

Verisuonia laajentavat lääkkeet

Tässä luvussa esitetään aluksi yleiskatsaus mekanismeihin, joihin vaikuttamalla voidaan lääkeaineilla saada aikaan vasodilataatio. Tämän jälkeen käsitellään erityisesti sellaisia verisuonia laajentavia lääkeaineita, joita käytetään angina pectoriksen tai sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Lisäksi esitellään lääkeaineita, joita käytetään laajentamaan verisuonia aivojen ja luurankolihas-ten verenkiertovajauksen hoidossa. Verisuonia laajentavia muita lääkeaineita käsitellään pääasiassa tai yksinomaan toisaalla luvussa 36. Kalsiumkanavan salpaajista on oma lukunsa (luku 34).

Verisuonten laajenemisen mekanismit ja typpioksididi

Vasodilataation voi saada aikaan lääkeaineilla, jotka lisäävät syklisten nukleotidien (syklinen GMP, syklinen AMP) pitoisuutta siileässä lihaksessa, salpaavat solukalvon kalsiumkanavia tai avaavat kaliumkanavia (taulukko 33-1). Verisuonen endoteelin luonnollisen prostanoidin, prostasykliinin (PGI_2) pitkävaikutteiset analogit sekä PGE-sarjan prostanoidi, alprostadiili laajentavat verisuonia lisäämällä syklisen AMP:n pitoisuutta. Epäsuorina verisuonten laajentajina toimivat aineet, jotka estävät elimistön valtimoita supistavien tekijöiden, kuten angiotensiini II:n, noradrenaliinin ja endoteliinien, toimintaa.

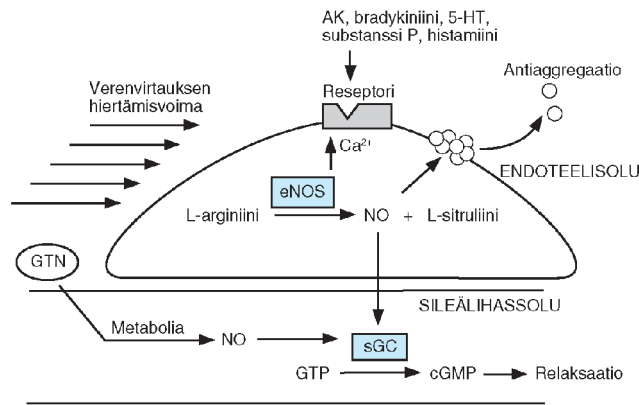
Adrenaliinin vaikutus verisuoneen on samanaikaisesti supistava (α_1 -reseptori) ja laajentava (β_2 -reseptori). Lopullisen vaikutuksen ratkaisee kohdesuonen α - ja β -reseptorien jakauma. Niinpä adrenaliini laajentaa valtimoita luurankolihasissa, joissa on paljon β -adrenergisiä reseptoreita, kun taas ihon verisuonissa, joissa on enemmän α -reseptoreita, tapahtuu yleensä supistus. β_2 -reseptorin verisuonta relaksoiva vaikutus välittyy syklisen AMP:n lisääntymisen kautta.

Vastussuontien tärkein vasodilatoiva järjestelmä perustuu typpioksidin (NO) jatkuvaan tuotantoon endoteelisoluissa (kuva 33-1). Typpioksidia tuottaa lähtöaineesta arginiinista endoteelin typpioksidisyntaasi (eNOS; NOS-3). Typpioksididi kulkeutuu rasvaliukoisena aineena helposti solukalvojen läpi endoteelin alla oleviin lihasso-

Historia

Vuonna 1857 Brunton antoi angina pectorista sairastavien potilaiden hengittämään tunnetun verenpainetta alentavan aineen, amyliiniriitin höyryä. Amyliiniriitin havaittiin lievittävän angina pectoris -kipuja 30–60 sekunnissa. Vaikutus meni kuitenkin nopeasti ohi, ja oikean annoksen löytäminen oli vaikeaa. Vuonna 1846 Sobrero syntetisoi glyseryyliiniraatin, josta Hering kehitti vuonna 1847 kielen alle annettavan (sublingvaalisen) lääkemuodon. Hering ehdotti sublingvaalisen glyseryyliiniraatin käyttöä useiden sairauksien, mm. sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Vuonna 1879 William Murrell päätteli glyseryyliiniraatin vaikutuksen olevan samanlainen kuin amyliiniriitin vaikutus. Natriumnitroprussidin vaikutukset kuvattiin vuonna 1880, ja Page käytti sitä ensi kerran kliinisesti vuonna 1955. Nitraattien vaikutusmekanismiksi osoitettiin 1980-luvulla kyky vapauttaa typpioksidia (NO), joka rentouttaa verisuonen sileän lihaksen aktivoimalla sen guanylaattisyklaasia. Saman vuosikymmenen aikana havaittiin, että typpioksididi on elimistön fysiologinen säätelijä, jota vapautuu toonisesti verisuonen endoteelistä ja jonka jatkuva tuotanto on välttämätöntä valtimon sileän lihaksen rentoutumiselle ja suonen aukipysymiselle. Vuonna 1980 Furchgott osoitti, että endoteelin tuottama relaksoiva tekijä EDRF on välttämätön valtimon rentoutumiselle. Vuonna 1987 Palmer ym. osoittivat, että EDRF on yhtä kuin typpioksididi tai sen läheinen sukulaisyhdiste, esim. nitrosotioli. Nitraatit siis vaikuttavat samalla tavoin kuin valtimon tärkein fysiologinen rentouttava järjestelmä. Koska nitraattien lisäksi muidenkin verisuonia laajentavien aineiden vaikuttava tekijä on typpioksididi, on tämän ryhmän lääkkeitä alettu nimittää typpioksidin luovuttajiksi. Typpioksidin tutkijat Furchgott, Ignarro ja Murad saivat vuoden 1998 lääketieteen Nobelin palkinnon.

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

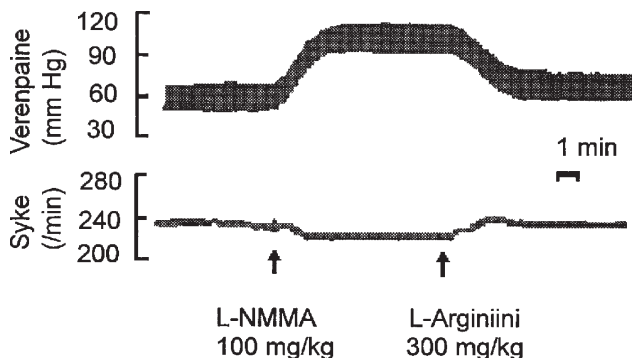


Kuva 33-1. Endoteelin tuottama typpioksididi relaxoi verisuonen sileän lihaksen. Endoteelin typpioksidisyntaasi (eNOS) tuottaa jatkuvasti typpioksidia (NO), joka aktivoi liukoisen guanylaattisykloasiin (soluble guanylate cyclase, sGC). Guanylaattisykloasi muuttaa guanylaattitriposfaatin (GTP) syklisteksi guanylaattimonofosfaatiksi (cGMP), joka relaxoi sileän lihaksen. Verenvirtauksen hiertämisvoima endoteelisoluihin sekä monien kalvoreaseptorien stimulaatio lisäävät solun vapaata kalsiumia, mikä aktivoi typpioksidisyntaasin. Typpioksidisyntaasi muuttaa arginiinin typpioksidiksi ja sitrulliiniksi. Orgaaniset nitraatit, kuten glyseryylinitraatti (GTN), kulkeutuvat sileälihassoluun ja luovuttavat siellä entsymaattisen prosessin seurauksena typpioksidia ("metabolia").

luihin, joissa se aktivoi syklistä guanylaattimonofosfaattia (syklinen GMP) tuottavan liukoisen guanylaattisykloasiin. Lopputuloksena on sileän lihaksen relaxaatio. Jos typpioksidin synteesi estetään väärällä substraatilla, joita ovat metyloidut arginiinijohdokset (esim. L-NMMA), valtimopuusto supistuu ja verenpaine kohoaa (kuva 33-2). Tämä osoittaa typpioksidin olevan tärkeä fysiologinen vastaavaikuttaja valtimoita supistaville tekijöille. Typpioksidilla on myös yhdessä endoteelin tuottaman prostasykliinin (PGI₂) kanssa verihitaleiden aggregaatiota estävä vaikutus.

Typpioksidia tuottava eNOS aktivoituu solun kalsiumpitoisuuden kasvusta. Tähän vaikuttaa mm. veren virtauksesta aiheutuva endoteeliin kohdistuva hiertämisvoima (shear stress) ja monien säätelyaineiden (asetyylikoliini, bradykiniini, 5-HT, substanssi P ja histamiini) reseptorien stimulaatio. Endoteelissa, sileässä lihaksessa ja tulehdussoluissa voi sytokiinien ja bakteerien endotoksiinien vaikutuksesta ilmentyä myös typpioksidisyntaasin toinen, indusoituva muoto (iNOS; NOS-2), joka pystyy tuottamaan suuria määriä typpioksidia. Bakteeri-infektion aiheuttama septinen sokki johtuu suurelta osalta typpioksidin liikatuotannosta.

Kuva 33-2. Typpioksidin synteessin salpaus kohottaa verenpainetta. Jos typpioksidin tuotanto salpataan typpioksidisyntaasin väärällä substraatilla (L-NMMA), vastussuonet supistuvat ja verenpaine kohoaa. Jos entsyymiin luonnollista substraattia (arginiini) annetaan väärään lähtöaineeseen verrattuna kolminkertainen ylimäärä, endoteelisolut alkavat taas tuottaa typpioksidia ja verenpaine normalistuu. Koe on osoitus siitä, että typpioksididi on vastussuonten toinen laajentaja. Kuvan koe on tehty kaniinilla, mutta vastaavia tuloksia on saatu ihmisen käsivarren verenkierron mittauksista.

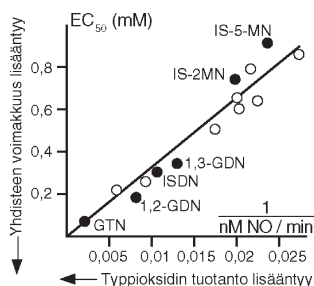


33. Verisuonia laajentavat lääkkeet

Taulukko 33-1. Verisuonia supistavia ja laajentavia elimistön säätelyaineita, niiden vaikutusmekanismeja sekä lääkkeellisiä sovelluksia.

Supistavia tekijöitä	Reseptori tai kohde-entsyymi	Vasodilatoivia esimerkkiaineita
Noradrenaliini ja adrenaliini	α_1	Alfasalpaajat – pratsosiini – labetaloli
Angiotensiini II	AT ₁	ACE:n estäjät – kaptopriili AT ₁ -reseptorin salpaajat – losartaani
Tromboksaani (TXA ₂) Serotoniini (5-HT) Endoteliini Kalsiumin soluunvirtaus	TP 5-HT _{2A} ET _A	Ketanseriini ECE:n estäjät Kalsiumkanavan salpaajat - nifedipiini - felodipiini
Laajentavia tekijöitä	Reseptori tai kohde-entsyymi	Vasodilatoivia esimerkkiaineita
Typpioksiidi	liukoinen guanylaattisyklaasi	Typpioksidin luovuttajat – glyseryyliitrinitraatti – nitroprussidi – molsidomiini – asetyylikoliini (M ₃ -reseptori) Endoteelin NO-tuotantoa lisäävät myös – adrenaliini (α_2 -reseptori) – endoteliini (ET _B -reseptori) – bradykiniini (B ₂ -reseptori) – serotoniini – substanssi P (NK ₁ -reseptori) β -agonistit – adrenaliini – dopamiini Partiaaliset β -agonistit – pindololi – praktololi – seliprololi (β_2) – dilevaloli (β_2) Adenylaatti- ja guanylaattisyklaasin estäjät – papaveriini – metyyliksantiinit Iloprosti
Adrenaliini	β_2 adenylaattisyklaasi	
Prostasykliini (PGI ₂) Atriopeptidit (ANP, BNP, CNP)	IP solukalvon guanylaattisyklaasi	
Kaliumin virtaus solusta		Kaliumkanavan avajat – minoksidiliini

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 33-3. Typpioksidia luovuttavien aineiden ja nitraattien kyky vapauttaa typpioksidia korreloi niiden voimakkuuteen verisuonten laajentajina. Kuvassa on esitetty mustilla ympyröillä glyseryyli-nitraatin (GTN) ja sen kahden aktiivisen metaboliitin (1,2-GDN ja 1,3-GDN) sekä isosorbididinitraatin (ISDN) ja sen aktiivisten metaboliittien (IS-2MN ja IS-5-MN) kyky tuottaa typpioksidia (NO) suhteutettuna niiden vasodilatoivaan voimakkuuteen (EC_{50}). Avoimet ympyrät esittävät kokeellisia typpioksidia luovuttavia aineita.

Orgaaniset nitraatit

Alkuperä ja kemia

Orgaaniset nitraatit ovat kemiallisesti syntetisoituja typpihapon polyoliestereitä. Nitraattiestereille on tyypillistä atomijärjestys hiili-happi-typpi (-C-O-NO₂). On huomattava, etteivät nitraattiesterit ole nitroyhdisteitä, joille on tyypillistä NO₂-ryhmän typen liittymisen hiileen (-C-NO₂). Tästä huolimatta glyseryylinitraatista käytetään usein lyhyempää, mutta kemiallisesti virheellistä ilmaisua nitroglyseriini eli kansanomaisesti ”nitro”.

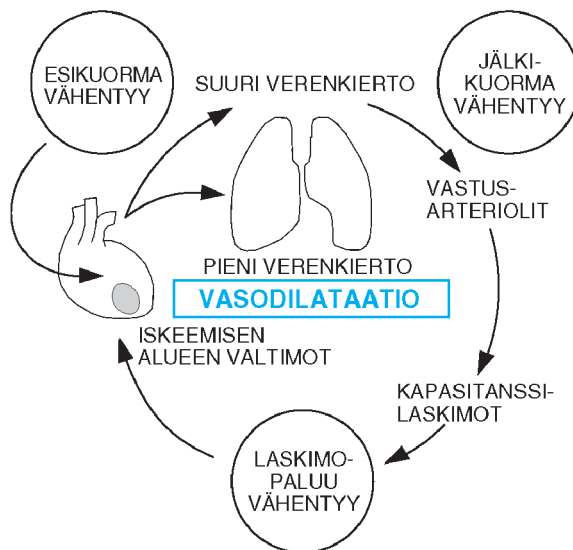
Nitraattien vaikutusmekanismi ja vaikutukset

Orgaaniset nitraatit rentouttavat sileää lihasta vapauttamalla typpioksidia, joka aktivoi liukoisen guanylaattisyklaasin, jolloin solun syklisen GMP:n pitoisuus lisääntyy. Nitraattien voimakkuus verisuonia laajentavina aineina korreloi niiden kykyyn vapauttaa typpioksidia (kuva 33-3).

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Nitraattien terapeuttinen vaikutus perustuu niiden kykyyn vähentää sydämen työmäärää sekä verisuonia laajentavaan vaikutukseen sydämen iskeemisellä alueella (kuva 33-4). Vastusarteriolioiden laajeneminen vähentää sydämen jälkikuormaa (afterload). Pienet nitraat-

- *pienet pitoisuudet*



Kuva 33-4. Nitraattien vaikutustapa angina pectoriksen hoidossa perustuu sydämen työmäärän (esikuorma ja jälkikuorma) pienentymiseen sekä iskeemisen alueen verisuonten laajenemiseen.

33. Verisuonia laajentavat lääkkeet

tipitoisuudet relaksoivat voimakkaammin laskimoiden kuin arterioliin sileää lihasta. Voimakas laskimoiden laajeneminen pienentää sydämen laskimopaluuta, kun veri kertyy kapasitanssisuoniin, jolloin sekä sydämen oikean että vasemman kammion loppudiasistolinen paine ja tilavuus pienenevät (esikuorma, preload, pienenee). Systolinen ja keskiverenpaine alenevat iskutilavuuden pienemisen takia. Sydämen lyöntitiheys joko lisääntyy vähän tai pysyy muuttumattomana. Näiden vaikutuksiansa vuoksi nitraatit vähentävät sydämen kuormitusta ja sitä kautta sydämen hapentarvetta ja hapenkulutusta, jolloin iskeeminen sydänkipu hellittää.

Ns. punastumisalueen eli kasvojen, niskan ja kaulan ihon arteriolit ovat ilmeisesti muita arterioleja herkempiä nitraattien vaikutuksille. Niinpä jo sellaiset nitraattiannokset, jotka eivät vielä vähennä ääreisvastusta, voivat aiheuttaa punoitusta ja kuumoitusta tällä alueella. Samat pienet annokset voivat aiheuttaa myös päänsärkyä, joka johtuneo aivokalvojen arterioliin laajenemisesta.

Orgaaniset nitraatit laajentavat suuria epikardiaalisia sepelvaltimoja, mutta eivät häiritse itsesäätelyä pienissä suonissa, jotka aiheuttavat noin 90 % sepelvaltimoiden kokonaisvastuksesta. Lähinnä itsesäätelyn säilymisen vuoksi orgaaniset nitraatit eivät yleensä vaikuta oleellisesti sepelvaltimoiden kokonaisvirtaukseen.

Angina pectoris -potilailla orgaaniset nitraatit voivat kuitenkin vaikuttaa olennaisesti sydänlihasperfuusion jakautumiseen. Erityisesti on syytä huomata, että liian suuret nitraattiannokset voivat alen- taa myös diastolista verenpainetta, mikä voi vähentää koronaariperfuusiota. Liian suuren nitraattiannoksen aiheuttama hypotonia lisää sympaattista aktiivisuutta, jolloin ilmenevä reflektorinen takykardia ja sydänlihaksen supistuvuuden lisääntyminen voivat paradoksaalisesti lisätä sydämen hapentarvetta.

o *sydämen hapentarve*

o *punastumisalue*

o *sydämen verisuonet*

- *perfuusion jakautuminen*
- *suuret pitoisuudet*

Muut vaikutukset

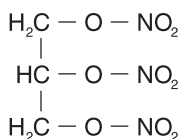
Orgaaniset nitraatit lamaavat myös keuhkoputkien sileää lihasta ja laajentavat siten keuhkoputkia. Selvä relaksoiva vaikutus ilmenee myös sappiteissä, kohdussa, ruokatorvessa, suolessa ja virtsanjoh- timissa. Nitraateista voi olla lyhytaikaista apua näiden elinten kivuli- aiden kouristusten hoidossa. Kliinisessä käytössä nitraateilla ei ole merkittäviä vaikutuksia muihin kudoksiin kuin sileään lihakseen.

Nitraattien farmakokinetiikka

Täysin nitraoituneet orgaaniset nitraatit ovat rasvaliukoisia yh- disteitä, ja siksi ne imeytyvät hyvin suun limakalvolta, ruoansulatus- kanavasta ja varsinkin glyseryylinitraatti myös ihon läpi. Sen sijaan vain osittain nitraoituneet yhdisteet ovat vesiliukoisempia ja läpäi- sevät huonommin solukalvoja. Nitraatit metaboloituvat maksassa

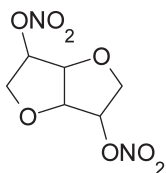
- *imeytyminen*

- *metabolia*



Glyseryyliitrinitraatti

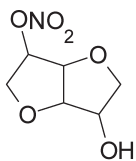
- *glyseryylinitraatti*



Isosorbididinitraatti

- *isosorbidinitraatti*

- *isosorbidi-5-mononitraatti*



Isosorbidi-5-mononitraatti

- *iskeeminen kipu*

glutationista riippuvaisen orgaanisten nitraattien reduktasiin vaikutuksesta. Tämä entsyymi muuttaa rasvaliukoiset orgaaniset nitraattiesterit vesiliukoisemmiksi, osaksi tai täysin denitratoituneiksi metaboliiteiksi, jotka voivat vielä metaboloitua glukuronideiksi. Vesiliukoiset metaboliitit voivat erittyä virtsaan.

Denitratatioreaktiossa muodostuu myös epäorgaanisia nitriittejä. Osittain denitratoituneet metaboliitit ovat kanta-ainetta huonotehoisempia verisuonten laajentajina. Muita nitraatteja perusteellisemmin on tutkittu glyseryylinitraatin ja eri isosorbidijohdosten farmakokinetiikkaa (ks. taulukko 33-2).

Glyseryylinitraatin puoliintumisaika plasmassa on hyvin lyhyt, 1–3 minuuttia. Glyseryylinitraatti metaboloituu verisuonen sileässä lihaksessa nitraattireduktasiin avulla kahdeksi aktiiviseksi dinitraattiksi. Metaboliiteista muodostuu 1,2-glyseryylidinitraattia (1,2-GDN) noin 3–8 kertaa enemmän kuin 1,3-glyseryylidinitraattia (1,3-GDN). Dinitraateista muodostuu vastaavasti mononitraatteja ja edelleen lopulta glyserolia ja hiilidioksidia. Metabolian seurauksena syntyy typpioksidia tai sen tioliyhdisteitä.

Sublingvaalisesti käytettynä glyseryylinitraatti imeytyy suoraan systeemiseen verenkiertoon kulkematta ensin maksan läpi. Näin yhdiste välttyy alkureitin voimakkaalta inaktivoivalta vaikutukselta, ja jo noin 0,1 mg:n annokset saavat aikaan havaittavia vaikutuksia. Lähes täydellisen alkureitin metabolian vuoksi tavallisella glyseryylinitraattiannoksella ei ole nieltynä verenkiertoaikutuksia. Suuret, useiden milligrammojen annokset kyllästävät maksan inaktivoitukyvyyn, jolloin metaboloitumatonta glyseryylinitraattia pääsee systeemiverenkiertoon.

Isosorbididinitraatin puoliintumisaika plasmassa on noin 45 minuuttia. Sen päämetaboliitit isosorbidi-5-mononitraatti ja isosorbidi-2-mononitraatti ovat suhteellisen voimakkaita verisuonten laajentajia, jotka välittävät suuren osan isosorbididinitraatin vaikutuksista. Isosorbidi-2-mononitraatin puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Isosorbididinitraatti imeytyy hyvin suun limakalvolta, mutta hiukan glyseryylinitraattia hitaammin. Nieltynä isosorbididinitraattiannosten on oltava suurempia, koska pienet määrät inaktivoituvat glyseryylinitraatin tavoin alkureitin aikana maksassa.

Isosorbidi-5-mononitraatti imeytyy täysin ruoansulatuskanavasta eikä inaktivoitu alkureitin aikana maksassa. Sen puoliintumisaika plasmassa on noin 4 tuntia.

Nitraattien kliininen käyttö

Angina pectoris

Angina pectoris -kipu on sepelvaltimotaudin eli iskeemisen sydänsairauden pääoire. Kipu on merkki siitä, että sydänlihaksen per-

33. Verisuonia laajentavat lääkkeet

Taulukko 33-2. Glyceryylinitraatin (GTN), isosorbididinitraatin (ISDN), isosorbidi-2-mononitraatin (IS-2-MN) ja isosorbidi-5-mononitraatin (IS-5-MN) ominaisuuksia.

	Puoliintumisaika (min)	Puhdistuma (l/min)	Hyötyosuus suun kautta (%)
GTN	1–3	50	< 1
ISDN	45–60	3	20
IS-2-MN	120–150	0,4	100
IS-5-MN	240–300	0,1	90

Valmisteita

Glyceriili trinitras, glyceryylinitraatti (Deponit[®], Minitran[®], Nitro[®], Nitromex[®], Perlinganit[®], Transiderm-Nitro[®])
Isosorbidi dinitras, isosorbididinitraatti (Dinit[®], Nitrosid[®])
Isosorbidi 5-mononitras, isosorbidi-5-mononitraatti (Imdur[®], Isangina[®], Ismexin[®], Ismox[®])

fuusio on liian vähäinen huolehtimaan sydämen riittävästä hapen ja ravintoaineiden saannista sekä metaboliittien poiskuljetuksesta.

Tyypillisessä angina pectoriksessa rintakivun perussy on sepelvaltimoiden vaikea ateroskleroosi. Kipu ilmenee yleensä fyysisessä tai psyykkisessä rasituksessa, koska ahtaautuneet sepelvaltimot eivät pysty huolehtimaan lisääntyneestä perfuusion tarpeesta, jolloin kehittyy iskemia ja rintakipu.

Harvinaisessa ns. Prinzmetalini eli varianttianginassa kipu ilmaantuu levossa ilman, että sydämen hapentarve olisi lisääntynyt. Varianttianginan syy on sepelvaltimon supistustila, joka vähentää sydänlihaksen perfuusiota niin voimakkaasti, että kehittyy iskemia. Tällainen supistustila voi esiintyä joko skleroottisten suonten supistumiskykyisissä osissa tai myös suonissa, joissa ei ole merkittävää skleroosia.

Iskemiasta aiheutuvaa kipua voidaan ehkäistä ja lievittää periaatteessa kahdella tavalla: 1) parantamalla kudosten perfuusiota siten, ettei hapentarve samalla vastaavasti lisäänty, tai 2) vähentämällä kudoksen hapentarvetta niin, ettei perfuusio samalla vastaavasti vähene. Angina pectoriksen hoidossa on siten tärkeää lääkeaineen vaikutus koronaariperfuusion ja sydämen työmäärän suhteeseen. Kuitenkin myös muut sydämen hapensaantiin ja hapentarpeeseen vaikuttavat tekijät on otettava hoidossa huomioon.

Sydänlihaksen perfuusiota ja siten hapensaantia parantavat diastolisen aorttapaineen lisääntyminen sekä sepelvaltimoiden kollateraalisuonten virtausvastuksen väheneminen. Myös valtimoveren happiosapaineen lisääntyminen ja veren viskositeetin väheneminen parantavat sydänlihaksen hapensaantia.

Tärkeimmät sydänlihaksen hapentarvetta määräävät tekijät ovat sydänlihaksen sisäinen jännitystila, sydämen lyöntitiheys sekä sydänlihaksen supistumisvireys. Sydänlihaksen sisäistä jännitystä lisäävät mm. kohonnut verenpaine sekä kammioiden loppudiaastolisen paineen kasvu ja siitä johtuva kammioitilavuuden suureneminen.

Nitraatit vaikuttavat sekä sydänlihaksen hapensaantiin että hapentarpeeseen. Laajentamalla laskimoita nitraatit vähentävät verenpaineita sydämeen. Tämän vuoksi kammioiden loppudiaastolinen paine ja tilavuus ja siten myös hapenkulutus vähenevät. Lisäetu vasemman kammion diastolisen paineen vähenemisestä angina pectoriksessa on se, että perfuusioaineen gradientti sydämen seinämän läpi kasvaa.

- *perfuusio/hapentarve*

- *nitraattien vaikutus*

Tämän ansiosta erityisesti hapenpuutteesta helpoimmin kärsivän subendokardiumin perfuusio lisääntyy. Nitraatit näyttävät yleensäkin ohjaavan suuremman osuuden sepelvaltimovirtauksesta iskemiasta kärsiville alueille, joissa itsesäätelystä huolehtivat suonet ovat maksimaalisesti laajentuneet.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoiminnan patofysiologia on kuvattu sydänglykosidien yhteydessä (luku 31). Vaikeassa vajaatoiminnassa nitraateista voi olla hyötyä muun lääkityksen lisänä. Laskimojärjestelmää laajentamalla ne vähentävät veren paluuta sydämeen. Näin ne mm. vähentävät keuhkojen verentungosta ja lievittävät siihen liittyvää hengenahdistusta. Sydämen vajaatoiminnassa arteriolit ovat lisääntyneen sympatikustonuksen takia voimakkaasti supistuneet. Supistustila on tiettyyn rajaan asti suotuisa, koska sen avulla pyritään turvaamaan riittävä perfuusio elintärkeille elimille, mutta liiallinen valtimoiden supistustila johtaa sydämen liialliseen kuormitukseen ja huonontaa entisestään vajaatoimintaisen sydämen kykyä selvitä tehtävästään. Pienentämällä valtimopuolen aiheuttamaa vastusta nitraatit helpottavat vajaatoimintaisen sydänlihaksen työmäärää ja parantavat näin minuuttitilavuutta. Supistuneissa arterioleissa nitraattien laajentava vaikutus tulee tavallista herkemmin esille.

Sydäninfarkti

Akuutin sydäninfarktin yhteydessä nitraateilla voi olla useita edullisia vaikutuksia. Vaikuttaessaan edullisesti sydänlihaksen happitasapainoon nitraatit voivat pienentää kehittyvän kuolioalueen kokoa. Ne vähentävät myös vasemman kammion pumppausvoiman heikkenemisestä johtuvaa keuhkojen verentungosta. Nitraatit parantavat myös vasemman kammion pumppaustoimintaa vähentämällä ääreisvastusta. Sydäninfarktin yhteydessä annos on pyrittävä pitämään sellaisena, ettei se aiheuta takykardiaa. Lisäksi on varottava alentamasta liikaa sydämen täyttöpainetta. Laskimoon annettaessa vaikutus voidaan parhaiten säätää mahdollisimman optimaaliseksi.

Nitraattien antotavat

- *sublingaalinen käyttö*

Angina pectoris -kohtauksen hoidossa kielen alle laitettava glyseerylinitraattitabletti on ensisijainen lääke. Vaikutus alkaa nopeasti ja kipu lievittyy yleensä 1–4 minuutissa. Glyseerylinitraatilla ja myös isosorbididinitraatilla on erityisen edullinen profylaktinen vaikutus siten käytettynä, että potilas ottaa kielenalustabletin juuri ennen selaista fyysistä tai psyykkistä rasitustilaa, jonka hän kokemuksensa

perusteella tietää ilman lääkitystä aiheuttavan angina pectoris -kohtauksen. On käytettävä pienintä tehokasta annosta, ja se on useimmille potilaille 0,25–0,5 mg glyseryylinitraattia. Potilasta on neuvotava ottamaan yhteys lääkäriin, jos rintakipu ei lieviy 3–4 kielenalustabletin vaikutuksesta 15 minuutissa, koska tällöin voi kivun syyinä olla sydäninfarkti. Potilaalle on myös syytä korostaa, ettei ole mitään syytä pyrkiä välttämään nitraattien sublingvaalista käyttöä angina pectoris -kipuihin. Kielenalustabletin lisäksi käytössä on myös suihkemuotoisia glyseryylinitraattivalmisteita.

Suun kautta otettavien isosorbididinitraatin ja -mononitraatin vaikutus alkaa hitaasti verrattuna kielenalusnitroon. Jatkuvasti käytettynä oraalinen nitraattihoito parantaa angina pectoris -potilaiden rasituksensietokykyä ja vähentää angina pectoris -kohtausten esiintymistä. Lääkevaikutus pyritään kohdistamaan sellaisiin vuorokauden-aikoihin, jolloin potilaalla esiintyy yleisimmin rintakipua. Jotta nitraatin vaikutusta kohtaan ei kehittyisi toleranssia, tulee tablettien antovälin olla noin kaksitoista tuntia.

Angina pectoriksen ehkäisevään kestohoitoon on kehitetty erilaisia ihon kautta imeytyviä glyseryylinitraattivalmisteita. Glyseryylinitraattivoiteen vaikutus alkaa suhteellisen hitaasti, ja kerta-annoksen vaikutus kestää 4–6 tuntia. Laastarimaisista lääkemuodoista glyseryylinitraattia voi vapautua tasaisella nopeudella jopa 24 tunnin ajan. Toleranssin kehittyminen estetään poistamalla laastari 8–12 tunnin ajaksi vuorokaudessa.

Antamalla glyseryylinitraatti laskimoon voidaan nopeasti saavuttaa suuret pitoisuudet verenkierrossa ja vaikutuksen voimakkuus on helposti säädeltävissä. Tästä antotavasta on myönteisiä kokemuksia mm. akuutin sydäninfarktin, sepelvaltimospasmin ja vaikean sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Nitraattitoleranssi ja -riippuvuus

Nitraattien kardiovaskulaaristen vaikutusten on havaittu heikkenevän käytettäessä säännöllisesti suurehkoja annoksia pitkävaikutteisia nitraattivalmisteita. Nitraattitoleranssi johtuu osin elimistön hemodynaamisesta kompensatiosta, osin solun nitraatteja metaboloivan glutationireduktaasientsyymin toiminnan heikentymisestä.

Hemodynaamisen kompensatian mekanismeja ovat takykardia, sympaattisen hermoston aktivaatio, plasman reniinipitoisuuden suureneminen sekä natriureettisten peptidien lisääntynyt erityys. Veritilavuus lisääntyy, mistä on seurauksena verenkierron painetasojen palautuminen lähelle lähtötilannetta.

Solutasolla toleranssin on arveltu liittyvän SH-ryhmien depleetioon ja tästä seuraavaan typpioksidin muodostumisen vähentymiseen. Kuitenkaan hoitokokeilut SH-ryhmiä luovuttavalla N-asetyylikysteiniinillä eivät ole pystyneet estämään toleranssia. ACE:n estäjän samanaikainen käyttö vähentää hemodynaamisen toleranssin

- *anto suun kautta*

- *anto ihon kautta*

- *anto laskimeen*

- *hemodynaaminen kompensatio*

- *mekanismit*

- *solutason mekanismit*

muodostumista estämällä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoitumista. Natriumnitroprussidin käytön yhteydessä toleranssin kehittyminen on vähäistä ehkä sen vuoksi, että se luovuttaa typpioksidia ilman glutationireduktaasin vaikutusta.

Toleranssin kehittymisen todennäköisyys on suuri hoidettaessa angina pectoris -potilaita jatkuvasti joko pitkävaikutteisilla suun kautta annettavilla nitraateilla tai nitraattivoiteella tai -laastarilla, varsinkin isoja annoksia käytettäessä. Sublingvaalisessa annossa toleranssia ei kehity. Toleranssin kehittyminen estetään jaksottamalla hoitoa, niin että pitkävaikutteisen nitraattivalmisteen käytössä pidetään valmisteen mukaan päivittäin 8–12 tunnin tauko.

- *nitraattiriippuvuus*

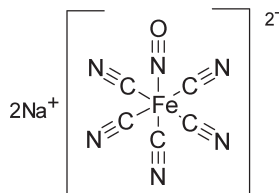
Pitkävaikutteisten nitraattien tauottoman käytön vakavin seuraamus on nitraattiriippuvuus. Pitkäaikaisen nitraattialtistuksen keskeytyminen muutamaksi päiväksi saattaa aiheuttaa vaikeita angina pectoris -kohtauksia, sydäninfarktin ja jopa äkkikuoleman. Syynä näyttää olevan nitraattivieroituksen aiheuttama sepelvaltimospasmi. Siksi pitkään jatkunutta nitraattihoidoa ei saa keskeyttää tai annosta pienentää äkillisesti, vaan se on tehtävä asteittain usean viikon aikana.

Nitraattien haittavaikutukset

- *päänsärky*
- *hypotonia*
- *methemoglobinemia*
- *yhteisvaikutukset*

Päänsärky, joskus hyvinkin voimakas, on yleinen nitraattien sivuvaikutus. Se vähenee yleensä muutamassa päivässä hoitoa jatkeltaessa. Usein se saadaan häviämään tai ainakin lievittämään annosta pienentämällä. Nitraatit voivat aiheuttaa posturaalista hypotoniaa, takykardiaa, huimausta ja heikotusta etenkin, jos potilas seisoo paikallaan. Posturaalisen hypotonian aiheuttama verenkierron vajuus aivoissa voi joskus johtaa tajunnan menetykseen. Alkoholi voimistaa tätä reaktiota. Nitraattien vuoksi tajuton potilas asetetaan pitkälleen siten, että pää on alhaalla, ja jalat kohotetaan ylös. Nitraatit saattavat joskus aiheuttaa lääkeaineihottumaa. Natriumnitriitti hapettaa hemoglobiinin raudan ferromuodosta ferrimuotoon. Tällöin syntyy methemoglobiinia, joka ei pysty kuljettamaan happea. Methemoglobiniasta on hyötyä syanidimyrkytyksen hoidossa. Orgaanisten nitraattien aiheuttama methemoglobinemia on harvinainen.

Impotenssilääke sildenafili (ks. tietoruutu L33) voi yhdessä pitkävaikutteisten nitraattien kanssa aiheuttaa verisuonten liiallista laajenemista lisäämällä nitraattien tavoin verisuonen seinämän syklisen GMP:n pitoisuutta.



Natriumnitroprussidi

Nitroprussidi

Natriumnitroprussidin rakenteellinen keskus on rauta-atomi, johon on liittynyt yksi nitrosyyli ja viisi syanidiryhmää. Se vapauttaa typpioksidia ilman solun aktivoivaa metaboliaa. Laskimoon annettu

EREKTIOHÄIRIÖIDEN LÄÄKEHOITO

Erektiohäiriöiden syinä on sekä fyysisiä että psyykkisiä tekijöitä. Tärkeimpinä tekijöinä ovat vaskulaariset syyt (arterioskleroosi) ja neurogeeniset tekijät, kuten diabetekseen liittyvä neuropatia, MS-tauti ja selkäydinvammat. Endokrinologisina syinä voi olla testosteronin puute, prolaktiinin liikatuotanto tai kilpirauhassairaudet. Myös monet lääkkeet ja alkoholin liika käyttö aiheuttavat erektiohäiriötä (ks. taulukko). Potilaan käyttämät lääkkeet tulee tarkistaa ennen erektiohäiriön lääkehoitoon ryhtymistä. Samoin muut hoidettavissa olevat tekijät tulee poissulkea.

Erektiohäiriöiden lääkehoito on kehittynyt viime aikoina merkittävästi. Hoitamahdollisuuksia ovat: suun kautta annettava sildenafiliili, siittimeen injisoitava alprostadidiili (prostaglandiini- E_1) tai transuretraalisesti annettava alprostadidiili.

Markkinoilla on myös johimbiinin, meprobamaatin ja testosteronin yhdistelmävalmiste. Näyttö tämän valmisteen kliinisestä tehosta on kuitenkin heikko.

Sildenafiliili

Seksuaalinen kiihotus stimuloi siittimen kolinergisiä parasympaattisia hermoja, minkä seurauksena vapautuva typpioksididiili (NO) lisää guanylaattisyklaasin aktivaation kautta syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP) määrää. Tämä laajentaa *sinus cavernosuksen* valtimoita ja aiheuttaa siittimen erektion. Sildenafiliili on spesifinen fosfodiesteriinaasi tyypin V (PDE₅) estäjä, joka estää cGMP:n hajoamista paisuvauskudoksessa ja tehostaa siten endogeenisen typpioksididiilin vaikutuksia siittimessä. Sildenafiliili ei aiheuta erektiota ilman samanaikaista seksuaalista stimulaatiota.

Sildenafiliili on aktiivinen suun kautta otettuna. Hyötyosuus on 40 %. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 0,5–2 tunnissa. Sildenafiliili eliminoituu metaboloitumalla maksassa pääasiassa CYP3A4-välitteisesti, joskin myös CYP2C9 osallistuu sen metaboliaan. CYP3A4:n estäjät, kuten mm. erytromysiini, fluoksetiini, HIV-proteasiinin estäjät, itra- ja ketokonatsoli, klaritromysiini, diiltatseemi ja nifedipiini, voivat estää sildenafiliilin metaboliaa. Sildenafiliilin puoliintumisaika on 3–5 tuntia.

Sildenafiliilia otetaan noin tuntia ennen yhdyntää. 60–85 % potilaista ilmoittaa erektiokyvyn parantuneen sildenafiliilin ottamisen jälkeen, kun vastaava luku on lumelääkkeen ottamisen jälkeen n. 25 %. Sildenafiliilin tärkeimmät haittavaikutukset ovat päänsärky, punoitus ja mahaoireet. Sildenafiliili aiheuttaa noin 10 %:lle potilaista näköhäiriöitä, erityisesti vaikeuksia värien erottamisessa. Sen katsotaan johtuvan PDE₆:n estosta retinassa. Sildenafiliili voi aiheuttaa myös lievää verenpaineen laskua.

Sildenafiliilin samanaikainen käyttö nitraattien kanssa johtaa nitraattien verisuonia laajentavien vaikutuksien voimistumiseen ja hypotoniaan, ja siksi niitä ei pidä käyttää yhtä aikaa. Sildenafiliilin turvallisuudesta sepelvaltimotautipotilailla ei ole vielä riittävästi tietoa; yksit-

Taulukko. Erektiohäiriötä aiheuttavia lääkkeitä.

Riippuvuutta aiheuttavat aineet	Psykenlääkkeet
Alkoholi	Bentsodiatsepiinit
Heroiini	Fentiaasiinit
Kokaiini	Litium
Marihuana	Masennuslääkkeet
Verenpainelääkkeet	Muut lääkkeet
β -salpaajat	Antihistamiiniaineet
Diureetit	Lipidilääkkeet
Kalsiumkanavan salpaajat	Sytostaatit

täisiä kuolemantapauksia on kuvattu sildenafiliin käytön yhteydessä tällaisilla potilailla.

Siittimen paisuvauskudokseen injisoitavat lääkkeet

Alprostadidiili on siittimen paisuvauskudokseen injisoitava lääkeaine. Samalla tavoin on käytetty myös papaveriiniä ja fentolamiinia, joita ei ole meillä rekisteröity tähän tarkoitukseen.

Alprostadidiili relaxoi paisuvauskudoksessa olevien arterioiden sileät lihakset ja siitä seuraava verentungos aiheuttaa erektion. Alprostadidiili ruiskutetaan siittimen tyvikolmanneksen dorsolateraaliosaan. Ensimmäiset injektiot antaa lääkäri lääkävasteen toteamiseksi, oikean annoksen määrittämiseksi ja injektiotekniikan opettamiseksi. Neurogeenisissä erektiohäiriöissä erektio saavutetaan pienemmillä alprostadidiilannoksilla kuin arterioskleroosin yhteydessä.

Alprostadidiilin yleisimmät haitat ovat olleet kipu injektio kohdassa ja pitkittynyt erektio. Priapismia on esiintynyt harvoin, mutta potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos erektio pitkittyy. Priapismin hoitona voidaan käyttää α_1 -agonistia fenyyliefriiniä siittimeen injisoituna. Pistoshoito voi myös aiheuttaa fibroosin kehittymistä paisuvauskudoksessa, ja siksi pistoskohtia tulee vaihtaa. Säännöllinen lääkärintarkastus on myös tarpeen.

Virtsaputkeen annettava alprostadidiili

Alprostadidiilista on myös virtsaputkeen ruiskutettava lääkeaine. N. 80 % virtsaputkeen annettua alprostadidiilista imeytyy. Teholtaan transuretraalinen alprostadidiili on pistoshoitoa huonompi, mutta 60–70 % potilaista ilmoittaa saavansa riittävän erektion. Tavallisin haittavaikutus on lievä kipu siittimessä; sitä esiintyy 10 %:lla. Alprostadidiili voi aiheuttaa myös hypotensiota.

Markku Koulu

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

natriumnitroprussidi laajentaa sekä arterioleja että laskimoita. Sillä on erittäin suotuisa vaikutus vaikeassa vasemman kammion vajaatoiminnassa, koska se lisää iskuilavuutta. Verisuonia laajentava vaikutus alkaa 1–2 minuutissa infuusion aloittamisesta ja päättyy yhtä pian infuusion lopettamisen jälkeen. Natriumnitroprussidi muuttuu punasoluissa syanomethemoglobiiniksi ja vapaaksi syanidiksi. Maksa muuttaa vapaan syanidin tiosyanaatiksi, joka erittyy munuaisten kautta.

- *käyttö* Paitsi sydämen vajaatoiminnassa, natriumnitroprussidia käytetään myös hypertensiivisen kriisin hoidossa. Liika-anto alentaa liiaksi verenpainetta, ja tästä voi seurata mm. sydänlihaksen iskemia.
- *haittavaikutukset* Pitkäaikaisessa hoidossa voi tapahtua tiosyanaatin kertymistä, mikä voi aiheuttaa toksisen psykoosin. Siksi on seurattava plasman tiosyanaattipitoisuutta, joka ei saa nousta yli 100 mg:n/l. Natriumnitroprussidi ei ole tällä hetkellä rekisteröity valmiste Suomessa, mutta sitä käytetään erikoisluvalla sairaaloissa.

Angiotensiinin vaikutusta estävät aineet

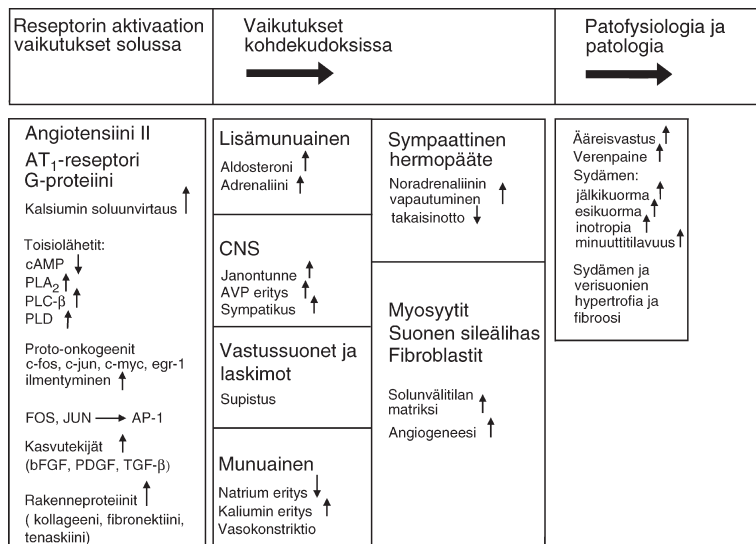
Historia

Suomalainen fysiologi Robert Tigerstedt osoitti vuonna 1898, että munuaisuutteella oli verenpainetta kohottava vaikutus, ja että laskimoon annettuna se vaikutti myöhemmin kuin noradrenaliini. Munuaisuutteen tuntematon hypertensiivinen tekijä sai nimekseen reniini. Vuonna 1940 osoitettiin, että reniini on proteolyttinen entsyymi, joka pilkkoo plasman proteiinimolekyylistä (angiotensinogeeni) vastussuonia supistavaa peptidiä. Angiotensiini II syntetisoitiin 1957. Vuonna 1958 Gross esitti, että reniini-angiotensiinijärjestelmä säätelee aldosteronin eritystä. Kun suun kautta annettava ACE:n estäjä kaptopriili tuli 1970-luvulla kliiniseen käyttöön, sen oletettiin tehoavan vain verenpainepotilailla, joiden reniinin tuotanto oli lisääntynyt. Myöhemmät vuosikymmenet osoittivat, että reniini-angiotensiinijärjestelmän salpauksella on hyvä anti-hypertensiivinen vaikutus myös tilanteissa, joissa reniinipitoisuus ei ole suurentunut. Ensimmäiset AT-reseptorin salpaajat syntetisoitiin 1982.

Reniini-angiotensiinijärjestelmän avainpeptidillä, angiotensiini II:lla on nopeita hemodynaamisia vaikutuksia, jotka ilmenevät verisuonten supistumisena, natriumin retentiona, plasmatilavuuden kasvuna ja verenpaineen kohoamisena. Pitkään kestänyt angiotensiini II:n lisääntynyt erityis johtaa viikkojen ja kuukausien aikana kohdekudosten, verisuonten ja sydämen rakenteellisiin muutoksiin, hypertrofiaan ja fibroosiin.

Tietämys angiotensiini II:n vaikutuksista kohde-elimien kudosten rakenteeseen on johtanut vaatimukseen siitä, että hyvän antihypertensiivisen hoidon tulee verenpaineen alentamisen lisäksi estää tai jopa korjata kohde-elinten vauriot. Kuvassa 33-5 kuvataan angiotensiini II:n vaikutuksen mekanismit, jotka välittyvät pääosin AT₁-reseptorin välityksellä.

33. Verisuonia laajentavat lääkkeet



Kuva 33-5. AT₁-reseptorin kautta välittävät angiotensiini II:n vaikutukset solutasolla, fysiologiset vasteet kohdekudoksissa ja merkitys patofysiologisissa tilanteissa.

Angiotensiinin vaikutusta voidaan estää seuraavilla tasoilla: 1) vähentämällä reniinin muodostusta munuaisen jukstaglomerulaarisessa kudoksessa tai estämällä sen proteolyyttinen vaikutus angiotensinogeeniin, 2) estämällä angiotensiini II:n muodostuminen salpaamalla angiotensiinikonvertaasientsyymi, 3) salpaamalla angiotensiinin verisuonia supistavan vaikutuksen välittävät angiotensiinin AT₁-reseptorit.

Reniinin esto olisi periaatteessa tehokkain tapa salvata reniini-angiotensiinijärjestelmä, koska tällöin estyisivät kaikki angiotensiinin pilkkoutumisesta seuraavat tapahtuma (angiotensiini I:n ja II:n sekä aldosteronin erityis). Vaikka reniinin estäjiä ei ole kliinisessä käytössä, on syytä muistaa, että beetasalpaajat laskevat verenpainetta ainakin osaksi vähentämällä reniinin eritystä salpaamalla jukstaglomerulaarisen kudoksen β₁-reseptoria.

ACE:n estäjä salpaa kaikkia angiotensiinin vaikutuksia ja vielä tämän lisäksi tehostaa verenkierron bradykiniinin verisuonia laajentavaa vaikutusta. Näin syntyy vasodilataatio kahdella mekanismilla: ensiksi elimistön fysiologisen verisuonia supistavan aineen angiotensiinin vaikutus estyy, toiseksi lisääntynyt bradykiniini stimuloi B₂-reseptorin kautta endoteelin verisuonia laajentavien aineiden typpioksidin ja prostasykliinin (PGI₂) tuotantoa.

ACE:n estäjien bradykiniiniä lisäävä vaikutus voi aiheuttaa monille potilaille keuhkoörsytystä, joka ilmenee kuivana yskänä. AT₁-reseptorin salpaaminen esim. losartaanilla poistaa angiotensiinin vasokonstriktiovaikutuksen vaikuttamatta kiniinijärjestelmään. AT₁-reseptorin salpauksella estetään myös angiotensiini II:n haitalliset muutosvaikutukset kohde-eliimiin. Samalla elimistön vastasäätely lisää reniinin eritystä, jolloin salpaamattoman angiotensiinin AT₂-re-

- *angiotensiinin esto*

- *reniinin esto*

- *ACE:n eston vaikutukset*

septorin stimulaatio lisääntyy. AT_2 -reseptorin stimulaation on äskettäin osoitettu laajentavan munuaisen tuovaa arteriolia typpioksidin ja prostasykliinin tuotannon lisääntymisen kautta. AT_2 -reseptorin on myös ehdotettu myös osallistuvan solujen kasvun ja apoptoosin säätelyyn.

ACE:n estäjät

- *angiotensiinin aktivoituminen*
- *bradykiniinin inaktivoituminen*

Angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjien kliinistä käyttöä käsitellään yksityiskohtaisemmin luvussa 36. ACE:n estäjät laajentavat verisuonia toisaalta estämällä angiotensiini I:n muodostumista ja toisaalta lisäämällä verisuonia laajentavien kiniinien (bradykiniinin) määrää. Angiotensiinikonvertaasilla on kaksi katalyyttistä ominaisuutta: 1) se pilkkoo angiotensiini I:n aktiiviseksi angiotensiini II:ksi ja 2) se inaktivoi plasman bradykiniiniä (kininaasi -II vaikutus). Bradykiniinin hajoamisen estyminen ACE:n eston vaikutuksesta lisää endoteelissa olevien bradykiniinin B_2 -reseptorien stimulaatiota, mistä on seurauksena endoteelin typpioksidin ja prostasykliinin tuotannon lisääntyminen (kuva 33-1). Bradykiniini lisää ACE:n estäjän verisuonia laajentavaa vaikutusta, mutta aiheuttaa samalla useille potilaille kuivaa yskänärsytystä.

Angiotensiinireseptorin salpaajat

Angiotensiinin AT_1 -reseptorin salpaajat, ”sartaanit” laskevat verenpainetta yhtä tehokkaasti kuin ACE:n estäjät. Niiden käyttö sydämen vajaatoiminnan hoidossa ei ole vakiintunut, koska niiden tehoa ei ole osoitettu ACE:n estäjien tehoa paremmaksi. AT_1 -reseptorin salpaajat eivät aktivoi bradykiniinijärjestelmää, minkä vuoksi ne eivät aiheuta ACE:n estäjien tavallista haittavaikutusta, kuivaa yskää. Tämän yleisen haittavaikutuksen puuttumisen lisäksi AT_1 -reseptorin salpaajien eduista ACE:n estäjiin verrattuna on niukasti tietoa. Mahdollisia etuja ovat seuraavat: 1) ACE:n estäjän käyttö pienentää angiotensiini II:n pitoisuutta vain ohimenevästi, mikä johtunee kudosten vaihtoehtoisista angiotensiini I:tä metaboloivista entsyymeistä katepsiinista ja kymaasista, joita ACE:n estäjät eivät salpaa. Vaikka ACE:n estäjien antihypertensiiviselle vaikutukselle ei synny toleranssia, on mahdollista, että angiotensiini II:lla on epäedullisia vaikutuksia kohdekudoksiin (sydämen ja verisuonien hypertrofia). 2) On esitetty, että selektiivisessä AT_1 -salpauksessa aktiiviseksi jäävällä AT_2 -reseptorin stimulaatiolla on edullisia vaikutuksia kuten sidekudoksen liikakasvun esto ja munuaisen tuovan valtimon laajeneminen. AT_1 -reseptorin salpaajien kliinistä käyttöä kuvataan tarkemmin luvussa 36.

Dopeksamiini

Dopeksamiini on katekoliamiinijohdos, joka on sekä adrenergisen β_2 - että dopamiinin D_1 - ja D_2 -reseptorien agonisti (ks. luku 14). Dopeksamiini estää myös sympaattisen hermopäätteen noradrenaliinin takaisinottoa (uptake 1). Dopeksamiinia annetaan laskimoon sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Sen edulliset vaikutukset perustuvat inotrooppiseen vaikutukseen sekä valtimoiden laajenemisesta johtuvaan jälkikuorman vähentymiseen sydämessä sekä munuaisten verenkierron parantumiseen.

Valmisteita
Dopexaminum, dopeksamiini
 (Dopacard®)

Iloprosti

Iloprosti on stabiili prostasykliinin analogi, joka laajentaa kaikenkokoisia valtimoita ja laskimoita. Lisäksi se estää verihitaleiden kiinnittymistä vaurioituneeseen suonen seinämään (adheesio) sekä niiden tarttumista toisiinsa (aggregaatio). Prostasykliinin PGI_2 -reseptorin aktivaatiosta seuraa solussa syklistä AMP:n pitoisuuden lisääntyminen. Iloprostia käytetään vaikean ahtauttavan perifeerisen valtimosairauden hoitoon silloin, kun tilaa ei voi hoitaa kirurgisesti.

Valmisteita
loprostum, iloprosti (Ilomedin®)

Alprostadiili

Alprostadiili on verisuonia laajentava prostaglandiini PGE_1 -valmiste, jota käytetään paikallisesti paisuvauskudokseen injisoituna impotenssin hoitoon. Vastasyntyneille, joilla on tiettyjä sydämen epämuodostumia, alprostadiilia annetaan ennen kirurgista korjausta tilanteissa, joissa valtimotiehyen (*ductus arteriosus*) aukkipysyminen on elintärkeää. Vaikka alprostadiili laajentaa verisuonia kaikissa kudoksissa, se supistaa kohdun ja keuhkoputkien sileää lihasta. Alprostadiili estää prostasykliinin tavoin verihitaleiden adheesiota ja aggregaatiota todennäköisesti saman adenylaattisyklaasia aktivoivan reseptorin välityksellä.

Valmisteita
Alprostadilum, alprostadiili (Caverject®, Muse®, Prostivas®, Rigidur®)

Pratsosiini

Pratsosiini on selektiivinen α_1 -reseptorin salpaaja, jota käytetään pääasiassa verenpainetaudin hoitoon (ks. luvut 15 ja 36). Pratsosiini laajentaa sekä perifeerisiä valtimoita että laskimoita. Nämä vaikutukset ovat samankaltaisia kuin natriumnitroprussidilla, ja pratsosiinia onkin kokeiltu sydämen vaikean vajaatoiminnan hoidossa. Eräissä tutkimuksissa on havaittu, että sydämen vajaatoiminnassa ke-

Valmisteita
Prazosinum, pratsosiini (Patsolin®, Peripress®, Pratsiol®, Prazocor®)

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

hittyy toleranssia pratsosiinin edullisia vaikutuksia kohtaan. Pratsosiinin teho ei säily sydämen vajaatoiminnan pitkäaikaishoidossa yhtä hyvin kuin ACE:n estäjien. Verenpainetaudin hoidossa toleranssia ei ole havaittu edes vuosia kestäneen hoidon aikana. Pratsosiinin muut ominaisuudet on kuvattu verenpainelääkkeiden yhteydessä.

Muut verisuonia laajentavat aineet

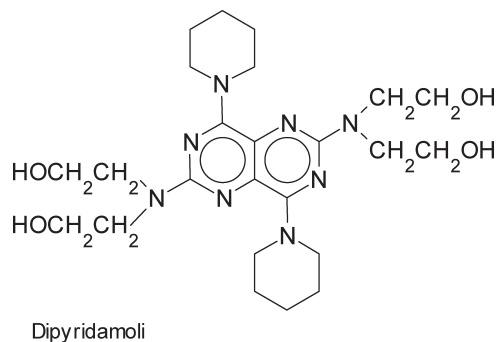
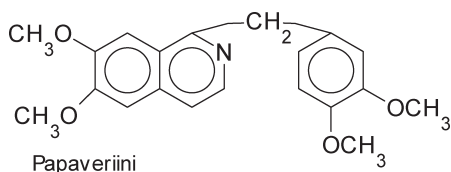
Monia muitakin lääkeaineita markkinoidaan verisuonten laajentajina mm. sydänlihaksen, luurankoliuksen ja aivojen iskemian hoitoon, vaikkakaan kaikkien tehokkuutta kliinisissä tilanteissa ei ole voitu kiistatta osoittaa. Jotkut niistä voivat jopa huonontaa iskemisten alueiden verenkiertoa.

Papaveriini

Papaveriini on ei-narkoottinen oopiumialkaloidi, jolla on sileää lihasta relaxoiva vaikutus. Vaikka se on koeputkessa erittäin tehokas erilaisten sileälihaspreparaattien lamaaja, sen teho siedettyinä annoksina *in vivo* on useissa kudoksissa heikko. Papaveriini estää syklisen AMP:n ja GMP:n fosfodiesteraseja (ks. luku 2), jolloin syklisten nukleotidien pitoisuudet sileälihassolussa lisääntyvät ja verisuoni rentoutuu. Myös sydämessä syklisen AMP:n pitoisuus kasvaa kuitenkin ilman positiivista inotrooppista vaikutusta. Tämän on ajateltu johtuvan papaveriinin kalsiumkanavia salpaavasta ominaisuudesta, joka vaikuttaa negatiivisesti inotrooppisesti ja estää johtoratojen toimintaa. Papaveriini laajentaa voimakkaasti sepelvaltimoita, mutta se ei lievitä kipua angina pectoris -kohtauksessa. Papaveriini laajentaa suuria verisuonia ja ilmeisesti myös arterioleja, koska se vähentää jonkin verran perifeeristä virtausvastusta. Vakuutavaa näyttöä papaveriinin tehosta missään kliinisessä kardiovaskulaarisessa sairaudessa ei ole, ja siksi uudemmat α -reseptorien ja kalsiumkanavan salpaajat ovat syrjäyttäneet sen kliinisessä käytössä. Kuitenkin papaveriinilla saattaa nykytietämyksen valossa olla paikkansa verisuonispasmien hoidossa. Papaveriiniä suoneen annettaessa on noudatettava erityistä varovaisuutta sen sydäntä lamaavien vaikutusten vuoksi.

Valmisteita

Papaverini hydrochloridum, papaveriini (Papaverin®)



Dipyridamoli

Dipyridamoli on verisuonia laajentava aine, jolla on myös verihiihtaleiden aggregaatiota ja adheesiota estävä vaikutus. Dipyridamoli estää fosfodiesteriäsiä, jolloin syklisen AMP:n pitoisuus lisääntyy saaden aikaan verisuonten laajenemisen. Sillä on myös adenosinintakaisinottoa estävä vaikutus, mistä on sydämessä seurauksena sepelvaltimoiden laajeneminen. Vaikka dipyridamoli laajentaa koronariipuuston pieniä vastussuonia, sen vaikutukset suuriin sepelvaltimoihin ovat vähäisiä, toisin kuin nitraateilla. Koska sydämen hapenpuutteessa pienet suonet ovat jo maksimaalisesti laajentuneita, dipyridamolinteho jää angina pectoris -kohtauksessa riittämättömäksi. Dipyridamoli poistaa verisuonten itsesäätelyn, mikä voi johtaa perfuusion keskittymiseen sydänlihaksen terveisiin osiin. Sekä dipyridamoli että nitraatit lisäävät sydänlihaksen verenvirtausta, mutta ilmeisesti vain nitraatit parantavat iskeemisten alueiden hapensaantia. Dipyridamolintehoa on koirakokeissa raportoitu edistävän valtimoanastomoosien kehittymistä sydämen iskeemisiin osiin. Vastaavaa vaikutusta ei ole voitu osoittaa ihmisestä.

Dipyridamolilla on trombosyyttien aggregoitumista estävä vaikutus (ks. luku 37). Se estää yksin tai yhdessä asetyylisalisyylihapon tai suun kautta otettavien antikoagulanttien kanssa käytettynä tromboembolisia komplikaatioita potilailla, joilla on normaalia suurempi taipumus veritulppien muodostumiseen.

Dipyridamoli voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja ripulia sekä päänsärkyä ja huimausta.

- *verisuonet*

- *verihiihtaleet*

Valmisteita

Dipyridamolium, dipyridamoli
(Atrombin[®], Dipyrim[®], Persantin[®])

Syklandelaatti

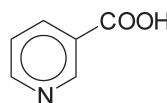
Syklandelaatti on sileää lihasta lomaava lääkeaine, joka muistuttaa farmakologisilta ominaisuuksiltaan papaveriinia. Syklandelaatin on raportoitu kohottavan ihon lämpötilaa ja lisäävän sekä aivojen että lihasten verenkiertoa. Kuitenkin tämän, samoin kuin muidenkin lääkeaineiden teho ateroskleroottisissa aivosairauksissa on kyseenalainen. Syklandelaatti voi aiheuttaa ruoansulatuskanavan ärsytysoireita, ihon kuumoitusta ja kihelmöintiä sekä päänsärkyä, huimausta ja hikoilua.

Valmisteita

Cyclandelatum, syklandelaatti
(Cyclospasmo[®])

Nikotiinihappo

Nikotiinihappo ja nikotinyylialkoholi ovat farmakologisesti samankaltaisia lääkeaineita. Ne ovat verraten heikkoja verisuonten laajentajia, ja niiden vaikutus kliinisesti käyttökelpoisina annoksina kohdistuu pääasiassa ns. punastumisalueen ihosuoniin. Suuret annokset laajentavat ilmeisesti kaikkia verisuonia. Kriittisissä tutkimuksissa näiden lääkeaineiden verisuonia laajentavalla vaikutuksella ei ole havaittu olevan kliinistä merkitystä. Niillä on kuitenkin huomattava lumevaikutus, koska potilas havaitsee voimakkaana niiden aiheuttaman punoituksen, lämmön tunteen ja ihon kihelmöinnin. Nikotiinihappo ja nikotinyylialkoholi voivat suurina annoksina aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua, mutta vakavia sivuvaikutuksia ei esiinny. Nikotiinihapon vaikutusta rasva-aineenvaihduntaan käsitellään toisaalla (luku 44).



Nikotiinihappo

Valmisteita

Acidum nicotinicum, nikotiinihappo
(Vertipam[®])

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

Metyyliksantiinit

Metyyliksantiinijohdokset, kuten teofylliini, teofyllamiini eli aminofylliini, glyfylliini ja proksifylliini, laajentavat sepelvaltimoita mutta lisäävät samalla sydämen kuormaa. Ne eivät vähennä angina pectoris -kohtausten esiintymistä. Sen sijaan metyyliksantiinit laajentavat tehokkaasti astmapotilaan keuhkoputkia. Metyyliksantiinit ovat fosfodiesteriäasin estäjiä, ja niiden vaikutus perustuu syklistä AMP:n lisääntymiseen keuhkoputkien sileässä lihaksessa.

- *pentoksifylliini*

Pentoksifylliini on metyyliksantiinijohdos, joka parantaa punasolujen muotoutuvuutta. Näin veren viskositeetti vähenee ja kudosten mikroverenkierto ja hapensaanti paranevat. Veren fibrinogeenin väheneminen saattaa myös vaikuttaa pentoksifylliinin aikaansaamaan viskositeetin vähenemiseen.

Pentoksifylliinihoitoa saavat katkokävelypotilaat voivat kävellä pitempään, ennen kuin kipu ilmaantuu. Muissa verenkiertohäiriöistä johtuvissa tiloissa pentoksifylliinin tehoa ei ole yhtä selvästi osoitettu.

Haittavaikutukset ovat melko harvinaisia ja lieviä. Punoitusta, kuumoitusta, kutinaa, yliherkkyysihottumia, pahoinvointia ja täysinäistä tunnetta vatsan alueella voi esiintyä.

Valmisteita

Pentoxifyllinum, pentoksifylliini (Artal[®], Pentoxin[®], Trental[®])

Ilari Paakkari