaineesta (kuva 30-3). Tämänkin tasoisen keuhkodepositioinnin saavuttaminen vaatii potilaalta hyvää koordinaatiota sisäänhengityksen ja lääkesumuttimen laukaisemisen välillä.

Käyttämällä joko muovista tai metallista tilajatketta voidaan lääkeaine annostella tilajatkeseen, josta se voidaan yhdellä tai useammalla hengenvedolla inhaloida keuhkoihin tarvitsematta sisäänhengityksen ja lääkesumuttimen laukaisemisen tarkkaa koordinaatiota. Tilajatkkeen avulla inhaloiden lääkeaineen keuhkodepositio on useimmiten 10–30 %.

- *jauheinhalaattorit*

Inhalaatioaerosolien käyttö on vähentynyt ja suuntaus jatkuu, koska ponneaineena käytetyt kloorifluorihiihivedyt (CFC) heikentävät ilmakehän otsonikerrosta ja Euroopan Yhteisöjen (EU) komissio on päättänyt niistä luopumisesta asteittain vuoteen 2002 mennessä. Korvaavana ponneaineena on käyttöön tullut vetyfluorihiihivetyjä (HFC), joista eräillä, laiteuudistusten ohella, on kyetty myös merkittävästi parantamaan lääkeaineen keuhkodepositiota jopa tasolle 50–60 %.

Toinen nopeasti kehittyvä ja yleistyvä vaihtoehto inhalaatiolääkitykseen ovat jauheinhalaattorit. Saatavilla on useita erilaisia jauheinhalaattoreita, joissa lääkeaine on mikrokiteinä joko pakattuina yksittäisiin annoksiin tai suuremmissa lääkeainesäiliöissä. Kun jauheinhalaattori aktivoidaan, yksittäispakatun lääkeannoksen kuori rikkoutuu tai säiliöstä vapautuu tunnettu määrä lääkeainetta virtauskanavaan. Sisäänhengityksen mukana lääkeainepartikkelit lähtevät liikkeelle ja kulkeutuvat keuhkoihin. Sisäänhengityksen voimakkuus vaikuttaa lääkeaineen liikkeelle lähtemiseen ja keuhkodepositioon, joka vaihtelee laitteen ja potilaan mukaan välillä 10–30(–40) %.

Jauheinhalaattorin etuna inhalaatioaerosoliin verrattuna on yksinkertaisempi käyttö siten, että tarvetta sisäänhengityksen ja lääkeannostelimen aktivoimisen tarkkaan koordinaatioon ei ole.

- *sumuttimet*

Nebulisaatiolla tarkoitetaan nestemäisen lääkeaineen saattamista aerosolimuotoon joko käyttäen paineilmaa tai ultraääntä. Syntynyt lääke-aerosoli ohjataan sisäänhengitysilman sekaan. Yhdellä sisäänhengityksellä inhaloitu lääkeannos on pieni ja yleensä nebulisaattorista lääkeannosta inhaloidaan toistuvasti 5–10 minuutin ajan. Nebulisaattorit ovat suosittuja lähinnä astman ja keuhkoastmataudin akuuttihoitossa. Potilaalle lääkeannoksen inhalaatio on helppoa ja onnistuu pienelläkin sisäänhengitysvirtauksella. Keuhkodepositio on yleensä noin 10–15 %, suurin osa lääkeaineesta jää laitteeseen tai palaa ulkoilmaan uloshengityksen mukana. Toistaiseksi laitteiden monimutkaisuus ja kalleus on rajoittanut niiden yleistymistä kotikäytössä.

30. Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkeaineet

Yskänlääkkeet

Yskärefleksi on elimistön suojamekanismi, jonka tarkoituksena on poistaa hengitysteihin kertyvät eritteet ja vierasaineet. Normaalisti keuhkoputkien limakalvon värekarvaepiteeli kuljettaa niitä nielua kohden, mutta yskä nopeuttaa tätä toimintaa.

Yskän mekaniikassa voidaan erottaa nopea, voimakas sisäänhengitysvaihe, jonka jälkeen kurkunpää ja äänihuulet sulkeutuvat. Rintakehän sisäinen paine kohoaa rintakehän lihasten ja keuhkoputkien supistuessa sekä vatsalihasten ja pallean jännityksessä. Kurkunpään avautuessa uloshengitys purkautuu kovalla paineella.

”Yskäreseptoreita” on koko keuhkojen alueella, mutta runsaimmin niitä on nielussa, henkitorven takaseinämässä, ja pääbronkusten haarautumiskohdassa. Ärsytys voi lähteä myös muualta keuhkoista, keuhkopussista, palleasta tai rintakehän ulkopuolelta kuten korvasta tai poskiontelosta. ”Yskäreseptoreilla” tarkoitetaan välittömästi limakalvon alla sijaitsevia myeliinittömiä hermopäätteitä, joista osa reagoi pääosin mekaaniseen ja osa kemialliseen ärsytykseen. Laukaisevia tekijöitä ovat tulehdusprosessit, mekaaninen ärsytys sekä lämpötilan vaihtelut ja paineen muutokset. Sitä, miten lima ja tulehdus aktivoivat yskäreseptoreja, ei tiedetä; perinteisillä neurovälittäjillä saattaa olla epäsuora ärsyttävä vaikutus. Afferentit säikeet kulkevat keskushermostoon pääosin *nervus vaguksen* mukana. ”Yskäkeskuksen” katsotaan sijaitsevan ydinjatkoksessa.

Yskä ei ole itsenäinen sairaus, vaan se on yleensä oire taustalla olevasta sairaudesta. Akuutti yskä (< 3 viikkoa) johtuu yleensä virusinfektioon liittyvästä flunssasta tai sen seurannaisesta (esim. keuhkokuume), mutta voi olla myös oire vakavammasta äkillisestä sairaudesta (mm. sydämen vajaatoiminta, keuhkoembolia tai sydämen rytmihäiriö). Krooninen (> 3 viikkoa) yskä tupakoimattomilla henkilöillä johtuu useimmiten liman valumisesta nieluun nuhan tai poskiontelotulehduksen yhteydessä (ns. post-nasal drip), astmasta tai gastroesophagealisesta refluksista. Tupakoitsijoilla yskä on tyypillinen kroonisen keuhkoputken tulehduksen oire. Yskän syyn löytyessä pitää hoito kohdistaa yskän aiheuttajaan.

Yskän lääkehoito on joko a) antitussiivista, jolla pyritään yskän hillitsemiseen tai poistamiseen, tai b) protussiivista, jolla pyritään saamaan yskiminen tehokkaammaksi lähinnä tehostamalla liman irtoamista.

Antitussiivista yskän hoitoa käytetään, kun yskä ei hyödytä elimistöä esim. poistamalla eritteitä keuhkoputkista. Epäspesifinen antitussiivinen hoito on aiheellinen, kun spesifistä syytä yskään ei löydy (esim. flunssaa liittyvä ärsytysyskä) tai hoitoa siihen ei ole (esim. keuhkosityöpä, jota ei voida leikata). Vaikka lukuisia erilaisia yskärefleksiä hillitseviä valmisteita on saatavilla, vain muutaman lääkeaineen tehosta näyttö on kiistaton.

Protussiivinen yskän hoito on tarpeen silloin, kun yskä on hyödyllinen mekanismi esimerkiksi eritteiden poistamiseksi tehokkaammin keuhkoista. Liman irtoamista voidaan edistää joko lisäämällä liman eritystä (ekspektorantit) tai vaikuttamalla liman koostumukseen (mukolyytit).

Varsinaisten yskänlääkkeiden lisäksi mm. antikolinergit voivat vähentää liman eritystä ja sympatomimeetit parantaa värekarvatoimintaa, ja erityistilanteissa niistä voi olla hyötyä yskän hoidossa.

- *yskän mekanismi*

- *laukaisevat tekijät*

- *lääkehoidon tavoitteet*

- *antitussiivinen*

- *protussiivinen*

Yskänhillitsijät (antitussiivit)

Yskää hillitsevät, antitussiiviset aineet heikentävät yskärefleksin käynnistymistä tai lamaavat refleksikaarta eri kohdissa. Tärkein vaikutuskohta on keskushermosto, jossa useat aineet – ennen muuta opioidit – lamaavat yskäkeskusta. Perifeerisiä afferentteja hermo-päätteitä on mahdollista lamata esim. puuduttamalla, ja näin tehdäänkin erilaisten keuhkoputkistoon kohdistuvien toimenpiteiden yhteydessä. Käytettävissä ei ole aineita, jotka systeemisesti annettuina selektiivisesti puuduttaisivat perifeerisiä yskäreseptoreita.

Kodeiini

Kodeiini (metyylimorfiini) ja muut euforisoivat analgeetit lamaavat yskärefleksin sentraalista osaa (yskäkeskus) pienempinä annoksina, kuin mitä tarvitaan kivun lievittämiseen. Isompina annoksina ne lamaavat hengitystä, mutta yskää voidaan hillitä ilman mainittavaa hengityslamaa.

Kodeiinilla saadaan selvä antitussiivinen vaikutus 15–30 mg:n annoksilla ja toisaalta 50 mg ei vielä aiheuta merkittävää hengityslamaa. Kodeiini muuttaa yskän luonnetta siten, että vaikutus tuntuu subjektiivisesti edulliselta, vaikka objektiivisesti yskimistä esiintyykin. Kodeiini myös vähentää rauhaseritystä ja lamaa alahengitysteiden värekarvaepiteeliä.

Suun kautta otettuna kodeiini imeytyy täydellisesti ja maksimaalinen plasmapitoisuus saavutetaan noin tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika on 2–4 tuntia. Pääosin kodeiini erittyy virtsaan inaktiivisina metaboliitteina tai morfiiniksi demetyloituna (10–20 %).

- *etyylimorfiini*

Myös etyylimorfiinia käytetään yskänlääkkeissä. Suun kautta otettaessa siitä imeytyy 50–90 % ja maksimaalinen plasmapitoisuus saavutetaan noin tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika on 2 tuntia ja etyylimorfiini metaboloituu pääosin etyylimorfiini-6-glukuronidiksi (30–50 %), morfiiniksi (3–15 %) ja noretyylimorfiiniksi ja erittyy virtsaan (n. 70 %).

- *haitat*

Kodeiinin ja etyylimorfiinin haittavaikutukset ovat opiaateille tyypilliset ummetus, pahoinvointi, sedaatio ja suuria annoksia käytettäessä myös hengityslama. Myös sappirakon toiminnanhäiriöt ja riippuvuuden kehittyminen ovat mahdollisia.

Dekstrometorfaani

Dekstrometorfaani on kodeiinia vastaava morfinaanin johdoksen (+)-enantiomeeri. Se hillitsee yskää vähentämällä ydinjatkoksen yskäkeskuksen herkkyyttä afferenttien hermojen tuomalle ärsytykselle. Se ei aiheuta analgesiaa tai euforiaa, eikä aiheuta hengityksen lamaantumista tai lamaa värekarvatoimintaa ja on siten hyvä vaihto-

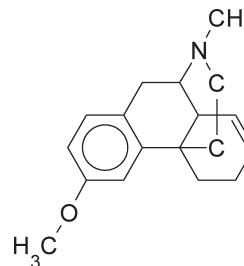
Valmisteita

Dextrometorphanum, deksstrometorfaani (Lagun[®], Redol comp[®], Resilar[®], Sir. Ephedrin[®])
Clobutinolum, klobutinoli (Silomat[®])
Pentoxyverinum, pentoksiveriini (Toclase[®])

30. Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkeaineet

ehto kodeiinille. Myös riippuvuusongelma on vähäinen. Se on kuitenkin lievästi sedatiivinen ja voi aiheuttaa pahoinvointia ja huimausta. Dekstrometorfaanin antitussiivinen annos on 20–30 mg, ja sen vaikutus kestää useita tunteja.

Dekstrometorfaani imeytyy melko nopeasti (t_{\max} noin 2,5 h), mutta alkureitin metabolia pienentää hyötyosuutta. Eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia. Dekstrometorfaani demetyloituu osittain dekstrorfaaniksi, joka on kanta-ainettaan vahvempi antitussiivi.



Dekstrometorfaani

Muita antitussiivisia lääkeaineita

Folkodiinia, klobutinolia, noskapiinia ja pentoksiveriiniä käytetään yskänlääkkeissä antitussiiveina, mutta luotettavaa näyttöä niiden tehosta ei ole.

Ekspektorantit ja mukolyytit

Hengitysteiden limakerrosta säädelään aktiivisesti ja se osallistuu mm. hengitysteiden kostuttamiseen, vierasesinepartikkelien poistamiseen, mikrobien vastaiseen puolustukseen ja toimii mm. ionien filtraation ja diffuusion esteenä.

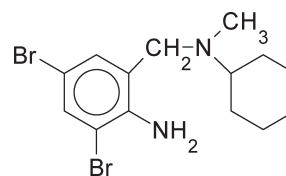
Ysköslima ei ole yhtenäistä. Värittömässä mukoidisessa limassa on erilaisia bakterisidisia tai bakteriostaattisia proteiineja, muisiineja (suurikokoisia glykoproteiineja), lipidejä, ioneja ja vettä (90–95 %). Purulentissa infektioysköksessä on näiden lisäksi soluja ja solujen hajoamisesta peräisin olevaa materiaalia.

Liman toiminnallisiin ominaisuuksiin vaikuttavat mm. sen viskoosisuus, elastisuus, tarttuvuus ja pintajännitys. Liman vähäinen viskoosisuus helpottaa sen poistumista. Jos ysköksen elastisuus on vähäinen, sen yskiminen on helpompaa, mutta vastaavasti liman kulkeutuminen värekarvojen avulla huononee. Optimaalisesti liikkuva lima onkin kompromissi eri ominaisuuksien kesken. Hengitysteiden eritteiden musiinit sisältävät disulfididoksia, jotka vaikuttavat liman viskositeettiin ja geeliytymiseen.

Mukolyytit ovat aineita, jotka sisältävät vapaan sulfhydryyliryhmän, joka voi pilkkoa disulfididoksia ja vähentää siten liman viskositeettia ja helpottaa liman kulkeutumista. Toinen ryhmä liman viskositeettiin vaikuttavia lääkeaineita ovat ns. mukoregulaattorit, jotka eivät sisällä vapaata sulfhydryyliryhmiä mutta jotka hajottavat limaa muilla keinoin ja vähentävät sen viskoosisuutta.

Kliininen käyttö

Kliinisesti mukolyyteistä voi joskus olla apua astman tai keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheen hoidossa. Rutiininomaisesta



Bromiheksiini

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

- *bromiheksiini*

käytöstä ei ole osoitettu merkittävää hyötyä, eikä niitä myöskään suositella pitkäaikaiseen käyttöön.

Bromiheksiini on *Adhatoda vasica nees* -kasvista saatavan vasiini-alkaloidin johdos. Eläinkokeissa se lisää liman erittymistä mutta vähentää bronkusliman viskositeettia ja elastisuutta. Bromiheksiinin vaikutus kohdistuu submukoosan erittäviin limarauhasiin.

- *kinetiikka*

Bromiheksiini imeytyy suolistosta hyvin. Keuhkohtaumatauti-potilailla bromiheksiinin on todettu vähentävän yskösten määrää, muuttavan yskösten koostumusta ja helpottavan yskimistä.

- *haitat*

Bromiheksiinin annos on normaalisti 8–16 mg x 3/vrk. Usein merkittävä teho saadaan 3–5 vuorokauden kuluessa hoidon alusta. Bromiheksiini lisää myös amoksisilliinin ja erytromysiinin penetraatiota ysköslimaan. Sivuvaikutuksina esiintyy lähinnä pahoinvointia ja oksentelua. Myös tarpeeton limanerityksen lisääntyminen voi olla haitta.

- *N-asetyylikysteiniini*

Useat kysteiniin johdokset vaikuttavat mukolyttisesti inhalaationa annettuna. N-asetyylikysteiniini on inhaloituna vaikutukseltaan varsin voimakas ja keuhkoputkien limakalvoa ärsyttävä.

Suun kautta annettuna (200 mg x 3/vrk) sillä on edullinen vaikutus kroonisen bronkiitin limaisuusongelmissa, ja se vähentää liman määrää, tiheyttä ja purulenssia, helpottaa yskimistä ja vähentää yskän vaikeusastetta. Osa N-asetyylikysteiniin vaikutuksista saattaa johtua sen limaa tuottavien pikarisolujen määrää normalistavasta vaikutuksesta. Sivuvaikutuksina voi ilmaantua mahavaivoja (dyspepsia), pahoinvointia ja ripulia.

- *karbosisteiini*

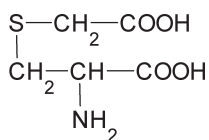
Karbosisteiini (S-karboksimetyylikysteiniini) ei sisällä vapaita sulfhydryyliryhmiä. Sen vaikutus perustuu ilmeisesti limaa tuottavien solujen sialyylitransferaasiaktiivisuuden lisääntymiseen, jonka seurauksena lima sisältää enemmän sialomusiineja ja vähemmän fukomusiineja.

Suun kautta annettuna karbosisteiini vähentää bronkusliman viskoosisuutta ja tämä muuttuu elastisemmaksi. Potilastutkimuksissa vaikutus mukosiliaariseen toimintaan on kuitenkin kokonaisuudessaan epävarma, joskin hyötyinä on raportoitu ysköksen määrän ja juoksevuuden lisääntymistä sekä yskimisen helpottumista.

Karbosisteiinin käyttöannos on 750 mg x 3/vrk. Vain 1/3 erittyä muuttumattomana virtsaan. Vaikutus saadaan 3–4 vrk:ssa, ja se on maksimissaan viikon kuluttua hoidon alkamisesta. Pahoinvointi ja oksentelu ovat tärkeimmät hättävähäiset vaikutukset.

- *erdosteiniini*

Erdosteiniini (N-(karboksimetyyllitioasetyyli)-homokysteiniinitiolaktone) on luonnollisen aminohapon, metioniinin, synteettinen johdos. Erdosteiniini sisältää kaksi sidottua sulfhydryyliryhmää, jotka vapautuvat hepaattisen metabolian seurauksena. Vapautuneet sulfhydryyliryhmät sitten rikkovat liman glykoproteiinien disulfididisiltoja ja vähentävät liman viskositeettia. Erdosteiniin on myös osoitettu lisäävän amoksisilliinin kulkeutumista bronkuslimaan ja yhteiskäytössä nopeuttavan liman sterilisoitumista.



Karbosisteiini

Valmisteita

Bromhexinum, bromiheksiini (Bisolvon®, Medipekt®, Mucovin®)
Acetylcysteinum, asetyylikysteiniini (Mucomyst®, Mucoporetta®)
Carbocisteinum, karbosisteiini (Pulmoclast®, Reodyn®)
Guaifenesinum, guaifenesiini (Coldrex®, Dimetane®, Katapekt®, Recipect®, Tintus®)

30. Hengitysteiden sairauksien hoidossa käytettävät lääkkeineet

Erdosteiniä annetaan 300 mg x 2/vrk. Se imeytyy suolistosta hyvin ja huippupitoisuus saavutetaan 1–2 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika on 1,4 tuntia. Erdosteini on hyvin siedetty ja yleisimpänä sivuvaikutuksena ovat mahavaivat.

Yskänlääkkeissä ja yhdistelmävalmisteissa käytetään useita mukolyttisiä tai limaneritystä lisääviä yhdisteitä, joiden hyödyllisiä vaikutuksia ei kuitenkaan ole kyetty kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa osoittamaan tai tutkimuksia ei ole tehty. Tällaisia aineita ovat mm. guaifenesiini, pienet annokset oksettavia aineita (antimoni-suolat, ipekakuana, emetiini), haihtuvia öljyt (timjamiöljy, tärpätti), saponiinit (senega-uute, kvillajankuori jne.) sekä ammoniumkloridi. Käytännössä liman määrä ja juoksevuus lisääntyvät, kun nautitaan riittävästi vettä joko juomalla tai hegitetään vesihöyryä.

• *muut*

Nuhälääkkeet

Nuhalla tarkoitetaan eritteisenä vuotona tai tukkoisuutena ilmenevää nenäoiretta, joka liittyy infekioon tai muuhun tulehdusprosessiin, mukaan luettuna allergia. Inflammaation mekanismeja ei tunneta tarkkaan.

Idiopaattinen ("vasomotorinen") nuha on mekanismeiltaan huonosti tunnettu häiriö, mutta yleinen ja usein krooninen ongelma. Usein ikääntymisen myötä verisuonten läpäisevyys lisääntyy, ja nenä vuotaa ilman allergiaa, tulehdusta tai muuta erityistä syytä.

Symptomimeetit

Spesifisen hoidon ohella nuhaoiretta voidaan hoitaa sympatomeettejä sisältävillä nuhatipoilla, jotka supistavat nenän, sen sivuonteloiden ja korvatorven limakalvon verisuonia helpottaen tukkoisuutta. Turvonneen limakalvon verisuonia supistetaan aktiivomalla α -reseptoreita (efedriini, pseudoefedriini tai fenyyliefriini suun kautta tai ksylometatsoliini ja oksimetatsoliini paikallisesti), jolloin turvotus ja tukkoisuus vähenevät. α -reseptorien antagonistit eivät yleensä kuitenkaan vaikuta eritykseen, tai muihin nuhan oireisiin (taulukko 30-5). Paikallisia vasokonstriktoreita ei pidä käyttää kuin korkeintaan 7–10 vrk yhtäjaksoisesti, koska ne usein aiheuttavat lääkeainenuhan, joka ilmeisesti johtuu α -reseptorien määrän vähentymisestä. Eritystä, mutta ei turvotusta, voidaan vähentää salpaamalla muskariinireseptoreita esim. ipratropiinilla.

Taulukko 30-5. Allergisen nuhan lääkkeelliset hoitovaihtoehdot. Vaikutus nuhan oireisiin*.

	Kutina/aivastelu	Eritys	Tukkoisuus	Huonontunut hajuaisti
Kromoglikaatti	+	+	+/-	-
Oraaliset antihistamiinit	+++	++	+/-	-
Ipratropiimbromidi	-	+++	-	-
Paikalliset vasokonstriktorit**	-	-	+++	-
Paikalliset steroidit	+++	+++	++	+
Systeemiset steroidit	+++	+++	+++	++

*Allergy suppl 1994, 19:5–34

**Pisin suositeltu yhtäjaksoinen hoitoaika 7–10 vrk.

Antihistamiinit

Selvästi allergisen, mm. siitepölyn aiheuttaman suhteellisen lyhytkestoisen nuhan hoitoon voidaan käyttää H_1 -antihistamiineja suun kautta useimmiten hyvällä menestyksellä. Myös paikallisesti nenään käytettäviä antihistamiineja on saatavilla. Antihistamiinien teho ympärivuotiseen kroonistuneeseen nuhaan on selvästi heikompi.

Useissa kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että antihistamiinit eivät tehoa ”flunssanuhaan”. Vaikka uudet antihistamiinit ovat paljolti syrjäyttäneet aikaisemmat väsymystä aiheuttaneet lääkkeet, näitäkin on vielä käytössä, mm. koska ne vaikuttavat nopeammin, poistavat paremmin kutinaa ja niillä voi olla mm. antikolinergisiä vaikutuksia (esim. difenhydramiini). Väsymyksen vähentämiseksi joissakin suun kautta otettavissa valmisteissa on antihistamiinin lisäksi epäsuoraan vaikuttavia sympatomimeettejä (pseudoefedriini, fenyylipropanoliamiini).

Kromonit ja steroidit

Kromoglikaattia tai nedokromiilia voidaan käyttää nenään annettuna nuhalääkkeenä; hoito tulee aloittaa hyvissä ajoin ennen siitepölyaikaa ja sitä pitää jatkaa koko altistuksen ajan. Ongelmana on kromonien lyhyt vaikutusaika, jonka vuoksi lääkettä on käytettävä vähintään kahdesti, mieluiten neljästi vuorokaudessa.

Paikallisesti annettavat glukokortikoidit ovat tehokas hoito (taulukko 30-5). Ne ovat parempi hoito kuin sympatomimeettejä sisältävien nuhatippojen käyttö pitkiä aikoja antihistamiinin lisänä. Nenään inhaloitujen glukokortikoidien annokset ovat yleensä selvästi pienemmät kuin astman hoidossa käytetyt annokset. Myös systeeminen imeytyminen on melko vähäistä, uusilla steroideilla, esimerkiksi mometasonilla, jopa alle 0,1 % nenään annetusta kokonaisannoksesta.

Systeemiset sivuvaikutukset ovat harvinaisia, joskin mahdollisia. Pidempiaikaisessa käytössä atrofiset muutokset ja nenän septumin perforaatio on mahdollinen. Tällä hetkellä paikallisesti nenään annettavina steroideina on saatavissa beklometasonidipropionaatti, budenosidi, flutikasonidipropionaatti, mometasoni ja triamsinoloni.

Hannu Kankaanranta ja Eeva Moilanen