

Lembit Allikmets  
Leo Nurmand

# FARMAKOLOOGIA

Õpik üliõpilastele ja käsiraamat arstidele  
ning proviisoritele



TARTU ÜLIKOOLI  
KIRJASTUS

© Lembit Allikmets, Leo Nurmand 1996

ISBN 9985-56-136-8

## EESSÕNA

Medikobioloogiliste ja meditsiiniteaduste kiire arengu tõttu uueneb farmakoteraapias kasutatav ainete arsenal kiiresti. Ravimid vahelduvad. Praktikast võetakse ära väheefektiivsed või toksiliseks osutunud ravimid ja asemele tulevad pidevalt uued, sealhulgas originaalse keemilise struktuuri ja toimemehhanismiga ained. Eriti kiiresti on arenenud farmakokineetika ja molekulaarfarmakoloogia – ainete primaarse farmakodünaamilise reaktsiooni molekulaarsete aluste tundmine. Selle tõttu muutub üliõpilastele antav farmakoloogiaalane teave ja ka arste ning proviisoreid tuleb pidevalt farmakoteraapia valdkonnas täiendada ja ümber õpetada. Meie koostatud eelmine väljaanne („Farmakoloogia I”, Tallinn, „Valgus”, 1982) sai kirjutatud 15 aastat tagasi ja on vananenud. Käesolev teine, oluliselt parandatud ja täiendatud väljaanne pole mitte ainult kaasaegsem, vaid ka oluliselt mahukam. Lisaks on siin antud kogu kemoteraapiat puudutavad peatükid (kasvajavastased ained, antibiootikumid, desinfitseerivad ained jt.), samuti olulisemad lõigud ravimite toksikoloogiast ja farmakoloogia ajaloost. Teatud määral on muutunud ravimite nomenklatuur, ravimid õpikus on toodud põhiliselt rahvusvahelise nimetuse järgi. Ravimite kliinilise kasutamise osas jääb see väljaanne skemaatiliseks, kuna on mõeldud eelkõige arstiteaduskonna noorematele kursustele fundamentaalteadmiste omandamiseks farmakoloogia alal. Ravimite kliinilise kasutamise kohta on vahepeal välja antud meie koostatud käsiraamatud „Kliiniline farmakoloogia” ja „Farmakoteraapia”. Viimased sobivad kasutamiseks kliinilise farmakoloogia ja farmakoteraapia õppimisel. Autorid on tänulikud Kieli ja Göttingeni Ülikooli farmakoloogia ja toksikoloogia institutidele, kes on meid aidanud kaasaegse teabekirjanduse muretsemisel, samuti Berliini kliinilise farmakoloogia professorile Ivar Rootsile võimaluse eest töötada Berliini Vaba Ülikooli ja Humboldti Ülikooli raamatukogudes.

Tartus, juunis 1995. a.

Autorid

# SISUKORD

1. FARMAKOLOOGIA AJALUGU .....	15
2. ÜLDFARMAKOLOOGIA .....	23
2.1. Sissejuhatus .....	23
Farmakoloogia sisu .....	23
Farmakon, mürk ja ravim .....	24
Farmakoni toime .....	24
2.2. Farmakokineetika .....	30
Imendumine .....	31
Jaotumine .....	39
Eliminatsioon .....	43
Farmakoni kontsentratsiooni dünaamika ja eliminatsiooni näitajad .....	48
2.3. Toime sõltuvus farmakoni keemilisest struktuurist .....	50
2.4. Farmakoni korduval manustamine .....	53
Farmakokineetika korduval manustamisel .....	53
Toime muutumine ravimi korduval manustamisel .....	55
2.5. Farmakonide vastastikune ja koostoime .....	59
2.6. Toime sõltuvus organismist .....	61
2.7. Ravimite saamisallikad ja uute ravimite aprobatsioon .....	66
Ravimite saamisallikad .....	66
Uute ravimite aprobatsioon .....	67
Mürkide määramine ja standardiseerimine bioloogilisel teel .....	68
3. NEUROMEDIAATORITE RETSEPTORITESSE TOIMIVAD AINED .....	71
3.1. Üldmõisted .....	71
3.1.1. Sünapsi ehitus .....	71
3.1.2. Eferentsete närvide jaotus .....	74
3.1.3. Mediaatorid e. virgatsained .....	81
Atsetüülkoliin ja närviimpulsi ülekannet kolinergetises sünapsis .....	81
3.1.4. Noradrenaliin ja adrenaliin .....	84
3.1.5. Dopamiin ja närviimpulsi ülekannet dopamiinergilises sünapsis .....	90
3.1.6. Serotoniin ja närviimpulsi ülekannet serotoniinergilises sünapsis .....	91
3.1.7. Glutamaat ja närviimpulsi ülekannet glutamaatergilises sünapsis .....	94
3.2. Kolinomimeetikumid .....	97
3.2.1. Otsese toimega kolinomimeetikumid .....	98
3.2.2. Kaudse toimega kolinomimeetilised .....	103
Fosforogaanilised ühendid .....	108

3.2.3	M-kolinomimeetikumid .. .. .	110
3.2.4	N-kolinomimeetikumid .... .	113
3.3	Kolinoblokaatorid .. .. .	118
3.3.1.	M-kolinoblokaatorid . . . . .	118
	Sünteesilised M-kolinoblokaatorid . . . . .	125
3.3.2.	N-kolinoblokaatorid .. .. .	130
	Gangliblokaatorid . . . . .	131
	Perifeersed müorelaksandid .. .. .	133
3.4	Adrenomimeetilised ained .. .. .	137
3.4.1	Otsese toimega adrenomimeetikumid .. .. .	140
	Noradrenaliin, adrenaliin ja isadriin .. .. .	140
	$\beta_2$ -adrenomimeetikumid .. .. .	148
	Dopaminomimeetikumid .. .. .	149
	$\alpha_2$ -adrenomimeetikumid .. .. .	152
3.4.2.	Kaudse toimega adrenomimeetilised ained .. .. .	152
3.5.	Adrenergilist ulekannet pärssivad ained .. .. .	156
3.5.1.	Adrenoblokaatorid .. .. .	156
	$\alpha$ -adrenoblokaatorid .. .. .	157
	$\beta$ -adrenoblokaatorid .. .. .	161
3.5.2.	Antiadrenergilise toimega ained .. .. .	166
3.6.	Füsioloogiliselt aktiivsed aminiid, peptiidid ja nende antagonistid .. .. .	171
3.6.1.	Histamiin .. .. .	172
3.6.2.	Antihistamiinsed ained e histaminoblokaatorid .. .. .	175
	H <sub>2</sub> -histaminoblokaatorid .. .. .	181
3.6.3	Serotoniin ja serotoniini agonistid .. .. .	182
3.6.4.	Serotoniini antagonistid .. .. .	184
3.7.	Peptiidid .. .. .	186
4.	<b>PSÜHHO- JA NEUROTROOPSED AINED .. .. .</b>	<b>189</b>
4.1.	Neuroleptikumid .. .. .	189
	Fenotiasüni derivaadid . . . . .	190
	Tioksanteeni derivaadid . . . . .	190
	Butürofenooni derivaadid . . . . .	190
	Atüüpilised neuroleptikumid . . . . .	193
	Litiumi soolad .. .. .	201
4.2.	Trankvillisaatorid .. .. .	202
4.2.1	Propaandiooli ja bensodiasepiini derivaadid .. .. .	203
4.2.2.	Vegetosedatiivsed trankvillisaatorid .. .. .	209
4.2.3.	Sedatiivse toimega ained .. .. .	211
	Serotoninireseptoritesse toimivad ained .. .. .	212
4.3.	Antidepressandid .. .. .	212
4.3.1.	Monoamüni oksüdaasi (MAO) inhibiitorid .. .. .	213
4.3.2	Tsuklilised antidepressandid .. .. .	217
4.3.3	Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid .. .. .	223
	Atüüpilised antidepressandid .. .. .	226

4.4. Nootroopikumid .....	226
4.5. Psühhostimulaatorid .....	229
4.5.1. Adrenomimeetilised psühhostimulaatorid .....	229
4.5.2. Metüülksantiinid .....	233
4.5.3. Üldtoniseeriva toimega psühhostimulaatorid .....	236
4.6. Psühhotomimeetikumid .....	237
4.7. Analeptikumid .....	240
4.8. Uinutid .....	243
Bensodiasepiini derivaadid .....	245
Karbamiidi derivaadid .....	246
H <sub>1</sub> -histaminoblokaatorid .....	246
Barbituraadid .....	247
Erinevate struktuuridega uinutid .....	250
4.9. Üldanesteetikumid .....	251
4.9.1. Inhalatsioonianesteetikumid .....	255
Lenduvad anesteetikumid .....	255
Gaasilised anesteetikumid .....	261
4.9.2. Mitteinhalatsioonianesteetikumid .....	263
Üldanesteesia tegemisel kasutatavad kombinatsioonid .....	266
4.9.3. Alkoholid .....	266
4.10. Analgeetikumid .....	271
4.10.1. Narkootilised analgeetikumid .....	272
Looduslikud alkaloidid ja teised fenantreeni derivaadid .....	274
Sünteesilised narkootilised analgeetikumid .....	280
Sõltumus narkootilistest analgeetikumidest e. morfinism .....	284
4.10.2. Mittenarkootilised analgeetikumid .....	285
4.11. Krambivastased ained .....	294
4.11.1. Süмптоomaatiliste krampide vastased ained .....	295
4.11.2. Epilepsiavastased ained .....	296
Peamiselt langetöve suurte krampide korral kasutatavad ained .....	297
Peamiselt langetöve väikeste krampide korral kasutatavad ained .....	300
Peamiselt psühhomotoorsete hoogude korral kasutatavad ained .....	302
4.12. Parkinsonismivastased ained .....	304
4.12.1. Kolinoblokaatorid .....	305
4.12.2. Dopaminomimeetikumid .....	307
4.12.3. Tsentraalsed müorelaksandid .....	309
4.13. Tundenärvilõpmetesse toimivad ained .....	310
4.13.1. Tundenärvilõpmeid halvavad ained (lokaalanesteetikumid) .....	310
Sünteesilised lokaalanesteetikumid .....	311
4.13.2. Tundenärvilõpmeid kaitsvad ained .....	315
Orgaanilised adstringeerivad ained .....	315
Anorgaanilised adstringeerivad ained .....	317
Mähkivad ained .....	318
Adsorbeerivad ained .....	318
4.13.3. Tundenärvilõpmeid ärritavad ained .....	318

5. SÜDAMETEGEVUST MÕJUSTAVAD AINED .....	321
5.1. Müokardi kontraktsioone soodustavad ained ..	321
5.1.1. Kardiotoonikumid ..	322
5.1.2. Kardiostimulaatorid ..	330
5.2. Arutmiavastased ained .....	332
6. SILELIHASELUNDITESSE TOIMIVAD AINED .....	341
6.1. Veresoonekonda toimivad ained .....	341
6.1.1. Veresoone ahendavad ained ..	342
6.1.2. Veresoone laiendavad ained ..	343
Tsukhlise guanosinmonofosfaadi kaudu toimivad ained ..	343
Tsukhlise adenosinmonofosfaadi kaudu toimivad ained ..	347
Kaltsiumikanalite blokaatorid ..	350
Angiotensiini antagonistid ja bradükiniini agonistid ..	352
Muud veresoone laiendavad ained ..	353
6.1.3. Hüpertooniatõve korral kasutatavad ained ..	355
6.2. Hingamiselunditesse toimivad ained ..	356
6.2.1. Köhavastased ained ..	356
Narkootilised köhavaigistid ..	356
Mittenarkootilised köhavaigistid ..	357
Ekspektoreerivad ained ..	358
6.2.2. Bronhe lõõgastavad ained ..	362
Beeta-adrenomimeetikumid ..	363
Antihistamiinid ..	363
M-kolinoblokaatorid ..	364
Müotroopse toimega ained ..	364
6.3. Seedeelunditesse toimivad ained ..	365
6.3.1. Maosekretsiooni mõjustavad ained ..	366
Maosekretsiooni soodustavad ained ..	366
Maonõret asendavad ained ..	368
Maosekretsiooni pärssivad ained ..	368
Kolinoblokaatorid ..	368
H <sub>2</sub> -histaminoblokaatorid ..	369
Gastrinireseptorite antagonistid ..	370
Soolhappe teket takistavad ained ..	370
Prostaglandiinid ..	372
Maomahla happesust neutraliseerivad ained e. antatsiidid ..	372
Mao limaskestast kaitsvad ained ..	374
Söögusu pärssivad e. anoreksigeensed ained ..	374
6.3.2. Sapisekretsiooni mõjustavad ained ..	375
Sapi teket soodustavad ained ..	375
Sapivoolust soodustavad ained ..	376
Sapikive lahustavad ained ..	376
6.3.3. Pankrease sekretsiooni mõjustavad ained ..	377
6.3.4. Maomotoorikat mõjustavad ained ..	378
Oksendamist esilekutsuvad ained ..	378

	Oksendamistvastased ained .....	379
6.3.5.	Soolemotoorikat soodustavad ained e. lahtistid .....	380
	Mehhaanilise toimemehhanismiga lahtistid .....	381
	Neuromuskulaarse toimemehhanismiga lahtistid .....	382
	Antraglükosiide sisaldavad droogid .....	382
6.3.6.	Soolemotoorikat pärssivad ained .....	383
6.4.	Emakasse toimivad ained .....	384
6.4.1.	Naissuguhormoonid .....	384
	Östrogeensed hormoonid .....	385
	Antiöstrogeenid .....	387
	Gestageensed hormoonid .....	387
	Hormonaalsed eostumisvastased ained .....	388
6.4.2.	Emaka kontraktsiooni ja toonust mõjutavad ained .....	390
	Hüpopüüsi tagasagara hormoonid .....	390
	Prostaglandiinid .....	391
	Ganglioblokeeriva toimega emakavahendid .....	395
	Tungaltera alkaloidid .....	395
	Taimsed ekstraktid e. väikesed emakavahendid .....	397
	Emakat lõõgastavad ained .....	397
7.	<b>AINEVAHETUST MÕJUSTAVAD AINED</b> .....	399
7.1.	Põhiaiinevahetust mõjustavad ained .....	401
7.1.1.	Põhiaiinevahetust kiirendavad ained .....	401
7.1.2.	Põhiaiinevahetust aeglustavad ained .....	403
	Türetroopse hormooni sekretsiooni pärssivad ained .....	405
7.2.	Süivesikuainevahetust mõjustavad ained .....	406
7.2.1.	Hüperglükeemilise toimega ained .....	406
7.2.2.	Hüpoglükeemilise toimega ained .....	407
	Insuliini preparaadid .....	408
	Süntetilised diabeedivastased ained .....	411
7.3.	Valguainevahetust mõjustavad ained .....	413
7.3.1.	Hormoonid .....	414
	Hüpopüüsi hormoonid .....	414
	Androgeensed hormoonid .....	415
	Antiandrogeenid .....	417
7.3.2.	Anaboolsed steroidid .....	417
7.3.3.	Mittesteroidsed anaboolse toimega ained .....	418
7.4.	Lipiidiainevahetust mõjustavad ained .....	419
7.4.1.	Triatsüülgütseriidiainevahetust mõjustavad ained .....	419
7.4.2.	Hüperlipemiavastased ained .....	420
	Kolesterooli imendumist pärssivad ained .....	421
	Kolesterooli biosünteesi pärssivad ained .....	422
	Lipiidide metabolismi ja eritumist kiirendavad ained .....	423
	Skleroosivastase toimega ained .....	425
7.5.	Vee- ja elektrolüüdiainevahetust mõjustavad ained .....	425
7.5.1.	Uriini teket soodustavad ained e. diureetikumid .....	427

Osmootsed diureetikumid . . . . .	428
Happeid moodustavad diureetikumid . . . . .	429
Neerutuubulite ensuumsüsteemide inhibiitorid . . . . .	429
Kaaliumisäästvad diureetikumid . . . . .	433
Kudede hüdrofiilsust vähendavad ained . . . . .	436
Eeterlikud õlid . . . . .	436
7.5.2. Vee ja elektroluutide valjaviimist takistavad ained . . . . .	437
7.5.3. Kusihaape ja konkrementide valjutamist soodustavad ained . . . . .	438
7.5.4. Kaltsiumi- ja fosforiainevahetust mõjustavad ained . . . . .	439
<b>8. VERD MÕJUSTAVAD AINED . . . . .</b>	<b>443</b>
8.1. Vereloomet mõjustavad ained . . . . .	443
8.1.1. Erütropoeesi soodustavad ained . . . . .	443
8.1.2. Leukopoeesi soodustavad ained . . . . .	448
8.2. Vere hüübimist mõjustavad ained . . . . .	449
8.2.1. Vere hüübimist soodustavad ained . . . . .	451
Protrombiini sunteesi soodustavad ained . . . . .	452
Kaltsiumi preparaadid . . . . .	453
Trombotsüütide agregatsiooni soodustavad ained . . . . .	454
Fibrinoluusi pärssivad ained . . . . .	454
8.2.2. Vere hüübimist pärssivad ained . . . . .	455
Trombiini aktiivsust vähendavad ained . . . . .	456
Protrombiini teket pärssivad ained e kaudse toimega antikoagulandid . . . . .	457
Kaltsiumioone siduvad ained e vere stabilisaatorid . . . . .	458
Fibrinoluusi soodustavad ained . . . . .	458
Trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ained e antiagregandid . . . . .	459
<b>9. ORGANISMI KAITSEREAKTSIOONE MÕJUSTAVAD AINED . . . . .</b>	<b>461</b>
9.1. Immuunsust mõjustavad ained . . . . .	461
9.1.1. Immunostimulaatorid . . . . .	463
9.1.2. Immunodepressandid . . . . .	465
Glükokortikosteroideid . . . . .	467
Tsütostaatikumid . . . . .	468
Interleukiinide antagonistid . . . . .	469
Immunodepressiivsed seerumid ja globuliinid . . . . .	470
Allergjavastased ravimid . . . . .	470
9.2. Põletikuvastased ained . . . . .	471
9.2.1. Steroidsed põletikuvastased ained . . . . .	472
9.2.2. Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVR) . . . . .	477
9.2.3. Eeterlikud õlid . . . . .	478
9.2.4. Kaudse toimega põletikuvastased ained . . . . .	478
<b>10. PAHALOOMULISTE KASVAJATE VASTASED AINED . . . . .</b>	<b>481</b>
10.1. Tsütostaatikumid . . . . .	482
10.1.1. Alküllivad ained . . . . .	483
Klooretüülamiinid ja etuleeniimiinid . . . . .	483
Mitmesugused ühendid . . . . .	485

10.1.2. Antimetaboliidid .....	485
10.1.3. Kasvajatevastased antibiootikumid .....	488
10.1.4. Tsütostaatilised alkaloidid .....	488
10.2. Organismi kasvajatevastast reaktiivsust muutvad ained .....	496
10.2.1. Sughormoonid ja nende antagonistid .....	490
10.2.2. Glükokortikosteroidid .....	493
10.2.3. Ensüümid .....	493
10.2.4. Immuunsust stimuleerivad ained .....	493
<b>11. MIKROOBIVASTASED AINED .....</b>	<b>495</b>
11.1. Antibiootikumid .....	496
11.1.1. Grampositiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid .....	497
Penitsilliinid .....	497
Tsefalosporiinid .....	516
Makroliidid .....	525
Mõnemesuguse keemilise struktuuriga stafülokokivastased antibiootikumid .....	528
11.1.2. Gramnegatiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid .....	538
Aminoglükosiidid .....	541
11.1.3. Laia toimespektriga antibiootikumid .....	548
Klooramfenikool (levomütsetiin) .....	548
Tetratsükliinid .....	552
11.2. Sünteetilised laia toimespektriga kemoterapeutikumid .....	557
11.2.1. Sulfoonüülamiidid .....	557
11.2.2. Diaminopürimidiini derivaadid .....	563
11.2.3. Nitrofuraani ja nitroimidasooli derivaadid .....	565
11.2.4. Hüdroksükinioliini derivaadid .....	568
11.2.5. Kinolooni derivaadid .....	570
11.3. Mükobakteritesse toimivad ained .....	572
11.3.1. Tuberkuloosivastased antibiootikumid .....	573
11.3.2. Isonikotiinhappe hüdrasiidid .....	575
11.3.3. Tioisonikotiin- ja pürasiinkarboonhappe amiidid .....	579
11.3.4. Paraaminosalitsüülhappe derivaadid .....	579
11.3.5. Tiosemikarbasoonid .....	580
11.3.6. Muud sünteetilised tuberkuloosivastased ained .....	582
11.3.7. Leepratekitajasse toimivad ained .....	582
11.4. Kemoterapeutikumide kasutamise üldprintsibid .....	583
<b>12. AINURAKSETE VASTASED AINED .....</b>	<b>591</b>
12.1. Treponeemi- ja trüpanosoomivastased ained .....	591
12.2. Malaariavastased ained .....	592
12.2.1. Plasmooidiumi erütrotsütaarsetesse vormidesse toimivad ained ...	594
12.2.2. Eksoerütrotsütaarsetesse vormidesse toimivad ained .....	595
12.3. Teiste ainuraksetest põhjustatud nakkuste vastased ained .....	598
Amöbiaas .....	598
Trihhomoniasis .....	599

Lambliosis, toksoplasmoos ja balantidiaas .....	599
Leišmanioos .....	599
<b>13. SEENEVASTASED AINED .....</b>	<b>603</b>
13.1. Seenevastased antibiootikumid .....	603
13.2 Muud seenevastased ained .....	606
<b>14. VIIRUSVASTASED AINED .....</b>	<b>609</b>
Antimetaboliidid .....	612
Interferoonid .....	614
<b>15. USSNUGILISEVASTASED AINED .....</b>	<b>615</b>
15.1. Soolesiseste usside vastased ained .....	616
15.1.1. Lameussidesse toimivad ained .....	616
15.1.2 Ümarussidesse toimivad ained .....	619
15.2 Soolevaliste usside vastased ained .....	622
<b>16. DESINFITSEERIVAD JA ANTISEPTILISED AINED .....</b>	<b>625</b>
16.1 Fenoolid .....	626
16.2 Kloori vabastavad ained .....	627
16.3. Pindaktiivsed ained e detergentid .....	628
16.3.1. Anioonsed detergentid .....	629
16.3.2. Katioonsed detergentid .....	629
16.4 Alkoholid ja aldehüüdid .....	631
16.5 Hapendajad .....	632
16.6 Happed ja alused .....	633
16.7. Tõrvad .....	635
16.8. Joodi preparaadid .....	635
16.9 Metallisoolad .....	636
16.10 Värvained .....	639
<b>17. RAVIMPATOLOOGIA .....</b>	<b>641</b>
17.1. Äge ravimürgistus .....	641
17.1.1. Ägeda mürgistuse ravi põhimõtted .....	642
17.1.2 Mürgistuste korral kasutatavad antidoodid .....	643
Komplekse moodustavad ained .....	644
Väavluhendid .....	644
17.1.3. Kiirgustõve korral kasutatavad antidoodid .....	645
17.2 Krooniline ravimürgistus .....	647
17.2.1 Ravimallergia .....	647
17.2.2. Toksilis-metaboolsed ravimkahjustused .....	649
17.2.3 Infektsioossed ravimtüsitused .....	651
17.2.4. Ravimsõltumus .....	653
<b>REGISTER .....</b>	<b>655</b>

# I. FARMAKOLOOGIA AJALUGU

Haigete ravimine on niisama vana kui haigused ise. Farmakoloogia ajalugu on kulgenud käsikäes meditsiini teadaoleva ajalooa. Esimene haiguse vastu manustatud rohi või ravivõte kätkeb farmakoteraapia algust. Seega on farmakoloogia nagu iga teinegi teadus läbi käinud pika arenemistee. Esialgsest rohtude tundmisest ja primitiivsest kasutamisest kuni ravimite toime põhjaliku eksperimentaalse analüüsini ja nüüdisaegse molekulaarfarmakoloogiani on kulunud palju aastatuhandeid. Esimesed säilinud kirjalikud teated ravimite kohta on pärit ajajärgust 5...6 tuhat aastat tagasi. Haigeid raviti ka ürgajal. Ravivõtted on saanud alguse täheldustest looduses leiduvate mineraalide, taimsete või loomsete produktide tervistava toime kohta inim-(loom)-organismisse. Teadmisi anti edasi kogemustena põlvest-põlve, kirjakeelte arenguga ka kultuurist kultuuri. Meieni on jõudnud kirjalikke andmeid selle kohta, et tuhandeid aastaid tagasi kasutati samu taimi samade haiguste ravimiseks mis tänapäevalgi: näiteks raviti riitsinusõliga kõhukinnisust, merisibulaga vesitõbe, toniseerivate vahenditena kasutati efedra, küüslaugu, ženšenni preparaate, unimaguna seemnetega vaigistati valu jne. Eesti rahvameditsiinis kasutati ravitsemisel peamiselt taimi, mida lubavad oletada väljendid rohi, arstirohi, rohitsemine, rohtu andma (võtma) jt. Ka paljude taimede nimetused peegeldavad nende kasutusala, nagu jooksvaerohi, naistepuna, silmarohi, südamevalurohi, hambarohi, kärnarohi, üheksatõverohi jne. Ürgkogukonnas tegelesid ravitsemisega nõiad ja targad, kes pärandasid oma teadmisi tavaliselt perekonniti. Orjanduslikus ühiskonnas tekkis arstide seisus. Esimesed kirjalikud andmed pärinevadki arenenud orjanduslikest ühiskondadest Hiinast, Indiast, Assüüriast, Egiptusest, kus 4...5 tuhat aastat tagasi olid juba 6...7 õppeaastaga arstide koolid. Hiinast pärit (umbes 2700 a. e.m.a.) Shen Lungi farmakopöas on kirjeldatud ženšenni, efedra, küüslaugu, äädikhape valmistisi ja nende raviomadusi. Egiptusest leitud nn. Ebersi papüüruses (1600 a. e.m.a.), on säilinud 800 retsepti, kirjeldatud üle 80 ravimtaime, sealhulgas unimagunat, riitsinust, hispaania kärbest, koerapöörirohtu, piparmünti jt., samuti maksa ravitoimet. Ka Indias säilinud papüüruses on ravimite õpetuse osas toodud 1000 retsepti, nende ravimite valmistamise ja kasutamise õpetus.

Rohkem on kirjalikke teateid ravimisvõtteist säilinud Kreeka ja Rooma kultuurist. Arst ja filosoof Hippokrates (460...377 a. e.m.a.) püüdis kasutusel olevaid ravimeid süstematiseerida kasutamishäidustuste järgi. Ta lähtus haiguste ravimisel toliaegseist tõdedest, et kõik kehad koosnevad neljast elemendist:

tulest, veest, õhust ja maast, millele vastavad ka neli omadust: kuivus, niiskus, soojus ja kulmus. Kuna haigused tekkisid tolleaegsete tõekspidamiste järgi keha nelja vedeliku – vere, lima, kollase ja musta sapi – vahekorra muutustest, siis ravimid pidid selle ebakõla kõrvaldama.

Kreeka päritolu Roomas tegutsenud arsti Claudius Galenost (131...201 a. m a j.) peetakse ka farmaatsia rajajaks. Ta soovitas kasutada taimetõmmiseid, mistõttu need ka tänapäeval kannavad galeeniliste preparaatide nimetust. Galenose arvates tuli taimedes esineva „ravijõu“ esiletoomiseks taimi töödelda. Ta soovitas esimesena kasutada haigusnähtudele vastupidise toimega ravimeid, näiteks kõhukinnisuse korral lahtisteid, lahtisuse korral kinnisteid. Hilisemaid ballastainetest puhastatud vesi- ja alkohoolseid droogide tõmmiseid nimetatakse neogaleenilisteks preparaatideks.

1000 aastat tagasi süstematiseeris tolleaegsed meditsiinilased teadmised mitmekõitelises väljaandes „Arstikunsti kaanon“ Buhhaaras töötanud arst Abu-Alli Ibn Sina (Avicenna), kes elas aastail 980–1037. Ta võttis kokku ja arendas oluliselt eelnevates kultuurides kasutatud ravimitealaseid teadmisi. Ta eristas ravimeil tajutavat, tugevat ja mürgist toimet. Araabia arstide teeneks jäb apteekide asutamine ja täpsete eeskirjade koostamine ravimite valmistamiseks.

Keskajal pidurdas meditsiini arengut kirikuvõimu suurenemine Euroopas. Ravimite toimet selgitati skolastiliselt, taandusid varasemad primitiivsed teadmised inimese anatoomiast ja füsioloogiast, ravimite kasutamisest. Olulise pöörde tõi 16. sajandil töötanud arst Paracelsus, kodanikunimega Philippus Teophrastus Bombastus von Hohenheim (1493..1541), kelle eesmärk oli reformida põhjalikumalt õpetust haigustest ja ravimeist. Ta astus välja õpetuse vastu, mis põhines nelja elemendi ja vedeliku tähtsusel haiguste tekkes ja ravimisel ning pakkus vastu oma õpetuse, et inimkeha koosneb neljast keemilisest ainetest: mullast, väävlist, elavhõbedast ja soolast. Ravimid pidid olema keemilised ained, mis sisaldavad peale nimetatute veel viiendat: *quinta essentia*'t ehk elujõudu, mis tekib ravimtoorme ümbertöötamisel, ravimite valmistamisel, kusjuures sellega kaob kõik toores ja mittepuhast. Paracelsus oli oma aja kohta heade keemiateadmistega, valmistas palju ravimeid rauast, vasest, vismutist ja elavhõbedast. Arsti ja keemiku ülesandeks pidas ta essentside valmistamist looduslikest ainetest, millega oleks võimalik toetada looduse tervistavat osa ja hävitada haiguse põhjust. Rõhutades ravimite tähtsust meditsiinis, soovitas Paracelsus haigusi nimetada tervistavate ravimite järgi, nagu *morbis terebinthinus*, *morbis helleborinus*. Ta võttis kasutusele elavhõbeda süüfilise raviviisi. Tema õpetus on arstiteaduses tuntud keemilis-vitalistliku õpetusena, mille olulisus seisnes farmakoterapia tähtsustamises, paljude uute ravimite ja keemiliste ühendite, metallisoolade praktikasse juurutamises. Paranen süüfilise, malaaria, tuberkuloosi jt haiguste ravi efektiivsus. Täpsustus ravimite valmistamise tehnoloogia, anti välja täpsed ettekirjutused. Praktikasse läinud paljud tugevatoimelised ravimid (lahtistid, oksevahendid) põhjustasid aga ka sagedasi mürgistusi, mis omakorda tekitas arstkonnas nihilismi ravimite vastu.

Reaktsioonina õpetusele tugevatoimelistest ravimitest arendas arst Samuel Hahnemann (1755...1843) süsteemikindla õpetuse, mis on tänaseni tuntud homöopaatiana (kr. sarnane haigus). Õpetuse põhilause kõlab: „Et ettevaatlikult, kiiresti, kindlalt ja püsitulemustega ravida, selleks vali iga haigusjuhu jaoks selline ravim, mis ise tekitab samasugust tõbe, mida ta peab tervistama: *Similia similibus curantur*”. Põhjuse selle õpetuse arenguks andis Hahnemanni tähelepanek, et kiinapuu koore suured annused põhjustasid palavikku, samal ajal kui väikesed annused toimisid palavikku alandavalt. Siit ka tema printsiip, et iga haigust saab ravida selliste ainete väikeste annustega, mille suured annused tekitavad ise samasugust haigust. Ravimid pidid kõrvaldama haiguste aluseks oleva organismi dünaamilise ebakõla. Katsetega tervetel inimestel tehti kindlaks „ravimi patogenees”, ravimi põhjustatud sümptomid, mis põhinesid tema enda ja kaastöölise subjektiivsel kirjeldusel ning fantaasial. Homöopaatia nõuab ravimite taastõelise lahjendamist enne manustamist. Vedelaid ravimeid lahjendati alkoohliga 1:10 või 1:100, tahkeid aineid piimasuhkruga. Segades 1 g alg tinktuuri 9 g alkoholiga või 1 g lähtepulbrit 9 g piimasuhkruga, saadakse deetsimaalastme esimene lahjendus D<sub>1</sub>, järgneva 1:10 lahjendusega saadakse D<sub>2</sub> jne. Astmeni D<sub>6</sub> lahjendatud ravimi 1 g sisaldab 1 µg lähteaineid, D<sub>9</sub> lahjenduse 1 g vastavalt 1 ng ja D<sub>12</sub> 1 pg toimeainet. Tavalised raviotstarbelised lahjendused olid D<sub>1</sub>...D<sub>12</sub>. Hahnemanni arvates olid suured lahjendused vajalikud selleks, et vabastada ravim „ainest” ja anda talle tervistav „dünaamiline jõud”. Seni on tõestamata, et iga aine suured annused avaldavad sama aine väikestele annustele vastupidist toimet. Homöopaatia on kujukaks näiteks, kuidas üksiknähtuste meelevaldne üldistamine võib viia absurdsetele järeldustele. Teisest küljest tõestab see ka organismis peituvat tervistavat jõudu, ravimi platseeboefekti, mis sageli unustatakse. Homöopaatia kahjulikkus seisneb peaaegjalikult selles, et jätab hooletusse võitluse nakkustega ja ka sellised haigused, mille raviga ei tohi viivitada.

18. sajandil ja 19. sajandi esimesel poolel oli ravimite toimeõpetuse (*materia medica*) aluseks see teadmiste kogum, mis oli saadud haigevoodel. Siin oli aga palju vasturääkivusi ja seetõttu jätkus müstitsism ja puhtskolastilisel spekulatsioonil põhineva teabe levitamine arstkonnas. Õpetamisel piirduti ravimite saamisallikate ja omaduste loeteluga, puudusid täpsed, katsel põhinevad andmed. Kuid loodusteaduste areng 17....18. sajandil põhjustas ka olulisi avastusi farmakoteraapia vallas. Nii ravis 1785. a. inglise arst W. Withering vesitõbe (südamepuudulikkus) sõrmkübara preparaatidega, 1806. a. isoleeris saksa apteeker Sertürner oopiumist puhta alkaloidi morfiini, 1820. a. isoleeriti alkaloid kiniin, 1831. a. atropiin, 1848. a. papaveriin jne. 19. sajandi 40. aastatel juurutati meditsiinipraktikasse üldanesteetikumid dilämmastikoksiid, etüleeter ja kloroform. Mõnede alkaloidide toime eksperimentaalse uurimisega tegelesid 19. sajandi esimesel poolel füsioloogid. 1809. a. uuris Pariisis Francois Magendie katseloomadel strühnose seemnetest isoleeritud alkaloidi strühniini toimet. Magendie õpilane Claude Bernard (1815...1878) alustas 1844. aastal eksperimen-



Rudolf Buchheim



Lille tänava maja, esimene eksperimentaalse farmakoloogia labor

mentaalseid uuringuid kuraare toimest, näidates, et kuraare ei mõjasta ei närvi ega lihase erutatavust, vaid halvab erutuse ülekande närvilt lihasele. Claude Bernard püstitas väite, et teraapia võib põhineda ainult toksiliste ja terapeutiliste ainete eksperimentaalsel uurimisel ja nõudis ühtlasi ravimite toime haigesse organismi täpset kliinilist registreerimist.

Teadusliku eksperimentaalse farmakoloogia sünni ja arengu on seotud vahetult Tartu Ülikooliga. Tartu Ülikooli arstiteaduskonna *materia medica*, dieteetika ja arstiteaduse ajaloo kateedri (asutatud 1802) esimesi õppejõude olid Martin Ernst Styx (1759...1829), Gottlieb Franz Emmanuel Sahmen (1789...1847) ja Johann Friedrich Erdmann (1778...1846). Viimane asutas kateedri juurde ravimdroogide ja preparaatide kogu ning tõi seega õppetöösse mõningat näitlikkust. Olgugi et õppejõud pidid tutvustama tulevasi arste ravimite toimega ja nende rakendamisega haigetel, piirduti loengutel põhiliselt droogide kirjeldamisega ja nendest ravimivormide valmistamise eeskirjade andmisega.

Ravimite süstemaatika oli 19. sajandi algul põhiliselt tähestikuline. 1843...1845. a. luges Tartu Ülikoolis *materia medica* kursust eestlasest arst ja kultuuritegelane Friedrich Robert Faehlmann, kelle õppeülesannet teaduskond 1845. a. enam ei pikendanud. Saksamaalt kutsuti õppetoolile F. Österlen, kes aga järgmisel aastal siirdus teraapia alale. Vabanenud professori kohale valiti 1846. a. Leipzigi Ülikooli anatoomia ja füsioloogia kateedri assistent Rudolf Buchheim (1820...1879), kes 1847. aastal Tartusse tööle asudes revolutsioneeris *materia medica* teaduslikuks eksperimentaalseks farmakoloogiaks. R. Buchheim tundis katseliste kogemuste viljakust anatoomias, füsioloogias ja patoloogias ning soovitas ka farmakoloogial järgida nende eeskju. Ta asutas 1847. a. oma erakorteri keldrikorrusel farmakoloogia uurimislaboratooriumi, esimese sellesarnase maailmas. Üliõpilased sooritasid seal farmakoloogia- ja keemiaalaseid töid. Juba 1848. a. ilmus sellest laboratooriumist esimene doktoriväitekiri (autor T. Öttingen). Alates 1859. a. kolis laboratoorium vanasse anatoomikumini, mille tiibehituste initsiaatoriks oli farmakoloogiaprofessor dekaan R. Buchheim. Tema juhendamisel valmis kateedris kokku 80 dissertatsiooni paljudelt farmakoloogiaaladelt. Pärast 20-aastast Tartus töötamist lahkus R. Buchheim 1867. a. Giesseni Ülikooli. R. Buchheim rajas farmakoloogia teaduslikule alusele, kirjutas õpikuid, kus arendas välja uue raviainete klassifikatsiooni, mis baseerus ainete farmakoloogilisel toimel elundkondadesse ja keemilistel omadustel. Seega peetakse Tartu Ülikooli õigustatult eksperimentaalse farmakoloogia sünnikohaks. Mujal maailmas, sealhulgas ka Saksamaal, asutati eksperimentaalse farmakoloogia laboratooriumid alles üle 20 aasta hiljem: 19. saj. 70...80. aastatel.

Pärast R. Buchheimi lahkumist Tartust 1867. a. asus farmakoloogia kateedri juhataja kohale tema õpilane ja assistent Oswald Schmiedeberg (1832...1921), kes oli lõpetanud 1866. a. Tartu Ülikooli arstiteaduskonna doktorikraadiga, täiendanud end Saksamaal Carl Ludwigi juures. Töötades 1872. aastani Tartus (hiljem, 1918. aastani Strassburgi Ülikoolis), rikastas O. Schmiedeberg farmakoloogiat uute väärtuslike andmetega paljude ainete ründepunktide kindlaks-



Vana anatoomikum



Oswald Schmiedeberg

tegemisega. Isoleerides Tartus kärbseseenest muskariini, näitas ta selle aine ja atropiini antagonistlikku toimet südamel ja pani aluse vegetatiivse närvisüsteemi farmakoloogiale. O. Schmiedeberg koos B. Naunyniga asutas ka esimese eksperimentaalse farmakoloogiaajakirja „Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie”, mis ilmub alates 1873. a. (praegu „Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology”). Sisuliselt kujunes O. Schmiedebergi juhtimisel töötav Strassburgi Ülikooli farmakoloogia instituut põhikohaks farmakoloogia-professorite koolitamisel. Schmiedebergi juures õppisid või täiendasid end üle 100 farmakoloogi Euroopast, P-Ameerikast, Aasiast. Ka hilisemad, teaduse ajalukku olulisi tähiseid jätnud Tartu Ülikooli farmakoloogiakateedri juhatajad Rudolf Albert Martin Böhm (1844...1930), Hans Horst Meyer (1853...1939), Eduard Rudolf Kobert (1854...1924) olid O. Schmiedebergi kolleegid ja õpilased. Olulise panuse farmakoloogia ja toksikoloogia arengusse andis 1886–1897. a. Tartus töötanud Rudolf Kobert, kes arendas eriti eksperimentaalset farmakoteraapiat ja toksikoloogiat, kirjutades ka oma erialal olulisi käsiraamatuid („Lehrbuch der Intoxikationen”, „Lehrbuch der Pharmakotherapie”), mis pidasid vastu mitmeid kordustrükke ka 20. saj. esimesel poolel.

Aastatel 1938...1972, kateedri ajaloos pikema perioodi vältel, oli kateedri juhatajaks professor Georg Kingisepp (1898...1974), kelle olulisemad teadustööd olid südameglükosiidide ja valuvaigistite farmakoloogiast. Ta kirjutas kaks originaalset eestikeelset farmakoloogiaõpikut (1948. ja 1963. a.), luues eestikeelse terminoloogia.

## 2. ÜLDFARMAKOLOOGIA

### 2.1. Sissejuhatus

#### Farmakoloogia sisu

Farmakoloogia on teadus ravimite (mürkide) toimest organismi normaalsesse või patoloogiliselt muutunud elutalitlusse. Ka võib farmakoloogiat määratleda kui teadust organismide talitluste juhtimisest keemiliste ainetega. Farmakoloogia käsitleb ravimi ja organismi vastastikust toimet põhiliselt kolmest aspektist:

- kvantitatiivset külge uurib farmakokineetika,
- kvalitatiivset külge farmakodünaamika,
- rakenduslikku külge farmakoteraapia ja toksikoloogia.

Farmakokineetika uurib aine saatust organismis: imendumist, jaotumist kudede ja koevedelike vahel, keemilist muundumist (biotransformatsiooni) ning aine ja selle metaboliitide eritumist organismist. Selleks rakendab farmakokineetika nii eksperimentaalseid uurimismeetodeid kui ka matemaatilist analüüsi ja modelleerimist.

Farmakodünaamika selgitab, kus, kuidas ja mispärast ravim avaldab toimet, selgitab ravimi ründepunkti ja toimemehhanismi. Samuti uurib farmakodünaamika aine toime sõltuvust annusest, toimimise kestusest ja teistest teguritest. Farmakodünaamika põhiliseks uurimismeetodiks on eksperiment tervete või haigete loomadega, isoleeritud elunditega, ainuraksetega või koekultuuridega, samuti katsed *in vitro*. Seejuures kasutab tänapäeva eksperimentaalfarmakoloogia väga paljude distsipliinide (füsioloogia, biokeemia, molekulaarbioloogia, biofüüsika, mikrobioloogia jt.) meetodikat. Toimet analüüsitakse erinevatel uurimistasanditel: tervikorganismist kuni subtsellulaarsete struktuuride ja molekulaartasandini.

Farmakoloogia rakenduslikuks eesmärgiks on anda tõhusamaid ravimeid haiguste profülaktikaks ja raviks, s.o. farmakoteraapiaks.

Ravimi praktilisele rakendamisele haigete ravimiseks eelneb ravimi organismisisese saatuse, toime ja kõrvaltoimete uurimine nii tervel kui ka haigel inimesel. Nende probleemidega tegeleb kliiniline farmakoloogia.

Peale haigetel kasutatavate ravimite uurimise selgitab farmakoloogia ka terve organismi funktsioonide mõjustamise võimalusi: organismi vastupanuvõime suurendamist ekstreemsetes tingimustes, vaimse ja füüsilise töövõime

parandamist (nt. kosmosebioloogias), põllumajandusloomade produktiivsuse suurendamist (veterinaarfarmakoloogias) jms.

Selliste otseselt praktikat puudutavate küsimuste kõrval aitab farmakoloogia selgitada ka fundamentaalseid bioloogilisi protsesse ja mehhanisme. Näiteks on farmakoloogia aidanud selgitada närviimpulsi sünaptilise ülekande mehhanismi, psüühiliste protsesside neuromediatoorseid aluseid, põletikulisi protsesse ja ainevahetushäirete mehhanismi, hormoonide toime aluseid jpm.

Ainete organismi kahjustavat (mürgistavat) toimet, mürkide kasutamist, mürgistuste ärahoidmist ja ravi käsitleb toksikoloogia. Vastavalt objektile eristatakse tööstus-, põllumajandus-, sõjandus-, kohtumeditiini- jne. toksikoloogiat.

## Farmakon, mürk ja ravim

Otseselt tähendab sõna *farmakon* (kr. *pharmakon*) nii müri kui ka ravimit. Farmakonideks nimetatakse keemilisi, taimseid või loomseid aineid, mis ei kuulu toitainete hulka, kuid mis organismi sattudes muudavad selle talitlust. Olenevalt sellest, kas organismi talitluses farmakoni esilekutsutud muutused on soovitatavad ja kasulikud või organismile kahjulikud, eristatakse ravimit mürgist.

Ravim on Maailma Tervishoiuorganisatsiooni määratluse põhjal „iga valmistatud, turustatud või turustamiseks määratud aine, mis on ette nähtud haigete ravimiseks, haigusseisundi kergendamiseks, haiguste ärahoidmiseks või diagnoosimiseks inimesel või loomal, inimese või looma elutalitluse taastamiseks, korri-geerimiseks või muutmiseks.”

Mürk kitsamas mõttes on aine, mis organismi sattudes põhjustab juba suhteliselt väikestes annustes tugevaid, organismile kahjulikke talitlushäireid või surma.

Vahe mürgi ja ravimi vahel on kvantitatiivne. Farmakon, kasutatuna väikeses (õiges) annuses, võib toimida ravimina, suuremates annustes aga mürgina. Annus määrab, kas on tegemist ravimi või mürgiga. Iga ravim kui organismile võõras aine on tegelikult mürk; ainult õigel ajal, õiges annuses ja õigel viisil kasutatuna toimib ta ravimina. Absoluutselt kahjutu toimega (mürgituid) ravimeid ei ole olemas. Sellepärast farmakoloogias ei tehtagi tavaliselt vahet ravimi ja mürgi vahel, vaid kasutatakse neid mõisteid kui sünonüüme. Nende mõistete kõrval on kirjanduses kasutusel ka mõiste *ksenobiootikum* 'kehavõõras aine'.

Farmakopöades on eraldi nimekirjades toodud mürgised ained *venena* (A-nimekiri) ja kangetoimelised ained *heroica* (B-nimekiri). Need mõisted on juriidilised, mitte farmakoloogilised. A- ja B-nimekirja ainete kohta kehtivad erilised säilitamise ja väljastamise eeskirjad.

## Farmakoni toime

Farmakoni toime all mõistetakse kõiki muudatusi organismi elutalitlustes, mis on põhjustatud farmakonist. Toime koosneb nendest vahetutest muutustest, mida farmakon kutsub organismis esile, ja organismi reaktsioonist nendele muutustele. Tehakse vahet esmase ja teisese toime vahel. Kõigepealt toimub molekulaarsel

või tsellulaarsel tasemel reaktsioon farmakoni molekuli ja organismi substraadi vahel, mille tagajärjel muutub mingite rakurühmade elutalitlus: esmane e. primaarne toime (farmakodünaamiline reaktsioon). See kajastub füsioloogiliste seaduspärasuste kaudu elundisüsteemi või organismi kui terviku talitlustes: teisene e. sekundaarne toime (farmakodünaamiline reaktsioon).

**Primaarne toime.** Farmakon võib mõjustada rakkude elutalitlusi mitmesuguste mehhanismidega:

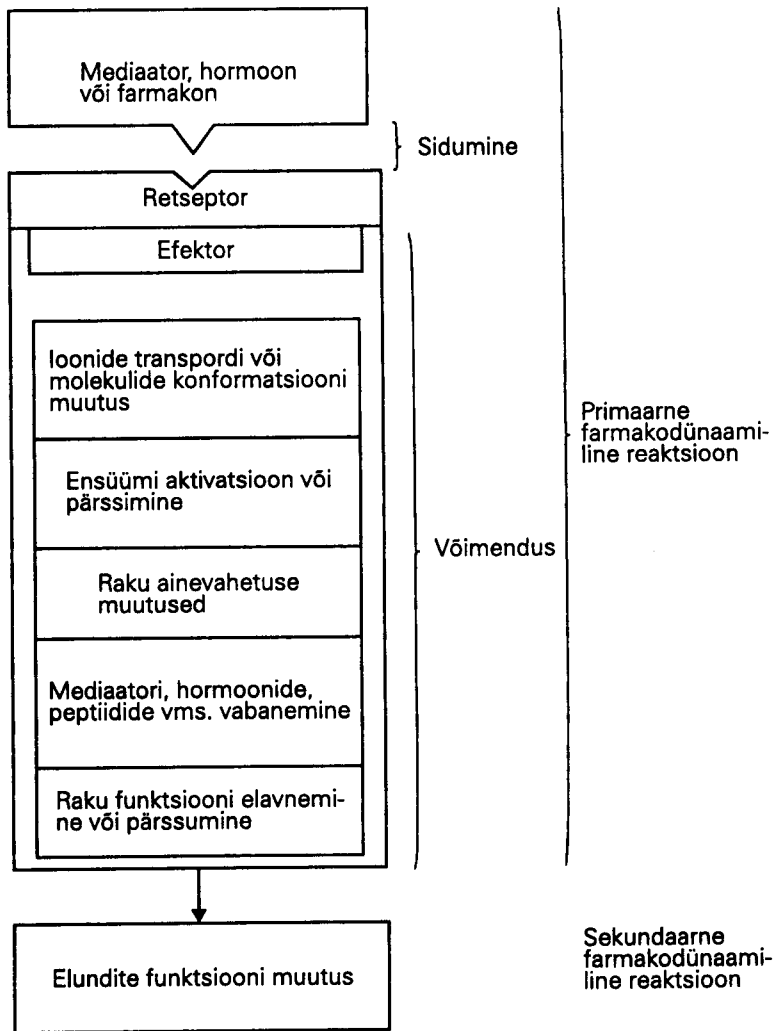
- muutes füsikokeemilisi tingimusi rakuvälises keskkonnas,
- mõjustades rakumembraanide ioonikanaleid,
- mõjustades rakkude metabolismi ensüümisüsteemide või DNA ja RNA aktiivsuse muutmise kaudu,
- toimides reguloorsetesse (neuraalsetesse, humoraalsetesse jt.) protsessidesse.

Neist esimesel juhul farmakon, mõjustades ekstratsellulaarse keskkonna pH-d, osmootset rõhku,ioonitasakaalu või muud parameetrit, muudab rakkude eksisteerimistingimusi ja sellega kaudselt ka nende funktsiooni (osmootsed diureetikumid, lahustavad soolad jt.). Rakumembraani ioonikanalite mõjustamise korral farmakon adsorbeerub oma füsikokeemiliste omaduste (molekuli amfi-fiilsuse) tõttu rakumembraanile, häirib seal ionide ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  jt.) transporti ning membraanipotentsiaali (üld- ja paiksed tuimastid, antiarütmilised ravimid jt.). Selleks, et mõjustada metaboolseid või reguloorseid protsesse, peab farmakoni molekul seostuma mingi substraadiga: ensüümiga, supramolekulaarsete või molekulaarsete struktuuridega rakus ja muutma nende omadusi. Farmakon seondub (reageerib) organismis erinevate substraatidega ja selle reaktsiooni tulemus võib olla mitmesugune:

- seondumine raku substraadiga: tulemus avaldub farmakoni spetsiifilises toimes;
- seondumine vereplasma-, koevalkudega või lipiididega toimet ei avalda, küll aga deponeerib farmakoni;
- seondumine spetsiifiliste antikehadega: deponeerib samuti farmakoni;
- seondumine ensüümidega: farmakon metaboliseerub või muutub ensüümide aktiivsus.

Et eristada neid sidumiskohti üksteisest, on kasutusel retseptori ja aktseptori mõiste. Seda molekulaarset või supramolekulaarset struktuuri (spetsiifilise valgumolekuli aktiivtsentrid), millega seondudes farmakon avaldab oma toimet, nimetatakse (farmako)retseptoriks. Ülejäänud sidumiskohti, mis on seotud farmakoni deponeerimisega, transpordiga või inaktivatsiooniga, nimetatakse aktseptoriteks.

Kuigi retseptoreid võib nimetada nendega seonduva farmakoni järgi (muskariini-, nikotiini-, barbituraadi-, opioid- jne. retseptorid), ei ole nende bioloogiline roll sugugi seotud farmakoniga. Enamik retseptoritest on tihedalt seotud organismi reguloorsete või metaboolsete protsessidega, vahendades neid (joon. 2-1). Igal retseptoril on endogeenne reaktsioonipartner e. ligand, mis



Joon. 2-1. Farmakoretseptor, primaarne ja sekundaarne farmakodünaamiline reaktsioon.

täidab füsioloogilist vahendaja (bioregulaatori) rolli või substraat, millega ensüümi retseptor seondub. Kui endogeenne ligand on tuntud, nimetatakse retseptoreid tavaliselt selle järgi: atsetüülkoliin-kolinoretseptorid, noradrenaliin – adrenoretseptorid, histamiin – histaminoretseptorid, serotoniin – serotonino-

retseptorid jne. Kui ligand ei ole teada, nimetatakse retseptoreid tähtsama farmakoni järgi (bensodiasepiini-retseptorid, barbituraadi-retseptorid jne.). Erandiks on opioidi-retseptorid, millele ligand on teada. Kuivõrd sama ligandi retseptorid võivad olla spetsiifiliselt tundlikud erinevate farmakonide suhtes, eristatakse veel retseptorite alatüpe, näiteks m- ja n-kolinoretseptorid (muskaariini- ja nikotiini-tundlikud),  $\alpha$ - ja  $\beta$ -adrenoretseptorid, H<sub>1</sub>- ja H<sub>2</sub>-histamiinoretseptorid jt. Farmakon, omades struktuurset sarnasust endogeense ligandiga, seondub vastava retseptoriga. Kui farmakon vallandab ligandile omast reaktsiooni, nimetatakse teda agonistiks. Kui ta aga takistab ligandil toimimast, siis nimetatakse teda antagonistiks. Retseptoriks on tavaliselt mingi makromolekuli (valk, fosfolipiid vm.) pinnal paiknev funktsionaalsete rühmade ruumiline paigutus, areaal läbimõõduga üks kuni mõni nanomeeter, millel on komplementaarne sarnasus ligandi või farmakoni molekuli ruumilise struktuuriga. Retseptorit ja farmakoni on piltlikult võrreldud luku ja võtmega, kinda ja käega. Retseptori aktiivseteks funktsionaalseteks rühmadeks on tavaliselt karboksüül-, amino-, sulfhüdrüül-, fosfaat-, sulfaat- jt. rühmad. Retseptor võib ainet siduda vesiniksidemetega, van der Waalsi jõududega, ioon- või kovalentsete sidemetega. Seose tüübil toime laadi seisukohalt tähtsust ei ole, küll aga toime kestuse seisukohalt. Ionsidemed on tavaliselt vähepüsivad, retseptor vabaneb kiiresti ja toime möödub ruttu, kovalentsed sidemed on tavaliselt püsivamad ja ka toime seetõttu kestvam.

Retseptorid võivad paikneda rakumembraanil, tsütoplasmas, subtsellulaarsetel struktuuridel, rakutuumas või ka ensüümi molekulil jm. Näiteks adrenaliin, seondudes  $\beta$ -adrenoretseptoriga, aktiveerib ensüüm adenülaadi tsüklaasi, mille toimel suureneb rakus cAMP sisaldus, resulteerudes glükolüüsis, hüperglükeemias jt. ilmingutes. cAMP toimel suureneb rakus Ca<sup>++</sup> sidumine, mistõttu silelihas lõõgastub. Atsetüülkoliin, seondudes n-kolinoretseptoriga vöötlihases, suurendab rakumembraani Na<sup>+</sup> läbilaskvust, sellest membraani potentsiaal väheneb ja suureneb tsütosooli Ca<sup>++</sup> sisaldus, mis omakorda aktiveerib aktomüosiini ja põhjustab lihaskiu kontraktsiooni. Seda biokeemiliste protsesside ja selles osalevate ensüümisüsteemide rida, mis käivitub retseptori mõjutusel, nimetatakse sageli reaktiivseks süsteemiks. Sama reaktiivne süsteem on sageli mõjustatav mitme erineva retseptori kaudu: näiteks adenülaadi tsüklaasi aktiveerivad peale adrenaliini, ka dopamiini-, prostaglandiini- jt. retseptorid. Seda piirkonda, kus toimub reaktsioon farmakoni ja retseptori vahel, nimetatakse farmakoni ründepunktiks ja vastavat elundit efektorelundiks. Kuivõrd erisuguste retseptorite hulk organismis on suur, siis nende valikuline mõjustamine agonistide või antagonistidega avaldub väga mitmesugustes bioloogilistes reaktsioonides (tabel 2-1).

Primaarse toime tulemusena muutub raku füsioloogiline funktsioon vaid kvantitatiivselt: see kas elavneb või pidurdub.

Sekundaarne toime. Rakufunktsiooni muutus kajastub vastava elundi, elundisüsteemi või organismi kui terviku elutalitluses. Olenevalt organismi

Mõningad ravimite toimes osalevad retseptorid

Retseptori nimetus	Paiknemine	Ligand	Reguleeritav funktsioon
Kolino-, adreno-, dopaminoretseptor	Sünaptilised membraanid	atsetüülkoliin noradrenaliin dopamiin	Närviimpulsi ülekanne, rakkude metabolism ja funktsioon
Histamiino-, serotonino-, puriini-, peptiidi-, prostaglandiinireseptor	Sünaptilised ja rakumembraanid	histamiin serotoniin adenosiin, ATP peptiidid prostaglandiinid	Närviimpulsi ülekanne, rakkude metabolism ja funktsioon
Opioidireseptor	Sünaptilised membraanid	endorfiinid enkefaliinid	Närviimpulsi ülekanne, rakkude funktsioon
Steroidhormoonireseptor	Rakumembraanid, intratsellulaarsed struktuurid	kortikosteroidid suguhormoonid	Rakkude metabolism ja funktsioon
GABA-, bensodiasepiini-, barbituraadireseptor	Sünaptilised membraanid	gammaaminovõihape	Närviimpulsi ülekanne
Südameglükosiidireseptor	Rakumembraanid, intratsellulaarsed struktuurid	-	Raku metabolism ja funktsioon
Enzüümirseptor	Enzüümi aktiivsentrid	vastav substraat	Raku metabolism

füsioloogilistest seaduspärasustest ja organismi aktiivsest reaktsioonist ilmnevad mitmesugused toimed organismi kui terviku tasemel. Lõppefekti nimetatakse sekundaarseks farmakodünaamiliseks reaktsiooniks. See ongi tavaliselt ravimi jälgitav ja kirjeldatav toime, toimeilming.

Seda protsesside summat, mille kaudu mürgi primaarne reaktsioon kujuneb lõpuks sekundaarseks reaktsiooniks ja kirjeldatavaks toimeks, nimetatakse toimemehhanismiks. Ühesugust toimeilmingut võib saada eri mehhanismide abil: näiteks arteriaalse rõhu langust võib esile kutsuda hüpotalaamiliste keskuste mõjustusega, vegetatiivsete ganglionide või adrenergiliste sünapside blokaadiga, otsese toimega veresoonte silelihasesse või südamesse; pupilli laienemist võib saavutada kolinoretseptorite halvamisega või adrenoretseptorite stimulatsiooniga; oksendamist saab pärssida, toimides tsentraalselt oksikeskusesse või perifeerselt mao limaskesta retseptoritesse või maomotoorikasse; mikroobirakku saab hävitada, toimides nii rakuseina sünteisi, rakumembraani või tsütoplasmasse, samuti DNA või RNA funktsiooni jne.

**Farmakoni toime laad.** Kui primaarse reaktsiooni tagajärjel võib rakkude funktsioon ainult kas aktiveeruda või pärssuda, siis sekundaarse reaktsiooni laad võib olla mitmesugune.

Olenevalt sekundaarse reaktsiooni laadist eristatakse ergutavat ja pärssivat toimet, kusjuures kumbki jaguneb omakorda mitmeks astmeks. Kui elundi funktsiooni füsioloogiline tase ravimi toimel tõuseb, räägitakse stimuleerivast toimest. Kui nõrgenenud funktsiooni tase ravimi toimel normaliseerub, siis aktiveerivast või toniseerivast toimest. Tugevnenud funktsiooni normaliseerimine on rahustav e. sedatiivne toime, taseme viimine alla füsioloogilist – pärssiv e. deprimeeriv toime ja elundi funktsiooni lakkamist põhjustav – halvav e. paralüüsiv toime.

Olenevalt lokalisatsioonist võib toime olla paikne e. lokaalne ja imendumisjärgne e. resorptiivne (süsteemne).

Olenevalt mehhanismist on toime kas otsene või kaudne. Otsese toime korral lokaliseeruvad primaarne ja sekundaarne reaktsioon samas elundis. Kaudse toime korral kajastub ühe elundi või elundisüsteemi mürgi toimel muutunud talitlus füsioloogiliste seoste kaudu teise elundi funktsioonis. Näiteks saab diureesi suurendada kas otseselt, toimides neeru, või kaudselt, mõjustades südame jõudlust ja parandades neerude verevarustust, samuti saab diureesi mõjustada hüpofüüsi või neerupealiste hormoonide kaudu. Silelihaselundit saab mõjustada otseselt, toimides silelihasrakkudesse, või kaudselt, toimides neuroregulatsiooni jne. Kui kaudne toime avaldub närvisüsteemi kaudu refleksina, räägitakse reflektorset toimest. Näiteks naharetseptorite ärritamine sinepiipilastriga laiendab manustamiskohal veresooni aksonefleksiooni ning sügavamal asuvad veresooni segmentaarse refleksiooni kaudu; karotiidsiinuse kemoretseptorite ärritus lobeliiniga süvendab ja kiirendab hingamist; aju IV vatsakese põhjas paikneva retseptorise ala, nn. triggerzooni (ingl. k. *trigger zone*) ärritamine apomorfiiniga või digitaalsete glükosiididega kutsuvad esile okserefleksi jne.

Oma mehhanismilt võib toime olla konkureeriv mõne aktiivse füsioloogilise ainega (mediaatoriga, ensüümiga jne.). Sellisel juhul seob mürk vastava retseptori või ensüümi inaktiivseks kompleksiks ja lülitab nad normaalsest funktsioonist välja. Näiteks heksametoon, konkureerides atsetüülkoliiniga, seob autonoomse närvisüsteemi ganglionides paiknevaid n-kolinoretseptoreid, takistades mediaatori toimimist; sulfonüülamiidid, konkureerides paraaminobensoehappega mikroobide ensüümide suhtes, takistavad mirkoobide paljunemist; atropiin seob m-kolinoretseptoreid, tõrjudes neist atsetüülkoliini välja ja kõrvaldades selle toime. Keemilise sarnasuse korral organismi füsioloogiliste metaboliitidega võivad mürgid, asudes metaboliitide asemele, siduda vastavaid ensüüme ja sellega pärssida füsioloogilist biokeemiliste protsesside ahelat või see täielikult katkestada. Selliseid aineid nimetatakse antimetaboliitideks.

Olenevalt hinnangust, mida toimele anname, eristatakse pea- ja kõrvaltoimeid. Tavaliselt toimib farmakon samaaegselt mitmesse elundisse või mitmesse funktsiooni. Näiteks atsetüülsalitsüülhape toimib põletikuvastaselt, vaigistab valu ja langetab palavikku; morfiin vaigistab valu, pärsib hingamiskeskust ja avaldab veel teisi toimeid. Praktiliselt kasutatav, rohkem väljendunud toime on peatoime, kõik ülejäänud aga kõrvaltoimed. Kui kõrvaltoimed realiseeritakse samade retseptorite kaudu nagu peatoimegi, nimetatakse neid kaasuvateks toimeteks. Nii on atsetüülsalitsüülhappe mainitud toimed kaasuvad; m-kolinoretseptorite blokaad atropiiniga avaldub pupilli laienemises, akommodatsiooni halvatuses, näärmete sekretsiooni vähenemises, silelihaste lõõgastuses jm., kõik need toimed on kaasuvad. Kõrvaltoime võib aga olla tingitud ka teiste retseptorite samaaegsest mõjustusest, nt. fenobarbitaali epilepsiavastane ja uinutav toime realiseeruvad erinevate retseptorite kaudu. Kaasuvad ja kõrvaltoimed võivad olla soovitatavad või, sagedamini, mittesoovitavad ja kahjulikud.

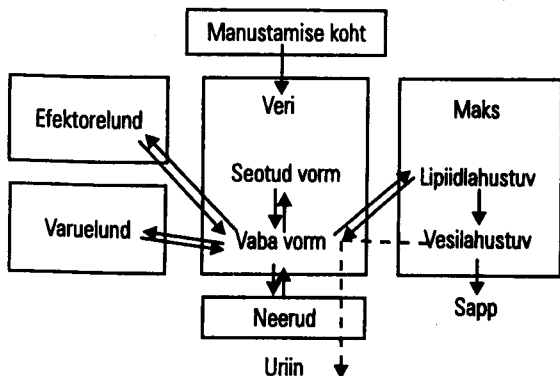
Toime võib olla üldine: farmakon reageerib paljude elundisüsteemide rakkude retseptoritega, või valikuline: mürk reageerib ainult kindlate retseptoritega konkreetsetes elundis.

Vastavalt mürgi poolt esilekutsutud muutuste kestusele eristatakse pöörduvat e. reversiiblit ja pöördumatut e. irreversiiblit toimet.

## ***2.2. Farmakokineetika***

Farmakoloogia haru, mis tegeleb ravimi kontsentratsiooni dünaamika uurimisega organismi sisekeskkonnas, on tuntud farmakokineetikana. Farmakokineetika valdkonda kuuluvad kõik protsessid, mis määravad ravimi olemasolu ning liikumise organismis: imendumine, jaotumine, biotransformatsioon ja eritumine. Samad protsessid määravad ka ravimi toime saabumise kiiruse, intensiivsuse ja kestuse, seega ravimi manustamise viisi ja sageduse ning ravimi annuse.

Farmakokineetika uurib farmakoni kontsentratsioonide ajalist muutust organismis tervikuna ja selle osades. Tema eesmärgiks on kvantitatiivselt kirjeldada imendumis-, jaotumis-, biotransformatsiooni- ja ekskretsiooniprotsesse (joon. 2-2). Tema põhiliseks töösuunaks ja -meetodiks on nende protsesside matemaatiline analüüs ja modelleerimine. See võimaldab prognoosida ravimi võimalikku kontsentratsiooni organismi kudedes kindlatel ajamomentidel ja nendele andmetele tuginedes valida optimaalseim annustamisrežiim. Farmakokineetilisele analüüsile aluseks olevad protsessid omavad kõik konkreetset füsioloogilist ja biokeemilist sisu, ka nende uurimine kuulub farmakokineetika valdkonda.



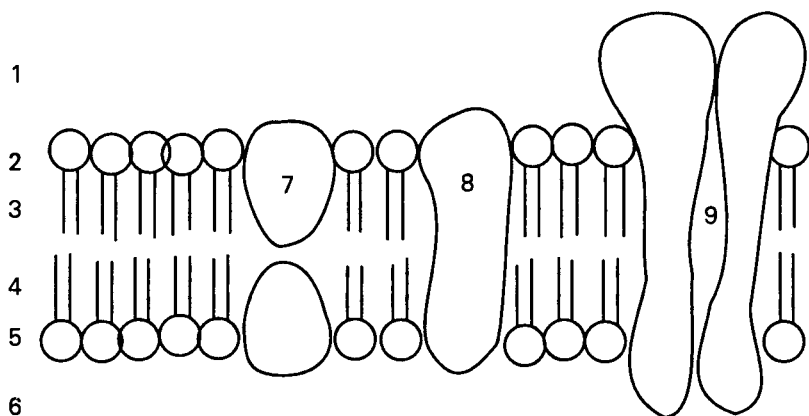
Joon. 2-2. Ravimi saatus organismis. Vaba, valkudega mitteseotud vorm tungib retseptoriteni ja avaldab toimet. Muutudes biotransformatsiooni käigus vesilahustuvaks, ta eritub organismist kas sapiga või uriiniga.

## Imendumine

**Imendumismehhanismid.** Kui ravimit ei manustata vahetult verre, peab ta organismi sisekeskkonda jõudmiseks läbima mitmeid bioloogilisi membraane ja barjääre. Seda protsessi nimetatakse imendumiseks e. resorptsiooniks. Mõned barjäärid, nagu nahk ja limaskestad, võivad olla mitmekümne rakukihi paksused. Kõikide barjääride ühiseks elemendiks on rakumembraan. See on komplitseeritud struktuur, mille aluseks on fosfolipiidid ja valgud. Nüüdisaegsete seisukohtade järgi koosneb rakumembraan kõrgelt spetsialiseerunud funktsionaalsetest ühikutest, mis reguleerivad valikuliselt läbilaskvust, endo- ja eksogeensete ainete aktiivset transporti, mitmesuguseid ainevahetusprotsesse jpm.

Rakumembraani võivad läbida ained lihtsa difusiooni teel. See on kõige üldisem transpordimehhanism. Difusiooni kiirus ja suund olenevad farmakoni kontsentratsioonide vahest sees- ja väljaspool membraani: kontsentratsiooni-

gradiendist. Difusioonile alluvad paremini väikemolekulised ioniseerumata lipiidlahustuvad ained, suuremolekulised, ioniseeritud ja vesilahustuvad ained läbivad membraani halvasti (joon. 2-3).



Joon. 2-3. Rakumembraani skemaatiline ehitus: 1 – väline keskkond; 2 – väline valgukiht; 3 – väline lipiidkiht; 4 – sisemine lipiidkiht; 5 – sisemine valgukiht; 6 – sisemine keskkond; 7,8 – membraani proteiinid; 9 – ioonkanal.

Mõned ained kasutavad membraani läbimiseks spetsiaalseid membraanides paiknevaid füsioloogilisi transpordimehhanisme. Selline kergendatud difusiooni mehhanism on küllaltki spetsiifiline. Transporti teostavad erilised valgumolekulid, nad transpordivad tavaliselt ioone või suuri vesilahustuvaid molekule, mis ise ei ole suutelised membraane läbima. Kandja makromolekul seostub transporditava ainega pöörduvalt ja liigub membraani ühest pinnakihist teiseni, kus vabastab aine molekuli. Aine läbib ka siin membraani vastavalt kontsentratsioonigradiendile, lisaenergiat see mehhanism ei vaja. Sellise mehhanismiga transporditakse näiteks glükoosi, mõningaid metaboliite, aminohappeid jt. aineid.

Farmakonid võivad läbida rakumembraane ka aktiivse transpordimehhanismi abil. See kasutab täiendavat energiat ja võib töötada vastu kontsentratsioonigradiendile. Transporti teostavad samuti kandja-aine makromolekulid, mis farmakoni sidumisel ja vabastamisel muudavad oma konformatsiooni. See vajab energiat, mida vabastavad ATP-st spetsiifilised ATPaasid. Selline aktiivne transport on spetsiifiline ja toimub peamiselt organismile omaste ainete (ka ioonide) suhtes.

Farmakon võib läbida barjääre ka filtreerudes läbi rakkudevaheliste pooride, fagotsütoosi või pinotsütoosi teel.

**Imendumine paikse manustamise korral.** Paikset (lokaalset) toimet iseloomustab asjaolu, et ravim on toimivas kontsentratsioonis ainult manustamiskohal ja imendunud ravimi kontsentratsioon ei ületa ülejäänud kudede tundlikkuse läve. Ravim toimib lokaalselt nahale või limaskestadele manustamisel. Paikset toimet taotletakse ka bronhodilataatori inhaleerimisel, aktiveeritud söe manustamisel (sissevõetud mürgi imendumise takistamiseks), glükokortikosteroidide süstimisel liigesõõnde jm.

Terve nahk laseb ravimeid (ka vett) läbi vaid vähesel määral. Nahale manustatud ravimite imendumine toimub peamiselt rasu- ja higinäärmete avade ja karvanääpsude kaudu. Lipiidides lahustuvad ained imenduvad naha kaudu veidi paremini, eriti salvidena, kusjuures imendumine oleneb mõningal määral kasutatud salviaalusest. Näiteks searasva alusel valmistatud salvid imenduvad üldiselt paremini ja toimivad sügavamalt kui vaseliinsalvid. Salviaalus soodustab aine kontakti nahapinnaga või selle tungimist pooridesse. Loomsed rasvad, samuti orgaanilised lahustid, nagu eeter või atsetoon, ühinevad kergesti rasuga ja parandavad seega ravimi kontakti naha epiteelirakkudega.

Silma, nina suu jt. limaskestadelt imendub ravim paremini kui nahalt, andes sügavama paikse ning sageli ka resorptiivse toime.

**Imendumine seedetraktist.** Ravimit võib seedetrakti kaudu (enteraalselt) manustada kas suu kaudu (*per os*) või päraku kaudu (*per rectum*). Suu kaudu manustamisel ei jõua ravim tavaliselt imenduda suu limaskesta kaudu. Erandi moodustavad mõned ravimid (glütserüültrinitraat, atropiin, kokaiin), mis imenduvad kiiresti ja hästi ka suulimaskestalt. Viimast asjaolu kasutatakse nende ainete manustamisel keele alla või põskkoopasse. Allaneelatud ravim imendub osaliselt maost, peamiselt aga peensoolest. Imendumiskiirus ja -maht on erinevad ja olenevad ravimist, seedetrakti täitumisastmest, samuti teiste ainete juuresolekust, seedeensüümide ja seedetrakti motoorika aktiivsusest. Tühjast maost ja soolest toimub imendumine üldiselt paremini ja kiiremini, samal ajal on ravimi lokaalne toime maolimaskestasse tugevam.

Paljud ravimid alluvad seedeensüümide toimele, samuti mõjustab neid mao ja peensoole pH. Seetõttu inaktiveeruvad suu kaudu manustamisel mõned ravimid kas osaliselt või täielikult juba enne imendumist ega avalda oma spetsiifilist toimet. Mao- ja soolemotoorika kiirenemine lühendab ravimi viibimise aega seedetraktis ja vähendab imendumist, motoorika aeglustumine parandab imendumist. Paljud lisandid (süsihappegaas, lahjendatud alkohol, saponiinid) soodustavad ravimite imendumist seedetraktist, seevastu adsorbbeerivad ained, limad ja adstringeerivad ained takistavad seda. Vastavate komponentide lisamisega on suu kaudu sissevõetava ravimi imendumiskiirus võimalik teatud piirides muuta.

Imendumine seedetraktist sõltub ka ravimi ioniseerumisastmest: ioniseeritud aine imendub mitteioniseeritust halvemini.

Enamik farmakone on elektrolüüdid (nõrgad orgaanilised happed, alused või soolad), nende ionisatsiooniaste sõltub keskkonna pH-st ja aine  $pK_a$  väärtusest.

Dissotsiatsioonikonstandi negatiivne logaritm  $pK_a$  on pH väärtus, mille juures 50% ainet dissotsieerub.

Happelised ained dissotsieeruvad happelises keskkonnas vähem ja imenduvad paremini kui leelisesed, leeliseses keskkonnas on olukord vastupidi. Happeliset keskkonnast imenduvad happelised ained seda paremini, mida suurem on nende  $pK_a$  väärtus, leelisesed vastupidi, mida väiksem see on (tabel 2-2).

Tabel 2-2

### Mõnede farmakonide $pK_a$ väärtused

Happed	$pK_a$	Alused	$pK_a$
<u>Tugevad</u>		<u>Nõrgad</u>	
Salitsüülhape	3,0	Fenasoon	1,4
Furosemiid	3,7	Diasepaam	3,2
Fenüülbutasoon	2,5	Kinidiin	4,3
Fenobarbitaal	7,2	Trimetoprim	6,2
Fenütoiin	8,3	Prokaiinamiid	9,2
Sulfonüülamiid	10,3	Fenamiin	9,8
		Nortriptüliin	10,1
<u>Nõrgad</u>		<u>Tugevad</u>	

Mao pH vastava muutmisega on võimalik mõnevõrra mõjustada imendumist maost.

Peensoolest imendumine on komplitseeritud protsess. Soolesisu leelitus mõjustab ioniseerumist ja imendumist vastupidi maosisule. Imendumist soodustab ravimi kestvam viibimine sooles. Paljude ainete imendumist peensoolest mõjustavad aktiivsed transpordimehhanismid. Selliste mehhanismidega toimub aminohapete, monosahhariidide, steroidide, mõningate pürimidiinide, anioonide ja katioonide transport. Näiteks rauaioonide transportimisest läbi soole limaskesta võtab osa spetsiifiline valk apoferritiin. Aktiivsete mehhanismidega läbivad need ained membraane elektrokeemilisele või kontsentratsiooni-gradiendile vastassuunas.

Maost ja peensoolest imendumise oluline iseärasus, võrreldes imendumisega teiste manustamisviiside korral, seisneb selles, et ravim satub pärast imendumist värativeeni kaudu maksa. Maks on peamine mürke inaktiveeriv elund, mis seob ning metaboliseerib mürki osaliselt juba esimesel passaažil. Seega läheb osa imendunud ravimist paratamatult kaduma ega pääse mõjule. Esmasel maksa-

passaažil võib inaktiveeruda kuni 99% imendunud ravimist. Suulimaskestalt imendunud ravimid maksa ei läbi

Parasoolde manustamisel toimub imendumine uhtlasemates tingimustes. Aktiivsed ensüümid parasooles praktiliselt puuduvad ja imendumine on parem ning kiirem. Ent imendumine toimub siin ka valikulisemalt. kõrgmolekulaarsed ained imenduvad halvasti või ei imendu üldse. Imendunud ravim satub alumiste rektaalveenide kaudu otse alumisse õõnesveeni ja ei läbi maksa. Seetõttu on rektaalsel manustamisel doseerimine täpsem ja ravimi toime saabub kiiremini kui suu kaudu manustamisel.

Ravimi imendumine seedetraktist sõltub suurel määral kasutatud ravimivormist. Lahustuvus ja imendumise ulatus olenevad kasutatud soolast, kristallitüübist, osakeste suurusest, tableti lagunemiskiirusest, lisanditest. Kapslite või dražeede leelises keskkonnas lahustuvate katete kasutamine võimaldab näiteks kaitsta ravimit maonõre happelise mõju eest ja tagada imendumist ainult peensoolest. Mitmekihiliste dražeede kasutamine kindlustab ravimi järkjärgulise imendumise, pikendades imendumise kestust ja seega säilitades ravimi kontsentratsiooni organismis ning pikendades toimimisaega.

Imendumine nahaalusest koest ja lihastest. Nahaalusest koest imendub ravim üldiselt kiiremini kui seedetraktist, veel kiiremini aga lihaskoest. Imendumist mõjustavad siin järgmised asjaolud: piirkonna verevarustus, manustatava aine omadused, eriti osakeste suurus ja lipiidlahustuvus, aine lokaalne toime kapillaaride permeaablus. Lihaskoe parem kapillaarne verevarustus tingib ravimi kiirema imendumise lihastest. Madalmolekulaarsed lipiidlahustuvad ained imenduvad kiiremini. Lipiidides mittelahustuvate ainete korral on määra- osakeste suurus ja lahuse kontsentratsioon. Kiiresti imenduvad destilleeritud vesi ja soolade hüpotoonilised lahused, iso- ja hupertoonilised lahused imenduvad aeglasemalt. Eriti aeglaselt imenduvad õilahused, samuti ravimite vesi- või õlispensioonid. Viimaste korral võib ravim moodustada süstimiskohal depoo ja imenduda sealt pikkamööda päevade või isegi nädalate vältel. Seda asjaolu kasutatakse prolongeeritud (pikendatud) toimega preparaatide valmistamisel (prokaiin- ja bensatün-bensüülpenitsilliin, tsink-protamiin-insulün jt), mis tagavad ravimi pikemaajalise püsiva kontsentratsiooni organismis.

Imendumise seisukohalt on oluline ka piirkonna verevarustus. Verevarustuse kohaliku soodustamisega saab ravimi imendumist kiirendada, verevarustuse vähendamise- ga aeglustada. Näiteks prokaiini imendumise aeglustamiseks ja toimekestuse pikendamiseks ahendatakse veresooni paiksetl adrenaliiniga. Põletukukoldest toimub imendumine tanu hüperemiale aga kiiremini.

Naha alla, lihastesse ja veeni (parenteraalsel) manustamisel tuleb arvestada, et organismi ei vudaks infektsiooni ning et ei ärritataks ega kahjustataks süstimiskohal kudesid.

Imendumine kopsudest. Kopsude kaudu imenduvad peamiselt gaasid, aurud ja mõned aerosoolid. Alveoolide suure üldpinna tõttu (täiskasvanul kuni 90 m<sup>2</sup>) on kontakt alveolaarõhu ja vere vahel väga hea ja imendumine toimub kiiresti.

Gaaside ja aurude imendumine alveooliepiteeli kaudu on difusiooniprotsess ja sõltub gaasi kontsentratsioonist (osarõhust), gaasi lahustuvusest veres, kopsu ventilatsioonimahust ja vereringe kiirusest.

Gaas tungib läbi alveooli seinu verre siis, kui tema kontsentratsioon õhus on suurem kui veres: gaas liigub suurema osarõhu poolt väiksema osarõhu poole. Kui ravimi kontsentratsioonid õhus ja veres tasakaalustuvad, siis imendumine lakkab, ja vastupidi, kui ravimi kontsentratsioon sissehingatavas õhus muutub väiksemaks kui veres, algab gaasi väljumine verest õhku ja ravimi kontsentratsioon veres väheneb. Selline kontsentratsioonide tasakaalustamine võimaldab suhteliselt lihtsalt ja operatiivselt reguleerida ravimi kontsentratsiooni veres, s.o. juhtida ravimi toimet. Seda moodust kasutatakse laialdaselt üldanesteesia tegemisel dietüületriga, halotaaniga, dilämmastikoksiidiga jt. lenduvate anesteetikumidega.

**Biosaadavus.** Iga manustamisviisi korral, peale intravenoosse, peab toimeaine imenduma läbides mitmeid bioloogilisi barjääre ja puutudes kokku erinevate keskkondadega. Selle tee pikkus ja laad on iga manustamisviisi korral erisugune. Imendumise käigus läheb osa manustatud farmakonist paratamatult kaduma ja verre (või retseptoriteni) jõuab vaid teatud osa. Kõige suurem kaoprotsent on tavaliselt suu kaudu manustamisel (seedeensüümide, toidu pH mõju, imendumise ulatus, esmase maksapassaži efekt jm.). Retseptoriteni jõudva ravimi hulga suhet (%) manustatud kogusesse (annusesse) nimetatakse biosaadavuseks (ingl. k. *bioavailability*, saksa k. *Bioverfügbarkeit*). Kuivõrd retseptoriteni jõudnud farmakoni hulka on praktiliselt võimatu määrata, lähtutakse biosaadavuse arvutamisel aine kontsentratsioonist veres.

Ravimi biosaadavus sõltub toimeaine füsikokeemilistest omadustest, temaga koos manustatud toime- ja abiainetest, ravimivormist ja selle valmistamise tehnoloogiast, manustamiskohast ja -viisist, imendumistingimustest ja paljudest teistest asjaoludest. Biosaadavus peegeldab nii ravimivormi omapära kui ka arvukaid organismis toimuvaid farmakokineetilisi protsesse.

Tavaliselt kasutatakse biosaadavuse mõistet ravimi imendumisulatusel iseloomustamiseks suu kaudu manustamisel. Teiste manustamisviiside puhul on see tähtis vaid harva. Biosaadavus erineb ka sama tüüpi ainetel, näiteks südameglükosiididest on digitoksiinil biosaadavus üle 90%, digoksiinil 60...80% ja strofantiinil 5%.

**Manustamisviisid.** Ravimi manustamisviisi valik sõltub paljudest asjaoludest. Manustamisviisi valikul tuleb arvestada soovitava toime saabumise kiirust ja toime kestust. Kiire ja lühiajalise toime taotlemisel eelistatakse ravimi manustamist veeni, aeglasemalt saabuva ja kestvama toime vajadusel aga teisi manustamisviise: naha alla, lihasesse, suu kaudu kas tavalise või prolungeeritud toimega ravimivormina. Tähtsad on ravimi füüsikalised omadused, eeskätt lahustuvus. Halvasti vees lahustuvaid aineid ei saa veeni süstida. Teiselt poolt on ravimi halb vesilahustuvus positiivne omadus juhul, kui soovitakse aeglasemat imendumist seedetraktist, nahaalusest või lihaskoest (tabel 2-3).

## Ravimite tähtsamad manustamisviisid

Taotletav toime	Manustamisviis	Ravimvorm
Lokaalne	1 Nahale (epikutaanne, perkutaanne) 2 Limaskestadele 3 Ligesõõnde 4. Seljaajukanalisse (intratekaalne, intralumbaalne, subokspitaalne) 5. Pleura- ja peritoneumiõõnde	Lahused, emulsioonid, suspensioonid, salvid, pastad, puudrid, plaastrid Aerosoolid, lahused, emulsioonid, suspensioonid, salvid, vaginaalsuposiidid Steriilsed lahused, suspensioonid Steriilsed lahused Steriilsed lahused
Resorptiivne	1 Seedetrakti a) suu kaudu (peroraalne) b) paraku kaudu (rektaalne) 2 Vahetult kudedesse (parenteraalne) a) naha alla (subkutaanne) b) lihastesse (intramuskulaarne) c) veeni (intravenoosne) 3. Kopsude kaudu (inhalatoorne)	Pulbrid, tabletid, pillid, kapslid, mikstuudid, emulsioonid, tinktuurid, ekstraktid jt. Rektaalsuposiidid, klusmid Steriilsed vesilahused, õllilahused, suspensioonid, spetsiaalsed ravimvormid Steriilsed vesilahused, õllilahused, suspensioonid Steriilsed vesilahused Gaasid, aurred, aerosoolid

Ravimi keemilised omadused, eriti stabiilsus, mõjustavad samuti manustamisviisi valikut. Suu kaudu andmisel on tähtis preparaadi pusivus happelises keskkonnas või vastupidavus ensuumide suhtes. Peptiidhormoon (insuliin, oksütotsiin) võib manustada ainult parenteraalselt. Sama kehtib ka mõnede amiinide (adrenaliin, noradrenaliin), antibiootikumide (bensülpenitsilliin) jt. kohta.

Haige seisund ja patoloogilised protsessid mõjustavad samuti manustamisviisi valikut. Teadvuseta haigele ei saa manustada ravimit suu kaudu, ka ei ole otstarbekas manustada süsteemse toime taotlemisel suu kaudu seedetraktihaiguste, imendumishäirete, portaalpaisu jms korral. Väikelastele on samuti sageli raske anda ravimit suu kaudu, küll aga võib seda manustada pärakusse. Pikaajalist ravikuuri ei ole otstarbekas läbi viia sustimistega, kehaõõntesse ja elunditesse võib manustada vaid piiratud näidustuste olemasolul.

Igal manustamisviisil on oma eripära, mida tuleb valiku juures arvestada. Nii on suukaudsel manustamisel teiste manustamisviisidega võrreldes mitmeid olulisi eeliseid:

- haige saab manustada ravimit endale ise;
- ravimi imendumise kurost ja kestust saab ravimivõrmi valikuga suures ulatuses varieerida,
- on valutü ega koorma haiget;
- on ohutu, üleannustamisel või kõrvaltoimete ilmnmisel võib osa ravimit kätte saada maoloputusega, oksendamise esilekutsumise, klistüri vm-ga.

Nende oluliste eeliste kõrval on suukaudsel manustamisel ka hulk puudusi

- haige võib jätta ravimi sisse võtmata;
- haige võib annusega eksida,
- oksendamise korral läheb osa sissevõetud ravimist kaduma,
- ravim võib seedetraktis inaktiveeruda;
- ravim reageerib toiduga.

Rektaalsel manustamisel, võrreldes suukaudsega, on rida eeliseid:

- annustamine on täpsem;
- toime saabub konstantsema aja järel;
- saab kasutada lastel ja teadvuseta haigetel;
- ravim ei allu seedeensuumide toimele,
- saab kasutada ka juhtudel, kus imendumine on portaalpaisu vm tõttu raskendatud,
- haiget ei sega ravimi ebameeldiv maitse ega lõhn.

Rektaalse manustamise peamiseks puudusteks on ebaesteetilisus ja pärakulimaskesta ärritus või kahjustuse võimalikkus

Manustamine veeni on tunduvalt kitsama kasutusala ja seda rakendatakse.

- eluliselt tähtsa näidustuse korral,
- kui teised manustamisviisid ei kindlusta vajalikku toimeaine kontsentratsiooni veres või kudedes,

- kui ravimid ei saa manustada naha alla või lihastesse kudesid ärritava toime tõttu

Ratsionaalne ravimivormi ja manustamisviisi valik on võimalik ja tagab soovitud efekti vaid juhul, kui on arvestatud kasutatava ravimi kineetikat organismis

## Jaotumine

**Seondumine verevalkudega.** Tavaliselt seotakse verre imendunud ravimid osaliselt vereplasma valkudega (peamiselt albumiinidega) ja vere vormelementidega. Selle tõttu ringleb ravim veres nii seotud kui ka vabas vormis. Nende kahe vormi vahel on dünaamiline tasakaal, nii et seotud ja vaba ravimi kontsentratsiooni suhe on püsiv. Valkudega seotuse aste sõltub ravimi omadustest, vere pH-st ning teiste, ravimiga valguretseptorite pärast konkureerivate ainete olemasolust veres.

Vaba vormina on ravim võimeline difundeeruma kudedesse, jõudma efektoerlundisse ja toimima. Seotud vorm on depoovorm, mis vabalt ringleva ravimi hulga vähenemisel täiendab selle varu. Et verevalkudega seotuse aste võib teatud piires varieeruda, siis võivad ravimi uhe ja sama üldkontsentratsiooni korral veres varieeruda ka tema toimiva fraktsiooni suurus ja toime. Näiteks respiratoorne või ravimiteest põhjustatud atsidoos suurendab vaba barbituraadi sisaldust veres, süvendades selle toimet ning suurendades toksilisust; rasvarikkast toidust tingitud hiperlipideemia vahendab diasepaami sidumist plasmavalkudega, suurendades selle aine vaba vormi kontsentratsiooni veres jne. Ravimi sidumine plasmavalkudega muudab mõningal määral ka valkude antigeenseid omadusi. Sellega seletatakse organismi sensibiliseerumise ja ravimallergia teket.

**Jaotumise viisid.** Veres püsib ravim suhteliselt lühikest aega ja difundeerub sealt kudedesse. Ravimi jaotumine kehavedelike ja kudede vahel võib toimuda kas ühtlaselt või valikuliselt. Nagu teada, moodustab ekstratsellulaarse vedeliku hulk keskmiselt 15%, vereplasma 4% ja ulejäänud vesi 50% inimese kehamassist. Ravimid jagunevad kehavedelike vahel eri moodi. On aineid, mis jaotuvad ainult uhes vedelikus. Ekstratsellulaarses vedelikus näiteks jaotuvad kloriidid ja rodaniidid, ainult plasmavees jaotub värvaine Evansi sinine. Alkoholid ja üldanesteetikumid jaotuvad enamvähem ühtlaselt ekstra- ja intratsellulaarses vedelikus.

Farmakoni organismis jaotumise analüüsis on kasutusel absoluutse jaotusruumala ja jaotumuskoeffitsiendi mõiste. Aine absoluutne jaotusruumala on näiline ruumala, milles manustatud ravimi annus annaks samasuguse kontsentratsiooni, nagu on määratav veres (enne eliminatsiooni käivitumist). Jaotumuskoeffitsient  $e$  suhteline jaotusruumala on eespoolnimetatute väljendatuna kehamassi ühiku kohta. Mõlemad näitajad peegeldavad kas ja millises ulatuses, ravim kudedesse tungib (tabel 2-4).

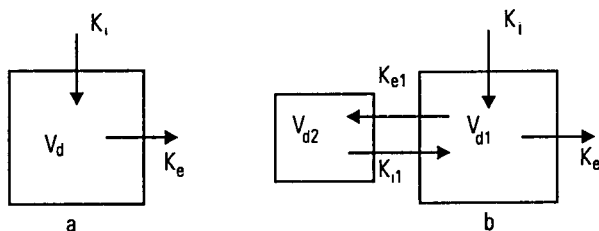
Jaotusruumala võib võrduda keha ruumalaga (-massiga), olla sellest suurem või väiksem. Suurem jaotusruumala näitab, et aine kuhjub kudedesse, võrdne, et aine jaotub ühtlaselt kõikide kehavedelike ja kudede vahel, ning väiksem, et aine jaotub peamiselt verre ega tungi kudedesse.

## Jaotumuskoeffitsient ja vereplasmas leiduv farmakoni kogus

Jaotumuskoeffitsient (l/kg)	Plasmas olev farmakon (% uldkogusest)
0,045	89
0,1	40
0,15	27
0,6	6,7
1,0	4,0
10,0	0,4

Märkus plasmamahuks on 4% kehamassist.

Farmakoni jaotumise matemaatiliseks analüüsiks on farmakokineetikas kasutusel kambri mõiste. Kamber ei ole mingi konkreetne elund või vedelikuruumala, vaid organismi osa, milles farmakon jaotub enamvähem ühtlaselt. Selline mõiste võimaldab ligikaudu modelleerida aine jaotust organismis ja analüüsida eksperimentis saadud kontsentratsioonikõveraid (joon. 2-4).



Joon. 2-4. Ravimite ühe- (a) ja kahekambriiline (b) jaotusmudel.

Ühekambriilise jaotusmudeli puhul tuleb eeldada aine enamvähem ühtlast jaotumist organismis kui tervikus. Kambri ruumala võrdub sel juhul jaotusruumalaga. Kahe- või enamakambriilise jaotusmudeli puhul jaotub aine organismis ebahühtlaselt, moodustades vastava arvu kambreid. See mudel kirjeldab tegelikku olukorda täpsemalt: vereplasma ja sellega küres farmakoni vahetuses olevad koed moodustavad nn. tsentraalse kambri, ulejäänud koed aga ühe (või mitu) perifeerse(t) kambri(t), kuhu farmakon tungib aeglasemalt ja püsib kauem kui tsentraalses kambriis. Farmakoni kontsentratsiooni dünaamika veres on ühe- või mitmekambriilise mudeli puhul kirjeldatav erinevate võrrandite abil.

Ravimite jaotumine organismis on dünaamiline protsess, aine hulk ühes või teises elundis või koes muutub ajaliselt, organismis toimub pidev ravimite ümberjaotumine

Ravimite tungimine elunditesse ja väljumine nendest sõltub paljudest asjaoludest. koe verevarustusest ja kapillaaride üldpindalast, aine lahustuvusest vees ja lipiidides, koe spetsiifikast, barjääride olemasolust jt.

**Jaotumise sõltuvus elundi verevarustusest.** Mida suurem on kapillaaride üldpindala elundis või mida kiirem on verevool, seda kiiremini difundeerub aine elundi koesse. See toimub nukaua, kuni saabub difusioonitasakaal vere ja koe vahel. Kui ravimi hulk veres väheneb, hakkab ta difundeeruma vastassuunas koest verre

Elundite verevarustus on erinev, näiteks 100 g koe kohta on verevool neerupealistes 500, kilpnäärmes 400, aju hallaines 80, maksas 40, lihastes 1 .5, rasvkoes 2 ml/min. Parema verevarustusega koes saavutab ravimi kontsentratsioon kiiresti maksimumi ja ravim hakkab sealt väljuma juba siis, kui halvema verevarustusega koes tema kontsentratsioon veel suureneb Vastavalt sellele on ravimisisaldus algul kõige suurem hea verevarustusega elundeis, hiljem keskmise verevarustusega elundeis ja lõpuks koguneb ravim halva verevarustusega elundesse Näiteks tiopentaali veeni manustamise korral satub ta esmajoones närvisüsteemi, tekitades üldanesteesia. Teistes kudedes on teda esialgu vähe Hiljem tungib tiopentaal rasv- ja lihaskoesse ning ta sisaldus närvisüsteemis väheneb. Seetõttu on tiopentaalanesteesia lühiajaline

Elundi verevarustus mõjustab ravimi jaotumist ainult teatud aja vältel, varem või hiljem kontsentratsioonid veres ja kudedes tasakaalustuvad ning saabub suhteliselt stabiilne difusioonitasakaalu seisund

Edasi sõltub ravimi jaotumine juba ravimi omadustest, koe spetsiifikast, bioloogilistest barjääridest jt teguritest

**Jaotumise sõltuvus aine lahustuvusest.** Ravimi vesi- ja lipiidlahustuvus määrab peamiselt ravimi jaotumise intra- ja ekstratsellulaarses ruumis. Lipidlahustuvad ained läbivad rakumembraane kergemini kui vesilahustuvad ning tungivad seetõttu ka kergemini rakkudesse Vesilahustuvate ainete tungimine rakkudesse on aga takistatud ja sõltub peamiselt aine molekulide suurusest või aktiivsete transpordimehhanismide olemasolust. Kõrgmolekulaarsed ühendid, mis ei läbi rakumembraanide poore, jaotuvad peamiselt ekstratsellulaarse vedeliku ruumis Samuti jaotuvad mannitool, sulfaatioon, rodaniidioon ning neid võib selle omaduse tõttu kasutada ekstratsellulaarse vedeliku ruumala määramiseks

**Jaotumise sõltuvus koe omadustest.** Sõltuvalt koe spetsiifilistest omadustest ja sidumiskohtade hulgast võib üks või teine elund siduda mingit ravimit rohkem kui teised. Sageli on see tingitud elundi funktsiooni ja ainevahetuse spetsiifikast. Näiteks luukude seob kaltsiumi ja fosforit, kasutades neid koe sünteesiks; soolelimaskest ja neerukude seovad elavhõbedat, sest elavhõbeda eritumine toimub nende elundite kaudu, luuüdi seob rauda depooormina, sünteesides hemoglobiini, kilpnääre seob joodi, kasutades seda hormoonide sünteesiks. Vahel

on ravimite valikuline sidumine mõne koe poolt seotud ka ainete deponeerimisega organismis, näiteks seob maksakude vitamiini B<sub>12</sub>, rasvkude tiobarbituraate.

Enamus ravimeid jaotub siiski enamvähem uhtlaselt elundite vahel, kuid kuhjub maksa (biotransformatsioonielund) ja neerudesse (ekskretsioonielund) Aine kuhjumine mõnda elundisse ei tähenda veel tema toime lokaliseerimist. Näiteks aminosüürid kuhjub kopsukoosse, kuigi toimib kesknärvisüsteemi, sudameglükosüüdid kuhjuvad neerupealistesse, aga toimivad müokardi jne. Farmakoni püsimine elundis on mitmesuguse kestusega ja oleneb peale verevarustuse veel sidumise tugevusest, aine kontsentratsioonist vereplasmas jt. teguritest

**Jaotumise sõltuvus barjääridest.** Ravimite tungimist ühte või teise elundisse mõjustavad tunduvalt mitmed kaitsebarjäärid. Nendes elundites on kapillaaride sein vähem läbitav, mis tagab nende elundite suurema sõltumatusena vere koostise muutustest. Ainete tungimist ajju reguleerib hematoentsefaalbarjäär. Selle barjääri anatoomilise aluse moodustab ajukapillaaride sein ja seda väljastpoolt kattev neurogliaarakkude kiht (astrotsüüdid). Narvirakkudesse võib farmakon tungida kas kapillaaridest või lukvorist. Kapillaaride seina rakkudevaheliste pilude suurem tihedus tagab selle, et ained difundeeruvad läbi rakumembraanide, mitte läbi rakkudevaheliste pilude. Lukvorisse tungivad farmakonid läbi narvikoe interstitsiaalse vedeliku ja *plexus chorioideus'e*

Tervikuna funktsioneerib hematoentsefaalbarjäär lipiidmembraanina ja on praktiliselt läbimatu ioniseeritud molekulidele ja valikuliselt ka mõnede teiste ainetele. Selline valikulisus oleneb gliaarakkude aktiivsusest, funktsioonist. Verest tungivad väga halvasti või ei tungi üldse ajju füsioloogilise pH juures täielikult ioniseeritud ained (kvaternaarsed ammooniumalused, müorelaksandid, enamus ganglioblokaatoreid), mediatoorse toimega ained (katehhool- ja indoolamiinid, atsetüülkoliin), mõned antibiootikumid (penitsilliinid, tsefalosporiinid). Hematoentsefaalbarjäär tingib seda, et süsteemsel manustamisel paljud ravimid närvisüsteemi ei tungi ja seal toimet ei avalda. Barjäär pikendab paljude murkide tsentraalse toime latentsiperioodi. Näiteks barbital ja fenobarbital läbivad hematoentsefaalbarjääri aeglaselt. Verre manustamise korral saabub nende uinutav toime alles 30...60 minuti järel. Hematoentsefaalbarjääri läbilaskvus ei ole alati ühesugune. Vastsündinutel ja väikelastel on ta läbilaskvam, samuti võivad paljud seisundid (ajukelme põletikulised protsessid, üldanesteesia, hüpoksia, vere pH muutus jne) suurendada barjääri läbilaskvust. Seetõttu võib mõnikord ilmnedä ootamatult ravimi tsentraalne toime.

Samasugune selektiivselt läbilaskev barjäär on platsenta ema ja loote vere vahel. Raseduse esimestel nädalatel see puudub ja kujuneb välja alles esimese trimestri lõpuks. Platsentaarbarjäär on aga läbilaskvam ja takistab ravimite sattumist loote verre suhteliselt vahe. Viimase asjaolu silmaspidamine on äärmiselt tähtis rasedale ravimite ordineerimisel, et vältida farmakoloogilise või teratogeense toime ilmnemist lootel. Platsentaarbarjäär laseb näiteks läbi paljusid

alkaloide (morfiin, nikotiin jt), uldanesteetikume (etuulalkohol), tsutostaatikume jt loodet kahjustavaid aineid. Taolisi barjääre on organismis veel vere ja kehaõõnevedelike ning vere ja silmavedeliku vahel.

Peale nimetatute sõltub ravimite jaotumine veel paljudest seni lõplikult selgitamata teguritest.

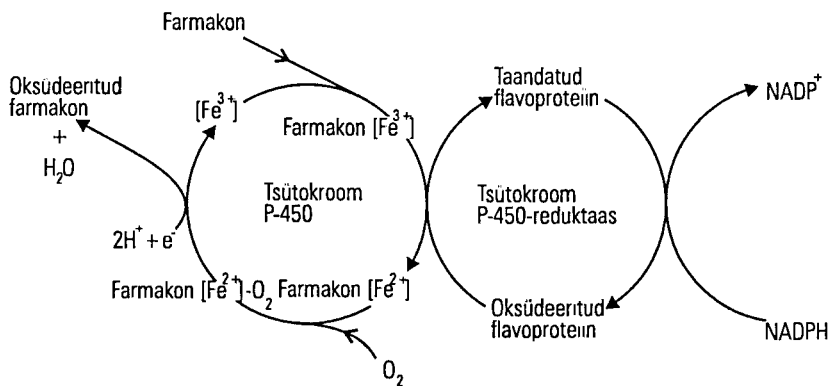
## Eliminatsioon

Organismile on iga ravim kehavõõras aine, mis rikub tema funktsionaalset tasekaalu. Homoostaasi säilitamiseks on elusorganismidel fulogeneesi vältel kujunenud mitmesuguseid kaitsereaktsioone, mille bioloogiliseks ülesandeks on kahjustada organismi sattunud või organismis tekkinud võõraine ja vabastada organism sellest või selle toimest. Reaktsioone, mis on suunatud ravimi toime ja ravimi enese eemaldamiseks organismist, nimetatakse eliminatsioonireaktsioonideks. Eristatakse kolmesuguseid reaktsioone.

1. biotransformatsioon lipüdlahustuva farmakoni muutmise vesilahustuva ja kergemini erituvaks metaboliidiks,
2. immunoloogiline kaitse farmakoni spetsiifiline sidumine inaktiivseks kompleksiks kas antikehade või täiendavalt moodustunud sidumiskohtade poolt (antikehade moodustumine võtab aega, seetõttu avaldub see mehhanism alles korduval kokkupuutel farmakoniga),
3. farmakoni enese või selle vesilahustuvate metaboliitide eritumine organismist (ekskretsioon)

**Biotransformatsioon.** Selle all mõistetakse farmakoni keemilist muutumist organismis mitme ensüümisüsteemi osavõtul, mille tagajärjel aine muutub kergemini erituvaks. Peamiseks ainete biotransformatsiooni kohaks on fulogeneesi vältel kujunenud maks, kuigi mõningal määral toimub murkide biotransformatsioon kõikides keharakkudes. Maksa võime muundada kehavõõraid aineid kujunes organismide uleminekul veest maismaale. Kalad ei suuda endo- ja eksogeenseid mürke kahjustada ja eritavad neid muutumatult lõpuste kaudu ümbritsevasse vette, maismaaloomadel (roomajatel, lindudel, imetajatel) on juba olemas mürke muundavad ensüümisüsteemid. Maksarakkude endoplasmaatilisele retikulumile (mikrosoomidele) on fikseerunud hulk mittespetsiifilisi ensüüme (oksüdaase, reduktaase, transferaase jt), mis muundavad toksilisi aineid biotransformatsioonile alluvad eeskatt rakumembraane kergesti labivad ja maksarakkude endoplasmaatilisse retikulumi tungivad lipüdlahustuva ained.

Biotransformatsioonis tehakse vahet esimese ja teise faasi vahel. Esimese faasi reaktsiooni (oksüdatsioon, reduktsioon, hüdrolüüs vm.) käigus muudetakse farmakoni molekul polaarsemaks ja hüdrofiilsemaks. Kui sellest ei piisa farmakoni eritumise kergendamiseks, järgneb biotransformatsiooni teine faas. Selle käigus konjugeerib farmakon või ta metaboliit mõne aktiveeritud endogeense substraadiga (glükuroon-, amino-, vaavel-, aadik-, merkaptopuriinvt happega). Tagajärjeks on metaboliidi hüdrofiilsuse suurenemine ja ta eritub kiiremini uriini või sappi. Enamikul konjugaatidest puudub ka bioloogiline



Joon 2-5 Farmakoni oksüdatsioon tsütokroom P-450 oksüdaaside süsteemis.

aktiivsus Küllaltki universaalne ja suhteliselt hästi uuritud on NADPH-st sõltuv tsütokroom P<sub>450</sub> sisaldav oksüdaaside süsteem. Kahevalentset rauda sisaldav tsütokroom seob mürgi ning hapnikku, reaktsiooni tulemusena tekib mürgi oksüdeeritud vorm ja kolmevalentset rauda sisaldav tsütokroom. Tsütokroomi taandamine toimub reduktaaside ja NADPH abil (joon. 2-5).

Mürkide biotransformatsioonireaktsioonidest on tähtsamad oksüdeerimine ja hüdroksüülimine (alkohol, fenoolid, barbituraadid, morfiin, kodeiin, papaveriin, hiin, efedriin), redutseerimine (kloraalhüdraat, hüdrokinoon), metüülimine või demetüülimine (kofeiin, neuroleptikumid), atsetüülimine (sulfonüülamidid), hüdrolüüsimine (estrid), dekarboksüülimine (okstrüptofaan, DOPA), konjugeerimine (oksüdeeritud metaboliidid). Viimane toimub peamiselt estri moodustamise teel glükuroonhappega (tekivad glükuroniidid) või väävelhappega (tekivad sulfaadid). Biotransformatsiooni näiteks on heksobarbitaali muundumine organismis.

Biotransformatsiooni tagajärjel muutuvad mürgi füsiokeemilised omadused. Nendest tähtsamad on molekuli polaarsuse suurenemine, lipiidlahustuvuse halvenemine ja vesilahustuvuse paranemine. Väheneb metaboliitide rakkudesse tungimise võime ja kergeneb nende eritumine organismist.

Mittespetsiifiliste ensüümide kõrval on ka spetsiifilised ensüümid, mis lammutavad ainult kindlat substraati, näiteks atsetüülkoliini esteraas lammutab atsetüülkoliini, monoamiini oksüdaas monoamiini (dopamiin, noadrenaliin, adrenaliin, serotoniin) jne.

Mürkide toimivusele võib biotransformatsioon avaldada kahesugust mõju. Enamasti mürgi toimivus väheneb (detoksikatsioon), kuid esineb ka vastupidist suhteliselt nõrga toimega aine muutub toimivaks (toksikatsioon). Näiteks metanool muutub toksiliseks alles pärast biotransformatsiooni rakkudes; selle käigus tekivad metanaal (formaldehüüd) ja metaanhape (sipelghape); imipra-

minust tekib biotransformatsiooni kaigus farmakoloogiliselt aktiivne desmetüül-imipramiin, tremorinust oksütremoriin, novarsenoolist 3-amino-4-oksüfenüül-arseenoksüd jne. Toimeta või suhteliselt nõrga toimega ühendi muutumist biotransformatsiooni kaigus toimivaks kasutatakse nn eelravimite (ingl. k. *prodrugs*) tootmisel. Kui aine aktiveerub alles toimimiskohas, saab ravimi toimet täpsemalt suunata ja vahendada kõrvaltoimeid (tabel 2-5)

Tabel 2-5

### Mõningad eelravimid

Eelravim	Toimiv ühend	Kasutamise eelis
Klooramfenikool-palmitaat	Klooramfenikool	Mõru maitse kaotamine
Metuülprednisoloon-hemisuktsinaat	Metuülprednisoloon	Vesilahustuvuse suurenemine
Pivampitsilliin	Ampitsilliin	Bioaadavuse suurenemine
Tsefuroksüümaksetuul	Tsefuroksüüm	Bioaadavuse suurenemine
Klofibrat	Klofibrinhape	Bioaadavuse suurenemine
L-Dopa	Dopamiin	Hematoentsefaalbarjääri läbimine
Omeprasool	Omeprasool-sulfeenamid	Valikulisem toime
Asatiopriin	Merkaptopuriin	Valikulisem toime

Tekkinud metaboliididel võib olla iseseisev toime, mis interfereerub manustatud mürgi toimega. Tagajärjeks võivad olla mitmesugused kõrvalnähud. Näiteks antidepressandi imipramiini demetüleerimine toimivaks ühendiks toimub individuaalselt väga erinevas ulatuses ja seetõttu on imipramiini toimivus äärmiselt varieeruv. Neuroleptikumi kloorpromasiini ligi paarikümnest metaboliidist avaldab üks fotosensibiliseerivat toimet, põhjustades ravi kaigus seda kõrvaltoimet jne. Metaboliidid võivad seondudes plasmavalkudega muuta nende antigeenset struktuuri ja vallandada allergilisi reaktsioone.

Mürkide biotransformatsiooni on võimalik mõjustada kas pärssida või soodustada.

Ensüümi saab pärssida selle retseptoriga seostuva ja substraadiga konkureeriva farmakoni abil. Paljude ravimite toime põhinebki spetsiifiliste ensüümide aktiivsuse pärssimisel, näiteks atsetuulkoloni esteraasi inhibiitorid, inaktiveerides seda ensüümi, suurendavad atsetuulkoloni toimivust, monoamiini oksüdaasi

inhibitorid tugevdavad katehhool- ja indoolamiinide mediatoorset toimet, tsütostaatilised antimetabolidid takistavad DNA ja RNA moodustumist

Mittespetsifilisi ensuume saab maksarakkudes blokeerida paljude ainetega (mitmed difenuülaadikhape derivaadid, monoamiini oksüdaasi inhibiitorid jt.) Selle tagajärjel pikeneb ja tugevneb maksas muunduvate murkide (uunute, trankvillisaatorite, mitteinhaleeritavate üldanesteetikumide, analgeetikumide jt.) toime. Seda nähtust kasutatakse mõnikord anestesioloogias üldanesteesia potentseerimisel.

Paljud murgid (insektitsiidid, polütsükliised susivesinikud, barbituraadid, purasooloni derivaadid jt.) suurendavad korduval mõjustamisel maksarakkude ensuumide aktiivsust stimuleerides nende sünteesi. Seda nähtust tuntakse kui ensuumide induktsiooni, mis on määrava tähtsusega talumuse kujunemisel mõnede murkide (nt barbituraatide) suhtes. Ensuumide induktsiooni tagajärjel lüheneb näiteks heksobarbitaali, amobarbitaali, atsetaminofeeni, trankvillisaatorite, steroidhormoonide jt. ainete toime kestus.

Ensuumide indutseerimist fenobarbitaaliga on kliinikus rakendatud maksa detoksikatsioonivõime suurendamiseks.

**Ekskretsioon.** Murgi või selle metaboliitide eritumine organismist toimub põhiliselt kolmel teel: neerude kaudu uriiniga, soole kaudu väljaheitega ja kopsude kaudu koos väljahingatava õhuga. Peale nende elimineerimise seisukohalt oluliste eritumisteede erituvad murgid vähemal määral ka naha, limaskestade ja näärmete kaudu.

Eritumine neerude kaudu on peamine eritumistee. Vees lahustuvad farmakonid või biotransformatsiooni käigus moodustunud vesilahustuvad metaboliidid erituvad organismist peamiselt neerude kaudu uriiniga, vähemal määral teiste eritumisteede kaudu. Eritumine neerude kaudu toimub mitmete protsesside osavõtul ja oleneb paljudest asjaoludest: aine seondumisest vereplasma valkudega, glomerulaarfiltratsioonist, aine tagasidifundeerumisest ultrafiltraadist, aktiivsest tubulaarsekretsioonist jm.

Täiskasvanud inimesel filtreerub pasmakestes ligi 18% neerude verevoolust. Esmasurini lähevad filtratsiooni käigus üle verevalkudega mitteseotud nii lipiidkui ka vesilahustuva farmakoni molekulid, kusjuures nende kontsentratsioon esmasurinis on võrdeline kontsentratsiooniga vereplasmas. Tubulaarsekretsiooni käigus läheb uriini ülejäänud, valguseosest järjest vabanev farmakoni kogus. Sekretsiooni ulatus sõltub verevoolu kiirusest neerukoos, samuti farmakoni ja plasmavalgu seose dissotsiatsiooni kiirusest. Tubulaarsekretsioon on valikuline, aktiivne, vastavaid transpordimehhanisme ja energiat vajav protsess. Selliselt erituvad organismist happed (sealhulgas penitsilliinid, tsefalosporiinid), alused (kvaternaarsed ammooniumühendid) jt. ained. Kui võrd transpordimehhanismide kapatsiteet on piiratud, võivad farmakonid sekretsiooni käigus omavahel konkureerida (nt. konkureerivad omavahel penitsilliinid ja podagraaravimiprobenetsiidid).

Röõbiti sekretsiooniga toimub ka reabsorptsiooniprotsess tuubulitest, see võib olla nii aktiivne kui ka passiivne. Passiivne, difusioonil põhinev reabsorptsioon toimub peamiselt tuubulite proksimaalses osas. Lipüdlahustuvad ained imenduvad tuubulitest tagasi peaaegu taelikult. Vesilahustuvate ainete tagasiimendumisel on oluline urüni pH Happelised ained (barbituraadid, salitsulaadid, orgaanilised happed) imenduvad suuremas ulatuses tagasi happelisest urünist, leelised (amüinid, alkaloidid) aga leelisest urünist Urüni happesuse ööpäevased varieerumised võivad kajastuda ka farmakonide eritumises Indutseeritud atsüdoos või alkaloos mõjustab samuti farmakonide eritumise ulatust ja kiirust.

Kuivõrd eritumine neerude kaudu üldse sõltub diureesi suurusest, siis kõik faktorid, mis on võimalised seda muutma, mõjustavad ka ravimite või nende metaboliitide rektaalset ekskretsiooni.

Eritumine soolestiku kaudu. Paljud farmakonid transporditakse aktiivselt läbi maksarakkude verest sappi Ravimid ja nende metaboliidid (peamiselt glükuroniidid) erituvad sappi juhul, kui nad on polaarsed ja nende molekulmass ületab 400 Nii erituvad näiteks ampitsillün, tetratsükliinid, rifampitsiin ja mõned teised antibiootikumid sappi kontsentratsioonis, mis võimaldab nende kasutamist sapiteede infektsiooni korral Sapiga soolde eritunud ained, kui nad on lipüdlahustuvad või kui nende konjugaadi glükuroonhappega lammutab soole mikrofloora, vabastades toimeaine, võivad soolest tagasi imenduda Selline enterohepaatilne ringe võib pikendada ravimi toimet Kõik faktorid, mis mõjustavad imendumist peensoolest või soolepassaazi, muudavad ka sapiga erituvate lipüdlahustuvate ainete tagasiimendumist ja sellega ka toime kestust.

Eritumine võib toimuda ka läbi jämesoole limaskesta, näiteks erituvad sel teel metalli- (Fe, Cu, Hg, Ag, Pb, Bi) soolad, antraglükosiidid jt. ained Selline eritumine toimub difusiooniprotsesside abil Aktiivset sekretsiooni läbi jämesoole limaskesta ei ole seni kindlaks tehtud

Eritumine kopsude kaudu. Kopsude kaudu e ekshalatsiooni teel erituvad koos valjahingatava õhuga gaasid või lenduvate vedelike aaurud süsinikdioksiid, diämmastikoksiid, dietüüleeter, halotaan, vähemal määral alkoholid, aldehüüdid jt ained Eritumine kopsude kaudu on difusiooniprotsess, mis samuti nagu imenduminegi sõltub vere ja alveolaarõhu gaasi osarõhkude vahest. Gaasi või auru eritumine kopsude kaudu paraneb kopsuventilatsiooni ja südame minuti-mahu suurenemise korral.

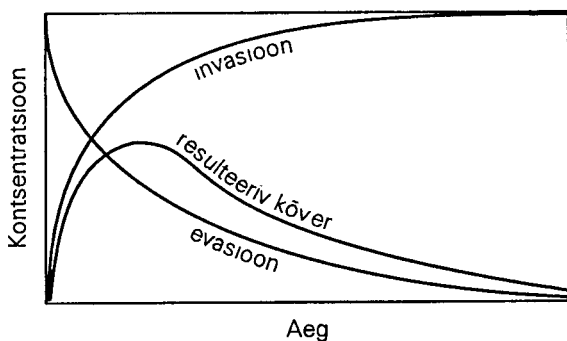
Eritumine naha, limaskestade ja näärmete kaudu. Sel teel eritub tavaliselt vaid väike kogus mürgi Eritudes võib mürg põhjustada lokaalseid ärritusnähte ja põletikku. Seega on neil eritumisteedel praktiline tähtsus toksikoloogias. Halogeenid (jood, broom) erituvad osaliselt suu, silma ja nina limaskesta, samuti naha kaudu ning võivad põhjustada põletikunähte (stomatiit, konjunktiviit, riniit, akne või dermatiit). Metallid plü ja elavhõbe, eritudes igemete kaudu, võiva l esile kutsuda stomatiidi, ka ladestuvad nad igemetes, muutes vüumaste värvust (tinavürg). Hõbe, eritudes naha kaudu, annab sellele hallika varjundi (argüüros).

Mürgid erituvad ka rasu- ja higinaarmete kaudu Tähtis on eritumine rinnanaärme kaudu imetaval emal Rinnapiimaga võivad erituda etanool, paljud alkaloidid (nikotiin, morfiin) ja teised mürgid, põhjustades imikul intoksikatsiooninähte Seda asjaolu on oluline arvestada ravimi maaramisel rinnaga toitvale emale

### Farmakoni kontsentratsiooni dünaamika ja eliminatsiooni näitajad

Farmakoni imendumise, jaotumise, metabolismi ja eliminatsiooni iseärasustest sõltub tema kontsentratsioon nii veres kui ka elundites Ravimi kontsentratsioon retseptori juures määrab omakorda toime tugevuse ja kestuse Praktiliselt kergemini jälgitav ja analüüsitav on murgi kontsentratsiooni dünaamika veres (plasmas)

Organismi tuleb vaadelda kui väliskeskkonna suhtes lahtist süsteemi, mille mudeliks on äravooluga anum Ravimi manustamise (imendumise) ajal anum täitub, samaaegselt toimub ka aine äravool anumast (eliminatsioon) Seega peegeldab ravimi kontsentratsiooni dünaamika organismis (veres) kaht samaaegselt või üksteisele vahetult järgnevat, vastassuunalist, eksponentsiaalselt kulgevat protsessi invasiooni ja evasiooni (joon 2-6)



Joon. 2-6 Farmakoni kontsentratsiooni dünaamika veres.

Invasiooni aluseks on kas ravimi otsene manustamine veresoonde või ta imendumine manustamiskohalt. See protsess toimub teatud kiirusega, mida iseloomustab invasioonikonstant  $k_i$  Evasiooni aluseks on aine eliminatsioon kas uuritavast keskkonnast (veri) või organismist tervikuna. Ka see protsess toimub teatud kiirusega, mida iseloomustab evasiooni- (eliminatsiooni-) konstant  $k_e$  Evasiooni tagajärjel langeb aine kontsentratsioon esialgu kiiresti, hiljem aeglustudes (eksponentsiaalselt) Poollogaritmilisel teljestikul (kus ordinaadil on

kontsentratsiooni logaritmi) kujutatuna on kontsentratsioonikõvera langus lineaarne.

Mõlema protsessi koosmõjul kujutab ravimi kontsentratsioonikõver ülenevast ja alanevast osast koosnevad joont, mis on matemaatikas tuntud kui Batemani funktsioon

Pindala, mille moodustab mürgi kontsentratsioonikõver ja abstsissitelg (AUC, ingl k *area under the curve*), on ühesuguse annuse ja biosaadavuse korral samal indiviidil ühesugune, olenemata manustamisviisist, ja on võrdeline farmakoni hulgaga organismis. See seaduspärasus võimaldab kontsentratsioonikõveraid farmakokineetilisel analüüsida.

Farmakoni eliminatsiooni analüüsiks on kõige mugavam kasutada veres oleva ravimi kontsentratsioonikõverat pärast veeni manustamist. Sel juhul saavutab kontsentratsioon maksimaalväärtuse väga lühikese aja vältel ning evasioon algab kohe. Kontsentratsioonikõvera langus toimub kahefaasiliselt: algul kiiresti, tingituna aine kudedesse tungimisest, hiljem, pärast dunaamilise tasakaalu saavutamist vere ja kudede vahel, aeglasemalt. Aeglasem kõvera langus sõltub juba eliminatsiooniprotsessidest.

Eliminatsioonikuruse kujukamaks väljendamiseks on eliminatsioonikonstandi ( $k_e$ ) kõrval kasutusel mõiste poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$  ingl k *period of half-life*, saksa k. *Halbwertszeit*). See on aeg, mille vältel aine kontsentratsioon (vereplasmas) langeb pooleni oma lahteväärtusest. Kui 1  $t_{1/2}$  vältel elimineerub 50%, siis 3,3  $t_{1/2}$  vältel elimineerub 90% ainest. Täielikult vabaneb organism praktiliselt 4  $t_{1/2}$  jooksul. Ravimi toime kestust see aga täielikult ei peegelda, sest toime kestus sõltub ajast, mille vältel ravimi kontsentratsioon ületab minimaalset toimeks vajalikku kontsentratsiooni. Siin on aga oluline lähtekontsentratsioon, mis omakorda sõltub manustatud annusest ja teistest teguritest. Poolväärtusaeg iseloomustab eliminatsioonikurust täpselt ainult ühekambriilise jaotusmudeli korral, teistel juhtudel teeb ta seda vaid ligikaudu. Sellele vaatamata on poolväärtusaeg üks populaarsemaid eliminatsiooninäitajaid.

Eliminatsioonikurust väljendatakse ka totaalse puhastumusega (klirensiga). Totaalne puhastumus ( $Cl_{tot}$ ) on analoogiline füsioloogias kasutatava renaalse puhastumuse mõistega. Sisuliselt on see vereplasma või jaotusruumala osa (ml), mis ajahikus (min) vabaneb farmakonist kõigi eliminatsioonimehhanismide abil. Mõnikord väljendatakse totaalselt puhastumust ka kehamassi ühiku kohta (ml/min·kg).

Mõningase ettekujutuse farmakokineetiliste parameetrite omavahelistest seostest annab tabel 2-6

Mõningate ravimite farmakokineetilised näitajad  
ühekambrilise jaotusmudeli korral

Farmakon	Jaotumus- koefitsient $V_d$ (l/kg)	Totaalne puhastumus $Cl_{tot}$ (ml/min·kg)	$k_e$ ( $t^{-1}$ )	$t_{1/2}$
Indooltsüaninroheline	0,05	13,7	15,4	2,7 min
Sulfatiasool	0,1	0,52	0,31	2,2 t
Bensüülpenitsilliin	0,3	6,0	1,0	35 min
Kanamütsiin	0,18	1,4	0,77	54 min
Digoksiin	0,5	0,06	0,0007	4,3 p
Meprobamaat	0,8	0,6	0,047	15 t
Deksamfetamiin	3,6	10,0	0,44	1,7 t

### 2.3. Toime sõltuvus farmakoni keemilisest struktuurist, füsikokeemilistest omadustest ja annustamisest

Aine keemilised ja füüsikalised omadused. Toime seisukohalt on määravad aine keemiline struktuur ja molekuli kuju, millest sõltub aine reageerimisvõime kindlate retseptoritega (nn. võtme ja luku printsiip). Juba väikesed aine molekuli konfiguratsiooni erinevused võivad kas soodustada või takistada reaktsiooni retseptoritega. On kindlaks tehtud sellised molekuli konfiguratsioonid, mis määravad ühe või teise (valuvaigistava, histamiinivastase, neuroleptilise, krambi-vastase jne.) toime (tabel 2-7).

Aine ruumilistest isomeeridest toimivad harilikult L-isomeerid. Näiteks L-türoksiin on 4 korda, L-dopamiin, L-noradrenaliin ja L-adrenaliin 15 korda, L-huostsüamiin 40 korda toimivam D-isomeerist, L-klooramfenikool on toimiv, D-isomeer toimeta jne. On ka erandeid, näiteks D-amfetamiin on toimiv, samuti D-tubokurarin, D-kokaiin.

Aine reageerimisvõime kindlate retseptoritega sõltub ka tema molekuli lineaarsetest mõõtmetest. Biskvaternaarseste lämmastikkuühendite reas toimivad ained, mille lämmastikuaatomite vahekaugus on 0,6...0,8 nm, vegetatiivsete ganglionide kolnoretseptoreisse, ained, mille aatomite vahekaugus on 1,5 ..1,6 nm, toimivad aga vöötlihaste kolnoretseptoreisse.

Mürgi füüsikalistest omadustest on oluline aine lahustuvus vees või lipiidides, sest see määrab aine imendumise ja tungimise kudedesse. Lahustumatud ained ei imendu ja seega toimet ei avalda. Näiteks baariumkloriid on hea vesi-

## Mõningad toimivad struktuurid

Toime	Struktuur	Märkus
Krambivastane	$\begin{array}{c} \text{X} \\   \\ \text{O}=\text{C} \\   \\ \text{R}_1-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\   \\ \text{R}_3 \\   \\ \text{C}-\text{R}_2 \end{array}$	X = N, NH <sub>2</sub> või O
Valuvaigistav	$\begin{array}{c}   \\ -\text{C}- \\   \\ \text{Fen}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N} \\   \quad   \quad   \quad   \\ -\text{C}- \quad   \quad   \quad   \end{array}$	Fen = fenuülrühm
Paikselt toimiv	$\text{Ar}-\text{C} \begin{array}{l}   \\   \\   \end{array} \text{X}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} / \text{R}_1 \\ \backslash \text{R}_2 \end{array}$	X = O, S või NH Ar = aroomaatne tuum
Antihistamiinne	$\text{X}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{l} / \text{R}_1 \\ \backslash \text{R}_2 \end{array}$	X = N või O

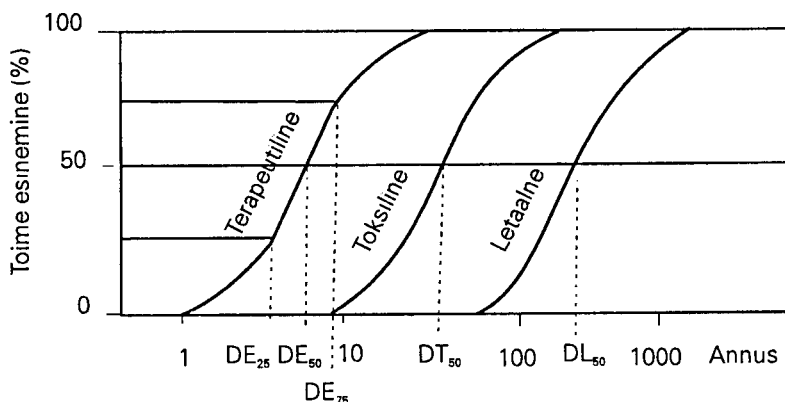
lahustuvusega ja hästi dissotsieeruv sool, ta imendub kergesti ja avaldab tugevat toimet silelihaskoesse. Baariumsulfaat seevastu ei lahustu vees ja lipiidides ega avalda ka mingit farmakodünaamilist toimet, mistõttu on kasutatav röntgenuringutel kontrastainena

Teistest füüsilistest omadustest on mõnel juhul oluline aine pindpinevust mõjustav toime. Näiteks lenduvate üldanesteetikumide narkootilist toimet seostatakse eeskätt nende pindpinevust vähendava toimega ja lipüdlahustuvusega, mitte aga keemiliste omadustega.

Amfifilse molekuliga (üks ots on hüdro-, teine lipofiline, nende vahel süsinikahel) farmakonid paigutuvad raku lipiidmembraanidele, takistades ioonide pääsu läbi membraani ja vähendades membraanipotentsiaali muutust. Tagajärjeks on membraani erutatavuse või erutusjuhtivuse vähenemine (paikselt toimivad, südamerütmi normaliseerivad ravimid, neuroleptikumid, tsükliksed antidepressandid jt.).

**Farmakoni kontsentratsioon ja hulk (annus).** Farmakoni toime ilmlemiseks on vaja, et tema kontsentratsioon toimimiskohal ületaks kindla minimaalse väärtuse. Kontsentratsiooni suurenemisel suureneb mürgiga reageerinud retseptorite hulk ja toime intensiivsus. See on võimalik vaid kindlas kontsentratsioonide vahemikus. Pärast kõikide retseptorite sidumist ei saa mürgi kontsentratsiooni edasine suurendamine enam toimet intensiivistada. Kui

kujutada graafiliselt abstsissil kontsentratsiooni ja ordinaadil efekti intensiivsust, saame kindlale farmakonile iseloomuliku annusse – toime kõvera (joon 2-7)



Joon 2-7 Annus-toime kõver

Kontsentratsiooni (annust) väljendatakse tavaliselt logaritmilises skaalas, toimet protsentides maksimaalsest võimalikust

Kontsentratsiooni suurenedes intensiivistub mitte ainult peatoime, vaid farmakon hõivab ka teised retseptorid ning ilmnevad ja intensiivistuvad ka (kahjulikud) kõrvaltoimed. Seega, sõltuvalt kontsentratsioonist võib farmakon olla kas ravim või mürk.

Farmakoni kontsentratsioon oleneb esiteks, manustatud aine kogusest e. annusest (*dosis*) ja teiseks, aine jõudmisest retseptoriteni, mille määravad farmakokineetilised tegurid. Toime intensiivsuse alusel eristatakse järgmisi annuseid:

- alalävine annus, mis ei tekita toimivat kontsentratsiooni ega avalda seega toimet;
- toimiv annus (*dosis effectiva*, DE), mille tekitatud kontsentratsioon ületab minimaalse ja mille puhul ilmneb toime

Toimiv annus jaguneb omakorda:

- minimaalne toimiv annus (*dosis effectiva minima*);
- terapeutiline e. raviannus (*dosis therapeutica* s *dosis curativa*);
- toksiline annus (*dosis toxica*);
- surmav annus (*dosis letalis* (DL)).

Kindlat toimet avaldav annus varieerub individuaalselt küllaltki suurtes piirides, seepärast kasutatakse sageli statistilisi mõisteid, nagu keskmine efektiivannus ja keskmine surmav annus, mida tähistatakse indeksitega 50 ( $DE_{50}$ ,  $DL_{50}$ ) Indeks näitab protsenti objektidest, kellele see annus oli toimiv (surmav)

Arstile on praktilise tähtsusega maksimaalne terapeutiline annus (*dosis maxima pro dosi* ja *dosis maxima pro die*) Need on fikseeritud käsiraamatutes kui ravimi maksimaalsed annused, mida tohib haigele retseptis välja kirjutada

Annus väljendab ravimi toimivust. Ravimi kasutamise ohutuse väljendamiseks kasutatakse mõisteid *terapeutiline laius* ja *terapeutiline indeks* Terapeutiline laius on vahe keskmise terapeutilise ja minimaalse toksilise annuse vahel, terapeutiline indeks on nende annuste suhe. Nende arvutamisel kasutatakse ka keskmisi toimivaid ja letaalseid annuseid ( $DE_{50}$  ja  $DL_{50}$ ) või ka teistsuguste indeksitega annuseid ( $DE_{25}$  ja  $DL_{75}$ ).

## 2.4. Farmakoni korduval manustamine

### Farmakokineetika korduval manustamisel

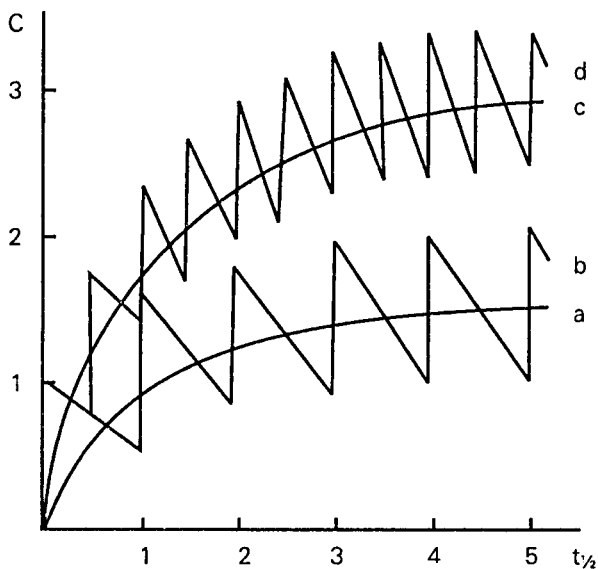
Ravimit võib ordineerida mitmel ajendil Mõnel juhul püsib juba ühekordsest, suhteliselt lühiajalisest toimimisest näiteks unutava, valuvaigistava, astma või stenokardiahoogu kergendava, samuti lahtistava, kinnistava vm toime saamiseks. Sagedamini on aga vaja kestmamat farmakoloogilist mõjustust, mis kehtaks uhesuguse tugevusega tunde, päevi, isegi nädalaid või kuid, näiteks arteriaalset rõhku, südametegevust, ainevahetust, psuuhikat vm normaliseeriv, mikroobi- või kasvjavastane toime

Viimasel juhul on vaja manustamissageduse ja annuse valikul arvestada preparaadi farmakokineetilisi omadusi ja rangelt kinni pidada nendest tulenevast manustamisskeemist. Ravimi korduval manustamisel on tähtsad peamiselt kolm suurust: minimaalne toimiv kontsentratsioon, minimaalne toksiline kontsentratsioon ja farmakoni poolväärtusaeg.

Neid suurusi on kõige lihtsam arvestada ühekambrilise jaotusmudeli ja ravimi terapeutilise kontsentratsiooni juures mitteküllastuva (-ammenduva) elimineerimisvõime korral

Nagu eespool öeldud, kulub ravimi täielikuks elimineerimiseks veidi üle nelja poolväärtusaja. Kui korduva manustamise korral on manustamiste intervall neljakordsest poolväärtusajast lühem, algab ravimi kuhjumine organismis (kumulatsioon) Kuni elimineerimisvõime mehhanismid ei ole küllastunud, elimineerub ajaühiku vältel organismis olevast farmakonikogusest proportsionaalne osa ( $1 t_{1/2}$  jooksul 50%), seetõttu aine kontsentratsiooni suurenedes elimineeritav absoluutne kogus suureneb. Kuhjumine kestab seni, kuni manustamiste intervalli jooksul elimineeritav ravimi kogus võrdub manustatava annusega (joon. 2-8). Edasise manustamise korral hakkab kontsentratsioon kõikumata tasakaalu-kontsentratsioonist üles- ja allapoole (ingl. k. *steady-state-concentration*).

Tasakaal manustatud ja elimineeritava koguse vahel saabub teatud aja, teoreetiliselt samuti  $4 t_{1/2}$  möödudes. Tasakaalu saabumise aeg sõltub ainult poolväärtusajast, annus, manustamise intervall (kui see on lühem  $4 t_{1/2}$ ), manustamine üksikannustena (boolusena) või pidevinfusioonina ei oma sel juhul



Joon. 2-8 Ravimi kontsentratsiooni dünaamika veres korduval manustamisel. a – pidevinfusioon kiirusega annus ühe poolväärtusaja vältel, b – annuste manustamine intervalliga üks poolväärtusaja; c – pidevinfusioon kiirusega annus  $\frac{1}{2}$  poolväärtusaja vältel, d – annuste manustamine intervalliga  $\frac{1}{2}$  poolväärtusajaga.

määravat tähtsust. Annusest ja/või intervallist sõltub tasakaalukontsentratsiooni suurus, mitte selle saabumise aeg, intervallist ja manustamisviisist – kontsentratsiooni kõikumise amplituud. Annuse muutmisel tasakaalustub kontsentratsioon uuesti sama ajavahemiku vältel. Näiteks: digoksiini  $t_{\frac{1}{2}} = 30$  tundi. Kui seda manustada iga 12 tunni järel, siis teise annuse manustamismomendil on organismis veel üle poole esimese annuse loodud kontsentratsioonist. Teine annus tõstab omakorda kontsentratsiooni ja algab kumulatsioon. Elimineeritava absoluutse koguse suurenemise tõttu igakordne kontsentratsiooni juurdekasv väheneb ja neljakordse poolväärtusaja (s.o.  $4 \times 30 = 120$  tunni) möödudes saabub tasakaalukontsentratsioon. Seega digoksiini manustamisel 2 korda ööpäevas saabub tasakaalu kontsentratsioon ja ka toime maksimum 120 tunni e. 5 ööpäeva e. 10 annuse järel.

Mida lühem on poolväärtusaja, seda kiiremini saavutatakse tasakaalukontsentratsioon, kuid seda suuremas ulatuses kõigub kontsentratsioon üksikannuste manustamise vahel. Lühema poolväärtusajaga ravimeid peab manustama lühema, pikema poolväärtusajaga – pikema intervalli järel. Seetõttu kehtib trafaretne manustamisskeem – 3 korda päevas vaid erijuhtudel.

Intervall manustamiste vahel valitakse kontsentratsiooni kõikumise talutavuse pure arvestades ja selliselt, et ei tekiks mürgistusnähte või ei kaoks toime. Tavaliselt on intervall lühem või võrdne poolväärtusajaga. Pikem on intervall siis, kui on lubatud kontsentratsiooni suuremad kõikumised või kui ravim imendub aeglaselt.

Sageli kasutatakse terapeutilise kontsentratsiooni kiiremaks saavutamiseks kas ühekordset lookannust või lühema aja vältel suuremaid (küllastavaid) annuseid. Vajaliku kontsentratsiooni säilitamiseks minnakse üle väiksematele, elimineerimisele tasakaalustavatele annustele (säilitusannused).

Mõnede farmakonide (salitsulaadid, fenotiasiidid, etanool, fenütoin jt.) korral küllastuvad elimineerimismehhanismid juba terapeutilise kontsentratsiooni juures. Nende ainete elimineerimine ei toimu eksponentsiaalselt, vaid lineaarselt. Ajahikus elimineerub sel juhul konstantne kogus farmakoni, olenemata kontsentratsioonist. Nende ainete korduval manustamisel kumulatsioonist suurenev kontsentratsioon ei tasakaalustu elimineeritava absoluutse koguse suurenemise arvel, vaid tõuseb pidevalt. Säilitusannused tuleb neil juhtudel individuaalselt sobitada elimineeritava kogusega. Isegi minimaalsel annuse suurendamisel võib kergesti üleannustada ja vähendamisel alaannustada.

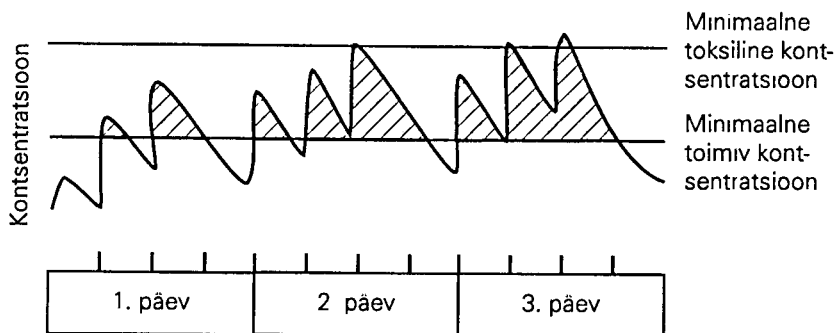
### Toime muutumine ravimi korduval manustamisel

Mürgi korduva manustamise korral võib organismi reageerimine ainele kas tugevneda, nõrgeneda või väärastuda.

Toime tugevnemine mürgi korduval manustamisel on tuntud kui aine kumulatsioon e. kuhjumine organismis. Toime intensiivistumine tingib enamasti kõrvaltoimete ilmnemise ja toksilisuse suurenemise. Kumulatsioon ilmneb juhul, kui üksikute annuste manustamisintervall on lühem kui annuse elimineerimiseks kuluv aeg. Seetõttu ei jõua organism uue annuse manustamise momendiks eelmist annust veel täielikult elimineerida ja mürgi kontsentratsioon organismis suureneb. Kui võrd enamiku farmakonide kumuleerumisel saabub neljakordse poolväärtusaja möödudes tasakaalukontsentratsioon, siis üleannustamise vältimiseks tuleb valida annus, mille puhul tasakaalukontsentratsioon võrdub terapeutilisega, või rakendada ravi algul küllastavaid, hiljem säilitavaid annuseid (joon 2-9). Kumulatsioon võib tingida ka vajaduse manustamissagedust vähendades korrigeerida raviskeemi. Mõnel juhul tuleb ravikuur katkestada.

Sellise nn materiaalse kumulatsiooni kõrval esineb ka funktsionaalne kumulatsioon. Selle puhul farmakoni hulk organismis ei suurene, vaid intensivistub ainult toime. Funktsionaalne kumulatsioon tekib harvem ja võib olla tingitud retseptorite aeglasest vabanemisest farmakonist, toimeks oluliste ensüümisüsteemide pikaajalisest inaktiveerimisest või teguritest.

Ka selline kumulatsioon nõuab kas annuse ja raviskeemi korrigeerimist või kuuri lõpetamist.



Joon 2-9 Ravimi kontsentratsiooni dünaamika veres juhul, kui ta  $t_{1/2}=8$  tundi, manustatakse aga 3 korda päevas (kell 6<sup>00</sup>, 12<sup>00</sup> ja 18<sup>00</sup>).

Toime nõrgenemine. Korduval manustamisel võib mürgi toimevus nõrgeneda ja lõpuks täielikult kaduda. Seda nähtust tuntakse kui tolerantsuse suurenemist e. talumust.

Talumuse tekkes osalevad mitmed mehhanismid

- mürgi imendumise vähenemine manustamiskohalt (nikotiintalumus tubaka-suitsetajatel, arseenitalumus jt.);
- rakkude ärritusläve tõus (morfiini-, barbituraaditalumus jt.);
- täiendavate sidumiskohtade (tummade retseptorite) rohkenemine (morfiini-, oopiumi- jt. talumus),
- mürgi biotransformatsiooni kiirendamine ensüümide induktsiooni tõttu (barbituraadi-, trankvillisaatori- jt. talumus)

Tavaliselt võtab talumuse kujunemisest osa samaaegselt mitu mehhanismi.

Tolerantsuse suurenemine on organismi kaitse- ja kohanemisreaktsioon mürgile ning aitab organismil säilitada homöostaasi, funktsioneerida mürgi poolt muudetud sisekeskkonna tingimustes

Talumuse eri liik on tahhüfülaksia. See on kiiresti, mõne minuti või tunni vältel kujunev mürgi toimevuse nõrgenemine. Tahhüfülaksia on tingitud mingi vajaliku endogeense aine varude vähenemisest organismis või organismi seisundi muutumisest mürgi toimel. Näiteks efedriin soodustab noradrenaliini vabanemist adrenergilistes sünaptsides, mille tagajärjel tõuseb arteriaalne rõhk; korduval sagedasel manustamisel noradrenaliini varud vähenevad ja efedriini arteriaalset rõhku tõstev toime nõrgeneb. Karboanhüdraasi inhibiitor atsetasoolamiid tekitab diureetilise toime kõrval atsidoosi, atsidoos omakorda pärsib diureetilist efekti ja ravimi uus annus jääb toimeteta.

Farmakoterapia seisukohalt on talumus kujunemine ebasoovitav. See tingib vajaduse suurendada pidevalt ravimi annust, mistõttu kõrvaltoimed intensivistuvad ja organismi eliminatsioonimehhanismid koormatakse üle.

Mõningate ainete (narkootilised analgeetikumid, uinutid, psuhhostimulaatorid, hallutsinogeenid, kokaiin, alkohol jt) korduval kasutamisel kujuneb välja ravim sõltumus. Ravim sõltumus on Maailma Tervishoiuorganisatsiooni määratluse järgi „... perioodilise või kroonilise murgistuse seisund, mis on kahjulik üksikisikule ja/või ühiskonnale ja mida kutsutakse esile kas loodusliku või sünteetilise aine korduva manustamisega.”

Ravim sõltumust iseloomustavad järgmised tunnused.

- Psuuhiline sõltumus ei iha, s.o. vastupandamatu tung iha rahuldavat ainet hankida ja kasutada. Iha teke on tavaliselt seotud murgi mingi subjektiivselt meeldiva toimega – eufooria, stimulatsioon, rahunemine, hallutsinatsioonid, joove jm – mida isik tahab teadlikult, sagedamini aga alateadlikult, korduvalt läbi elada. Iha võib olla äärmiselt tugev.
- Füüsiline sõltumus. Murgi toime möödumisel või tarvitamise katkestamisel tekivad somaatilised nähud, nn abstinentsi- e. võõrutusnähud. Need on enamasti vastupidised murgi enese toimeilminguga sedatiivse toimelaadiga mürkide korral unetus, ärevus, hirmutunne, tugev psuuhiline ja motoorne erutus, krampid, analgeetilise või anesteetilise toime korral valud, paresteesiad, stimuleeriva toime korral unisus, depressioon. Nendele lisanduvad autonoomse närvisüsteemi talitlushäired (silelihaste spasmid, sulje- ja higivoolus, tahhükardia, arteriaalse rõhu muutused, mis võivad põhjustada kollapsit). Võõrutusnähud on rasked, haiget vägagi piinavad. Võõrutusnähud kaovad murgi järjekordsel manustamisel. Seetõttu hakkab isik murki kasutama mitte enam subjektiivse rahuldustunde saamiseks, vaid võõrutusnähtude ärahoidmiseks ja kõrvaldamiseks.
- Talumus e. tolerantsuse suurenemine. Esialgsed annused ei anna enam subjektiivset rahuldustunnet ega kõrvalda võõrutusnähte. Seepärast peab annuseid pidevalt suurendama. Näiteks on kirjeldatud juhtumeid, kus morfinist on vajanud võõrutusnähtude kõrvaldamiseks kuni 10 g morfiini ööpäevas (ühikordne terapeutiline annus on 10 mg).
- Isiksuse muutumine. Murgi pikaajalise toime tagajärjel kaovad tahtejõud, enesekriitika, moraalsed ja eetilised tõekspidamised, töötahe ja -võime; isik degradeerub, muutub asotsiaalseks ja elab ainult mõttega hankida ja tarvitada meelismürki. Ravim sõltumus ei kujune kõikide ainete suhtes välja ühesuguselt. Mõned ained põhjustavad eeskätt psuuhilist sõltumust, teised võrdselt kõiki sümptomeid (tabel 2-8).
- Ravim sõltumus mõnedest mürkidest (opiaadid, psuhhostimulaatorid, barbituraadid, hallutsinogeenid, alkohol) võib olla massiline ja muutuda sotsiaalseks probleemiks. Ravim sõltumuse tekke suhtes eriti ohtlikud ained on kantud rahvusvahelisse narkootikumide nimekirja (opiaadid, kokaiin,

Ravimsõltumuse omapära üksikute ainerühmade kaupa

Farmakon	Psüühiline sõltumus	Füüsiline sõltumus	Talumus	Isikuse muutus	Ühiskonnaohtlikkus	
					toime ajal	abstinentsi perioodil
Morfiin ja teised narkootilised analgeetikumid	++++	++++	++++	++++	-	++++
Barbituraadid	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Psühhostimulaatorid	+++	++	++	++	++	+
Kokaiin	++++	+++	+	+++	++++	+++
Psühhotomimeetikumid	++	-	+	++	++	+
Trankvillisaatorid	+++	-	+	-	-	+
Mittelnarkootilised analgeetikumid	++	+	+	-	-	-
Etanool	+++	+++	++*	+++	++++	+++
Tubakas	++	+	+	-	-	-

\* - alkoholiismi III staadiumis talumus väheneb.

hallutsinogeenid jt ) Kui ravimsõltumus on kujunenud nende ainete suhtes, nimetatakse seda narkomaaniaks, muul juhul toksikomaaniaks

**Toime väärastumine.** Kui organism puutub mürgiga kokku korduvalt, võib viimase toime väärastuda ja komplitseeruda allergilise reaktsiooniga. See nähtus on tuntud sensibilisatsiooni nime all. Mürgil endal on antigeenseid omadusi harva, kuid seondudes vere- või koevalkudega võib ta muuta neid antigeenideks. Sensibiliseerivat toimet avaldavad antibiootikumid, sulfonüülamidid, B-rühma vitamiinid, analgeetikumid ja paljud teised ained. Sensibilisatsiooni korral võivad ilmnedä mitmesugused allergilised reaktsioonid nahanähud, palavik, ödeemid, bronhospasmid, luigese- ja soolehäired, vereloomeelundite ja neerukahjustus. Eluohtlikuks võib osutada kõriturse või anafülaktiline šokk.

## *2.5. Farmakonide vastastikune ja koostoime*

Mitme ravimi samaaegsel või järjestikusel manustamisel võivad nende toimed omavahel interfereeruda. Farmakonid võivad omavahel reageerida juba enne manustamist ravimivormis. Selle reaktsiooni tulemusel võib vaheneda nende aktiivsus või tekkida uued toksilised ühendid, ravimite omavahelist reageerimist ravimivormis nimetatakse farmatseutiliseks sobimatuseks.

Mao- ja soolesisu pH muutmine ühe farmakoni poolt mõjustab teiste farmakonide bioasaadavust. Näiteks antatsiidid vahendavad tetratsükliinide, samuti teiste happeliste ravimite imendumist maost, puhverdatud atsetüülsalitsüülhappe parandab indometatsiini imendumist jne.

Mao tühjenemiskiiruse ja soolepassaži muutmine mõjustab samuti ravimite bioasaadavust, näiteks kolinooblokaatorid, aeglustades seedetrakti motoorikat, soodustavad farmakonide imendumist maost ja soolest; imipramiin halvendab fenüülbutasooni imendumist; tsüklilised antidepressandid parandavad dikumariinide bioasaadavust jne.

Farmakonid võivad omavahel konkureerida verevalkude sidumiskohtade suhtes ja teineteist valguseosel välja tõrjuda. Seetõttu suureneb väljatõrjutud ravimi vaba vormi kontsentratsioon veres ja ka toimivus. Näiteks dikumariin tõrjub valguseosel välja tolbutamiidi, mistõttu võib tekkida hüpoglükeemia.

Maksaensüümide induktsioon või pärssimine ühe farmakoni poolt mõjustab teiste farmakonide biotransformatsiooni. Näiteks antikoagulantide, fenütoini, digitoksiini, östrogeensete hormoonide, glukokortikosteroidide jt. ainete toime lüheneb ensüüme indutseerivate ainetega (barbituraadid, meprobamaat, rifampitsiin jt ) koosmanustamisel; klooramfenikool pärssib tolbutamiidi või dikumariinide biotransformatsiooni, prokaiin pikendab suksinüülkohini toime kestust jne.

Konkurents võib toimuda retseptoritel, see avaldub sagedamini antagonismis. Nii toimivad kolinooblokaatorid ja -mümeetikumid, adrenoblokaatorid ja -mümeetikumid, nalorfiin ja narkootilised analgeetikumid, kumariinid ja vitamiin K jt. ained.

Farmakonid võivad konkureerida ka eritumisprotsessis, takistades uksteise eritumist neerude kaudu. probenetsiid – bensuulpenitsillüüni, dikumarüün – kloorpropamüüdi, salitsulaadid – metotreksaadi jne

Eritumist mõjustab ka uriini pH muutmine Happelises uriinis suureneb leelise (pK<sub>a</sub> 7-10) ja väheneb happeliste (pK<sub>a</sub> 3-7) ainete eritumine, leeliseses uriinis vastupidi.

Ravimite vastastikune ja koostoime võib põhineda nii farmakokineetilisel kui ka farmakodünaamilisel mehhanismil

Farmakokineetilise vastastikuse toime korral üks aine mõjustab teise aine imendumist, jaotumist või eliminatsiooni, muutes sellega teise aine toime saabumise kiirust, intensiivsust ning kestust Näiteks alkohol või süsinikdioksiid soodustavad, süsi või parkivad ained takistavad farmakonide imendumist maost, soolemotoorikat kiirendavad ained takistavad enterohepaatilist ringet ja lühendavad farmakonide toimet, soolemotoorikat aeglustavad ained mõjuvad vastupidi, mõningad tsentraalselt toimivad kolinooblokaatorid (benaktüün jt.), samuti monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (antidepressandid, tuberkuloosivastased ravimid) pärssivad maksaoksüdaaside aktiivsust ning sellega tugevdavad ja pikendavad paljude ainete toimet; uriini pH või diureesi mõjustavad ained kiirendavad või aeglustavad farmakonide eritumist jne

Farmakodünaamilise vastastikuse toime korral mõjustavad ained retseptorite tundlikkust, konkureerivad omavahel retseptoritel, mõjustavad agonistlikke või antagonistlikke elundisüsteeme vms. Näiteks: sama retseptori agonistid või antagonistid tugevdavad koos manustamisel teineteise toimet (atsetüülkolon ja karbakool, adrenaliin ja isoprenaliin, atropiin ja skopolamiin), agonist ja antagonist nõrgendavad teineteise toimet (pilocarpiin ja atropiin jne.); neuroleptikumid, pärssides ülenevat retikulaarformatsiooni ja kortikaalseid sünapse, tugevdavad unutite, valuvaigistite, üldanesteetikumide jt toimet

Sünergismi korral ühe või mõlema komponendi toimivus tugevneb, suureneb ka toksilisus. Kahe samasuunalise ja sama toimemehhanismiga aine toimed tavaliselt lutuvad (adiitiivne sünergism), näiteks analgeetikumid, üldanesteetikumid jt omavahel kombineerituna (fenasoon + fenüülbutasoon, atsetüülalitsüülhape + fenasoon, eeter + diülmastikoksiid jne.). Sellisel juhul võrdub summaarne efekt üksikkomponentide toimete aritmeetilise summaga ning esialgse tugevusega efekti saamiseks tuleb üksikkomponentide annuseid vastavalt vähendada

Kahe erisuguse toimemehhanismiga (vahel ka -suunaga) aine koosmõju korral võib samuti ühe või mõlema komponendi toimivus tugevneda (potentseeriv sünergism). Potentseerimine võib põhineda nii farmakokineetilisel kui ka farmakodünaamilisel mehhanismil Tuntud on kesknärvisüsteemi pärssivate ainete vastastikune potentseerimine (neuroleptikumid, unutid, üldanesteetikumid, alkohol, narkootilised analgeetikumid, histaminoblokaatorid jt.). Potentseeruda võivad mitte ainult peatoimed, vaid sageli ka toksilised kõrvaltoimed: fenatsetüüni ja elavhõbedat sisaldavate diureetikumide samaaegsel kasutamisel

tekib neerukahjustus, seda tugevdavad omakorda aminoglükosiidid (kanamütsiin, monomütsiin), atsetuulsalitsuulhape ja glukokortikosteroidide, samuti alkoholi samaaegsel kasutamisel suureneb maohaavandi tekke oht, pentetrasooli või bemebrüdi kasutamisel narkootiliste analgeetikumide mürgistuse korral tekivad krambid jne.

Antagonism võib oma mehhanismilt olla füüsikaline, keemiline või funktsionaalne. Füüsikalise ja keemilise antagonismi korral seob antagonist toimiva aine kas füüsikalise või keemilise reaktsiooni teel, toimub vahetu reageerimine ainete vahel. Näiteks meditsiiniline süsi adsorbeerib oma pinnale alkaloidide, toksine, värvaineid jt, takistades nende imendumist, happeliselt reageerivad ained neutraliseerivad leeliseid ja vastupidi, värvliühendid seovad tsüaniidide rodaniidideks. Sellist antagonismi kasutatakse mürgistuste esmaabiks. Antagoniste nimetatakse sel juhul antidootideks e. vastumurkideks.

Füüsikochemiline antagonism võib ilmneda ka ravimite ebaõige kombineringi korral ravimsegu, mispuhul soovitava toime kadumise kõrval tekivad segu uued, mittesoovitavad omadused.

Funktsionaalse (farmakoloogilise) antagonismi korral mürgid omavahel ei reageeri, kull aga neutraliseerivad teineteise toimet. Intiimne mehhanism võib seejuures olla vagagi mitmesugune. Vastassuunalise toimega ained, näiteks üldanestetikumid ja analeptikumid, unutid ja psuhhostimulaatorid jt, nõrgendavad vastastikku teineteise toimet. Konkureeriva antagonismi korral reageerivad retseptori agonist ja antagonist retseptoriga. Olenevalt sellest, kumma kontsentratsioon on ülekaalus, tekib kas retseptori erutus või blokaad. Selline antagonism valitseb näiteks atropiini ja atsetüülkoliini, tubokurariini ja atsetüülkoliini, dihidroergotamiini ja noradrenaliini, histaminoblokaatorite ja histamiini, sulfonüülamiidide ja paraaminobensoehappe vahel. Antagonist võib mõjustada iga lüli ahelas primaarsest kuni sekundaarse farmakodunaamilise reaktsioonini ja sellega nõrgendada või kaotada mürgi spetsifilise toime.

Antagonismi kasutatakse mürgistuste raviks või ravimi ebasoovitavate kõrvaltoimete vähendamiseks.

## ***2.6. Toime sõltuvus organismist***

**Toime sõltuvus organismi liigilisest kuuluvusest.** Eri loomaliigid, tingituna organismide biokeemilistest ja füsioloogilistest iseärasustest, on mürkide suhtes erisuguse tundlikkusega. Erinevused on nii kvantitatiivset kui ka kvalitatiivset laadi.

Rohusööjad loomad on alkaloidide suhtes üldiselt vähem tundlikud kui liha-sööjad. See omadus on neil kujunenud fülogeneesi kestel seoses taimse toidu pideva tarvitamisega, mis võib sisaldada alkaloidide. Näiteks kuulikud ja merisead on vähetundlikud atropiini, kitsed nikotiini, rotid digitaalse glükosiidide, sildid struhniini suhtes. Mingit üldist seadusparasust fülogeneesi astme ja mürgi-

tundlikkuse vahel ei ole täheldatud, kuid harilikult on kõrgemal arenguastmel olevad organismid mürkide suhtes tundlikumad.

Tundlikkuse erinevus võib olla tingitud paljudest asjaoludest: retseptorite erinev struktuur ja hulk, bioloogiliste membraanide erinev läbilaskvus, mikrosoomsete jt. ensüümide aktiivsuse erinevus, elundisüsteemide erinev funktsionaalne seisund jne. Ühesugune primaarne farmakodunaamiline reaktsioon võib avalduda eri loomaliikidel täiesti erinevate sekundaarsete reaktsioonidena. Näiteks morfiin kutsus inimesel ja koeral esile motoorse rahunemise, kassil ja hobusel aga tugeva motoorse erutusega kulgeva psühhoosi; fenool põhjustab soojaverelisel halvatusel, kõigusoojasel (konnal) aga krampe jne.

Kõiki neid erinevusi tuleb arvestada loomkatsete tulemuste üleviimisel kliinikusse, samuti on need erinevused olulised veterinaarmeditsiinis.

**Toime sõltuvus organismi individuaalsest tundlikkusest.** Sama lügi piires varieerub üksikindiviidi mürgitundlikkus küllaltki suures ulatuses. Erinevus on enamasti kvantitatiivset laadi (näiteks digitaalise surmav annus kassidel varieerub  $\pm 40\%$  ulatuses). Selle kohta kehtivad üldised statistilised seaduspärasused ja individuaalsete toimivate annuste esinemissageduse graafilisel kujutamisel saame normaaljaotuvuse e. Gaussi-Laplace'i kõvera

Tuleb ette ka kvalitatiivseid erinevusi. Näiteks võib morfiin osal inimestest põhjustada rahunemise asemel üldise erutuse. Sellisel juhul on meil tegemist kaasasündinud, geneetiliselt määratud organismi reaktsiooni laadi erinevusega. Ravimi erinevat toimivust määravate geneetiliste tegurite uurimisega tegeleb farmakoloogia haru – farmakogeneetika.

Organismi kokkupuutumisel kindla ravimiga võib ilmnedu muudes tingimustes latentne geenianomaalia, mingi valgu või ensüümsüsteemi defekt. Näiteks hemoglobiini anomaalia, glukoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi defektiivsus või glutatiooni reduktaasi vähesus võivad avalduda sulfonüülamiidide, nitrofuräänide ja malaariavastaste ravimite toimel raskekujulise hemolüütilise aneemia või pantsütopeeniana, atsetüülkoliini esteraasi anomaalia avaldub suksinüülkoliini ja teiste eestrite toksilisuse suurenemisena; atsetüüli transferaasi defektiivsus isoniasiidil toimel neuriitidena; katalaasi defektiivsus vesinikperoksiidi toimel nekroosina;  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPaasi defektiivsus strofantiin tundlikkuse suurenemisena.

Indiviidi geneetiline omapära võib avalduda ka allergiliste reaktsioonidena mingi ravimi suhtes. Seda nähtust tuntakse idiosunkraasiana.

**Toime sõltuvus eest.** Elueast tingitud erinevused ravimite toimivuses ilmnevad kõige selgemalt vastasündinutel ja varases lapseas. Vahemikus 18 kuni 60 aastat on organismi farmakokineetilised võimed suhteliselt stabiilsed. Vanemas eas, seoses üldiste vananemisprotsesside arenguga, hakkavad need võimed uuesti vähenema, mis kajastub ka ravimi toimes.

Lapse ja eaka inimese suurem tundlikkus ravimite suhtes on tingitud erinevusest kehamassis, imendumisprotsesside omapärast, jaotusruumalas (ekstratsellulaarse vedeliku hulgest), vere albumiinisalduses, barjääride läbi-

laskvuses, biotransformatsiooniprotsesside intensiivsuses, ekskretsiooniprotsesside omaparas, ka teistest teguritest. On olulised ka retseptorite tundlikkuse erinevused. Lapsel ei ole kõik füsioloogilised mehhanismid ja seosed veel välja kujunenud, bioloogilised barjäärid (hematoentsefaalbarjäär jt.) on varasemas lapseas suhteliselt läbilaskvamad, lapse koed on veerikkamad, sellest kehavedelike ruumalade erinevus täiskasvanu omast, eliminatsioonielundite ja mürke metaboliseerivate ensüümide funktsioonivõime ei vasta veel täiskasvanu omale. Kõige selle tõttu on laps tavaliselt tundlikum mürkide suhtes, kuid mõnikord on laps ka suhteliselt vähem tundlik (nt. kofeiini, atropiini, hiniini ja südameglükosiidide suhtes). Igal juhul nõuab lapse väiksem kehakaal täiskasvanuga ekvivalentse ravimikontsentratsiooni saavutamiseks veres ravimi väiksemaid annuseid.

Ravimi annustamisel lapsele lähtutakse lapse vanusest, kehamassist või -pindalast. Lihtsam on ravimite ordineerimisel lapsele lähtuda vanusest. On palju annustamise võimalusi, nendest on kõige täpsem tabel murgiste ja kange-toimeliste ainete maksimaalannustega vanuserühmade järgi. On skeeme annuste vähendamiseks vastavalt vanusele, näiteks

18-aastane saab 3/4 täiskasvanu annusest,

14 - " - 1/2 - " - ,

7 - " - 1/3 - " - ,

6 - " - 1/4 - " - ,

4 - " - 1/6 - " - ,

2 - " - 1/8 - " - ,

1 - " - 1/12 - " - ,

vähem kui üheaastane 1/24 täiskasvanu annusest.

Lapse annuse arvutamiseks on kasutusel mitmeid empiirilisi valemeid.

Näiteks Jungi valem:

$$\text{lapse annus} = \text{täiskasvanu annus} \times \frac{\text{lapse vanus aastates}}{\text{lapse vanus} + 12}$$

Teiste valemite alusel soovitatakse anda lapsele kas 1/24 (Cowling) või 1/20 (Clark) täiskasvanu annusest iga eluaasta kohta.

Teades lapse kaalu või kehapiinna suurust, võib annust vastavalt vähendada, võttes täiskasvanu kehakaalu või -pindalaks 100%. Üldiselt ollakse seisukohal, et lapse eliminatsioonimehhanismide aktiivsus on paremas vastavuses kehapiindalaga ning tekkinud toimeaine kontsentratsioon organismis kehamassiga.

Ükski nendest empiirilistest annustamisviisidest ei arvesta lapse organismi tundlikkuse erinevusi üksikute ravimite suhtes. Seetõttu tuleb ravimi annustamisel lapsele eelistada tabeleid, kus on esitatud annused laste vanuserühmadele iga ravimi kohta eraldi.

Ka vanemas eas esinevad ravimite metabolismi tunduvad kõrvalekalded, tingituna anatoomilis-füsioloogilistest, biokeemilistest muutustest ja patoloogilistest protsessidest. Selle tõttu võivad paljud ravimid eakal inimesel põhjustada tustusi või avaldada paradoksaalset toimet.

Ea suurenedes muutub seedetraktist imendumise kurus ja ulatus (vähenedes kuni 60% ulatuses võrreldes noortega). Albumiinide fraktsiooni vähenemine veres põhjustab farmakoni vaba vormi rohkenemist ja ravimi toime suurenemist. Vee hulga vähenemine organismis muudab farmakoni jaotusruumala ja tavaliselt põhjustab suuremat kontsentratsiooni veres. Maksarakkudes tekkivad histoloogilised ja biokeemilised muutused aeglustavad farmakonide biotransformatsiooni.

Eaga muutub nii biotransformatsiooni kiirus kui ka laad. Kui noortel ja keskealistel toimub isoniasüüdi biotransformatsioon peamiselt atsetüülimise teel, siis vanemaelastel toimub see oksüdatsiooni teel. Muutused tekivad ka erituselundites: 70-80 eluaastaks väheneb funktsioneerivate nefronite arv 1/3...1/2 võrra, väheneb verevool neerus, glomerulaarfiltratsiooni kiirus, kreatiniini-klirens. Need muutused aeglustavad ravimite eritumist neerude kaudu. Kõigest sellest tingituna tuleb vanadel inimestel (vanuses üle 60 aasta) raviannuseid vähendada 3/4-1/2-ni keskealise annusest. Kuivõrd vananedes tekivad ealised muudatused individuaalselt erineval ajal, ei saa siin rakendada mingit üldist skeemi, vaid tuleb läheneda individuaalselt.

Toimivuse sõltuvus soost. Soo mõju mürkide toimivusele on katseloomadel üldiselt rohkem väljendunud kui inimesel. Mehe ja naise organismi anatoomia ja füsioloogia erinevused kajastuvad ka ravimite farmakokineetikas ja toimivuses. Üldiselt on mehe organismis, tänu anaboolse toimega androgeensetele hormoonidele, farmakone metaboliseerivate ensüümide aktiivsus suurem. Nii on keskmine etanooli oksüdeerimiskiirus mehe organismis 0,1 ja naise organismis 0,08 ml/kg t. See tingib mõningase erinevuse ravimi toime kestuses, kumulatsiooni võimalikkuses ja toksilisuses.

Paljud väikevaagna elundites hüperemeiat tekitavad või silelihaste motoorikat soodustavad ained (ganglioblokaatorid, lahtistid jt.) võivad põhjustada emaka kontraktsiooni ning rasedatel esile kutsuda aborti. Samad ained võivad pikendada ja suurendada ka menstruatsiooniaegset verejooksu.

Rasedatel, eriti esimese kolmandiku ajal, on ravimite kasutamine seotud ohuga kahjustada loote arenemist. Sel perioodil on platsentaarbarjaar veel väljakujunemata, lootel aga formeeruvad elundid. Paljud mürgid, nagu antibiootikumid, mõned uinutid ja rahustid, kasvavastased ained jt. võivad seetõttu esile kutsuda loote väärarenguid (teratogeenne toime) või loote surma. Lähemalt on seda käsitletud farmakopatoloogia peatükis. Teratogeenne toime ohu tõttu peab arst olema ravimite määramisel rasedatele äärmiselt ettevaatlik ja tagasihoidlik. Parema on üldse vältida ravimite manustamist raseduse esimese kolme kuu kestel. Ka raseduse hilisperioodil põhjustavad paljud ravimid loote mürgistust.

Toimivuse sõltuvus organismi funktsionaalsest seisundist ja patoloogilistest protsessidest. Tavaliselt on füsioloogilisel tasemel kulgevad organismi elu-

talitlused mürkidega raskemini mõjustavad kui hälbinud talitlused. Näiteks antipüreetikumid langetavad ainult kõrgenenud kehatemperatuuri, analeptikumid stimuleerivad tugevamini eelnevalt pidurdatud hingamisfunktsiooni, spasmolüütikumid lõõgastavad eeskätt spastilist silelihast, sedatiivse toimega ained on tõhusamad kesknärvisüsteemi ülerutuse korral jne. Paljudel juhtudel avaldub ravimi terapeutiline efektiivsus ainult kindla patoloogilise seisundi korral. Näiteks südameglükosiidide toime südamejõudlusele avaldub ainult dekompensatsiooni olemasolul, hormoonireparaadid ja vitamiinid on mõjusad eeskätt vastava hormooni või vitamiini vaeguse korral, psühhostimulaatorid on efektiivsemad väsimuse korral, antidepressandid toimivad ainult depressiooni korral jne. Terapeutilise toime puudumine aga ei välista kõrvaltoimete ilmnemist ja toksilisust.

Mürkide toimivusele avaldab olulist mõju eliminatsioonielundite (maks ja neerude) seisund. Nende elundite haiguste korral aeglustub mürkide eliminatsioon organismist. Näiteks heksobarbitaali poolväärtusaeg on tervel inimesel 4,8 tundi, hepatiidiga 8,2 ja maksatsirroosiga 13,4 tundi; lorasepaami annusest eritub uriiniga tervel inimesel ööpäevas 35%, neerupuudulikkuse korral aga kõigest 3%. Selle tõttu tõuseb mürgi kontsentratsioon tavalisest kõrgemale tasemele ja püsib seal pikemat aega, avaldades tugevamas ja kestmamas toimes, samuti mürgi toksilisuse suurenemises.

Neerufunktsiooni efektiivsust on eriti oluline arvestada valdavalt neerude kaudu elimineeritavate ravimite ordineerimisel. Maksas metaboliseeruvate ravimite eliminatsioon neerupuudulikkuse korral oluliselt ei kannata, ja vastupidi. Näiteks südameglükosiididest elimineerub digitoksiin valdavalt biotransformatsiooniga maksas, strofantiin aga ekskretsiooniga neerude kaudu. Vastavalt sellele on maksafunktsiooni häire oluline digitoksiini, neerufunktsiooni häire aga strofantiini eliminatsioonis. See nõuab vastavat annustamist. Neerufunktsiooni iseloomustavatest näitajatest on kõige käepärasem kreatiniiniklirens. Arvestades haigel määratud kreatiniiniklirensi suhet normväärtusesse ühelt poolt, ja neerufunktsiooni osatähtsust ravimi eliminatsioonis (leiab tabelist) teiselt poolt, on võimalik suhteliselt lihtsalt korrigeerida ravimi annustamist neerupuudulikkusega haigel.

Toimivuse sõltuvus haige suhtumisest ravimisse (platseeboefekt). Inimese suhtumine manustatavasse ravimisse võib mõjustada selle toimivust nii toime intensiivistumise, toime nõrgenemise kui ka kõrvaltoimete ilmnemise osas. Sellise mõjustamise uurimiseks on kliinilises farmakoloogias kasutusel platseebo-metood

Platseebo (lad. k. *placere* 'meeldima') on ravimi imitatsioon, mida organoleptiliselt ei saa eristada ravimist, kuid mis ei sisalda toimeainet. Kui katseisik ei tea, kas talle antakse toimivat ainet või platseebot, avaldab platseebo, olenevalt eelnenud informatsioonist, haige suhtumisest ja ootusest, mitmesugust toimet; võib mõjuda valu vaigistavalt või valu esilekutsuvalt, kutsuda esile erutuse või une, põhjustada arteriaalse rõhu tõusu või langust, tahhü- või bradükardiat,

spasme või spasmiidide lõdgastust jne Ravimi imitatsiooni poolt esilekutsutud toimet nimetatakse platseeboefektiks Olenevalt ravimist ja tema toimest võib platseeboefekt esineda 30.. 40%-l juhtudest Peale positiivse platseeboefekti on tuntud ka negatiivne platseeboefekt, mille puhul kindla toimega ravim jääb toimeteta, kui haige ei usu või ei oota seda toimet. Negatiivse platseeboefekti esinemissagedus on samuti 20...30%. Seega võib platseeboefekt tunduval määral mõjustada ravimi toimivust, eriti on ta märgatav psüühikasse toimivate ravimite puhul, mikroobivastastel ainetel aga puudub. Platseeboefekti määramine ja arvestamine on eriti olulised uute ravimite aprobatsoonil, et eristada uue ravimi tõelist toimivust näilisest.

Peale eespool nimetatud tegurite mõjustavad mürkide toimivust veel tootumisrežiim, füüsiline või vaimne töö, emotsionaalne pinge, katseloomadel populatsiooni suurus, kliimaatilised tegurid jpm. Mürkide toimivus allub ka organismi ööpäevastele (tsirkadiaansetele) ja aastaringsetele biorütmidele

Bioloogiliste protsesside perioodilisi muutusi on kirjeldatud ensüümide aktiivsuses, ainevahetusprotsessides, hormonaalses regulatsioonis, kudede mediaatorisisalduses, vereringe parameetrites, kehatemperatuuris, uriini happesuses, kehavedelike elektrolüüdisalduses jm. Ka ravimile reageerimine kuulub selliste protsesside hulka, sõltudes eespoolnimetatud muutustest.

Tsirkadiaansed muutused on osalt geneetiliselt determineeritud, osalt sõltuvad valguse/pimeduse perioodilistest muutustest, osalt sotsiaalsetest teguritest Praktilist tähtsust võivad tsirkadiaansed rütmid omada näiteks kortikosteroidide, kesknärvisüsteemi või ainevahetusse toimivate ravimite, tsütostaatikumide jt. puhul. Vaatamata rikkalikele andmetele bioloogiliste suuruste rütmilisest muutumisest puudub seni selge ettekujutus ravimite efektiivsuse ööpäevasest muutumisest. Ravimite toime aastaringseid muutusi on veelgi raskem arvestada.

## ***2.7. Ravimite saamisallikad ja uute ravimite aprobatsoon***

### **Ravimite saamisallikad**

Ravimite saamisallikaid on palju ravimtaimed, loomsed koed, mikroorganismid, mineraalained, keemiline süntees

Ravimtaimed on ajalooliselt vanim ravimite saamisallikas. Kasutatakse kuivatatud taimeosadest (droogidest) valmistatud galeenilisi ja neogaleenilisi preparaate või puhtaid isoleeritud toimeaineid. Tähtsamateks taimseteks toimeaineteks on alkaloidid ja glükosiidid. Alkaloidid on taimedes esinevad leelise reaktiooniga lämmastikku sisaldavad heterotsükliilised ühendid. Alkaloide iseloomustavad ühised füsikokeemilised omadused. Enamik alkaloide on vees lahustumatud mõru maitsega valged kristalsed ained (erandiks on nikotiin, muskariin ja anabasiin, mis on vedelad) Alkaloidid moodustavad hapetega vesilahustuvaid sooli. Sellepärast on meditsiinis kasutusel peamiselt

alkaloidide soolad (kodeiinifosfaat, morfiinvesinikkloriid, füsostigmiinsaltsülaat, strühnunnitrat, kofeiinnaatriumbensoaat jt.). Alkaloidid on tugeva spetsiifilise farmakodünaamilise toimega ained.

Glükosiidid on taimedes leiduvad liitühendid, mis koosnevad ühest või mitmest sahhariidi molekulist ja sahhariidivabast komponendist geniinist e. aglükoonist. Glükosiidid ei ole leelise reaktsiooniga. Harilikult on nad vähepüsivad ja hüdrolüüsuvad kergesti algkomponentideks Farmakodünaamilist toimet avaldab glükosiidi molekul tervikuna. Tähtsamad glükosiidid on näiteks südameglükosiidid (digitoksin, strofantiin, tsümarin, konvallatoksiin jt.), mõned antibiootikumid (streptomütsiin), fütotsiidid, lahtistava toimega glükosiidid (aaloe-, paakspuu-, senna-, rabarabriemodiin) jt. Peale alkaloidide ja glükosiidide saadakse taimedest veel paljusid toimivaid aineid: vitamiine, orgaanilisi happeid, flavonoide, eeterlikke õlisid, park- ja limaaineid jt.

Loomse päritoluga on hormoonid, ensüümid, mõned aminohapped, mediatorse toimega ained, samuti mitmesugused loomsed mürgid ja toksiinid (maomürgid, mesilasmürk jne.).

Mikroorganismidest ja nende söötmevedelikust saadakse antibiootikume (penitsilliin, streptomütsiin, tetratsükliin), vitamiine (vitamiin B<sub>12</sub>), aminohappeid (trüptofaan) jt. aineid. Viimasel ajal on, tänu insenergeneetika arengule, muutunud võimalikuks saada mikroobirakkude kultuuridest inimesele spetsiifilisi hormone (somatotropiin, humaaninsuliin) ja faktoreid.

Mineraalse päritoluga on anorgaanilised happed, alused, metallisoolad, väävel, fosfor jt. elemendid.

Keemiline süntees on nüüdisaegne ja perspektiivikaim ravimite saamisallikas. Sünteesitakse looduslike toimeaineid, modifitseeritakse nende struktuuri korrigeerimaks farmakodünaamilist toimet või luuakse uusi, looduses mitteesinevaid aineid.

Uute ainete farmakodünaamiline toime ja nende praktiline väärtus võib selguda juhuslikult (sulfonüülamiidid, fenotiasiniretina neuroleptikumid) või olla sihikindla sünteesi tulemus (suu kaudu antavad diabeedivastased ained, müorelaksandid jt. ained).

## Uute ravimite aprobatsioon

Uue ravimi tee aine isoleerimisest või sünteesimisest haigeni on pikk. Uurimise esmaseks objektiks võib olla kas looduslik isoleeritud aine, sihikindla sünteesi teel saadud ühend või mingi uus sünteesitud keemiliste ainete rühm.

Aine farmakoloogiliste omaduste esialgseks selgitamiseks on kasutusel farmakoloogiline skriining e. sõeluuring (ingl. k. *to screen* 'sõeluma'). Selleks kasutatakse standardeid, suhteliselt lihtsaid ja massiliselt kasutatavaid uurimismeetodeid, mis võimaldavad kindlaks teha või välja lülitada mingit toimekvaliteeti: toimet kesknärvisüsteemi, südamesse ja vereringesüsteemi, silelihastesse jne. Edasi rakendatakse juba detailsemaid teste toime täpsemaks

analüüsiks (üldanesteetiline, neuroleptiline, trankvilliseeriv, valuvaigistav, krambivastane jne. toime).

Perspektiivika toime leidmisel selgitatakse ja täpsustatakse eksperimentaalsete uuringute käigus aine toimemehhanism, kõrvaltoimed, määratakse toksilisus, võimalik teratogeensus, kantserogeensus, farmakokineetilised parameetrid, metaboliidid jne. Samuti võidakse määrata aine terapeutiline toimivus haigusmudelitel katseloomadel. Nende uuringute põhjal koostatakse ettepanek preparaadi kliiniliseks uurimiseks (aprobeerimiseks) ja instruksioon selle tegemiseks. Saadud materjalide alusel annab riigi raviamet või farmakoloogia komitee (tervishoiuministeeriumi juures) loa uue preparaadi kliinilis-farmakoloogiliseks uurimiseks vastavates kliinikutes.

Kliinilis-farmakoloogilise uurimise käigus selgitatakse uue preparaadi terapeutiline efektiivsus, võrreldakse seda juba tuntud ravimite omaga, täpsustatakse annustamisskeemid ja kõrvaltoimed, teratogeensus.

Kliiniliste uuringute ülesandeks on ka preparaadi terapeutilise tõhususe ja toksilisuse võrdlemine mõne või mitme sama toimesuunaga üldkasutatava preparaadi omaga. Kuivõrd haige suhtumine ravimisse mõjustab tunduval määral ravimi toimet, siis on preparaadi toimivuse määramisel tingimata vaja kasutada platseebokontrolli, kus haige ei tea, mis preparaati talle manustatakse (ühikordne pimemeetod platseebokontrolliga). Ravimi efektiivsust võib arst hinnata ebaobjektiivselt eriti juhul, kui ta teab, mis preparaate ta kasutab. Suurema objektiivsuse tagamiseks on kasutusel kahekordne pimemeetod. Sel puhul ei tea ka uurimist teostav raviarst, kas ta kasutab platseebot, uuritavat preparaati või juba tuntud ravimit, seda teab ainult katse korraldaja, kes ise haigetega vahetult kokku ei puutu.

Haigete arv peab olema küllaldane statistiliselt usaldatavate andmete saamiseks.

Igakülgset usaldusväärsete positiivsete tulemuste korral lubab raviamet preparaadi tootmise ja ravimina kasutamiseks. Analoogiliselt aprobeeritakse ravimeid enamuses riikides. Käesoleval ajal juurutavad suured tööstusriigid ainult 3...5 uut ravimit aastas. See on tingitud ravimite ohutuse nõuete suurenemisest viimase 25 aasta jooksul.

## Mürkide määramine ja standardiseerimine bioloogilisel teel

Mürkide määramiseks kasutatakse tavaliselt keemilisi meetodeid. Kui toimeained on tundmatud või puuduvad vastava tundlikkusega keemilised määramismeetodid, on mürkide kvalitatiivseks määramiseks rakendatud bioloogilisi meetodeid. Selleks kasutatakse mingit mürgile iseloomulikku toimet loomkatses või koekultuuris. Viimasel ajal rakendatakse keemiliste meetodite arengu tõttu bioloogilisi määramismeetodeid järjest harvem.

Toimeaine kvantitatiivseks määramiseks ravimites kasutatakse bioloogilist standardiseerimist e. bioloogilist teimimist. Seda rakendatakse siis, kui:

- toimeaine ei ole keemiliselt kindlaks tehtud või selle määramiseks puuduvad keemilised meetodid;
- toimeaine on küll tuntud, aga selle isoleerimine puhtal kujul on seotud kadudega (südameglükosiidid, antibiootikumid);
- preparaadi valmistamise käigus ei jõuta puhta kaalutava toimeaineni (hormoonid, ensüümid, antibiootikumid);
- keemilisel määramisel ei saa eristada toimivat ainet selle inaktiivsest laguproduktist;
- toimeaine sisaldus preparaadis on alla keemilise meetodi tundlikkuse piiri.

Bioloogiline teimimine tehakse kas loomal või isoleeritud elunditel sellise toime alusel, mis kõige rohkem sarnaneb kliiniliselt kasutatavaga ja mille intensiivsust saab kvantitatiivselt täpselt väljendada. Näiteks insulini teimimiseks kasutatakse vere suhkrusisaldust vähendavat toimet küülikul, südameglükosiidide teimimiseks südameseisakust esilekutsuvat toimet konnal, antibiootikumide teimimiseks mikroobide kasvu pärssivat toimet, hormoonide ja vitamiinide teimimiseks on kasutatud vastavate vaegusnähtude kõrvaldamist katseloomal jne.

Bioloogilise standardiseerimise tulemusi väljendatakse tavaliselt toimeühikutes (TÜ). Toimeühikuks nimetatakse kas standardpreparaadi kindlat hulka või kindla intensiivsusega toime saamiseks vajalikku uuritava toimeaine hulka. Näiteks insulini toimeühik võrdub 0,045 mg puhta kristalse insuliiniga, digitaalselehtede nn. konnaühik on väikseim preparaadi hulk, mis 60 minuti jooksul põhjustab täiskasvanud isasel konnal südameseisaku süstolis jne.

Bioloogiliste standardiseerimismeetodite kirjeldus, samuti toimeühikute mõisted on toodud tavaliselt vastavates käsiraamatutes.

## 3. NEUROMEDIAATORITE RETSEPTORITESSE TOIMIVAD AINED

### 3.1. Üldmõisted

Närvierutuse ülekande sünapssides neuronilt neuronile või närvilõpmelt innerveeritavale rakule kõigis kudedes toimub keemiliste vahendajate, virgatsainete e mediaatorite abil.

Aineid, mis imiteerivad, tugevdavad või nõrgendavad mediaatorite toimet sünapssides, nimetatakse mediatoorse toimega e sünaptilist ülekannet mõjustavaiks aineiks. Need ained avaldavad toimet kõikjal, kus on tegemist närvimpulsside sünaptilise ülekandega – nii perifeerses kui ka kesknärvisüsteemis.

O. Loewi töödega 1926. aastast algasid neuromediatsiooniprotsesside laialdased farmakoloogilised ja biokeemilised uuringud. Peale vegetatiivse närvisüsteemi parasümpaatiliste lõpmete tõestati atsetüülkoliini kui mediaatori olemasolu nii somaatiliste närvide lõpmetel vöõthhastes kui ka vegetatiivsetes ganglionides. Peale perifeersete eferentsete närvide tehti kindlaks atsetüülkoliinergiline närvierutuse ülekande ka kesknärvisüsteemis ja atsetüülkoliinile reageerivad retseptorid teistes kudedes.

Atsetüülkoliini kõrval avastati ka adrenergiline neuromediatsioon mediaator noradrenaliini abil. Viimaste aastakümnete jooksul on eriti kiiresti arenenud närvierutuse ülekande molekulaarfarmakoloogia ja biokeemia, on õnnestunud retseptorid neurofüsioloogiliselt, ehituslikult ja biokeemiliselt identifitseerida, on selgitatud retseptiooni biokeemilised printsiibid. Käesolevaks ajaks on tõestatud peale mainitute ka serotoniini, adrenaliini, dopamiini, histamiini ja mitmete mediatoorsete aminohapete (gamma-aminovõihape, glutamaat, aspartaat, glütsiin), nukleotiidi ATP ning peptiidide (opioidid, koletsüstokiniin jt.) osa närvimpulsside ülekandes kesknärvisüsteemis.

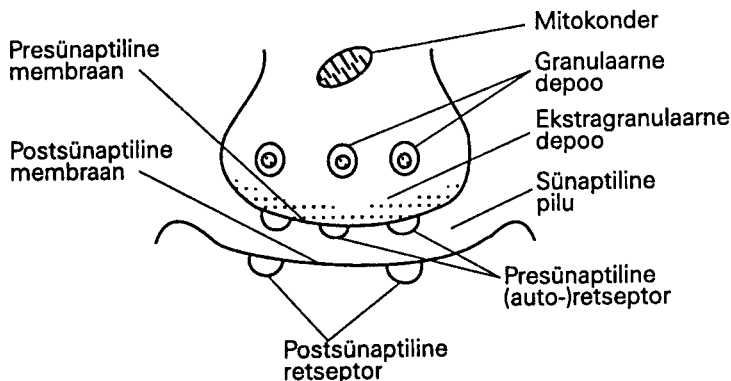
#### 3.1.1. Sünapsi ehitus

Mõiste *sünaps* võttis 1897. a kasutusele füsioloog C. S. Sherrington, et tähistada selliste kontaktide funktsionaalseid omadusi: erutusjuhtivuse peetust, ühepoolset juhtivust, summeerimisvõimet jne.

Elektronmikroskoopilise uurimismeetodi arenedes selgitati sünapsi struktuur. Selgus samuti, et mitmesuguse funktsionaalse tähtsusega sünapsside ehituses pole

printsipiaalseid erinevusi. Seetõttu võib sünapsi põhimõttelist struktuuri käsitleda näiteks somaatiliste närvide lõpmete ja võõtlihaskiudude vaheliste kontaktidena (neuromuskulaarne sünaps).

Kontakti piirkonnas moodustab lihaskiud väljasopistise – lõpp-plaadi, millel lõpeb hargnenud (sopistunud) motoorse neuronu akson. Viimane kaotab veidi enne kokkupuudet lõpp-plaadiga müeliinkesta ja fibrillstruktuuri. Lihaskiupoolne aksonisopistise pind moodustab presünaptilise lipoproteiid-membraani (lipiidvalgulise kesta), mille paksus on 7–10 nm piires. Tavaliselt on presünaptiline membraan voldiline, mis oluliselt suurendab tema pindala. Aksonist sopistunud presünaptilise moodustise tsütoplasmas on mitokondrid, mille ensüümisüsteemide abil toimub mediaatori süntees (osaliselt ka inaktiveerimine). Samuti paikneb presünaptilises tsütoplasmas hulgaliselt vesiikuleid e. graanuleid (diameeter 30...50 nm), kus on talletunud mediaatori tagavara e. depoovorm (joon. 3-1). Ühes närvilõpmes on 200 000...300 000 vesiikulit, iga 500...10 000 atsetüülkoliini molekuli. Mobiilne mediaator asub vahetult presünaptilisel membraanil ekstragranulaarses fraktsioonis (ca 1% vesiikulitest), kust närviimpulsi toimel 100...300 punktist (vesiikulist) vabaneb mediaator kvantidena sünaptilisse pilusse.



Joon. 3-1. Sünapsi põhimõtteline ehitus.

Lihasekiu lõpp-plaadi moodustab postsünaptiline membraan, mis on sama paksusega (7...10 nm), kuid veelgi voldilisem ja ületab 2...6-kordselt presünaptilise membraani pindala. Postsünaptilise membraani pinnal paiknevad mediaatoriga reageerivad retseptorid. Retseptorite hulk ühes neuromuskulaarses sünapsis ulatub 3...6 miljonini ning nad võtavad enda alla 1...2% membraani pinnast.

Retseptorid paiknevad ka presünaptilisel membraanil. Presünaptilised e.

autoretseptorid reageerivad sama neuromediaatoriga (bioregulaatoriga), näiteks atsetüülkoliiniga, kui postsünaptilised retseptorid. Presünaptiliste retseptorite kaudu toimub tagasisidestuskontroll mediaatori sünteesi ja vabanemise üle. Kui mediaatorit pole piisavalt või kui blokeerida presünaptilised retseptorid antagonistiga, suureneb mediaatori vabanemine ja võib kiireneda süntees.

Pre- ja postsünaptilise membraani vahel on valgulise geeliga täidetud sünaptiline pilu laiusega 20...50 nm. Tugevalt veeldatud geel ei ole takistuseks mediaatori difundeerumisel närvilõpmelt postsünaptilisele membraanile.

Analoogilised sünaptilised on vegetatiivsetes ganglionides ja postganglionaarsete kiudude lõpmetel siseelundeis. Kesknärvisüsteemi sünaptilise kujus on palju variatsioone, kuid põhimõtteliselt koosnevad nad ikkagi presünaptilisest moodustisest ja membraanist, postsünaptilisest membraanist ja sünaptilisest pilust. Ühe neuroni kehal ja dendriitidel võib olla erinev arv sünapse: mõnest kuni mõnekümne tuhandeni Täiskasvanud inimese kesknärvisüsteemis arvatakse olevat kuni  $10^{13}$  sünaptilist kontakti.

Olenevalt presünaptilises struktuuris sünteesitavast ja närviimpulsil vabanevast mediaatorist eristatakse (atsetüül)koliinergilisi, (nor)adrenergilisi, dopamiinergilisi, serotoniinergilisi, histamiinergilisi, glutamaatergilisi, opioidergilisi jt. sünapse. Vastavale mediaatorile reageerivad pre- ja postsünaptilised retseptoreid nimetatakse mediaatorite järgi kolino-, adreno- jne. retseptoriteks. Mediatsiooni omaduseks on järgmised nõuded

- 1) mediaatori regulaarne kiire süntees ja lammutumine (inaktiveerumine) närvilõpmel;
- 2) mediaatori vabanemine sünkroniseeritud kvantidena;
- 3) kiire sidumine retseptoriga ning vabanemine sellelt, nt. atsetüülkoliin võõtlihase kolinoretseptorilt  $< 1$  ms;
- 4) retseptoriga seotud ülekanademehhanismi olemasolu struktuuris:ioonikanalid, ensüümid jt., mis aktiveeruvad retseptori konformatsiooni muutudes, andes signaali edasi, stimuleerides või pärssides protsesse vastavalt pre- või postsünaptilistes struktuurides.

Tabel 3-1

### Mediaatorite ja bioregulaatorite põhiparameetrid

Mediaator Bioregulaator Hormoon	Toime saabumine	Toime kestus
Aminohapped	väga kiire	ülilühike
Amiinid	kiire	lühike
Peptiidid	keskmise	pikk
Peptiidhormoonid	aeglane	ülipikk

### 3.1.2. Eferentsete närvide jaotus

Kõik eferentsed närvid jagatakse kahte rühma. Võõtlhaseid innerveerivaid närve nimetatakse somaatilisteks e. animaalisteks. Neil mootorsetel närvikiududel on paks müelinkest, katkematus väljaspool kesknärvisüsteemi ja kiire erutusjuhtivus. Ülejäänud eferentsed närvid moodustavad perifeerse vegetatiivse e. autonoomse närvisüsteemi ja neid nimetatakse vegetatiivseteks e. autonoomseteks närvideks, sest vegetatiivsed funktsioonid organismis ei sõltu tahtest. Võrreldes somaatiliste närvidega on vegetatiivsetele närvidele iseloomulik õhem müelinkest, katkemine väljaspool kesknärvisüsteemi asuvates perifeersetes ganglionides, kust algab viimane neuron, ja suhteliselt aeglasem erutusjuhtivus. Kesknärvisüsteemi keskustes tekkinud impulsid antakse vegetatiivsete närvide kaudu edasi efektorelunditele.

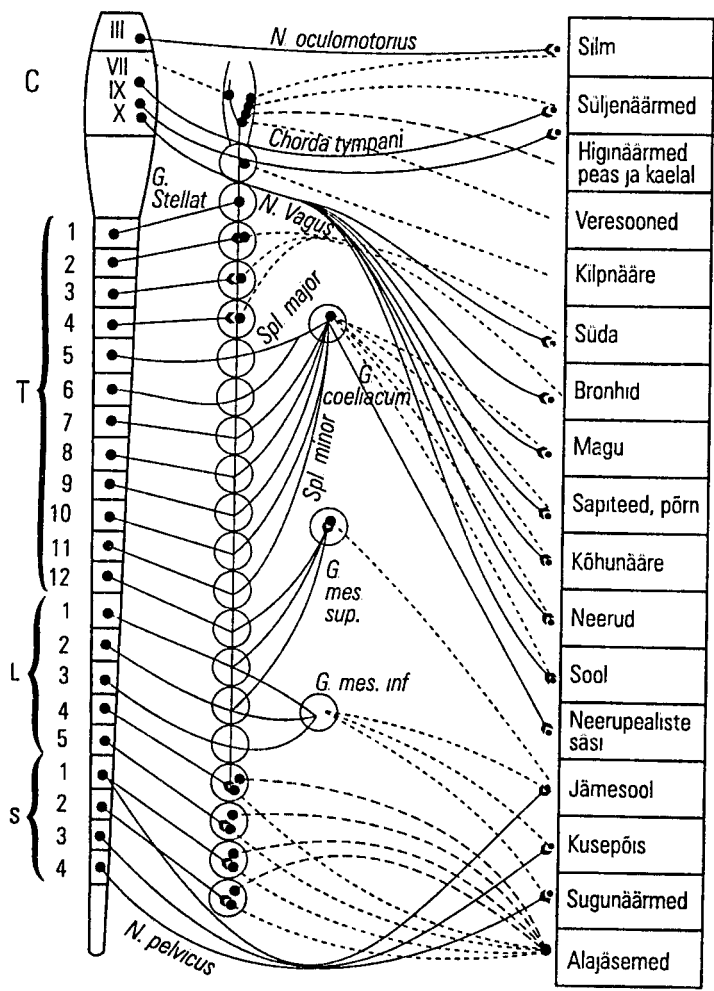
Vegetatiivsed närvid jagunevad sümpaatilisteks ja parasümpaatilisteks, mis erinevad teineteisest anotoomiliste, füsioloogiliste ja biokeemiliste (farmakoloogiliste) omaduste poolest.

Sümpaatilised preganglionaarsed kiud väljuvad kesknärvisüsteemist seljaaju rinna- ja nimmepiirkonnas ( $C_8, Th_1-L_3$ ) ning lõpevad 22 paaris paravertebraalselt paiknevas sümpaatilises ganglionis (joon. 3-2).

Parasümpaatilised närvid saavad alguse peaaugust ja seljaaju sakraalosas, parasümpaatilised ganglionid paiknevad kesknärvisüsteemist kaugemal, vahetult innerveeritavate elundite sees või nende läheduses. Peaaugust väljuvad parasümpaatilised kiud kulgevad kraniaalnärvide *nervus oculomotorius*'e (III paar), *n. facialis*'e (VII paar), *n. glossopharyngeus*'e (IX paar) ja *n. vagus*'e (X paar) koosseisus. Need parasümpaatilised kiud innerveerivad silma silelihaseid, sülje- ja pisaranäärmeid ning rindkere- ja kõhuõõne ülaosas paiknevaid siseelundeid. Seljaaju sakraalpiirkonnast väljuvad parasümpaatilised kiud kulgevad *nervus pelvicus*'e koosseisus ja innerveerivad jämesoole alumist osa ning teisi vaagnaelundeid (joon. 3-2).

Sümpaatilised ganglionid paiknevad vahetult lülisamba läheduses või kõhuõõne tagaseinas (*plexus solaris, plexus mesentericus superior et inferior*), seetõttu on sümpaatiliste närvide preganglionaarsed kiud lühikesed ja ganglioneist väljuvad postganglionaarsed kiud pikad. Parasümpaatilises närvisüsteemis on preganglionaarsed kiud pikad ja postganglionaarsed lühikesed. See on tingitud parasümpaatiliste ganglionide paiknemisest innerveeritavate elundite juures. Nii paiknevad südant innerveerivate *n. vagus*'e kiudude ganglionid südamekodade seinas, soolt innerveerivate kiudude ganglionid sooleseinas jne.

Sümpaatilise ja parasümpaatilise närvisüsteemi funktsiooni vahel on olulised füsioloogilised erinevused. Paljude elundite ja elundisüsteemide talitluse osas on nad antagonistid, tagades elundi funktsiooniks vajaliku erutus- ja pidurdusimpulsside tasakaalu. Tabelis 3-2 on toodud sümpaatiliste ja parasümpaatiliste närvide kaudu esilekutsutud olulisemad erutusnähud elundite talitluses. Neid muutusi võib täheldada vastava piirkonna vegetatiivsete kiudude või ganglionide stimulatsioonil.



- Preganglionaarne koliinergiline
- - - - - Postganglionaarne koliinergiline
- · · · · Postganglionaarne adrenergiline

Joon. 3-2. Vegetatiivse närvisüsteemi anatoomiline ehitus.

Sümpaatiline ja parasümpaatiline närvisüsteem erinevad ka farmakoloogilise tundlikkuse poolest, mis omakorda sõltub närviimpulsside sünaptilise ülekande mediaatorist.

Elundite talitluse muutused vegetatiivsete närvide ärritamise korral

Elund, funktsioon	Parasümpaatilise närvisüsteemi ärrituse korral (m-kolino-retseptonte kaudu)	Kolino-retseptori alatüüp	Sümpaatilise närvisüsteemi ärrituse korral	Adreno-retseptori alatüüp
<b>SÜDA</b>				
Löögisagedus (siinussõlm)	aeglustumine	M <sub>2</sub>	kiirenemine	$\beta_1 > \beta_2$
Löögijõudlus (eriti kodades)	muutumatu, vähenemine	M <sub>2</sub>	suurenemine	$\beta_1 > \beta_2$
Erutusjuhtivus (atrioventrikulaarsõlm)	aeglustumine, atrioventrikulaarblokaad	M <sub>2</sub>	kiirenemine	$\beta_1$
<b>VERESOONED</b>				
Pärgarterid	laienemine	M <sub>3</sub>	laienemine	$\beta_1 > \beta_2$
Arterioolid	ei muutu	–	ahenemine	$\alpha_1 > \alpha_2$
Nahas ja limaskestades	ei muutu	–	laienemine ahenemine	$\alpha_1$
Ajus	ei muutu	–	ahenemine	$\alpha_1$
Kopsudes	ei muutu	–	ahenemine	$\alpha_1$
Vöötlihastes	ei muutu	–	laienemine	$\beta_1 > \beta_2$
Kõhuõõnes	ei muutu	–	ahenemine	$\alpha_1 > \alpha_2$
Veenid	ei muutu	–	ahenemine laienemine $\beta_2$	$\alpha_1 > \alpha_2$
Arteriaalne rõhk	langus	M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	tõus	$\alpha_1 > \alpha_2$
Endotelini (NO) vabanemine	suureneb	M <sub>3</sub>	suureneb	$\alpha_2$
<b>BRONHID</b>				
Toonus	suurenemine bronhospasm	M <sub>3</sub>	langus	$\beta_2$
Näärmete sekresioon	suurenemine	M <sub>3</sub>	väheneb	$\beta$

Tabel 3-2 järg

Elund, funktsioon	Parasümpaatilise närvisüsteemi ärrituse korral (m-kolino-retseptorite kaudu)	Kolino-retseptori alatüüp	Sümpaatilise närvisüsteemi ärrituse korral	Adreno-retseptori alatüüp
<b>SEEDETRAKT</b>				
Motoorika Sfinkterite toonus	suurenemine ei mõjusta	M <sub>3</sub> –	nõrgenemine vähenemine	$\alpha_2 > \beta_1$ $\beta_2 > \beta_1$
Näärmete sekretsioon	suurenemine	M <sub>3</sub>	vähene mine suurenemine	$\alpha_2$ $\alpha_1$
Sapipõie ja -teede toonus	suurenemine	M <sub>3</sub>	vähene mine	$\alpha_2, \beta_2$
Insuliini vabanemine	ei muutu	–	suurenemine vähenemine	$\beta_2$ $\alpha_2$
<b>KUSEPÕIS</b>				
<i>M. detrusor</i> 'i toonus	suurenemine	M <sub>3</sub>	vähene mine	$\beta_2$
Sfinkterite toonus	vähene mine	M <sub>3</sub>	suurenemine	$\alpha_1$
<b>NEERUD</b>				
Reniini vabane mine (jukstaglomerulaaraparaat)	ei muutu	–	vähene mine suurenemine	$\alpha_1$ $\beta_2$
<b>SUGUELUNDID</b>				
Emaka toonus	sõltub funktsionaal-sest seisundist ja loomaliigist		vähene mine	$\beta_2$
Ereksioon, ejakulatsioon	suurenemine toime puudub	M <sub>3</sub> –	suurenemine suurenemine	$\alpha_1$ $\alpha_1$
<b>SILM</b>				
Vikerkesta radiaallihas ( <i>M. dilatator pupillae</i> )	ei innerveeri		kontraktsioon, pupilli laienemine, kaugnägev	$\alpha_1$
Pupilli sfinkter ( <i>M. sphincter pupillae</i> )	kontraktsioon, pupilli ahenemine	M <sub>3</sub>	lõõgastus	$\beta$

Tabel 3-2 järg

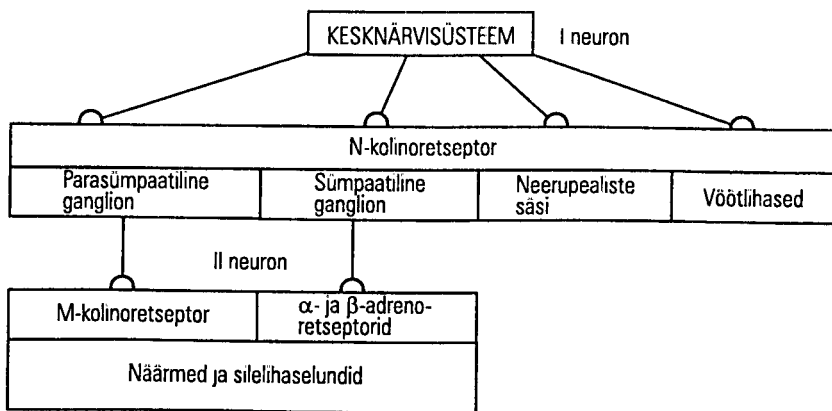
Elund, funktsioon	Parasümpaatilise närvisüsteemi ärrituse korral (m-kolinoretseptorite kaudu)	Kolinoretseptori alatuüp	Sümpaatilise närvisüsteemi ärrituse korral	Adrenoretseptori alatuüp
Ripslihas ( <i>M ciliaris</i> )	kontraktsioon, lühinägev	M <sub>3</sub> M <sub>3</sub>	löögastus kaugnägev	β
Silma siserohk	vähenev	M <sub>3</sub>	suurenev	β
Pisaranäärmed	sekretsioon	M <sub>3</sub>	ei innerveeri	
Higinäärmed	ei innerveeri	–	sekretsioon	M <sub>3</sub>
Põrna toonus	ei innerveeri	–	suurenev vähenev	α <sub>1</sub> β <sub>2</sub>
Glükogenees	suurenev	–	glükogeenolüüs ja glükoneogenees	β <sub>2</sub> > α <sub>1</sub> α <sub>1</sub>
Lipolüüs	toime puudub	–	vähenev suurenev	α <sub>2</sub> β <sub>1</sub> > β <sub>2</sub> (β <sub>3</sub> )
Trombotsüütide agregatsioon	toime puudub	–	suurenev vähenev	α <sub>2</sub> β <sub>2</sub>
Nuumrakud (degranulatsioon)	toime puudub	–	suurenev vähenev	α <sub>2</sub> β <sub>2</sub>
Noradrenaliini vabanemine	vähenev	M <sub>2</sub>	vähenev suurenev	α <sub>2</sub> β <sub>2</sub>
Atsetüülkoliini vabanemine	vähenev	M <sub>2</sub>	vähenev	α <sub>2</sub>
Vootlihasrakud	toime puudub	–	treemor	β <sub>2</sub>

Kõigi parasümpaatiliste närvide lõpmeal on mediaatoriks atsetüülkoliin. Sümpaatiliste närvide lõpmeal vabaneb mediaator noradrenaliin ja sümpaatiliste närvide ärritusefektid avalduvad selle mediaatori kaudu. Sama toimet avaldab neerupealiste säsiolluse hormoon adrenaliin. Seega võib kõik autonoomsed närvid jagada mitte ainult anatoomilise ehituse ja füsioloogilise funktsiooni järgi, vaid ka nende närvide lõpmeal vabaneva mediaatori järgi. Nii jaotatakse neid koliinergilisteks ja adrenergilisteks närvideks (kiududeks). Kõik parasümpaatilised postganglionaarsed kiud on koliinergilised ja kõik sümpaatilised postganglionaarsed kiud on adrenergilised, välja arvatud higinäärmeid innerveerivad kiud, mis on koliinergilised. On andmeid siseorganeid innerveerivatest puriin-

(adenosin-) ergulistest postganglionaarsetest kiududest, millele mediaatoriks on adenosin, mis vabaneb presünaptiliste graanulite ATP-st Puriinergiliste kiudude ärritus ja adenosini vabanemine põhjustab silelihaselundite lõõgastuse. P<sub>1</sub>-retseptoritel on põhimediaatoriks adenosin, P<sub>2</sub>-retseptoritel ATP.

Nii sümpaatilistes kui ka parasümpaatilistes ganglionides on mediaatoriks samuti atsetüülkoliin (joon. 3-3) Seega on närviimpulsside ülekanne vegetatiivse närvisüsteemi preganglionaarsetelt kiududelt postganglionaarsetele koliinergiline. Fülogeneetiliselt on ganglionaarse päritoluga neerupealiste säsiollus ja karotiidsinuse kemoretseptorid. Neerupealiste säsiollust innerveerivad sümpaatilise närvisüsteemi preganglionaarsed kiud, mis tulevad otse seljaajust ilma ganglionis eelnevalt katkemata (joon 3-2). Selle lõpmetest vabaneb atsetüülkoliin, toimides säsiolluse kromafiinrakkude membraanides olevatesse kolnoretseptoritesse ja kutsudes esile hormoon adrenalini sekretsiooni suurenemise. Hiljem on vegetatiivsetes ganglionides leitud ka noradrenalini-, gamma-aminovõihappe- ja serotoniinitundlikke retseptoreid, samuti muskariinitundlikke retseptoreid. Need on seotud n-koliinergilise ganglionaarse ülekande modulatsiooniga.

Peale perifeersete eferentsete närvide on kolnergiline ja adrenergiline närviimpulsside ülekanne kindlaks tehtud ka kesknärvisüsteemis (tabel 3-3).



Joon. 3-3 Koliino- ja adrenoretseptorite paiknemine perifeerses närvisüsteemis: I neuron on koliinergiline ja lõpeb n-kolinoretseptorite juures, II neuron on kas koliin- või adrenergiline ja lõpeb vastavalt m-koliino- või α- ja β-adrenoretseptorite juures

Kolino- ja adrenoretseptorid reageerivad mitte ainult spetsiifiliste mediaatoritega, vaid ka valikuliselt paljude teiste keemiliste ainete. Olenevalt tundlikkusest teiste ainete suhtes jagatakse kolino- ja adrenoretseptorid alarühmadesse.

## Koliinergiliste ja adrenergiliste sünapside paiknemine

Koliinergilised sünapsid (mediaator atsetüülkoliin)	Adrenergilised sünapsid (mediaator noradrenaliin)
<p>1. Kõigi preganglionaarsete sümpaatiliste ja parasümpaatiliste kiudude lõpmetel vegetatiivsetes ganglionides, samuti sümpaatiliste kiudude lõpmetel neerupealiste säsiolluses: N-kolinoretseptor, <math>M_1</math>-kolinoretseptor.</p> <p>2. Kõigi parasümpaatiliste postganglionaarsete närvikiudude lõpmetel innerveeritavais elundeis, samuti sümpaatiliste postganglionaarsete kiudude lõpmetel higinäärmetes: <math>M_2</math>-, <math>M_3</math>-kolinoretseptorid</p> <p>3. Kõigi somaatiliste (animaalsete närvidel lõpmetel võõrtihastes. N-kolinoretseptorid.</p> <p>4. Paljudes kesknärvisüsteemi osades: ajukoos, võõtkahas, taalamuses, hüpotalamuses, ajutüves, hüpofüüsis: <math>M_1</math>-, <math>M_2</math>-, <math>M_3</math>-kolinoretseptorid, N-kolinoretseptorid.</p>	<p>1. Kõigi sümpaatiliste postganglionaarsete närvikiudude lõpmetel siseelundeis ja veresoontes, välja arvatud higinäärmetes: <math>\alpha_1</math>- ja <math>\alpha_2</math>-, <math>\beta_1</math>- ja <math>\beta_2</math>-adrenoretseptorid.</p> <p>2. Paljudes kesknärvisüsteemi osades: hüpotaalamuses, limbilistes struktuurides, võõtkahas, vahe- ja keskajus, piklik- ja seljaajus asuvatel neuronitel, aju koos: kõik adrenoretseptorite alatüübid.</p> <p>3. Adrenaliinile tundlikud retseptorid (mediaator adrenaliin): seljaajus, piklikajus.</p>

Kesknärvisüsteemist väljuva vegetatiivse närvisüsteemi I neuroni (preganglionaarse aksoni) lõpmete sünapssides paiknevad kolinoreaktiivsed süsteemid on valikuliselt tundlikud nikotiini suhtes ja neid nimetatakse nikotiinitundlikeks e. N-kolinoretseptoriteks.

Parasümpaatiliste närvidel postganglionaarsete kiudude (II neuroni) lõpmete sünapssides olevad kolinoretseptorid on valikuliselt tundlikud muskariini suhtes ja neid nimetatakse muskariinitundlikeks e. M-kolinoretseptoriteks.

Adrenergiliste kiudude lõpmete sünapssides on osa adrenoretseptoreid tundlikud noradrenaliinile, osa ainult isopropüülnoradrenaliini (isoprenaliini e. isadriini) suhtes. Neid nimetatakse vastavalt  $\alpha$ - ja  $\beta$ -adrenoretseptoriteks, nende alatüüpideks (tabel 3-2, joon 3-3).

Farmakoloogiliste vahenditega on võimalik mõjustada närviimpulsi ülekannet sünapssis, mõjutades kas mediaatori sünteesi, vabanemist või katabolismi või toimides otseselt postsünaptilistesse või presünaptilistesse retseptoritesse. Kui

farmakoni toime soodustab impulsi ülekannet sünapssides ja ilmneb füsioloogilist sünapssi erutust imiteeriv efekt, nimetatakse aineid mimeetilisteks e. agonistlikult toimivaks; kui aga farmakon impulsi ülekannet sünapssis takistab, siis blokeerivateks e. lüütilisteks aineteks. Vastavale nimetusele lisatakse mediaatorist tulenev eesliide: kolinomimeetiline, serotoninomimeetiline, histaminoblokeeriv, adrenoblokeeriv jne.

Aineid, mis takistavad närviimpulsside ülekannet, mõjustades mediaatori saatust (sünteesi, vabanemist, katabolismi) presünaptilises struktuuris, nimetatakse vastavalt antikoliinergilisteks, antiadrenergilisteks, antihistaminergilisteks, antidopaminergilisteks jne. aineteks.

### 3.1.3. Mediaatorid e. virgatsained

#### Amiin atsetüülkoliin ja närviimpulsi ülekanne koliinergilises sünapssis

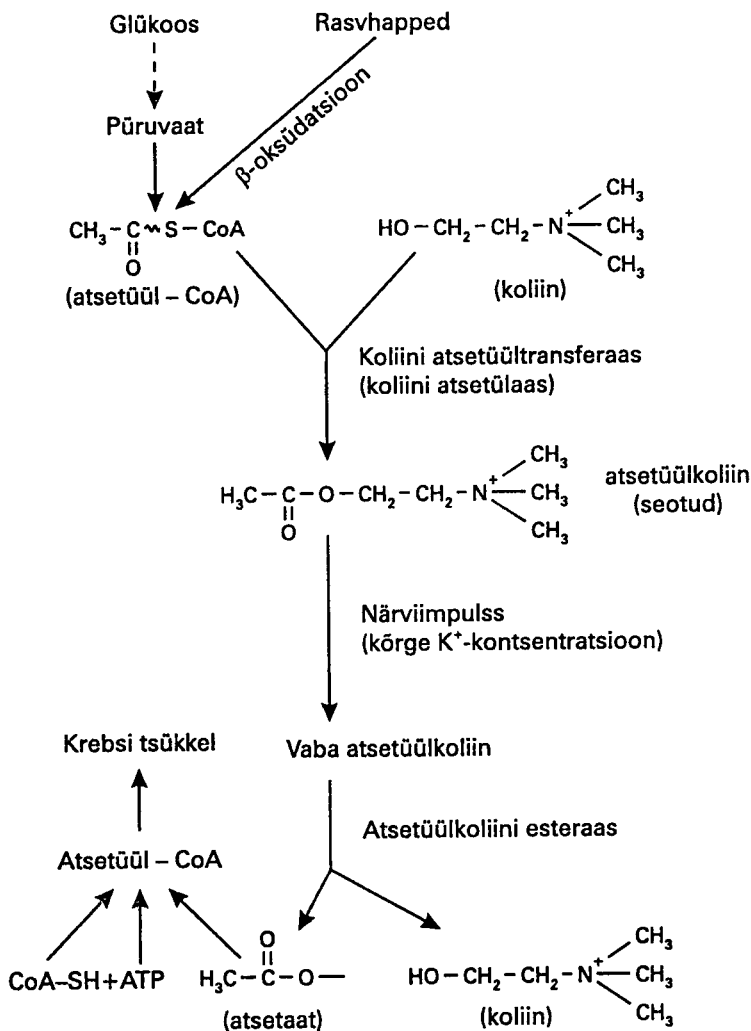
Amiin atsetüülkoliin (kvaternaarse aminoetanooli ja äädikhappe ester) sünteesitakse presünaptilise struktuuri tsütoplasmas ja mitokondrites ning deponeeritakse valkudega seotult presünaptilise struktuuri vesikulites. Atsetüülkoliin moodustab mitteaktiivse kompleksi ka nukleotiididega, polüsahhariididega ja lipiididega.

Atsetüülkoliini sünteesiks on vajalikud koliin ja atsetüülrühm (atsetaat). Mediaatori sünteesiks kulub energiat, mis vabaneb makroergiliste fosforühendite (ATP) lagunemisel.

Sünteesis osaleb nn aktiivne atsetaat – atsetüülkoensüüm-A (atsetüül-CoA). Atsetüül-CoA moodustub ensüüm atsetüül-CoA süntetaasi toimetel. Atsetüülrühma ülekannet kolonile katalüüsib spetsiifiline ensüüm koliini atsetüültransferaas (koliini atsetulaas). Ensüüm sünteesitakse neuronis ja ta kandub aksooplasmaga aksoni või dendriidi presünaptilisse piirkonda.

Atsetüülkoliini sünteesiks on põhiliselt vajalik koliini ja glükoosi juurdevool, mis võimaldab ATP ja atsetüül-CoA sünteesi (joon. 3-4). Koliin on suhteliselt defitsiitne võrreldes atsetüül-CoA-ga, mida tekib glükoosiainevahetuses ja rasvhapete metabolismis küllaldaselt. Atsetüülkoliini hüdroolüüsil vabaneb koliin transporditakse 80% ulatuses tagasi presünaptilisse struktuuri uue atsetüülkoliini sünteesiks, seega tuleb 20% vajaminevast koliinist saada vereringest. Koliini on rikkalikult lihatoitudes, taimetoitlastel võib tekkida koliini defitsiit.

Atsetüülkoliin inaktiveeritakse hüdroolüüsimise teel ensüüm atsetüülkoliini esteraasi abil. Viimane esineb kahel kujul: 1) tõeline (spetsiifiline) atsetüülkoliini esteraas, mis paikneb nii pre- kui postsünaptilises struktuuris ja hüdroolüüsib mediaatori kiiresti koliiniks ja atsetaadiks; 2) mittespetsiifiline koliini esteraas, mis moodustub maksas ja paikneb organismis ekstraneuraalselt. Mittespetsiifiline koliini esteraas hüdroolüüsib atsetüülkoliini aeglaselt, kuid peale selle veel paljusid ainevahetuslikke estreid (butüülkoliini, bensouülkoliini) ja ravimeid (prokaiini, suktsinüülkoliini jt.). Atsetüülkoliini hüdroolüüsist sünapssis, nii pre- kui postsünaptilise retseptori struktuuris, võtab osa atsetüülkoliini esteraas ja ainult väike osa verre ja kudedesse sattunud atsetüülkoliinist lagundatakse koliini

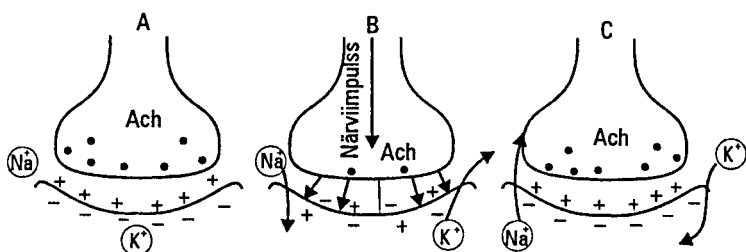


Joon. 3-4. Atsetüülkoliini süntees ja inaktiveerumine.

esteraasi abil Huvitav on atsetüülkoliini sünteesi ja hüdrolüüsi kvantitatiivne külg. Kesknärvisüsteemis on kõige intensiivsem süntees *n. caudatus*'es (10...15 mol/g koe kohta tunnis), ajukoores aga näiteks 2...3 mooli Iga atsetüülkoliini molekul laguneb juba mikrosekundite ( $10^{-6}$  s) jooksul. Siit tulenevalt on atsetüülkoliini esteraas üks aktiivsemaid ensüüme elusorganismis.

Kui impulss saabub närvilõpmesse, suureneb presünaptilises membraanis mediaatori läbilaskvus. Membraanil asuvast mobiilsest depoost ja vesikulitest vabaneb mediaator sünaptilisse pilusse. See vabanemine toimub eelkõige presünaptilise membraani aktiivsetelt punktidelt – ühes neuromuskulaarses sünapsis on neid 100...300 ümber. Igalt punktilt vabaneb 1...2 kvanti atsetüülkoliini, kokku keskmiselt 200...400 kvanti, s.o. 2...3,5 miljonit atsetüülkoliini molekuli. Ilma mediaatori resünteesis jätkub presünaptilise atsetüülkoliini varust keskmiselt 10 000 impulsi ülekandeks. Tegelikult toimub aga pidev mediaatori resüntees ja presünaptilisel membraanil tühjenenud vesikulid asendatakse uutega. Olenevalt ajaühikus sünapstist läbiminevast impulsside hulgast (sünaptilisest aktiivsusest) kiireneb mediaatori süntees.

Sünaptilisse pilusse vabanenud aktiivne atsetüülkoliin, astudes ühendusse postsünaptilise membraani kolinoretseptoritega, põhjustab membraani iooniläbitavuse ja potentsiaali muutuse (joon. 3-5).



Joon. 3-5. Koliinergilise sünapsi funktsioneerimise skeem: A - rahuolek (polarisatsioon); B - erutus (depolarisatsioon), C - taastumine (repolarisatsioon).

Rahuolekus on postsünaptiline membraan polariseeritud, membraani välispinnal paikneb positiivne ja sisepinnal negatiivne laeng, kusjuures transmembraanne potentsiaalide vahe on umbes 70 mV (rahuoleku- e. puhkepotentsiaal). Vahe on tingitud põhiliste katioonide kaalium- ja naatriumiooni jaotumise erinevusest; kaaliumiooni kontsentratsioon raku sees on 140 millimooli, väljas 2,5 millimooli, naatriumiooni rakuväline kontsentratsioon on 150 millimooli raku sisese 13 millimooli vastu. Naatriumiooni rakuväline kontsentratsioon saavutatakse membraanides paikneva erilise transpordimehhanismi, Na-pumba abil, milles ATP energia kasutamise mehhanismiks on ensüüm  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ATPaas. Anioonid, püüdes naatriumioonidele järgneda, paiknevad membraani sisepinnal, tekitades negatiivse laengu.

See elektrokeemiline gradient määrab ionide lukumise suuna atsetüülkoliinist põhjustatud membraani iooniläbitavuse suurenemise korral. Mediaator, astudes ühendusse kolinoretseptori anioonse ja esteraasse tsentriga, põhjustab

membraani struktuuri muutuse tõttu ioonide liikumise ja membraani depolarisatsiooni millisekundi murdosa vältel: naatriumioonid liiguvad raku sisse ja kaaliumioonid välja (suhteliselt aeglasemalt). Depolarisatsioon ja sellega seotud aktsioonipotentsiaal püsib mõne millisekundi, millele järgneb pärast atsetüülkoliini lammutamist repolarisatsioon. potentsiaalide vahe (elektrokeemilise gradiendi) taastamine Na-pumba abil ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ATPaas). Repolarisatsiooni eelduseks on kogu vabanenud atsetüülkoliini kiire hüdrolüüs retseptoril asuva atsetüülkoliini esteraasi abil. Repolariseeritud postsünaptiline membraan on valmis uue impulsi vastuvõtuks (joon 3-5) Põurdussünapsis kutsub atsetüülkoliini vabanemine esile membraani hüperpolarisatsiooni, potentsiaalide vahe suurenemise. Võõtlihasrakul või vegetatiivses ganglionis paiknev atsetüülkoliinireseptor (N-kolinoreseptor) on klass-1-tüüpi e. ionotroopne retseptor, kus signaali (mediaatorit) registreeriv retseptor on seotud samas membraani makromolekulis paikneva signaali edastava ioonikanaliga. Klass-2-tüüpi retseptorit nimetatakse metabotroopseks G-proteiniiga seotuks (G-protein on guaninnukleotüüdi siduv valk). G-protein seostab signaali registreeriva retseptori eraldiseisva efektoorse signaali edastava struktuuriga (adenülaadi tsüklaas, fosfolipaa C, ioonikanal jms). Klass-2-tüüpi retseptorid töötavad (reageerivad) aeglasemalt, võrreldes esimest tüüpi retseptoritega. Klass-2-tüüpi on kõik tuntud muskarini (M-)kolinoreseptorid.  $M_1$ -retseptorid kesknärvisüsteemis, ganglionides,  $M_2$ -retseptorid südames,  $M_3$ -retseptorid eelkõige silelihas- ja näärmeoes jne.

$M_1$ - ja  $M_2$ -kolinoreseptorite stimuleerimine põhjustab G-proteini vahendusel fosfolipaa C aktiveerimise ja inositol-1,4,5-trifosfaadi ning diatsüülglütserooli moodustumise, mis käivitab protsessid rakus.  $M_2$ -kolinoreseptorite stimuleerimine põhjustab G-proteini kaudu adenülaadi tsüklaasi ja kaaliumikanali muutuse: adenülaadi tsüklaasi pärssimine või kaaliumikanali avanemine põhjustab muutusi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ja  $\text{Ca}^{++}$  katioonide läbitavuses membraanidest: silelihasrakkudes  $\text{Na}^+$  sisenemise ja depolarisatsiooni. Südamelihaskudes põhjustab kaaliumi permeaabeluse muutus repolarisatsiooni aeglustumise, pärssides lõõgisagedust ja -jõudlust. Kesknärvisüsteemis paiknevad nii N- kui M-kolinoreseptorite kõik alatüübid.

### 3.1.4. Amiinid noradrenaliin ja adrenaliin, närviimpulsi ülekannet adrenergilises sünapsis

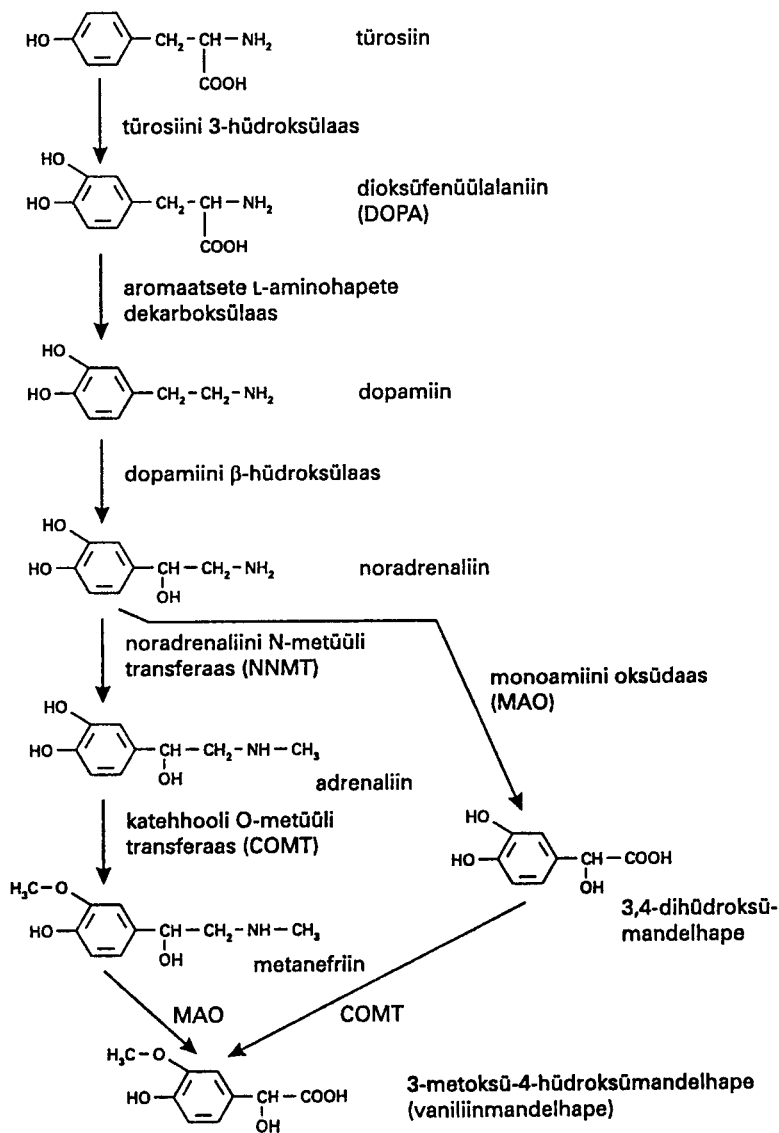
Närvierutuse ülekannet sümpaatilise närvisüsteemi postganglionaarselt aksonilt efektoorele toimub mediaator noradrenaliini abil. Noradrenaliini komediaatoriteks ganglionaarses neuronis on ATP ja neuropeptiid Y. Noradrenaliin vahendab närvimpulsside ülekannet ka paljudes kesknärvisüsteemi osades. Ka adrenaliinil on rida mediaatorile omaseid tunnuseid ning tema manustamine põhjustab sümpaatiliste närvidel ärritusega sarnaseid efekte, eriti  $\beta_2$ -adrenoreseptorite kaudu. Üldiselt moodustub adrenergilistes lõpmetes

noradrenaliinist N-metüülumise teel väheses koguses (2..5% mediaatori üldhulgast) adrenaliini. Neerupealiste säsioolluse kromafiinrakkudes, vastupidi, moodustub põhiliselt hormoonina verre vabanevat adrenaliini. Adrenaliin on mediaatoriks piklikaju rostroventrolateraalse (RVL-) tuuma neuronites, mis on oluline vereringekeskus: saades info baroretseptoreist, reguleerib sümpaatilise närvisüsteemi spinaalsete neuronite abil vereringe talitlust

Noradrenaliin, adrenaliin ja dopamiin on oma keemiliselt struktuurilt katehoolamiinid. Kesknärvisüsteemis on noradrenergilisi neuroneid ja retseptoreid kõige rohkem uuritud piklik- ja tagaajus *locus coeruleus*'e piirkonnas, hüpotalamuses, ajukoos ja ajutüve bulbospinaalosas ning väikeajus. Kõige suurem on mediaatori kontsentratsioon neuronite jätkete (aksonite, dendritide) sünaptilistel lõpmetel, kus see ulatub 10 000  $\mu\text{g/g}$ , neuroni kehaosas ja aksonites vastavalt 10.. 100 ja 100 . 500  $\mu\text{g/g}$ .

Adrenergiliste kiudude lõpmetel vabanev mediaator L-noradrenaliin moodustub adrenergilises neuronis üksteisele järgnevate ensüümireaktsioonide tulemusena Kõigi katehoolamiinide neuronitesisese sünteesi algproduktiks loomorganismis on aminohape L-türosiin (joon. 3-6). Organismis sünteesitakse L-türosiinist ainult katehoolamiinide L-isomeerid, mis on bioloogiliselt aktiivsed ja ensüümide substraadid Aromaatse tuuma metasüsiniiku hüdroksüülumise korral muutub türosiin dioksüfenüülalaniiniks e. DOPA-ks (DOPA – *dioxy-phenylalaninum*). Ensüüm türosiini hüdroksülaas (türosiini 3-hüdroksülaas e. türosiini 3-monookstügenaas) on piiratud aktiivsusega, kiiresti küllastuv ja moodustab ühe tähtsama lüli katehoolamiinide sünteesi kiiruse ja hulga määramisel. Ainult väike osa türosiinist muutub DOPA-ks Türosiini hüdroksülaasi aktiivsust on presünaptiliste retseptorite kaudse negatiivse tagasisidestuse teel võimelised pärssima tekkivad katehoolamiinid ise (dopamiin, noradrenaliin, adrenaliin).

Järgmine aste on DOPA ensümaatiline dekarboksüülumine dioksüfenüülalaniinamiiniks e. dopamiiniks (dofamiiniks). Ensüüm aromaatsete L-aminohapete dekarboksülaas on organismis laialdaselt esinev aktiivne ensüümisüsteem, mis dekarboksüülib ka teisi aromaatseid L-aminohappeid (türosiin, trüptofaan jt.). Tekkiv dopamiin pole üksnes noradrenaliini ja adrenaliini sünteesi vaheprodukt, vaid esineb ka ise mediaatorina mitmetes kesknärvisüsteemi osades. Dopamiini haaravad adrenergilises neuronis depoograanulid ja ta edasine muutumine noradrenaliiniks toimub seal. Ensüüm dopamiini  $\beta$ -monookstügenaasi (dopamiini  $\beta$ -hüdroksülaasi) toimel oksüdeerub dopamiini külghela  $\beta$ -süsiniiku juures olev süsinikuaatom ja tekib adrenergiline mediaator noradrenaliin. Kogu noradrenaliini sünteesiprotsess alates türosiinist toimub adrenergilise (dopamiinergilise) neuroni sees e. intraneuronaalselt. Noradrenaliin võib mõnedes kudedes, eriti neerupealise säsis ja piklikajus osaliselt N-metüüluda adrenaliiniks. Metüülumine toimub ensüüm noradrenaliini N-metüüli transferaasi (NNMT e. fenüületanoolamiini N-metüüli transferaasi) toimel, kusjuures metüülrühma donaatoriteks on metioniini sisaldav nukleotiidne koensüüm S-adenosüülmatio-

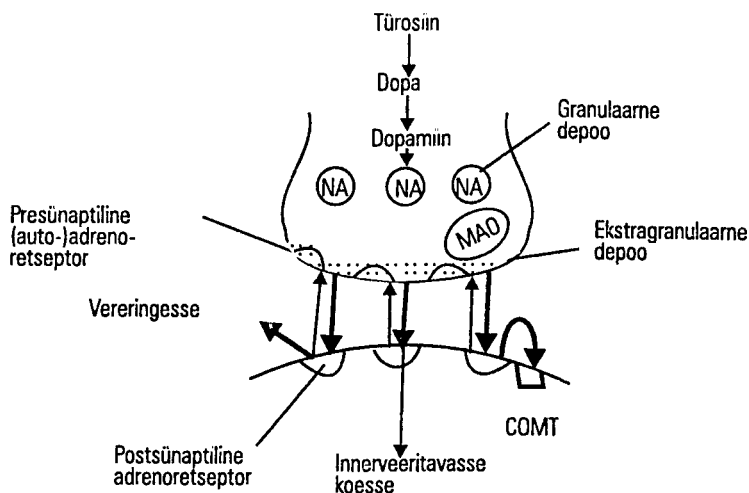


Joon. 3-6. Noradrenaliini ja adrenaliini süntees ning biotransformatsioon.

niin ja koliin. Selleks protsessiks vajalik energia saadakse ATP-st. Sümpaatiliste närvide lõpmetel ja ajukoos olev väike hulk adrenaliini on noradrenaliini üheks metaboludiks, kuigi bioloogiliselt aktiivne ja mediaatoritele omaste põhitunnustega (toime pre- ja postsünaptilise membraani retseptoritesse ja kiire inaktivatsioon).

Neerupealise säsiolluse kromafiinrakkudes toimuvad analoogilised sünteesiprotsessid, ainult selle vahega, et neerupealistes muutub põhiosa noradrenaliinist adrenaliiniks, mis tagatakse ensüüm noradrenaliini N-metüüli transferaasi (NNMT) kõrge aktiivsusega. Neerupealiste katehoolamiinide üldsisaldusest on 80...90% adrenaliini. Adrenaliin on neerupealiste säsiolluse hormoon. Neerupealiste kasvaja feokromotsütoomi korral sünteesitakse suurel hulgal noradrenaliini, mille muutmiseks adrenaliiniks ei jätku kasvajakoes energeetilisi ressursse. Selletõttu satub kromafiinkoekasvaja korral neerupealistest verre mitte ainult adrenaliini, vaid suuremal hulgal ka noradrenaliini.

Adrenergilistes neuronites moodustunud noradrenaliin talletub vesiikulites (graanulites) mitteaktiivse valgukompleksina (joon. 3-7).



Joon. 3-7. Adrenergilise sünapsi ehitus ja mediaatori liikumine.

Sümpaatilise närvi ärrituse korral tühjeneb kõigepealt mobiilne ekstragranulaarne mediaatordepoo. Deponeerimisprotsess on dünaamiline, süntees ning deponeerimine omavahel seotud. Ekstragranulaarne depoo täieneb granulaarsest, see omakorda noradrenaliini sünteesi teel. Elundi intensiivsema talitlu-

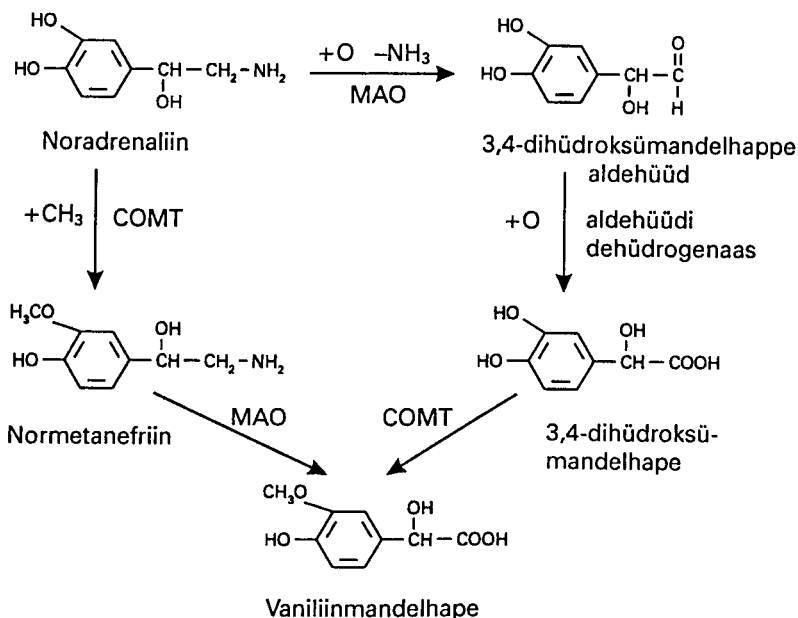
se, sümpaatilise närvi või vastava ajukeskuse elektrilise ärritamise korral, samuti kaudse toimega adrenomimeetikumide (amfetamiin, efedrin) kasutamisel võib täheldada koe noradrenalinisisalduse ajutist vähenemist, sest sünteesiprotsess jääb mediaatori kasutamisest ja lammutamisest maha. Tavalises füsioloogilises olukorras aga mediaatorinivoo kudedes oluliselt ei kõigu, sest süntees kompen-see-rib kasutamise täielikult. Mediaatori hulk võib suurene- da adrenoblokaatorite kasutamise järgselt; see on füsioloogiline kompensatsioonimehhanism vastuseks pre- ja postsünaptilise membraani retseptorite blokaadile. Samuti võib mediaatorisisaldus suurene- da kudedes katehhoolamiinide katabolismis osalevate ensüümisüsteemide (MAO, COMT) inhibiitorite tagajärjel.

Paralleelselt katehhoolamiinide sünteesiga ja kasutamisega närviimpulsside ülekan- des toimub ka nende biotransformatsioon (lammutumine). On ju mediaatori üheks põhitunnuseks kiire inakti- vatsioon postsünaptilisel retseptoril või sünapsis. Katehhoolamiinide biotransformatsioonis on tähtsad kaks ensüümisüsteemi: monoamiini oksüdaas (MAO) ja katehhool-O-metüüli transferaas (COMT e. KOMT). MAO asub intraneuronaalselt adrenergiliste neuronite aksoplasma mitokondrites ja lokaliseerub põhiliselt granulaarse depoo piirkonnas. Ka maksas on MAO aktiivsus suur. MAO teostab katehhoolamiinide, samuti türamiini, trüptamiini, serotoniini jt monoamiinide oksüdatiivset desamiinimist, muutes need aldehüüdideks, millest omakorda aldehüüdi dehüdrogenaasi toimel tekivad orgaanilised happed (joon. 3-8). MAO toimib ainult vabasse (mitte depoo- na seotud) noradrenaliinisse (dopamiinisse, serotoniinisse, noradrenalinisse). Seega inaktiveerib ta liigse rakusisese vaba noradrenaliini, samuti suure osa sünaptilise- st pilust presünaptilise struktuuri tagasi- haaratavast mediaatorist.

MAO on väga aktiivne ensüümisüsteem ja võimeline inaktiveerima suurel hulgal vaba intraneuronaalset või veres vabal kujul ringlevat noradrenaliini, adrenalini, dopamiini. Näiteks halvab antiadrenergiline aine alkaloid reserpiin katehhoolamiinide deponeerimise mehhanismi, mille tagajärjel vabaneb 85...95% intraneuronaalsest noradrenaliinist. Mingit märkimisväärset adrenomimeetilist efekti aga ei järgne, sest MAO desamiinib vabanenud amiinid juba presünaptilises struktuuris. Kui aga MAO aktiivsust eelnevalt pärssida mõne spetsiifilise MAO blokaatoriga (iproniasiid, nialamiid, tranüülsüpromiin jt), siis kutsub reserpiin esile väga tugevaid sümpatomimeetilisi ja teisi adrenergilisi efekte, mis on seotud suure hulga vaba noradrenaliini väljumisega neuronust ja retseptoorse toimega.

Teine ensüümisüsteem – COMT – paikneb ekstraneuronaalselt postsünapti- lise retseptori struktuuris, ka veres ja metüülib katehhooltuuma hüdroksüül- rühma. Tekkinud normetanefriin on noradrenaliinist 300...400 korda vähem aktiivne, järelikult bioloogiliselt peaaegu toimetu.

Seega võtab noradrenaliini ja adrenalini lammutamisest osa kolm ensüümisüsteemi: MAO, COMT ja aldehüüdi dehüdrogenaas. Ekstraneuro- naalselt algab protsess põhiliselt oksümetüülumisega COMT-i toimel; sellele järgneb külghela oksüdatiivne desamiinimine MAO abil ning edasine



Joon. 3-8. Noradrenaliini biotransformatsioon.

muutumine aldehyüdi dehüdrogenaasi toimel 3-metoksü-4-oksümandelhappeks (vanilunmandelhappeks). Viimane on peamine noradrenaliini ja adrenaliini lõpp-produkt uriinis. Ensüümid teostavad biotransformatsiooni ka teises järjekorras: intraneuronaalselt või maksas toimub esialgu oksüdatiivne desamüünimine MAO abil, siis aldehyüdi dehüdrogenaasi toimel 3,4-dihüdroksümandelhape teke, mis seejärel metoksüülub COMT-i abil; lõpp-produkt on sama. vaniliinmandelhape. Peale viimase eritub uriiniga veel ka vaheprodukte: normetanefriini, 3,4-dihüdroksümandelhapet jt., vähesel määral ka katehoolamiine endid – noradrenaliini, adrenaliini, dopamiini.

Adrenaliini biotransformatsioon algab põhiliselt oksümetüülimisega, millele järgneb desamüünimine MAO toimel. Inaktiveerub ainult vaba, valkudega sidumata adrenaliin.

Peale ensümaatilise biotransformatsiooni inaktiveeruvad katehoolamiinid sünapisis ka aktiivse sidumisprotsessi kaudu pre- ja postsünaptilistes struktuurides (joon 3-7). Suur osa (70...80%) vabanenud mediaatorist transporditakse läbi presünaptilise membraani tagasi närvilõpmetesse, kus suur osa desamüünitakse MAO toimel ja eritatakse vahe- ja lõpp-produktidena, väike osa deponeeritakse. Mitmed kaudse toimega adrenomimeetilised ained (kokaain, fenamiin, imipramiin jt.) blokeerivad noradrenaliini tagasihaarde, suurendades

noradrenaliini toimet retseptoris. Noradrenaliini komediaatoriks sümpaatilistes ganglionarsetes adrenergilistes neuronites on ATP ja neuropeptiid Y. Noradrenaliini retseptorid on metabotroopsed, kuuluvad klass-2-tüüpi, neid jaotatakse  $\alpha_1$ - ja  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenoretseptoriteks.  $\alpha_1$ -adrenoretseptorid stimuleerivad G-proteiini kaudu fosfolipaasi C,  $\alpha_2$ -adrenoretseptorid pärivad G-proteiini kaudu adenülaadi tsüklaasi, avavad  $K^+$  kanali või sulgevad  $Ca^{++}$  kanali,  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenoretseptorid stimuleerivad G-proteiini kaudu adenülaadi tsüklaasi, soodustades ATP muutumist tsükliliseks 3,5-adenosinmonofosfaadiks (cAMP). Presünaptilisel membraanil paiknevate  $\alpha_2$ -retseptorite kaudu pärrib noradrenaliin enda vabanemist neuronist Adrenoretseptorite paiknemine kudedes ja füsioloogilised efektid on toodud tabelis 3-2.

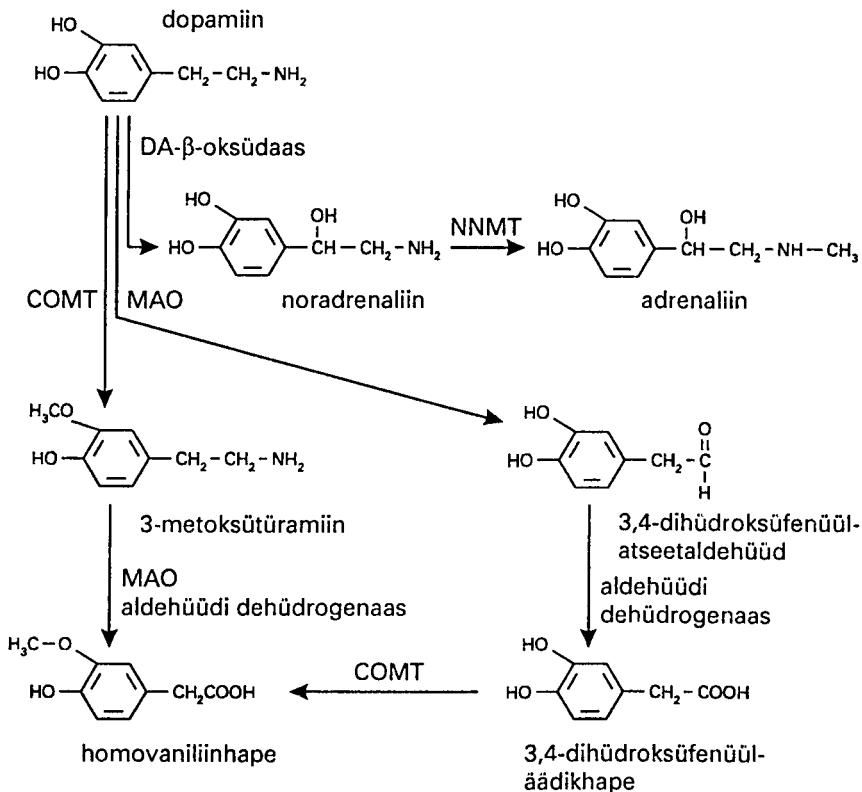
### 3.1.5. Amiin dopamiin ja närviimpulsi ülekanne dopamiinergilises sünapsis

Dopamiin (DA) on biosünteesis noradrenaliini eelkäija, kuid ka iseseisev neuromediaator, eelkõige kesknärvisüsteemis. DA-ergilised neuronid paiknevad kesk- ja vaheajus, kust algavad tähtsamad DA-ergilised süsteemid (aksonid):

- 1) nigrastriaalne süsteem, mis saab alguse *substantia nigra pars compacta*'st ja millel on pärssiv toime *corpus striatum*'i koliinergilistele neuronitele;
- 2) mesolimbiline süsteem, mille aksonid saavad alguse keskajust ja suunduvad eesaju limbilistesse struktuuridesse (*corpora amygdaloidea*, *tuberculum olfactorium*, paleo- ja arhikortikaalsed struktuurid);
- 3) tubero-infundibulaarne süsteem saab alguse *nucleus arcuatus*'est ja aksonid suunduvad adenohüpofüüsi ning *eminentia mediana*'sse, pärrib hormoonide, nt prolaktiini vabanemist.

Eristatakse kahte põhilist DA-retseptori alatüüpi:  $D_1$ - ja  $D_2$ -retseptorid.  $D_1$ -retseptorid stimuleerivad üle G-proteiini adenülaadi tsüklaasi,  $D_2$ -retseptorid pärivad üle G-proteiini adenülaadi tsüklaasi või avavad  $K^+$ -kanali. Presünaptiliste  $D_2$ -retseptorite stimulatsioon kutsub esile DA vabanemise pärssimise, nende blokaad vabanemise suurenemise. Silelihaskoes paiknevate  $D_1$ -retseptorite stimulatsioon põhjustab lõõgastuse, vererõhu languse.

Dopamiin lammutub ensüümide MAO ja COMT-i abil, metaboliitideks on 3,4-dihüdroksüfenüülglükool (DOPEG) ja 3-metoksü-4-hüdroksüfenüülglükool (MOPEG) ja homovaniliinhape (HVA) (joon. 3-9). Dopamiinergilisi protsesse on võimalik mõjustada paljude ainetega, milledest suur osa on olulised ravimid. DA agonistid on apomorfiin, pirbediil, bromokriptiin jt. oksevahendid. DA-retseptorite blokaatoritena on kasutusel neuroleptikumid kloorpromasiin, haloperidool, spiroperidool, flufenasiin jt., oksendamist pärssivad  $D_2$ -blokaatorid metoklopramiid, ramoksipriid jt. Dopamiini vabanemist soodustavad ja lammutamist pärssivad ained on psühhostimulaatorid ja isu pärssivad ained amfetamiin, kokaiin, benstropiin, tranüülsüpromiin (MAO inhibiitor), tropoloon (COMT-i



Joon. 3-9. Dopamiini biotransformatsioon.

inhibiitor). Dopamiini sünteesi inhibeerivad ained  $\alpha$ -metüül-para-türosiin või  $\alpha$ -metüüldopa hüdrasiin on depressandid

### 3.1.6. Amiin serotoniin ja närviimpulsi ülekannete serotoniinergilises sünapsis

Keemiliselt on serotoniin 3-( $\beta$ -aminoetüül)-5-hüdroksüindool. Serotoniini on loomorganismi paljudes kudedes, samuti taimedes, eriti rikkalikult ananassis (2400  $\mu\text{g/g}$ ). Loomorganismis on kõige suurem serotoniini kontsentratsioon käbinäärmes (15  $\mu\text{g/g}$ ), mao ja kaksteistsõrmiku limaskestas (2...8  $\mu\text{g/g}$ ), samal ajal kui ajukoos on serotoniini keskmiselt 0,3  $\mu\text{g/g}$ . Seedetrakti limaskestast enterokromafiinrakkudes, kus serotoniin moodustub, on ta deponeeritud suurtes kogustes. Nende rakkude malignsel dediferentseerumisel kartsinoidi korral

suureneb mao limaskesta serotoniinisaldus kuni 2000...2500  $\mu\text{g/g}$ , põhjustades vasomotoorseid reaktsioone ja bronhospasmid.

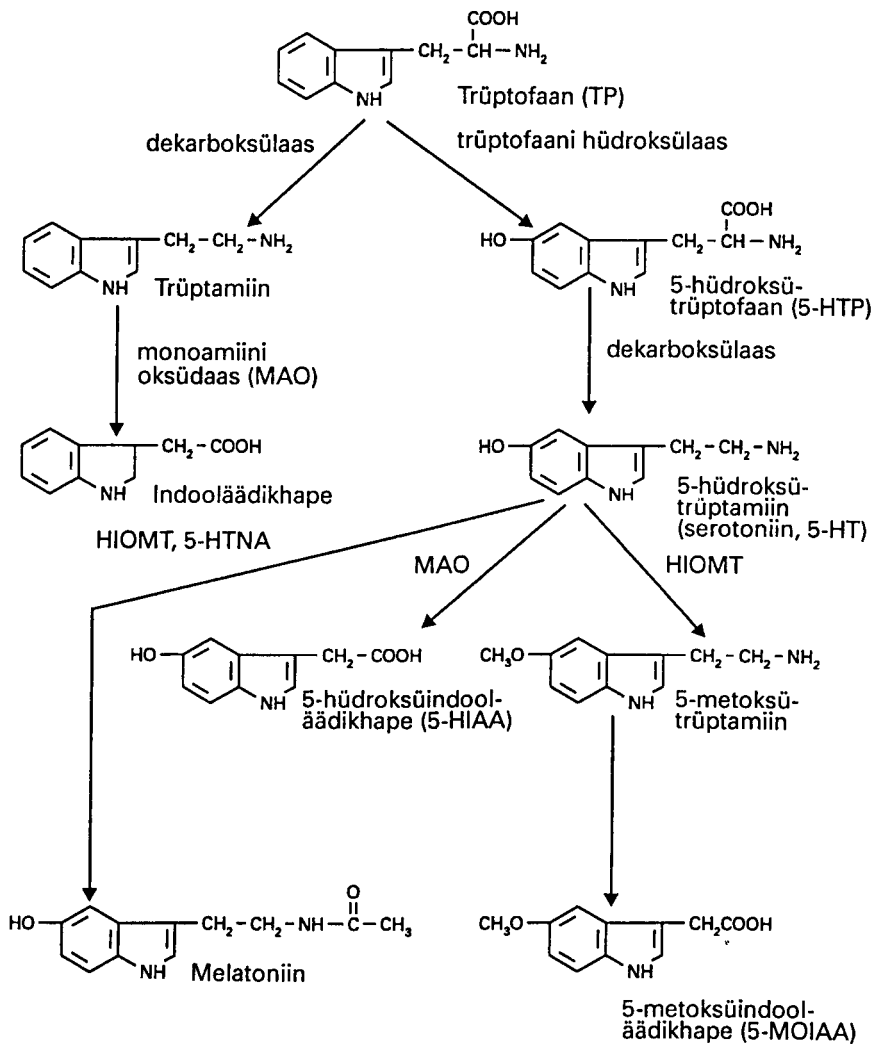
1933 a. kirjeldas M. Erspamer mao limaskesta enterokromafiinrakkudes sisalduva aktiivse aine toniseerivat toimet isoleeritud emakasse ja teistesse silelihaskudedesse, nimetades selle enteramiiniks; 1948. a., uurides vere vasokonstriktoorseid toimet, eraldasid R. Rappoport, H. Green ja I. H. Page looma vereseerumist aine, mis põhjustas isoleeritud peensoole ja küüliku kõrva-veresoonte spasmi. Nad nimetasid selle serotoniiniks. Juba 1949. aastal selgus, et nii enteramiin kui serotoniin on keemiliselt 5-hüdroksütrüptamiin (5-HT).

Serotoniini biosüntees ja metabolism on toodud joonisel 3-10. Serotoniini eelkäijaks loomorganismis on asendamatu aminohape L-trüptofaan (L-TP), mis spetsiifilise ensüümi trüptofaani hüdroksülaasi toimel muutub L-5-hüdroksütrüptofaaniks (L-HTP). Viimane dekarboksüüleb mittespetsiifilise ensüümi -aromaatsete L-aminohapete dekarboksülaasi abil 5-hüdroksütrüptamiiniks e serotoniiniks. Serotoniini on peale seedetrakti ja ajukoe isoleeritud veel paljudest elundeist (põrn, kopsud, ganglionid, nahk, trombotsüüdid jne.). Kudedes moodustub serotoniin nuumrakkudes, kus ta on osaliselt ka deponeeritud. Närvisüsteemis (ekstravasaalselt) moodustub serotoniin serotoniinergilistes neuronites. Serotoniin ei läbi hematoentsefaalbarjääri ja tema kontsentratsiooni ajus on võimalik tõsta aminohapete trüptofaani ning 5-hüdroksütrüptofaani enteralse või parenteraalse manustamisega. Viimased läbivad hematoentsefaalbarjääri. Serotoniini suukaudsel manustamisel ta inaktiveerub seedetraktis, jõudmata imenduda.

Serotoniin lammutub oksüdatiivse desamiinimise teel ensüüm MAO toimel ja vähesel määral ka hüdroksüülruhma metüüloomise teel ensüümi hüdroksüindool-0-metüültransferaasi (HIOMT) toimel. Põhiliseks metaboliidiks on 5-hüdroksüindooläädikhape (5-HIAA e. 5-HIAH), mis tekib desamiinimise tulemusena (joon. 3-10). Serotoniin suurendab silelihaskude toonust. Isoleeritud silelihaskudedes kutsub serotoniin esile nende kontraktsiooni. Eriti tundlikud on emakas, peensool ja bronhid. Inimesele, koerale ja meriseale veeni manustamisel tõstab serotoniin arteriaalset rõhku. Toime veresoontkonda sõltub suurel määral selle alatoonusest, samuti loomaliigist: kassil, küülikul ja rottil kutsub serotoniin esile arteriaalne rõhk ka inimesel. Viimane on osalt tingitud serotoniini bradükardiast esilekutsuvast toimest, osalt südame minutimahu vähenemisest.

Südamesse ja veresoontkonda füsioloogiliselt toimiv serotoniin on põhiliselt seotud trombotsüütides, kus toimuvad dünaamilised sidumis- ja vabanemisprotsessid (osaliselt ka süntees). Verejooksu korral vabaneb trombotsüütidest suurel hulgal serotoniini ja see põhjustab eelkõige veresoonte paikse ahenemise ning soodustab vere hüübimisprotsessi, trombotsüütide agregatsiooni.

Trombotsüüte kasutatakse ka neuroni serotoniinergiliste protsesside uurimise



Joon. 3-10. Serotoniini süntees ja biotransformatsioon.

mudelina. Verre manustatud serotoniin seotakse kiiresti trombotsüütides, kus selle kontsentratsioon võib suureneda 2...2,5 korda, võrreldes lähteväärtusega.

Serotoniinil on suur tähtsus seedetrakti talitluses Enterokromafiinrakkudes moodustuv ja sealt vabanev serotoniin põhjustab mao ja soole toonuse tõusu ning

peristaltika intensiivistumise. Samuti osaleb serotoniin seedenäärmete sekretsioonis ja troofilistes protsessides.

Serotoniin osaleb allergiliste seisundite patogeneesis ja anafülaktiliste reaktsioonide tekkes. Antigeen-antikeha-reaktsiooni korral vabaneb Ehrlichi nuumrakkudest koos histamiiniga ja bradükiniiniga ka suurel hulgal serotoniini, mis on olulise tähtsusega anafülaktilise reaktsiooni tekkes. Serotoniini manustamine aerosoolina hingamisteede kaudu põhjustab bronhospasmi. Serotoniini nahasse ja naha alla süstimine (1. 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) põhjustab paikse turse nagu histamiingi. Seda turset on võimalik vähendada või vältida serotoniini antagonistide eelneva manustamisega. Seega kuulub serotoniin nn. paiksete e. koehormoonide hulka koos histamiini, prostanooidide, leukotrieenide, bradükiniini, tsütokiniinide ja teistega. Nende retseptoragonistid, retseptorite antagonistid, sünteesi induktorid või inhibitorid on kasutusel ravimitena.

Serotoniinil (5-HT) on hulgaliselt retseptori alatüüpe (tabel 3-4), mis kuuluvad nii klass-1- kui klass-2-alatüüpi. 5-HT<sub>1</sub>-retseptor püsib või stimuleerib G-proteini vahendusel kas adenülaadi tsüklaasi või muudab K<sup>+</sup>-kanali funktsiooni. 5-HT<sub>1</sub>-retseptorid jaotatakse omakorda alatüüpidesse a, b, c, d, millest osa on presünaptilised. 5-HT<sub>2</sub>-retseptorid aktiveerivad üle G-proteini fosfolüpaasi C. Suurem tihedus on neil GABA-ergilistel sünaptsidel ja neuronitel. 5-HT<sub>3</sub>-retseptor kuulub klass-1-tüüpi, on otseselt seotud Na<sup>+</sup> ja K<sup>+</sup> ioonikanalite avamisega. Tegelikult on serotoniiniretseptorite alatüüpe palju rohkem. Kesknärvisüsteemis lokaliseerub serotoniinergiliste neuronite põhimass keskaju, silla ja piklikaju tegmentumis *raphe* tuumades. Neuronite kaudaalne osa projitseerib aksonid seljaaju ees- ja tagasarvede neuronitele, rostraalne osa väike- ja eesajusse. Osades neuronites on kaasmediaatoriks substants P ja koletsüstokiniin.

Kesknärvisüsteemis osaleb serotoniin une-ärkveloleku ja emotsionaalse käitumise regulatsioonis, valuärrituse, söögiisu, seksuaalsuse jt. funktsioonide regulatsioonis. Serotoniinergilisi protsesse stimuleerivad aned näiteks tema tagasihaarde inhibiitorid fluoksetiin, tsitalopraam, klomipramiin on efektiivsed antidepressandid, retseptorite agonistid (buspiroon, gepiroon), anksiolüütikumid, 5-HT<sub>2</sub>-retseptorite agonistid on psühhotoksilise toimega (hallutsinogeenid) LSD, psilotsiin, buforeniin jt. 5-HT<sub>3</sub>-retseptorite antagonistid (ondansetron ja klosapiin) on antipsühhotilise toimega (tabel 3-4).

### 3.1.7. Aminohape glutamaat ja närviimpulsi ülekanne glutamaatergilises sünapsis

Kuigi amiinid on ajus mediaatorina olulised, on aminohapete-mediaatorite bioloogiline tähtsus ja retseptorite tihedus kesknärvisüsteemis palju suurem. See puudutab eelkõige erutusprotsessides osalevaid mediaatoreid glutamaati (Glu) ning aspartaati (Asp) ja pidurdusmediaatoreid gamma-aminovõihapet (GABA) ning glütsiini. Nende kontsentratsioon ajus on peaaegu tuhat korda suurem,

## Serotoniinireseptoritesse toimivad ained

Retseptor	Ained	Funktsioon
5-HT <sub>1A</sub>	<u>agonistid</u> 5-HT 8-OH-DPAT buspiroon ipsapiroon gepiroon	emotsionaalne käitumine depressioon rahutus, hirm vererõhk seksuaalkäitumine toitekäitumine antidepressiivne toime
5-HT <sub>1C</sub>	<u>agonistid</u> 5-HT MK 212	agressiivsuse langus rahnemine antidepressiivne toime isu pärssimine ereksioon
5-HT <sub>1D</sub>	<u>agonist</u> sumatriptaan	migreenivastane toime ahendab aju veresooni
5-HT <sub>2</sub> ja 5-HT <sub>3</sub>	<u>antagonistid</u> ondansetroon granisetroon	anksiolüütiline toime antipsuhhootiline toime

võrreldes noradrenaliini või dopamiini omaga. Need aminohapped on olulised nii mootorika regulatsioonis, sensoorsetes protsessides kui kõrgemas närvitegevuses (mälu, õppimisvõime). On palju glutamaatergilisi närviteid neokorteksi ja striatumi, neokorteksi ja hipokampuse, koore ja ajutüve tuumade vahel jm. Glutamiinhape ja asparagiinhape on tähtsad samuti aju valkude sünteesis, ainevahetuses ja mediaatorite sünteesis. Glutamiinhape on GABA prekursoriks. Vaba glutamaat seotakse gliia poolt.

On palju glutamaadireseptori alatüüpe:

- 1) N-metüül-D-aspartaadi- (NMDA-)retseptor, mille sünteetiline valikuline agonist on NMDA;
- 2) AMPA-retseptor, millel on palju alatüüpe (A, B, C, D);
- 3) kinaadireseptor (vt. ka tabel 3-5).

Võimased kaks on samuti saanud nimetuse agonisti järgi ja neid nimetatakse ka mitte-NMDA-retseptoreiks. On ka presünaptilised Glu-retseptorid, mis reguleerivad mediaatori enda sünteesi ja vabanemist. Nad on klass-1-tüüpi retseptorid, mis avavad  $\text{Na}^+$  ja  $\text{K}^+$  kanalid põhjustavad depolarisatsiooni. NMDA-retseptor on ka otseselt seotud aeglase kaltsiumikanaliga ja  $\text{Mg}^{++}$  blokeerib selle.

Peale ergutavaid impulsse (aktsioonipotentsiaali) ülekandvate sünapside on ka pidurdavaid sünapse. Need sünapsid võivad erineda erutussünapsidest mediaatori (glütsiin, gamma-aminovõihape e. GABA) ja lokalisatsiooni poolest. Pidurdussünapsides täidavad mediaatori funktsiooni ka atsetüülkoliin, noradrenaliin, dopamiin, neuropeptiidid jt. Pidurdavad sünapsid paiknevad dendriitide proksimaalses osas ja neuronikehal ning pidurdavad dendriidi distaalsematest osadest saabuvaid impulsse või koguni neuronit erutust, s.o postsünaptiline pidurdus. Pidurdussünaps võib paikneda ka erutussünapsi presünaptilise

Tabel 3-5

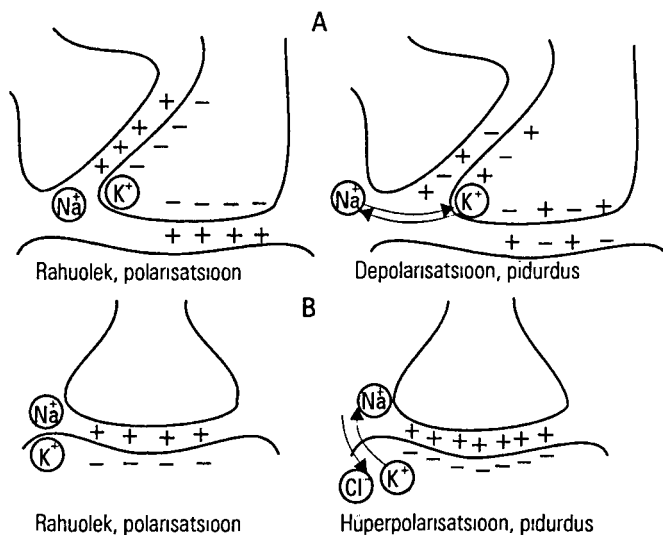
### Erutavate aminohapete glutamaadi ja aspartaadi retseptoritesse toimivad ained

NMDA retseptorid	AMPA retseptorid	Kainaadi retseptorid
<u>Agonistid*</u>	<u>Agonistid</u>	<u>Agonistid</u>
N-metüül-D-aspartaat (NMDA)	quisqualaat AMPA	kainaat kaiinhape
<u>Antagonistid**</u>	<u>Antagonistid</u>	<u>Antagonistid</u>
CPP 2-APH CGP 37849 MK-801 PCP PCA Ketamiin $\text{Mg}^{++}$	NBQX DNQX	kinureniinhape

\* Agonistid suurendavad  $\text{Ca}^{++}$  sissevoolu raku, mälu õppimisvõimet (promnestilised ained), langetavad krambilave, põhjustavad krampe.

\*\* Antagonistid toimivad antikongulsantidena, anksiolüütikumidena, müorelaksantidena, sedatiivumitena ja amnestikumidena, aga ka psühootomimeetikumidena (MK-801 e. dizocilpine, PCP e. phencyclidine jt.)

moodustise pinnal ja pidurdada mediaatori vabanemist erutusünapsist, s o presünaptiline pidurdus (joon. 3-11).



Joon 3-11 Pre- ja postsünaptilise pidurduse skeem. A – presünaptilises pidurdusünapsis tekib depolarisatsioon, mis ei lase erutusmediaatoril vabaneda; B – postsünaptilise pidurduse korral tekib mediaatori toimel hüperpolarisatsioon, mida aktsioonipotentsiaal ei ületa.

Erinevus on ka postsünaptilise membraani elektrilise potentsiaali mediaatorist põhjustatud muutuses. Pidurdusmediaator, reageerides retseptoriga, suurendab postsünaptilise membraani läbilaskvust eeskätt Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> osas. Selle tulemusena tugevneb raku negatiivne ja rakuväliselt positiivne laeng ning tekib membraani hüperpolarisatsioon, mis takistab erutuse levikut.

### 3.2. Kolinomimeetikumid

Toimemehhanismilt jagunevad kolinomimeetilised ained kaheks: 1) otseselt kolinoretseptorisse toimivad koliini estrid (atsetüülkoliin, metakoliin, karbakoliin, betanekool jt.) ning looduslikud alkaloidid (muskariin, pilokarpiin, nikotiin, arekolon jt.); 2) kaudse toimega kolinomimeetilised e. antikolinesteraasid e. koliini esteraasi inhibeerivad ained. Viimased ei avalda olulist otsest toimet kolinoretseptoritesse, vaid toimivad mediaatori atsetüülkoliini metabolismi pärssimise kaudu.

Otsest, mediaatoriga sarnast erutavat toimet avaldavad kolinoretseptoritesse väga mitmesugused ained. Kuivõrd M- (muskariin-) ja N- (nikotiin-) kolinoretseptorid on keemiliste ainete suhtes erineva tundlikkusega, siis võib kolinomimeetikumid rühmitada valikulise toime põhjal M- ja N-kolinoretseptoritesse toimivaiks (tabel 3-6).

Tabel 3-6

### Kolinomimeetikumide klassifikatsioon

Otseste toimega M- ja N-kolinomimeetikumid	Kaudse toimega kolinomimeetikumid (antikoliin-esteraased ained)	M-kolinomimeetikumid	N-kolinomimeetikumid
Atsetüülkoliin	Füsostigmiin	Muskariin	Nikotiin
Karbakool	Galantamiin	Pilokarpiin	Koniin
Metakoliin	Neostigmiin	Atseklidiin	Tsütsiin
Betanekool	Püridostigmiin	Arekoliin	Anabasiin
	Stefaglabriin	Oksotremorin	Subekoliin
	Paraoksoon		
	Pürofosf		
	Paratioon		
	Klofosfool		

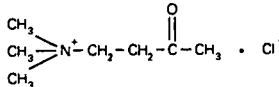
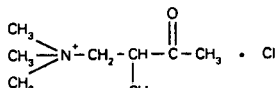
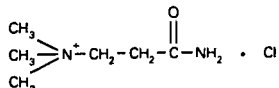
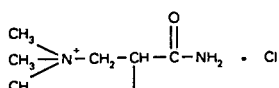
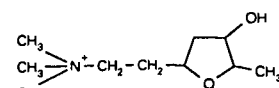
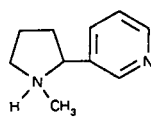
Tüüpilised M- ja N-kolinomimeetikumid, alkaloidid muskariin ja nikotiin pole tänapäeva meditsiinipraktikas kasutamist leidnud. Samuti ei ole praktilist tähtsust atsetüülkoliinil ja ainult väike tähtsus on tema sünteetilistel asendajatel karbakoliinil ja metakoliinil. Kõigi nende ainete farmakoloogia tundmine aitab aga oluliselt mõtestada uuemate praktikas kasutatavate mediatoorse toimega ainete toimemehhanismi.

#### 3.2.1. Otseste toimega kolinomimeetikumid

Atsetüülkoliin (*Acetylcholini chloridum*), koliini äädikhappe ester; karbakool (*Carbacholum*), koliini karbamühappe ester, metakoliin (*Methacholinum*), metüülkoliini äädikhappe ester (tabel 3-7).

Atsetüülkoliin on ebapüsiv ühend, hüdroloüsub kergesti koliiniks ja äädikhappeks. Atsetüülkoliini vesilahused lagunevad eriti neutraalses ja aluselises keskkonnas. Organismis hüdroloüsub atsetüülkoliini esteraasi toimel, mida on

Otsese toimega kolinomimeetilised ained

Nimetus	Struktuurvalem
Atsetüülkoliin	
Metakoliin	
Karbakool	
Betanekool	
Muskariin	
Nikotiin	

eriti rohkesti koliinergilistes sünapside. Happelises keskkonnas (pH 4,0) ja jahedas püsivad atsetüülkoliini steriilsed lahused mõne päeva.

Atsetüülkoliini struktuuri osalise muutumisega (karbakool, metakoliin) on saavutatud aine suurem püsivus, analoogid ei hüdroloosuu nii kiiresti koliini esteraasi abil. Kolinomimeetiline toime nii M- kui N-kolinoretseptoreisse sarnaneb atsetüülkoliini omaga (tabel 3-8). Koliini hüdroksüülrühma asendamine fosfori, arseeni või mõne teise elemendiga vähendab kolinomimeetilist toimet. Koliinil endal on samuti nõrk otsene kolinomimeetiline toime, kuid see on atsetüülkoliini omast 1000...2000 korda nõrgem. Koliin etendab ainevahetuses olulist osa metüülrühmade donaatorina. Koliinivaeguse korral areneb maksas rasvväärastus, koliin soodustab tervistumist maksakahjustusi põhjustavatest murgistustest.

**Farmakokineetika.** Kuna koliini esteraasi leidub kõikjal kudedes, hüdroloosub atsetüülkoliin organismis palju kiiremini kui lahustes. Suu kaudu manustatud

## Koliinergilise ülekande mõjustamise võimalused

Ründepunkt	Farmakoloogiline mõjustamine
Koliini transporter	Hemikoliin-3 blokeerib koliini transpordi rakku, atsetüülkoliini suntees parssub (halvatus)
Atsetüülkoliini vabanemine	Pärsitakse $Ca^{++}$ puudusel, $Mg^{++}$ ulehulgaga, lokaalanesteetikumide ja botulinustoksiini poolt (halvatus)
M-kolinoretseptorid	Stimulatsioon atsetüülkoliiniga, karbakooliga, metakoliiniga ja muskariiniga, blokaad atropiiniga
N-kolinoretseptorid	Stimulatsioon atsetüülkoliiniga, karbakooliga, nikotiiniga ja suksametooniga, blokaad (+)-tubokurariiniga, heksametooniga, kobra $\alpha$ -neurotoksiiniga
Atsetüülkoliini esteraas	Blokaad fusostigmiiniga, neostigmiiniga, alkuülfosfatidega

atsetüülkoliin laguneb maos ja peensooles. Toime puudub ka atsetüülkoliini naha alla sustimise korral.

Lihasesse süstituna võib atsetüülkoliin avaldada nõrka lühiajalist toimet. Tugev toime saavutatakse kiirel veeni või arterisse süstimisel, kuid efekt on lühiajaline. Kiire lagunemise tõttu ei anna ka atsetüülkoliini aeglane veeni süstimine efekti veres ringleva koliini esteraasi tõttu. Atsetüülkoliini aktiivsust suurendab koliini esteraasi inhibiitorite (nt. fusostigmiini) lisamine lahusesse või nende eelnev manustamine. Atsetüülkoliin ei läbi platsentaar- ja hematoentsefaalbarjääri, kuna sisaldab molekulis kvaternaarseid lämmastikuaatomeid. Veeni manustatud atsetüülkoliin toimib ainult väljaspool kesknärvisüsteemi asuvasse kolinoretseptoritesse. Kuna metakoliin hüdroolüüsib aeglaselt atsetüülkoliini esteraasi abil, tugevneb ta toime koliini esteraasi inhibiitorite (fusostigmiini, neostigmiini) taustal vähe. Naha alla või lihasesse süstimisel püsib metakoliini toime 20–30 minutit.

**Farmakodünaamika.** Atsetüülkoliin ergutab nii M- kui ka N-kolinoreaktiivseid süsteeme, põhjustades postsünaptilise membraani lühiajalise depolarisatsiooni. Pärast atsetüülkoliini hüdroolüüsi repolariseerub membraan kiiresti. Atsetüülkoliinil on esiplaanil M-kolinomimeetiline toime, mis maskeerib osaliselt N-kolinomimeetilised toimed (tabel 3-9, 3-10). N-kolinomimeetilisi toimeid on lihtsam registreerida pärast eelnevat M-kolinoretseptorite blokeerimist atropiiniga. Atropiini saanud loomal kutsub atsetüülkoliin ganglionide stimulatsiooni tõttu esile sümpaatilise närvisüsteemi erutuse. Tänu N-kolinomimeetilisele toimele soodustab atsetüülkoliin neerupealiste säsioluluse hormooni adrenaliini vabanemist verre, põhjustab karotiidsiinuse N-kolinoretseptorite stimulatsiooni kaudu hingamise sagenemist ja hingamismahu suurenemist ning

## Atsetüülkoliinotoime M- ja N-kolinoretseptoritesse

M-kolinomimeetiline toime	N-kolinomimeetiline toime
Veresoonte laienemine	Veresoonte ahenemine
Bradükardia, erutusjuhtivuse, lihaskõudluse ja minutimahu vähenemine, vererõhu langus	Adrenaliini verrepaiskumine, tahhükardia, vererõhu tõus
Seedetrakti ja bronhide silelihaste kontraktsioon, näärmete sekretsiooni suurenemine, ripsepiteeli aktivatsioon, sfinkterite lõõgastumine	Hingamis- ja vereringekeskuse reflektorne stimulatsioon karotidsiinuse retseptorite kaudu
Sapi, kusepõie ja Oddi sfinkteri toonuse suurenemine	Antidiureetilise hormooni sekretsiooni suurenemine
Mioos ja silma siserõhu vähenemine	Vöötilhaste toonuse suurenemine
Higinäärmete, süljenäärmete ja pisaranäärmete sekretsiooni suurenemine	
Postganglionaarsete parasümpaatiliste aksonite lõpmetel mediaatori vabanemise pärssimine (autoreseptorid)	
Postganglionaarsete sümpaatiliste aksonite lõpmetel mediaatori vabanemise pärssimine (M <sub>2</sub> -kolinoretseptorid)	
Kesk närvisüsteemis aktivatsioonireaktsioon, treemor	

Tabel 3-10

## Kolinomimeetikumide võrdlus

Näitajad	Atsetuul-koliin	Betanekool	Karbakool	Metakoliin
Tundlikkus koliini esteraasi suhtes	+++	-	-	+
Antagonism atropiini suhtes	+++	+++	+	+++
Toime M-kolinoretseptoritesse				
südames ja veresoontes	++	±	+	+++
seedetraktis	++	+++	+++	++
silmas	+	-	++	+
kusepõies	++	+++	+++	++
Toime N-kolinoretseptoritesse	++	-	+++	+

vereringekeskuse aktiveerumist Atropiini saanud loomal tõstab atsetüülkoliin seega arteriaalset rõhku ja suurendab sudame löögisagedust (tabel 3-9)

Atsetüülkoliin ergutab vöötlihase N-kolinoretseptoreid, kutsudes esile luhiajalise lihastoonuse tõusu, mis on eriti täheldatav müasteenia korral.

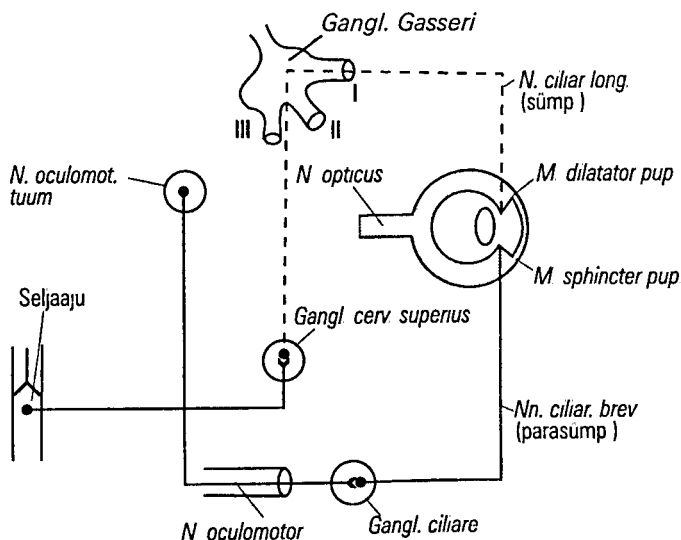
Atsetüülkoliin oma M-kolinomimeetilise toimega soodustab mao ja soolestiku ning teiste seedenäärmete, bronhiaal- ja pisaranäärmete, ka higinäärmete sekretsiooni suurenemist

Atsetüülkoliin tõstab seedekulgla, sapipõie, emaka, kusepõie jt organite silelihaste toonust, soodustab seedekanalil peristaltikat. Uitnärvi bronhiaallõpmete stimulatsioon põhjustab bronhide ahenemist Hingamist raskendab ka samaaegne bronhiaalnäärmete suurenenud sekretsioon

Südamele ja vereringesüsteemile avaldab atsetüülkoliin uitnärvi ärritusega sarnast toimet (tabel 3-9) Ta põhjustab südamerütmi aeglustumist. Impulsside genereerimine sinussõlmes väheneb proportsionaalselt M-kolinoretseptorite erutuse tugevusega Atsetüülkoliinist tekkinud bradükardia põhjustab minutimahu vähenemise tõttu arteriaalse rõhu languse Suured atsetüülkoliini annused võivad põhjustada südameseisakut diastolis Atsetüülkoliini toimel väheneb südamelihase hapnikutarbimine, suureneb glükoosi anaeroobne utilisatsioon Erutusjuhtivuse halvenemine kodadelt vatsakestele võib põhjustada osalise või täieliku atrioventrikulaarse blokaadi. Nahaveresoonte laienemist soodustab ka atsetüülkoliini toime aktiveerida higinäärmete sekretsiooni. Samal ajal aktiveerub tugeva vasodilatatoorse toimega polüpeptüdi – bradükiniini süntees bradükiniinogeenist. Bradükiniin laiendab eriti nahaaluse koe arterioole ja kapillaare, mis põhjustab vere olulise ümberjaotumise vereringe sellesse ossa.

Oluline on atsetüülkoliini toime silma silelihastesse. Ta ahendab pupilli, tõstes silmaava sulgurlihase toonust. Samuti tekitab ta ripслиhase (*m. ciliaris*'e) kontraktsiooni. Mõlemat lihast innerveerivad *n. oculomotorius*'e parasümpaatilised kiud (joon 3-12). Tekib akommodatsioonispasm (lühinägevus). Rahulolus on ripsvöötmeke (*zonula ciliaris s. Zinnii*) pingul, lääts lame ja nägemisteravus kaugusesse suunatud Ripслиhase kontraktsiooni korral ripsvöötmeke lõõgastub ja lääts kumerdub. Ripsvöötmeke lõõgastuse ja vikerkesta pingutuse tõttu avanevad silma eeskambri servas lümfipilud ja Schlemmi kanal, mis soodustab silma vedeliku imendumist eeskambrist. Tagajärjeks on silma siserõhu vähenemine. Seetõttu kasutatakse kolinomimeetikume silmakliinikus glaukoomi (silma kõrgeenenud siserõhu) raviks. Lühitoimelise atsetüülkoliini asemel kasutatakse glaukoomi ravimisel kestvama toimega M-kolinomimeetilisi aineid

Atsetüülkoliini toimet kesknärvisüsteemi on võimalik jälgida, manustades teda kas ajuvatsakestesse või otse ajukoosse. Kesknärvisüsteemis on atsetüülkoliin mediaatorina esindatud kõikjal hallaines. Tema toime sõltub vastavate ajukeskuste füsioloogilistest ülesannetest Suured atsetüülkoliini annused põhjustavad ajju manustamisel krampe. Atsetüülkoliini tsentraalset toimet potentsierib koliini esteraasi pärssiv aine füsostigmiin ja imiteerivad vastavalt M- või N-kolinomimeetilised ained, mis läbivad hematoentsefaalbarjääri.



Joon 3-12 Silma vegetatiivne innervatsioon

**Terapeutiline kasutamine.** Atsetüülkoliin on minetanud oma tähtsuse kliinilises praktikas. Meditsiinipraktika seisukohalt on olulised atsetüülkoliinist püsivamad sünteetilised ühendid. karbakool ja metakoliin (tabel 3-7 ja 3-10)

Karbakooli tarvitatakse lokaalselt glaukoomi raviks silma siserõhu alandajana. Karbakooli parema imendumise tagavad spetsiaalselt valmistatud väikese pindpinevusega lahused. Karbakooli (0,2...0,4 mg) kasutati varem mao, soole ja kusepõie toonuse parandamiseks. Karbakool võib terapeutilistes annustes põhjustada peavalu, soolespasme, oksendamist, astmahooge, tugevat bradükardiat ja hüpotooniat.

Metakoliini on kasutatud annustes 0,1...1 g suu kaudu või 0,005.. 0,03 g naha alla kusepõie atoonia, paroksüsmaalse tahhükardia, jäsemeveresoonte spasme korral. Tal on karbakooli ees eeliseid, sest ta ei avalda olulist N-kolinomimeetilist toimet (tabel 3-8).

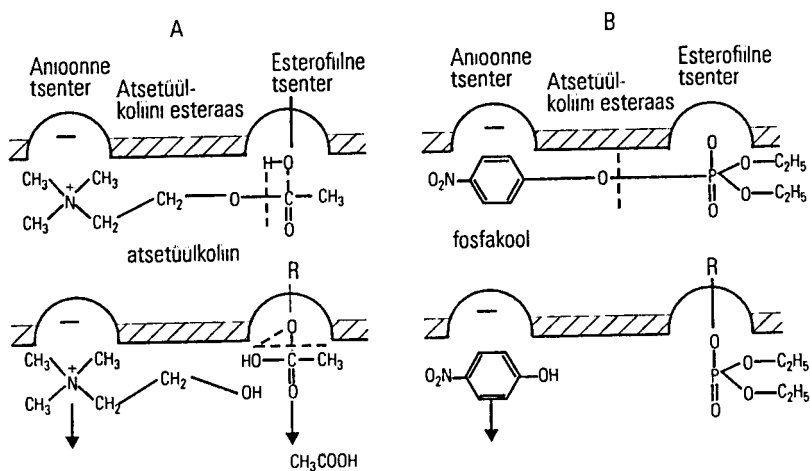
### 3.2.2. Kaudse toimega kolinomimeetilised e. atsetüülkoliini esteraasi inhibeerivad ained

Koliinergilise innervatsiooniga elundite talitlust on võimalik mõjustada atsetüülkoliini lammutamist aeglustades või takistades koliini esteraasi aktiivsust alandavate mürkidega.

Närvimpulsside ülekande koliinergilises sünapsis toimub atsetüülkoliini abil normaalselt ainult sel juhul, kui sünapsis on ensüüm atsetüülkoliini esteraas, mis

kiiresti inaktiveerib juba toimunud atsetüülkoliini Kui atsetüülkoliini esteraasi aktiivsust vähendada, hakkab sünapssides kogunema atsetüülkoliin ning ilmuvad koliinergiliselt innerveeritavate elundite erutusnähud. Aineid, mis inhibeerivad seda ensüümi, nimetatakse koliini esteraasi inhibitoriteks e. antikoliinesteraas-seiks. Mehhanismilt on nad kaudse toimega kolinomimeetilised ained, sest põhiliselt ei toimi nad otseselt, vaid mediaator atsetüülkoliini kuhjumise kaudu

Koliini esteraasi inhibiitorite hulka kuuluvad looduslikud alkaloidid füsostigmiin, galantamiin, sünteetilised kvaternaarsed lämmastikuaatomit sisaldavad ühendid neostigmiin, püridostigmiin jt. ning fosfororgaanilised ühendid (diisopropüülfluorofosfaat, armiin, fosfakool, pürofosf, nibufiin jt.). Fosfororgaanilised ühendid erinevad teistest selle poolest, et pärsvad koliini esteraasi pöördumatult, toimides seega kestvalt (joon. 3-13).



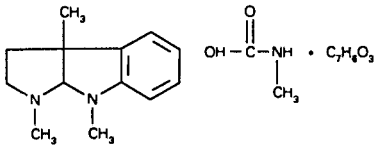
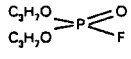
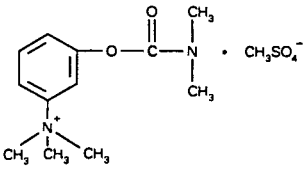
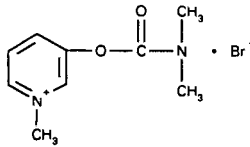
Joon. 3-13 Atsetüülkoliini esteraasi reageerimine atsetuulkoliiniga ja fosfakooliga:  
 A – atsetüülkoliin lammutub ja ensüüm vabaneb,  
 B – fosfakooli fosforhappe jääk seob ensüümi esteraasse tsentri pöördumatult.

Keemiliselt on enamik koliini esteraasi inhibiitoreid estrid ning koliini esteraasile atsetüülkoliiniga konkureerivaks substraadiks Pöörduva toimega antikoliinesteraasid ained lammutatakse mõne aja möödudes ensüümi poolt ja ensüüm vabaneb. Pöördumatu toimega ainetest ei õnnestu ensüümil vabaneda. Viimaste hulka kuuluvad ka rüdemürgid, nn. närvigaasid: sarin (isopropüül-metüülfosfonofluoridaat), tabuun (etüül-N-etüülfosforamidotsüanidaat), somaan (pinakolüül-metüülfosfonofluoridaat).

Füsostigmiin (*Physostigminum*). Praktikas kasutatakse alkaloidi saltsüülhappe soola (*Physostigmini salicylas*) Alkaloidi leidub põhiliselt Aafrika lääne-rannikul kasvava puu *Physostigma venenosum*'i valminud seemneis *Semen Physostigmatis (faba Calabarica)* sisaldab 0,15...0,3% alkaloid füsostigmiini Keemiliselt on ta indooli derivaat (tabel 3-11).

Tabel 3-11

Kaudse toimega kolinomimeetilised ained

Nimetus	Struktuurvalem
Füsostigmiinsaltsülaat	
Diisopropüülfosforofluoridaat (DFP)	
Neostigmiin metüülsulfaat	
Puridostigmiinbromiid	

Füsostigmiini soolad lagunevad võrdlemisi kergesti valguse ja õhu käes. Ka lahuseid tuleb hoida valguse eest kaitstult. Boorhappe lisamine füsostigmiini lahusele väldib selle lagunemist. Füsostigmiini isoleerisid 1864. a. J. Jobst ja O. Hesse ning 1925. a. selgitas O. Polonovski selle keemilise struktuuri. 1876..1877. a. algas füsostigmiini kasutamine silmahaiguste raviks. silma siserõhu langetamiseks.

Galantamiin (*Galanthaminum*) on alkaloid, isoleeritud Voronovi lumikellukese mugulatest (*Galanthus Woronowi*). Leidub ka teistes lumikellukeste liikides (*G. nivalis var gracilis*). Meditsiinipraktikas kasutati galantamiini vees hästi lahustuvat broomvesinikhappe soola. Praegu ei oma praktilist tähtsust.

Neostigmiin e. proseriin (*Neostigmini methylsulfas*) on sünteetiline preparaat, omab struktuuris kvaternaarse lämmastiku aatom.

Püridostigmiin (*Pyridostigmini bromidum*) on sünteetiline aine, sisaldab kvaternaarse lämmastiku (tabel 3-11).

Farmakokineetika. Füsostigmiin imendub suu kaudu manustamise korral maost ja peensoolest vaid osaliselt Organismis jaotub ühtlaselt, tungib vabalt kesknärvisüsteemi ja ka läbi platsentaarbarjääri Füsostigmiini suure toksilisuse ja väikese terapeutilise lause tõttu kasutatakse teda ainult parenteraalselt, lihasesse või naha alla süstituna, mis garanteerib annustamise täpsuse. Põhiline osa füsostigmiinist hüdroliisub organismis koliini esteraasi abil 1...2 tunni jooksul. Väike osa eritub muutumatult neerude kaudu.

Neostigmiin ja püridostigmiin, mille struktuuris on kvaternaarne lämmastik, imenduvad seedetraktist puudulikult, kitsa terapeutilise lause tõttu neid süstitakse kas naha alla või lihasesse. Terapeutilistes annustes ei tungi nad läbi hematoentsefaal- ja platsentaarbarjääri, mistõttu nad on füsostigmiinist ohutumad, ei avalda tsentraalset ja loote toksilist toimet. Imendunud neostigmiinist lammutub organismis ainult väike osa, suurem osa eritub muutumatult neerude kaudu Neostigmiini toimiv kontsentratsioon püsib orgaanismis 2...2,5 tundi, püridostigmiin elimineerub aeglasemalt, toime on neostigmiini omast kestvam

Farmakodünaamika. Kõikide koliini esteraasi inhibiitorite toime on praktiliselt uhesugune: sisuliselt atsetüülkoliini tugevnenud mediatoorne toime. Etalonpreparaadiks on pöörduva toimega füsostigmiin, mis avaldab toimet nii perifeerses kui kesknärvisüsteemis

Füsostigmiin moodustab koliini esteraasiga (atsetüülkoliiniga konkureeriva antagonismi kaudu) inaktiivse kompleksühendi. Füsostigmiin ja neostigmiin on koliini esteraasi suhtes tunduvalt afiinsamad kui atsetüülkoliin. Kui atsetüülkoliini esteraasi ja atsetüülkoliini omavaheline afiinsus võrdub 100-ga, siis füsostigmiinil võrdub see 3 miljoni ja neostigmiinil 8 miljoniga.

Pärast füsostigmiini, neostigmiini, püridostigmiini hüdroliüsimist vabaneb koliini esteraas uuesti aktiivsena. Seega on nende toimemehhanism pöörduv ja ajutine, mis võimaldab meditsiinipraktikas rahuldavalt mõjustada ensüümi aktiivsust füsostigmiini, neostigmiini jt. annuse suuruse ja manustamissageduse muutmise teel.

Atsetüülkoliini toime tugevneb füsostigmiini taustal mitmekordselt. Nii näiteks tugevdab füsostigmiin atsetüülkoliini kontraktiilset toimet kaani seljalihasesse enam kui 1000 korda ja atsetüülkoliiniga võib toimet saavutada 1:100 000 000 või isegi nõrgemates kontsentratsioonides. Selline tundlikkuse suurenemine eksogeenselt manustatud või endogeenselt moodustuva atsetüülkoliini suhtes esineb ka kõigis püsisoojaste kolunergiliselt innerveeritud elundites, samuti kesknärvisüsteemis.

Peale koliini esteraasi inaktiveerimise omistatakse füsostigmiinile ka otsesest kolinomimeetilist toimet vöötlihasesse, on andmeid ka koliini esteraasi inhibiitorite sensibiliseerivast toimest atsetüülkoliini retseptoritesse.

Denerveeritud elunditesse füsostigmiin ei toimi, sest seal puudub mediaator atsetüülkoliin. Koliini esteraasi inhibiitorite toimeks on vajalik elundi (koe) teatav funktsionaalne aktiivsus, et vabaneks mediaator. Näiteks absoluutselt pimedas ruumis, s. t. kui puudub igasugune valgusärritus, füsostigmiin silmaava ei ahenda (atsetüülkoliini ei vabane ega kuhju).

Koliini esteraasi inhibiitorid avaldavad M-kolinomimeetiliste ainetega (atsetüülkoliin, karbakool, muskariin, pilokarpiin) sarnast toimet. Vegetatiivses närvisüsteemis varjab füsostigmiini tugev toime elundisisesestesse M-kolinoretseptoritesse tema stimuleeriva toime vegetatiivsesse ganglionidesse. Ganglionide erutust (N-kolinomimeetilist toimet) on võimalik jälgida paremini siis, kui blokeerida postganglionaarsed parasümpaatiliste aksonite lõpmed M-kolinoblokaatoriga (atropiiniga).

Füsostigmiin suurendab elundite erutatavust kesknärvisüsteemist saabuvate kolunergiliste impulsside suhtes. Pupill aheneb, tekib enoftalm, silma siserohk langeb, ilmub pisaravool, higieritus. Seedetraktis täheldatakse sekretsiooni ja motoorika intensiivistumist. tekib suljevool, paristaltika tugevnemine, kõhulahtisus, mao- ja soolenäärmete rikkalik sekretsioon. Bronhide toonus suureneb ja sekretsioon rohkeneb, samuti suureneb emaka, kusepõie ja sapipõie toonus.

Südame ja vereringesüsteemi poolt on esiplaanil tugev arteriaalse rõhu langus südametegevuse aeglustumise ja veresoonte laienemise tõttu.

Väikestes annustes võib füsostigmiin põhjustada kõrgema närvitalitluse elavnemise, eriti kurnatuse korral. Praktiliselt rakendust see aga ei leia.

Füsostigmiin põhjustab vöötlihaskonna erutuse suurenemise, sest ka somaatiliste närvide lõpmetel vabaneb atsetüülkoliin. Seda toimet kasutatakse neuroloogilises praktikas müasteenia ja teiste haiguste korral, kus on tegemist impulsside ülekande puudulikkusega motoorse närvi lõpmelt lihaskoele.

Suuremates annustes põhjustab füsostigmiin lihaste fibrillatsiooni ja kloonilisi krampe. Viimased on tingitud mitte ainult toimest neuromuskulaarsetesse sünapsidesse, vaid ka kesknärvisüsteemi erutusest, kus samuti koguneb toksilistes hulkades atsetüülkoliini ning tekib närvierutuse ülekande häire. Toksilise annuse puhul arenev mürgistuse pilt sisaldab veel lämbumise, tugeva pisara- ja suljevoolu, arteriaalse rõhu eluohtliku languse, oksendamise, kõhulahtisuse, kusepidamatuse, kesknärvisüsteemi halvatus, südameseiskuse diastolis. Halvatus on tingitud atsetüülkoliini kuhjumisest sünapsis ja postsünaptilise membraani püsivast depolarisatsioonist, mis põhjustab ka vöötlihaskonna halvatus.

Vastumürgiks on M-kolinoblokaator atropiin, mis on suurtes annustes võimeline konkureerivalt välja tõrjuma atsetüülkoliini retseptoreilt nii kesk- kui perifeerses närvisüsteemis ja teistes kudedes. Atropiini tuleb manustada korduvalt, jälgides seejuures haige seisundit. Võimalik on ka teiste M-kolinoblokaatorite kasutamine antidoodina. Neostigmiini või püridostigmiini mürgistuse

korral tuleb atropiinile eelistada neid m-kolinoblokaatoreid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri (metatsin, ipratropium).

Terapeutiline kasutamine. Füsostigmiinsalitsülaati kasutatakse lahusena (0,1..1%) paiksel silma siserõhu vähendamiseks glaukoomi korral.

Samuti on füsostigmiin leidnud rakendust sooleatoonia ja operatsiooni-järgsete soolepareeside korral (ka koos pituitriiniga). Edukalt rakendatakse teda müasteenia ja lihasedustroofia ravis, kuigi füsostigmiini on asendanud sin vähemtoksilised sünteetilised ühendid (neostigmiin, püridostigmiin). Viimastel puudub ebasoovitav tsentraalne toime. Füsostigmiin kõrvaldab antidepolariseeriva toimemehhanismiga kuraaretaoliste ainete (d-tubokurariin) poolt esilekutsutud neuromuskulaarse ulekande blokaadi, on nende antagonistiks.

Neostigmiini ja püridostigmiini rakendatakse peamiselt operatsiooni-järgse sooleatoonia, samuti põieatoonia ja sünnitusjärgse emakaatoonia, müasteenia ning lihasehalvatuse ravis. Nende antagonistlikku toimet kuraaretaoliste ainete suhtes rakendatakse anestesioloogias ja kuraaremürgistuste ravis. Neostigmiin kiirendab ja soodustab sunnitegevust, eriti füüsilise kurnatuse korral, kus soodustab võõtlihaskonna kontraktiivsust. Neostigmiini ja püridostigmiiniga on saadud soodsaid tulemusi neurüüdi, radikulüüdi, kesknärvisüsteemi traumaatiliste vigastuste, meningüüdi, poliomüelüüdi, entsefalüüdi jt. järel kujunenud pareeside ja halvatuse taastusravis.

## Fosfororgaanilised ühendid

Kuigi fosfororgaaniliste ainete kasutamine meditsiinipraktikas on vähe levinud, on neid uhendeid sünteetitud palju ja nad on eelkõige toksikoloogiliselt tähtsad. Neid kasutatakse insektitsiididena põllumajanduses, sanitaarpraktikas ja kodusel majapidamises, nad on tuntud ka keemiliste rundeainetena (tabuun, sariin, somaan, V-gaasid)

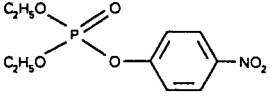
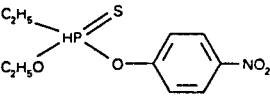
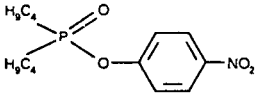
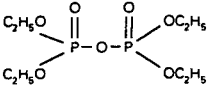
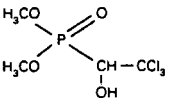
Meditsiinis kasutatavatest fosfororgaanilistest ühenditest on tähtsamad paraoksoon (*Paraoxonum*) e. fosfakool (*Phosphacolum*), paratioon (*Parathionum*) e. armiin (*Arminum*), nibufiin (*Nibuphinum*), TEPP (tetraetüül-pürofosfaat) e. pürofoss (*Pyrophosum*) jt. Keemiliselt on nad fosfor-, fosfoon- ja fosfiinhappe estrid (tabel 3-12)

Farmakokineetika Fosfororgaanilised ained imenduvad hästi ja kuresti igal viisil manustatuna. Sagedamini manustatakse neid silma sidekesta kaudu silma rõhu alandamiseks. Nad läbivad hästi bioloogilisi barjääre ja tungivad kesknärvisüsteemi.

Preparaadid lammutuvad aeglaselt ja nende toime kestab päevi, kuna fosforhape anioon seostub tugevalt kolini esteraasi esterofiilse tsentriga.

Farmakodünaamika Fosfororgaanilised ühendid pärssivad pöördumatult kolini esteraasi. Need ained seovad kovalentsete sidemetega tugevalt ensüümi esteraasse tsentri (joon. 3-13) ja seega on atsetüülkoliini hüdrolyüs valistatud. Toime pusib mitu päeva kuni mõni nädal ja möödub alles uue ensüümi sünteesi järgselt.

## Fosfororgaanilised ühendid

Nimetus	Struktuurivalem
Paraoksoon (fosfakool)	
Paratioon (armiin)	
Nibufiin	
TEPP (pürofoss)	
Klofosfool (kloroftalm)	

Fosfororgaaniliste ühendite farmakodünaamiline toime sarnaneb füsostigmüni ja neostigmüni omaga, kuid on palju pusivam. Lokaalse manustamise korral silma põhjustavad nad tugeva müoosi ja kestva silma siserõhu languse. Süsteemset toimet nad sellise manustamise korral praktiliselt ei avalda.

**Toksilisus.** Fosfororgaanilisi ühendeid kasutatakse insektitsiididena laialdaselt nii põllumajanduses kui ka olmes, seepärast on murgistuste tekkimise võimalus üpris reaalne. Murgistussümptomid arenevad kiiresti ja on pusivad. Sümptomiteks on müoos, akommodatsioonispasm, nägemishäired (lühinägevus), pisara-, sulje-, higi jt näärmete sekretsiooni suurenemine, bronhospasmist ja sekretsioonist kõha ja lämbumishood, kõhuõõneelundite jt silelihaseelundite spasmist valud, oksendamise ja kõhulahtisus, vereringe poolt bradükardia ja hüpotoonia, tsentraalsetest nähtudest erutus, hirm, hiljem soporoosne seisund, hüperkineesid, kloonilis-toonilised krampid. Lämbumise ja lihaskõvastuse tõttu areneb hüpoksia, mis omakorda süvendab südame ja vereringesüsteemi talitlushäireid. Surma põhjustab tavaliselt lämbus krampide ajal, bronhospasm või halvatus (nii tsentraalne kui perifeerne).

Mürgistuse esmane ravi seisneb atropiini või teiste M-kolinoblokaatorite manustamises, mis kõrvaldavad M-kolinomimeetilise toime. Spetsiifiliseks raviks kasutatakse koliini esteraasi reaktiivaatoreid, mis sisaldavad oksimürhmi (=NOH) Oksimürhmad, andes ära -OH, vabastavad koliini esteraasi esteraasid tsentrid fosforhappe anioonist, taastades ensüümi aktiivsuse

Koliini esteraasi reaktiivaatoritest on kasutusel trimedoksiim (*Trimedoximum*), dipüroksiim (*Dipyroximum*), isonitrosiin (*Isonitrosinum*) ja veel mõned välitoksikoloogias kasutatavad preparaadid Neid aineid kasutatakse tavaliselt samaaegselt atropiiniga, süstitakse veeni, harvem lihasesse.

### 3.2.3. M-kolinomimeetikumid

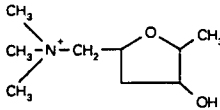
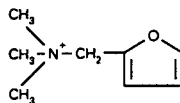
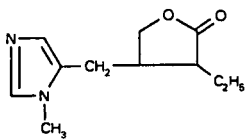
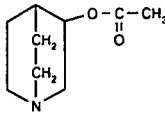
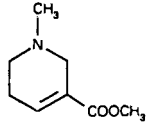
Siaa rühma kuuluvad ained, mis terapeutilistes annustes toimivad valikuliselt M-kolinoreaktiivsetesse süsteemidesse, mõjustamata seejuures N-kolinoretseptoreid

Looduslikest alkaloididest kuuluvad sellesse rühma muskariin, pilokarpiin ja arekoliin Sünteetiliste M-kolinomimeetiliste ainete hulk on suur: bensamoon, atseklidüin ning rida teisi muskariinile ja arekoliumile lähedasi ühendeid.

Muskariin (*Muscarinum*) on kärbseseenes leiduv alkaloid (tabel 3-13). Kärbseseene putukaid hävitav toime ei sõltu muskariinist, vaid teistest mürgistest ühenditest. atropiinitaolistest kolinoblokaatoreist ja toksoalbumiinidest Seenemuskariumi – vedela, alkoholis lahustuva, kergesti laguneva alkaloidi isoleeris punasest kärbseseenest (*Amanita muscaria*) 1869. a Tartus O Schmiedeberg. Koos R. Koppega uuris ta esimesena ka muskariini keemilisi ja farmakoloogilisi omadusi, tegi kindlaks, et muskariini struktuuris on kvaternaarne lämmastik nagu atsetüülkoliiniski (tabel 3-13) Lõplikult tehti muskariini struktuur kindlaks alles 1957 a. ja seejärel sünteesiti rida analooge

Värske seen sisaldab 0,002...0,02% muskariini. Inimesel tekitab raskeid surmaga lõppevaid mürgistusnähte muskariin annuses 5–8 mg Surm saabub arteriaalse rõhu languse ja südameseiskuse tagajärjel Meditsiinilist, välja arvatud toksikoloogilist, tähtsust pole muskariinil kunagi olnud, kuid ta on olnud vajalik vegetatiivse närvisüsteemi farmakoloogia labitöötamisel O. Schmiedeberg ja R. Koppe tõestasid Tartus muskariini ja atropiini antagonismi ning nende töö põhjustas 19. saj. teisel poolel vegetatiivsete mürkide sünergismi ja antagonismi uurimise kiire arengu, eriti vereringesüsteemi, seedetrakti ja silma osas. Muskariiniga on seotud närviimpulsside ülekande keemilise olemuse avastamine. Muskariin imendub nii seedetraktist kui ka nahaalusest koest. Suure lipo-troopsuse tõttu eritub ta aeglaselt, toime pusib kaua ja seetõttu on mürgistuse korral ravi kestev, vaevanõudev. Muskariin ei tungi kesknärvisüsteemi. Tema perifeerne toime meenutab kolinnergiliste, postganglionaarsete kiudude elektrilise ärrituse efekte ja atsetüülkoliini toimet. Muskariini nagu atsetüülkoliini toimegi avaldub ja isegi tugevneb pärast elundite denerveerimist – närvide läbilõikamist ja närvilõpmete degeneratsiooni; see tõestab tema otsest toimet postsünaptilise membraani retseptoritesse N-kolinoretseptoritesse.

## m-kolinomimeetilised ained

Nimetus	Struktuurivalem
Muskariin	
Bensamoon	
Pilokarpiin	
Atseklidiin	
Arekoliin	

vegetatiivsetesse ganglionidesse, karotiidsiinuse retseptoreisse, neerupealiste säsiolluse kromafiinrakkude retseptoreisse ja vöotlihaskonda (N-kolinoretseptorid) muskariin toimet ei avalda.

Muskariin suurendab sulje- ja teiste seedenäärmete, samuti bronhiaal- ja higni pisaranäärmete sekretsiooni. Ta suurendab mao, soole, bronhide, sapi- ja kuseteede ning emaka silelihaste toonust ja tugevdab seedekulgla peristaltikat, seetõttu kulgevad mürgistusnähud tugeva kõhulahtisusega, suljevooluga, bronhospasmiga jne.

Südamesse avaldab muskariin negatiivset krono-, dromo- ja inotroopset toimet. Erutustekke ja leviku aeglustumise tõttu siinussõlmes, atrioventrikulaarsõlmes ja Hisi kimbub aeglustub südame rütm. Diastol pikeneb, südame löögi- ja minutimaht vähenevad. Suured annused põhjustavad südameseiskuse maksimaalses diastolis, kusjuures mõnevõrra varem lakkab kodade tegevus. Väikesed

atropiiniannused kõrvaldavad muskarüni toime ja taastavad südametegevuse. Atropiin on M-kolinoretseptori suhtes palju afiinsem kui muskarün.

Muskarün laiendab atsetüülkoliini taoliselt ka veresooni, eriti nahaaluses koes, põhjustades bradüküniüni sünteesi intensiivistumise tõttu suure higierituse.

Kärbeseenenemürgistuse sümptomid meenutavad nii muskarüni- kui ka atropiinimürgistuse puhuseid, milles muskarün põhjustab eeskätt perifeerseid ja kolinoblokeerivad ained tsentraalseid mürgistusnähte, nagu motoorne psühhoosiline erutus, derealisatsioon, hallutsinatsioonid, trism, krampid jne. Muskarüni perifeerne toime põhjustab lakkamatut suljevoolu, oksendamist, koolikuid, hingamisraskust jt. Ravi on üldmürgistusevastane ning seisneb mürgi eemaldamise kiirendamises ja närvisüsteemi pärssivate anete manustamises. Eriti oluline on korrigeerida välishingamist ja vereringeelundite talitlust.

**Pilokarpiin** (*Pilocarpinum*) esineb Lõuna- ja Kesk-Ameerikas kasvava põõsaspuu pilokarpuse liikide lehtedes (*Pilocarpus pinnatifolius Jaborandi*, *Pilocarpus microphyllus* jt.). Terapeutiliselt kasutatakse kloorvesinikhape või lämmastikhappe sooli. Pilokarpiini parasümpatikomimeetilise toime tegi kindlaks H. Weber juba 1876. a.

**Atseklidiin** (*Aceclidinum*) on 3-atsetoksüküinükliidinsaltsülaat. 3-oksüküinükliidide estrate hulka kuuluvad ka mõned M-kolinoblokaatorid (oksüliidiin jt.).

**Bensamoon** (*Benzamonum*), furfurüültrimetuülammooniumi bensool-sulfonaat.

**Farmakokineetika.** Suu kaudu manustatuna imendub pilokarpiin ebauhtlaselt ja väikese terapeutilise lause tõttu ei ole suukaudne manustamine ohutu. Nahaalusest koest imendub pilokarpiin kiiresti ja täielikult. Toime püsib 2...4 tundi. Osa imendunud pilokarpiinist lammutub aeglaselt, osa väljub kompleksühendina, osa muutumatult neerude kaudu Kesknärvisüsteemi tungib pilokarpiin halvasti. Atseklidiin imendub kõrgi manustamisviiside korral. Elimineerub kiiresti. Toime kesknärvisüsteemi on nõrgalt väljendunud.

**Farmakodünaamika.** Pilokarpiin ja atseklidiin ergutavad vahetult atsetüülkoliini taoliselt postsünaptilise membraani M-kolinoretseptoreid. Pilokarpiini toime ei kao, vaid isegi tugevneb nende postganglionaarsete kiudude läbilõikamisel või ganglioblokaatorite toime taustal (denerveerimise ühtundlikkus). Pilokarpiini toimetest on tänapäeval kasutusel mioosi tekitav ja silma siseroõhku alandav toime. Pilokarpiin on väga tõhus glaukoomivastane ravim.

**Arekoliin** (*Arecolinum*). Alkaloid arekoliini sisaldavad areeka palmi (*Areca catechu*) viljad e. areekapähklid. Taim kasvab Ida-Indias, Malaisias, Sri Lankal, Filipiinidel jne., seda on kultiveeritud ka Lõuna-Hiinas ja Austraalias. Etnofarmakoloogiliselt on kohalikud elanikud kasutanud areekapähklitest valmistatud närimispulbrit väsimust kõrvaldava, euforiseeriva ja maitseainena.

Kesknärvisüsteemis kutsub ta esile pea- ja seljaaju M-kolinoretseptorite erutuse; väiksemates annustes antuna ja väsimuse korral ta isegi soodustab tingitud reflekside kulgu. Arekoliin stimuleerib hüpotalaamilisi vegetatiivseid

keskusi ja kutsub esile ekstrapuramidaalsüsteemi koliinergilise erutuse, mis väljendub treemoris, lihastoonuse suurenemises.

Keemiliselt on arekoliin N-metüül-tetraahdropüridiin- $\beta$ -karboksüülhappe metuülester (tabel 3-13), mida praegu valmistatakse ka sunteetiliselt.

Arekoliin imendub hästi suukaudse manustamise korral, organismis jaotub uhtlaselt, tungides vabalt ka läbi hematoentsefaalbarjääri.

Arekoliin avaldab perifeerset ja tsentraalset M-kolinomimeetilist toimet. Perifeerne toime sarnaneb muskariini ja atsekliidiini omaga. Tänapäeval arekoliini teraapias ei kasutata, ta on kasutusel eksperimentaalfarmakoloogias M-kolinoblokaatorite tsentraalse toime kindlakstegemiseks. Atropiin ja skopolamiin kõrvaldavad arekoliini perifeersed ja tsentraalsed mürgistusnähud.

### 3.2.4. N-kolinomimeetikumid

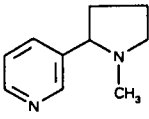
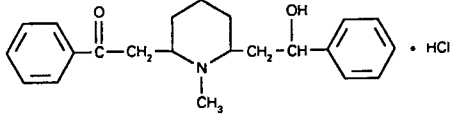
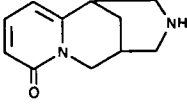
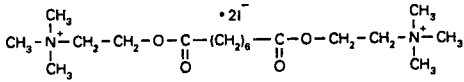
N-kolinomimeetikumid toimivad stimuleervalt nikotiinunitundlikesse N-kolinnoretseptoritesse. eelkõige ganglionarsetesse sünaptsidesse sumpaatilises ja parasümpaatilises närvisüsteemis, samuti neerupealiste säsiolluse kromafinrakkudesse ja karotiidsinuse retseptoreisse. Üldiselt põhjustavad need toimed arteriaalse rõhu tõusu (tabel 3-9). Võõtlhaste mootorsete narvilõpmete N-kolinnoretseptoreisse avaldavad N-kolinomimeetikumid tagasihoidlikku stimuleerivat toimet. Tavaliselt järgneb N-kolinomimeetilisele toimele aine suurema annuse korral blokeeriv efekt, postsünaptilise membraani püsidedepolarisatsioon. Ganglioblokaadi korral ei kandu preganglionarsete kiu ärritus enam postganglionarsetele kiule ega efektorelundisse.

N-kolinomimeetikumide hulka kuuluvad mõned tertsiarsete lämmastikku sisaldavad alkaloidid (nikotiin, lobeliin, tsütisiin), mis avaldavad lisaks perifeersele ka tsentraalset toimet, sest läbivad hästi hematoentsefaalbarjääri. Samuti avaldavad nad toksilist toimet lootele. N-kolinomimeetikumide teise rühma moodustavad kvaternaarsed ammooniumalused, eriti dikoliinid, mille kvaternaarseid lämmastikuaatomite vahekaugus on 5...6 süsinikuaatomit e. 0,7...1,6 nm. N-kolinomimeetiliste dikoliinestrite tüüpiliseks esindajaks on subekoliin (tabel 3-14).

Nikotiin (*Nicotinum*), 1- $\alpha$ -püridüül- $\beta$ -metüülpürrolidiin. Puhtal kujul alusena on nikotiin vedel alkaloid, mida leidub mitmete tubakaliikide (*Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica*) lehtedes ja vartes. Peale  $\beta$ -nikotiini on tubakalehtedes veel teisi alkaloidide ( $\alpha$ -nikotiin, anabasiin jne). Vastavalt sordile sisaldavad tubakalehed 0,5...7% alkaloidide, millest  $\beta$ ,1-nikotiin on kaks korda toimivam kui vastav  $\beta$ ,D-isomeer. Nikotiin moodustab kristalliseeruvaid sooli, millest eksperimentides kasutatakse põhiliselt nikotiintartraati.

Farmakokineetika. Nikotiin imendub kergesti limaskestadelt ja ka tervelt nahalt. Puhta alkaloidi manustamisega nahale või limaskestadele on võimalik veres lühikese ajaga saavutada mürgist ja surmavat kontsentratsiooni. Nikotiinisoolalahused imenduvad tunduvalt halvemini. Imendunud nikotiin lammutub maksas kiiresti (85...92%) ja ainult üks kümnendik eritub

## N-kolinomimeetilised ained

Nimetus	Struktuurvalem
Nikotiin	
Lobeliin	
Tsutsiin	
Subekoliin	

muutumatuult uriiniga Nikotiini peamised metabolidid on kotinuin ja nikotiin-1-N-oksüd. Nikotiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 2 t. Nikotiini eliminatsioon neerude kaudu sõltub urini pH-st: happelise urini korral väga kiire, leelise korral oluliselt aeglustunud. Harjunud suitsetajal on nikotiini eliminatsioon mitu korda kiirem kui mittesuitsetajal. Suitsetajal on nikotiini biotransformatsioon kiirenenud ja imendumine aeglustunud. Nikotiin eritub suitsetaval emal rinnapiimaga ja põhjustab imiku mürgistusnähte.

**Farmakodünaamika.** Nikotiin toimib valikuliselt N-kolinoretseptoritesse vegetatiivsetes ganglionides, karotüüdsinuses, neerupealise säsis, vöötlihases ja kesknärvisüsteemis. Ta põhjustab postsünaptilise membraani depolariseerumist ja suurendab retseptorite tundlikkust atsetüülkoliini suhtes. Nikotiini väikesed annused (0,1-2 mg/kg) soodustavad impulsside ülekannet vegetatiivse närvisüsteemi preganglionaarsetelt aksonitelt postganglionaarsetele, mille tagajärjel preganglionaarsete kiudude ärritus kutsub esile tugeva toime siseelundite postganglionaarsetes lõpmetes. Nikotiin soodustab ka sümpaatilise närvisüsteemi stimuleerivat mõju neerupealiste sasiolluse kromafiinrakkudele, mille tõttu adrenaliini vabaneb rohkem.

Suuremates annustes või kestva manustamise korral blokeerib nikotiin impulsside ülekannet preganglionaarsetelt kiududel postganglionaarsetele ning

pärsib ka närvierutuse ülekannet vöötlihasele. See N-kolinoblokeeriv toime on seotud püsiva depolarisatsiooni tekkega postsünaptilisel membraanil. Nikotiin ei takista atsetüülkoliini sünteesi ja preganglionäärse närvikuu ärritamisel tema vabanemist. Vastupidi, nikotiinimürgistuse korral on tekkinud ja vabanenud atsetüülkoliini hulk ganglionides ja kesknärvisüsteemis tavalisest suurem

Nikotiini toime vereringesse on mitmesuunaline. Algul täheldatakse utnärvi ganglionide erutusest lühiajalist südametegevuse aeglustumist ja arteriaalse rõhu langust. Seejärel, vabanenud adrenaliini toimel südametegevus kiireneb ja tõuseb arteriaalne rõhk. Neerupealiste säsiollusest vabanev adrenaliin põhjustab tahhükardiat, suurendab südame löögi- ja minutimahtu. Kui ganglioblokaatoriga pärssida ganglionaarne ülekanne, siis nikotiin arteriaalset rõhku ei tõsta. Nikotiini pressoorse efekti on oluline ka stimuleeriv toime karotidsinuse kemoretseptoreisse, mis põhjustab vereringe ja hingamiskeskuse aktiivsuse suurenemise. Karotidsinuse retseptorid on eriti tundlikud väikeste nikotiiniansuste suhtes. See stimuleerib ka hingamist. Nikotiini otsene toime utnärvi kopsuharude lõpmetesse võib aga põhjustada hingamise lühiajalise pärssimise ja bronhiolide ahenemise. Nikotiin soodustab hüpofüüsi tagasagara hormoonide, eriti antiidiureetilise hormooni sekretsiooni.

Nikotiin suurendab kõigi näärmete sekretsiooni, välja arvatud pümanääre, mille sekretsioon väheneb. Silelihasedundeisse toimib nikotiin vastavalt sümpaatiliste või parasümpaatiliste närvide toonusele. Mao ja soolte toonus suureneb, peristaltika kiireneb, mis võib põhjustada kõhulahtisust, oksendamist. Bronhid laienevad sümpaatiliste ganglionide erutuse ja ka nikotiinist põhjustatud ganglioblokaadi ning adrenalineemia tagajärjel.

Väikesed nikotiiniansused soodustavad impulsside ülekannet motoorselt närvilt vöötlihasele, suurtes annustes halvab nikotiin vöötlihased, tekitades postsünaptilise membraani püsiva depolarisatsiooni.

Nikotiin, läbides vabalt hematoentsefaalbarjääri, avaldab tugevat tsentraalset toimet. Subjektiivselt hindavad seda suitsetajad kui stimulatsiooni või rahunemist, objektiivselt nikotiin ei tõsta vaimset töövõimet, vaid pärsib kõrgemat närvitegevust, vähendades tähelepanu ja kontsentratsioonivõimet. Nikotiin ergutab oksekeskust, tekitades iiveldust ja oksendamist. Ta põhjustab lihasevärinaid ja suuremate annuste korral krampe. Krambid on tingitud koliinergilise postsünaptilise membraani püsivast depolarisatsioonist kesknärvisüsteemis, samuti koliinergiliste pidurdussünapside halvatuses.

Nikotiini terapeutiliselt ei rakendata, küll aga nn tarbemürgina suitsetajate poolt, samuti kasutatakse nikotiiniühendeid putukatevastaste taimekaitsevahenditena. Nikotiin halvab putukate närvisüsteemi.

Toksilisus. Nikotiinimürgistus võib tekkida kehapiina kokkupuutel nikotiiniga või tema sooladega (taimekaitsevahendid). Sümptomiteks on peapööritus, kahvatus, pulsi kiirenemine, külm higi (nahaveresooned on adrenaliini suurenenud sekretsiooni tõttu ahenenud), tugev süljevool, oksendamine, kõhulahtisus. Suuremates annustes tekivad toonilis-kloonilised

krambid, südamegevuse nõrgenemine, tsüanoos ja hingamiskeskuse halvatusel järgneb surm. Vastumürkideks on kesknärvisüsteemi pärssivad ained (uldanesteesia, barbituraadid) ning üldised reanimatsioonivõtted.

**Suitsetamine, krooniline nikotiinimürgistus** Nikotiini korduval manustamisel (suitsetamisel) organismi tolerantsus nikotiini suhtes suureneb. Seetõttu ka intensiivsel suitsetamisel tavaliselt ei saavutata ägedaks mürgistuseks vajalikku nikotiini kontsentratsiooni veres. See on tingitud nikotiini kiirendatud eliminatsioonist ja harjunud suitsetajal vähenenud imendumisest kopsude kaudu. Samal ajal muutub suitsetamine vajaduseks, kujuneb psüühiline sõltumus. Suitsetaja tarbib päevas mitmekordse surmava annuse nikotiini. Ka ühes keskmises sigaris võib sisalduda surmava annus. Suitsetajal ei arene nikotiini toime teist faasi. N-kolinoblokeerivat efekti, seetõttu prevaleerib ganglionaarne N-kolinomimeetiline toime ja hüperadrenaliinemia. Subjektiivselt tunneb suitsetaja jõu juurdevoolu, tähelepanu ja töövõime paranemist. Objektivne mõõtmine aga näitab, et suitsetamine vähendab töövõimet.

Tubakasuits on tubakalehtede kuiv- ja aurudestillaat. 1 g tubakat tekitab põlemisel 2 l suitsu. Sigari, sigareti või piibu suitsetamisel tekib kaks suitsuvoolu: pea- ja kõrvalvool. Peavool tekib sigareti põlemisel tõmbuse tagajärjel ja imetakse suhu, kõrvalvool tekib hõõgumispinna umbruses ja pääseb otse ümbritsevasse õhku. Peavoolus on nikotiin õun- või merevaikhappesoolana ja suits reageerib happeliselt. Kõrvalvoolus esineb nikotiin vaba alusena ning suits reageerib leeliseselt.

Tubakalehtede põlemisel suitsu sattuv nikotiini hulk oleneb väga mitmest tegurist: tubaka sordist, niiskusest, põlemiskiirusest. Sigareti või sigari suitsetamisel põleb tubakas leiduv nikotiin hõõgumispinnal algul täielikult. Edasisel põlemisel ja ammoniaagi tekkides ning kuumuse üle minnes suupoolsemale sigareti- või sigariosale vabaneb tubakast nikotiin. Osa vabanenud nikotiinist kondenseerub uuesti niiskes ja külmas tubakas, kuid üks osa läheb üle suhu imetavasse suitsu. Samuti kondenseerub nikotiin ühes veeauruga kulmas paberossi, sigareti või piibupitsis. Aeglasel põlemisel leidub kogu nikotiinihulgast suitsus ainult 0...4%, keskmisel põlemisel 28...33% ja kiirel põlemisel 40...52%. Mida niiskem on tubakas, seda rohkem nikotiini läheb suitsu üle. Sigarettide suitsetamisel läheb umbes pool tubakas leiduvast nikotiinihulgast kõrvalvooluga õhku ning veerand satub suitsuga suitsetaja suhu. Sigari suitsetamisel siirdub suurem osa tubakas leiduvast nikotiinist (47...70%) peavooluga suitsetaja suhu. Vastavalt tubaka sordile ja suitsetamisviisile võib suitsetaja organismi sattuda 20...200 mg nikotiini päevas – nikotiinihulgad, mis tunduvalt ületavad surmava annuse. Kuna suitsetamisel satub nikotiinihulk organismi fraksioneeritult ja suitsetajal on tekkinud nikotiinitolerantsus, siis ei täheldata suitsetajal ägeda nikotiinimürgistuse sümptomeid.

Tubakasuitsu mürgisus ei olene üksnes suitsu nikotiinisaldusest. Ka teised destilleerimisel vabanenud ained, näiteks süsinikoksiid, ammoniaak, püridin, metanool, tõrvajäägid, fenoolid, väävelvesinik, 3,4-benspüreen jt. avaldavad

tervistikahjustavat toimet. Viimasel koos tõrvajaakidega on tugev katserogeenne toime Põhilised suitsetamisest tingitud haigused on seotud sudame ja vereringesüsteemi, hingamisteede ja kopsude ning seedetrakti kahjustustega. Mittesuitsetajatega võrreldes haigestuvad suitsetajad mitukümmend korda sagedamini kopsuvähki, 13 korda sagedamini stenokardiasse, 12 korda sagedamini müokardinfarkti, 10.. 12 korda sagedamini gastriti, haavandtõppe, söögitoru- ja maovähki, 7 korda sagedamini oblitereerivasse endarteriiti, ateroskleroosi, hüpertooniatõppe jne. Sigaretisuitsetaja eluiga on 3 . 10 aastat lühem mittedsuitsetajate keskmisest elueast

Tubakasuitsus sisalduvate ainete ärritav toime hingamisteedesse ja kopsukoosse põhjustab bronhiite, emfüseemi, kopsukoe vereringehäireid, soodustab interstitsiaalset kopsupõletikku jne. Kopsuhaigused omakorda põhjustavad südame-vereringesüsteemi suurema koormuse.

Kantserogeensetest ainetest on kõige ohtlikumad 3,4-benspüreen ja radioaktiivne polonium, mis kestval suitsetamisel järjest suuremas kontsentratsioonis ladestuvad hingamisteedes ning põhjustavad vähktõbe Tubakasuitsetamisel satub hingamisteedesse ka taimekaitsevahendite jääke, nt. arseeni jt , mis on samuti toksilised

Suur osa suitsetamisharjumuse kujunemisel on tingitud reflektorsel mehhanismil suitsetamine e. nikotiinarnarkomaania baseerub osaliselt psüühilisel sõltumusel. Suitsetamise katkestamisel (loobumisel) olulisi füüsilisi vaevusi ei teki ja ka psüühiline abstinentsisündroom on mõõdukas Seetõttu on kroonilisest nikotiinimürgistusest (suitsetamisest) loobumisel või suitsetamisvastases võitluses olulise tähtsusega hästi läbimõeldud ja pidev sanitaarselgitustöö Suitsetamisest loobumise kergendamiseks kasutatakse ka teist N-kolinomiimetilist ainet lobeliini kas sustituna, tablettides või lobeliini ja ka nikotiini sisaldava närimiskummina või plaastrina. Lobeliini (nikotiini) annust vähendatakse järjest ja sellega koos kaob ka suitsetamise tarvidus

Lobeliinivesinikkloriid (*Lobelia hydrochloridum*) (tabel 3-14) sisaldub lobeelaliste ühes liigis (*Lobelia inflata*), mis kasvab Põhja-Ameerikas, kuid on kultiveeritud ka Euroopas. Lobeelias leidub ka teisi alkaloide, nagu lobelamiini, lobelanidriini, isolobiniini jne. Viimastel alkaloididel puudub N-kolinomimeetiline ja hingamist ergutav toime, nad avaldavad rõgalahtustavat ja emeetilist efekti. Lobeliini isoleeris kristallilisel kujul 1915. a. H. Wieland, kes kirjeldas ka alkaloidi toimet stimuleerida hingamist. Esialgu arvati, et lobeliin toimib otseselt hingamiskeskusesse, kuid 1931. a. tõestas C Heymans, et lobeliin toimib reflektorselt karotiidsiinuse N-kolinnoretseptorite stimulatsiooni kaudu.

Tsütisiin (*Cytisinum*) on samuti piperidiini derivaat: kahe piperidintuumaa kondensatsiooniprodukt (tabel 3-14). Alkaloidi leidub paljudes kaunaliste (*Leguminosae*) sugukonda kuuluvates taimedes, näiteks kuldnõretis (*Cytisus laburnum*), kust ta isoleeriti ja sai nimetuse. Juba 1910. a. selgitas H. H. Dale kaastõetajatega, et tsütisiin avaldab ganglionidesse nikotiini omaga sarnast

N-kolinomimeetilist toimet ja et toime kahefaasilisus on tsütisiinil veelgi enam väljendunud.

Subekoliin (*Subecholinum*) on sunteetiline biskvaternaarne ammooniumalus (tabel 3-14). Sünteesiti Armeenias A. Mndzojani poolt ja farmakoloogiliselt uuris teda M. Mihelson 1957. a., mil subekoliin rakendati ka hingamisanaleptikumina meditsiinipraktikasse. Kuna ta on kvaternaarsest lämmastikuaatomit sisaldav ühend, siis ei läbi hematoentsefaalbarjääri ega avalda tsentraalset toksilist toimet.

Farmakokineetika. Suu kaudu kasutamisel imenduvad lobeliin ja tsütisiin ebatäielikult ja hingamisstimulatsiooniks vajalikku kontsentratsiooni ei teki. Lobeliinvesinikkloriid imendub lihastest ja nahaalusest koest hästi, toime saabub 3–5 minuti pärast ja kestab 15 minutit. Veeni süstimisel saabub toime kiiremini, kuid kestab ainult mõne minuti. Lobeliini toime kiire möödumine on tingitud tema kiirest lagunemisest. Mõlemad alkaloidid tungivad kesknärvisüsteemi, avaldavad tsentraalset N-kolinomimeetilist toimet.

Farmakodünaamika. Lobeliin ja tsütisiin avaldavad otsest atsetüülkoliin-taolist N-kolinomimeetilist toimet, põhjustades postsünaptilise membraani depolarisatsiooni. Seetõttu toimivad nad samadesse elunditesse, kus avaldub ka nikotiini toime. Lobeliin ja tsütisiin stimuleerivad kolenergilist ülekannet vegetatiivsetes ganglionides, toimivad neerupealiste säsioluse kromafiinrakkude N-kolinoretseptoritesse, karotiidsiinuse kemoretseptoreisse, samuti motoorsete närvide lõpmetesse võõtlhastes.

Lobeliin ja tsütisiini meditsiiniline kasutus oli seotud hingamis- ja vereringeskeskuse reflektorse stimulatsiooniga karotiidsiinuse kaudu. Veeni manustamise korral võib aga lobeliin nagu nikotiin põhjustada uitnarvi kopsuharude lõpmete erutuse tõttu ka lühiajalist hingamise pärssimist. Praegu on paljudes riikides kasutuselt kõrvaldatud.

### 3.3. Kolinoblokaatorid

Kolinoblokeerivad ained jagunevad vastavalt kolinoretseptorite jaotusele ja lokalisatsioonile mitmesse alarühma (tabel 3-15). Kõige tüüpilisemateks selle rühma esindajateks on alkaloid atropiin, mis avaldab M-kolinoblokeerivat toimet, ja alkaloid D-tubokurariin, mis pärsib võõtlhaskonna N-kolinoretseptoreid (suurtes kontsentratsioonides pärsib ka ganglionarseid N-kolinoretseptoreid).

#### 3.3.1. M-kolinoblokaatorid

M-kolinoblokaatorite põhirühma moodustavad alkaloidid, mis esinevad paljudes *Solanaceae* sugukonda kuuluvates taimedes. Karumustikas (*Atropa belladonna* L.), ogaõunas (*Datura stramonium* L.), koerapöönrohus (*Hyoscyamus niger* L.), skopoolias (*Scopolia carniolica*) jt

Atropiin (*Atropinum*) on kolmevalentse aminoalkoholi tropiini ja troopahappe ester. See looduslik alkaloid sisaldub L-isomeerina (*L-hyoscyaminum*)

## Kolinoblokaatorite jaotus

m-kolinoblokaatorid	n-kolinoblokaatorid	
	ganglioblokaatorid	perifeerse toimega müorelaksandid
<u>Alkaloidid:</u> atropiin homatropiin platüfulliin skopolamiin	<u>Kvaternaarsed ammooniumalused:</u> tetamoon heksametoon pentamiin dimekoliin kamfoon	<u>Antidepolarisaatorid:</u> tubokurariin alkuroon pankuroon kvalidiil dioksoon melliktin
<u>Sunteeilised ained:</u> pirensepiin benaktüsiin ipratroopium metuulatropiin tropitsamiid tsuklopentolaat butüülskopolamiin	<u>Tertsiaarsed amiinid:</u> nikotiin pempidiin temehhiin pahhükarpiin sfärofüsiin	<u>Depolarisaatorid:</u> dekametoon suksametoon

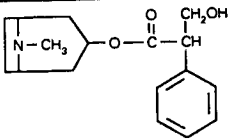
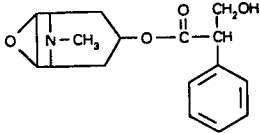
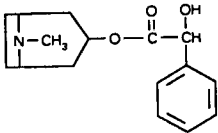
ogaõunas, koerapöörirohus, karumustika lehtedes, õites, viljas ja juurtes. Atropiin on optiliselt mitteaktiivne ratseemiline segu bioloogiliselt aktiivsest L-isomeerist ja väheaktiivsest D-isomeerist. L-hüostsüamiin on atropinist 2...2,5 korda aktiivsem. Alkaloidi isoleerimisel taimedest muutub osa L-hüostsüamiini D-isomeeriks, leelises keskkonnas on see protsess eriti kiire. Atropiinilahuste steriliseerimisel lisatakse soolhapet, saavutamaks pH 3,0...4,5.

Atropiini uitnäarvi ärritusefekte blokeeriva toime tegi O. Schmiedeberg Tartus kindlaks juba aastail 1869. 1872. Tema selgitas ka atropiini ja muskariini efektide antagonismi.

Atropiini kasutatakse meditsiinis sulfaadina (*Atropini sulfas*).

Skopolamiin (*Scopolaminum*) on aminoalkoholi skopiini ja troopahappe ester (tabel 3-16). Looduses on taimedes koos atropiiniga. Eriti rohkesti on skopolamiini koerapöörirohus (*Hyoscyamus niger*), ogaõunas ja skopoolias. Looduslikult esineb L-isomeerina (*L-hyoscinum*), skopolamiin on ratseemiline segu bioloogiliselt aktiivsest L-isomeerist ja väheaktiivsest D-isomeerist. Skopolamiini kasutatakse meditsiinis vesinikbromiidina (*Scopolamini hydrobromidum*).

## M-kolinoblokeeriva toimega alkaloidid

Nimetus	Struktuurvalem
Atropiin	
Skopolamiin	
Homatropiin	

Homatropiinvesinikbromiid (*Homatropini hydrobromidum*), poolsünteesiline mandelhape tropiiniestri vesinikbromiid

Platüfülliinvesiniktartraat (*Platyphyllini hydrotartras*). Platüfüllini leidub koos teiste alkaloididega korvõieliste sugukonda kuuluvates taimedes Isoleeriti Kaukaasias kasvavast laialehelisest ristirohust (*Senecio platyphyllus* D C). Keemiliselt kuulub heliotridaani (L-metuül-pürrolisidini) derivaatide hulka.

Kõik need M-kolinoblokaatorid erinevad oma farmakokineetika ja toime poolest üksteisest vähe. Etalonpreparaadiks on atropiin

Farmakokineetika. Atropiin imendub hästi kõigi manustamisviiside korral ja jaotub organismis ühtlaselt, tungib ka läbi hematoentsefaalbarjääri, kuigi ta kontsentratsioon ajukoos on väiksem kui teistes elundites ja vereplasmas. Atropiin hüdrolyüsib aeglaselt kudede karboksüüli esteraasi (atropiini esteraasi) toimel, osa atropiinist väljub neerude kaudu muutumatuks. Toime püsib kaua, eriti paikse manustamise korral (nt. silmas 2...3 ööpäeva). Ühekordse süsteemse manustamise järgselt elimineerub inimesel 1/3 annusest 12...14 tunniga. Süstekohal avaldab atropiin lokaalanesteetilist toimet.

Skopolamiin imendub suu kaudu sissevõtmisel atropiinist halvemini ja ebatäielikult. Elimineerub atropiinist kiiremini, mistõttu kõik ta toimed kestavad atropiini omadest lühemat aega. Organismis enamasti hüdrolyüsib, väike osa

eritub muutumatult neerude kaudu. Skopolamiin tungib, võrreldes atropiiniga, paremini läbi hematoentsefaalbarjääri.

Farmakodünaamika. Atropiin on tuupiline kolinoblokeeriv ühend, blokeerides kõik kolm retseptori alatüüpi  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ , afiinsemalt  $M_2$ ,  $M_3$ . Väikestes terapeutilistes annustes avaldab ta eelkõige perifeerset postganglionaarset M-kolinoblokeerivat toimet. Annuste suurendamisel lisandub tsentraalne ( $M_1$ ) sedatiivne toime kõrgemasse närvitalitlusesse. mälu ja õppimisvõime langus, mõttekäigu aeglustumine, katkendlikkus. Suurtes toksilistes annustes blokeerib atropiin ka perifeerseid N-kolinoretseptoreid vegetatiivsetes ganglionides, karotiidsinuses, neerupealiste kromafiinrakkudel jne

Et vegetatiivse närvisüsteemi kaudu reguleeritakse kogu vistseraalset talitlust, siis muudab selle blokaad parasümpaatilise süsteemi postganglionaarses osas kogu närvisüsteemi tasakaalu. Nii põhjustab atropiini poolt esilekutsutud parasümpaatilise süsteemi M-kolinoretseptorite blokaad sümpaatilise närvisüsteemi regulatsiooni ülekaalu

Atropiini toimemehhanism seisneb postsünaptilise membraani M-kolinoretseptorite atsetüülkoliini omaga konkureerivas blokaadis. Atropiin seob retseptori aktiivtsentrid, muutmata membraani potentsiaali (membraan jääb polariseerituks) Atropiin on retseptori suhtes väga afiinne, blokaad tugev ja kestev. Närviimpulsi toimel sünapsis vabanev atsetüülkoliin pole enam tavalistes kogustes võimeline retseptorisse toimima. Atropiini poolt põhjustatud blokaad on pöörduv ja lõpeb aine elimineerumisel organismist. Blokaadi on võimalik konkurentsi abil kõrvaldada atsetüülkoliini molekulide hulga suurendamisega postsünaptilisel membraanil. Näiteks koliini esteraasi inhibiitorid (fusostigmiin, neostigmiin), põhjustades atsetüülkoliini kuhjumise närvilõpmeal, kõrvaldavad atropiini farmakodünaamilise toime ja mürgistusnähud. Teised kolinomiitikumid pole retseptoril atropiiniga konkurentsivõimelised.

Atropiini farmakodünaamikas võib eristada järgmisi põhilisi aspekte.

1 Toime näärmetele ja silelihasele (põhiliselt  $M_1$ - ja  $M_3$ -retseptor). Atropiin avaldab juba väikestes kontsentratsioonides näärmete sekretsiooni pärssivat toimet. Pärsitakse pisara-, sülje-, mao- ja soolenäärmete sekretsioon. Suljenaärmeid innerveerivate *chorda tympani* kolinergetiliste kiudude ärritus, samuti kolinomimeetiliste ainete manustamine atropiini toime foonil ei suurenda sekretsiooni. Samal ajal suureneb sekretsioon sümpaatiliste adrenergiliste kiudude elektriärrituse tagajärjel. See atropiini toime avaldub subjektiivselt suukuivustundes. Atropiin pärssib maonõre sekretsiooni. Kuna mutsiini ja pepsiini sekretsiooni pärsitakse tugevamini kui soolhappe produktsiooni, ei avalda atropiin olulist haavandtõvevastast toimet. Pankrease sekretsiooni pärssib atropiin nõrgemini kui mao- ja soolenäärmete talitlust. Bronhiaalnäärmete sekretsiooni vähendamise ja bronhide lõõgastamisega soodustab atropiin välishingamist. Atropiin pärssib ka higi- ja pisaranäärmete sekretsiooni, ei mõjuta aga püma teket rinnanäärmetes

Enamikku silelihasselundeisse avaldab atropiin spasmolüütilist toimet. bronhidesse, söögitorusse, seedetrakti, sapi- ja pankreasejuhasse, kuseteedesse Atropiin pidurdab tugevalt seedetrakti peristaltikat, põhjustab kõhukinnisust, samuti kusepõie atooniat Soolepareeside, soolesulguse ja urineerimishäirete korral on atropiin vastunäidustatud.

**2 Toime vereringesse.** Kõrvaldades uitnärvilise pidurdava toime südamesse ( $M_2$ -retseptor), avaldab atropiin sumpaatilise närvisüsteemi toonuse prevaleerumise tõttu südamesse positiivset krono-, dromo- ja inotropset toimet. Atropiin põhjustab seega tahhükardiat, mida võib vaadelda ebasoovitava kõrvaltoimena, kuna see soodustab südamelihase kurnatust energiavarude kulutamise tagajärjel. Atropiini toime südamesse sõltub suurel määral parasumpaatilise närvisüsteemi funktsionaalsest seisundist Sümpatikotoonia korral (tahhükardia) on atropiini tahhükardiline toime tühine, parasümpatikotooniaga (bradükardia) isikul aga tekib atropiini manustamise järgselt tugev tahhükardia Viimasel juhul tõstab atropiin oluliselt arteriaalset rõhku, adrenalini produktsioon neerupealiste säsi-olluses jätkub. Üldiselt ei blokeeri atropiin terapeutilistes annustes (0,5...1 mg) uitnärvilise lõpmeid täielikult Totaalne parasumpaatiliste närvilõpmete (kõigi retseptori alatüüpide) blokaad saavutatakse annustega 3...4 mg

**3 Toime silma.** Atropiini farmakodünaamiline toime silma silelihaste toonusele on vastupidine M-kolinomimeetiliste ainete (fusostigmiin, pilokarpiin) toimele. Atropiin kutsub esile pupilli tugeva laienemise (müdriaasi) ja akommodatsioonilihase halvatus. Pupill ei reageeri enam valgusele, läät on lame (kaugnägevus). See on tingitud pupilli sfinkteri ja tsiliaarlihase halvatuses ning sumpaatiliste kiudude poolt innerveeritava väikerkesta radiaallihase kontraktsioonist Schlemmi kanali ja lümfipilude sulgusest väheneb vedeliku äravool eeskambrisse ja silma siserõhk tõuseb. Seetõttu on atropiin vastunäidustatud, eriti ohtlik isikuil, kes põevad glaukoomi või kel on kalduvus silma siserõhu tõusule Atropiini toime silma on lokaalse manustamise korral väga püsiv. Akommodatsioonilihase halvatus möödub 2. 3 päeva, müdriaas alles 6 .8 päeva pärast.

Skopolamiinil on müdriaatiline ja sekretsiooni pärssiv toime atropiini omast veidi tugevam, kuid vähem kestev. Silelihasselundite toonust alandab ta atropiinist nõrgemini, samuti on tahhükardiat põhjustav toime südamesse vähem väljendunud. Skopolamiini sedatiivne toime on atropiini omast tugevam.

Platüfüllumi toime on atropiini omast tunduvalt nõrgem ja lühemaajalisem (tabel 3-17), ta ei pärsi oluliselt näärmete sekretsiooni. Lisaks M-kolinoblokeerivale toimele on platüfüllunil otseselt silelihaskonna toonust langetav müotroopne toime.

**4. Toime kesknärvisüsteemi.** Ka terapeutilistes annustes tungib atropiin osaliselt kesknärvisüsteemi ja põhjustab tsentraalsete M-kolinoretseptorite blokaadi tõttu mitmeid efekte. Atropiin häirib kõrgemat närvitegevust: assotsiatsiooniprotsesside kulgu, mälu, kontsentratsioonivõimet. Häirib katseloomadel ja inimestel tingitud reflekside diferentseerimist jm., mida võib

M-kolinoblokaatorite farmakoloogilise toime võrdlus

Preparaat	Bronhhide ja seedetrakti lõõgastus	HCl sekretsiooni pärssimine	Sekretsiooni pärssiv toime	Müdrisatiline toime	Sedatiivne toime	Vestibulaarhäirete kõrvaldamine	Toime kestus
Atropiin	+++	+++	++++	+++	++	++	++++
Skopolamiin	++	++	++	+++	++++	++++	+++
Platüfülliin	+++	+++	+	++	+	++	++
Pirensepiin	++	++++	+++	+	+	+	++
Metatsiin	++++	+++	+++	++	-	-	+

Märkus: + + + + toime tugevuse aste, - toime puudumine

nimetada atropiini sedatiivseks toimeks Suuremates annustes (2...10 mg) põhjustab atropiin, halvates eelkõige kolinergilised pidurdusmehhanismid, motoorset erutust ja psüühilist segasust, areneb psühhoos oma tüüpiliste nähtudega; derealisatsiooni, hallutsinatsioonide, mõttekäigu häiretega (tabel 3-18). Selle toksilise toime suhtes on eakad inimesed eriti tundlikud. Atropiini poolt tekitatud psühhoosi saab kõrvaldada fusostigmiiniga, mis läbib hematoentsefaalbarjääri, mitte aga neostigmini või püridostigmiiniga, mis ajju ei tungi

Tabel 3-18

### Atropiini toimed sõltuvalt annusest

Annus	Toimed
0,5 mg	kerge suukuivus, higierituse pärssumine, vähene bradükardia
1,0 mg	väljendunud suukuivus, janu, kõhukinnisus, südametegevuse kiirenemine, pupilli suurenemine
2,0 mg	väljendunud tahhükardia, palpitatsioon, väljendunud suukuivus, müdriaas, lühinägevuse häire
5,0 mg	lisaks eeltoodule kõnehäired, neelamishäired, rahutus, adünaamia, peavalu, kuum ja kuiv nahk, limaskestad, meteorism, urineerimisraskus
10,0 mg ja enam	lisaks väga kiire ja nõrk pulss, taelik müdriaas, vikerkest varjunud, tugev nägemise häire, nahk punane, kuiv, kuum, laiguline, ataksia, rahutus, hallutsinatsioonid, deliirium, kooma

Atropiin avaldab toimet ekstrapüramidaalsüsteemi M-kolinoretseptoritesse neostriaatumis. Selle toime tõttu kõrvaldab ta spastilisuse ja vähendab treemorit. See toime leiab kasutamist Parkinsoni tõve e. värihalvatuse ravis.

Vahesel määral kõrvaldab atropiin ka vestibulaaraparaadi talitlushäireid kas operatsioonijärgselt või õhu- ja merehaiguse korral, avaldades mõõdukat oksendamisvastast toimet. Viimast soodustab ka see, et atropiin pärsib mao motoorikat. Skopolamiinil on tugevam vestibulaarhäireid kõrvaldav toime (tabel 3-17).

Skopolamiin blokeerib ajukoore, ka arhi- ja paleokorteksi ning üleneva retikulaarformatsiooni M-kolinoretseptorid, põhjustab motoorse ja psüühilise rahunemise. Skopolamiini psühhotroopset toimet uurisid Tartus möödunud sajandi 80 aastal põhjalikult psühhiaatrid A. Sohrt ning E. Kraepelin ning farmakoloog R. Kobert. Sellest ajast tuli ta trankvillisaatorina kasutusele psühhiaatriaklünikus Väikeste skopolamiinannuste korral rahunemise foonil säilivad tähelepanu, tajumine, mõtlemisvõime ja orientatsioon, kuigi suurtes annustes põhjustab ka skopolamiin lühiaegseid erutusseisundeid ja psühhootilisi

sümptomeid. Skopolamiin trunkvilliseerivates annustes ei mõjusta vegetatiivseid keskusi sellisel määral kui atropiin. Praegu on skopolamiin anksioluutikumina oma tähtsuse kaotanud, kuna praktikasse on tulnud mitmed uued trunkvillisaatorite rühmad, millel ei ole vegetatiivseid kõrvalnahte

**Toksilisus.** Suuremates annustes takistab atropiin impulsside ülekannet ka vegetatiivsetes ganglionides, avaldades seal N-kolinoblokeerivat toimet, oluliselt ei pärsi võõrlhase N-kolinoreaktiivseid süsteeme. Suurtes annustes põhjustab atropiin akommodatsioonihase halvatus (kaugnägevuse), kõhukinnisuse, urineerimistakistuse, peavalu, psüühilise erutuse, meeltesegaduse, 80 . 100 mg annused võivad 18 ..20 tunni jooksul põhjustada koomat ja surma hingamis-keskuse halvatus tagajärjel

Vaatamata mürgistuspildi raskusele on see hästi ravitav kolini esteraasi inhibiitoritega (füsostigmiiniga), mida manustatakse isegi veeni, seda tuleb teha korduvalt, kuni suurem osa atropiinist on elimineerunud

**Terapeutiline kasutamine.** Atropiin ja teised M-kolinoblokaatorid leiavad meditsiinis laialdast kasutamist. Neid manustatakse uldanesteesia eel sulje- ja bronhiaalnäärmete sekretsiooni pärssimiseks ning sudame reflektorse seisuse vältimiseks. Atropiini kasutatakse silelihaste spastiliste seisundite (soole-, sapi-, kuseteede jne.) koolikute korral. Lisaks spasmoluutilisele toimele potentseerib atropiin narkootiliste analgeetikumide (morfiini jt ) valuvaigistavat toimet.

Atropiini kasutatakse *n. vagus*'e üleärritusest tingitud bronhiaalastma hoo- gude kupeerimiseks. Atropiini toimet silmasse kasutatakse diagnostilisel ots- tarbel silma sisemuse visuaalseks uurimiseks, samuti ravi eesmärgil vikerkesta- põletiku jms. korral haigele silmale rahu võimaldamiseks.

Vähemal määral kasutatakse ka (eriti atropiini sisaldavaid karumustika galeenilisi preparaate) maospasmide ja haavandtõve, samuti Parkinsoni tõve ravis.

Oluline on atropiini kasutamine vastumürgina kolinomimeetiliste ainete mürgistuste korral. Atropiini ja M-kolinomimeetikumide antagonism on uhepoolne. atropiin tõrjub kolinomimeetikumid retseptoreist kergesti välja, hõivates selle kestvalt.

Skopolamiinil on samad kasutamisanidustused mis atropiinil. Suuremal määral leiab rakendamist skopolamiini tsentraalne, rahustav, antiparkinsonistlik ja õhuhäigusevastane toime.

Platüfüllini on kasutatud tema tugevama spasmoluutilise toime tõttu peami- selt soole-, sapiteede ja kuseteede spasmide lõõgastamiseks ja bronhiaalastma korral

## Sünteeetilised M-kolinoblokaatorid

Nüüdisajal on tuntud paljud sünteeetilised kolinoblokeeriva toimega ained. On täpselt selgitatud struktuuri ja toime seosed ning seetõttu saab, lahtudes aine keemilisest struktuurist, öelda, kas tegemist on M- või N-kolinoblokeeriva ning perifeerset või tsentraalset toimet omava ainega.

Sünteeetiliste M-kolinoblokaatorite suure rühma moodustavad dialküülamino-

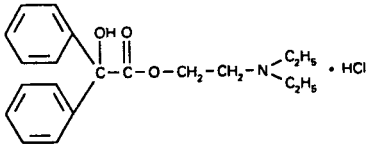
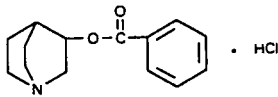
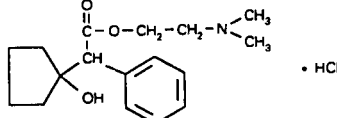
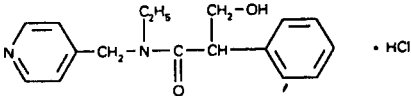
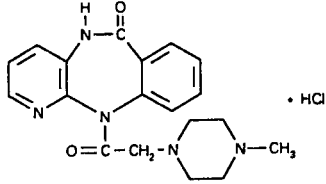
alkoholide ja difenüülatsetaadi või dikarboksüülhapete estrid. Neil ühenditel on peale perifeerse ja tsentraalse M-kolinoblokeeriva toime ka spasmolüütiline, lokaalanesteetiline jt. toimeid. Kolmevalentse lämmastikuga ühenditest on tüüpiline benaktüsiin (amisüül), mis omal ajal leidis rakendust anksiolüütikumina ja ka anesteesia premedikatsioonis.

Farmakokineetika ja farmakodunaamika. Benaktüsiin e. amisüül (*Benacty-zini hydrochloridum*), bensoklidiin e. oksüliidiin (*Benzoclidini hydrochloridum*), tsüklopentolaat (*Cyclopentolati hydrochloridum*), tropikamiid (*Tropicamidum*), pirensepiin (*Pirenzepini hydrochloridum*) (tabel 3-19).

Benaktüsiin ja bensoklidiin läbivad hästi hematoentsefaalbarjääri, neid on numetatud ka tsentraalseteks kolinoblokaatoriteks. Organismis nad lammutuvad osaliselt koeesteraaside toimel. Peale perifeerse M-kolinoblokeeriva (nagu

Tabel 3-19

### Sünteesilised (tertsiaarsed) M-kolinoblokaatorid

Nimetus	Struktuurivalem
Benaktüsiin (amisüül)	
Bensoklidiin (oksulidiin)	
Tsüklopentolaat	
Tropikamiid	
Pirensepiin	

atropiin) toime avaldavad nad tugevat tsentraalset sedatiivset efekti, mis väljendub kõrgema närvitegevuse pärssimises ja EEG sünkronisatsioonis. Benaktüsiin ja bensoklidin pikendavad ja tugevdavad ka unutite, üldanesteetikumide ja analgeetikumide toimet. Seetõttu on neid kasutatud anesthesioloogias premedikatsiooniks. Nende perifeerne ja tsentraalne M-kolinoblokeeriv toime avaldavad koos soodsat terapeutilist efekti mõnede neurogeense genesiga seedetraktihaiguste korral.

Suurtes annustes põhjustavad nad atropiini puhusega sarnase psühhootilise kliinilise pildi.

Heterotsüklilised sünteetilised kolinoblokaatorid tsüklopentolaat, tropikaamid, ka homatropiin leiavad põhirakendust mudriaatikumina silmahaiguste praktikas. Nende toime on üldjuhul atropiini omast lühem, paremini juhitav (tabel 3-20). Kvaternaarsest lämmastikku sisaldavate kolinoblokaatorite imendumine silma limaskestalt on puudulik ja pole selleks kasutatavad.

Pirensepiin läbib halvasti hematoentsefaalbarjääri, blokeerib perifeerses vegetatiivses närvisüsteemis valikuliselt  $M_1$ -kolinoretseptorid, pärsib maonäärmete soolhappe sekretsiooni. Põhiline pirensepiini kasutus ongi seotud haavand-tõvega ja mao ülihappesussündroomiga. Muud näidustusi pirensepiinil pole.

Nende ainete toksilised toimed on suuresti atropiini taolised, kaasa arvatud tsentraalne sedatiivne ja psühhootiline toime. Antagonistideks on kolini esteraasi inhibitorid (fusostigmiin).

Olulisem tähtsus sünteetiliste M-kolinoblokaatorite seas on struktuuris kvaternaarsest lämmastiku aatomit sisaldavad ühendid, millel on valikulisem perifeerne toime ilma tsentraalsete toksiliste efektideta.

Metatsiin (*Methacini iodidum*), ipratroopium e atrovent (*Ipratropii bromidum*), metüülskopolamiin (*Methylscopolamini bromidum*), metanteliin (*Methanthelini bromidum*), metüül-atropiin (*Methylatropinum*), butüülskopolamiin e buskopaan (*Butylscopolamini bromidum*) (tabel 3-21).

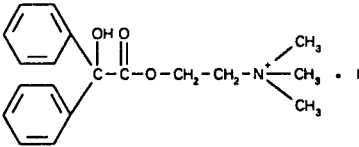
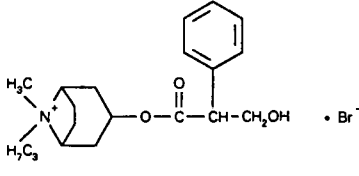
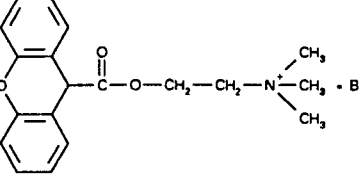
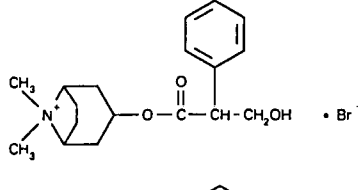
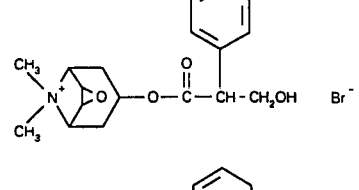
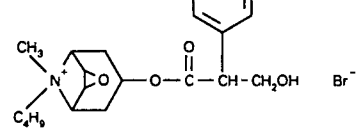
Farmakokineetika ja farmakodünaamika. Ained kuuluvad perifeerse toimega M-kolinoblokaatorite rühma. Enteraalselt ei kasutata, kuna seedetraktist imenduvad puudulikult. Nad ei läbi struktuuris oleva kvaternaarse lämmastiku tõttu ka hematoentsefaalbarjääri ja avaldavad seetõttu valikuliselt ainult perifeerset M-kolinoblokeerivat toimet. Metatsiin, metüül-atropiin, ipratroopium jt. toimivad M-kolinoretseptoreisse atropiinist tugevamini, väiksemas kontsentratsioonis. Näiteks pärsivad metatsiin, metanteliin, ipratroopium jt. tugevalt bronhiaal- ja seedenäärmete sekretsiooni, lõõgastavad bronhe, söögitoru ja seedetrakti silelihaseid. Metatsiini jt. kvaternaarse M-kolinoblokaatorite mudriaatiline toime on atropiini omast siiski nõrgem, kuna ei läbi hematooftalmilist barjääri (tabel 3-20).

Terapeutiline kasutamine. Metatsiini, metüül- ja butüülskopolamiini jt. kasutatakse silelihaselundite spasmi korral, eriti bronhidis, mao, kaksteistsõrmiku ja peensoole düsfunktsiooni ja põletiku korral. Kasutatakse ka inhalatsiooni teel bronhiaalastma hoogude korral. Samuti leiavad nad rakendust

M-kolinoblokaatorite võrdlev müdriaatiline ja tsüklopleegiline toime silma

Ravim	Lahuse %	Müdraas		Akommodatsioonihälvatus
		maksimaalne minutites	taastumine päevades	
Atropinsulfaat	1,0	30-40	7-10	6-12
Skopolamiinbromiid	0,5	20-30	3-7	3-7
Homatropiinbromiid	1,0(0,5)	40-60	1-3	1-3
Tropikamid	0,5-1,0	20-40	1/4	<1/4
Tsükloplegilaat	0,5-1,0	30-60	1	1/4-1

## Sünteeilised (kvaternaarsed) M-kolinoblokaatorid

Nimetus	Struktuurivalem
Metatsiin	
Ipratropium	
Metanteliin	
Metüülatropiin	
Metüülskopolamiin	
Butüülskopolamiin	

haavandtõve ravis, kuigi valikulisem pirensepiin on nad sealt välja tõrjunud. Spasmolüütilise toime tõttu on nad samuti tõhusad neeru- ja maksakoolikute korral, koos analgeetikumidega. Kasutatakse ka üldanesteesia premedikatsiooniks bronhiaalsekretsiooni ja spasmi profülaktikaks. Suurtes annustes võivad ka kvaternaarsed M-kolinoblokaatorid põhjustada akommodatsioonihäiret ja silma siserõhu tõusu. Suurtes annustes võivad metatsiin, ipratroopium ja metanteliin avaldada peale perifeerse M-kolinoblokeeriva veel N-kolinoblokeerivat toimet vegetatiivsetesse ganglionidesse. Ganglionäärse ja postganglionäärse blokaadi tõttu tugevneb spasmolüütiline toime seedetrakti ning hingamisteede silelihastes. Ganglioblokeeriva toime tõttu võivad alandada arteriaalset rõhku.

### 3.3.2. N-kolinoblokaatorid

N-kolinoblokaatorid jagunevad keemiliselt struktuurilt, toimemehhanismilt ja -lokalisatsioonilt mitmesse rühma. Lähtudes toime eelislokalisatsioonist jagunevad N-kolinoblokaatorid aineiks, mis blokeerivad erutuse ülekande vegetatiivsetes ganglionides (ganglioblokaatorid e. -lüütikumid), ja aineiks, mis blokeerivad impulsside ülemineku motoorse närvi lõpmelt võõtlihasele. Viimaseid nimetatakse perifeerseteks müorelaksantideks e. kuraaretaolisteks aineteks. Praegusaial tuntakse suurt hulka ganglioblokaatoreid ja müorelaksante. Põhiline osa neist on kvaternaarsed, eriti bis-kvaternaarsed ammooniumühendid – ained, mis sisaldavad molekulis N-kolinoblokeerivaks toimeks vajalikku kahte kvaternaarseid lämmastikuaatomi:  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_n - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ . Uhe või kahe kvaternaarse lämmastikuaatomi olemasolu struktuuris välistab nende tungimise ajju ja tsentraalse toime.

Ganglioblokaatorite struktuuris on kvaternaarseid lämmastikuaatomite vahemaaugus 0,7...0,8 nm, mis vastab 5–6 süsinikuaatomile (heksametoonium, tetrametüülammoonium, pentamiin, dikoliin, dimekoliin). Metüleenrühmade arvu vähendamine või suurendamine nõrgendab ganglioblokeerivat, nende arvu suurendamine tugevdab müorelakseerivat toimet.

Perifeersetel müorelaksantidel on kvaternaarseid lämmastikuaatomite vahemaaugus poole suurem, ligikaudu 1,5–1,6 nm, mis võrdub 10 süsinikuaatomiga. Selline lämmastikuaatomite distants on tüüpilisel müorelaksantide esindajal alkaloid D-tubokurariinil, samuti diplatsiinil, dekametooniumil, suksinüülkoliinil jt.

Kvaternaarse lämmastiku sisseviimisega mitmesugustesse aromaatssetesse tuumadesse või heterotsüklistesse (piperidiin, purrolidiin, isokoliin jne.) saadakse tugevate ganglioblokeerivate (dikoliin) või müorelakseerivate (D-tubokurariin, dioksoon, truksikuurium) omadustega ühendid. Lämmastiku metüülrühmade asendamine etüül-, propüül- ja butüülrühmadega tugevdab ganglioblokeerivat ja kuraaretaolist toimet, vähendades toimet M-kolinoreaktiivsetele süsteemidele. Kahe tertsiäärse või kvaternaarse lämmastikuaatomi vahel ei pruugi olla ainult süsinikuaatomid (metüleenrühmad), vaid ka üksikud hapniku, lämmastiku või väävliaatomid, mis toime tugevust oluliselt ei mõjuta.

## Ganglioblokaatorid

H H Dale tõestas 1904 ja 1915. a., et tetraetüülammooniumi ganglioblokeeriv toime, erinevalt nikotiinist, avaldub ilma eelneva stimulatsioonifaasita. Preparaat võeti meditsiinis kasutusele alles 30 aastat hiljem ja see osutus tõhusaks hüpertooniatõve ravis, pannes aluse intensiivsele uute ainete otsingule selles rühmas. Praegu on teada kümneid mõjusaid ühendeid. Peale tüüpiliste ganglioblokaatorite avaldavad seda toimet veel novokain ja magneesiumioonid, mis pärsvivad atsetüülkoliini väljumist presünaptilisest struktuurist, samuti üldanesteetikumid (eeter, barbituraadid) suurtes annustes. Ka koliini esteraasi inhibitorid põhjustavad atsetüülkoliini kuhjumise tõttu püsiva depolarisatsiooni tüüpi ganglioblokaadi.

Tüüpilised ganglioblokaatorid konkureerivad atsetüülkoliiniga postsünaptilistel retseptoritel, tõrjudes viimase välja. Ganglioblokaatoril puudub toime presünaptilisesse membraani.

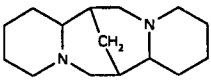
**Heksameton** (*Hexamethonii dibromidum*), **asameton** e **pentamiin** (*Azamethonii dibromidum*), **dimekoliin** (*Dimecolini diiodidum*),

**Pahhükarpiin** (*Pachycarpini hydroiodidum*), taimes *Sophora pachycarpa* C.A.M. leiduv alkaloid. Pahhükarpiin esineb ka termopsises jt. taimedes.

Farmakokineetika. Heksameton ja asameton on biskvaternaarsed lämmastikuühendid, imenduvad seedetraktist halvasti, enteraalselt ei kasutata. Nahalusest koest ja lihastest imenduvad kiiresti ja täielikult, ekstratsellulaarses ruumis jaotuvad ühtlaselt, väike osa lammutub, suurem osa väljub küllalt kiiresti (50% tunni jooksul) muutumatult neerude kaudu. Hematoentsefaal- ja platsentaar-

Tabel 3-22

### Ganglioblokaatorid

Nimetus	Struktuurvalem
Heksameton	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}^+ \text{-(CH}_2\text{)}_6 \text{-N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \cdot 2\text{Br}^-$
Asameton (pentamiin)	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}^+ \text{-CH}_2 \text{-CH}_2 \text{-N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{-CH}_2 \text{-CH}_2 \text{-N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \cdot 2\text{Br}^-$
Dimekoliin	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{-O-CH}_2 \text{-CH}_2 \text{-N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$
Pahhükarpiin	 $\cdot \text{HI}$

barjääri läbivad halvasti, neil puudub märkimisväärne tsentraalne toime ka suurte annuste korral.

Paahükarpin, sisaldades kolmevalentse lämmastiku, imendub hästi ka enteraalsel manustamisel. Suhteliselt aeglasema eliminatsiooni tõttu püsib toime kauem kui biskvaternaarsetel lämmastikuühenditel.

Farmakodünaamika. Toimemehhanismilt on ganglioblokaatorid nii depolarisaatorid kui antidepolarisaatorid. Mõlema mehhanismi puhul on tegemist konkureerimisega mediaator atsetüülkoliiniga postsünaptilise membraani N-kolinoretseptoreil. Suur osa ganglioblokaatoreid, konkureerides atsetüülkoliiniga ja tõrjudes viimase retseptoreilt välja, ei muuda postsünaptilise membraani potentsiaali. Atsetüülkoliini depolariseeriv efekt on takistatud ja sellist toimemehhanismi nimetatakse antidepolariseerivaks. Heksametooni jt. ganglioblokaatorite toime on mõnel määral kõrvaldatav atsetüülkoliini esteraasi inhibiitori neostigmiiniga, mille toimel atsetüülkoliini molekulide suurem hulk tõrjub retseptoreilt blokaatori välja. Ganglioblokaatorid pärsivad esmalt vegetatiivsete ganglionide, seejärel neerupealiste kromafiinkoe ja karotiidsunuse N-kolinoretseptorid. Ainult suuremates annustes avaldavad nad mõõdukat blokeerivat toimet vöötlihaste N-kolinoretseptoritesse (müorelakeeriv efekt).

Ganglionide blokaadi tõttu väheneb näärmete sekretsioon kogu seedetrakti ulatuses. Väheneb ka pisara-, higi- ja limanaärmete sekretsioon. Silelihaselundite toonus nõrgeneb: ganglioblokaatorite foonil väheneb toniseeriv parasümpaatiline impulsatsioon bronhide, mao, soole, kusepöie jne. silelihaskonnale. Seega põhjustavad ganglioblokaatorid bronhide laienemise, seedetrakti peristaltika aeglustumise, kõhukinnisuse jne.

Sümpaatiliste ganglionide blokaadi tagajärjel laienevad veresooned, ka nahaveresooned, vererõhk langeb oluliselt.

Ganglioblokaatorid tekitavad ka akommodatsioonihäire, pärssides sümpaatilise ja parasümpaatilise impulsatsiooni silma silelihastele.

Kõigi ganglioblokaatorite kasutamisel emaka silelihastoonus suureneb. Mehhanism pole päris selge, võimalik, et osaliselt on see seotud emaka vabastamisega vegetatiivsete keskuste pärssiva mõju alt. Ganglioblokaatorid on sellise toime tõttu raseduse ajal absoluutselt vastunäidustatud.

Toksilisus. Ka ganglioblokaatorite tavalise raviotstarbelise kasutamise korral esineb palju kõrvaltoimeid, mis on tingitud normaalse neuroregulatsiooni häireist. Võimalikud on kollaps, akommodatsioonihalvatus, kuivustunne suus, kõhukinnisus, urineerimishäired, meestel suguvõime vähenemine, jne. Ganglioblokaatorite kasutamine raseduse korral põhjustab aborte ja enneaegset sünitust.

Toksilise toime, eriti eluohtliku hüpotoonia kõrvaldamiseks on vaja rakendada adrenomimeetikume.

Terapeutiline kasutamine. Ganglioblokaatoreid kasutati varem hüpertoonia-tõve ja hüpertoniliste kriiside ravis. Arteriaalset rõhku alandavat toimet on kasutatud ka aju- ja kopsuturse profülaktikas ning ravis (vere ümberjaotumine alumistesse kehaosadesse).

Seedetrakti mootorikat ja sekretsiooni pärssiv toime on leidnud kasutamist mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandtõve ravis Ganglioblokaatorid kõrvaldavad soolekoolikud, eriti spastiliste koliitide korral.

Ganglioblokaatoreid võib kasutada sünnitustegevuse stimulatsiooniks ja günekoloogias emakat toniseerivate vahenditena. Praeguseks on ganglioblokaatorite terapeutiline tähtsus oluliselt vähenenud, põhjuseks paljud kõrvaltoimed kestvama ravi korral.

## Perifeersed müorelaksandid

Perifeersed müorelaksandid blokeerivad ülekande somaatilistelt (mootorsetelt) närvidelt vöötlihastele, s.t. blokeerivad taatele alluvates skeetülihastes närvilõpmeal paiknevad N-kolinoretseptorid. Muud organismi funktsioonid säiluvad, surm saabub hingamislhaste halvatusel tagajärjel. Kui teha kunstlikku hingamist, siis müorelaksandid (e kuraaretaolised ained) terapeutilistes annustes ei avalda organismile kahjustavat toimet. Neid kasutatakse kirurgias, et sooritada operatsioone juhitava hingamisega üldanesteesias, täieliku lihaskõõgastuse tingimustes.

Müorelaksantide klassikaliseks esindajaks on noolemürk kuraare, Lõuna-Ameerika *Strychnos*'e lükidest (*Strychnos toxifera*, *Chondrodendron tomentosum*) saadav alkaloidide segu.

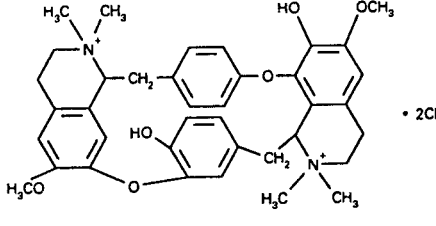
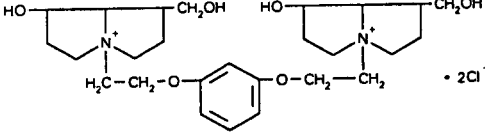
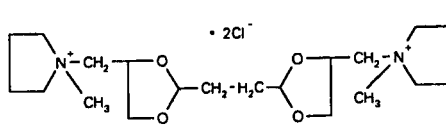
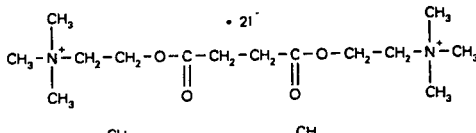
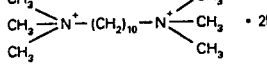
Kuraarega määrati nooleotsad ja mürginooli kasutati nii sõjas kui jahipidamisel. Tabatud jahisaak on söödav, sest seedetraktist kuraare ei imendu. Peale põhilise alkaloidi D-tubokurariini on kuraares (puu koore kuivatatud mahlas) veel rida teisi alkaloidide. Esimesed andmed kuraare kasutamisest tõi Kolumbus Euroopasse juba 1499. a., kuid toime jäi kauaks saladusse. Alles 19. sajandil, kui kuraaret toodi Euroopasse rohkem, alustati uuringuid. C. Bernard (näitas 1844. ja 1851. a. eksperimentaalselt, et kuraare pärssib erutuse ülekannet mootorselt närvilt lihasele, ilma et lihase või närvi erutatavus väheneks).

Sajandivahetusel eraldas R. Boehm kuraarest rea alkaloidide, kuriine ja kurariine. 1920. a. kirjeldas ta tubokurariini, protokurariini ja kurariini nime all aineid, millel olid kvaternaarsele ammoniumaluste omadused ja mis blokeerisid valikuliselt närvilihase-ülekande. H. King isoleeris alkaloidi D-tubokurariini ja 1943. a. selgitati selle struktuur. Juba 1942. a. näitasid Kanada anestesioloogid H. R. Griffiths ja G. E. Johnson, et tubokurariiniga on võimalik teha kestvaid juhitava hingamisega operatsioone pindmises üldanesteesias. Nii algas 20. sajandi neljakümnendail aastail laialdane D-tubokurariini kasutamine anestesioloogias. Peale struktuuri ja toime seose selgitamist sünteesiti palju uusi müorelaksante (tabel 3-23).

Kõige tugevamat kuraaretaolist müorelaksantide toimet avaldavad biskvaternaarsed ammoniumalused, mille molekulis on kaks kvaternaarsele lämmastikku 1,5 nm kaugusel teineteisest, mis võrdub 10..12 süsinikuaatomiga. Tüüpiline on dekametooni valem (tabel 3-23)

Perifeersed müorelaksandid jaotatakse vastavalt nende molekulaarsele

## Perifeersed müorelaksandid

Nimetus	Struktuurvalem
Tubokurariin	
Diplatsiin	
Dioksoon	
Suktsameton (suktsinüülkoliin, ditüliin)	
Dekameton	

toimemehhanismile kahte rühma: antidepolariseeriva ja depolariseeriva toimega müorelaksandid.

Antidepolariseeriva toimemehhanismiga ained on: tubokurariin (*Tubocurariini dichloridum*), diplatsiin (*Diplacini dichloridum*), dioksoon (*Dioxoni dichloridum*), pankuroon (*Pancuronii bromidum*), alkuroon (*Alcuronii chloridum*)

Depolariseeriva toimemehhanismiga ained on: dekameton (*Decamethonium*); suktsinüülkoliin e suktsameton (*Succinylcholini diiodidum*) (tabel 3-23).

**Farmakokineetika.** Kvaternaarsed ammooniumalused imenduvad seeditraktust halvasti, tertsiaarsed paremini, kuid viimaseid ei kasutata nende tsentraalse krampe põhjustava toime tõttu Müorelaksante kasutatakse täpsemaks annustamiseks veeni süstituna. Tubokurariini toime saabub veeni süstimise korral

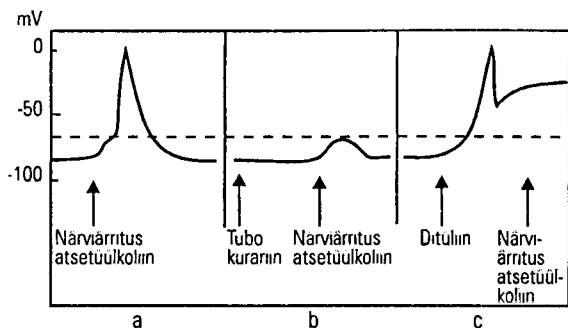
2.5 minuti pärast ja möödub umbes 30 minuti jooksul. Ainult väike osa manustatud tubokurariinist lammutub maksas.

Suksametoon koosneb kahest atsetüülkoliini molekulist ja estrina allub esteraaside (karboksüüli esteraasi) lagundavale toimele. Ka tema imendub biskvaternaarse ammooniumalusena seedetraktist väga halvasti, põhiliselt seal lagunedes. Veeni manustamisel saabub toime kiiresti, kuid ühendi kiire hüdrolyüsi tõttu möödub ka see mõne minuti jooksul. See võimaldab kasutada suksametooni lühiaegseks paraluüsiks.

Kvaternaarsed ammooniumalused ei tungi läbi hematoentsefaalbarjääri, ajuvatsakestesse või ajukoosse manustatuna avaldavad kuraaretaolised ained tugevat krampe tekitavat toimet, mis on aju N-kolinoretseptorite blokaadi tagajärg.

Farmakodünaamika. Antidepolariseeriva toimega müorelaksandid pärsvivad närvi-lihase-ulekannet, konkureerides atsetüülkoliiniga postsünaptilise membraani N-kolinoretseptoreil, takistades membraani depolarisatsiooni atsetüülkoliini poolt. Motoorsete närvide lõpmetel atsetüülkoliini vabanemine jätkub, kuid see ei muuda kuraaretaoliste ainete foonil lõpp-plaadi rahulolekupotentsiaali e. polariseeritust (joon. 3-14). Need ained väldivad lihaskontraktsiooni vastusena närviärritusele ja ka atsetüülkoliini manustamisele. Et retseptorite blokaad konkureerib atsetüülkoliinipuhusega, seda näitab kolimi esteraasi inhibiitorite ja tubokurariini antagonism. Atsetüülkoliini molekulide hulga suurendamine postsünaptilisel membraanil fusostigmiiniga või neostigmiiniga tõrjub blokaatori välja ja impulsiülekanne taastub

Kui antidepolariseeriva toimega müorelaksandid (tubokurariin) takistavad mediaator atsetüülkoliini depolariseerivat toimet postsünaptilisel membraanil, siis depolariseeriva toimega ained (suksametoon) kutsuvad ise atsetüülkoliini taoliselt esile membraani depolarisatsiooni (joon 3-14). Seega konkureerivad ka depolarisaatorid atsetüülkoliiniga, vallutades motoorse närvi lõpmeal



Joon. 3-14. Kuraaretaoliste ainete toime lihaseraku potentsiaalil: a – normaalne aktsioonipotentsiaal närviärrituse või atsetüülkoliini toimele; b – tubokurariini foonil aktsioonipotentsiaali ei teki; c – suksametooni foonil tekib püsiv depolarisatsioon.

postsünaptilise membraani N-kolinoretseptorid. Siin eelneb halvatusel depolarisatsioonist tingitud lihaskiudude kontraktsioon (lihasefibrillatsioon). Erinevalt atsetüülkoliini tekitatud lühiaegsest depolarisatsioonist jääb suksametooni tekitatud depolarisatsioon püsima ja see põhjustabki halvatus: järgnevad närviimpulsid leiavad eest depolariseeritud membraani ning vabanev mediaator atsetüülkoliin ei saa avaldada tavalist närviimpulsi ülekandeks vajalikku depolariseerivat efekti. Atsetüülkoliini molekulide arvu suurenemine koliini esteraasi inhibiitorite (neostigmiini) foonil tugevdab ja pikendab suksametooni toimet.

Väiksemates annustes manustatud tubokurariini blokeeriv toime piirdub ainult skeletilihaste N-kolinoretseptivsete süsteemidega. Võõrlihaste väljalülitamise järjekord ajalisel ja tubokurariini kontsentratsiooni suurenedes on järgmine: silmamuna ligutajad ja miimilised lihased, seejärel kaela ja keele lihased, üla- ja alajäsemete lihased, kehatüve, roietevahelised lihased ja lõpuks vahelihas, hingamine lakkab. Nende lihasrühmade tundlikkuse erinevus on väike ja kuraarepreparaatide kasutamisel tuleb alati olla valmis hingamise täieliku seisaku võimalikkuseks. Ained, mis vähendavad atsetüülkoliini vabanemist presünaptilisest struktuurist (üldanesteetikumid, prokaiin), potentsseerivad tubokurariini poolt põhjustatud neuromuskulaarse ülekande blokaadi.

Võõrlihaskonna halvatus põhjustavatest annustest mitu korda suuremad tubokurariini annused blokeerivad ka vegetatiivsete ganglionide N-kolinoretseptorid. Veel suuremates annustes blokeerib ta neerulealiste säsiolluse ja karotiidsiinuse N-kolinoretseptorid.

Tubokurariin vabastab kudetest histamiini. Nahasse süstituna tekitab ta punetuse ja kubla. Tubokurariin soodustab vabanenud histamiini kaudu mao-sekretsiooni. Tubokurariini toimel lihastest vabanenud histamiin võib põhjustada katseloomadel vaskulaarse šoki, bronhospasmi ja ka kliinilisel kasutamisel samu ebasoovitavaid kõrvaltoimeid. Teistel müorelaksantidel see toime puudub.

**Toksilisus.** Kuraaretaoliste ainete terapeutiline laius on väike. Jäsemete ja kõhu lihaste lõõgastamiseks vajalikud annused halvavad ka hingamise. Läviannuste korral möödub kuraare halvav toime hingamislihastesse kiiresti ja kunstliku hingamisega on võimalik lämbumist vältida. Kunstliku hingamise korral taluvad katseloomad ilma näilise kahjustuseta 15.. 25-kordseid spontaanset hingamist halvavaid annuseid, kuigi siis ilmneb ka ganglioblokeeriv efekt.

Kui antidepolariseeriva toimemehhanismiga kuraaretaoliste ainete kasutamise korral spontaanne hingamine ei taastu täielikult, on võimalik antagonistlikult koliini esteraasi inhibiitoritega haige dekurariseerida. Nendest kasutatakse kuraare antagonistina neostigmiini, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri ega ole seega kesknärvisüsteemile toksiline. Enne proseriini manustamist süstitakse 0,5...1 mg atropiini, et blokeerida M-kolinoretseptorid.

Vastumürke suksametooni üleannustamise korral ei ole. Kestva kunstliku hingamisega on võimalik oodata, kuni ta elimineerub. Eliminatsiooni kiirendamist soodustab värske vere ülekannet või verevahetus.

Terapeutiline kasutamine. Alates 1940. aastate keskpaigast on kuraaretaolised ained müorelaksantidena leidnud laialdase rakenduse anestezioloogias operatsioonide (eriti rindkere ja kõhuõõne piirkonnas) tegemiseks koos üldanesteesiaga ja juhitava hingamisega. See väldib sügava üldanesteesia toksilisi komplikatsioone. Samuti kasutatakse tubokurariini teetanuse, strühniimürgistuse ja epileptilise seisundi ravimiseks kunstliku hingamise ja pindmise üldanesteesia tingimustes. Lihaste lõõgastamine tubokurariiniga või suktsa-metooniga kergendab luksatsioonide ja luumurdude paigaldamist.

### 3.4. Adrenomimeetilised ained

R. P. Ahlquisti (1948, 1956) tööde tulemusena õnnestus jaotada adreno-retseptorid vähemalt kahte põhirühma  $\alpha$ - ja  $\beta$ -adrenoretseptoriteks. Neil on erisugune lokalisatsioon (tihedus) ja erinev funktsionaalne ülesanne elundeis ja elundisüsteemides. Praegu jaotatakse  $\alpha$ - ja  $\beta$ -retseptorid omakorda alatüüpidesse:  $\alpha_1$ - ja  $\alpha_2$ - ning  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -retseptoriteks.  $\alpha_1$ -retseptorid on postsünaptilisel membraanil,  $\alpha_2$ -retseptorid presünaptilisel membraanil ja närvikontaktita silelihasrakkudel.  $\beta$ -adrenoretseptorite jaotus ja stimulatsiooniefektid on toodud tabelis 3-24. Mediaatoriks on kõigis adrenoretseptoreis noradrenaliin. Sümpaatilise närvisüsteemi postganglionaares neuronis on noradrenaliini komediaatoriks ATP ja neuropeptiid Y (NPY). Noradrenaliini, ATP ja NPY vabanemist on reguleerivad aksoni lõpmetel asuvad presünaptilised retseptorid. Kui noradrenaliini manustada veeni, kutsub ta esile ainult  $\alpha$ -adrenomimeetilised efektid. See on seletatav sellega, et  $\beta$ -retseptoreid sisaldavate sunapside membraane läbib eksogeenselt manustatud noradrenaliin halvasti. Noradrenaliin on farmakoloogiliselt tüüpiline  $\alpha$ -adrenomimeetiline aine. Tüüpiline  $\beta$ -adrenomimeetiline aine on isoprenaliin (isadriin, isopropülnoradrenaliin), millel puudub toime  $\alpha$ -adrenoretseptoreisse. Hormoon adrenaliin, manustatuna parenteraalselt, avaldab toimet nii  $\alpha$ - kui ka  $\beta$ -adrenoretseptoreisse. Kui näiteks blokeerida  $\alpha$ -adrenoreaktiivsed süsteemid  $\alpha$ -adrenoblokaatori fentolamiiniga, siis avaldab adrenaliin ainult  $\beta$ -adrenomimeetilist toimet, langetades vererõhku.

$\alpha_1$ -adrenoretseptorite stimulatsioon põhjustab tavaliselt funktsiooni stimulatsiooni (veresooned ahenevad, emakas kontraheerub, sfinkterite ja vikerkesta radiaallihase toonus tõuseb jne).  $\alpha_2$ -adrenoretseptorid, paiknedes presünaptiliselt, pärsivad noradrenaliini vabanemist ja soodustavad sümpatoluüsi, vererõhu langust.

$\beta_2$ -adrenoretseptorite stimulatsioon põhjustab peamiste silelihaselundite (veresooned, bronhid, seedetrakt, kusepõis, emakas, tsiliaarlihas jne) toonuse languse, kuid glükolüüsi aktiveerimist (tabel 3-24). Südametegevuses ning lipiidi-ainevahetuses põhjustab  $\beta_1$ -retseptorite stimulatsioon aktiveerimist.

Segatüüpi adrenomimeetiliste ainete (adrenaliini) toime elundite talitlusele sõltub suurel määral sellest, millised adrenoretseptorid elundis prevaleeruvad.

Adrenoretseptorite jaotumine elundeis ja nende funktsionaalne ülesanne

Elund, kude	Funktsionaalne ülesanne			Retseptorite esinemine
	$\alpha_1$ -adrenoretseptorid	$\alpha_2$ -adrenoretseptorid	$\beta$ -adrenoretseptorid	
1	2	3	4	5
<u>Veresoone</u> toonuse retseptorite tihedus	suureneb naha ja limaskestade > neeru- de > kõhuõõneelundite > vööt- lihaste > kopsude > koronaar- veresoone > ajuveresoone	väheneb	väheneb vöötlihaste > koronaar- veresoone > kopsu > kõhu- õõneelundite > aju > naha ja limaskestade veresoone	olenevalt veresoontest $\alpha_1, \alpha_2$ $\beta_2 > \beta_1$
<u>Süda</u> löögijõudlus löögisagedus erutusjuhtvus	ei muutu ei muutu ei muutu	ei muutu	suureneb suureneb kiireneb	$\beta_1$ $\beta_1$ $\beta_1$
<u>Bronhid</u> toonuse	ei muutu	väheneb	väheneb	$\beta_2 (\alpha_2)$
<u>Seedetrakt</u> peristaltika ja toonuse	ei muutu	väheneb	väheneb	$\beta_1, \beta_2$ , ( $\alpha_1$ ) ja $\alpha_2$
sfinkterite ja põrnakapsli toonuse	suureneb	väheneb	ei muutu	$\alpha_1$ ja ( $\alpha_2$ )

Elund, kude	Funktsionaalne ülesanne				Retseptorite esinemine
	$\alpha_1$ -adrenoretseptorid	$\alpha_2$ -adrenoretseptorid	$\beta$ -adrenoretseptorid		
1	2	3	4	5	
Kusepõis detruusori toonus	ei muutu	väheneb	väheneb		$\beta_2$ ( $\alpha$ )
sfinkterite, kusejuhade toonus	suureneb	väheneb	ei muutu		$\alpha_1$ ( $\beta$ )
Silm vikerkesta radiaal- lihase toonus	suureneb		ei muutu		$\alpha_1$ ( $\beta$ )
Tsiliaarlihas	ei muutu		lõogastub		$\beta_2$
Emaka toonus	ei muutu	väheneb	väheneb		$\beta_2$
Maks, lihased	suurenemine		suurenemine		$\beta_2$
glükogenoluus			suurenemine		$\beta_1$
lipoluus	ei muutu		suurenemine		$\beta_1$

Puhta toimega  $\alpha_1$ - ja  $\alpha_2$ - või  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenomimeetikumid avaldavad toimet ainult neisse elundeisse, kus on vastavad adrenoretseptorid (tabel 3-24).

Adrenomimeetikume võib jagada vastavalt toimemehhanismile kahte põhirühma.

1. Otsese toimega adrenomimeetikumid, kuhu kuulub peale bioloogiliste amiinide noradrenaliini ja adrenaliini veel rida sünteetilisi fenüülalküülamiine: isoprenaliin (isadriin), fenüülefriin (mesatoon), etüülefriin (fetanool), nafasoliin, guanfatsiin, orsüiprenaliin, salbutamool, terbutaliin, fenoterool jt (tabel 3-25). Need jagatakse omakorda adrenoretseptorite alatüüpide järgi, millega nad seostuvad (tabel 3-26).

2. Kaudse toimega adrenomimeetikumid: türamiin, efedriin, kokaiin, amfetamiin, ksulometasoliin (halasoliin) jt., mis suurendavad sünapsis mediaator noradrenaliini hulka kas soodustades selle vabanemist presünaptilisest struktuurist või takistades mediaatori inaktiveerimist.

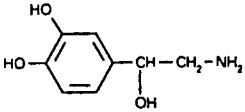
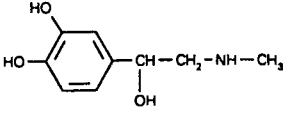
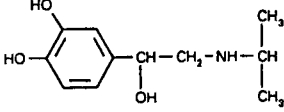
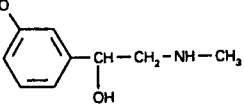
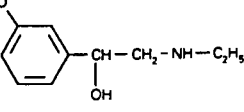
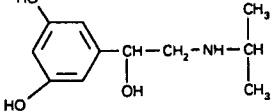
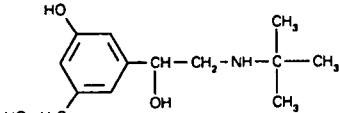
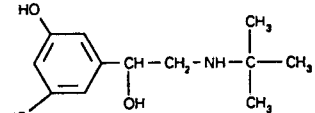
### 3.4.1. Otsese toimega adrenomimeetikumid

#### Noradrenaliin, adrenaliin ja isadriin

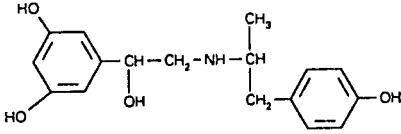
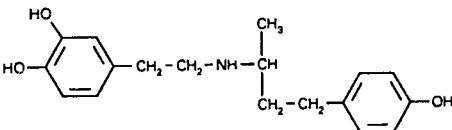
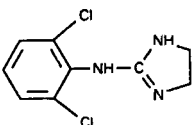
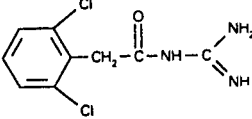
Farmakokineetika. Seedetraktist noradrenaliin (NA) ei imendu, vaid laguneb ja farmakoloogilist toimet ei avalda. Ka rektaalsel manustamisel inaktiveerub NA enne imendumist. Naha alla süstituna ahendab NA paikset veresooni, mis tema imendumist takistab. Lihasesse süstimisel on võimalik saavutada lühiaegset uldtoimet. Põhiliselt kasutatakse teda süstituna veeni. Kuna toime püsib ainult sekundeid, siis tilkinfusioonina. Et noradrenaliin lammutub kiiresti MAO ja COMT-i toimel, siis vereülekandega koos ta organismi ei jõua. NA nagu ka kõik teised katehooltuuma sisaldavad ühendid ei läbi hematoentsefaalbarjääri ja lihasesse või veeni manustamisel puudub tal tsentraalne toime (märgitud ( $^{14}\text{C}$ ) noradrenaliini parenteraalsel manustamisel on siiski teda leitud vähesel määral hüpotalamuse piirkonnas) Samuti ei tungi noradrenaliin oluliselt läbi platsenta lootesse.

Adrenaliin toimib samuti ainult parenteraalselt manustatuna. Veeni süstituna mõõdub adrenaliini toime kiiresti (0,5...3 min jooksul), kuna ta inaktiveeritakse nagu NA ensüümide MAO ja COMT poolt. Adrenaliin ei läbi oluliselt hematoentsefaal- ega platsentaarbarjääri. Suurte annuste korral tungib adrenaliin siiski mõningal määral hüpotalamusse ja ajutüve piirkonda, avaldades toimet vegetatiivsetesse ja termoregulatsioonikeskustesse. Isoprenaliinil on üks aminorühma vesinik asendatud isopropüülradikaaliga ja seetõttu ei allu ta kiirele desamiinimisele MAO toimel ja on noradrenaliinist ning adrenaliinist püsivam. Isoprenaliin imendub osaliselt ka suu limaskestalt ja leiab kasutamist sublingvaalsete tablettidena. Toime püsib 10.. 20 minutit. Põhiline kasutus on parenteraalne. Bronhiaalastma korral inhaleeritakse 0,5..1% lahusena. Ka isadriini molekul sisaldab katehooltuuma, seega ei läbi hematoentsefaalbarjääri ja tal puudub otsene tsentraalne toime.

## Otsese toimega adrenomimeetilised ained

Nimetus	Struktuurivalem	Toime retseptoreile
Noradrenaliin		$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$
Adrenaliin		$\beta_1, \beta_2, \alpha_1, \alpha_2$
Isoprenaliin (isadriin)		$\beta_1$ ja $\beta_2$
Fenuülefriin (mesatoon)		$\alpha_1 (\beta_1)$
Etüülefriin (fetanool)		$\alpha_1 (\beta_1)$
Ortsiprenaliin		$\beta_2 > \beta_1$
Salbutamol		$\beta_2 > \beta_1$
Terbutaliin		$\beta_2 > \beta_1$

Tabel 3-25 järg

Nimetus	Struktuurvalem	Toime retseptoreile
Fenoterool		$\beta_2 > \beta_1$
Dobutamiin		$\beta_1 > \beta_2$
Klofeliin		$\alpha_2$
Guanfatsiin		$\alpha_2$

**Farmakodünaamika.** Adrenomimeetikumid erinevad üksteisest toime järgi erinevatesse adrenoretseptoritesse. Nii toimivad noradrenaliin, fenüül- ja etüülefriin peamiselt  $\alpha$ -, adrenaliin nii  $\alpha$ - kui ka  $\beta$ - ning isoprenaliin ainult  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenoretseptoritesse (vt tabel 3-26). Selle tõttu erinevad ka toimed.

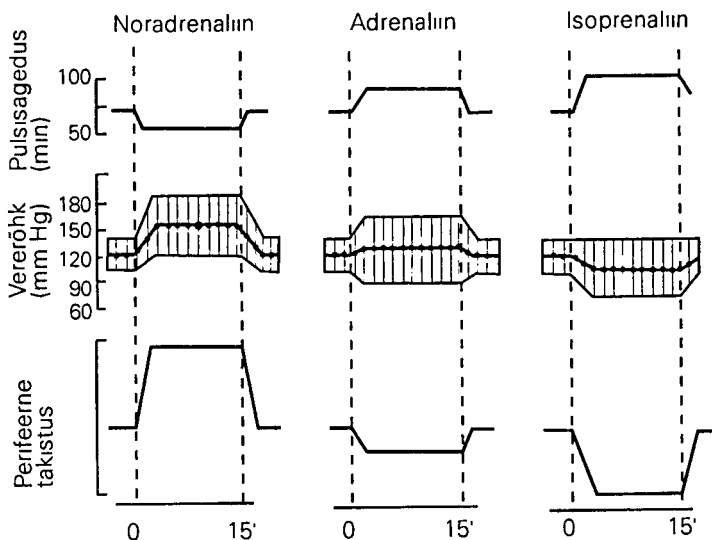
Noradrenaliin ahendab artereid, veene, arterioole ja kapillaare ning tõstab nii süstoolset kui ka diastoolset arteriaalset ja venoosset rõhku (joon 3-15). Vere juurdevool südamesse suureneb, mis põhjustab koos südametegevuse reflektorse aeglustumisega löögimahu suurenemist. Otsest toimet südamesse noradrenaliin peaaegu ei avalda, sest südame erutusjuhtesüsteemis ja lihases ei ole  $\alpha$ - vaid  $\beta_1$ -adrenoretseptorid, milleni noradrenaliin ei tungi. Arteriaalse rõhu tõusu tagajärjel vallanduvad aordikaare ja karotiidsiinuse pressoretseptoreilt refleksid, mis aeglustavad südametegevust uitnäarvi mõju tugevnemise kaudu. Seega suureneb südame löögimaht, minutimaht ei suurene. Noradrenaliin ei ahenda, vaid veidi laiendab südame pärgartereid, südamelihase hapnikutarvidus suureneb noradrenaliini toimel ainult vähesel määral. Noradrenaliini manustamisel tekivad harva südame rütmihäired, nende tekkeks on palju vähem

## Adrenoretseptoritesse toimivad ained

Adrenoretseptorite alatüüp	Agonistid	Antagonistid
$\alpha_1 + \alpha_2$	noradrenaliin adrenaliin kaudse toimega ained kokaiin, efedriin	fentolamiin fenoksübensamiin talasoliin dihüdroergotamiin
$\alpha_1$	nafasoliin fenuülefriin etüülefriin norfenefriin	prasosiin urapidiil terasosiin doksasosiin
$\alpha_2$	klofeliin guanfatsiin $\alpha$ -metüülnoradrenaliin	johimbiin idasoksaan
$\beta_1 + \beta_2$	isoprenaliin ortsiprenaliin	tseliprolool labetalool propranolool pindolool
$\beta_1$	dobutamiin	metoprolool esmolool atenolool
$\beta_2$	salbutamool terbutaliin fenoterool	timolool atsebutolool

eeltingimusi kui adrenaliini manustamisel, mis stimuleerib tugevasti südame  $\beta_1$ -adrenoretseptoreid.

Noradrenaliini toimel jaotub veri organismis ümber, toimub vere tsentralisatsioon, sest eriti märgatavalt ahenevad väikesed veresooned, arterioolid, prekapillaarsed sfinkterid ja veenulid. Perifeerse spasmi tõttu väheneb järsult kudede perfusioon ja veri šunditakse arteriovenoossetesse anastomoosidesse. Üldiselt ahenevad väikese vereringe sooned vähemal määral kui suure vereringe sooned, kuid noradrenaliini kestva infusiooni korral tekib ka viimaste oluline ahenemine, mis soodustab plasma väljumist alveolaarruumi ja kopsuturse teket. Arteriaalse rõhu tõusu korral südame ja aju verevarustus oluliselt ei vähene. Noradrenaliini kestva manustamise korral ahenevad ka ajuveresooned, mis



Joon. 3-15 Katehoolamiinide võrdlev toime pulsisagedusesse, vererõhusesse ja perifeersesse takistusesse pideva infusiooni korral (kiirusega 10 µg/min)

põhjustab aju troofikahäireid ja peavalu. Neeruveresoonte ahenemise tõttu väheneb diurees.

Naha alla sattudes põhjustab noradrenaliin äärmiselt tugevat veresoonte-spasmi, mis võib paikse hapnikupuuduse tagajärjel tekitada nekroosi. Lokaalselt limaskestadele aplitseerituna ahendab noradrenaliin pindmisi veresooni ja seda toimet kasutatakse nii turse vähendamiseks kui ka näärmete sekretsiooni ja paiksete kapillaarsete verejooksude peatamiseks.

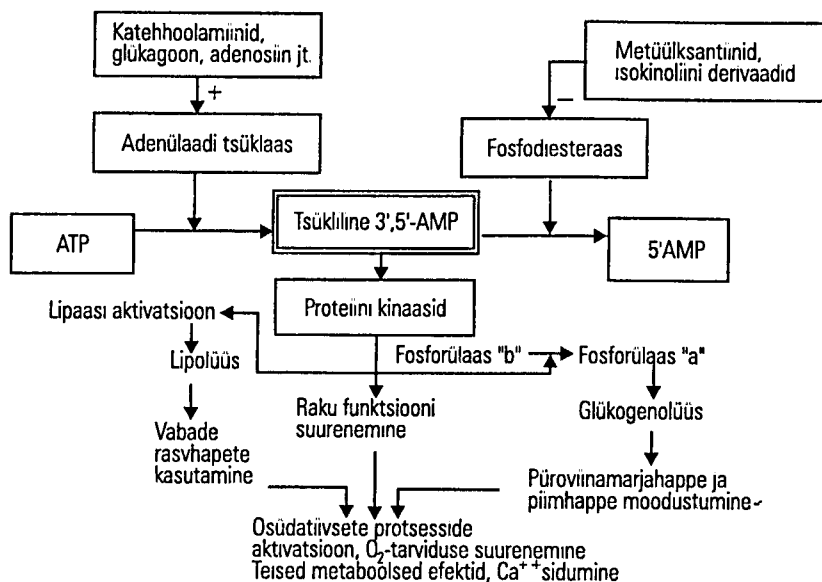
Vikerkesta radiaallihase kontraktsiooni tõttu laiendab noradrenaliin pupilli. Teistele silelihaskudele ta olulist toimet ei avalda, sest bronhiaallihastes on põhiliselt  $\beta_2$ -retseptorid. Seedetrakti toonust ja peristaltikat pärsib noradrenaliin  $\alpha_1$ - ja  $\alpha_2$ -retseptorite stimulatsiooni tõttu. Näärmete sekretsioon väheneb, sekreet muutub viskoosseks nii nagu sümpaatiliste närvide ärrituse korral.

Kuna ta  $\beta$ -retseptoritesse ei toimi, siis noradrenaliin intensiivistab ainevahetusprotsesse (glükogenoluüsi, lipoluüsi) ainult vähesel määral ja organismi üldine hapnikutarvidus oluliselt ei suurene.

Adrenaliin, erinevalt noradrenaliinist, avaldab bioloogilistes ja väikestes terapeutilistes kontsentratsioonides põhiliselt  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenomimeetilist toimet. Kui kontsentratsioon suureneb, stimuleerib ta ka  $\alpha$ -adrenoretseptoreid ja adrenaliini toime elundesse sõltub retseptorite alatüüpide omavahelisest suhtest (tihedusest) ja füsioloogilisest ulesandest (tabel 3-24)

Juba väikestes annustes avaldab adrenaliin  $\beta_1$ -retseptorite kaudu tugevat tahhükardilist toimet südamegevusele, põhjustades ka kontraktiilsuse ja minutimahu suurenemise (tabel 3-25) Erutusjuhtivuse ja automatismi suurenemise tõttu võib adrenaliin tekitada heterotroopseid erutuskoldeid ja ekstrasüstoleid. Adrenaliini toimel suureneb südame hapnikutarve. Kuigi südame töö intensiivistub, väheneb samal ajal kasutegur (töö/ $O_2$  tarbimine), ja kui koronaarveresoontes on patoloogilisi muutusi, areneb kiiresti hüpoksia, energeetiliste ressursside ärakasutamise tõttu võib kujuneda kurnatus ja akuutne südamepuudulikkus, fibrillatsioon. Adrenaliin on vastunäidustatud südamehaiguste ja koronaarpuudulikkuse korral.

Adrenaliini toime aluseks nii südamelihase kui ka üldisesse süsivesiku- ja lipiidiainevahetusse peetakse ensüümi adenülaadi tsüklaasi induktsiooni  $\beta$ -retseptorite kaudu (joon. 3-16). See ensüüm katalüüsib tsüklilise 3',5'-adenosiinmonofosfaadi (3',5'-AMP, cAMP) teket adenosiintrifosfaadist (ATP). Tsükliline 3',5'-AMP, aktiveerides proteiini kinaasi, põhjustab mitteaktiivse fosforülaasi *b* muutumise aktiivseks fosforülaasiks *a*. Fosforülaas on glükogenolüüsi võtmeensüüm, mis garanteerib vajalikud energeetilised protsessid glükoosi utiliseerimise kaudu, ka südamefrekventsia ning löögiõudluse suurenemise. Teiseks tsüklilise cAMP funktsiooniks on lihaserakkude membraani läbilaskvuse suurendamine kaltsiumioonidele, mis põhjustab positiivse inotroopse toime südamesse. Lisaks sellele aktiveerib cAMP lipaasi, soodustades vabade



Joon 3-16 Tsüklilise 3',5'-AMP osa raku funktsioonis ja selle mõjustamine.

rasvhapete hulga suurenemist veres ja nende energeetilist kasutamist; kõige selle tõttu suureneb üldine hapnikutarve.

Glükogenolüüsi maksas stimuleerivad nii  $\beta_1$ - kui  $\beta_2$ -adrenomimeetilised ained, kuid glükogenolüüs lihastes ja monosahhariidide energeetiline kasutamine indutseeritakse ainult  $\beta_2$ -adrenoretseptorite kaudu. Adrenaliini vere-suhkru-sisaldust tõstev toime on tugev, suured annused põhjustavad glükoosi ilmumise uriini. Adrenaliini ( $\beta$ -adrenomimeetikume) võib kasutada kirabivahendina insuliinist tingitud eluohtliku hüpoglükeemia korral (insuliini üleannustamisel). Noradrenaliin siin toimet ei avalda.

Peale hüperglükeemilise ( $\beta_2$ ) ja hüperlipemilise ( $\beta_1$ ) toime suurendab adrenaliin laktaadi kontsentratsiooni veres ja kudedes, takistades selle utilisatsiooni. Energeetiliste protsesside stimulatsiooni tagajärjel võib kehatemperatuur tõusta 2...3° võrra, mida soodustab ka nahaveresoonte ahenemine (vähenenud soojuskadu).

Sümpaatilise närvi erutuse lihasetalitlust taastav efekt lihaseväsimuse korral (Orbeli-Ginetsinski fenomen) on samuti seletatav adrenaliini lokaalse sünteetisiga lihases noradrenaliinist noradrenaliini N-metüüli transferaasi induktsiooni tõttu samuti on selle adrenaliini sünteetisiva ensüümi aktiivsus suhteliselt kõrge südamelihases. Nii südame- kui skeletilihastes on adrenaliinidepood, millest adrenaliin suurenenud füüsilise koormuse ja sümpaatilise stimulatsiooni korral vabaneb.

Adrenaliini toime veresoontesse sõltub  $\alpha$ - ja  $\beta$ -retseptorite vahekorras  $\alpha_1$ -retseptoritesse toimides adrenaliin ahendab,  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -retseptoritesse toimides laiendab veresoone. Adrenaliini toimel tõuseb eelkõige süstoolne rõhk (joon 3-15). Süstoolse rõhu tõus on tingitud südame stimulatsioonist, suurte arterite ja veenide, naha ja limaskestade ning kõhuõõneelundite veresoonte silelihastoonuse suurenemisest. Veresoonte paikne ahenemine mõjub pärssivalt pindmistele põletikulistele protsessidele: turse kaob, sekretsioon väheneb, märgunud haavad ja ekseemid muutuvad kuivaks, veritsemine lakkab. Adrenaliini lisamisega on võimalik vähendada mõnede teiste ravimite, näiteks lokaalanesteetikumide, imendumist süstekohalt; sellega õnnestub tugevdada nende paikset toimet ja vähendada toksilisust.

Diastoolne arteriaalne rõhk langeb adrenaliini toimel üldise perifeerse vastupanu vähenemise tõttu.  $\beta_2$ -adrenoretseptorite kaudu laiendab adrenaliin võtlihaskonna, südame-, neeru- ja kopsuveresoone. Nendes piirkondades laienevad arterioolid, kapillaarid ja veenulid, mis põhjustab vere osalise ümberjaotumise sinna. See toime avaldub juba adrenaliini füsioloogilistes kontsentratsioonides, ning on fülogeneetiliselt kujunenud kaitse- ja kohanemisreaktsiooni üks osa. Nende piirkondade perfusiooni paranemine koos südame stimulatsiooniga garanteerib kudede varustuse energeetiliste ressursside ning hapnikuga, mis oluliselt suurendab organismi vastupanu füüsilisele ja vaimsele koormusele ning kõrvaldab ajutiselt väsimuse. Vereringe paranemine elutähtsais organais saavutatakse teiste kudede perfusiooni halvenemise hinnaga. Kestev adrenaliini

(ka noradrenaliini) manustamine (näiteks traumaatilise šoki korral) võib isheemia tõttu tekitada maksa, peensoolekinnise, soolte, limaskestade jm. nekroose.

Adrenaliini  $\beta_2$ -mimeetilise toime tagajärjel bronhilihaste toonus alaneb, näärmete sekretsioon väheneb, seedekulgla toonus langeb ning peristaltika aeglustub, alaneb kusepõie ja emaka silelihase toonus. Adrenaliin suurendab sfinkterite toonust, takistades mao, sapi- ja kusepõie tühjenemist. Seemnepõiekesse ja seemnejuha lihaskest kontraheerub adrenaliini  $\alpha$ -adrenomimeetilise toime tõttu.

Et adrenaliin praktiliselt ei läbi hematoentsefaalbarjääri, puudub tal otsene tsentraalne toime. Ajutalitlusele avaldab aga soodsat toimet ajuveresoonte laienemine ja energieetiliste ressurssidega (glukoosi, rasvhapete, hapnikuga) parem varustamine.

Adrenaliini ja noradrenaliini manustamisel ajuvatsakestesse või ajukoosse võib saavutada rea toimeid, mis on seotud une ja ärkveloleku mehhanismiga, nälgiküllustunde regulatsiooniga, termoregulatsiooniga ja paljude vegetatiivsete-vistseraalsete funktsioonide muutusega. Kesknärvisüsteemi teatud piirkondadesse manustatuna kutsuvad adrenaliin ja noradrenaliin esile pidurdusseisundeid.

Isoprenaliin on  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenomimeetiline aine ja tal puudub toime  $\alpha$ -adrenoretseptoritesse. Isoprenaliin põhjustab tugeva kardiotstimulatsiooni, positiivse ino-, krono- ja dromotroopse toime (tabel 3-24). Tekib tahhükardia, südame löögijõudlus ja minutimaht suurenevad, suureneb südamelihase hapnikutarbimine. Isoprenaliini toimel laienevad ka koronaarveresooned ja südame lihase ning vöötlihaste perfusioon suureneb. Otsene isoprenaliini kardiotstimuleeriv efekt ületab südamelihase energieetilise reservi. Lihases võivad tekkida nekroosikolded. Tema kardiotstimuleeriv toime leiab kasutamist ainult akuutse südameseiskuse korral ja ka siis soovitatavalt koos noradrenaliiniga, mis tõstab arteriaalset rõhku. Isoprenaliin ise langetab nii diastoolset kui ka süstoolset rõhku. Arteriaalset rõhku alandava ainenäena isoprenaliini aga kasutada ei saa, sest ta stimuleerib samaaegselt südame tegevust.

Isoprenaliin laiendab  $\beta_2$ -adrenomimeetilise toime tõttu bronhe, langetab seedetrakti, emaka, kusepõie, sapipõie toonust, pärsib peristaltikat, laiendab pupilli. Adrenaliini sarnaselt intensiivistab ta süsivesiku- ja rasvaainevahetust ensüüm adenülaadi tsüklaasi aktiveerimise kaudu. Eriti väljendunud on hüperglükeemia ja hüperlipideemia, tingituna  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenoretseptorite stimulatsioonist.

**Toksilisus.** Noradrenaliini ja adrenaliini suured annused põhjustavad ohtlikku arteriaalset rõhu tõusu ja südame rütmihäireid kuni vatsakeste fibrillatsioonini. Võivad tekkida peavalu, hirmuseisund ja rahutus, mis on tingitud aju verevarustuse ja ainevahetuse muutustest. Need nähud on kõrvaldatavad  $\alpha_1$ -adrenoblokaatoritega (fentolamiiniga, prasosiiniga).

Suurtes annustes veeni süstituna põhjustavad nad kopsuõdeemi, verevalumeid ajju ja siseelundesse. Adrenaliini mürgisus südamele on kõrvaldatav  $\beta_1$ -adrenoblokaatoritega (propranolooliga). Vasokonstriktorset

toimet kõrvaldavad  $\alpha_1$ -adrenoblokaatorid, samuti neuroleptikumid (kloorpromasün, haloperidool, droperidool) suurtes annustes

Terapeutiline kasutamine. Noradrenaliini rakendatakse teraapias vaskulaarse šoki ja kollapsi raviks (manustamine veeni, tilkinfusioon) või paiksete verejooksude peatamiseks (lokaalne aplikatsioon).

Adrenaliin on näidustatud akuutse südame- ja vereringesüsteemi nõrkuse, kollapsi, šoki jne. korral, kui need on põhjustatud adrenergilise süsteemi toonuse langusest. Adrenaliini kasutatakse südame otseseks stimuleerimiseks südame-seiskuse korral, manustades teda rõhu all aorti, otse südamekodadesse või -vatsakestesse. Hüpertensivse vahendina on adrenaliin noradrenaliinist vähem tõhus, sest laiendab paljudes piirkondades veresooni ja  $\alpha_1$ -adrenoblokaatorite foonil põhjustab süstoolse rõhu languse. Adrenaliini kasutatakse bronhiaalastma ägeda hoo kupeerimiseks, soovitatavalt inhalatsiooni teel. Adrenaliini lisatakse paiksetele tuimastitele nende imendumise takistamiseks, millega saavutatakse tuimastuse pikenemine ja toksilisuse vähenemine. Adrenaliiniga on paikse manustamise korral võimalik peatada kapillaarseid verejookse. Kasutamist leiab adrenaliin ka limaskestast ja nahapõletiku korral turse ning eksudatsiooni vähendamiseks.

Adrenaliin on vastunäidustatud suhkurtõve, türeotoksikoosi ja hüpertoonia-tõve korral.

Isopropüülnoradrenaliini ja teisi  $\beta$ -adrenomimeetikume kasutatakse bronhiaalastma ravis kas tablettidena enteralselt, keele alla, inhalatsioonina või lihasesse süstituna, samuti südame erutusjuhtesüsteemi blokaadi korral, kui on bradükardia (glükosiidimürgistus). Isadriini võib kasutada ka elustamiseks kardiogeense šoki korral otse südamesse.

Norfenetriin (*Norphenetrium*), etüülefriin e. mesatoon (*Ethylephrinum*) ja fenüülefriin e. fetanool (*Phenylephrinum*) on  $\alpha_1$ -adrenomimeetikumid, avaldavad noradrenaliinile sarnast toimet vereringesüsteemi,  $\beta$ -adrenomimeetiline toime puudub või on nõrk. Põhiline on vasokonstriktorine, vererõhku tõstev toime, ilma et kaasneks kardiosstimuleeriv efekt. Vastupidi, arteriaalse rõhu tõustes põhjustavad nad reflektorse bradükardia. Kuna need ained ei lammutu COMT-i poolt, on nende toime noradrenaliini ja adrenaliini omast oluliselt püsivam. Lihasesse ja veeni manustatuna püsib vererõhku tõstev toime 0,5...1,5 tundi, enteralsel manustamisel 1...3 tundi. Nad sobivad nii vaskulaarse akuutse kollapsi raviks kui ka enteraalsete preparaatidena krooniliste hüpotooniliste seisundite korral. Fenüülefriini kasutatakse ka lokaalselt salvina või lahuseks silma siserõhu langetamiseks. Salvi toime püsib 10 ja enam tundi.

Üleannustamisel tekkiva ohtliku hüpertensiooni kõrvaldamiseks tuleb kasutada  $\alpha_1$ -adrenoblokaatoreid (prasosiin, fentolamiin).

## $\beta_2$ -adrenomimeetikumid

Kuna adrenaliin, orsüprenaliin ja isoprenaliin avaldavad nii  $\beta_1$ - kui  $\beta_2$ -adrenomi-

meetilist toimet, siis põhjustavad nad bronhodilataatorina ( $\beta_2$ ) kasutamisel ka tugeva kardiosümuleeriva efekti ( $\beta_1$ ).  $\beta$ -adrenomimeetikumide keemilise struktuuri ja farmakoloogiliste seoste uurimisel leiti, et isoprenalini analoogid, millel asendati n-isopropüülrühm isobutüülrühmaga ja muudeti katehholtooma hüdroksüülrühma asendit, avaldavad valikulist silelihasele toonust langetavat toimet, ilma südant oluliselt stimuleerimata. Nii on võetud bronhiaalastma raviks kasutusele valikulise toimega  $\beta_2$ -adrenomimeetikumid terbutaliin (*Terbutalinum*), salbutamool (*Salbutamolium*), fenoterool (*Phenoterolum*) jt. (tabel 3-25) Viimased on organismis isoprenaliniist püsivamad. Ortsiprenalini, salbutamooli, fenoterooli jt. kasutatakse astmahoogude ja teiste bronhospastiliste seisundite raviks manustatuna inhalatsiooni teel, veeni, lihasesse, naha alla, ka enteralselt. Ühekordsed annused on 0,5...3 mg, inhalatsioonil väiksemad. Peale bronhiaalsilelihaste lõõgastavad need ained ka seedetrakti ja emaka toonust, lihasesse ja veeni manustatuna võivad põhjustada ka vererõhu languse. Suurtes annustes toimivad  $\beta_1$ -adrenoretseptorite kaudu ka kardiosümuleerivalt. Lisaks bronholuütilisele toimele kasutatakse  $\beta_2$ -adrenomimeetikume ka emaka silelihase lõõgastamiseks. Üleannustamise korral on vaja kasutada  $\alpha_1$ -adrenomimeetikume.

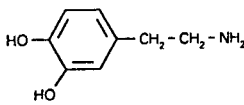
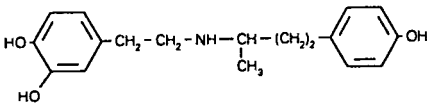
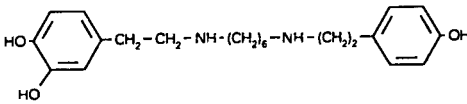
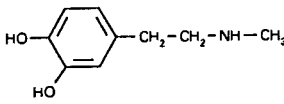
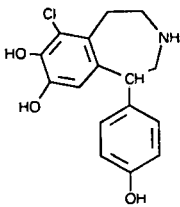
Dobutamiin (*Dobutaminum*), erinevalt eelmistest, avaldab valikulisemat agonistlikku toimet  $\beta_1$ -adrenoretseptoreisse, seega kardiosümuleerivat efekti. Kuna tal on ka mõõdukas  $\beta_1$ -adrenomimeetiline toime, siis ei laienda ta veresooni ja on hästi kasutatav kardiogeense šoki korral. Kasutatakse püsiinfusioonina veeni kaudu 2,5...10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

### Dopaminomimeetikumid

Dopamiin (*Dopaminum*, *Dopamini hydrochloridum*), fenoldopaam (*Phenoldopamum*), dopeksamiin (*Dopexaminum*) (tabel 3-27). Tänapäeval on tõestatud dopamiini enda mediatorne osa, eriti ajutüvest ülenevates teedes ja *corpus striatum*'is. Dopamiinergiline süsteem on seotud emotsionaalse reaktiivsuse, agressiivse käitumise, une-ärkveloleku, motoorika ja lihastoonuse regulatsiooniga, seksuaalfunktsiooni ja oksekuse aktiivsusega piklikajus. Dopamiinergiline süsteem on suure tähtsusega paljude haiguste (Parkinsoni tõve, skisofreenia, neurooside, hüpertooniatõve jt.) tekkes. Dopaminomimeetikumide perifeerseid retseptoreid ja kasutamishäidustusi praegu täpsustatakse. Dopaminomimeetikumid lõõgastavad silelihasele.

Farmakokineetika. Dopamiin, olles bioloogiliselt organismiomane aktiivne ühend, on vähepüsiv. Enteraalse manustamise korral ta ei imendu, lammutub seedetraktis. Toimet avaldab dopamiin süstituna lihasesse või veeni. Omades struktuuris hüdrofiilset katehholtooma, ei läbi ta hematoentsefaalbarjääri ja seega süsteemsel manustamisel kesknärvisüsteemi ei toimi. Dopamiin lammutatakse kiiresti ensüümide MAO ja COMT poolt oksüdatiivse desamiinimise ja oksümetüülimise teel.

## Adrenoretseptoritesse toimivad dopamiini retseptorite agonistid

Aine nimetus	Struktuur	Retseptorid
Dopamiin		D1, D2, $\alpha$ 1, ( $\beta$ 1), ( $\beta$ 2)
Dobutamiin		D1, $\beta$ 1, ( $\beta$ 2), $\alpha$ 1
Dopeksamiin		D1, (D2), ( $\beta$ 1), $\beta$ 2
Epiniin		D1, D2, $\beta$ 1, $\beta$ 2, ( $\alpha$ 1)
Fenool-dopaam		D1

**Farmakodünaamika.** Dopamiin ja teised dopaminomimeetikumid (tabel 3-28) suurendavad müokardi kontraktsioonijõudlust, südame ritmi oluliselt kiirendamata. Inotroopne toime on adrenaliini ja isoprenaliini omast nõrgem. Dopamiin soodustab ka noradrenaliini vabanemist presünaptilisest struktuurist. Dopamiini inotroopne toime südamesse on kõrvaldatav  $\beta$ -adrenoblokaatorite (propranolooli) abil. Dopaminomimeetikumid laiendavad südameveresooni, soodustades müokardi perfusiooni ja suurendades müokardi hapnikutarvet 20...30% võrra, samuti laiendab ta oluliselt neeru- ja mesenteriaalveresooni. Neerude perfusioon suureneb 60...80%, hapnikutarve 60% võrra. Need efektid realiseeruvad osaliselt üle  $\beta$ -adrenoretseptorite (tabel 3-28). Magistraalveresooneid dopamiini toimel mõningal määral ahenevad, kuid see efekt ei ole  $\alpha$ -adrenoblokaatoritega täielikult kõrvaldatav. Võimalik, et dopamiin põhjustab kas

## Katehoolamiinide võrdlev toime südamesse ja silelihaselundeisse

Funktsioon	Adrenaliin	Noradrenaliin	Isoprenaliin	Dopamiin
<u>Süda:</u>				
löögisagedus	+++	-	+++	+
löögimaht	+	++	+	+
erutusjuhtivus	+++	+	+++	+
rütmihäired	++++	++	++++	+
<u>Arteriaalne rõhk:</u>				
süstoolne	++	+++	0	+
diastoolne	±	+++	-	-
keskmine	+	+++	-	+
rõhk väikeses vereringes	++	++	+	+
<u>Perifeerne vereringe:</u>				
perifeerne vastupanu	-	+++	-	-
verevool ajas	+	-	++	+
lihastes	++	-	++	0
nahaveresoontes	--	-	--	-
neerudes	-	-	+	+++
siseelundeis	++	0	++	+
südames	+++	+++	+++	+++
<u>Bronhid</u>				
lihasetoonus	-	0	-	0
näärmete sekretsioon	-	0	-	0
<u>Seedetrakt</u>				
toonus	-	±	-	-
näärmete sekretsioon	-	-	-	-

Märkus: + - suureneb, -- väheneb; 0 - ei muutu

serotonüinireseptorite stimulatsiooni või siis toimib ka spetsifiliste dopamiinireseptorite kaudu, mille olemasolu silelihaselundeis pole lõplikult tõestatud. Kuna dopamiin paralleelselt magistraalararterite toonuse mõõduka tõusuga laiendab paljudes kehapiirkondades veresooni, siis üldist arteriaalset rõhku ta oluliselt ei tõsta. Dopamiinireseptorite antagonistideks on neuroleptikumid.

Terapeutiline kasutamine. Dopamiini kasutatakse neerude verevarustuse parandamiseks, eriti südamepuudulikkusega haigetel, kuna avaldab ka positiivset

inotroopset toimet. Samuti on häid tulemusi saadud südame pärgarterite spasmi kõrvaldamisel, sest dopamiin ei põhjusta südame rütmihäireid

## $\alpha_2$ -adrenomimeetikumid

Klonidiin e. klõfeliin (*Clonidine*), guanfatsiin (*Guanfacinum*) Need imidasoliini derivaadid sünteesiti uute veresooni ahendavate  $\alpha$ -adrenomimeetikumide otsinguil. Tegelikult avastati uuringute käigus klonidiini vererõhku alandav toime. Klonidiin on jäänud selles ainetes reas etalonpreparaadiks ning guanfatsiinil ei ole kvalitatüüvseid erinevusi.

Klonidiin imendub enteraalset manustamisel peensoolest hästi, jaotub organismis ühtlaselt, läbib vabalt hematoentsefaal- ja platsentaarbarjääri, ajus ja neerudes on sisaldus suhteliselt kõrge. Enteraalsel manustamisel saabub maksimaalne toime ühe tunni pärast ja toime kestab 6..10 tundi. Ühendi poolväärtusaeg on 8. 13 tundi. 50% klõfelinist eritub neerude kaudu muutumatult, ülejäänud osa metaboliididena

Klõfeliin on valkulaise  $\alpha_2$ -adrenomimeetilise toimega nii kesknärvisüsteemis kui ka sümpaatiliste närvide lõpmetel Presunaptiliselt paiknevate  $\alpha_2$ -adrenoretseptorite stimulatsioon pidurdab noradrenaliini sünteesi ja vabanemist ning takistab seega adrenergilist impulsside ülekannet. Klonidiin lõõgastab sümpaatilist innervatsiooni omavaid silelihaselundeid, eelkõige veresoonte ja seedekulgla toonust. Lisaks otsesele  $\alpha_2$ -adrenoretseptorite blokaadile veresoontes pärsib klonidiin tsentraalse  $\alpha$ -adrenomimeetilise toime tõttu kesknärvisüsteemist pärinevat pressoorset impulssatsiooni. Näiteks seljaajukahjustustega haigetel arteriaalne rõhk klonidiini toimel oluliselt ei vähene, mis viitab alanevate bulbo-spinaalsete teede intaktsuse vajadusele aine hüpotensivses toimes. Klonidiini toimel langeb sümpatikotoonus, väheneb südame löögisagedus, perifeerne vastupanu ja venoosne naas südamesse. Klonidiin avaldab kõrgemat närvitegevust pärssivat toimet, potentsseerib üldanesteetikumide toimet, alandab kehatemperatuuri.

Toksilisus. Klonidiin pärsib sulje- ja teiste seedenäarmete sekretsiooni, põhjustab kõhukinnisust. Kiirel veeni manustamisel võib põhjustada initsiaalset vererõhu kõrgenemist, mis on ohtlik hüpertooniliste kriiside ravimisel. Neerude perfusiooni vähenemise tõttu põhjustab naatriumi retentsiooni.

Terapeutiline kasutamine. Klonidiini kasutatakse hüpertooniatõve ravis kestvate ravikuuridena, samuti on ta kasutatav silma siserõhku alandava aina. Kestva ravi lõppemisel võivad tekkida ärajäämanähud: hüpertooniline kriis, ärevus, tahhükardia. Ka  $\alpha$ -metüüldopast tekkiva  $\alpha$ -metüülnoradrenaliini toimemehhanism on sama mis klonidiinil, samuti kasutamine hüpertooniatõve korral.

### 3.4.2. Kaudse toimega adrenomimeetilised ained

Eespool kirjeldatud adrenomimeetilised ained avaldavad vahetut toimet adrenoretseptoritesse. Otsese toimega adrenomimeetilised ained toimivad nii intaktses

organismis kui ka isoleeritud ja denerveeritud elundeis. Ka pärast elundite sumpaatilist denerveerimist, presünaptilise kiu degenerereerumist, avaldavad adrenaliin, noradrenaliin, isoprenaliin, etüülefrin jne. toimet silelihastele. Denerveeritud elundite tundlikkus otsese toimega adrenomimeetiliste ainete suhtes on isegi suurem, kuna mediaatori puudusel retseptorite füsioloogiline tundlikkus suureneb ja amiinide metabolism aeglustub

On aineid, mis toimivad adrenomimeetiliselt intaktse organismis, kuid on vaheaktiivsed isoleeritud ja denerveeritud elundite suhtes. Nende toimeks on vajalik mediaator noradrenaliini suntees ja olemasolu sünapsis. Neid aineid nimetatakse kaudse toimega adrenomimeetikumideks (türamiin, efedrin, amfetamiin, kokaain). Toimemehhanism baseerub noradrenaliini suurenenud vabanemisel presünaptilisest struktuurist. Seetõttu põhjustavad kaudse toimega ained nii  $\alpha$ - kui ka  $\beta$ -adrenoretseptorite stimulatsiooni. Ekstragranulaarse depoo kure tühjenemine on tahhüfülaksia põhjuseks järgnevate annuste toime nõrgeneb, kuni kaob hoopis, sest aine toimimiseks ei jätku mediaatorit. Toimivus taastub, kui ekstragranulaarne depoo täieneb granulaarse depoo ja noradrenaliini sünteesi arvel.

Osa kaudse toimega adrenomimeetikume (kokaain, imipramiin, ka amfetamiin) takistavad noradrenaliini tagasihaaret presünaptilisse struktuuri, seega mediaatori inaktivatsiooni. Sünapsis vabanenud noradrenaliini toime tugevneb, toimeaeg pikeneb, ka sumpaatiliste närvide erutusefektid ning eksogeenselt manustatud noradrenaliini ja adrenaliini toime tugevnevad.

Erinevalt otsese toimega ainetest avaldavad paljud kaudse toimega adrenomimeetikumid tsentraalset toimet. Katehoolamiinid oma kahe hüdroksüülrühma tõttu aromaatses tuumas ei läbi hematoentsefaalbarjääri ning alluvad ensüümi COMT metoksüülvale toimele. Kaudse toimega ainel on kas üks hüdroksüülrühm (türamiinil) või need puuduvad hoopis (efedriinil, amfetamiinil). Viimased nn. fenüülalküülamiinid tungivad vabalt läbi hematoentsefaalbarjääri. Samuti ei ole need ained MAO (monoamiini oksüdaasi) substraadiks ja desamiinuvad aeglaselt. Osa neist (amfetamiin, transamiin) on võimelised MAO aktiivsust vähendama, sidudes ensüümi aktiivsed tsentrid, pärsivad noradrenaliini metabolismi.

**Türamiin (*Tyraminum*)** Türamiin moodustub organismis aminohappe türosiini dekarboksüülmisel. Keemiliselt on L-4-oksüfenüületüülamiin (tabel 3-29) organismis desamiinub türamiin MAO abil kiiresti.

Türamiini toimemehhanism seisneb noradrenaliini vabastamises närvi lõpmetest ja adrenaliini vabastamises neerupealiste sasiolusest. Türamiinil puudub otsene sumpatomimeetiline toime denerveeritud kudedesse ja isoleeritud elundeile. Samuti nõrgeneb ta toime pärast reserpiini manustamist, mis tühjendab mediaatori presünaptilised depood. Türamiinil on tugev kardiostimuleeriv ja veresooni ahendav toime, mis on lühiaegne ja korduval manustamisel nõrgeneb ning kaob hoopis (tahhüfülaksia). Need on põhjused, miks türamiin ei ole meditsiinis rakendamist leidnud. MAO inhibeerimise korral turamiini toksilisus

## Kaudse toimega adrenomimeetilised ained

Nimetus	Struktuurivalem
Türamiin	
Efedriin	
Amfetamiin (fenamiin)	
Nafasoliin (naftüsiin)	
Oksümetasoliin (halasoliin)	

suureneb, sest ta ei allu COMT-i lammutavale toimele ja lisaks vabastab veel suure hulga katehhoolamine närvilõpmetest ja neerupealste säsiollusest.

**Efedriin**, keemiliselt L-fenüül-2-metüülaminopropanool, on kasutusel efedriinvesinikkloriidina (*Ephedriini hydrochloridum*). L-efedriini on mitmetes efedra liikides (*Ephedra equisetina* Bge., *Ephedra vulgaris*). Hiina arstidele oli taim tuntud juba mitu tuhat aastat tagasi.

Efedriini isoleeris puhtal kujul 1887. a. W N. Nagai. K. K. Chen ja C. F. Schmidt tegid 1924. a. eksperimentaalselt kindlaks, et efedriin toimib südamesse ja vereringesüsteemi ning teistesse silelihaselundeisse adrenaliini ning sümpaatilise närvi ärrituse taoliselt. Efedriini toime osutus püsivaks ja ta toomis ka enteralse manustamise korral, seetõttu leidis ta sumpatomimeetilise aina rakendamist praktikas.

Efedriini molekuli aromaatses tuumas puudub hüdroksüülrühm ja külghelas sisaldab ta adrenalini omase etanooli asemel isopropanooli. Et efedriini molekul sisaldab kaht asümmeetrilist süsinikuaatomit, moodustab ta rida isomeere. L-, D- ja DL-efedriini ning pseudoefedrunid. Efedriinid on viimastest

palju aktiivsemad. Farmakoloogiliselt on kõige aktiivsem looduslik L-efedriin. Sünteetiliselt valmistatud efedriin on kahe isomeeri (DL-) ratseemiline segu.

Farmakokineetika. Efedriin imendub kõigi põhiliste manustamisviiside korral: soolestikust, nahaalusest koest, lihastest. Nahaalusest koest ja limaskestadelt imendub ta aeglaselt, sest põhjustab paikse vasokonstriksiooni. Organismis jaotub ühtlaselt, tungib ka kesknärvisüsteemi. MAO efedriini ei lammuta ja viimane väljub muutumatult neerude kaudu. Eliminatsioon on aeglane ja seetõttu püsib toime 8...10 tundi.

Farmakodünaamika. Efedriin vabastab adrenergilise mediaatori noradrenaliini presünaptilise struktuuri ekstragranulaarsest depoost. Seetõttu avaldab efedriin võrdset toimet  $\alpha$ - ja  $\beta$ -adrenoretseptoritele ning ta toimespekter sarnaneb adrenaliini omale. Efedriin pärsib nõrgalt ka MAO aktiivsust ning takistab osaliselt noradrenaliini tagasihaaret presünaptilise struktuuri.

Efedriin avaldab sarnaselt adrenaliinile kardiostimuleerivat toimet tõstab vererõhku. Efedriin soodustab sümpatomimeetilise toime tõttu erutuse ülekannet motoorselt närvilt lihasele ja toimib mõnel määral antagonistlikult kuraare efekti, nõrgendades ja lühendades neuromuskulaarset blokaadi.

Efedriin lõigastab bronhide, mao ja soolestiku, samuti kusepõie ja emaka lihaseid. Seedetrakti peristaltika ja soolesisu evakuatsioon aeglustuvad. Silmas põhjustab efedriin vikerkesta radiaallihaste kontraktsiooni tõttu pupilli laienemise, süsivesiku- ja lipidiainevahetus intensiivistub vähesel määral.

Efedriinil on ka oluline tsentraalne stimuleeriv toime, tõstab vasomotoorse ja sümpaatilise närvisüsteemi keskuste toonust, põhjustab ajukoore biopotentsiaalide desünkronisatsiooni, kiirendab assotsiatsioonide kulgu, tekitab unetust.

Toksilisus. Efedriinil on üldiselt suur terapeutiline laius. Üleannustatuna põhjustab tahhükardiat, eluohtlikku hüpertensiooni. Samuti võivad esineda unetus, psühhoosinähud, motoorne rahutus. Efedriini toimet on võimalik kõrvaldada neuroleptikumidega (aminasüüri, haloperidooliga) ja  $\beta$ -adrenoblokaatoritega. Psühhoenergiiseeriva ja euforiseeriva toime tõttu põhjustab ravimsõltumust, kuulub narkootiliste ainete hulka.

Terapeutiline rakendus. Efedriini terapeutilised näidustused on sarnased adrenaliini omadega. Efedriin kõrvaldab bronhiaalastma hoo, eriti parenteraalse ja inhalatsiooni teel manustamise korral. Astmavastane toime saavutatakse ka enteriaalsel manustamisel. Efedriini kasutatakse akuutse südamenõrkuse ja hüpotoonia korral. Ahendades paikset veresooni on efedriin tõhus põletikulise ja allergilise turse ning kapillaarsete verejooksude korral. Efedriin on vastunäidustatud südame rütmihäirete, koronaar- ja ajuveresoonte skleroosi, hüpertoonia-tõve, hüpertüreooosi ja diabeedi korral. Kuna põhjustab ravimsõltumust sarnaselt amfetamiini ja kokaiiniga, on efedriini kasutamine praegu piiratud.

Nafasoliin ja oksümetasoliin on sünteetilised kaudse toimega adrenomiimetikumid. Vabastades presünaptilisest struktuurist noradrenaliini, avaldavad nad nii  $\alpha$ - kui  $\beta$ -adrenomimeetilist efekti. Mõlemad ained on meditsiinis kasutusel lokaalseks veresoonte ahendamiseks verejooksude ja põletike korral.

Kasutatakse lahusena ja salvina rinutide, limaskestade allergiliste tursete, ninaverejooksude ja ka rinoskoopia labivimisel. Samuti tugevdavad nad koosmanustatuna lokaalanesteetikumidega terminaalanesteesia limaskestadel. Süsteemsel manustamisel avaldab naftüsiin efedriini omaga sarnast toimet südamesse ja silelihaselundeisse.

### 3.5. Adrenergilist ülekannet pärssivad ained

Adrenergilisele ülekandele pärssivat toimet avaldavad ained kõrvaldavad sümpaatiliste närvide ärritusnähtud ja pärssivad kesknärvisüsteemi funktsioone.

Olenevalt toime lokalisatsioonist sunapis võib need ained jagada kahte rühma. adrenoblokaatorid ja antiadrenergilised ained.

Adrenoblokaatorid blokeerivad valikuliselt, konkureerides mediaatoriga, kas  $\alpha$ - või  $\beta$ -adrenoretseptorid (nende alatüübid) ja seega takistavad vabanenud mediaatorit noradrenaliini või adrenaliini jt. otsese toimega adrenomimeetikume toimimast postsünaptilisse membraani. Adrenoblokaatorid kõrvaldavad mitte ainult närviärrituse, vaid ka eksogeenselt manustatud katehoolamiinide toime vastavalt  $\alpha$ - või  $\beta$ -adrenoretseptoritele.

Antiadrenergilised (sümpatolüütilised) ained toimivad presünaptiliselt: nad kas pärssivad mediaatori sünteesi (metüüldopa, oktaadün), takistavad mediaatori väljumist presünaptilisest struktuurist (orniid), halvavad mediaatori depoo-mehhanismi (reserpiin), põhjustades sellega mediaatori vaeguse. Sümpaatiliste närvide ärritamisel antiadrenergiliste ainete kasutamise foonil puuduvad nii  $\alpha$ - kui  $\beta$ -adrenomimeetilised toimed. Eksogeenselt manustatud otsese toimega katehoolamiinid (noradrenaliin, adrenaliin, isoprenaliin, etüülefriin jt.) aga avaldavad endiselt  $\alpha$ - või  $\beta$ -adrenomimeetilist toimet, sest postsünaptilise membraani retseptorite tundlikkus on säilinud või isegi suurenenud (denervatsiooniefekt). Nõrgenenud või kadunud on aga kaudse toimega adrenomimeetikumide toime, kuna puudub toimeks vajalik mediaator.

#### 3.5.1. Adrenoblokaatorid

1906. a tõestas H. H. Dale alkaloidide ergotoksiini ja ergotamiini adrenaliinivastase toime. Ta täheldas ka adrenaliini hüpotensivset toimet ergotoksini ( $\alpha$ -adrenoblokaator) toime taustal. Kuni 1958. aastani tunti ainult ergotoksiinile lähedase toimega  $\alpha$ -adrenoblokaatoreid (johimbiin, dibenamiin, sümpatolütiin jt.) Need ained kõrvaldasid kõik eksogeenselt manustatud noradrenaliini toimed, ei kõrvaldanud aga kõiki adrenaliini ja sümpaatilise närvi ärritusnähte. Selle põhjus selgus 1950. aastatel, kui tehti kindlaks kaht tüüpi:  $\alpha$ - ja  $\beta$ -adrenoretseptorid. Esimene valikulise toimega  $\beta$ -adrenoblokaatori dikloorisoproterenooli (DCI) avastasid 1958. a. C. E. Powell ja A. Slater, see aga toksilisuse tõttu praktilist kasutust ei leidnud.  $\beta$ -adrenoblokaatori propranolooli farmakoloogia töötati läbi A. Blacki ja R. Stephensoni poolt 1969. aastaks ning sellest ajast on neil ühendeil kliinikus järjest suurem tähtsus.

## $\alpha$ -adrenoblokaatorid

Tänapäeval on tuntud palju  $\alpha$ -adrenoblokeeriva toimega aineid, mis blokeerivad paralleelselt  $\alpha_1$ - ja  $\alpha_2$ -adrenoretseptoreid. Siia kuuluvad tungaltera alkaloidid ergotoksiin, ergotamiin ja nende hüdreeritud derivaadid dihüdroergotamiin, dihüdroergotoksiin Alates 1930. aastatest on sünteesitud suu hulk  $\alpha$ -adrenoblokaatoreid: halogeenetüülamiine (fenoksübensamiin, sümptolütiin), imidasooliine (talasoliin, oksümetasoliin, fentolamiin), bensodioksaane (prosümpaal, benodaiin) jt. Kõik nad avaldavad nii  $\alpha_1$ -, kui  $\alpha_2$ -adrenoblokeerivat toimet  $\alpha_2$ -adrenoblokeeriva toimega on alkaloid johimbiin (tabel 3-30).

Tungaltera alkaloididel ergotoksiinil ja ergotamiinil on rida kõrvaltoimeid, eriti otsene veresoonte ja emaka silelihaste spasme tekitav toime, seetõttu praegusajal kasutatakse nende vähem toksilisi, vesilahustuvaid hüdreeritud derivaate dihüdroergotamiini ja dihüdroergotoksiini ja ka nende tähtsus on vähenenud. Meditsiinipraktikas kasutatakse nüüdisajal põhiliselt sünteetilisi aineid fentolamiini, talasoliini, fenoksubensamiini, mis avaldavad nii  $\alpha_1$ -, kui  $\alpha_2$ -adrenoblokeerivat toimet (tabel 3-30) või valikulisi  $\alpha_1$ -adrenoblokaatoreid prasosiini, terasosiini, doksasosiini, tümasosiini ja  $\alpha_2$ -adrenoblokaatoreid johimbiini jt.

Dihüdroergotamiinmetaansulfonaat (*Dihydroergotamini methansulfonas*), on tungalteras (*Secale cornutum*) esneva alkaloidi ergotamiini hüdreeritud derivaat (tabel 3-30).

Tungaltera alkaloidid avaldavad peale  $\alpha$ -adrenoblokeeriva toime veel tugevat otsest toonust suurendavat toimet veresoonte ja emaka silelihastele (vt. emakavahendid). Selline müotroopne spasme põhjustav toime on mõneti vastassuunaline  $\alpha$ -adrenoblokeerivale toimele, mis takistab looduslike alkaloidide kasutamist.

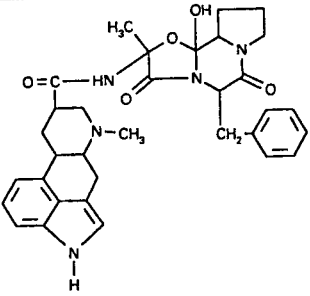
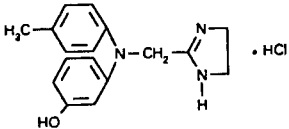
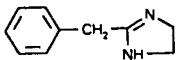
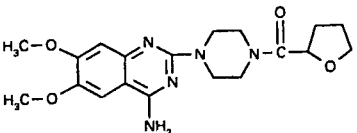
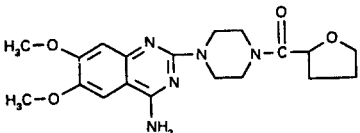
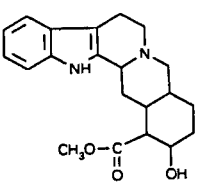
Kaksiksideme hüdreerimine lusergiinhappe molekuli ühes ringis (dihüdroergotamiin) kõrvaldab ühendi müotroopse, säilitab aga adrenoblokeeriva toime.

Fentolamiin (*Phentolaminum*), talasosiin (*Talazosinum*), dihüdroergotamiin (*Dihydroergotaminum*), prasosiin (*Prazosinum*), terasosiin (*Terazosinum*), johimbiin (*Ichimbinum*).

Fentolamiin, talasoliin ja dihüdroergotamiin blokeerivad nii post- kui presünaptilised ( $\alpha_1$ - ja  $\alpha_2$ -) adrenoretseptorid ja selle tõttu kiireneb noradrenaliini ringkäik. Prasosiin, terasosiin ja doksasosiin blokeerivad valikuliselt  $\alpha_1$ -adrenoretseptorid postsünaptilisel membraanil ja jätavad vabaks presünaptilised adrenoretseptorid. Selle tõttu noradrenaliini süntees ja vabanemine ei suurene ja preparaadid avaldavad soodsat antihüpertensiivset toimet ilma sümptatikotoonust suurendamata.  $\alpha$ -adrenoblokaatoritest kasutatakse tänapäeval kõige rohkem fentolamiini ja prasosiini.

Farmakokineetika.  $\alpha$ -adrenoblokaatorid imenduvad kõigi manustamisviiside korral. Nad jaotuvad organismis ühtlaselt, tungides ka kesknärvisüsteemi. Suur

$\alpha$ -adrenoblokaatorid

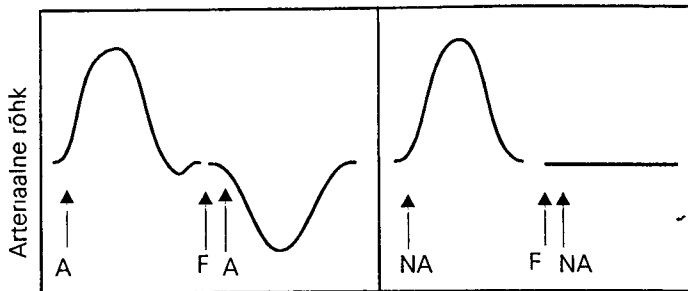
Nimetus	Struktuurivalem
Dihüdro-ergotamiin	 <p>The structure shows a complex polycyclic system. It features an ergoline core with a methyl group on the nitrogen, a hydroxyl group, and a benzyl group. A side chain is attached to the nitrogen, consisting of a carbonyl group, a methylene group, and a methyl group.</p>
Fentolamiin	 <p>The structure consists of a naphthalene ring system with a methyl group at position 6 and a hydroxyl group at position 8. The nitrogen at position 1 is substituted with a methylene group, which is further substituted with a 2-imidazolidinyl group. The structure is shown as a hydrochloride salt (<math>\cdot \text{HCl}</math>).</p>
Talasoliin	 <p>The structure shows a benzene ring substituted with a methylene group, which is further substituted with a 2-imidazolidinyl group.</p>
Prasosiin	 <p>The structure features a benzimidazole ring system with methoxy groups at positions 6 and 7, and an amino group at position 2. The nitrogen at position 1 is substituted with a piperazine ring, which is further substituted with a carbonyl group and a tetrahydrofuran ring.</p>
Terasosiin	 <p>The structure is very similar to Prasosin, featuring a benzimidazole ring system with methoxy groups at positions 6 and 7, and an amino group at position 2. The nitrogen at position 1 is substituted with a piperazine ring, which is further substituted with a carbonyl group and a tetrahydrofuran ring.</p>
Johimbiin	 <p>The structure shows a complex polycyclic system with a benzimidazole core. It features a methyl ester group and a hydroxyl group on a side chain.</p>

osa neist lammutub maksas, osaliselt valjuvad nad aga neerude kaudu muutumatuult või glükuronidina. Toime kestab 3...5 tundi.

**Farmakodünaamika.** Fentolamiin ja talasoliin blokeerivad konkureerivalt mediaator noradrenaliiniga nii  $\alpha_1$ -adrenoretseptoreid postsünaptilisel membraanil kui  $\alpha_2$ -retseptoreid presünaptilisel membraanil. Väikeses kontsentratsioonis võib fentolamiin avaldada nõrka  $\alpha_1$ -adrenomimeetilist toimet, ahendades veresooni. See on tingitud noradrenaliini vabanemise suurenemisest vastusena presünaptiliste  $\alpha_2$ -adrenoretseptorite blokaadile. Suuremates annustes blokeerib fentolamiin konkureerivalt nii  $\alpha_1$ - kui  $\alpha_2$ -adrenoretseptorid. Võrreldes noradrenaliiniga kõrvaldavad kergemini adrenaliini  $\alpha$ -adrenomimeetilised efektid. Veres ringleva ja kudedest vabaneva adrenaliini pressoorne toime pärsitakse, kusjuures närvilõpmetel vabaneva mediaatori noradrenaliini regulatoorne funktsioon osaliselt säilib. Täielikult blokeerib fentolamiin  $\alpha_1$ -adrenoretseptorid ainult toksilisele lähedastes annustes. See on seletatav asjaoluga, et sünaptiline barjäär on  $\alpha$ -adrenoblokaatoritele raskesti läbitav. Suurtes annustes kõrvaldavad noradrenaliin ja ka kaudse toimega adrenomimeetikumid fentolamiini ja teiste  $\alpha$ -adrenoblokaatorite konkureeriva blokaadi

Fentolamiini toimel veresooned laienevad, emakas lõõgastub jne.  $\alpha$ -adrenoblokaatorite foonil muutuvad adrenaliini manustamise ja sümpaatilise närviärrituse efektid mõnele silelihaskonnalele vastupidiseks, sest säilib adrenaliini toime  $\beta$ -adrenoretseptoritesse. Fentolamiini talasoliini ja prasioini foonil adrenaliin või *n. splanchnicus*'e stimulatsioon alandab süsteemset arteriaalset rõhku (joon. 3-17)

Arteriaalse rõhu langus  $\alpha$ -adrenoblokaatorite toimel on seotud toniseerivate sümpaatiliste impulsside toime lakkamisega veresoonte silelihaskonnale. Samal ajal säilib veresoonte toonust langetav impulsatsioon  $\beta$ -adrenoretseptorite kaudu ja parasümpaatilise närvisüsteemi toonus, mis samuti soodustab vererõhu alanemist.



Joon. 3-17. Fentolamiini (F) mõju adrenaliini (A) ja noradrenaliini (NA) pressoorsele toimele

Fentolamiin ei kõrvalda ka muid adrenaliini ja  $\beta$ -adrenomimeetikumide silelihastoonust pärssivaid toimeid: seedetrakti toonuse ja peristaltika vähenemist, bronhide, emaka ja kusepõie lõõgastust. Adrenaliini hüperglükeemiline ja hüperlipseemiline toime nõrgenevad  $\alpha$ -adrenoblokaatorite foonil ainult vähesel määral, kuna viimased sõltuvad  $\beta$ -adrenoretseptorite stimulatsioonist. Südame löögisagedus muutub  $\alpha$ -adrenoblokaatorite foonil ainult vähesel määral, põhiliselt tahhükardilises suunas. Fentolamiin ei kõrvalda adrenaliini ja isoprenalini positiivset ino-, krono- ja dromotroopset toimet südamesse, see toime isegi tugevneb. Seega adrenaliin ja südame sümpaatilise närvi stimulatsioon kutsuvad fentolamiini manustamise järgselt endiselt esile tahhükardia ja minutimahu suurenemise ning põhjustavad südame rütmihäireid.

**Toksilisus.** Fentolamiini ja talasoliini üleannustamine põhjustab veresoonna regulaatsiooni puudulikkuse tõttu ortostaatilist kollapsit ja raskekujulist hüpotooniat, tahhükardiat, südame rütmihäireid, sest  $\beta$ -adrenoretseptorite aktiivsus ja tundlikkus adrenaliini suhtes säilib ja katehoolamiinide vabanemine on suurenenud. Fentolamiini suured annused avaldavad ka tsentraalset toimet, põhjustades sedatsiooni, psühhoosi, krampe, hingamishäireid jms. Fentolamiini ja talasoliini  $\alpha$ -adrenoblokeeriva toime suhtes tekib kiiresti harjumus, kuna kestval kasutamisel suureneb noradrenaliini vabanemine ja postsünaptiliste retseptorite tihedus ning afiinsus mediaatori suhtes. Prasosiini toimel areneb harjumus aeglaselt ja noradrenaliini ringkaik ei kiirene. Prasosiin ei blokeeri presünaptilisi  $\alpha_2$ -adrenoretseptoreid.

**Terapeutiline kasutamine.** Fentolamiini, talasoliini jt.  $\alpha_1$ - ja  $\alpha_2$ -adrenoblokaatoreid on soovitatud rakendada jäsemete ning siseelundite veresoonte spasmide ja oblitereeriva endarteriidi korral, samuti hüpertooniatõve raviks. Praegu on prasosiin fentolamiini sealt välja tõrjunud. Hüpertoonilise kriisi kõrvaldamiseks manustatakse  $\alpha$ -adrenoblokaatoreid aeglaselt veeni. Samuti kasutatakse neid perifeersete veresoonte trombooliate, troofiliste haavandite, kopsuturse jms. korral. Fentolamiini veresooni laiendav toime nõrgeneb ravikuuri vältel kiiresti ja see raskendab tema kasutamist spasmide ja hüpertooniatõve korral. Samuti kiireneb noradrenaliini süntees.

$\alpha$ -adrenoblokaatorite spetsiifiline kasutamine on seotud neerupealiste säsiolluse kasvaja feokromotsütoomi sümptomaatilise raviga. Selle haiguse puhul produtseeritakse suurel hulgal noradrenaliini, mille ahendavat toimet veresoontele fentolamiin, talasoliin ja eriti prasosiin kõrvaldavad.  $\alpha$ -adrenoblokeeriva toimega aineid fentolamiini, prasosiini, aga ka neuroleptikume kloorpromasini, haloperidooli, droperidooli, fenoksübensamiini jt. on edukalt kasutatud traumaatilise ja kardiogeense šoki ravis. Nad kõrvaldavad sümpatoadrenaalsüsteemi aktiivsusest põhjustatud veresoonte spastilise seisundi, seega ka kudede hüpoksiast tingitud ainevahetushäired (laktatsideemia, atsidoos, valkude lagunemine), vähendavad paikselt vere suurenenud hüübivust ja parandavad mikrotsirkulatsiooni.

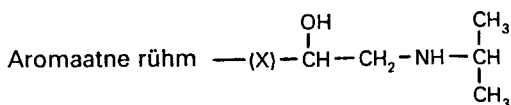
Prasosiin, terasosiin, doksasosiin jt.  $\alpha_1$ -adrenoblokaatorid on kasutusel kõrg-

vererõhutõve ravimisel kestvate kuuridena Samuti kasutatakse hüpertoonilise kriisi kõrvaldamiseks. Ka südamepuudulikkuse korral on prasosini efektiivsus kõrge, langetades perifeerset resistentsust ja jättes vabaks sümpatotoonilise toime südamesse.

$\alpha_2$ -adrenoretseptorid on seotud noradrenaliini sünteesi ja vabanemise regulatsiooniga, nende agonistid (klonidiin) kutsuvad esile sümpatikotoonuse languse ja parasümpatikotoonuse suurenemise, samuti trombotsüütide agregatsiooni suurenemise. Alkaloid johimbiin,  $\alpha_2$ -adrenoblokaator, hõivates presünaptilised adrenoretseptorid, soodustab sümpatikotoonuse suurenemist noradrenaliini sünteesi kurenemise kaudu, pärsib endoteelis NO sünteesi ja vabanemise, mis põhjustab samuti veresoonte ahenemise. Ta suurendab südame löögisagedust ja vererõhku, tsentraalse toime tõttu aktiveerib motoorikat ja põhjustab treemorit. Johimbiini on kasutatud meeste impotentsuse ravis, tugevdamaks erektsiooni, eriti psühhogeensete seksuaalhäirete korral. Johimbiini on edukalt rakendatud diabeetilise neuropaatia ja ortostaatilise hüpotensiooni vastu.

## $\beta$ -adrenoblokaatorid

Keemiliselt on  $\beta$ -adrenoblokeeriva toimega ained kõik tüüpilise struktuuriga nad sisaldavad N-isopropüülruhma, harvem N-isobutüülruhma (butoksamiin, hüdrobutamiin), mis seostub aromaatses tuumaga hüdroksüetüülradikaali abil. Samuti on tüüpiline OH-rühm külghela  $\beta$ -metüleerühma juures



Seega on  $\beta$ -adrenoblokaatorite külghelal (isopropüülaminoetanool) sarnane  $\beta$ -adrenonimeetilise aine isoproterenooliga.

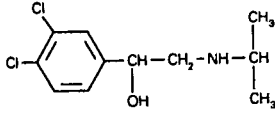
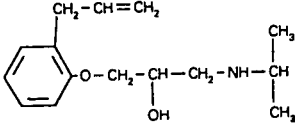
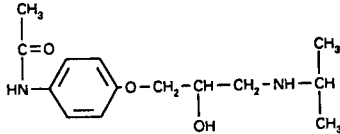
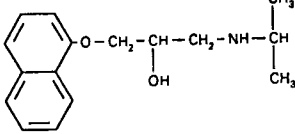
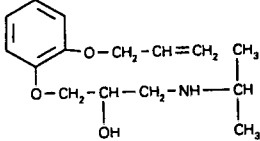
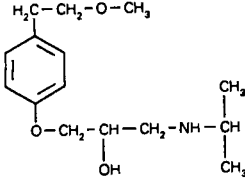
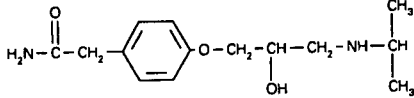
$\beta$ -adrenoblokaatori struktuuri kuulub tingimata 1.. 2 fenüülringi, kusjuures osa fenüülringi vesinikuaatomeid võivad olla asendatud halogeenidega, ühevalentsete süsivesinikradikaalidega, lammastikuga jne (tabel 3-31). Nende ainete L-isomeerid on palju kordi aktiivsemad kui D-isomeerid või ratsemaadid.

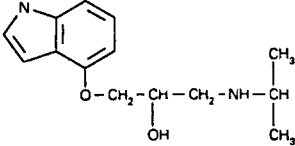
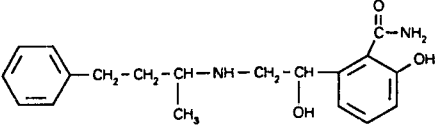
Propranolool (*Propranololi hydrochloridum*), 1-isopropüülamino-3-(1-naftoksü-2-propanooli vesinikkloriid. Alprenoolool (*Alprenololum*), oksprenoolool (*Oxprenololum*), metoprolool (*Metoprololum*), pindoolool (*Pindololum*), atenoolool (*Atenololum*), labetalool (*Labetalolum*) (tabel 3-31).

Dikloorisoproterenool oli esimene farmakoloogiliselt põhjalikult uuritud (1958...1959 a)  $\beta$ -adrenoblokaator, kuigi kliinilist rakendust toksilisuse tõttu ei leidnud.

Propranolool, alprenoolool, oksprenoolool, labetalool ja pindoolool avaldavad nii  $\beta_1$ - kui  $\beta_2$ -adrenoretseptoreid blokeerivat toimet. Metoprolool, praktoolool ja atenoolool on valikulisemalt  $\beta_1$ -adrenoblokaatorid ja seega toimelt kardio-

$\beta$ -adrenoblokaatorid

Nimetus	Struktuurvalem
Diklooriso-proterenool (DCI)	
Alprenool	
Praktolool	
Propranolool	
Oksprenolool	
Metoproolool	
Atenolool	

Nimetus	Struktuurivalem
Pindolool	
Labetalool	

selektiivsed Labetalool blokeerib peale  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenoretseptorite ka post-sünaptilise membraani  $\alpha_1$ -adrenoretseptorid, seega avaldab ta nii propranolooli kui prazosini omaga sarnast toimet.

Põhiliseks  $\beta$ -adrenoblokaatorite esindajaks on propranolool, mis leiab kasutamist südame- ja vereringehaiguste ravis

**Farmakokineetika.** Propranolool imendub nii seedetraktist kui ka nahaalusest koest ja lihastest. Organismis jaotub ühtlaselt, osaliselt tungib ka läbi hematoentsefaalbarjääri, avaldades tsentraalset sedatiivset  $\beta$ -adrenoblokeerivat toimet. Inaktiveerumine toimub N-isopropuülruhma eraldamise ja edasise desamiinimise teel. Osaliselt eritub ta ka ühenduses glükuroonhappega, väike osa aga muutumatu Teiste  $\beta$ -adrenoblokaatorite farmakokineetilised parameetrid on toodud tabelis 3-32.

**Farmakodünaamika.** Propranolooli toimemehhanism seisneb  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenoretseptorite konkureerivas blokaadis: ühend hõivab retseptorite aktiivsentrleid, muutmata seejuures membraani potentsiaali. Väikestes annustes võib propranolool ja rida teisi  $\beta$ -adrenoblokaatoreid avaldada isoprenalini omaga sarnast  $\beta$ -adrenomimeetilist toimet. See tuleneb struktuursest sarnasusest  $\beta$ -adrenomimeetikumidele isadriini ja adrenaliniga, osaliselt samuti presünaptiliste  $\beta$ -adrenoretseptorite blokaadist, mis soodustab mediaatori vabanemist.

Noradrenalin ja adrenalin ei ole bioloogilises kontsentratsioonis võimalised blokaatorit retseptorilt välja tõrjuma. Propranolool kõrvaldab need sümpaatiliste närvide ärritusefektid, mis realiseeruvad  $\beta$ -adrenoretseptorite kaudu. Samuti kõrvaldab propranolool adrenaliini ja isoprenalini  $\beta$ -adrenomimeetilise toime, ilma eksogeenselt manustatud noradrenaliini  $\alpha$ -adrenomimeetilist toimet oluliselt mõjustamata. Noradrenaliini pressoorne toime on propranolooli foonil isegi tugevam, samuti tugevneb *n. splanchnicus*'e ärrituse vererõhku tõstev toime,

**$\beta$ -adrenoblokaatorite põhilised farmakokineetilised ja farmakodünaamilised omadused**

Aine	$t_{1/2}$ tundides	Hidro- foobsus	Vere valkudega seostumise %	Muutumatait neerude kaudu ertumise %	$\beta$ -drenomi- meetiline toime	$\beta_1$ - blokeeriv toime	$\beta_2$ - blokeeriv toime	Ekvipotentsiaalsus. propranolool = 1
Propranolool	2-6	+++	90	0	-	++	++	1
Alprenolool	2-5	+++	90	0	++	++	++	1
Praktolool	5-10	++	30	40	++	++	+	0,3
Oksprenolool	1-3	++	80	0	+	++	++	1
Metoprolool	3-4	+	12	0	-	++	+	1
Pindolool	4-5	+	40	35	+	++	++	5-10
Atenolool	5-7	0	5	40	-	++	+	1
Labetalool	4-6	+	50	10	-	++	++	0,3

kuna veresooni laiendavad  $\beta$ -adrenoretseptorid on blokeeritud ja vabanev mediaator noradrenaliin stimuleerib ainult veresooni ahendavaid  $\alpha_1$ -adrenoretseptoreid

Enteraalselt ja naha alla manustatuna propranolool ei mõjуста oluliselt normaalset vererõhku või alandab seda, tingituna südamealatluse pärssimisest. Propranolool pärsib tugevalt südame löögisagedust, blokeerides siinussõlme toniseerivaid  $\beta_1$ -adrenoretseptoreid. Bradükardiline toime on seda tugevam, mida suurem on löögisagedus. Sümpaatilise närvi ärritus ja neerupealistest vabanevad adrenaliin ei suurenda  $\beta$ -adrenoblokaatorite foonil enam südame löögisagedust. Seda toimet kasutatakse paroksüsmaalse ja raskekujulise püsiva tahhükardia kõrvaldamiseks.

Propranolooli toimel vähenevad südame löögijõud, löögi- ja minutimaht. Propranolooli toimel kaotab süda võime kohaneda suurenenud nõuetega, järsult väheneb südame kohanemisvõime füüsilise koormuse suhtes. Südamepuudulikkus areneb propranolooli kasutamise korral eriti kergesti südamehaigetel, kuid  $\beta$ -adrenoblokaatorite foonil säilib südameglükosüdide ja kofeiini südametegevust toniseeriv toime. Seetõttu on  $\beta$ -adrenoblokaatorite negatiivse inotropse toime vältimiseks südamehaigetel näidustatud südameglükosüdide manustamine.

Propranolooli toimel väheneb müokardi hapnikutarbimine ja pärssuvad katehoolamiinide metaboolsed toimed (glükogenolüüs, lipolüüs, termogenees). Seepärast võib propranolooli rakendada kudede katehoolamiinide kõrgeenenud sisalduse korral, mil ta kõrvaldab suurenenud hapnikutarbimise ja seega väldib angiospasme ja nekroose südamelihases.

Propranolool vähendab erutusjuhtesüsteemi erutatavust ja automatismi, samuti südamelihase erutatavust. Seega on propranolool kasutatav paljude rütmihäirete korral. Arütmiaavastast toimet soodustab ka propranolooli ja teiste  $\beta$ -adrenoblokaatorite tugev lokaalanesteetiline ja kiniinitaoline lihaseraku membraani tihendav mõju. Erutusjuhtesüsteemi pärssimine ei ole aga alati soodne ja võib selle süsteemi kahjustuste korral põhjustada täieliku atrioventrikulaarse blokaadi.

Hingamisteede ja seedetrakti silelihaste toonus propranolooli toimel suureneb, üks tõsisemaid kõrvaltoimeid on bronho- ning trahheaspsm ja välis hingamise raskenemine. Inimestel, kes on põdenud bronhiaalastmat, võib propranolool põhjustada eluohtliku astmahoo. Seda saab kõrvaldada adrenalini, isoprenaliini või efedriini infusiooniga veeni või m-kolinoblokaatori atropiini süstimisega.

Propranolooli omaga sarnast  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenoblokeerivat toimet avaldavad ka alprenolool, oksprenolool, labetalool ja pindolool, kusjuures viimastel on väikestes annustes avalduv  $\beta$ -adrenomimeetiline toime enam väljendunud. Atenolooli ja metoprolooli võime suurendada bronhide ja seedekulgla silelihastoonust on vähem väljendunud, kuna nad on selektiivsemad  $\beta_1$ -blokaatorid.

Labetalool blokeerib peale  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenoretseptorite veel  $\alpha_1$ -adrenoretseptoreid ja seetõttu on tal tugevam vererõhku langetav toime. Erinevalt

teistest  $\beta$ -adrenoblokaatoritest langetab labetalool oluliselt perifeersete veresoonte toonust, vähendab venooset juurdevoolu südamesse.

Terapeutiline kasutamine. Propranolooli, alprenolooli ja eriti kardioselektiivseid aineid (atenolool, metoprolool) kasutatakse paroksüsmaalse tahhükardia ravis ja profülaktikas, samuti teiste rütmihäirete ravis, hüperadrenaliinemiast tingitud talitlushäirete korral (angiospasmid, infarktielised seisundid) ja infarkti akuutses staadiumis. Viimasel ajal rakendatakse  $\beta$ -adrenoblokaatoreid laialdaselt hüpertooniatõve ravis. Toimemehhanism on seotud reniini sünteesi pärssimisega, negatiivse krono-, ino- ja dromotroopse toimega südamesse. Ka tsentraalse sümpaatilise impulsatsiooni pärssimisega. Samuti kasutatakse  $\beta$ -adrenoblokaatoreid glaukoomi ravis. Silma siserõhu langus on tingitud vedeliku produktsiooni vähenemisest, samal ajal kui pupilli suurus ei muutu.

### 3.5.2. Antiadrenergilise toimega ained

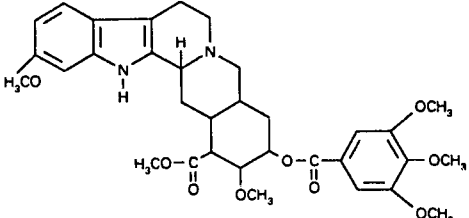
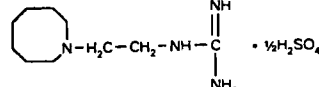
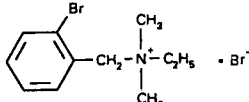
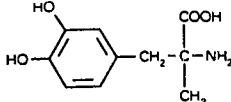
Antiadrenergilised e. sümpatoluütilised ained, põhjustades mediaatori vaeguse sünaptilises pilus, postsünaptilisel membraanil, kõrvaldavad sümpaatiliste närvide ärritusnähtud. Antiadrenergiliste ainete toime taustal salitavad postsünaptilise membraani retseptorid oma tundlikkuse mediaator noradrenaliin ja ka teiste katehoolamiinide ning nende antagonistide suhtes.

Nende ainete hulka kuuluvad reserpiin, oktaadiin, ornid, metüüldopa, klondiin jt. (tabel 3-33), mis leiavad põhiliselt kasutamist hüpertooniatõve ravimisel.

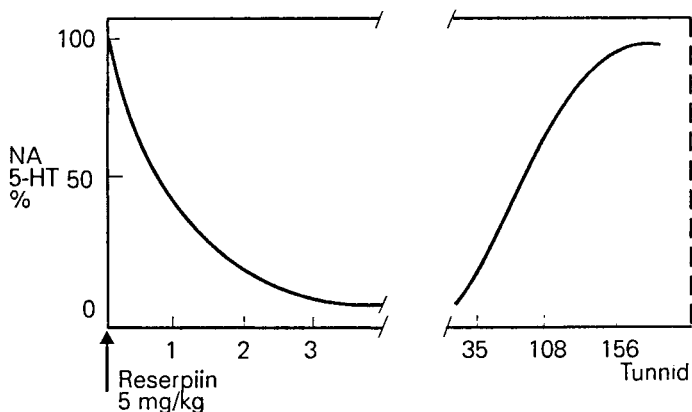
Reserpiin (*Reserpinum*) on Lõuna-Aasias (Indias), Aafrikas, Lõuna-Ameerikas ja Mehhikos kasvava mitmeaastase põõsastaimse ussiraufolia (*Rauwolfia serpentina Benth*) juurtes leiduv alkaloid. Selles taimes on rikkalikult alkaloide, millest üle 50 ühendi struktuur on selgitatud. Keemiliselt struktuurilt võib need alkaloidid jagada kolme rühma. 1) tertsiarsed indoolialused (reserpiin, deserpidiin, restsinnamiin, reserpiin, johimbiin, aimalitsiin jt.); 2) tertsiarsed indolünialused (aimaliin); 3) kvaternaarsed anhüdroonialused (serpentiin, serpentiin, alstoniin). Osa alkaloide avaldab nii tsentraalset kui ka perifeerset toimet (reserpiin), osa alkaloide põhiliselt perifeerset antiadrenergilist toimet, alandades eelkõige arteriaalset rõhku. Sellega on seletatav, miks rauwolfia galeenilised preparaadid (ekstraktid) või alkaloidide segu raunatiin avaldavad tugevamat ja kestvamat hüpoteensivset, sedatiivset või trunkvilliseerivat toimet kui üksikud puhastatud alkaloidid.

Farmakokineetika. Reserpiin on vees, alkoholis ja eetris lahustumatu ja see raskendab ta parenteraalset kasutamist. Ampullitud reserpiinilahus (serpasil, rasedüül) on valmistatud orgaaniliste lahustite baasil. Seedetraktist imendub reserpiin suure lipotroopse tõttu kiiresti ja täielikult, ta tungib ka kiiresti ajju. Reserpiini eliminatsioon on väga aeglane. Maksimaalne kontsentratsioon püsib organismis 12..16 tundi, siis väheneb aeglaselt. Reserpiin avaldab tugevat farmakodünaamilist toimet juba väikestes annustes (0,1..0,5 mg), toime kestab kuni 7..14 päeva pärast viimast või ühekordse suurema annuse manustamist.

## Antiadrenergilised ained

Nimetus	Struktuurivalem
Reserpiin	
Guanetidiin (oktadiin)	
Orniid	
Metüüldopa	

Farmakodunaamika. Reserpiin kõrvaldab mediaator noradrenaliini ensümaatilise deponeerimise närvilõpmetes. Kogu dopamiinist sünteesitav noradrenaliin jääb vabaks, ei seostu vesikulis ja allub kurele oksüdatiivsele desaminiimisele MAO toimel, jõudmata väljuda neuronist. Reserpiini toime areneb aeglaselt, kuna deponeerunud noradrenaliini tase languse maksimum saabub alles 16.. 24 tunni pärast. Juba mediaatori tase 30% alanemine põhjustab sümpaatilise närvisüsteemi toonuse märgatava languse. Suuremates annustes põhjustab reserpiin mediaatori depoo tühjenemise kuni 10...15%-ni algväärtusest (joon. 3-18). Reserpiin ei mõjuta katehoolamiinide sünteesis ja inaktivatsioonis osalevate ensüümide aktiivsust. Reserpiini mediaatori depomehhanismi halvav toime laieneb ka teistele monoamiinidele: tühjenevad ka adrenaliini, dopamiini ja serotoniini depood perifeersetes kudedes ja kesknärvisüsteemis. Selle tõttu on reserpiinil lai toimespekter paljudesse füsioloogilise regulatsiooni lülidesse. Et monoamiinide postsünaptilise membraani retseptorid säilitavad oma tundlikkuse, siis reserpiini foonil avaldavad toimet kõik eksogeenselt manustatud



Joon 3-18 Noradrenaliini (NA) ja serotoniini (5-HT) sisalduse dünaamika katselooma aju pärast reserpiini manustamist. Ordinaadil on toodud amiinide hulga muutus protsentides lähteväärtusest (100%)

katehholamiinid. Reserpiin alandab arteriaalset rõhku vastavalt annuse suurusele. Lisaks antiadrenergilisele toimele sümpaatilise närvisüsteemi post-ganglionaarsete kiudude lõpmetes avaldab reserpiin sama toimet ka kesknärvisüsteemile, põhjustades mitmete närvisüsteemi keskuste toonuse languse: noradrenaliini kontsentratsioon väheneb seljaajus, ajutüves, hüpotalamuses ja eesajus, samuti väheneb dopamiini ja serotoniini sisaldus. Arteriaalse rõhu tugevat langust soodustab reserpiini tsentraalne toime, pärstid on arteriaalset rõhku tõstvad reflektorsed mehhanismid. Karotüüdsinusest tulevad refleksid ei pääse mõjule. Tugev bradükardia on tingitud sümpaatilise toniseeriva impulssiooni nõrgenemisest ja regulatsiooni tasakaalu nihkest parasümpatikotoonuse suunas. Südame minutimaht väheneb ja väheneb ka venoosne juurdevool. Bronhilihaste toonus ja näärmete sekretsioon suurenevad.

Reserpiin takistab serotoniini sidumist seedetraktis, mille tagajärjel vaba serotoniini hulk suureneb, tingituna tema suhteliselt aeglasemast biotransformatsioonist võrreldes noradrenaliiniga. Seega avaldab reserpiin rea toimeid vaba serotoniini kaudu: ergutab seedenäärmete sekretsiooni, tugevdab soole toonust ning soodustab peristaltikat, samuti tõstab kusepöie ja emaka toonust. Kuna reserpiin suurendab nii vaba serotoniini kui ka uitnärvi toonuse tõusu tõttu maonäärmete talitlust, siis põhjustab ta haavanditõve ägenemist, erosioone ja haavandeid. Reserpiin und ei tekita, kuigi soodustab uinutite ja rahustite toimet. Reserpiin põhjustab libido ja potentsi langust. Valuvaigistite toimet reserpiin ei tugevda, vaid, vastupidi, langetab valuläve ja morfiinist põhjustatud analgeesiat. Samuti soodustab reserpiin krampe ja potentseerib krabimürkide toimet

Suuremates annustes põhjustab reserpiin võõtlihaskonna pingeseisundit,

mõõdukat treemorit, liikumatus. See on tingitud dopamiini kontsentratsiooni vähenemisest *corpus striatum*'is. See sundroom on kõrvaldatav adrenomimeetiliste ainete (efedriiniga, fenamiiniga jt.), sest postsünaptilise membraani retseptorite tundlikkus on säilinud Reserpiinile avaldavad antagonistlikku toimet ka MAO inhibiitorid jt adrenomimeetiline toimega antidepressandid Selle tõttu kasutatakse reserpiini laialdaselt psühhofarmakoloogilises uurimistöös uute potentsiaalsete antidepressantide otsingul.

Terapeutiline kasutamine. Reserpiini ja rauvolfia alkaloidide segu on edukalt rakendatud sümpaatilise närvisüsteemi ületoonusega kulgeva hüpertooniatõve ravis. Ravikuurid on kestvad, annustamine individuaalne Kuuri alustatakse väikeste annustega, suurendades neid optimimumini ja seejärel jälle vähendades Soodsaid tulemusi on saadud ka sümpaatilise närvisüsteemi kõrgenenud toonusest põhjustatud tahhükardia korral Reserpiini on leidnud rakendust hüpersektsuaalsuse kõrvaldamisel vaimuhaigetel

Reserpiini laialdasemat kasutamist takistavad kõrvaltoimed: ortostaatiline kollapsi võimalus, kõhulahtisus, bronhospasm, haavandtõve ägenemine, pisararing suljevool jne Samuti segab kasutamist tugev sedatiivne toime ja depressiivse meeleolu tekkimine Psuuhilise depressiooni arenedes tuleb ravi katkestada

Guanetidiin e. oktadiin (*Guanethidini sulfas*).

Farmakokineetika. Guanetidiin imendub hästi seedekulglast. Organismus pisib kaua, 50% preparaadist elimineerub 5 päeva jooksul, toime kestab veel 8..12 päeva pärast ravikuuri lõpetamist Guanetidiin läbib raskesti hematoentsefaalbarjääri ja seetõttu on tsentraalne pärssiv toime reserpiini omast palju nõrgem. Struktuurilt lähedane on guanadreel (*Guanadrelum*), mis elimineerub kiiremini, poolväärtusaeg 10 t., manustatakse 1. 2 korda päevas

Farmakodünaamika. Guanetidiin kutsub esile noradrenaliini depoo mehhanismi halvatuse ja mediaatori „väljauhtmise“ presünaptilisest struktuurist. Põhjuseks on guanetidiini enda sidumine depoo graanulites. Selle tõttu avaldab oktadiin veeni süstimisel algul adrenomimeetilist toimet vabaneb suurel hulgal mediaatorit. Tekib arteriaalse rõhu tõus, tahhükardia, hüperglukeemia jne. Korduval guanetidiini kasutamisel adrenomimeetiline toime enam ei avaldu ja ka sümpaatilise närvi ärritus lakkab efektorelundeile toimimast Sümpatolüütilist efekti soodustab lisaks depoode tühjenemisele veel noradrenaliini sünteesi pärssimine aromaatsete L-aminohapete dekarboksülaasi aktiivsuse vähenemise tõttu. Selle tõttu väheneb mitmekordselt retseptoreisse toimiva noradrenaliini hulk, mis ongi antiadrenergilise (sümpatolüütilise) toime aluseks Kuigi närviärrituse toime on kõrvaldunud, säilib retseptorite tundlikkus otsese toimega adrenomimeetikumidele: noradrenaliini ja adrenaliini suhtes. Kaudse toimega adrenomimeetikumidel (efedriinil, fenamiinil jt) antagonistlik toime guanetidiini antiadrenergilistele efektidele praktiliselt puudub.

Guanetidiin kutsub esile ka mõningase impulsside ülekande pidurdumise vegetatiivsetes ganglionides. Et ganglioblokeeriv toime on sümpatolüütilisest toimest palju nõrgem, siis need preparaadi annused, mis on küllaldased impulsi

ülekanndmise katkestamiseks adrenergiliselt närvilõpmelt elundile, ei häiri veel parasümpaatilise närvisüsteemi füsioloogilist talitlust. Sümpatoluütilise toime foonil põhjustab guanetidini nihke parasümpatikotoonuse suunas: ilmnevad reserpiini puhustega sarnased nähud: bradükardia, seedetrakti motoorika ja näärmete sekretsiooni suurenemine, müos jt., võib tekkida bronhospasm.

Terapeutiline kasutamine. Peamine guanetidini kasutamise näidustus on kõrge arteriaalne rõhk (hüpertooniatõbi). Toime areneb korduva suurenevates annustes manustamise järel ravikuuri 3...4. päevaks, kui noradrenaliinidepood on piisavalt tühjenenud.

Toime maksimum saabub 7...8. päeval. Nagu kõiki antiadrenergilisi aineid, tuleb ka oktadiini manustada suurenevates annustes, mitte sagedamini kui üks kord päevas, jälgides seejuures hüpotoonilist toimet ja muuttes annust vastavalt patsiendi individuaalsetele iseärasustele. Ka ravikuur tuleb lõpetada aeglaselt, toime säilib 1-2 nädalat.

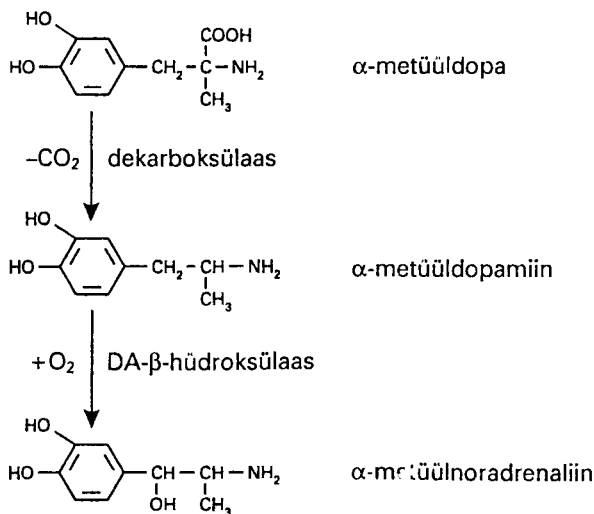
Metüüldopa (*Methyldopa*),  $\alpha$ -metüüldopa on väga lähedane katehoolamiinide sünteesi vaheühendile, DOPA-le (3,4-dioksüfenüülalaniinile). Imendub seedekulglast, toime kestab 6-8 tundi.

Farmakodünaamika. Metüüldopa konkureerib DOPA-ga aromaatsete L-aminohapete dekarboksülaasil, takistades DOPA dekarboksüülimist ning muutumist dopamiiniks ja noradrenaliiniks. Sümpaatilise närvisüsteemi mediaatori noradrenaliini sünteesi pärssitakse ja noradrenaliini kontsentratsioon sümpaatilise närvi perifeersetes lõpmetes ning kesknärvisüsteemis langeb vastavalt metüüldopa annuse suurusle. Tekib bioloogiliste mediaatorite dopamiini ja noradrenaliini vaegus ning pärssitakse närviimpulsside ülekanne sümpaatilise närvisüsteemi postganglionaarsetelt kiududelt efektoorsele elunditele. Veresooned laienevad, lakkab sümpaatilise närvi toniseeriv toime südamesse ja bronhodilatatoorne toime.

Metüüldopa on võimeline ka ise dekarboksüüluma, ta asendab aromaatsete L-aminohapete dekarboksülaasil tavalist substraati (DOPA), muutudes  $\alpha$ -metüüldopamiiniks ja edasi dopamiini  $\beta$ -hüdrosülaasi toimel  $\alpha$ -metüülnoradrenaliiniks (joon. 3-19).  $\alpha$ -metüülnoradrenaliin avaldab  $\alpha_2$ -retseptoritele agonistlikku toimet, pärssib mediaatori vabanemist ja põhjustab sümpatoluütilise toime.

Lisaks katehoolamiinergilistele neuronitele on metüüldopa osaliselt võimeline tungima ka serotoniinergilistesse neuronitesse ja seal dekarboksüüludes esinema valemediaatorina, konkureerima serotoniiniga. Selle tõttu metüüldopa suuremate annuste korral väheneb ajus serotoniini hulk, mis põhjustab metüüldopa ravi kõrvaltoimeid: erutatavuse suurenemist, unetust, kärsitust, meeleolu langust jne. Tavalistes terapeutilistes annustes avaldab metüüldopa enamasti sedatiivset toimet.

Arteriaalse rõhu langus on korrelatsioonis metüüldopa annuse suurusega. Oluliselt langeb vereringe perifeerne resistentsus, väheneb südame löögisagedus ja minutimaht. Hüpotensiivne toime ei ilmne preparaadi enteralse manustamise



Joon 3-19 Metuüldopa metabolismm

korral mitte kohe, vaid 4...6 tunni möödudes, s.o pärast noradrenaliini olemasolevate deopoodide arakasutamist ja α-metüülnoradrenaliini toime ilmnemist

**Toksilisus.** Enteraalse manustamise korral võib metuüldopa põhjustada ortostaatilist kollapsit, mao limaskestast ärritusnähte (iiveldus, oksendamine). Põhjustab ka leukopeeniat. On võimalikud kesknärvisüsteemi erutusnähted.

**Terapeutiline kasutamine.** Metuüldopat kasutatakse arteriaalset rõhku alandava ravimina hüpertooniatõve II staadiumis (IIA ja B). Kõrvaltoimed on vähem kui reserpiinil, guanetidiinil või ganglioblokaatoritel. Kasutatakse suurenevates annustes, valides haigele individuaalse raviskeemi. Ravi lõppedes möödub toime kiiresti. Tursete esinemise korral kombineeritakse diureetikumidega. Metuüldopa suhtes areneb harjumus ja osal haigeil 1. 1,5 kuu jooksul hüpotensiivne efekt kaob. Metuüldopa on vastunäidustatud raseduse, feokromotsütoomi ja maksahaiguste korral.

### 3.6. Füsioloogiliselt aktiivsed amiinid, peptiidid ja nende antagonistid

Sellesse rühma kuuluvad organismis leiduvad paljud tugeva bioloogilise toimega ained e. bioregulaatorid. Nendele omistatakse ka mediatoorset funktsiooni. Nad on mitte üksnes kesknärvisüsteemis, vaid ka perifeersetes kudedes, omades seal spetsiifilisi funktsioone näiteks valu, põletiku, allergiliste reaktsioonide, kudede regeneratsiooni jms. geneesis. Neid aineid nimetatakse ka koehormoonideks või

autakoidideks (lad. k. *auto* 'ise', *agon* 'teen') Nendest on tuntumad histamiin, serotoniin, bradükiniin, angiotensiin, substants P, prostanoiidid, leukotrieenid, interleukiinid jne., ning mitmed nende ringkäiku või retseptoreid mõjustavad farmakonid.

### 3.6.1. Histamiin

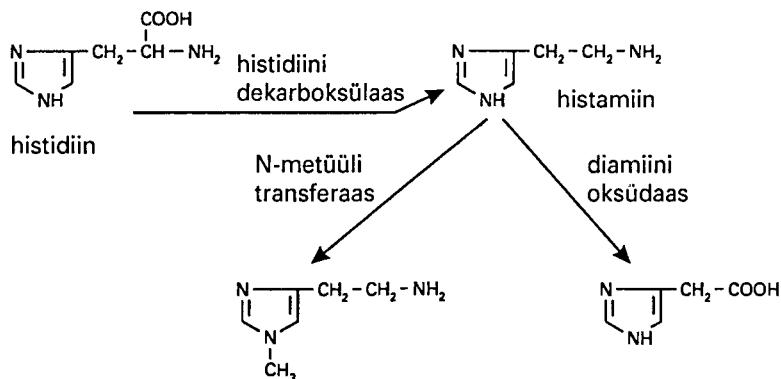
Histamiin (*Histaminum*),  $\beta$ -imidasoolül-etuülamiin, tekib organismis aminohappe histidiini dekarboksüulumisel histidiini dekarboksülaasi toimel

Histamiini leidub mitte ainult loomorganismi kudedes, vaid ka paljudes taimedes; teda tekib ka mikroobide elutegevuse tagajärjel. Histamiini isoleerisid tungalterast 1910. a. G. Barger ja H. H. Dale Dale'i laboratooriumis tehti kindlaks ka histamiini farmakoloogiline toime. Esimesel aastakümnel püüti histamiini rakendada emakavahendina. 1930 aastail sedastati histamiin peaaegu kõigis loomsetes kudedes ning selgitati ka tema osatähtsus põletiku, allergia ning anafülaktilise šoki tekkes. Kudedes on histamiin seotud rakusiseselt ega allu teda lagundavatele ensüümidele. Kõige rohkem on histamiini Ehrlich'i nuumrakkudes, basofiilsetes rakkudes, histaminotsüütides, mille tõttu histamiini kontsentratsioon on kõrge hästi vaskulariseeritud kudedes: nahas, limaskestades, kopsus, seedekulglas jm (0,01  $\mu\text{g/g}$  värske koe kohta). Organismis seotud histamiini hulk ületab surmava annuse mitmekordselt. Endogeenselt histamiinist tsirkuleerib veres vaba vormina tegelikult ainult väike hulk, põhjustades histamiini fusioloogilist toimet. Histamiini vabanemist põhjustavad komplemendi komponendid anafülatoksiinid C3<sub>a</sub>, C5<sub>a</sub>, antigeeni IgE interaktsioon, putuka-, taimsed ja loomsed mürgid, ravimiteest morfiin, tubokurariin jt.

Farmakokineetika. Suu kaudu sissevõetuna histamiin farmakoloogilist toimet ei avalda, sest imendub halvasti ning lammutub sooles mikroobide elutegevuse tagajärjel ja sooleseinas oleva ensüümi diaminiini oksüdaasi (histaminaasi) abil. Parenteraalselt manustatud histamiin imendub kiiresti. Veres moodustab imendunud histamiin  $\gamma$ -globuliinidega inaktiivse kompleksühendi, millest vabaneb pidevalt histamiini.

Erinevalt monoamiinidest (adrenaliin, serotoniin, dopamiin jt) toimub vaba histamiini inaktiveerumine organismis aeglaselt ja piiratud tasemel. Täiskasvanud inimese organismis inaktiveeritakse histamiini 0,04 mg/min. Parenteraalselt manustatud või kudedest vabanenud histamiin inaktiveerub mitmel teel: 1) seotakse vere- ja koevalkudega; 2) desamiinitakse histaminaasi toimel; 3) inaktiveeritakse aminorühma atsetüülamise teel või imidasooltuuma aminorühma metüülamise teel histamiini (imidasooli)-N-metüüli transferaasi toimel (joon. 3-20). Histamiini suure bioloogilise aktiivsuse ja aeglase inaktiveerumise tõttu on ta toksilisus suur: surmavaks annuseks on 0,3...0,5 mg veeni või 3...8 mg naha alla.

Farmakodünaamika. Histamiin osaleb tundenärvimpulsside, eriti valutundlikkuse tekkes tundenärvilõpmetes. Histamiin avaldab aktiveerivat toimet impulsside ülekandele kesknärvisüsteemi ülenevates teedes, osaleb ka une ja ärkveloleku mehhanismides, EEG-s põhjustab sünkronisatsiooni (tabel 3-34).



Joon 3-20. Histamiini süntees ja biotransformatsioon.

Histamiini põhiaine on seotud silelihaselunditega, need efektid avalduvad ka endogeense histamiini vabanemise korral toksiinide (mesilas-, mao-, ämblikuliste, taimede jne. mürgid), ka ravimite toimel. Histamiini olulisemaid toimeid on veresoonte (kapillaaride, arterioolide ja veenide) laiendamine H<sub>1</sub>- ja H<sub>2</sub>-retseptorite vahendusel (tabel 3-35). Histamiin halvab arterioolide silelihaskeelde. Halvatud, toonusevabad kapillaarid mahutavad suure osa ringlevast verest, mistõttu väheneb järsult rõhk suurtes veenides, arterites ning vere juurdevool südamesse. Nahaveresoonte halvatus tekitab punetust ja tõstab nahatemperatuuri. Kui histamiini süstitakse nahasse, siis laienevad sustekoha kapillaarid ja arterioolid, tekib punetus ja turse kubla näol. Suurema annuse korral võivad eksudaadi tõttu tekkida ka villid. Histamiin muudab veresoone seina läbilaskvamaks (endoteeli kontraktsioon). Vereplasma tungib kudesse, veri pakseneb, punaliblede arv võib tõusta 25-30% üle normi, tekib hemostaas, suureneb hüübivus ning halveneb kudede varustamine hapnikuga. Histamiin laiendab ka ajuveresoone, tekitab peavalusid. Silma võrkkesta veresoonte laienemise tõttu võivad tekkida nägemishäired.

Erinevalt toimest veresoontesse tõstab histamiin paljude silelihaselundite toonust. Histamiini toimel ahenevad bronhid, suurtes annustes põhjustab histamiin eluohtliku bronhospasmi, mis omab tähtsust bronhiaalastmahoogude tekkes. Samuti tõstab ta seedetrakti toonust ja stimuleerib seedenaärmete, eriti mao soolhappe sekretsiooni, see realiseerub üle H<sub>2</sub>-retseptorite. Sel toimel on praktiline tähtsus mao sekretoorse talitluse, eriti soolhappe sekretsiooni uurimisel. Histamiini võime ergutada maonäärmete sekretsiooni avaldub ka atropini, ganglioblokaatorite ja adrenoblokaatorite foonil. Sekretsiooni puudumine, vaatamata histamiini või tema agonistide manustamisele, näitab mao limaskesta orgaanilist kahjustust (atroofiline gastriit, kasvaja). Histamiinile eelistatakse

## Histamiinireseptorite stimulatsiooni avaldused

H <sub>1</sub> -retseptor	H <sub>2</sub> -retseptor	H <sub>3</sub> -retseptor
Soole kontraktsioon	Maonäärmete sekretsioon Bronhiaalnäärmete sekretsioon	presunaptilised(auto-)retseptorid histamiinergistel neuronitel, histamiini vabanemise pärssimine
Emaka kontraktsioon	Emaka lõõgastus (rotil)	
Bronhide kontraktsioon	Bronhide lõõgastus (lambal)	
Arterite ja veenide ahenemine	Tahhükardia Inotroopne toime südamesse	
Veresoonte permeaabluse suurenemine	Veenulite ja arterioolide laienemine	
NO vabastamine, väikeste veresoonte laienemine	Histamiini vabanemise pärssimine basofiil- ja nuumrakkudest	
Adrenaliini vabastamine	Kesknärvisüsteemis aktivatsioon	
Kesknärvisüsteemis aktivatsioon		

diagnostikumina tema analoogi betasooli või ka gastrointestinaalset hormooni gastrini, millel on vähem kõrvaltoimeid.

Histamiin põhjustab emaka silelihase kontraktsiooni.

Vaba aktiivse histamiini hulka organismis võivad tõsta väga mitmesugused tegurid: kudede traumaatilised kahjustused, põletused, kulmumine, ultraviolettkiirgus jne. Eriline koht histamiini vabanemises on allergilistel reaktsioonidel. Antigeenid, moodustades kompleksi plasmarakkudes moodustunud anti-kehadega, põhjustavad Ehrlichi nuumrakkudest histamiini, bradükiniini, serotonini jt. bioregulaatorite vabanemise. Protsessi ulatusest olenevalt võib tekkida anafülaktiline šokk, seerumtõbi, bronhiaalastma, vasomotoorne riniit, nõgestõbi, angioneurootiline turse, dermatiit, seedetrakti spasmid jne. Selliste haiguste ravis on tahtsal kohal histaminoblokaatorid e. antihistamiinsed ained, glükokortikoidid, anafülaktilise šoki korral aga eriti adrenaliin. Kõik adrenomi-meetilised ained (noradrenaliin, adrenaliin, efedriin, fenamiin jt.), ahendades

## Histamiinireseptorite lokalisatsioon, agonistid ja antagonistid

H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>
veresooneid	maonäärmed	kesknärvisüsteem
närvisüsteem	veresooneid	sümpaatilised ganglionid
hingamisteed	süda	
peensool	emakas	
<u>agonistid</u>	<u>agonistid</u> :	<u>agonistid</u> :
histamiin	4-(5)-metuülhistamiin	α-metuülhistamiin
THIA	dimaprit	
2-metuülhistamiin	betasool	
<u>antagonistid</u> :	<u>antagonistid</u> :	<u>antagonistid</u> :
difenhidramiin	tsumetidiin	tioperamiid
prometasiin	ranitidiin	
dimetindeen	famotidiin	
mehbudroliin	nisatidiin	
klemastiin		

veresooni, on histamiini füsioloogilised antagonistid, kuigi nad ei blokeeri histamiinireseptoreid ega kõrvalda kõiki anafüaktilise šoki sümptomeid.

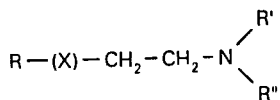
Terapeutiline kasutamine. Histamiini meditsiinis praegu ei kasutata. Ta on olnud kasutusel mao sekretsioonivõime määramisel, praegu kasutatakse metuülhistamiini, betasooli, ka gastriini (tabel 3-35). Histamiini on kasutatud feokromotsütoomi diagnostikas (feokromotsütoomi korral põhjustab histamiin arteriaalse rõhu languse asemel selle tõusu) Allergiliste haiguste korral rakendatakse organismi desensibiliseerimiseks histamiini ja gammaglobuliini sisaldavat preparaati histaglobuliini (*Histaglobulinum*). Selle preparaadi toime põhineb histamiinivastaste antikehade produktsiooni soodustamisel organismis.

### 3.6.2. Antihistamiinsed ained e. histaminoblokaatorid

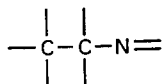
Antihistamiinsed ained, vastavalt nende afiinsusele retseptorlatüüpide suhtes, nõrgendavad või kõrvaldavad histamiini toimeid. On kolmesuguse keemilise tundlikkusega, füsioloogilise ülesandega ja erineva lokalisatsiooniga histamiinireseptoreid: H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>- ja H<sub>3</sub>-retseptorid (tabel 3-34, 3-35). Histamiinil on kaks stereokeemilist isomeeri lämmastikuaatomite vahekaugusega molekulis 0,455 ja 0,360 nm; need isomeerid on võimelised mõjustama eri tüüpi histamiinireseptoreid. Histaminoblokaatorite struktuuris on tähtis vahekaugus

aminorühma lämmastiku ja aromaatsel radikaalil vahel Aktiivsematel histamiiniga konkureerivatel antagonistidel (difenhüdramiinil, prometasiinil, mebhüdroliinil, feniramiinil jt.) on see vahekaugus 0,5..0,6 nm ja need ühendid blokeerivad valikuliselt H<sub>1</sub>-retseptoreid Histamiini H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatoritel tsumetidunil, ranitidunil, famotidunil on see vahekaugus väiksem

Kuigi H<sub>1</sub>-histaminoblokeerivat toimet võivad avaldada paljud keemilised üendid, on peamistel ainetel tüüpiline struktuur:



kus R on tavaliselt aromaatne tuum või heterotsükiline struktuur, X – hapnik, väävel, lämmastik või metuleenrühm, R' ja R'' – kõige sagedamini metuulrühmad  
See on nende ühendite struktuuris vajalik rühm



mis on analoogiline histamiini külghelaga Sama keemiline rühmitus on ka lokaalanesteetikumide, kolinoblokaatorite, neuroleptikumide, antidepressantide jt. neurotroopsete ainete struktuuris, mille tõttu enamik H<sub>1</sub>-blokaatoreid avaldab paikset toimestavat, M- (N-) kolinoblokeerivat, sedatiivset, antiarütmilist jm. toimet. Nad potentsseerivad üldanesteetikumide, uinutite, analgeetikumide toimet

Difenhüdramiin e dimedrool (*Diphenhydramini hydrochloridum*), prometasiin e diprasiin (*Promethazini hydrochloridum*), kloropüramiin e suprastiin (*Chloropyramini hydrochloridum*), mebhüdroliin e diasoliin (*Mebhydrolinum*), fenkarool e kvifenadiin (*Phencarolum*), klemastiin e tavegüül (*Clemastinum*).

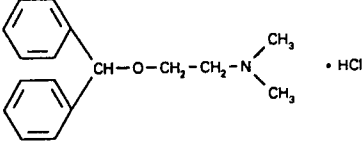
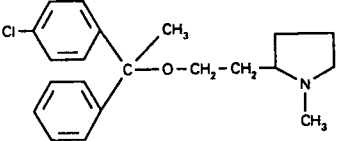
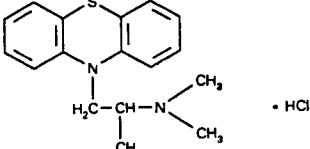
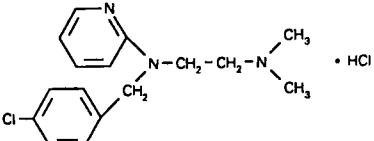
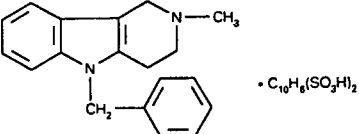
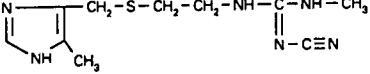
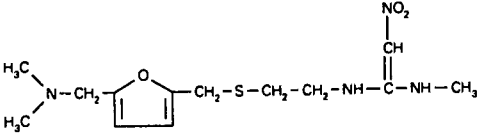
Kõik need preparaadid (tabel 3-37) on H<sub>1</sub>-retseptorite blokaatorid Histaminoblokaatorite toimed on küllaltki sarnased Etalonpreparaadiks on difenhüdramiin (dimedrool)

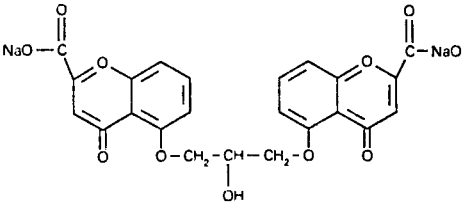
Farmakokineetika. Difenhüdramiin imendub kiiresti ja täielikult nii enteralse kui ka parenteraalse manustamise korral. Difenhüdramiin ja fenotiasiin derivaadid (prometasiin) ärritavad kudesid, mistõttu neid ei ole otstarbekas manustada nahaalusesse koesse, veeni võib süstida ainult suurtes lahjendustes, aeglaselt. Manustamisel lihasesse on kudesid ärritav toime nõrgem ja see leiab praktilist kasutamist Terapeutiline toime suu kaudu manustamisel saadakse 15...30 minuti pärast. Difenhüdramiin, klemastiin, prometasiin, kloropüramiin läbivad hematoentsefaalbarjääri ja tungivad läbi platsenta ka lootesse. Difenhüdramiin lammutub osaliselt koe esteraaside toimel, osaliselt väljub neerude kaudu muutumatult. Antihistamiinse toime kestus sõltub

Autakoidide mõned olulisemad toimed ja võimalik patofüsioloogiline tähtsus

Aine	Veresoone toonus	Veresoone läbilaskvus	Trombotsüütide agregatsioon	Leukotsüüdid	Bronhide sililihas	Mao funktsioon	Emaka sililihas	Valuteke
Histamiin	lõõgastus	suurenemine	-	-	ahenemine	happeproduktiiv- ooni suurenemine	kontraktsioon või lõõgastus	põhjustab
Serotoniin	lõõgastus või kontraktsioon	suurenemine	kiirenemine	-	ahenemine	-	kontraktsioon	põhjustab
Bradükiniin	lõõgastus	suurenemine	-	-	ahenemine	-	kontraktsioon	põhjustab
C5a (anafülatoksiin)	kontraktsioon	suurenemine	kiirenemine	kemotaksis	ahenemine	-	-	põhjustab
PGE <sub>2</sub>	lõõgastus	suurenemine	pärssimine	-	lõõgastus	lirmskesta kaitse	-	põhjustab
PGF <sub>2α</sub>	kontraktsioon	-	-	-	ahenemine	-	kontraktsioon	-
PGD <sub>2</sub>	kontraktsioon	-	pärssimine	kemotaksis	ahenemine	-	-	põhjustab
PGI <sub>2</sub>	lõõgastus	suurenemine	pärssimine	-	-	-	-	põhjustab
TXA <sub>2</sub>	kontraktsioon	-	kiirenemine	-	ahenemine	-	-	-
LTB <sub>4</sub>	-	suurenemine	-	kemotaksis	-	-	-	-
LTC <sub>4</sub>	kontraktsioon	suurenemine	-	-	ahenemine	-	-	-
LTD <sub>4</sub>	kontraktsioon	suurenemine	-	-	ahenemine	-	-	-
PAF	kontraktsioon (lõõgastus)	suurenemine	kiirenemine	kemotaksis	ahenemine	ultseroosne toime	-	-

## Antihistamiinsed ained

Nimetus	Struktuurvalem
Difenhüdramiin (dimedrool)	 <chem>CN(C)CCc1c2ccccc2c1</chem> · HCl
Klemastiin (tavegil)	 <chem>CN1CCCC1CCOC(C)(C)c2ccc(Cl)cc2c3ccccc3</chem>
Prometasin (diprasin)	 <chem>CN(C)C(C)CN1c2ccccc2Sc3ccccc13</chem> · HCl
Kloropüramiin (suprastin)	 <chem>CN(C)CCc1ccc(Cl)cc1c2ccncc2</chem> · HCl
Mebhüdroliin (diasolün)	 <chem>CN1CCc2ccccc2N1c3ccccc3</chem> · C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> (SO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>
Tsumetidün	 <chem>CN1C=CN=C1CCSCCNC(=N)NC</chem>
Ranitidün	 <chem>CN1C=NC(C)=N1CCN(C)CSCCNC(=N)NC</chem>

Nimetus	Struktuurvalem
Kromoluun-naatrium	

eliminatsioonikiirusest, difenhüdraamiinil on see suhteliselt kiire, toime moodub 2,5–3 tunniga Klemastuini, prometasiini, diasolüüni jt toime püsib 8...12 tundi.

Erinevalt ülaltoodud preparaatidest ei labi mehhüdroliin oluliselt hematoentsefaalbarjääri ja seega puudub tal tsentraalne sedatiivne toime

**Farmakodünaamiline toime.** Histamiiniblokaatorid ei takista histamiini teket rakkudes, histamiini vabanemist ega mõjusta ka vabanenud histamiini lammutumist kudedes. Difenhüdraamiin blokeerib  $H_1$ -retseptoreid, avaldamata ise ka väikestes annustes histamiini omaga sarnast toimet. Seega difenhüdraamiin pärssib või kõrvaldab  $H_1$ -retseptorist sõltuvad histamiini farmakodünaamilised reaktsioonid, eriti tõhus on ta pärssima väljastpoolt organismi viidava histamiini toimeavaldusi (tabel 3-34). Difenhüdraamiin, klemastuun, prometasiin jt. pärssivad paljudes silelihaselundites (sooles, emakas, bronhides) histamiinispasme. Eriti tundlikud histamiini suhtes on merisea bronhid. Eelnev difenhüdraamiini manustamine võimaldab vältida meriseal ohtlikku bronhospasmi ka histamiini 4–5-kordse surmava annuse manustamisel.  $H_2$ -blokaatorid kõrvaldavad ka histamiinist tingitud veresoonte laienemise, hüpotoonia, (tabel 3-34, 3-35) takistavad kapillaaride laienemist, vahendavad labilaskvust ning seega väldivad histamiini nahasse manustamise järel punetuse ja kubla tekkimist.

Difenhüdraamiin, klemastuun jt  $H_1$ -blokaatorid takistavad histamiini vabastavatest mürkidest, ravimitest või teistest allergeenidest põhjustatud allergiliste ja anafülaktiliste nähtude puhkemist, kuigi sünn on histamiiniblokaatorite tõhusus väiksem kui väljastpoolt organismi viidud histamiini mürgistusnähtude ärahoidmisel või ravimisel. See on tingitud  $H_2$ -retseptorite mõjustamata jäämisest difenhüdraamiini poolt ning ka sellest, et Ehrlichi nuumrakkudest allergeeni ja antikeha reageerimisel vabanenud histamiin on retseptorite suhtes palju afünsem kui antihistamiinne aine.  $H_2$ -blokaatorite profülaktiline manustamine enne allergeeni või histamiini aplikatsiooni on tõhusam kui tekkinud histamiiniefektide kõrvaldamisel. Näiteks on difenhüdraamiin väga mõjus heinapalaviku profülaktikaks.  $H_1$ -blokaatorid ei pärssi  $H_2$ -retseptorite

stimulatsioonist tingitud seedetrakti- ja bronhiaalnäärmete sekretsiooni, arterite laienemist, tahhükardiat ja histamiini vabanemist nuumrakkudest.

Diphenhüdramiinil on struktuurse sarnasuse tõttu prokaiiniga tugev lokaalanesteetiline toime. Suukaudsel manustamisel täheldatakse sageli suu ja neelu limaskestast tuumastust. See toime võib põhjustada ka krampe, eriti väikelastel. M-kolinoblokeeriva toime tõttu lõõgastab difenhüdramiin seedetrakti spasme. Kolinoblokeeriva ja lokaalanesteetilise toimega on seotud ka kuivustunne suus ja teistel limaskestadel, eriti ravikuuri alguses. Suuremad annused võivad põhjustada ka akommodatsioonihäireid.

Enamus  $H_1$ -blokaatoritest pörsib tugevasti kesknärvisüsteemi talitlust, avaldab sedatiivset ja und soodustavat toimet, mis leiab praktilist kasutust. Difenhüdramiin pörsib ka oksendamist ja selle tõttu on antihistamiinsed ained kasutusel mere- ja õhuhäigusevastastes preparaatides. Üldiselt võib kesknärvisüsteemi pärssimist vaadelda difenhüdramiini kõrvaltoimena, mis takistab tema kasutamist ambulatoorses praktikas allergiliste seisundite ravimisel, sest ta vähendab haigete vaimset töövõimet, pörsib tähelepanu ja mälu.

Ka fenotiasiinirea neuroleptikumid ja mitmed antidepressandid avaldavad  $H_1$ -blokeerivat toimet, mis on küll palju nõrgem eespool kirjeldatud ainete omast. Need ravimid on võimelised pärssima histamiini põhjustatud seedekulgl ja bronhide spasme. Ükski neist ei pörsi oluliselt histamiini põhjustatud sekretsiooni seedetraktis ja bronhiaalnäärmetes.

Toksilisus.  $H_1$ -histaminoblokaatorite mürgisus sõltub suurel määral nende tsentraalsest toimest. Difenhüdramiin ja fenotiasiooni derivaadid läbivad vabalt hematoentsefaalbarjääri. Tugeva sedatiivse toime tõttu täheldatakse enne pikemaajalise manustamise korral uimasust, väsimust, unisust, koordinatsiooni- ja nägemishäireid. Üleannustamisel ilmnevad motoorne rahutus, krambid ja hingamisseiskus. Lapsed alla 2 aasta on  $H_1$ -blokaatorite suhtes eriti tundlikud, kuna nende hematoentsefaalbarjääri läbitavus on suurem. Väikelastel võivad juba terapeutilised annused põhjustada erutus seisundit, krampe ja hingamisseisust. Mürgistuse ravi seisneb krampivastaste ainete (barbituraatide) kasutamises koos reanimatsioonivõtetega (hapnik, kunstlik hingamine). Kestev histaminoblokaatorite manustamine põhjustab histamiini ringkäigu kurenemise, histamiiniretseptorite ültundlikkuse ja seega soodustab ravi ärajätmisel allergiliste reaktsioonide teket.  $H_1$ -blokaatorite kestval kasutamisel tuleb ette ka seedehäireid, isukaotust, iiveldust, epigastriilisi valusid, kõhukinnisust.

Terapeutiline kasutamine. Difenhüdramiini, prometasiini, mebhüdroliini, kloropüramiini jt. kasutatakse mitmetel näidustustel. Peamine kasutamine on seotud anafülaktilise šoki ja seerumtõve raviga. Rahuldavaid tulemusi saadakse nendega ka allergiliste nahahäiguste (*urticaria*, *pruritus*, *lichen ruber planus* jt.) ja limaskestade allergiliste põletike korral. Soodsat terapeutilist toimet saavutatakse heinapalaviku, allergilise riniidi, hemorraagilise vaskulüüdi jt. ravimisel, eriti kui kontakt allergeeniga pole pidev.  $H_1$ -blokaatoritega saab vältida ja kõrvaldada ravimite põhjustatud allergilisi seisundeid. Neid kasutatakse ka

reuma allergiliste nähtude, korea, Meniere'i sündroomi, entsefalüdi jt. haiguste puhul veresoonte permeaabluse vähendamiseks

Bronhiaalastmavastane toime on nõrk, kuigi difenhüdramiin selle haiguse ravikompleksis kasutamist leiab. Samuti ei avalda H<sub>1</sub>-blokaatorid toimet haavandtõve ja gastrüdi korral

Difenhüdramiin, prometasiin, fenkarool jt. leiavad kasutamist merehaiguse ravimisel

## H<sub>2</sub>-histaminoblokaatorid

Tsümetidiin (*Cymethidinum*), ranitidiin (*Ranitidinum*), famotidiin (*Famotidinum*), nisatidiin (*Nizatidinum*) on valkulisel toimega H<sub>2</sub>-histaminoretseptorite antagonistid (tabel 3-37). Nad kõrvaldavad histamiini maonäärmete ning bronhiaalnäärmete sekretsiooni esilekutsuva toime jt. efektid (tabel 3-34); kesknärvisüsteemis kõrvaldavad nad histamiini oksendamist esilekutsuva toime, blokeerides H<sub>2</sub>-retseptorid oksikeskuse *trigger*-tsoonis. Nad ei mõjusta oluliselt histamiini kapillaare laiendavat toimet, kuigi kõrvaldavad H<sub>2</sub>-retseptorite stimulatsioonist tingitud arterite lõõgastuse. Nad ei mõjusta histamiini põhjustatud bronhospasmi

Tsümetidiini, ranitidiini jt. kasutatakse põhiliselt mao ja kaksteistsõrmiku haavandtõve ravis. Nad pärssivad maonäärmetes soolhappe ja pepsiini sekretsiooni, pärssub ka pentagastrüini stimuleeritud sekretsiooni. Ravikuuri vältel kaovad kaebused (valu, kõrvetised), on võimalik vähendada mao happesust neutraliseerivate ainete annuseid või need ära jätta. Haavandid paranevad, kasvavad kinni, kuid H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistid ei väldi retsidiivi teket. Ravitoime on kaksteistsõrmiku haavandtõve korral soodsam kui maohaavandite korral. H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistide toime gastrüidi ja haavandtõve korral on soodsam juhtudel, kui haiguse uheks põhjuseks on gastrüini suurenenud produktsioon. Kõrvaltoimetest võib avalduda günekomastia (antiandrogeenne toime), libido kadumine, prolaktiini tase tõus, psüühiline depressioon, kõhulahtisus. Tsümetidiin pärssib tsütokroom P-450 monooksügenaasi, mistõttu aeglustub rea teiste ravimite (karbamasepiin, klotetasool, morfiin, fenütoin, propranolool, teofülliin jt.) inaktiivatsioon maksas ja nende toimeaeg pikeneb, toksilisus suureneb.

**Kromolüünnaatrium** (*Cromolyn-Natrium*) (tabel 3-37).

Farmakodünaamika. Kromolüünnaatrium ei ole histaminoblokaator, vaid ta antihistamiinne toime põhineb histamiini ja teiste nn allergiamediaatorite vabanemise takistamisel Ehrlichi nuumrakkudest

Allergilise reaktsiooni korral antigeen, reageerides nuumrakkude membraanil antikehadega (immunoglobuliin E), põhjustab membraani läbilaskvuse suurenemist kaltsiumioonide suhtes. Kaltsiumi ja aktomüosiini aoliste valkude ATPaasi toimel vabanevad nuumrakkudes granulaarsest depoost histamiin, serotonin, bradükiniin jt. allergilises reaktsioonis osalevad humoraalsed tegurid

Kromolüünnaatrium põhjustab 3',5'-tsüklonukleotüüdi fosfodiesteraasi inhibeerimise tagajärjel nuumrakkudes cAMP-i hulga suurenemise ning see pärsib kaltsiumi transmembraanse transpordi. Selle tõttu on histamiini vabanemine pidurdatud ja antigeen-antikeha-reaktsioonile ei järgne allergilist reaktsiooni.  $\beta$ -adrenomimeetikumid (adrenaliin, isoprenaliin jt.), mis stimuleerivad cAMP-i teket adenülaadi tsüklaasi induktsiooni kaudu, potentseerivad antiallergilist toimet ja soodustavad ka kromolüünnaatriumi antiallergilist efekti.

Kromolüünnaatriumi kasutatakse bronhiaalastma ravimisel hoogude profülaktikas, samuti vaskulaarsete allergiliste talitlushäirete profülaktikas ja ravis.

Kestvama kasutamisel põhjustab kromolüünnaatrium histamiini ringkäigu kiirenemise, allergiliste nähtude ilmnemise hingeldushood, valud kõris, bronhospasmid, nõgestõbi, angioneurootiline turse, dermatiit jne. Samuti on täheldatud psüühilist depressiooni, günekomastiat, mis tuleneb histamiiniretseptorite ulitundlikkusest. Seega peab kromolüünnaatriumi kestvam ravikuur olema äärmiselt põhjendatud.

Samasse anete rühma kuuluvad ka ketotifeen (*Ketotifenum*) ja nedokromiil (*Nedochromil-Natrium*). Kasutusnäidustused on samad.

### 3.6.3. Serotoniin ja serotoniini agonistid

Kesk närvisüsteemis osaleb serotoniin neuromediaatorina. Presünaptilisest struktuurist vabanenud serotoniin põhjustab serotoniiniretseptorite kaudu postsünaptilise membraani depolarisatsiooni naatriumiooni tungimise rakku ja vähemal määral kaaliumiooni valjumise. Intratsellulaarsete mikroelektroodide abil on selgitatud, et serotoniin ei depolariseeri mitte ainult kesk närvisüsteemi neuronite, vaid ka sensoorsete retseptorite (valuretseptorid, karotüüdiinuse kemoretseptorid jt.) membraane. Samuti depolariseerib serotoniin neeru pealiste kromafiinrakkude membraane, põhjustades kaltsiumioonide tungimise rakkudesse ja adrenaliini verrepaikumise. Kaltsiumioonide juuresolekuta serotoniin silelihaskude toonust ei mõjuta.

Aju serotoniinisaldus on ebaühtlane; rohkem on teda koorealustes tuumades ja fülogeneetiliselt vanemates ajukoore osades. Põhiline ülenev serotoniinergiline tee saab alguse keskajus paiknevatest *n. raphe mesencephali* serotoniinergilistest neuronitest ja kulgeb eesaju mediaalses sidemes hüpotalamusesse, limbilistesse struktuuridesse ja ajukoorda. Kõigis nendes piirkondades on serotoniinergiliste neuronite aksonite lõpped, mis sisaldavad deponeeritud serotoniini. Need aju piirkonnad on seotud kesk närvisüsteemi toonuse difuusse regulatsiooniga, une ja ärkveloleku mehhanismiga, emotsionaalse kaitumise ja vistseraalse (vegetatiivse) regulatsiooniga.

Keskaju mediaalses piirkonnas paiknevate *raphe*-tuumade purustamisel või eesaju mediaalse sideme läbilõikamisel vaheneb vastavate aksonite degeneratsiooni tõttu nii vahe- kui ka eesaju serotoniinisaldus.

Serotoniini intraneuronaalse deponeerimismehhanismi inhibeerivad reserpiin

ja tetrabenasin. Koos noradrenaliiniga vabaneb nende ainete toimel suurel hulgal serotoniini nii kesknärvisüsteemis kui ka perifeersetes kudedes. Vahetult pärast manustamist põhjustab reserpiin serotoninomimeetilise toime.

Serotoniini eelkäijate aminohapete L-trüptofaani ja 5-hüdroksütrüptofaani manustamine avaldab trankvilliseerivat toimet ja pärsib katseloomade agressiivsust. On andmeid L-trüptofaani antidepressiivsest toimest. Serotoniini aju või ajuvatsakestesse manustamisel katseloomade motoorika elavneb, prevaleerivad positiivsed emotsioonid, EEG-s ilmneb desünkronisatsioon. Serotoniinivoo langus tema sünteesi inhibiitori parakloorfenüülalanini manustamise järel põhjustab unetust, emotsionaalse pinget ja reaktiivsuse ning agressiivsuse suurenemist.

**Toksilisus.** Võrreldes teiste neuromediaatoritega (atsetüülkoliini, noradrenaliiniga), on serotoniini toksilisus suhteliselt väike. Veeni manustamisel hiirtele on DL<sub>50</sub> 160 mg/kg, naha alla 800 mg/kg. Kiirel veeni manustamisel annuses 0,02...0,1 mg/kg põhjustab serotoniin inimesel ebameeldivaid tundeid nõrkust, hingamise raskenemist, sügelust, kipitustunnet, neelust, iiveldust jne. Kestval veeni infundeerimisel põhjustab ta arteriaalse rõhu languse (tabel 3-36), diureesi vähenemise, rõhumistunde peas ja südame piirkonnas, kõhulahtisuse, huubimise kiirenemise. Nähud mööduvad preparaadi manustamise katkestamisel.

Suured 5-hüdroksütrüptofaani annused tekitavad serotoniini kuhjumise tõttu ajus hüperkineese, liigutuste koordinatsiooni häireid, pärsivad motoorseid reflekse, põhjustavad oksendamist. Tekib hüpotermia, pärsitakse pressoorne karotidrefleksi.

**Terapeutiline kasutamine.** Serotoniini toime närvisüsteemi ei leia praktilist rakendust, sest ta ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Depressiivsete seisundite ravis on kasutatud serotoniini eelkäijat L-trüptofaani, mis läbib hematoentsefaalbarjääri ja ajus dekarboksüüludes suurendab seal serotoniinisaldust.

Serotoniinadipinaati ja serotoniinkreatininsulfaati kasutatakse veeni või lihasesse manustatuna vere hüübimise kiirendamiseks hemorraagilise sündroomi (Werlhoffi tõbi, aplastiline aneemia, trombasteenia jt.) ravimisel. Serotoniin vähendab kapillaaride läbilaskvust ja veritsusaega. Serotoniini paikse ärritava toime tõttu tuleb teda veeni manustada suurtes lahjendustes (5...10 mg lahustatuna 100...150 ml isotoonilises lahuses). Serotoniin on vastunäidustatud glomerulonefriidi ja nefrooside korral, sest ta ahendab neerude veresoone ja vähendab diureesi. Samuti ei tohi teda manustada vere suurenenud hüübimise ja trombooside, allergiliste haiguste (bronhiaalastma, Quincke ödeemi jt.) korral ning hüpertooniatõve II...III staadiumis.

Serotoniini retseptoralatüüpidel on ka valikulisi agoniste, millest mõned leiavad kliinilist rakendust. 5-HT<sub>1A</sub>-retseptori agonistid buspiroon (*Buspiroonum*), gepiroon (*Gepironum*), ipsapiroon (*Ipsapironum*) avaldavad mõõdukat trankvilliseerivat (anksiolüütilist) toimet. Arvatakse, et presünaptilise 5-HT<sub>1A</sub>-retseptori stimulatsioon buspirooniga vähendab vastavas neuronis serotoniini sünteesi, vabanemist ning toimet postsünaptilisesse retseptoris. Olulist

antidepressivset ja antiagressiivset toimet neil seniste uuringute tulemusel pole leitud.

Sumatriptaan (*Sumatriptanum*) on valikuline 5-HT<sub>1D</sub>-retseptori agonist, avaldab toimet koorealustele tuumadele (*substantia nigra, nucleus caudatus, globus pallidus*), samuti ahendab ekstra- ja intrakraniaalseid artereid, avaldades migreenivastast toimet. Samaaegselt on täheldatav ka koronaarveresoonte ahene-mine. Põhiline manustamine on parenteraalne, kuna suu kaudu manustamisel on biosaadavus ainult 10 .15%, poolväärtusaeg 2 tundi. Kasutatakse injektsiooni-dena migreenihoogude kupeerimiseks, ka profülaktikaks.

### 3.6.4. Serotoniini antagonistid

Serotoniinireseptorite agonistideks-antagonistideks (sõltuvalt kontsentratsioonist) on rida tugevatoimelisi psühhotomimeetilisi aineid (hallutsinogeene). lüsergiinhappe diētuulamiid (LSD), meskaliin, dimetoksütrüptamiin, psilotsübiin jt. Need ained kõrvaldavad väikestes kontsentratsioonides serotoniini toime isoleeritud silelihaselundeisse. Praktiliselt tähtsust neil oma tugeva psühhotoksilise toime tõttu ei ole. On saadud ka rida serotoniini antagonistide, millel puudub hallutsinogeenne toime (tabel 3-38)

Metüsergiid (*Methysergidum*) ja tsüproheptadiin (*Cyproheptadinum*), pirenperoon (*Pirenperonum*), ondansetroon (*Ondansetronum*), ketanseriin (*Ketanserinum*), tropisetron (*Tropisetronum*) (tabel 3-38). Nendest esimesed kaks on leidnud praktilist kasutust silelihaselundite spasmiga kulgevate haiguste korral (bronhiaalastma, pärgarterite spasmid, seedekulgla spasmid, *dumping-sündroom*, migreen)

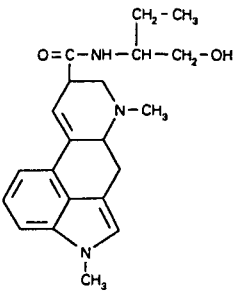
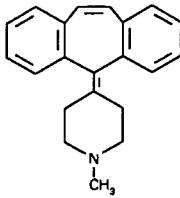
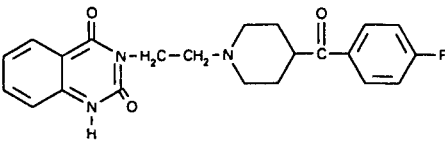
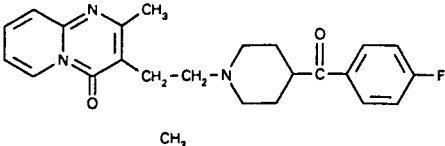
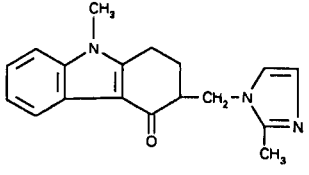
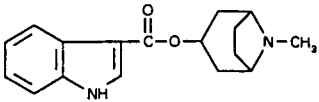
Farmakodünaamika. Metüsergiid kõrvaldab serotoniini silelihaselundite toonust tõstva toime, mis avaldub 5-HT<sub>1</sub>- ja 5-HT<sub>2</sub>- retseptorite kaudu. Eriti lange-tab ta veresoonekonna toonust, laiendab neeru- ja ajuveresooni, omab põletikuvastast toimet, kõrvaldab formaliumist põhjustatud turse. Metüsergiid läbib hematoentsefaalbarjääri ja avaldab ka tsentraalset toimet. kõrvaldab sero-toniini trankvilliseeriva toime hirmu- ja agressiivsusreaktsioonile, võib viimaseid vallandada. Samuti pärsib maniakaalset seisundit psühhoosi all kannatavatel haigetel. Metüsergiidi ja teiste blokaatorite toimel suureneb aju serotoniini-sisaldus, mis on reaktsiooniks retseptorite blokaadile.

Tsüproheptadiinil on lisaks serotoninoblokeerivale ka mõningane anti-histamiinne ja kolinoblokeeriv toime. Selle tõttu on tsüproheptadiini mõningase eduga rakendatud ka allergiliste seisundite ravimisel.

Pirenperoonil ja ketanseriinil kui 5-HT<sub>2</sub>-retseptorite blokaatoritel on rida neuroleptikumidele omaseid toimeid, muuhulgas ka antipsühhootiline efekt, samuti vererõhku alandav toime. Ketanseriini vererõhku alandav toime on potentsieritud aine  $\alpha_1$ -adrenoretseptoreid blokeeriva efektiga. Ondansetroon on eelkõige oksendamisevastane vahend, blokeerib 5-HT<sub>3</sub>-retseptorid aju

Toksilisus. Metüsergiidi kestvama kasutamise korral on täheldatud vere-soonte põletikulist fibrootilist ahenemist, samuti angiospasmide teket südames,

## Serotoniini antagonistid

Nimetus	Struktuurivalem
Metüsergiid	
Tsupro-heptadiin	
Ketanseriin	
Pirenperoon	
Ondan-setroon	
Tropisetroon	

mis takistab aine kestvat kasutamist veresoonehaiguste korral Kesknärvisüsteemi poolt avalduvad kõrvaltoimed unetuses, nõrkustundes, neurootilisuses, isu kadumises, 5-HT<sub>2</sub>-retseptorite ülitundlikkuse tekkimisel ilmneb depressioon, vererõhu kõrgenemine.

Terapeutiline kasutamine. Põhiline metüsergiidi kasutamine on seotud vaskulaarsete peavaludega ja serotoniinist põhjustatud seedetrakti spastiliste seisunditega (kartsinoid). Peavalude korral leiab metüsergiid kasutust ka profülaktikas. Tsüproheptadiini kasutatakse isu suurendamiseks, põletikuvastaseks raviks.

Erinevalt teistest serotoninblokaatoritest kasutatakse tsüproheptadiini edukalt ka allergiliste seisundite ravis. Antiallergiline toime on osaliselt tingitud tsüproheptadiini antihistamiinsest toimest. Viimane on ka tsüproheptadiini sedatiivse ja und soodustava toime aluseks.

Tropisetron ja ondansetron avaldavad 5-HT<sub>3</sub>-retseptori blokaatoritena tugevat oksendamistvastast toimet. Kasutatakse seedetrakti ärritusest ja kahjustusest tingitud iivelduse ja oksendamise vastu, näiteks kasvajaavastase kemoteraapia käigus.

### 3.7. Peptiidid

Kesk- ja perifeerses närvisüsteemis, veres ning teistes kudedes on mitmeid bioregulaatorseid peptiide, millel on ka kindlaid farmakoloogilisi toimeid.

Substants P (undekapeptiid), mida sünteesitakse nuumrakkudes ja ka neuronites, mõjustab spetsiifiliste retseptorite kaudu silelihaseundite toonust, reguleerib (moduleerib) sünaptilist ülekannet kesknärvisüsteemis.

Bradükiniin on nonapeptiid (*Arg-Pro-Pro-Glu-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg*), kuulub kiniinide rühma, mis vabanevad plasmavalkudest ( $\alpha$ -globuliniinist) proteolüütiliste ensüümide toimel. Vaba bradükiniini hulk suureneb plasmini, trüpsiini, maomürkide jne. juuresolekul. Temale lähedase toimega on dekapeptiid kallidiin-10. Bradükiniin avaldab tugevat veresooni laiendavat toimet. Samal ajal tõstab ta bronhide, seedekulga ja emaka silelihastoonust. Bradükiniini lammutamine veres toimub kiiresti konverteeriva ensüümi abil, mis samaaegselt muudab angiotensiin I aktiivseks angiotensiin II-ks.

Angiotensiin II on oktapeptiid (*Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe*), mis sünteesub dekapeptiid angiotensiin I-st (*Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu*) konverteeriva ensüümi abil. Angiotensiinireseptorid on lokaliseeritud põhiliselt veresoonte silelihastes, mille kaudu suureneb veresoonte silelihastoonus. Angiotensiin suurendab ka aldosterooni vabanemist neeruaplastiliste koorest, mis vähendab NaCl ja vee eliminatsiooni, suurendab ringleva vere hulka. See vererõhku säilitav reniin-angiotensiin-aldosterooni-süsteem aktiveeritakse vererõhu langemise korral neeru jukstglomerulaarrakkudest vabaneva aktiivse ensüümi reniini abil. Reniin muudab angiotensinogeeni ( $\alpha$ -globuliin)

dekaeptiidiks angiotensiin I-ks, millest kahe aminohappe eemaldamisega tekib aktiivne angiotensiin II

Angiotensiniretseptorite antagonistid saralasiini abil on võimalik blokeerida angiotensiooni toime veresoontes ja silelihastes. Samuti võib inhibeerida angiotensiooni sünteesi konverteeriva ensüümi blokaatorite kaptopriil, enalapriil jt. abil. Kaptopriili toimel väheneb ka bradükiniini lammutumine ja arteriaalne rõhk langeb järsult.

Seedekulgla reguleerivad motoorikat ja näärmete sekretsiooni koletsüstokiniin (CCK), gastrin, pentagastrin jt, mis kõik on ka kesknärvisüsteemis peptiidsete neuromediaatoritena või komediaatoritena ja avaldavad tsentraalset toimet, reguleerides nii somaatilisi, vegetatiivseid kui ka psüühilisi funktsioone.

Kesknärvisüsteemis komediaatorina esinevad peptiidid paiknevad presünaptiliselt ja reguleerivad (moduleerivad) klassikaliste väikemolekulaarsete neuromediaatorite, nagu atsetüülkoliin, noradrenaliin, dopamiin, serotoniin jt., sünteesi, vabanemist, lammutumist, retseptorite tundlikkust jne. Näiteks inhibeerib koletsüstokiniin (oktapeptiid) dopamiini vabanemist kesknärvisüsteemis.

Peptiidide praktilist kasutamist raskendab nende lammutumine seedekulgla, lühaegne toime parenteraalsel manustamisel ja laialdane toimespekter silelihaselundele, näärmetele, sünaptilisele ülekandele. Peptiidid läbivad halvasti ka hematoentsefaalbarjääri. Kõige kauem on meditsiinipraktikas kasutatud hüpertensiivse toimega angiotensinamiidid.

Praktiline kasutus areneb eelkõige peptiidide retseptorite väikemolekulaarsete agonistide ja antagonistide ning peptiidide sünteesis ja lammutamises osalevate ensüümide inhibiitorite otsingute kaudu.

## 4. PSÜHHO- JA NEUROTROOPSED AINED

Psühhotroopse toime uurimisel ja ainete terapeutilisel kasutamisel tehakse vahet mitmete toimekvaliteetide vahel. Nii eristatakse psüühikat pärssivas toimes sedatiivset ja trankvilliseerivat e. anksiolüütilist toimet, ergutavas psühhostimuleerivat, euforiseerivat, antidepressiivset, tümoanaleptilist jt. toimeid. Sedatiivne toime seisneb kõikide psüühiliste protsesside (psüühiline ja motoorne aktiivsus, reageerimiskiirus ja -täpsus, tungitud reflekside väljakujunemine, õppimine, mälu, assotsiatsioonid jne.) pärssimises. Trankvilliseeriv toime on olemuselt peamiselt negatiivseid emotsioone (hirmu, ärevust, kurbust, viha, agressiivsust jms) pärssiv. Psühhostimuleeriv toime on sedatiivsele vastupidine. psüühilisi protsesse ergutav, väsimust kõrvaldav. Euforiseeriv toime on positiivsete emotsioonide soodustamine ja heaolutunde tekitamine, tümoanaleptiline e antidepressiivne toime – langenud meeleolu normaliseerimine, depressiooni kõrvaldamine.

Olenevalt kliinilisest rakendatavusest eristatakse antipsühhootilist, anti-neurootilist, anksiolüütilist, antidepressiivset jt. toimeid.

Praegu kasutusel olevad psühhotroopsed ained võib jaotada viide suurde rühma: 1) neuroleptikumid e. antipsühhootilise toimega ained, 2) trankvillisaatorid e. anksiolüütikumid, 3) antidepressandid, 4) nootroopikumid, 5) psühhostimulaatorid ja 6) psühhotomimeetilised e. psühhotoksilised ained.

### 4.1. Neuroleptikumid

Neuroleptikumid e. antipsühhootikumid on ained, mis kutsuvad esile neuroleptilise sündroomi ja omavad antipsühhootilist toimet. Sõnad *neuroleptia* ja *neuroleptiline sündroom* võeti kasutusele 1952...1953. a prantsuse psühhiaatri J. Daley ja P. Denikeri poolt, kes rakendasid fenotiasiini derivaati kloorpromasiini psühhiaatrilises praktikas. Neuroleptia all mõisteti vaimse pinge langust, vastuse vähenemist või kadumist tavalistele välisärritustele, emotsionaalse reaktiivsuse alanemist, sedatiivset toimet kõrgemale närvitegevusele, samuti vegetolüütilisi ja neuroloogilisi kõrvaltoimeid.

Neuroleptikumide rühm on psühhotroopsete preparaatide hulgas kõige mitmekesisem ja arvukam. Neuroleptikume võib pidada ka kõige olulisemaks psühhofarmakonide rühmaks, nad on nüüdisajal põhilised farmakoterapeutilised vahendid skisofreenia ja teiste endogeensete psühhoside ravis.

Olenevalt keemilisest struktuurist ja toimespektri iseärasustest jaotatakse

neuroleptikumid mitmesse rühma: fenotiasiini, tioksanteeni, dibensodiasepiini, butürofenooni, difenüülbutuülpiperidiini, bensamiidi, indooli jne. derivaadid.

Omaette rühma moodustavad liitiumi soolad, mis on kasutusel maniakaal-depressiivse psühhoosi ravis ja profülaktikas.

### Fenotiasiini derivaadid

Fenotiasiini derivaadid jagunevad omakorda vastavalt N juures olevale ahelale kolme alarühma (tabel 4-1)

1 Alfaatse külghelaga fenotiasüni derivaadid: kloorpromasiin (*Chlorpromazinum*), promasiin (*Promazinum*), levomepromasiin (*Levomepromazinum*), triflupromasiin (*Triflupromazinum*), trimeprasiin (*Trimeprazinum*) on tugeva üldpärsiva toimega ühendid.

2. Fenotiasüni derivaadid piperidiinitsükliga külghelgas: tioridasiin (*Thioridazinum*) ja mesoridasiin (*Mesoridazinum*). Nende ühendite antipsühhootiline ja sedatiivne toime on nõrgem kui eelmise alarühma omadel.

3. Fenotiasüni derivaadid piperasiinitsükliga külghelgas: flufenasiin (*Fluphenazinum*), metofenasiin (*Methophenazinum*), perfenasiin (*Perphenazinum*), prokloorperasiin (*Prochlorperazinum*), trifluoperasiin (*Trifluoperazinum*), tioproperasiin (*Thiopropazinum*). Nendel ühenditel on tugev antipsühhootiline toime (4. .12 korda tugevam kloorpromasiini omast), samuti tugev oksendamistvastane ja D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-dopaminoblokeeriv neuroloogilisi kõrvalnähte tekitav toime. Nõrgemad on sedatiivne ja trankvilliseeriv toime. Valikulisema antipsühhootilise toime tõttu on neid nimetatud ka spetsiifilisteks neuroleptikumideks. Flufenasiini baasil on loodud depoopreparaadid flufenasiinenaantaat, flufenasiindekanaaat.

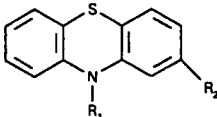
### Tioksanteeni derivaadid

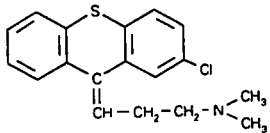
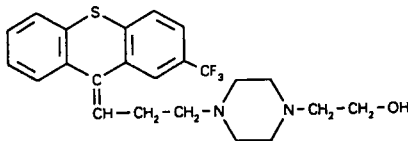
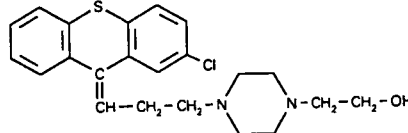
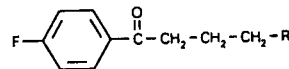
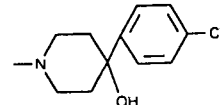
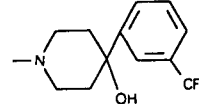
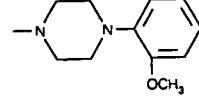
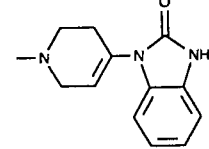
Kloorprotikseen e. truksaal (*Chlorprothixenum*), tiotikseen (*Thiothixenum*), klopentiksool (*Cloperithixolum*), flupentiksool e. fluanksoon (*Flupenthixolum*) Need ühendid on mõõduka antipsühhootilise aktiivsusega, kuid tugeva trankvilliseeriva ja sedatiivse toimega neuroleptikumid, mis sarnanevad toimespektrilt alfaatse külghelaga fenotiasüinidega. Nende ühendite baasil on loodud väärtuslikke depoopreparaate (tsüklopentiksooldekanaaat, flupentiksooldekanaaat), mis avaldavad pärast ühekordset injektsiooni toimet mitme nädala jooksul.

### Butürofenooni derivaadid

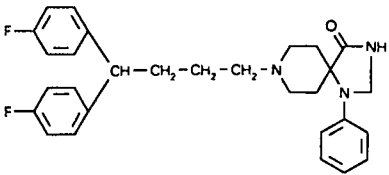
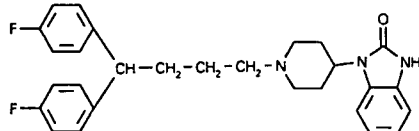
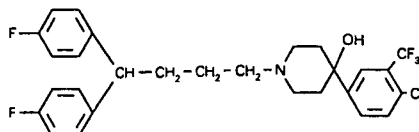
Haloperidool (*Haloperidolum*), fluaniisoon (*Fluanisonum*), droperidool (*Droperidolum*), trifluperidool (*Trifluperidolum*) Need nn. spetsiifilised neuroleptikumid on suure antipsühhootilise aktiivsusega. Depooneuroleptikumina kasutatakse haloperidooldekanaati. Butürofenooni derivaatidele on toimelt lähedased difenüülbutuülpiperidiini derivaadid fluspirileen (*Fluspirilenum*), pimosiid (*Pimozidum*) ja penfluridool (*Penfluridolum*) (tabel 4-2). Viimased on kestvama toimega, kuna deponeeruvad oluliselt vereplasma albuminidel.

## Neuroleptikumid

Nimetus	Struktuurivalem	
Fenotiasiini- derivaadid		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Kloor- promasiin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	—Cl
Promasiin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	—H
Levome- promasiin	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	—O—CH <sub>3</sub>
Tioridasin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_{11} \end{matrix}$	—S—CH <sub>3</sub>
Prokloor- perasiin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{N}-\text{CH}_3 \end{matrix}$	—Cl
Trifluo- perasiin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{N}-\text{CH}_3 \end{matrix}$	—CF <sub>3</sub>
Tiopro- perasiin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{N}-\text{CH}_3 \end{matrix}$	—SO <sub>2</sub> -N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
Flufenasiin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \end{matrix}$	—CF <sub>3</sub>
Perferasiin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \end{matrix}$	—Cl

Nimetus	Struktuurvalem
<b>Tioksanteeni derivaadid</b> Kloor-protikseen	
Flupentiksool	
Tsüklopentiksool (cis-klopentiksool)	
<b>Butüro-fenooni derivaadid</b>	
	R
Haloperidool	
Trifluperidool	
Fluanisoon	
Droperidool	

## Difenüülbutüülpiperidiini derivaadid

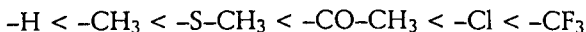
Nimetus	Struktuurivalem
Fluspirileen (IMAP)	
Pimosiid (ORAP)	
Penfluridool (SEMAP)	

## Atüüpilised neuroleptikumid

Karbiidiin (*Carbidinum*), klosapiin (*Clozapinum*), sulpiiriid (*Sulpiridum*), metoklopramiid (*Methoclopramidum*), molindoon (*Molindonum*), oksüpertiin (*Oxypertinum*), melperoon e buroniil (*Melperonum*) (tabel 4-3).

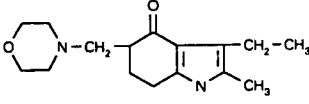
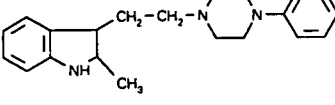
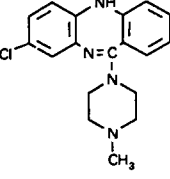
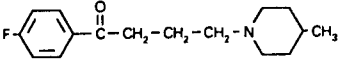
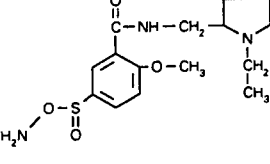
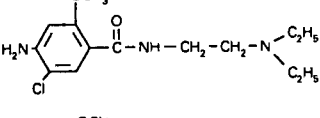
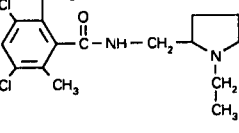
Fenotiasüüni derivaatide ja teiste neuroleptikumide seas avaldub selge struktuuri ja toime vaheline seos. Neuroleptiline toime on tugevam, kui fenotiasüüni lämmastiku (tioksanteeni süsiniku) ja külghela lämmastiku distants on kolm süsinikuaatomit (metüleenuhema), näiteks kloorpromasiinil ja promasiinil esinev dimetüülaminopropüülradikaal. Neuroleptiline ja antipsühhootiline toime nõrgeneb, kui külghela lämmastik liituda piperidüütsükklisse (mesoridasiin, tioridasin jt.), ja tugevneb, kui külghelasse viia sisse piperasüütsükkel (perfenasiin, flufenasiin, tioproperasiin, flupentiksool, tsuklopentiksool, tiotikseen jt.).

Fenotiasüüni või tioksanteeni heterotsükklis teise süsiniku juures oleva vesiniku asendamine mitmesuguste radikaalidega, eriti halogeeni sisaldavatega, suurendab neuroleptikumide spetsiifilist toimet:



Neuroleptikumide kõige tüüpilisemaks esindajaks võib pidada kloorpromasiini

## Atüüpilised neuroleptikumid

Nimetus	Struktuurvalem
Molindoon	
Oksüpertiin	
Klosapiin	
Melperoon	
Sulpiriid	
Metoklopramid	
Raklopriid	

(aminasiin, terasiin, plegomasiin jne) Teiste fenotiasiini ja tioksanteeni derivaatide farmakokineetika on lähedane, toimes on kvantitatiivseid erinevusi.

Farmakokineetika. Fenotiasiini derivaadid imenduvad juba seedetrakti algusosas, maos, peensooles, toime saabub tunni moods, maksimaalne 2...3 tunni jooksul. Kui annust suurendada üle teatud piiri, siis antipsühhootiline toime ei tugevne, vaid ainult pikeneb. Terapeutiline toime kestab 8..12 tundi, tingituna fenotiasiini derivaatide aeglasest lammutumisest. Kloorpromasiini peamised metaboliidid on kloorpromasiinsulfoksüid ja norkloorpromasiin, mis elimineeruvad neerude kaudu. Lisaks sellele toimub demetüülumine, hüdroksüülumine jne. Kokku tuntakse praegu üle 30 kloorpromasiini metaboliidi. Sulfoksüidil on farmakoloogiline toime, kuid see erineb nii kvantitatiivselt kui ka kvalitatiivselt põhiane toimest. Et neuroleptikumide biosaadavus seedetraktist on 50..70%, siis on suukaudsed annused parenteraalsetest 1,5..2 korda suuremad.

Farmakodünaamika. Neuroleptikumid pidurdavad psüühiliste protsesside aktiivsust ja dünaamikat, nad toimivad antipsühhootiliselt, surudes maha psühhootilisi nähte – mõtlemis- ja tajumishäireid, luulu- ja sundmõtteid, hallutsinatsioone jms. – ilma et nad avaldaksid uinutavat või üldanesteetilist toimet. Neuroleptikumide abil võib kõrvaldada psühhootilist agressiivsust, maniakaalset käitumist. Neuroleptikumide abil muudetakse psühhoshaige kontakteeruvaks ja psühhoterapeutilisele mõjustusele alluvaks. Sageli muutub haige käitumine sel määral, et ta ei vaja kestvat hospitaliseerimist. Antipsühhootilise toime kõrval avaldavad neuroleptikumid veel sedatiivset, nõrka trankvilliseerivat, kesknärvisüsteemi pärssivate ainete (analgeetikumide, uinutite) toimivust potentsseerivat, kataleptilist toimet (ekstrapüramidaalsüsteemi häired) ja mitmesuguseid vegetatiivseid kõrvaltoimeid.

Kõikide nende toimete aluseks on paljude mediaatorsete süsteemide pärssimine enamuse neuroleptikumide poolt nii ajus kui ka perifeerias (tabel 4-4). Neuroleptikumid toimivad peaaegu kõikidesse seni teadaolevatesse neuromediaatorsetesse süsteemidesse. adrenergilisse, dopaminergilisse, kolünergilisse, serotoniinergilisse, histamiinergilisse, peptüidergilisse jt. See blokeeriv toime sünaptilisel tasemel on tõenäoliselt seotud ka transpordi-ATPaaside (eelkõige Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPaasi) pärssimisega, mis halvendab sünaptiliste membraanide polarisatsiooni, ionide ja mediaatorite transporti näiteks antiadrenergiline ja antidopamiinergiline toime on põhjustatud mediaatori vabanemise takistamisest. α-adrenoblokeeriva ja antiadrenergilise toime tõttu vahendab kloorpromasiin adrenalüni ja noradrenaliini ning kaudse toimega adrenomimeetikumide mürgisust. Noradrenaliini sünteesi ja metabolismi kiirus neuroleptikumide toime oluliselt ei muutu või kureneb retseptorite kestva blokaadi tulemusena.

Neuroleptikumide tsentraalses antipsühhootilises toimes on dopamiinoblokeeriv efekt tähtsal kohal. Blokeerides pre- ja postsünaptilisi dopamiinireseptoreid, põhjustavad neuroleptikumid dopamiini sünteesi ja katabolismi kurenemist ning suurendavad ajukoos ja liigveris dopamiini metaboliitide sisaldust, suurendavad dopamiinireseptorite tundlikkust.

Neuroleptikumide toime neuromediaatorite retseptoritesse ja farmakokineetika

Preparaat	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	α <sub>1</sub>	5-HT <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>	Apomorfiini antagonistide suhtarv	Eliminatsiooni poolväärtusaeg tundides (keskmine)	Terapeutiline nivoo ng/ml
Kloorpromasiin	+	++	+++	++	+++	++	1	10-60(30)	100-300
Promasiin	+	+	+++	++	+++	+	0,5	10-30(15)	600
Levomepromasiin	+	++	+++	+++	+++	+	2	15-30(20)	100-200
Triflupromasiin	+	++	++	++	++	+	4	12-26(18)	50-100
Tioridasiin	++	++	+++	+++	++	++	0,5	8-15(10)	100-200
Perfenasiin	++	+++	++	+++	++	-	40	8-12(10)	4-10
Trifluperasiin	++	+++	++	++	+	+	20	5-30(12)	8-20
Flufenasiin	++	+++	++	+++	+	-	14	12-20(16)	4-5
Kloorprotikseen	++	++	+++	+++	++	+++	0,5	8-12(10)	50-200
Klopentiksool	++	+++	++	+++	++	-	4	12-30(24)	8-20
Tsuklopentiksool	++	+++	+++	++	++	-	8	12-29(20)	7-15
Fluopentiksool	++	+++	++	++	+	-	20	19-40(36)	4-20
Haloperidool	+	+++	++	+++	-	-	40	12-26(36)	
Fuanisoon	+	+++	++	++	-	-	20	8-16(12)	
Klosapiin	++	+	+++	+++	+++	+++	0,15	4-60(12)	
Sulpiriid	-	++	+	-	++	++	0,1	7-9(8)	
Melperoon	+	+	+	++	+	+	1	4-8(6)	

Dopaminoblokeeriva toimega seostatakse neuroleptikumide antipsühhootilist aktiivsust. See toime on määrav ka neuroleptikumide põhjustatud katalepsia ja nn. keemilise parkinsonismi tekkes. Dopaminoblokeeriva ja antipsühhootilise toime näitajana (tabel 4-5) kasutatakse eksperimendis neuroleptikumide võimet pärssida dopaminomimeetikumide apomorfiini ja fenamiini põhjustatud motoorika aktivatsiooni ja stereotüüpiat. Fenamiin tekitab rottidel väikestes annustes (1...3 mg/kg) tugeva motoorse erutuse, suuremates (5...10 mg/kg) aga katatoonilise seisundi. loom püsib paigal või sooritab stereotüüpseid (sund)liigutusi. See kõrvaldub neuroleptikumide kloorpromasiini, perfenasiini, haloperidooli jt toimel.

Katalepsia või ekstrapuramidaalhäirete sündroom on neuroleptikumidele sedavõrd tüüpiline, et see kergendab uute psühhotroopsete preparaatide farmakoloogilist analüüsi ja klassifikatsiooni. Mida tugevam on preparaadi apomorfiini- või fenamiinivastane toime, seda suurem on üldjuhul ka ta antipsühhootiline toime. See korreleerub neuroleptikumide afiinsusega  $D_2$ -retseptori suhtes. Mida afiinsemalt ja väiksemates kontsentratsioonides konkureerib neuroleptikum  $D_2$ -retseptoril, seda suurem on antipsühhootiline toime ja seda väiksemates annustes see avaldub.

Neuroleptikumid avaldavad kolinoblokeerivat toimet m- ja vähemal määral n-kolinoreaktiivsetesse süsteemidesse. Kloorpromasiin, kloorprotikseen jt. blokeerivad nii parasümpaatilisi närvilõpmeid efektoorelundites kui ka (suuremates annustes) vegetatiivseid ganglione ja närviimpulsside ulekannet närvilt lihasele.

Kolinoblokeeriva toime tõttu potentsseerivad neuroleptikumid ganglioblokaatorite ja kuraaretaoliste ainete efekte. Üldiselt on neuroleptikumide kolino- blokeeriv toime tunduvalt nõrgem atropiini ja ganglioblokaatorite omast. Fenotiasiini derivaadid takistavad ka atsetüülkolini vabanemist presünaptilisest struktuurist, avaldades mõõdukalt antikolinergilist toimet. Kloorpromasiini kõrval on suhteliselt tugeva kolinoblokeeriva toimega promasiin, levomepromasiin, tioridasiin, trifluoperasiin, kloorprotikseen jt. Butürofenooni derivaadid haloperidool, samuti piperasiinitsükliid sisaldavad fenotiasiini derivaadid on nõrgad kolinoblokaatorid (tabel 4-4).

Enamus neuroleptikume avaldab antihistamiinset ( $H_1$ -blokeerivat) ja serotoninoblokeerivat ( $5-HT_2$ ) toimet. On püstitatud ka hüpoteese antihistamiinse ja serotoninoblokeeriva toime tähtsusest neuroleptikumide sedatiivses toimes kõrgemale närvitegevusele ning antipsühhootilises toimes. Serotoniinireseptorite blokaadi tõttu neuroleptikumide kestval kasutamisel areneb nii nende kui ka dopamiinireseptorite ültundlikkus.

Neuroleptikumide toime aju mediatoorsetesse süsteemidesse avaldub käitumise muutumises. Sedatiivset toimet (kõrgema närvitalitluse pärssimine) avaldavad suuremal või vähemal määral kõik neuroleptikumid. Eriti tugev on kloorpromasiini, trifluopromasiini, levomepromasiini, kloorprotikseeni sedatiivne toime, mis avaldub väiksemate annuste kasutamisel kui kataleptiline toime. Sedatiivse toime mehhanism seisneb eelkõige tsentraalses adreno-, kolino- ja

## Neuroleptikumide toime ja kõrvaltoimete võrdlev iseloomustus

Preparaat	Toime						Kõrvaltoimed				Keskmise ööpäevane annus (mg)
	antipsü- hootiline	sedatiivne	trankvilli- seerv	anti- emeetiline	adreno- blokeerv	dopamino- blokeerv	kolino- blokeerv	ekstrapüra- midiaal- süsteemi häired	krampe tekitav toime	maksa- kahju- tused	
Kloorpromasiin	++	+++	+	++	++	++	++	++	++	+++	150-200
Levome- promasiin	+	+++	+++	+	++	+	++	+	+	++	100-200
Trondasiin	+	++	+	+	++	+	++	+	++	+++	200-300
Kloorprokseen	+	+++	++	+	++	++	+	+	+	++	50-150
Mietofenasin	++	+	+	++	+	+++	+	++	+	+	30-60
Perfenasiin	+++	±	±	+++	+	+++	+	+++	+	+	60-80
Trifluoperasiin	+++	+	±	+++	+	+++	+	+++	+	+	30-60
Troproperasiin	+++	±	+	+++	+	+++	+	+++	+	+	30-50
Tsüklo- pentksool	+++	+	+	++	+	+++	+	+++	±	±	20-40
Haloperidool	+++	+	++	+++	+	+++	-	+++	+	±	10-15
Karbidin	++	+	+	+	+	+	-	+	+	+	75-150
Sulpiriid	+++	±	+	+++	-	+++	++	-	+	±	400-1000
Molindoon	++	++	+	+	+	++	+	+	±	±	50-400
Klosapiin	++	++	+	+	+	++	++	-	+	+	200-400
Pimosiid	+	+	+	+++	+	+++	+	+++	+	±	2-10
Melperoon	++	+	+++	+	+	+	+	+	-	±	75-250

Märkus: +++ - toime tugevuse aste, ± - ebakindel toime, - - toime puudumine

histaminoblokeerivas efektis. Ravikuuri korral neuroleptikumide sedatiivne toime nõrgeneb, areneb retseptorite adaptiivne ültundlikkus

Neuroleptikumide trankvilliseeriv toime negatiivsetele emotsioonidele ei ole tugev (tabel 4-5). Emotsionaalset reaktiivsust valuärrituse suhtes ja provokatsioonil teel esilekutsutud agressiivsust ning hirmureaktsiooni pärssivad neuroleptikumid annustes, mis avaldavad olulist motoorikat pärssivat, sedatiivset ja kataleptilist toimet. Viimased häired põhjustavad emotsionaalsete reaktsioonide välist pärssumist motoorikas, kuid emotsionaalne pingeseisund ei möödu. Trankvilliseeriv toime on ainult mõnel uhendil, nagu levomepromasiin, kloorprotikseen, tioridasin, melperoon, haloperidool, mis on väikestes annustes osutunud tõhusaks ka neuroosihaigete pingeseisundite ravis

Neuroleptikumide toimel tugevneb narkootiliste analgeetikumide (morfiini, promedooli, fentanüüli) mõju. See leiab kasutamist neuroleptanalgeesias, kus kasutatakse koos buturofenooni derivaate (haloperidooli või droperidooli) ja analgeetikumi fentanüüli. Buturofenooni derivaadid potentsseerivad üldanesteesiat juba väikestes annustes ilma oluliste kõrvaltoimeteta vegetatiivsesse närvisüsteemi, välja arvatud vererõhu langus  $\alpha_1$ -blokeeriva toime tõttu

Neuroleptikumid avaldavad iiveldus- ja oksendamisvastast toimet; inimestel, koertel, ahvidel on see toime tugev, kassidel nõrk. Oksendamisvastane toime on seotud dopamino- ( $D_2$ -retseptor) ja serotoninoblokeeriva ( $5-HT_3$ -retseptor) toimega eelkõige ajutaves paiknevas *trigger*-tsoonis. Neuroleptikumid pärssivad valikuliselt dopaminomimeetikumi apomorfiini poolt esilekutsutud iiveldust ja oksendamist. Oksendamisvastane toime leiab kasutamist raseduspatoloogias ning mere- ja õhuhaiguse korral. Samuti pärssivad neuroleptikumid köha-, hingamis- ja vereringekeskuste aktiivsust ajutaves. Toime tõttu hüpotalaamilistesse keskustesse laienevad naha veresooned, kehapinna temperatuuri tõusu tõttu suureneb järsult soojuskadu ning kujuneb hüpotermia.

**Toksilisus.** Kõige universaalsemaks neuroleptikumide kõrvaltoimeks on ekstrapüramidaalsüsteemi talitlushäired. Selle nn neuroleptilise parkinsonismi suhtes on naised meestega võrreldes tundlikumad. Eriti tugev on ekstrapüramidaalsüsteemi talitlushäire spetsiifiliste neuroleptikumidega (perfenasiin, trifluoperasiin, flupentiksool, haloperidool jt.) ravimise alguses.

Ekstrapüramidaalhäirete sündroom neuroleptikumide kasutamisel on tingitud kolinoo- ja dopaminoreaktiivsete struktuuride tasakaalu nihkest *neostriatum*'is (*nucl. caudatus*, *globus pallidus*) kolinergilise ülekaalu suunas. Kui neuroleptikumi dopaminoblokeeriv toime on tugev, kolinoblokeeriv aga nõrk või puudub, areneb parkinsonism. Nii näiteks on haloperidool tugev dopaminoblokaator, kuid kolinoblokeeriv toime puudub, mistõttu tekitab tugeva parkinsonistliku sündroomi (tabel 4-5). Neuroleptikumid, mille toimes on ülekaalus kolinoblokeeriv komponent, et tekita ekstrapüramidaalsüsteemi häireid (promasiin, klosapiin, molindoon, sulpiriid, kloorprotikseen). Atüüpilisel neuroleptikumil sulpiriidil puudub ekstrapüramidaalsüsteemi häireid esilekutsuv toime.

Neuroleptikumid, eriti kloorpromasiin, promasiin ja trifluopromasiin võivad

põhjendada maksakahjustusi, mis valjenduvad kollatõves Ikteruse põhjuseks on nii otsene maksakahjustus kui ka *m. sphincter Oddi* spasm, mis omakorda põhjustab paisikeruse Seedetrakti motoorika ja sekretsiooni vähenemise tõttu on neuroleptikumidega ravimise korral (eriti algerpöödil) kõhukinnisus. Intensiivsema ravikuuri korral võib vereloomesüsteemi kahjustuse tõttu areneda leukopeenia ja agranulotsütoos. Veresüsteemi kahjustused esinevad sagedamini kloorpromasiini ja klosapiini toimetel Ravikuuri vältel on vaja analüüsida perioodiliselt maksa funktsiooni ja jälgida verepilti. Maksa-, südame- ja vereloomeelundite kahjustuse korral on neuroleptikumide kasutamine vastunäidustatud või piiratud Pika ravikuuri korral täheldatakse sageli hüpotalaamilise ja endokriinse süsteemi häireid: anevahetuse muutused, sugunäärmete aktiivsuse muutus, neerupealiste koore hormoonide produktsiooni muutus jne. Tüüpiline on prolaktiinitaseme suurenemine veres, kuna neuroleptikumid pärsvivad tuberoinfundibulaarse dopamiinergilise süsteemi D<sub>2</sub>-retseptoreid, mis vastutavad prolaktiini vabanemise pärssimise eest.

Neuroleptikumidel puudub krambivastane toime. Pikaajalise kasutamise korral võivad kloorpromasiin, promasiin, tiordasiin jt ühendid vallandada krampe. Ka mitmete krambimürkide (strühnün, pikrotoksiin jt) toime tugevneb neuroleptikumide kasutamise foonil.

Kloorpromasiinil ja teistel neuroleptikumidel on tugev kudesid ärritav toime. Süstituna naha alla põhjustavad nekroose ja dermatiite. Lihastesse sustimisel jäävad kauaks valulikumid infiltraadid Veeni manustamisel peab neuroleptikumilahust lahjendama tugevasti keedusoola- või glükoosilahusega, et vältida veeni-põletikku. Kestvamal suuremate annuste kasutamisel võivad neuroleptikumid põhjustada püsivamaid raskemakujulisi kõrvaltoimeid, nagu akatüsia, hilisdüstoonia, üldise maligse sündroomi stuupor, palavik, katatoonia, vererõhu muutused.

Terapeutiline kasutamine. Neuroleptikume kasutatakse peamiselt psühhiaatrias antipsühhootiliste vahenditena skisofreenia, maniakaal-depressiivse psühhooosi ja teiste psühhoooside korral, samuti mõningate neurooside, psühhosomaatiliste haiguste ja depressioonide ravis. Neid kasutatakse ka abstinentsinähtude kupeerimiseks narkomaanidel. Atüüpilised neuroleptikumid (klosapiin, melperoon, sulpiriid) ei häiri motoorikat ja on kasutusel ka depressiivse sündroomi ravil. Klosapiinil on suhteliselt tugev sedatiivne ja trankvilliseeriv toime. Krooniliste psühhootiliste seisundite korral kasutatakse tavaliselt depooneuroleptikume (tabel 4-6).

Peale psühhiaatriliste näidustuste kasutatakse neuroleptikume ka anestesioloogias üldanesteetikumide, analgeetikumide ja uinutite toime tugevdamiseks ja pikendamiseks. Kloorpromasiini on rakendatud ka kunstliku hüpotermia esilekutsumiseks. Oksendamisevastase toime tõttu kasutatakse neuroleptikume peamiselt tsentraalse päritoluga rasedusoksendamise korral, sisekõrva haigestumisest, ajutraumast, toksikoosidest tingitud oksendamise ravis, samuti mere- ja õhuhaiguse profülaktikas ja ravis.

## Depooneuroleptikumid

Preparaat	Poolvaartusaeg päevades	Toime kestus nädalates	Manustamise sagedus
Flufenasiinenantaat (Proliksiindepoo)	4-6	2	1-2 näd
Flufenasiindekanoaat (moditeen-depoo)	7-10	3	2 näd
Tsuklopentiksooldekanoaat (tsisordinool-depoo)	18-22	4-5	2-4 näd
Tsuklopentiksoolatsetaat (tsisordinool-akutard)	1	0,5	3 p.
Flupentiksooldekanoaat (fluanksool-depoo)	18-20	2-3	2 näd
Haloperidooldekanoaat	28	4-6	4 näd.

## Liitiumi soolad

Liitiumkarbonaat (*Lithii carbonas*),  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ . Liitium kuulub leelismetallide hulka, tema sooli on kasutatud podagra ja neerukivitõve ravimiseks. Nelikümmend viis aastat tagasi täheldati liitiumi omadust kupeerida ägedat maniakaalset seisundit ja ära hoida afektüvsete faaside teket maniakaal-depressiivse psuhhoosi haigetel

**Farmakokineetika.** Liitiumkarbonaat imendub hästi iga manustamisviisi korral, kuid teda antakse peamiselt suu kaudu. Liitium eritub kiiresti neerude kaudu.

**Farmakodunaamika.** Liitium avaldab rahustavat toimet maniakaalsete seisundite korral. Liitium konkureerib organismis naatriumiga ja avaldab toimet naatriumioonide transpordile närvi- ning lihaskoes. Liitium kiirendab noradrenaliini rakusisest desamunimist, mille tagajärjel väheneb ajukoes vaba noradrenaliini sisaldus; see võib olla üheks kesknärvisüsteemi erutatavuse languse ja antimaniakaalse toime põhjuseks. Liitium kiirendab serotoniini sünteesi ajus.

Liitium, olles naatriumi antagonistiks, võib ka diureetilist toimet ja soodustab kusihaappesoolade lahustumist.

**Toksilisus.** Suured liitiumiannused või kestev kasutamine võib põhjustada seedetrakti ärritusnähte (valu, oksendamise, kõhulahtisus). See tingib ööpäevase annuse jaotamise vajaduse ja pärast sööki ordneerimise. Liitiumi kõrge kontsentratsiooni korral võivad tekkida lihasnõrkus, treemor, ataksia, unisus, südame rütmihäired, mille põhjuseks on häired rakumembraanide funktsioonis

Nende nähtude ilmumisel tuleb annust kahe-kolmekordselt vähendada ja vajadusel uuesti suurendada. Tugeva janu ja treemori esinemisel on vaja ravi ajutiselt katkestada

Akuutse mürgistuse korral on vaja manustada naatriumkarbonaadilahust ja diureetikume (diakarb, karbamiid).

Terapeutiline kasutamine. Liitiumkarbonaadi kestav kasutamine võib ennetada või vähendada maniakaal-depressiivse psühhoosi hoogude sagedust ja kestust. Profülaktiliseks annuseks on 0,3...0,5 g päevas pärast sööki, mis tekitab vajaliku kontsentratsiooni veres (0,5.. 1 mEkv/l) Ravi vältel on vajalik regulaarne litiumi kontsentratsiooni kontrollimine, et vere litiumisisaldus ei tõuseks üle 1,4...1,6 mEkv/l (1% rakuvälisest Na kontsentratsioonust), sest võivad avalduda ohtlikud kõrvaltoimed

Maniakaalse seisundi kupeerimiseks kasutatakse suuremaid annuseid (1 2,5 g päevas), mis annavad vereplasmas kõrgema kontsentratsiooni (1,2 ..1,5 mEkv/l) Liitiumkarbonaat on tihti tõhus nende afektüvsete seisundite korral, kus teised ravimid ei ole osutunud tõhusaks, näiteks patoloogilise agressiivsuse korral. Liitium on vastunäidustatud neerude eritusfunktsiooni häirete, südame erutusjuhtehäirete ja dekompensatsiooni korral.

## 4.2. Trankvillisaatorid

Trankvillisaatorid on ained, mis vähendavad negatiivseid emotsioone (ärevus, hirm, paanikahäire, agressiivsus jt.) ja avaldavad sellega rahustavat toimet psüühikasse. Selle trankvilliseeriva (lad. k. *tranquillare* 'rahustama') toime kõrval avaldab enamus trankvillisaatoreid veel sedatiivset, müorelakeerivat ja vegetolüütilist toimet

On selgunud mitmete nii kõrgemate kui ka fülogeneetiliselt vanemate eesaju-osaade tähtsus emotsioonide tekkes. Emotsioonid ja instinktid on käitumise vormidest kõige ürgsemad; seepärast on arusaadav nende lokaliseerimine fülogeneetiliselt vanemates ajuosades, nagu ajutüvi, vaheaju ja eesaju limbilised struktuurid, mille elektrilise või keemilise stimulatsiooniga saab esile kutsuda nii positiivse kui ka negatiivse värvinguga emotsioone.

Trankvilliseeriva toime hindamiseks kasutatakse mitmesuguseid eksperimentaalseid agressiivsuse ja hirmureaktsioonide mudeleid. Spontaanset agressiivsust isastel hiirtel ja rottidel või ahvidel; eesaju *septum*'i piirkonna purustamisest tingitud hüperagressiivsust rottidel; valuärritusega esilekutsutud agressiivsuse ja hirmureaktsioone hiirtel, rottidel või ahvidel; ajustruktuuride elektrilise ja keemilise ärritusega esilekutsutud agressiivsust ja hirmureaktsioone rottidel, kassidel või ahvidel Trankvillisaatorite spetsiifiline pingeseisundeid (hirmu) kõrvaldav toime ilmneb hästi eksperimentaalsetes konfliktsituatsioonides, kus katseloomal tuleb valida positiivse motivatsiooni (toitumine, joomine jne.) rahuldamise ja negatiivse elektrilise (valu)ärrituse vahel. Nälg ja janu olevatel

katseloomadel kaob trankvillisaatorite toimel hirm mõõduka elektriloogi ees, mida tuleb taluda toidu või vee hankimisel.

Anksioluütilise toime ja afektiivsete seisundite patofusioloogia uurimiseks kasutatakse ka hirmu, arevust ja agressivsust suurendavaid e. anksiogeenseid aineid. Nende hulka kuuluvad bensodiasepiini retseptorite antagonistid ( $\beta$ -karbopüridiinid jt.), krambiained (pentetrasool, pikrotoksiin, kofeiin), koletsustokiniinid, johhimbuiin, süsinikmonooksüd, naatriumlaktaat, fenuuletüülamiin, adrenomimeetikumid suurtes annustes (adrenaliin, isoprenaliin, noradrenaliin). Arevusseisundid arenevad ka alkoholi, barbituraatide, morfiini ja bensodiasepiini ärajäämanähtudena.

Varem kasutati rahustitena sedatiivse toimega aineid, nagu broomvesinikhape anorgaanilisi sooli (naatriumbromiid), palderjani ja mõnede teiste droogide galeenilisi preparaate. Praegusaja trankvillisaatorid on sünteetilised ühendid, mis kuuluvad mitmesse keemilisse rühma 1953-1954 a F M Berger avastas tsentraalsete müorelaksantide otsingul meprobamaadi trankvilliseeriva toime ning 1959-1960 a L O Randall kloordiasepoksiidi (lubriumi) ja diasepaami (vaalliumi) tugeva rahustava, krambivastase ja müorelakseeriva toime.

Trankvillisaatoreid võib jaotada olenevalt keemilisest struktuurist ja toime isearasustest mitmesse rühma 1) propaandiooli ja bensodiasepiini derivaadid, 2) kolinoblokaatorid e. vegetosedatiivsed ained, 3) serotoninireseptoritesse toimivad ained, 4) koletsustokiniini antagonistid jne. Hirmu ja arevust on võimelised vähendama ka teised ravimid barbituraadid, antikongulsandid, antidepressandid,  $\beta$ -adrenoblokaatorid,  $\alpha$ -adrenomimeetikumid, neuroleptikumid, alkohol jne.

#### 4.2.1. Propaandiooli ja bensodiasepiini derivaadid e. GABA<sub>A</sub>-retseptori agonistid

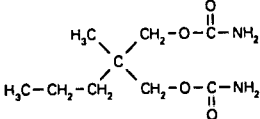
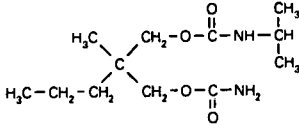
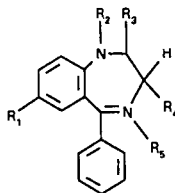
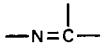



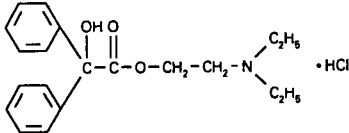
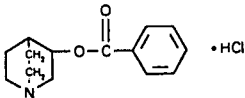
Selle rühma ainetel on esiplaanil negatiivsete emotsioonide pärssimine ilma olulise toimeteta vegetatiivsesse närvisüsteemi GABA<sub>A</sub>-retseptori kaudu toimivad trankvilliseerivalt ka etüülalkohol, barbituraadid, steroidhormoonid.

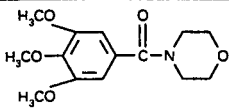
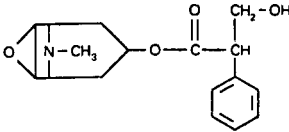
Meprobamaat (*Meprobamatum*) ja isoprotaan (*Isopropanum*) on propaandiooli derivaadid.

Kloordiasepoksiid (*Chlordiazepoxidum*), diasepaam (*Diazepamum*), oksasepaam (*Oxazepamum*) ja nitrasepaam (*Nitrazepamum*), klonasepaam (*Clonazepamum*), fenasepaam (*Phenazepamum*) jt. on 1,4-bensodiasepiini derivaadid (tabel 4-7).

Farmakokineetika. Ained on enamuses vees lahustumatud ja põhiliselt kasutatakse enteriaalselt. Propaandiooli ja bensodiasepiini derivaadid imenduvad seedetraktist täielikult, tekitades vereplasmas maksimaalse kontsentratsiooni 1-2 tundi pärast manustamist (tabel 4-8). Nad läbivad platsentaar- ja hematoentsefaalbarjääri. Ajus jaotuvad ühtlaselt. Eliminatsioon on aeglane, sest nii nende endi kui ka peamiste farmakoloogiliselt aktiivsete metaboliitide ekskretsioonikiirus on nende lipotroopsuse tõttu väike (tabelid 4-8, 4-9).

## Trankvillisaatorid

Nimetus	Struktuurivalem					
Meprobamaat						
Karisoprodool (isoprotaan)						
1,4-bensodiasepiini derivaadid						
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Kloordiasepoksiid	-Cl	-		-NH-CH <sub>3</sub>	-H	-O
Diasepaam	-Cl	-CH <sub>3</sub>		=O	-H	-
Oksasepaam	-Cl	-H		=O	-OH	-
Nitrasepaam	-NO <sub>2</sub>	-H		=O	-H	-
Benaktüsiin						
Bensokliidiin (oksüldiini)						

Nimetus	Struktuurvalem
Trimetosiin (trioksaasiin)	
Skopolamiin	

Tabel 4-8

**Bensodiasepiini derivaatide jaotus eliminatsioonikiiruse (toimekestuse)  
ja toime tugevuse järgi (terapeutilised annused)**

Preparaat	$t_{1/2}$ tundides	Toime maksimum minutites	Ühekordne annus (mg)	Õöpäevane annus (mg)
<b>a) Kestva toimega ühendid</b>				
Diasepaam*	12–28	20–90	5–10	5–20
Kloordiasepoksiid*	12–28	120–240	10	10–30
Nitrasepaam*	15–57	30–240	5–10	10–20
Medasepaam*	30–200	60–240	5–10	10–20
Flunitrasepaam*	9–31	60–240	1	2–3
Fenasepaam*	12–40	30–240	0,5–1	1–2
<b>b) Keskpikatoimega ühendid</b>				
Oksasepaam	5–25	120–240	10	20–50
Lorasepaam	8–24	60–120	2–3	5–10
<b>c) Lühitoimega ühendid</b>				
Midasolaam	1–3	20–45	15	60
Triasolaam	2–5	50–120	0,5	3

Märkus: \* - metaboliidid farmakoloogiliselt aktiivsed

**Bensodiasepiini derivaadid, mis toimivad nii põhistruktuuri  
kui metaboliitide kaudu**

Preparaat	Metaboliidid	t <sub>1/2</sub> (tundides)
Diasepaam	Desmetuuldiasepaam	50-90
	Temasepaam	8
	Oksasepaam	8-12
Oksasolaam	Desmetuuldiasepaam	50-90
	Oksasepaam	8-12
Klobasaam	Desmetuulklobasaam	20-40
Ketasolaam	Desmetuulketasolaam	35
	Desmetuuldiasepaam	50-90
	Oksasepaam	8-12
Flunitrasepaam	Desmetuülflunitrasepaam	25-30
Triasolaam	7-Hüdroksutriasolaam	2,5-4

Meprobamaadist 20% väljub muutumatult, ülejäänud osa inaktiveeritakse maksas mikrosomaalse ensüümsüsteemi poolt: toimub metüül- ja propuülühma oksüdatsioon ja ühinemine glükuroonhappega Karbamüürühma desamiinimise ja happerühma hüdrolüüsi tagajärjel tekivad meprobamaadi hüdroksümetüül-derivaadid. Ühekordse terapeutilise annuse (0,3-0,6 g) manustamise järel säilib toime 12-16 tundi ja preparaati võib vereplasmas leida 24-30 tundi pärast manustamist. Eliminatsiooni olulist kiirenemist kestva kasutamise korral pole täheldatud. Kloordiasepoksüdi ja diasepaami demetüülimine ja ka desamiinimine laktaamiks toimub maksas. Põhilisteks bensodiasepiinide lõppmetaboliitideks on oksasepaam, temasepaam, demoksepaam, mis avaldavad samuti anksiolüütilist toimet ja on kasutusel trankvillisaatoritena. Diasepaam hüdroksüülul pärast demetüülimist, tekib oksasepaam, mis elimineerub glükuronidina. Oksasepaam, temasepaam ja demoksepaam elimineeruvad kiiremini kui kloordiasepoksüdi ja diasepaam. Bensodiasepiini derivaatide jääke võib veres leida veel mitu päeva pärast manustamise lõpetamist. Ühekordse annuse farmakodünaamiline toime püsib 18...36 tundi ja seega põhjustab preparaadi sage manustamine kumulatsiooni (tabel 4-9). Viimasel ajal on kasutusele võetud ka kiiremini elimineeruvaid lühitoimelisi bensodiasepiini derivaate midasolaam, triasolaam, lorasepaam, millest esimesed kaks lahustuvad vees ja kasutatakse parenteraalselt ärevuse, paanika ja krambiseisundite korral.

Farmakodünaamika. Bensodiasepiinidel on esiplaanil trankvilliseeriv toime. Nad suruvad maha hirmureaktsioone kõikides eksperimentaalsetes mudelites. Inimesel kõrvaldavad nad ärevuse, hirmu ja pingeseisundi. Selline toime on kõige

rohkem väljendunud diasepaamil, fenasepaamil ja nitrasepaamil, nõrgem on kloordiasepoksüidil ja meprobamaadil. Põhimõtteliselt toimivad nad kõik ühtse mehhanismi kaudu. aktiveerides GABA<sub>A</sub>-retseptori, suurendades kloori sissevoolu

Bensodiasepiini derivaadid toimivad bensodiasepiini retseptorite agonistina. Need retseptorid kuuluvad supramolekulaarse bensodiasepiini – gamma-amino-  
võihappe – barbituraadi – kloorionofoori retseptorikompleksi. Bensodiasepiini-  
retseptorite agonistid (trankvillisaatorid) põhjustavad pidurdusprotsessi tugevne-  
mise kloori sissetungimise tõttu rakkude Bensodiasepiini kasutamisel suureneb  
ka sama kompleksi GABA<sub>A</sub>-retseptorite afiinsus GABA suhtes. Retseptorite  
antagonistid põhjustavad krampe.

Diasepaami terapeutiline tase vereplasmas on 1–3,5 µmol/l (0,3–1 mg/l e.  
0,3–1 µg/ml). Teistel kestva toimega ainetel on see lähedane Aeglase eliminat-  
siooni tõttu on bensodiasepiini derivaate otstarbekas kasutada 1 kord ööpäevas.

Trankvillisaatorid suurendavad katseloomadel ajutüve ja hüpotalamuse  
autostimulatsiooni intensiivsust ja sagedust. Seega toimivad trankvillisaatorid  
valikuliselt pärssivalt negatiivsetesse emotsioonidesse. Lisaks trankvilliseerivale  
toimele avaldavad bensodiasepiinid sedatiivset, amnestilist, müorelakseerivat ja  
antikonvulsivset toimet. Trankvillisaatorite mõningane sedatiivne toimekompo-  
nent väljub aktiivsuse, tahelepanu ja mälu halvenemises. Kuid erinevalt  
barbituraatidest ei tekita nad ka suurtes annustes und ega narkoosi, samuti ei  
tekita nad hüperkineese, treemorit ning ainult vähesel määral potentsseerivad  
uinutite ja üldanesteetikumide toimet.

Trankvillisaatorite suurtes annustes manustamise korral on esikohal tsent-  
raalne lihaseid lõõgastav toime. motoorika pidurdub, tekivad koordinatsiooni-  
häired, lõpuks täielik lihaskõhustus koos asendireflekside kadumisega, hingamine  
esialgu säilib. Meprobamaat, kloordiasepoksüid ja diasepaam kõrvaldavad  
detserebratsioonirütmisuse, mis viitab müorelakseeriva toime spinaalsele  
komponendile. Et ataraktikume rakendatakse enamikul juhtudel haiglaväliselt,  
siis võivad tekkida täpsete tööalaste liigutuste ja reaktsioonikuruse häired  
(operaatoritel, peenmehaanikutel, autojuhtidel). Trankvillisaatorite manustami-  
sel tuleb haigeid hoiatada müorelakseeriva toime suhtes (eriti reaktsioonikuruse  
võimalikust vähenemisest). Tsentraalse lihaseid lõõgastava toime tõttu pikeneb  
polüsünaptiliste reflekside aeg. Müorelakseeriva toime lokaliseeritakse põhiliselt  
suprasegmentaarsele tasemele ajutüve retikulaarformatsioonis, kus bensodiasepi-  
iinid intensiivistavad ja pikendavad presünaptilist pidurdust spinaalsetes  
proprio- ja eksterotseptiivsetes aferentsetes teedes. Toime on seotud benso-  
diasepiini sidumiskohtadega GABA<sub>A</sub>-retseptoritel. Presünaptiline pidurdus  
tugevneb ka seljaaju tasemel, mistõttu ataraktikumid pärssivad strühniini ja  
teetanusetoksiini põhjustatud krampe.

Meprobamaadi ja kloordiasepoksüidi manustamise järel tekivad elektro-  
entsefalograafilised muutused ei ole eriti suured, toimub nihe ajukoore  
bioelektrilise protsessi sünkronisatsiooni suunas: biopotentiaalide sagedus

väheneb, voltaaz suureneb Erinevalt neuroleptikumidest ja barbituraatidest ei pärssi trankvillisaatorid elektrograafilist ja kaatumise aktivatsioonireaktsiooni ajutute mediaalse osa elektrilise ärritamise ja sensoorsete ärrituste korral

Bensodiasepiinid pärssivad krampipotentsiaale mitmetes ajuosades, eriti talamuses ja eesaju limbilistes struktuurides (*amygdala's, septum'is, hippocampus'es*). Üldse on limbilised struktuurid kõige tundlikumad trankvillisaatorite pärssiva toime suhtes, millega on otseselt seotud ka pärssiv toime emotsioonidele. Tugevaima trankvilliseeriva ja sedatiivse toimega on fenasepaam, nitrasepaam ja flunitrasepaam

Trankvillisaatorite krambivastast toimet on põhjalikult uuritud ja see on ka laialdast kasutamist leidnud Krambivastane toime on väljendunud eelkõige korasooli- ning strühniinikrampide, samuti limbiliste struktuuride elektrilisest ärritusest tekkinud krampide korral. Seega on neil oluline terapeutiline toime oimusagara genesisiga epilepsiavormide korral, nng *status epilepticus'*e puhul, mil neid sustitakse.

Toksilisus. Meprobamaat ja bensodiasepiinid on suure terapeutilise lausega ühendid: eluohtlikku mürgistust põhjustavad annused ületavad terapeutilisi mitmekumnekordselt. Bensodiasepiinide aeglase elimineerumise tõttu võib mürgistus tekkida ravi käigus ka kumulatsioonist: arenevad unesus, loidus, nõrkus, ataksia, mis võivad üle minna komatoosseks seisundiks. Bensodiasepiinid ei mõjusta oluliselt vegetatiivset närvisüsteemi, mistõttu südame ja vereringesüsteemi talitlushäired tekivad alles letaalsete annuste manustamisel. Ei esine ka olulist neeru- ja maksakahjustust. Bensodiasepiinide aeglase elimineerumise tõttu on ageda mürgistuse ravi pikaajaline: 10 kuni 15 päeva. Eriti ohtlik on bensodiasepiinide mürgistus kombinatsioonis teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega, sest toimub nii farmakokineetiline kui ka farmakodunaamiline potentseerimine.

Meprobamaat ja bensodiasepiinid põhjustavad pikaajalise kasutamise korral psüühilist sõltumust. soodustavad eufoorset seisundit ja see omakorda sageli kroonilist mürgistust. Abstinentsinähtudeks on treemor, erutatavus, unetus, pingeseisund, krambid. Seetõttu tuleb bensodiasepiine manustada ainult äärmisel vajadusel ja lühikeste ravikuuridena

Terapeutiline kasutamine. Trankvillisaatoreid rakendatakse põhiliselt ärevuse ja pingeseisundiga kulgevate neurooside, situatsiooni-hirmuseisundite, paanilise hirmu sündroomi ravis Trankvillisaatorid on tõhusad ka eksogeensete (neurootiliste) depressioonide ja entsefalopaatiast põhjustatud käitumishäirete korral, abstinentsisündroomide kõrvaldamisel alkohoolikutel ja narkomaanidel. Trankvillisaatorite arevust, hirmu ja pinget kõrvaldavat toimet rakendatakse mõnel määral ka ekstreemsetes tingimustes emotsionaalse ülepinge korral tervetel inimestel. Fenasepaam on tugeva foobia, hüpohondriasündroomi, psühhogeensete psühhoside vastase toimega. Flurasepaam on tugeva sedatiivse toime poolest lähedane uldpärssiva toimega neuroleptikumidele (kloorprotikseen).

Tsentraalse muorelakseeriva toime tõttu on trankvillisaatorid mõjusad võõrlihaskonna spasmiidega kulgevate haiguste ja sündroomide korral, kus esineb rigidsus või lihahüpertoonia. Samuti leiavad nad rakendust und soodustavate vahenditena pingeseisundist tingitud unetuse ja uinumishäirete korral

Trankvillisaatorite krambivastast toimet kasutatakse epilepsia mitmesuguste vormide (psühhomotoorse, vistseromotoorse, *grand mal* jne.) raviks. Diasepaami veeni sustimine on esmaabivahendiks epileptilise seisundi, muokloonuse ja eklampsia korral.

#### 4.2.2. Vegetosedatiivsed trankvillisaatorid

Sellesse rühma kuuluvad mõõduka trankvilliseeriva toimega ained, mis avaldavad nii perifeerseid kui ka tsentraalseid M-kolinoblokeerivaid efekte

Tsentraalsed kolinoretseptorid jagunevad nii nagu perifeersedki muskariini-tundlikeks (M-) ja nikotiinitundlikeks (N-) kolinoreaktiivseteks süsteemideks. Vegetosedatiivsed trankvillisaatorid blokeerivad eeskätt M-kolinoreaktiivseid süsteeme.

Benaktüsiin e amisüül (*Benactyzini hydrochloridum*), bensokliidiin e oksüliidiin (*Benzoclidini hydrochloridum*), trimetosiin e trioksasiin (*Trimetozinum*), skopolamiin (*Scopolamini hydrobromidum*) (tabel 4-7).

Skopolamiin oli esimene trankvilliseeriva toimega aine, mida hakati kasutama 19 sajandi viimasel aastakümnel farmakoloog R. Koberti soovitusel ja Tartu psühhiaatri E Kraepelini algatusel vaimuhaigete raviks.

Farmakokineetika. Vegetosedatiivsed trankvillisaatorid imenduvad hästi nii enteralse kui ka parenteraalse manustamise korral ja toime areneb 1.. 2 tunni vältel Nende metabolism toimub maksas. Difenuulaäädikhappe derivaadid oksüdeeruvad, kusjuures nad konkureerivad maksa mikrosomaalsetel ensüümidel teiste ravimitega. Sellega potentsseerivad nad farmakokineetilisel barbituraatide jt. ravimite toimet. Vegetosedatiivsed trankvillisaatorid ei kumuleeru, nende eliminatsioon on suhteliselt kiire.

Farmakodünaamika. Vegetosedatiivsed trankvillisaatorid avaldavad nõrka trankvilliseerivat toimet, surudes maha närvipinge, ärevuse, hirmu jt negatiivsed emotsioonid, eriti samaaegse sedatiivse toime kaudu, mis on tugevam kui bensodiasepiinidel. Vegetosedatiivsete trankvillisaatorite toimel psühhiline aktiivsus vaheneb, reaktsiooniaeg pikeneb, tähelepanu ja mälu nõrgenevad, halveneb ka vaimne töövõime. Tekib unisus, assotsiatsioonid aeglustuvad, otseselt und ei põhjusta. Vegetosedatiivsete trankvillisaatorite toimel pikeneb unutite, analgeetikumide ja mitmete teiste neurotroopsete ainete toime. Potentsseeriv efekt on tingitud peamiselt farmakokineetilisest, vähemal määral farmakodünaamilisest mehhanismist

Vegetosedatiivsetel trankvillisaatoritel puudub antipsühhootiline ja krambi-vastane toime, toksilistes annustes põhjustavad nad ise tsentraalsete M-kolino-reaktiivsete süsteemide blokaadi tõttu psühhooose (atropinisaarnane toime). Neil ei ole võõrlihaskonda lõõgastavat toimet (tabel 4-10). Tsentraalse toime kõrval

## Neuroleptikumide ja trankvillisaatorite toime võrdlus

Toime	Neuroleptikumid	Trankvillisaatorid	
		Bensodiasepiinid	Vegetosedatiivsed trankvillisaatorid
Sedatiivne toime psühhomotoonkasse (tingitud reflekside pärssimine)	++	+	++
Trankvilliseeriv, hirmu-, pinge- ja agressiooni-vastane toime	+	++	+
Antipsühhootiline toime	+++	0	-
Antidepressiivne toime	±	+	+
EEG pärssimine (sünkronisatsioon)	+	±	++
Tsentraalne lihaseid lõõgastav toime	+	++	0
Krambivastane toime	0	++	-
Sünergism barbituraatidega	++	+	+
Polüsünaptiliste reflekside pärssimine	+	++	0
Limbiliste struktuuride pärssimine	0	++	0
Oksendamisvastane toime	++	0	+
Hüpotermiline toime	++	0	0
Antihistamiinne toime	+	0	0
Kolinoblokeeriv toime	+	0	++
Adrenoblokeeriv ja antadrenergiline toime	+	0	0
Seedetrakti motoorika ja sekretsiooni pärssimine	+	0	++
Hüpoteensiivne toime	+	0	-

Märkus: ++ tugev toime; + mõõdukas toime; 0 toime puudub; - toime vastupidine

põhjustavad need ained ka perifeerseid efekte, mis sarnanevad perifeersete M-kolinoblokaatorite omadega: müdriaas, näarmete sekretsiooni vähenemine, peristaltika aeglustumine, tahhükardia jt.

Toksilisus. Vegetosedatiivsete trankvillisaatorite toksilisus on uldiselt väike, raviannuste kasutamisel on kõrvalnähud minimaalsed. Uleannustamisel domineerivad kesknärvisüsteemi pidurdusnähud: apaatia, väsimus, tahelepanu vähenemine, olukorra vale hindamine, derealisatsioon. Selles seisundis inimene ei ole võimeline tegema mõtlemist, täpsust ja kuret reageerimist nõudvat tööd. Kõik need ained on liiklejatele ohtlikud.

Terapeutiline kasutamine. Vegetosedatiivseid trankvillisaatoreid kasutatakse eelkõige emotsionaalsete häirete kõrvaldamiseks neurooside korral (hirmutunne, psühhiline pingeline), samuti neurooside vegetatiivsete ilmingute kõrvaldamiseks.

Peale selle on vegetosedatiivsed trankvillisaatorid näidustatud anesteesioloogia premedikatsiooniks, nad vähendavad nii emotsionaalset pinget kui ka näarmete sekretsiooni. Samuti on nad kasutusel ajuturse ravikompleksis, sest nad suurendavad ajukoe vastupidavust isheemia ja anoksia suhtes.

Terapias on neid rakendatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandtõve ravis.

#### 4.2.3. Sedatiivse toimega ained

Sedatiivsed ained soodustavad pidurdusprotsesse ajukoores ja kutsuvad esile üldise rahunemise kõrgema närvitalitluse pärssimise taustal. Sedatiivse toimega rahustite rühma kuulub mitmesuguse päritoluga ja keemilise ehitusega aineid, nagu bromiidid, palderjan, veistesüdamerohi jt., millele tähtsus nüüdisajal on kadunud.

Naatriumbromiid (*Natrii bromidum*), kaaliumbromiid (*Kalii bromidum*), kaltsiumbromiid (*Calcii bromidum*), liitiumbromiid (*Lithii bromidum*). Broomi sooli on kasutatud juba iidsetest aegadest närvisüsteemi talitlushäirete ravimisel. Broomi anorgaanilisi sooli on Euroopa meditsiinis kasutatud juba 150 aastat, esialgu kui epilepsiavastaseid vahendeid. Nende soolade toime põhineb broomioonide konkurentsil kloori aniooniga. Orgaanilistel, organismis mittedissotsieeruvatel broomühenditel rahustavat toimet ei ole.

Farmakokineetika. Suu kaudu manustamisel imenduvad vesilahustuvad bromiidid peensoole limaskestalt kiiresti ja täielikult. Broom jaguneb kudede rakuvälises ruumis ja veres ühtlaselt vastavalt organismi kloorisisaldusele. Naatriumbromiidi ühekordse annusega (3..6 g) on võimalik tõsta broomi kontsentratsiooni 9..10 mmol/l, mis ongi toimeks vajalik, tavaline toetav annus on 0,5...1,0 g päevas. Et koed ei tee vahet kloori ja broomi vahel, siis sõltub kummagi aniooni kontsentratsioon ekstra- ja intratsellulaarses ruumis nende anioonide koguhulgast. Kui piirata kloori juurdevoolu (soolavaene toit), siis suureneb broomi hulk organismis kiiremini. Broom eritub organismist neerude kaudu, jällegi võrdselt klooriga. Broomi elimineerimiseks on võimalik kiirendada naatriumkloriidi hulga suurendamisega toidus või lahuse süstimisega veeni.

Farmakodünaamika. Pidurdusprotsesside tugevnemine närvisüsteemis

avaldub nii sedatiivselt kui ka trankvilliseerivas toimes. Psüühiline aktiivsus, tahelepanu ja õppimisvõime vähenevad, malu nõrgeneb, tekib unisus. Selle toime foonil nõrgenevad ka emotsioonid, vähenevad närvipinge, ärevus, hirm jt. ilmingud, nõrgeneb ka sugutung ja suguvõime, võib tekkida pöörduv impotentsus.

Suurtes annustes vähendavad bromiidid ajukoore motoorsete alade erutavust ja tõstavad elektriliste ärrituste krambiläve, pärsivad epileptilisi krampe.

**Toksilisus.** Pikaajaline broomiravi võib tekitada kroonilist mürgistust – bromismi. See väljendub vaimses nurinemises, tahelepanu ja malu nõrgenemises, reaktsioonikiiruse aeglustumises, tahejõu, sugutung ja -võime vähenemises, depressioonis.

**Palderjan** (*radix et rhizoma Valerianae*), palderjani (*Valeriana officinalis* L.) kuivatatud juur ja juurikas. Droog sisaldab eeterlikku õli, mis koosneb borneool-, isopalderjan- ja teiste hapete estritest, sisaldab vaba borneooli, alkaloide valerüüni ja hatinüüni ja muid aineid.

Droogist saadud galeenilised preparaadid (tinktuur, infuus) on juba sajandeid olnud populaarsed rahustusvahendid.

Palderjan avaldab inimesele nõrka trankvilliseerivat ja spasmoluulist toimet, kuigi eksperimendis ei ole seda õnnestunud määrata. Palderjani toimemehhanism ei ole veel selge. Ainult väga suurtes, inimesele sobimatutes annustes avaldab palderjan katseloomadele sedatiivset toimet ja vahendab orientatsioonreaktsiooni ning motoorikat. Inimesel ilmneb trankvilliseeriv toime ainult erutus seisundi korral ja seda seostatakse peamiselt platseeboefektiga.

### Serotoniinireseptoritesse toimivad ained.

Mitmed serotoniinireseptoreisse toimivad ained on samuti kliinilises praktikas trankvillisaatoritena kasutusel või katsetusel. Serotoniini 5-HT<sub>1A</sub>-retseptori agonistid buspiroon, ipsapiroon, tandospiroon jt on nõrga anksiolüütilise efektiga, mõnedel andmetel mitte oluliselt efektiivsemad platseebost. 5-HT<sub>2</sub>-retseptori antagonistidel (ritanseriin) on nõrk antipsühhootiline ja anksiolüütiline toime. 5-HT<sub>3</sub>-antagonistid ondansetroon, sakopriid, satosetroon on tugeva oksendamistvastase toimega nagu ka neuroleptikumid. Viimastega sarnaselt on neil ka D<sub>2</sub>-retseptoreid blokeerivad omadusi, nagu spetsifilised D<sub>2</sub>-retseptori antagonistid blokeerivad 5-HT<sub>2</sub>- ja 5-HT<sub>3</sub>-retseptoreid. Nende seast otsitakse võimalikke antipsühhootilisi preparaate.

## 4.3. Antidepressandid

Antidepressandid on võimelised kõrvaldama haiguslikult alanenud meeleolu ja teisi depressiooninähte. Enamikul antidepressantidel puudub väljendunud euforiseeriv ja psühhostimuleeriv toime. Suurel osal antidepressantidest on pärsiv toime kesknärvisüsteemi funktsioonidesse.

Esimesed mõjusad antidepressandid iproniasiid (1954 a.) ja imipramiin

(1957 a) avastati juhulikult uute vastavalt tuberkuloosivastaste ja neuroleptiliste preparaatide kliiniliste katsete käigus. Nende farmakoloogia tootati põhjalikult läbi alles hiljem, kui oli sünteesitud juba kumneid uusi iproniasüdi ja imipramiini analooge. Mõiste *antidepressant* põhjustas kaua uhikulge arusaamise neist ühendeist kui närvitegevuse stimulaatoreist, mis pidid toimima vastupidiselt neuroleptikumidele ja trankvillisaatoritele. Antidepressante nimetatakse ka psühhoanaleptikumideks ja tümoanaleptikumideks

Psüühilist depressiooni iseloomustab kolm põhilist sümptomikompleksi: 1) alanenud meeleolu, 2) motoorne pidurdatus; 3) agiteeritus, sisemine pingeline unetus. Seega seisneb depressiooni psühhopatoloogilise pildi keerukus selles, et samaaegselt pidurdussümptomitega (meeleolu alanemine, motoorse aktiivsuse vähenemine, kontakti kadumine umbrisevatel, huvideringi ahenemine jne) esineb mitmeid kõrgeenenud aktiivsuse e. agiteerituse nähte (pinge, ärevus, unetus, ärritatus, hirm, autoagressioon e. suitsiidimõtted ja -teod jne). Agiteerituse sümptomeid võib täheldada ka lihtsa või melanhoolse depressiooni korral.

Seega ei ole depressioon passiivne pidurdusseisund, vaid aktiivne protsess, milles on tegemist negatiivsete emotsioonide keskuste patoloogilise aktiveerumisega. See on põhjuseks, miks psühhostimulaatorid (amfetamiin, kofeiin jt.) ei kõrvalda depressiooni, vaid isegi süvendavad neil haigeil ärevust ja pinget, suitsiidimõtteid. Psüühilise depressiooni struktuuri tõttu nõutakse antidepressantidelt, et peale stimuleerivate omaduste oleks neil ka trankvilliseeriv ja otseselt meeleolu parandav e. tümoanaleptiline toime. Tänapäeval tuntud antidepressantidest ongi kõige tõhusamad need ühendid (nt. imipramiin, trimipramiin, klomipramiin, amitriptüliin), millel on nii tümoanaleptilised kui ka trankvilliseerivad omadused.

Antidepressandid võib jaotada nende toimemehhanismi ja toimespektri alusel kolme suurde rühma: 1) monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid ja 2) tri- ja heterotsüklilised antidepressandid, 3) selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid.

#### 4.3.1. Monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid

Iproniaasüdi euforiseeriva ja antidepressiivse toime avastamine tekitas suurt huvi sellist tüüpi ainete ja biokeemilise psühhofarmakoloogia vastu. Tänu MAO inhibiitorite sünteesile ja farmakoloogilistele uuringutele arenes kiiresti monoamiinide biokeemiline farmakoloogia ning tehti kindlaks adrenaliini, noradrenaliini, dopamiini ja serotoniini füsioloogilised ülesanded ja kineetika närvisüsteemis. Peale iproniasüdi sünteesiti sadu uusi MAO inhibiitoreid, millest kümmed võeti ravipraktikas kasutusele kui antidepressandid. Seoses aga tritsükliliste ühendite (imipramiin) kasutuselevõtuga, nende suurema efektiivsusega ning väiksema toksilisusega, võrreldes MAO inhibiitoritega, on viimastest käesolevaks ajaks ravipraktikasse jäänud vaid üksikud ühendid.

Struktuurilt on osa MAO inhibiitorid hüdrasiinid või hüdrasiidid, keemilise struktuuriga R-NH-NH-R. Vähemalt üks radikaalidest peab olema alküül- või

isoalküülruhm. Hüdrasiin ise, fenüülhüdrasiin või heterotsükliised hüdrasiinid ei pärsi MAO-d. Optimaalne MAO-d inhibeeriv toime saavutatakse siis, kui alküülradikaal sisaldab 2...4 süsinikuaatomit. Peale hüdrasiinide kuuluvad MAO inhibitorite hulka veel indoolalküülamiinid, tsüklopropüülamiinid jt. biogeen-setele amiinidele (adrenaliinile, serotoninile, dopamiinile) keemiliselt lähedased ühendid. Nii hüdrasiinid kui ka viimati mainitud ühendid pärsvad MAO-d põhiliselt *in vivo* ja avaldavad *in vitro* toimet ainult siis, kui neid eelnevalt inkubeerida koos koega. Seega inhibeeritakse MAO kudedes ensümaatilisel transformeeritud ühendi poolt. Hüdrasiinid inaktiveerivad ensüümi täielikult ja seetõttu on nende toime kestev, pöördumatu. Fenüül- ja indoolalküülamiinide MAO-d inhibeeriv toime põhineb ilmselt ensüümil monoamiinidega konkureerival mehhanismil; see blokaad on pöörduv ja lühema kestusega. Isoensüümi MAO-A inhibitorid (moklobemiid) on väiksema toksilisusega kui MAO-A ja -B või MAO-B inhibitorid.

**Iproniasiid** (*Iproniazidum*), 1-isonikotinouül-2-isopropüülhüdrasiin, nialamiid (*Nialamidum*) (tabel 4-11), tranüülsüpromiin (*Tranlycyprominum*), indopaan (*Indopanium*) e.  $\alpha$ -metüültrüptamiin, moklobemiid (*Moclobemidum*).

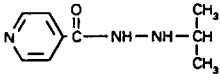
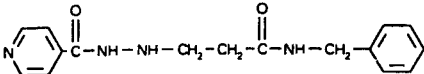
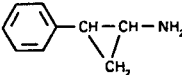
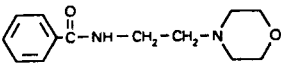
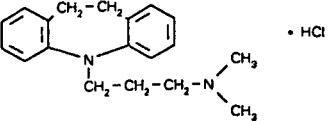
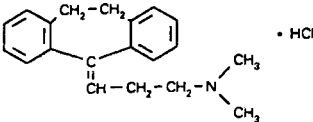
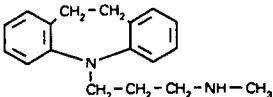
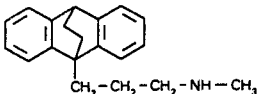
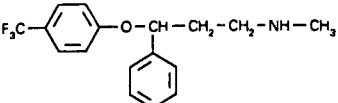
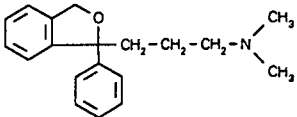
**Farmakokineetika.** Iprasiid ja nialamiid imenduvad seedetraktist hästi ja jaotuvad organismis ühtlaselt. Tänu pürindintuumale läbib iproniasiid vabalt hematoentsefaalbarjääri. Isopropüülhüdrasiin blokeerib MAO pärast seda, kui transpordis tähtsust omav isonikotiinhape on kudedes hüdrolüütiliselt eraldunud. Samuti eralduvad teistest hüdrasiinidest aromaatsed radikaalid ja MAO-sse toimib alküül- või alküülhüdrasiinstruktuur. Seetõttu ei inhibeerü ka iproniasiid MAO-d *in vitro* ilma eelneva inkubeerimiseta kudedes juuresolekul. Isopropüülhüdrasiin seotub ensüümi MAO aktiivse tsentriga püsivalt ja elimineerub aeglaselt.

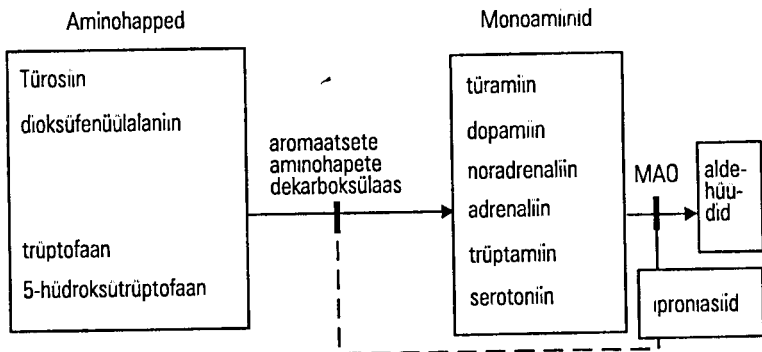
Hüdrasiinide maksimaalne toime saabub 14 .15 tunni möödumisel ja püsib 7 .10 päeva. Monoamiinidega konkureerivate MAO inhibitorite (tranüülsüpromiin, indopaan) toime on lühiajaline ja kestab 12 .20 tundi.

**Farmakodünaamika.** Ensüümi monoamiini oksüdaas on vajalik monoamiinide inaktiveerimiseks närvirakkudes ja teistes kudedes. Rakus on MAO seotud mitokondritega ja ta bioloogiliseks ulesandeks on reguleerida vabade amiinide sisaldust kudedes nende katabolismi kaudu. Vabanenud (valguga mitteseotud) amiinide ligune hulk inaktiveeritakse kohe MAO poolt oksüdatiivse desamiinimise teel. Suurem on MAO aktiivsus maksas, kesknärvisüsteemis, vegetatiivsetes ganglionides, neerudes ja tunduvalt väiksem südames, kõhunäärmes, kilpnäärmes jm. MAO inhibitorid põhjustavad bioloogiliselt aktiivsete monoamiinide noradrenaliini, adrenalini, turamüni, dopamiini, serotoniini, trüptamiini jt. sisalduse suurenemist kudedes. Noradrenaliini-, dopamiini- ja serotoniinisalduse suurenemine ajukoos ongi peamiseks lülis nende ainete antidepressiivse toime mehhanismis (joon. 4-1).

Tavaliselt on depressiivse seisundi korral tegemist noradrenaliini-, dopamiini- ja eriti serotoninihulga vähenemisega, mis kutsub esile motoorse pidurdatuse,

## Antidepressandid

Nimetus	Struktuurivalem
Iproniisiid	
Nialamiid	
Tranüül-tsüpromiin	
Moklobemiid	
Imipramiin	 <p style="text-align: right;">• HCl</p>
Amitriptuliin	 <p style="text-align: right;">• HCl</p>
Desipramiin	
Maprotiliin	
Fluoksetiin	
Tsitalopraam	



Joon 4-1 MAO inhibiitorite (iproniasiid) toime monoamiinide metabolismile. Iproniasiid pärsib kestvalt (pöördumatult) MAO ja seega monoamiinide oksidatiivse desmiinimise, samuti pärsib osaliselt dekarboksülaasi

negatiivse emotsionaalse pinge, unetuse jne Katehoolamiinide hulga suuremine närvikoes põhjustab motoorika elavnemist ja psuhhoenergiseerivat toimet. Serotoniinergiliste protsesside aktiveerumine soodustab negatiivsete emotsioonide pärssimist ja alanenud meeleolu paranemist.

MAO pärssimise tõttu tugevnevad kõigi väljastpoolt organismi manustatud monoamiinide füsioloogilised toimed. Kui organismi satub suurel hulgal vaba türosiini (esineb mitmetes toiduainetes), võib tekkida eluohtlik katehoolamiinimürgistus.

MAO inhibiitorid on reserpiini antagonistid, eriti kui neid manustada mõni tund enne reserpiini. Et reserpiini toime seisneb monoamiinide rakusiseses depoo tühendamises, siis MAO inhibiitorite foonil on vabanenud monoamiinide desamiinimine takistatud ja reserpiin ei kutsu tavaliselt esile farmakoloogilist toimet (hüpotooniat, hüpotermiat, motoorika pidurdust, ptoosi, kõhulahtisust jne.). Reserpiin, vastupidi, võib põhjustada MAO inhibiitorite toime foonil isegi erutust, eksoftalmi, hüpertermiat jt. nähte. Tavaliselt ei põhjusta MAO inhibiitorid amiinide hulga fataalset suurenemist närvikoes. Selle põhjusi on mitmeid. Hüdrasiinid pärssivad osaliselt ka aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi, sidudes vastava koensüümi püridoksaalfosfaadi, mistõttu vaheneb ka amiinide sünteesi kiirus. MAO pärssimise foonil suureneb nii uriiniga muutumatult erituvate amiinide hulk kui ka metoksuülunud metaboliitide hulk, mis on tingitud ensüümi katehooli O-metüüli transferaasi (COMT) aktiivsuse kompensatoorsest suurenemisest.

Tranüütsüpromiin on keemiliselt lähedane fenamiinile ja tal on lisaks MAO pärssimisele ka fenamiini omaga sarnane katehoolamiine ekstraganulaarsest depoost vabastav toime. Indopaan avaldab peale adrenergiliste struktuuride kaudse stimulatsiooni (MAO blokaad) ka otsest toimet serotoniinireseptoreisse,

suurtes annustes aga pärsib konkureerivalt serotonini sünteesi, vähendades 5-hüdroksütrüptofaani dekarboksülaasi aktiivsust. Moklobemid, pärssides MAO A isoenüümi, ei blokeeri turamiini desaminüümist ja on seega eelmistest vähem toksiline.

Kliiniliselt avaldub MAO inhibüitorite toime psüühilise aktiivsuse suurenemises: väheneb norutunne ja suureneb töötähe. Koos psüühilise aktiivsuse suurenemisega paraneb ka meeleolu (tümoanaleptiline toime).

Erinevalt psühhostimulaatoritest ei nõrgenda MAO inhibüitorid barbitüüratide, alkoholi jt kesknärvisüsteemi pärssivate ainete toimet, vaid vastupidi süvendavad ja pikendavad seda. Potentseerimine on farmakokineetilise mehhanismiga ja põhineb maksa mikrosomaalsete oksüdaaside blokaadil.

Nende toimete kõrval on MAO inhibüitoritel ka mõõdukas valuvaigistav ja põletikuvastane toime.

**Toksilisus.** MAO inhibüitoritel on väike terapeutiline laius ja ka tavalise depressioonivastase ravikuuri korral võib täheldada kõrvaltoimeid ja toksilisi nähte. Kesknärvisüsteemi poolt tekivad unetus, rahutus, ärritatavus. Samuti esinevad perifeersed närvilised müelüüni degeneratsiooni tagajärjel, mis on põhjustatud B<sub>6</sub>-vitamiini defitsiidist. Tavaliselt on tugev hüpotoonia, mis põhjustab peeringlust ja kollapsit.

Võivad tekkida maksakahjustused, mis kulgevad hepatiidi kliinilise pildiga. Kollatõve teke on üks ähvardavamaid sümptomeid. Toksilisuse vähendamiseks tuleb paralleelselt raviga manustada vitamiine B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ja PP ning jälgida hoolega maksatalitlust. Vahetult pärast MAO inhibüitoride on keelatud kasutada tritsükliilisi antidepressante (nt imipramiini), mis suurendavad amiinide hulka postsünaptilisel membraanil ja võivad seega esile kutsuda eluohtlikke seisundeid südame-vereringesüsteemi poolt.

**Terapeutiline kasutamine.** Kuigi iproniasiidi enam ei kasutata ja teiste MAO inhibüitorite antidepressiivse toime tõhususes on viimasel ajal hakatud kahtlema, on kliiniliste uuringute tulemusel leitud MAO inhibüitoritel (tranüülsüpramiinil, nialamüüdil, moklobemüüdil) soodne toime pidurdatud asteenilise depressiooni, samuti psühhoasteenia, foobiate, paanika, düsfooria ja alaväärsustundega kaasnevate psühhoopaatiate korral. Nad vabastavad haige pidurdatusest, parandavad kontakti, avaldavad psühhoenergiseerivat toimet. Depressiivse seisundi paranemine MAO inhibüitoritega ravimise korral on tavaliselt kahefaasiline: algul paraneb motoorika, suureneb aktiivsus, kontaktus ja alles hiljem meeleolu.

#### 4.3.2. Tsükliilised antidepressandid

Aastatel 1956...1958 uuris šveitsi psühhiaater R. Kuhn kliinikus põhjalikult uue ühendi N-(3-dimetüülaminopropüü)imünodibensüülhüdrokloriidi antidepressiivset toimet ja leidis, et preparaat on mõjusam hoopis depressiivse sündroomiga kulgeva psühhooosi korral. 1957. a võeti sama ühend (imipramiin) tofraniili nimetuse all kasutusele antidepressandina. Lähtudes imipramiini tritsükliimünodibensüüli struktuurist, sünteesiti ka rida uusi ühendeid desmetüül-

imipramiin (desipramiin), trimeprimiin, kloorimipramiin ja dibenstsukloheptadieni derivaadid amitriptülin, nortriptülin, protriptülin jt. Nende uhendite antidepressiivne toime ja ka toimemehhanism osutusid lähedaseks ja seetõttu käsitletakse neid ühtse rühmana: tritsükliliste antidepressantidena e. imipramiini rühmana. Ühine on neil see, et nad ei inhibeeri monoamiini oksüdaasi.

Imipramiin (*Imipramini hydrochloridum*), trimeprimiin (*Trimeprimini hydrochloridum*), klomipramiin (*Clomipramini hydrochloridum*) desipramiin (*Desipramini hydrochloridum*), amitriptülin (*Amitriptylini hydrochloridum*), nortriptülin (*Nortriptylini hydrochloridum*). Lisaks tritsüklilistele on kasutusele tulnud ka mono-, bi- ja tetratsüklilised antidepressandid (tabel 4-11).

Tritsüklilised ja tetratsüklilised antidepressandid, vaatamata keemilise struktuuri erinevustele, on lähedaste farmakokineetiliste omadustega ja lähedase toimemehhanismiga. Etalonpreparaadiks on imipramiin.

**Farmakokineetika.** Imipramiinvesinikkloriid on vees hästi lahustuv ja imendub iga manustamisviisi korral kiiresti. Suu kaudu võetuna saavutab ta sisaldus veres maksimumi 30..60 minuti jooksul ja seejärel hakkab kiiresti alanema, sest imipramiini seovad paljud koed (neerud, maks, kopsud, suda, põrn, pea- ja seljaaju). Kontsentratsioon neis kudedes ületab imipramiini kontsentratsiooni vereplasmas. Veres on oluline osa imipramiinist ja desmetüül-imipramiinist (desipramiinist) seotud valkudega. Toimet avaldab aga mitteseotud preparaat, mis põhjustab verevalkude vähese sidumisvõime korral ka kõrvaltoimeid ja toksilisi nähte. Imipramiini terapeutiline tase veres on 0,7...1,5  $\mu\text{mol/l}$  (200...400 ng/ml e. 200...400  $\mu\text{g/l}$ ), toksiline kontsentratsioon 2,7  $\mu\text{mol/l}$  (750  $\mu\text{g/l}$ ) (tabel 4-12). Amitriptülini, nortriptülini, desipramiini ja klomipramiini terapeutiline kontsentratsioon veres on mõnevõrra madalam (75..300 ng/ml), toksilised kontsentratsioonid on lähedased 2,5  $\mu\text{mol/l}$  (750  $\mu\text{g/l}$ ). Kuue tunni moodsuses on imipramiini kontsentratsioon veres ja kudedes oluliselt vähenenud. Muutumatusena eritub ööpäevas ainult 0,5...5% imipramiinist. Inim- ja loomorganismist on leitud 14 imipramiini metaboliiti, millest tähtsaim on desmetüül-imipramiin. Imipramiini 2-oksühendid erituvad glükuroniididena. Metaboliitidest omavad mitmed antidepressiivset aktiivsust; neist desmetüül-imipramiin on antidepressiivse toime poolest lähedane imipramiinile ja selle ühendi kontsentratsiooni järgi vereplasmas võib hinnata toimeaine hulka ja kliinilist mõjusust. Desmetüül-imipramiin (DMI, desipramiin) on ka antidepressandina kasutusel. Mono-, bi- ja tritsükliliste antidepressantide demetüülitud metaboliitide poolväärtusaeg on tihti pikem ja toime kestvam, põhiaine vastavatest väärtustest (tabel 4-13).

**Farmakodünaamika.** Bi-, tetra- ja tritsüklilistel antidepressantidel on lai toimespekter ja seetõttu pole lõppenud vaidlused selle üle, milline toimekomponent on antidepressiivses efektis kõige olulisem.

1959. a. avastas E. B. Sigg imipramiinil adenosensibiliseeriva (adrenopotentseeriva) toime. Täheledatakse, et imipramiini taustal tugevnesid ja pikenesid sümpaatiliste närvide ärritusnähud, samuti adrenaliini ja noradrenaliini efektid:

**Antidepressantide terapeutilised ja minimaalsed  
toksilised kontsentratsioonid vereseerumis**

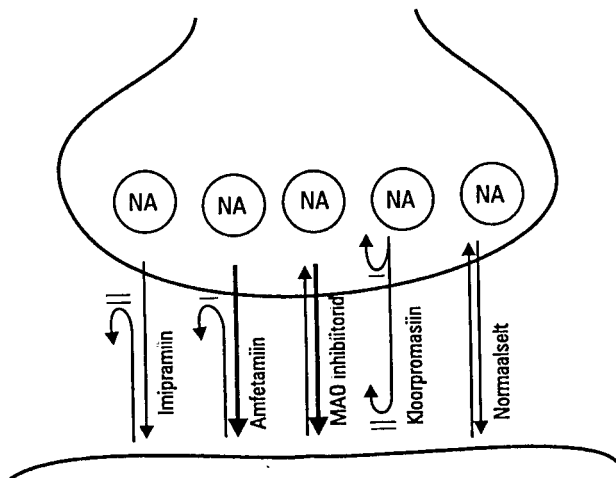
Aine	Terapeutiline	Minimaalne toksiline	Päevane annus (mg)
Amitriptüülin	100–300 µg/l	750 µg/l	50–300
Nortriptüülin	50–150 µg/l	500 µg/l	75–150
Imipramiin	200–400 µg/l	750 µg/l	150–200
Klomipramiin	100–300 µg/l	750 µg/l	75–150
Protriptüülin	100–200 µg/l	600 µg/l	75–150
Desipramiin	40–160 µg/l	> 1 mg/l	100–150
Tsitalopraam	30–40 µg/l	> 1 mg/l	20–40
Fluoksetiin	20–40 µg/l	> 1 mg/l	20
Doksepiin	30–150 µg/l	700 µg/l	75–150
Maprotiilin	100–250 µg/l	600 µg/l	75–150

Tabel 4-13

**Antidepressantide farmakokineetilised parameetrid**

Aine	Bio- saadavus %%	Siduvus plasma- valkudega %%	Eliminatsiooni- poolväärtusaeg $t_{1/2}$ tundides	Aktiivne metaboliit
Imipramiin	30–75	76–92	9–24	desmetüül-imipramiin
Desipramiin	35–80	85–90	12–25	–
Klomipramiin	50	97	17–28	desmetuülklomipramiin
Trimipramiin	20–63	94–96	24	desmetuültrimipramiin
Amitriptüülin	30–60	80–96	20–24	nortriptüülin
Nortriptüülin	32–80	93–95	14–34	protriptüülin
Dibensepiin	25	80	3–4	desmetuüldibensepiin
Doksepiin	25	75	10–20	desmetuüldoksepiin
Maprotiilin	36–67	88	25–60	desmetuülmaprotiilin
Tsitalopraam	80–95	70–90	30–36	desmetuülsitalopraam
Fluoksetiin	50–85	93–95	35–72	desmetuülfluoksetiin
Sertraliin	60–70	97	24–26	desmetuülsertaliin
Femoksetiin	65–80	97	7–27	norfemoksetiin

näiteks pressoorne toime, põrnakapsli, seemnejuha ning silma pilkkile kontraktsioon jne Sama toime on ka teistel antidepressantidel Imipramiini adrenopotentseeriv toime avaldub reserpiinivastases efektis ning amfetamiini toime potentseerimises. Antagonism reserpiiniga ja sünergism amfetamiiniga on olnud laialt levinud testid antidepressantide farmakoloogilise aktiivsuse hindamisel Imipramiini adrenopotentseeriva toime aluseks on mediaator noradrenaliini presünaptilisse struktuuri tagasihaarde pärssimine, mille tõttu närviimpulsi toimel vabanenud mediaator avaldab tugevamat ja kestvamat toimet postsünaptilise membraani retseptoritesse (joon 4-2).



Joon. 4-2. Psühhotroopsete ainete toime adrenergilisele sünaptil: imipramiin pärsib katehoolamiinide tagasihaarde; amfetamiin suurendab mediaatori vabanemist, pärsib MAO ja osaliselt ka tagasihaarde, MAO inhibiitorid suurendavad mediaatori hulka sünaptil, pärssides katehoolamiinide desamiinimise MAO poolt; kloorpromasiin ja teised neuroleptikumid blokeerivad adrenergilisi retseptoreid ja pärsivad ka mediaatori vabanemist presünaptilisest struktuurist (antiadrenergiline e sümpatolüütiline toime).

Imipramiin pärsib ka serotoniini ja dopamiini tagasihaaret ja potentseerib nii perifeerset kui ka tsentraalset serotoniini toimet. Imipramiini korduva manustamise korral suureneb aju serotoniinisisaldus, väheneb serotoniiniretseptorite tundlikkus. Serotoniinopotentseeriva toimega seostatakse põhiliselt imipramiini spetsiifilist antidepressiivset (tümoanaleptilist) ja osaliselt ka trunkvilliseerivat toimet.

Imipramiinil, kloormipramiinil, trimeprimiinil ja amitriptüliinil on ka väljendunud M-kolinoblokeeriv (atropiini-taoline) toime. Blokaad on konkureeri-

vat tüüpi ja avaldub nii parasumpaatiliste närvidel kui ka kesknärvisüsteemis. M-kolinoblokeeriva toimega on seotud nimetatud antidepressantide sedatiivne, osaliselt ka anksiolüütiline toime, mis on kahtlemata tähtis ka kliinilises antidepressiivses efektis. Antidepressantide hulgas on aga ka selliseid ühendeid, millel ei ole väljendunud kolinoblokeerivat toimet (trasodoon, mianseriin jt.) Motoorne aktiivsus ja orientatsioonireaktsioon imipramiini ühekordsete väikeste ja keskmiste annuste manustamise korral ei muutu või pärsitakse, mida võib seostada adrenopotentseerival toimel baseerival anksiogeensel, ärevust põhjustaval efektil. Tingitud refleksid häiruvad eelkõige kolinoblokeeriva toime tõttu. Emotsionaalne reaktiivsus ja katseloomade agressiivne käitumine imipramiini toime taustal oluliselt ei muutu või kestvama ravi kuuri korral vähenevad. Kestval kasutamisel pärsib imipramiin patoloogilist agressiivsust ja paanilise hirmu sündroomi.

Imipramiin, trimepriimiin, kloorimipramiin, amitriptüliin jt kutsuvad EEG-s esile kolinoblokaatoritele omase sünkronisatsiooni, mis on korrelatsioonis annusega, samuti nagu kõrgema närvitegevuse ja mälu häiruminegi.

Amitriptüliinil ja kloorimipramiinil on sedatiivne ja trankvilliseeriv, samuti kolinoblokeeriv toime imipramiini omast tugevam. Väikestes annustes avaldavad nad sarnaselt imipramiinile adreno- ja serotoninopotentseerivat toimet.

Suuremates kontsentratsioonides tritsüklilised antidepressandid võivad blokeerida adrenoretseptoreid, serotoniini- ja histamiiniretseptoreid, põhjustada mõeldukat hüpotermiat. Kuna kõigi monoamiinide (serotoniini, noradrenalini, adrenalini, dopamiini, türamiini jt.) efektid imipramiini ja amitriptüliini toimel tugevnevad, on vaja hoiduda MAO inhibiitorite manustamisest koos nendega. Vabade amiinide hulga järsk suurenemine imipramiini ja MAO inhibiitorite koostoimena võib esile kutsuda akuutseid toksilisi reaktsioone, eelkõige vereringes, südamealitusel.

**Toksilisus.** Imipramiini kõrvalnahud on tingitud toimest adreno- ja kolinoaktiivsetesse süsteemidesse (tabel 4-14). Kolinoblokeeriva toime tõttu esineb suukuivus, kalduvus kõhukinnisusele, mälu nõrgenemine, peapööritus, tahhükardia, akommodatsioonihäired, urineerimispeetus jne. Imipramiin võib adrenopotentseeriva toime tõttu põhjustada erutatavuse tõusu, unetust ja psühhoatilise sümptomatika, ärevusseisundi ägenemist, eriti ravikuuri alguses. Sel juhul on soovitatav annust vähendada ja kombineerida ravi neuroleptikumidega. Imipramiinravi korral on suurenenud organismi tundlikkus adrenomimeetiliste amiinide ja kilpnäärmehormoonide toime suhtes. Ohtliku komplikatsioonina võib areneda paroksüsmaalne tahhükardia ja südamekodade virvendus. Imipramiin on vastunäidustatud südame erutusjuhtesüsteemi häirete korral; kolinoblokeeriva toime tõttu ei tohi imipramiini rakendada glaukoomi, seedekulgla ja kusepõie atoonia korral.

Akuutse mürgistuse korral tekib derealisatsioon, võib esineda delirium, mis läheb üle koomaks. Raskekujulise mürgistuse ravi on võimalik reanimatsioonivõtete abil, kui samal ajal toetatakse igati maksa- ja neerutalitlust.

**Antidepressantide kliinilised efektid ja kõrvaltoimed  
sõltuvalt nende farmakoloogilistest omadustest**

Toime	Kliinilised nähud
Noradrenaliini tagasihaarde inhibeerimine	psuhhostimulatsioon motoorika elavnemine treemor, tahhukardia ereksiooni ja ejakulatsiooni häire noradrenaliini toime ja sumpaatikuse ärritusnähtude tugevnemine antihüpertensivsete ainete toime nõrgenemine
Serotoniini tagasihaarde inhibeerimine	antidepressiivne toime söögiisu pärssimine
Dopamiini tagasihaarde inhibeerimine	psuhhostimulatsioon psühhoosi ägenemine parkinsonismivastane toime
Histamiin <sub>1</sub> retseptorite blokaad	sedatiivne toime, unisus kaalu suurenemine hüpotensioon
M-kolinoblokeeriv toime	nägemise häired, suukuivus kõhukinnisus, kusepeetus sedatsioon, mäluhäired siinustahhukardia
Alfa <sub>1</sub> -adrenoblokeeriv toime	hüpotensiivne toime pearinglus, reflektorne tahhukardia
Alfa <sub>2</sub> -adrenoblokeeriv toime	vererõhu kõrgenemine klonidiini ja metuüldopa toime kadumine
Dopamiin <sub>2</sub> retseptorite blokeerimine	ekstrapüramidaalsüsteemi (motoorika) häired endokriinsüsteemi häired (prolaktiini sekretsioon jne.)
Serotoniin <sub>2</sub> retseptorite blokeerimine	ejakulatsiooni häire hüpotensioon migreenivastane toime

Terapeutiline kasutamine. Imipramiin avaldab kindlat antidepressiivset toimet mitmesuguste endogeensete depressioonide korral (maniakaal-depressiivne psühhoos, involutsioonidepressioon, skisofreeniapuhune depressioon jne.). Vähem tõhus on imipramiin eksogeense (neurootilise) depressiooni korral, sest

tal puudub oluline trankvilliseeriv toime Imipramiin ei ole näidustatud agiteeritud depressioonide korral, kuid on kasutatav koos neuroleptikumidega. Agiteeritud depressiooni korral tuleks eelistada amitriptüliini, trimepramiini või kloorimipramiini. Produktiivseid psühhootilisi sümptomeid (luulu, meelepetteid) võib imipramiin ägestada kasutuse algul, samuti täheldatakse depressiivsetel haigetel ärevuse suurenemist esimestel ravipäevadel. Imipramiini manustamisel avaldub spetsiifiline antidepressiivne toime 2...3 nädala möödudes, ravi tuleb jätkata mitu kuud. Haigetel paraneb meeleolu, tekib reipus, tõuseb psüühiline ja somaatiline toonus ning kaob pidurdatus. Endogeense depressiooni, sundseisundite, paanilise hirmu sündroomi jt. korral manustatakse imipramiini suurenevates annustes, kuni terapeutilise toime saabumiseni ja siis annust mõnevõrra vähendatakse. Kui kliiniline efekt pole kahe nädala jooksul ilmnenud ja puuduvad olulised kõrvaltoimed, tuleb annust suurendada.

Amitriptüliin on agiteeritud endogeense ja ka neurootilise depressiooni korral imipramiinist kiirema ja tugevama terapeutilise toimega. Ravile raskesti alluvate, ka akuutselt kulgevate depressioonivormide korral on andnud häid tulemusi imipramiini ja amitriptüliini intravenoosne infusioon. Peale depressiooni kasutatakse antidepressante ärevushäirete, kroonilise valu, tsuklotüümia, migreeni, obsessiiv-kompulsivse häire, buliimia, anoreksia, *enuresis nocturna*, hüperseksuaalsuse, alkoholismi ja teiste narkomaaniate raviks. Louult kulgevate tugevate pidurdusnähtudega depressioonide korral annavad paremaid tulemusi desipramiin, nortriptüliin, mianseriin, millel on tugevam adrenopotentseeriv toime.

#### 4.3.3. Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid

Lähtudes MAO inhibitorite ja tritsükliliste antidepressantide toimemehhanismi aluseks olevast monoamiinide (serotoniin, noradrenaliin, dopamiin) füsioloogilisi efekte potentseerivast toimest on viimase 15...20 aasta jooksul praktikasse juurutatud kindla amiini suhtes valikulisemalt toimivad ained. Nende seas on valikuliselt noradrenaliini ja dopamiini tagasihaaret pärssivad antidepressandid nomifensiin, lofepramiin, maprotiilin jt., ka desipramiin, nortriptüliin, mis avaldavad põhiliselt adrenopotentseerivat stimuleerivat toimet. Samuti juurutati valikuliselt serotoniini tagasihaaret inhibeerivad ühendid (VSTI-d e. serotoninpositiivsed ained) zimelidüün, fluvoksamiin, fluoksetiin, tsitalopraam, sertraliin, paroksetiin. Zimelidüün kõrvaldati praktikast kümme aastat tagasi neurotoksilisuse tõttu. Juba varem kasutusele võetud klomipramiin ja trasodoon pärssivad samuti valikulisemalt serotoniini tagasihaaret kui katehoolamiinide oma. Mida väiksem on katehoolamiinide tagasihaaret pärssiv toime võrreldes serotoniini haarde pärssimisega, seda väiksem on antidepressandi kardiotoksilisus ja psühhoneergiseeriv, ka ärevust soodustav toime. Senine kliiniline praktika on tõestanud VSTI-de väiksemat toksilisust ja kõrvaltoimete hulka võrreldes tritsüklilistega e. imipramiini rühmaga.

Fluoksetiin e. fonteks (*Fluoxetinum*), tsitalopraam e. tsipramiil (*Citalo-*

pramum), sertraliin e lustraal (*Sertralinum*), femoksetiin e. maleksiil (*Femoxetinum*).

**Farmakokineetika.** Enamus neist imendub hasti seedekulglast, annavad kestva kontsentratsiooni, kuna seostuvad plasmavalkudega 86..97% (tabel 4-15) VSTI-de mitmed, eelkõige demetuulitud metaboliidid on samuti farmakoloogiliselt aktiivsed ja toimivad isegi põhistruktuurist kestmalt, näiteks norfluoksetiin, eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3...10 päeva (tabel 4-13) Klomipramiini metaboliit didesmetuülklomipramiin pärsib erinevalt põhistruktuurist tugevalt noradrenaliini tagasihaaret, põhjustades lisaks serotonünergilistele ka adrenergilisi nähte. Vereplasma albumiinidel konkureerivad VSTI-d rea teiste ravimitega, mis tõrjuvad antidepressante välja valguseosest: näiteks fenitoin, fenüülbutasoon, atsetuülsalitsüülhape, aminopüriin, fenotiasinid jt. suurendavad

Tabel 4-15

**Antidepressantide toime serotoniini (5-HT), noradrenaliini (NA) ja dopamiini (DA) tagasihaardesse *in vitro*. Arvud tähistavad inhibeerivat kontsentratsiooni (IC<sub>50</sub>) nanomoolides (nM). Ained on toodud toime tugevuse järgi serotoniini tagasihaardesse.**

Aine	Serotoniini tagasihaare	Noradrenaliini tagasihaare	Dopamiini tagasihaare	5-HT selektiivsus IC <sub>50</sub> NA/IC <sub>50</sub> 5-HT
Tsitalopraam	1,8	6100	40000	3440
Sertraliin	0,19	160	48	840
Paroksetiin	0,29	81	5100	280
Fluvoksamiin	3,8	620	42000	160
Fluoksetiin	6,8	370	5000	54
Klomipramiin	1,5	21	4300	14
				NA selektiivsus IC <sub>50</sub> 5-HT/IC <sub>50</sub> NA
Amitriptüliin	39	24	5300	1,6
Trimipramiin	2100	1200	6600	1,8
Imipramiin	35	14	17000	2,5
Mianserin	1100	22	39000	50
Nortriptüliin	570	3,4	3500	170
Protriptüliin	2500	1,5	3300	170
Desipramiin	200	0,83	9100	240
Lofepramiin	880	2,7	3300	330
Maprotiliin	5300	8,0	99000	660

selle mehhanismi abil veres vaba antidepressantide hulka, aga ka toksilisust. VSTI-d omakorda, pärssides maksas tsutokroom P-450 ühe isoensüümi P-450 2D6 (CYP 2D6), pikendavad imipramiini, amitriptüliini, antikonvulsantide, neuroleptikumide ja teiste ravimite toimet, pärssides nende metabolismi maksas.

**Farmakodunaamika.** Nende ühendite üldiseks omaduseks on kõrge efektiivsusega valikuline serotoniini tagasihaarde inhibeerimine ja toime puudumine või nõrk toime teiste aamünide ringkäiku ning neuromediaatorite retseptoritesse (tabel 4-15). Serotoniini (ka noradrenaliini ja dopamiini) aktiivne tagasihaare sunapsis on oluline inaktiivsiooni tee. Nn. transpordivalgu poolt presünaptilisse struktuuri tagasitransporditav serotonin desamünitakse MAO poolt või vähesel määral redeponeeritakse ka vesikulites.

Tagasihaarde pärssimise korral jääb sunapsisse vastavalt suurem hulk mediaatorit, mis seostub otseselt serotoninireseptoritega, avaldades serotoninopositiivset toimet. Kõige valikulisemad serotoniini tagasihaarde inhibiitorid on tsitalopraam ja sertralün, pärssides serotoniini tagasihaarde 3400 korda väiksemas kontsentratsioonis kui noradrenaliini oma. Tritsüklilistest antidepressantidest parsib 5-HT tagasihaaret valikuliselt vaid klomipramiin. Suhteliselt tugevad NA tagasihaarde inhibiitorid on N-demetuulitud tritsüklilised antidepressandid nortriptüliin, protriptüliin, desipramiin, millel on tugevam psühhoenergiseeriv ja kardiotoksiline toime, võrreldes imipramiini või VSTI-ga. Maprotiilüül avaldub noradrenaliini tagasihaaret pärssiv toime üle 600 korra väiksemas kontsentratsioonis võrreldes serotoniini tagasihaardega. Adrenopotentseerivad ained (maprotiilün, desipramiin jt) on tugevad reserpiini antagonistid selle pärssivatele efektidele, samal ajal kui VSTI-antidepressantidel see omadus puudub. Viimased põhjustavad aga nn serotoniinisündroomi, eriti kui manustada koos serotoniini prekursorite aminohapete trüptofaani või 5-hüdroksütüptofaanga. treemor, hüperaktiivsus, ataksia. Neuromediaatori hulga suurenemine sunapsis põhjustab negatiivse tagasisidestuse tõttu presünaptiliste retseptorite stimulatsiooni kaudu mediaatori ringkäigu ja sünteesi languse VSTI-d põhjustavad muutuse ainult serotoniini ringkäigus. Depressiooni korral on ajus presünaptiliste 5-HT-retseptorite ültundlikkus, mis põhjustab ka post-sünaptiliste 5-HT<sub>2</sub>-retseptorite ültundlikkuse. Kestval VSTI-de kasutamisel toimub presünaptiliste serotoninireseptorite desensitisatsioon, mis omakorda aktiveerib serotoniini sünteesi, millega kaasneb antidepressiivne toime. Endogeense depressiooni korral saabub nende terapeutiline efekt 3 .6 nädala jooksul.

**Toksilisus.** VSTI-antidepressantidel on vähem kõrvaltoimeid kui tsüklilistel e esimese põlvkonna preparaatidel. VSTI-d on paremini talutavad vanadel patsientidel, neil puuduvad toimed kolino- ja adrenoreaktiivsusesse süsteemi, nad ei põhjusta uimasust, suukuivust, kardiotoksilisust, hüpotensiooni, nägemishäireid, urineerimistakistust jne. Põhilised kõrvaltoimed on üveldus, kohin kõrvus, raskustunne peas, peavalu, treemor, ärevus, närvilisus, unetus, higistamine, anorgasmia, kõhukinnisus. Sümptomid on sagedamini ja enam väljendunud ravi alguses, esimese nädala jooksul. Ärevus, unetus, närvilisus esinevad sagedamini

fluoksetiini ja paroksetiini, vähem tsitalopraami kasutamisel. Kõigi VSTI-de kasutamise järel ei tohi 3. -4 nädala jooksul üle minna MAO inhibiitoritega ravile, sest serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ja nende metaboliidid pusivad organismis ja toimivad kaua MAO inhibiitorite rakendamisel VSTI-de foonil võib tekkida tugev serotoninisündroom: treemor, müokloonilised tõmbused, hüpertermia, lihasrõigisus, vegetatiivse regulatsiooni häired, raskematel juhtudel psüühikahäired, deliirium, kooma, surm vereringepuudulikkusest. Antidepressandid võivad põhjustada ka arajäämanahte. erutatavus, hüperrefleksia, seede- häired, valud kõhus jne.

Terapeutiline kasutamine. Kasutusnäidustused on samad, mis esimese põlvkonna antidepressantidel, väiksema toksilisuse tõttu on nad eelistatumad vanemaelistel haigetel. Tsitalopraamil on mõnevõrra laiem klünilise kasutamise spekter, võrreldes tritsükliliste ühenditega

### Atüüpilised antidepressandid

Pürasidool (*Pyrazidolum*), maprotiilin (*Maprotilinum*), doksepiin (*Doxepinum*). Kaks esimest on tetratsüklilised ühendid. Pürasidooli võib vaadelda ka kui indooli või karbolunide derivaati

Kõik need ühendid on imipramiinist ja amitriptülinist ning selektiivsetest serotoniini tagasihaarde inhibiitoritest nõrgema antidepressiivse toimega, omavad siiski erinäidustusi, eriti passiivse sümptomaatikaga ja väljendunud melanhooliaga kulgeva depressiooni korral. Neid kasutatakse ka atüüpiliste depressioonide korral. Nende toimemehhanismis prevaleerub adrenopotentseeriv efekt, mis on soodne pidurdatud motoorikaga depressiooni korral.

Pürasidoolil on nii mõõdukas MAO aktiivsust pärssiv toime kui ka nor-adrenaliini tagasi transporti inhibeeriv efekt. Seega prevaleerib pürasidooli toimespektris stimuleeriv toime, mis avaldub olulises antagonistlikus toimes reserpiinisündroomiga ja sunergismis fenamiiniga. Pürasidoolil puudub kolino-blokeeriv toime, seetõttu taluvad teda paremini geriaatrilised haiged.

Pürasidool on vastunäidustatud agiteeritud, ärevuse ja rahutusega kulgeva depressiooni korral.

Maprotiilin ja doksepiin on amitriptülini omale lähedase toimega: avaldavad serotonino- ja adrenopotentseerivat, M-kolinoblokeerivat ja trankvilliseerivat toimet. Selle tõttu kasutatakse neid neurootilise tsüklotüümse ja agiteeritud involutsioonidepressiooni korral.

## 4.4. Nootroopikumid

Nootroopsete ainete rühm ilmus psühhotroopsete ravimite klassifikatsiooni 1972. 1973 a, kui Belgia Farmaatsiafirma „UCB-Dīpha“ rakendas klünilisse praktikasse 2-okso-pürrolidoonatsetamiidi nootropiili nimetuse all. Termin tuleb kreeka keelest (*noos* 'mõistus', *tropēin* 'suunduma'), tähistamaks aineid, millel on positiivne toime eesaju kõrgematele funktsioonidele. G. Giurgea järgi

on nootroopikumide põhiomaduseks hairitud malu ja õppimisvõime taastamine, suuraju poolkerade vahelise informatsiooni leviku kiirendamine, ajukoe vastupanu tõstmine füüsikalistele ja keemilistele kahjustustele (hüpoksia) kortikosubkortikaalse integratsiooni paranemine jne. Kahjustamata ajutegevusele nootroopikumid mõju ei avalda. Suu rühma kuuluvad suure terapeutilise laiussega ained, mille toimemehhanism pole lõpuni selge. Olulisemad nootroopikumid toimivad gamma-aminovõihappe retseptorite kaudu või mõjustades positiivselt GABA-ergilisi protsesse.

**Püratsetaam** e. nootropiil (*Pyracetamum*), aminaloon e. gammaloon (*Aminaloonum*),  $\gamma$ -aminovõihape, naatriumoksübutüraat (*Natrii oxybutyras*), fenibut (*Phenibuti hydrochloridum*),  $\gamma$ -amino- $\beta$ -fenüülvõihappe hüdrokloriid, pantogaam (*Pantogamum*), püritinool e. entsefabool (*Pyritinolum*), meklofenoksaat (*Meclofenoxatum*) (tabel 4-16)



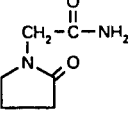
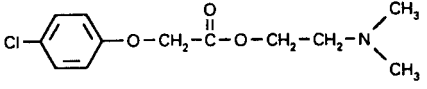
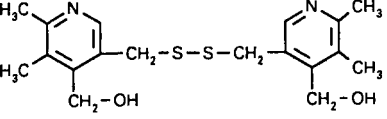
**Farmakokineetika.** Kõik need ained on vees lahustuvad ja peale enteraalsete on püratsetaamil ja naatriumoksübutüraadil ka parenteraalsed ravimvormid. Ühendid imenduvad hästi seedekulglast ja tungivad vabalt (peale aminalooni) ka kesknärvisüsteemi. Vere plasmavalkudega oluliselt ei seostu. Püratsetaami, fenibuti, naatriumoksübutüraadi ja pantogaami annused on suured, terapeutiline toime saavutatakse 1,5–3 grammiga ööpäevas, ilma et olulisi kõrvaltoimeid täheldataks. 90% püratsetaamist elimineerub muutumatult neerude kaudu, teised ühendid alluvad organismis oksüdatiivsele lammutumisele.

**Farmakodünaamika.** Aminaloon seostub GABA<sub>A</sub>- ja GABA<sub>B</sub>-retseptoritega, fenibut ja tema parakloorfenüulanaloog baklofeen seostuvad GABA<sub>B</sub>-retseptoriga. Ka püratsetaamil on afiinsus GABA<sub>B</sub>-retseptori suhtes. Peale selle on neil oluline toime dopamiinivahetusse, suurendavad endogeense dopamiini hulka, soodustavad ATP ja cAMP sünteesi. Suureneb kolimretseptorite tihedus, atsetüülkoliini süntees ja vabanemine ajus, glükoosi hulk ja utilisatsioon ajus, fosfatidüülkoliini ja -inositooli süntees. Nootroopikumid soodustavad ajufunktsioonide taastumist pärast hüpoksilist kahjustust (traumad, ajuturse, krambid, mürgistused, vereringehäired). Samuti kasutatakse neid ajuainevahetushäirete profülaktikaks neurokirurgiliste operatsioonide eel. Soodustavad kõrgeimat närvitegevust (malu, õppimisvõime, tähelepanu, orientatsioon) vanemaalistel aju ateroskleroosi tõttu isheemia all kannatavatel isikutel. Nootroopikumidel puudub terapeutiline toime väljakujunenud (kaasasündinud või omandatud) ajukahjustuste korral. Koos ainevahetusprotsesside optimeerimisega soodustavad fenibut, baklofeen ja püratsetaam ka und.

**Toksilisus.** Nootroopikumide toksilisus on väike. Aminalooni, püratsetaami ja pantogaami suurte annuste korral võib esineda vereringehäireid, arteriaalse rõhu langust, unehäireid. Unehäireid võivad põhjustada ka suured (2 g ja enam) fenibuti annused. Fenibut ja naatriumoksübutüraat avaldavad sedatiivset toimet.

**Terapeutiline kasutamine.** Nootroopikume kasutatakse akuutsete ja krooniliste hüpoksiast tingitud ajuainevahetushäirete korral, nagu intoksikatsiooni- ja abstinentsisündroom, ajutraumad. GABA-ergiliste ainete toimel täheldatakse

## Nootroopikumid

Nimetus	Struktuurivalem
Gamma-aminovõihape	$\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$
Naatrium-oksübutüraat	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COONa}$
Fenibut	$\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 
Baklofeen	$\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 
Püratsetaam	
Meklofenoksaat	
Püritinool	

kõrgema närvi-tegevuse kiiremat ja täielikumat taastumist kui ravimata hüpoksia juhtudel. Naatriumoksübutüraati on kasutatud suurtes annustes ka üldanesteesia esilekutsumiseks. Fenibut ja püratsetaam suurendavad ka neerude ja südame verevarustust.

Püritinooli ja meklofenoksaati on kasutatud põhiliselt sklerootilise ja neurootilise asteenia ja adünaamia korral. Meklofenoksaadi toimele paraneb eriti atsetüülkoliini ringkäik ja retseptorite afiinsus. Kiire eliminatsiooni tõttu manustatakse meklofenoksaati 4..5 korda ööpäevas (üldannus 1,5..2 g). Suurtes annustes võib põhjustada psühhoosi sümptomeid.

## 4.5. Psühhostimulaatorid

Psühhostimulaatorid on ained, mis suurendavad psüühilist ja motoorset aktiivsust, parandavad väsimuse korral vaimse ja kehalise töö kvaliteeti ja hulka ning kontakti ümbrusega. Põhiliselt avaldub nende ainete toime ainult väsinud organismis, kui töövõime on alanenud. Puhunud tervele inimesele manustatuna psühhostimulaatorid töövõimet (töö kvaliteeti ja hulka) ei suurenda.

Psühhostimulaatorite toimes pole oluline mitte inimese subjektiivne tunne, et ta on jõulisem, energilisem, taibukam, ilusam jne., vaid objektivselt mõõdetav töö hulk ja kvaliteet, mida saab kindlaks teha näiteks täpset koordineerimist ja kiiret otsustamist nõudvate operatsioonide täitmise hindamisega pärast aine manustamist. Nii tõstavad enesetunnet ja enasehinnangut (eriti harjumusliku kasutamise korral ja narkomaanidel) paljud neurotroopsed ained, nagu alkohol, eeter, morfiin, kokaiin, fenamiin, nikotiin, hašiš jne., kuid ükski neist ei suurenda tervel inimesel tegelikku töövõimet, vaid avaldavad vastupidist, vaimset ja füüsilist töövõimet alandavat toimet.

Kesknärvisüsteemi stimulaatorite hulka kuulub palju aineid, mis parandavad üht või teist elulist funktsiooni, toimides pea- või seljaaju teatud tuumadesse. Nii on tuntud hingamis- ning südame ja veresoonekonna keskuste stimulaatorid (analeptikumid), söögusu ja sugutungiga ergutavad ained, motoorset koordineerimist parandavad ja seljaaju segmentaarse taseme reflekse soodustavad ained jne. Kõik need aga ei kuulu vaimset töövõimet tõstvate ainete – psühhostimulaatorite – hulka ja neid käsitletakse eri peatükkides (analeptikumid, ainevahetust mõjustavad ained jne.). Psühhostimulaatorid võib jaotada põhiliselt kolme rühma:

1) adrenomimeetilised stimulaatorid, 2) metüülksantünid ja 3) üldtoniseeriva toimega psühhostimulaatorid

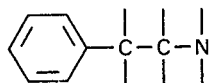
### 4.5.1. Adrenomimeetilised psühhostimulaatorid

Selle aineterühma (fenuülalküülamiinide) iseloomulikuks jooneks on toniseeriva efekti kiire saabumine. Vaimse ja füüsilise töövõime suurenemine ilmneb põhiliselt väsimuse ning unisuse korral ja saavutatakse organismi reservivõimaluste kiire ning peaaegu täieliku ärakasutamise teel. Suurel osal isikuil kutsuvad need ühendid esile eufooria ja seetõttu ka töövõime äärmusliku piiri tajumise häire. Selle tagajärjel on fenuülalküülamiinide kasutamise näiteks dopinguna sporditulemuste parandamiseks põhjustanud raskeid terviserikkeid ja sportlaste traagilist hukkamist. Eriti ohtlik on organismi pidev pitsutamine nende ainetega, see lõpeb närvisüsteemi ja kogu organismi täieliku kurnatusega. Pikaajaline kasutamine soodustab ka nende ainete kuritarvitamist, mistõttu nad kuuluvad eesotsas amfetamiiniga (fenamiiniga) kõigis riikides ohtlike narkootikumide nimekirja, mille meditsiiniline kasutamine on eeskirjadega piiratud.

Selle rühma põhiliseks preparaadiks on amfetamiin, mis sünteesiti juba 1887. a. Peatselt tõestati tema vasokonstriktorne ja bronhe laiendav ning südame- ja vereringesüsteemi stimuleeriv toime. Psühhostimuleeriv toime

avastati alles käesoleva sajandi kolmekümnendatel aastatel ja sellega on seotud ka tema kasutamine praegu

Adrenomimeetiliste psühhostimulaatorite keemiline ehitus sarnaneb katehoolamiinide omaga, kõigil on fenüületüülamiini struktuur, kusjuures N võib olla seotud ka heterotsükliga



Amfetamiin e. fenamiin (*Amphetamini sulfas s. Phenaminum*), D,L- $\beta$ -fenüülisopropüülamiini sulfaat; metüülfenidaat (*Methylphenidati hydrochloridum*), fenmetraasiin (*Phenmetrazinum*), mesokarb e südnokarb (*Mesocarbum s. Sydnocarbum*), efedriin (*Ephedrini hydrochloridum*) (tabel 4-17).

Adrenomimeetiliste psühhostimulaatorite etalonpreparaadiks on amfetamiin, teised preparaadid erinevad temast peamiselt toime tugevuse poolest

Farmakokineetika. Amfetamiini L- ja D-isomeerid imenduvad hästi ja täielikult suukaudse ja parenteraalse manustamise korral

Tabel 4-17

### Psühhostimulaatorid

Nimetus	Struktuurvalem
Amfetamiin (fenamiin)	
Metüülfenidaat	
Südnokarb	
Efedriin	
Kofeiin	

Keemiliselt ehituselt ja osaliselt ka farmakoloogilise toime poolest on amfetamiin lähedane noradrenaliinile. Metamfetamiin, amfetamiin, metuulfenidaat ja teised selle rühma alküülamiinid erinevad vumasest hüdroksüülradikaalide puudumise poolest aromaatses tuumas ja külghelal, mille tõttu tungivad vabalt läbi hematoentsefaalbarjääri. Amfetamiin avaldab kestvaid toimet, sest ta ei allu ka oksüdatiivsele desaminiimisele kudedes MAO toimel, seda takistab hargnenud (isopropüül-) külghel. Eliminatsioon on aeglane ja toimub 2 ..3 päeva jooksul 50. 60% manustatud kogusest valjutatakse neerude kaudu muutumatu, osa allub oksüdatiivsele demetuülimisele ja p-hüdroksüülimisele maksas leiduvate mikrosomaalsele oksüdaaside poolt. Amfetamiini L-isomeer allub biotransformatsioonile tunduvalt kiiremini kui D-isomeer.

Amfetamiini D-isomeer (dekstroamfetamiin e. deksedriin) on L-isomeerist aktiivsema tsentraalse toimega; ka on deksedriini toime keavam. Kuna looduslikud adrenomimeetilised amiinid noradrenaliin, adrenaliin ja dopamiin on bioloogiliselt aktiivsed L-isomeeridena ja MAO substraadiks, on seletatav ka L-fenamiini kiirem oksüdatiivne metabolism

Farmakodunaamika. Toimemehhanismilt kuulub amfetamiin kaudse toimega adrenomimeetikumide rühma, ta vabastab adrenergilistes sünaptsides presünaptilisest struktuurist katehhoolamiine dopamiini, noradrenaliini ja adrenaliini (joon 4-2). Tuhjenevad ekstragranulaarne ja granulaarne depoo

Amfetamiin takistab vabanenud mediaatori tagasihaaret presünaptilisest struktuuri ja takistab katehhoolamiinide desaminiimist, pärssides osaliselt MAO. Nende toimete tulemusena suureneb dopamiini- ja adrenergiliste retseptoritega reageeriva mediaatori hulk ja retseptorite ärritus. Peale selle on arvamusi ka fenamiini metaboliitide otsesest adrenomimeetilisest toimest retseptoritesse, kuid selle tähtsus pole suur

Seega toimib amfetamiin farmakoloogiliselt seal, kus on adreno- ja dopamiiniretseptorid sumpaatilise närvisüsteemi postganglionarsetes lõpmetes ja kesknärvisüsteemis. Fenamiinil puudub toime sumpaatiliselt denerveeritud elunditesse, mis seletub mediaatori (presünaptilise struktuuri) puudumisega. Kesknärvisüsteemis avaldub fenamiini toime eelkõige seal, kus on rikkalikult adrenergilisi retseptoreid, nagu hüpotalamuses, kesk- ja vaheaju ulenevas retikulaarformatsioonis, taga- ja seljaaju alanevas retikulaarformatsioonis ning eesaju limbilistes struktuurides ja neokorteksis. Amfetamiini dopaminomimeetiline toime avaldub kesk- ja vaheajus ning *neostriatum*'is, kus on rikkalikult dopaminergiliste neuronite aksonite lõpmeid. Kõrgis nendes struktuurides soodustab amfetamiin erutuse ülekannet.

On andmeid amfetamiini kaudsest stimuleerivast toimest ka serotonini- ja atsetüülkoliinergilise süsteemi, kus ta soodustab vastavate mediaatorite vabanemist.

Stimuleeriva toime tõttu adren- ja dopaminergilise süsteemi avaldab amfetamiin toniseerivat efekti ajukoore ärkvelolekuga seotud aladele. Elektrosfalogrammis väljendub see desünkronisatsioon e. aktiivsiooni-reaktsiooni-

nina. Suurtes annustes häirib amfetamiin assotsiatiivseid protsesse, põhjustab assotsiatsioonide hüplevuse, kontsentratsioonivõime languse

Amfetamiin kõrvaldab unepidurduse, soodustab väsimuse korral ka õppimisvõimet ning täpset koordinatsiooni nõudvate tööülesannete täitmist, vähendab vigade arvu. Amfetamiin tõstab initsiatiivi ja tahet vaimseks ning füüsiliseks tööks, tekitab jõukulluse tunnet ja eufooriat, mis väljendub liikumis- ja kõnelemistungs, mõnel indiviidil seksuaaltungi suurenemises.

Amfetamiini korduv manustamine ja suured annused põhjustavad töövõime järsku vähenemist energiavarude ärakasutamise ja organismi kurnatuse tõttu, tekib mõttekaigu kaootilisus, sensoorsed ja motoorsed häired, isutus

Amfetamiin on oma tsentraalselt toimelt neuroleptikumide (kloorpromasiini, haloperidooli jt) ning reserpini antagonist, kõrvaldab nende ainete tekitatud käitumisreaktsioonide pärssimise, katalepsia, ainevahetust ning kehatemperatuuri alandava ja sumpatoluutilise toime

Amfetamiin suurendab põhiainevahetust ja pärsib näljatunnet. Pidev preparaadi tarbimine vähendab kehakaalu. Seda amfetamiini ja paljude teiste fenuüüalküülamiinide toimet on rakendatud liigse kehakaalu vähendamiseks. Selleks kasutatakse metüülfenidaati, pipradrooli, fenmetraasiini, kloorfenteramiini, fenfluramiini jt. Üldiselt on aga see ravimeetod vähesobiv nende ainete paljude kõrvaltoimete ja kesknärvisüsteemi, südame ja vereringesüsteemi kurnatuse tekke tõttu. Nad põhjustavad ka põhiainevahetuse kiirenemise, mis on tingitud katehoolamiinide, ka neerupealiste säsiollusest vabaneva adrenalini võimest stimuleerida süsivesikute ja rasvade ainevahetust: suureneb hapnikutarbimine, veresuhkru ja vabade rasvhapete hulk, samuti tõuseb kehatemperatuur.

Amfetamiinil on rida perifeerseid sumpatomimeetilisi toimeid, nagu bronhide ja pupilli laendamine ning seedetrakti toonuse langetamine, avaldab arteriaalset rõhku tõstvat toimet. Südame löögisagedus suureneb 25...50% võrra. Südame jõudluse suurendamisega, arteriaalse rõhu tõstmisega, bronhide laendamisega, vähishingamise stimuleerimisega ja väsimuse kõrvaldamisega väldib fenamiin anokseemia sümptomite teket ja avaldab toniseerivat toimet kollapsi korral. Selleks otstarbeks kasutatakse enam efedriini, mis ei põhjusta olulist tsentraalset stimuleerivat toimet.

Metüülfenidaadil ja fenmetraasiinil on perifeerne adrenomimeetiline toime nõrgemini väljendunud.

**Toksilisus.** Korduvates annustes soodustab amfetamiin ravimsoõltumuse teket, põhjustab üldist erutust, unetust, peavalu, isutust, seksuaalset erutust, derealisatsiooni ja psühhopaatilisi seisundeid, kujuneb tolerantsus ja narkomaanid peavad kasutama mitmekordseid terapeutilisi annuseid. Vanemaelistel isikutel on fenamiin eriti ohtlik südame- ja vereringesüsteemi stimulatsiooni tõttu, mis võib lõppeda äkksurmaga.

Amfetamiinimürgistuse ravi seisneb adrenoblokaatorite ning neuroleptikumide manustamises. Mürgistuse korral on vaja vähendada nii  $\alpha$ - ja  $\beta$ -adreno-

retseptorite kui ka dopamiinireseptorite tundlikkust. Antiadrenergiliste ainete kasutamine pole näidustatud.

Amfetamiin ja teised fenüülalküülamiinid võivad anda paradoksaalseid reaktsioone, mida täheldatakse umbes 12..15%-l isikuist. Neil saabub amfetamiini kasutamise järel kesknärvisüsteemi erutuse asemel pärssimine, meeoleolu ning töövõime alanemine ja unisus.

Terapeutiline kasutamine. Vaatamata adrenomimeetiliste psühhostimulaatorite tugevale väsimust peletavale ja vaimset ning füüsilist töövõimet soodustavale toimele, ei ole adrenomimeetiliste psühhostimulaatorite kasutamine nendel näidustustel üldiselt lubatud, nende ainete ravimsõltumust tekitava toime ja kasutamise järgselt tekkiva kurnatusseisundi tõttu

Amfetamiini ja teisi fenüülalküülamiine on mõningase eduga rakendatud narkomaania, epilepsia vaikeste krampide (*petit mal*), neuroleptikumidega mürgistuse, parkinsonismi ja kroonilise alkoholismi ravis. Amfetamiiniga on võimalik leevendada narkomaania korral esinevaid abstinentsinähte, kuid ise tekitab ta samuti narkomaaniat. Amfetamiini ja tema analooge ei tohi kasutada depressiivsete seisundite raviks, nad ei kõrvalda depressiivset meeoleolu, ärevust suurendades soodustavad suitsiidi, tekkiva erutusseisundi tõttu närvisüsteemi kurnatus süveneb. Fenüülalküülamiinid on vastunäidustatud vereringesüsteemi-kahjustuste (skleroosi, stenokardia, hüpertoonia) korral.

#### 4.5.2. Metüülksantiinid

Ksantiini e. 2,6-dioksipurüüni derivaatidest on psühhostimulaatoritena tahtsamad 1,3,7-trimetüülksantiin e. kofeiin, 1,3,7,8-tetrametüülksantiin e. metüül kofeiin, 1,4-dimetüülksantiin e. teofülliin ja 3,7-dimetüülksantiin e. teobromiin. Kõikidel nimetatud metüülksantiinidel on psühhostimuleeriv toime nõrk ja neid käsitletakse põhjalikumalt silelihaseidunditesse toimivate ainete peatukis.

**Kofeiin (*Coffeinum*), kofeiin-naatriumbensoaat (*Coffeinum-natrii benzoas*), metüülkofeiin (*Methylcoffeinum*).**

Kofeiini ja tema keemilisi sugulasi (teofüllüüni, teobromiini jt.) leidub paljudes taimedes. Kofeiini poolest on rikkaimad teepõõsa (*Thea sinensis*) lehed (3..5% kofeiini), kohvipuu (*Coffea liberica*) (0,6...2% kofeiini) seemned. Kofeiinrikkad on ka koolapähklid (*Cola vera*) (1,6...1,8% kofeiini), vähesel hulgal leidub kofeiini kakaopuu (*Theobroma cacao*) seemneis (0,05..0,36% kofeiini). Kakao-seemneis leidub veel rikkalikult teobromiini, teelehtedes teofüllüüni.

Kohvi kodumaa on Aafrika (Etiopia, Mosambik, Angoola). Seal levis 16..17. sajandil kohvijoomine Väike-Aasiasse ja 17..18. sajandil Euroopasse paralleelselt teejoomisega. Puhta kofeiini isoleeris 1819. a. L. Runge ja sünteesis 1897. a. E. Fischer maloon- ja kusiinist. Kofeiini tsentraalse psühhostimuleeriva toime tegid põhjalike katsetega inimestel kindlaks A. Hoch ja E. Kraepelin (1896) Tartus. Praegu on kofeiin laialt levinud olmemürk. Näiteks tarvitakse Skandinaavias aastas 12...18 kg ja Põhja-Ameerikas 8 kg kohviube ühe elaniku kohta.

Farmakokineetika. Kofeiin imendub suukaudsel manustamisel tühjast maost kiiresti ja täielikult, hakkab toimima juba 5...10 minuti pärast, kuigi ta kontsentratsioon veres saavutab maksimumi 30...50 minuti jooksul. Inimesel nagu ka suuremal osal imetajaist imendub kofeiin suukaudsel manustamisel kiremini kui naha aluskoest.

Kofeiini kõige suuremat kontsentratsiooni täheldatakse neerudes, maksas, võõrtlihases, kopsudes, ajus. Rakusiseselt jaotub kofeiin põhiliselt tsütoplasmas, mitte membraanides. Kofeiini on vähe mikrosoomides, mitokondrites ja sünaptosoomides. Ka toksiliselt ja letaalselt toimivate kontsentratsioonide korral on kofeiini jaotumisel samad seaduspärasused

Kofeiin eritub aeglaselt, täielik puhastumine 2 kuni 3 päeva jooksul. Ainult tühine hulk eritub uriini ja roojaga muutumatult. Kofeiini katabolism organismis toimub metüülumise ja C-oksudeerumise kaudu kuni metüülkusi happeni. Põhilisteks kofeiini metaboliitideks on trimetüülhidrokusihape, dimetüülksantiin ja paraksantiin.

Farmakodünaamika. Metüülksantiinid on keemiliselt lähedased loomorganismi loomulikele metaboliitidele – puriiniderivaatidele, näiteks kusi happele (trioksupuriinile), mis on puriinnukleotiidide ainevahetuse lõpp-produktid. Loomulike metaboliitide sugulusega on seletatavad mõned kofeiinile iseloomulikud farmakoloogilised omadused, nagu suur terapeutiline laius ja toime praktiliselt kõigisse kudedesse ja elutalitlustesse. Sellega on seletatav ka kofeiini küllaltki mitmesuunaline biotransformatsioon ja kumulatsioonivõime puudumine. Kofeiin toimib põhiliselt energetilistesse protsessidesse, mis määrabki toimespektri laiuse närvisüsteemis, eritussüsteemis, maksafunktsioonis, võõrtlihaskonnas, silelihaskudedes, vereringesüsteemis jm. Kofeiin toimib blokeerivalt adenosini (puriini) presünaptilistesse retseptoritesse ( $A_1$ -, e-,  $P_1$ -retseptor), soodustades adenosini sunteesi ja vabanemist. Adosiniiretseptor on g-proteiini kaudu seotud positiivselt adenülaadi tsüklaasiga ja membraanide ioonikanalitega. See põhjustab silelihaslõõgastuse ja ka tsentraalseid efekte. Adosiniiretseptoreid on peaaegu kõikides kudedes. Adosiin kaitseb organismi hüpoksia kahjustuse vastu, eriti aju isheemia vastu.  $A_1$ -retseptori afiinsuse suurenemine kofeiini toime kõrvaldab ka isheemilise peavalu.

Suurtes kontsentratsioonides kofeiin, pärssides tsüklilist 3',5'-AMP-d lammutava ensüümi fosfodiesteraasi aktiivsust, soodustab glükogenolüüsi. Tsüklilise 3',5'-AMP hulga suurenemine kofeiini toime aktiveerib fosforülaasi – ensüümisüsteemi, mis osaleb glükogenolüüsis ja lipolüüsis.

Glükogenolüüsi aktiveerumine soodustab energiaallikate protsessi ja on seotud otseselt müokardi ning võõrtlihaste kontraktsiooni tugevusega. Samuti soodustab tsükliline 3',5'-AMP lipolüüsi. Intensiivistub vabade rasvhapete, mitte aga kolesterooli ainevahetus. Kofeiin ei soodusta noradrenaliini vabanemist kesknärvisüsteemis ja sümpaatilise närvi lõpmetel ning adrenaliini neerupealiste sasiolusest, kuid suurendab retseptori afiinsust, mis omakorda stimuleerib

energeetilist glükogenolüüsi ja lipolüüsi. On leitud ka kofeiini pärssivat toimet GABA<sub>A</sub>-retseptorisse, takistab klooriiooni tungimist raku ja pidurdusprotsesse.

Kofeiin soodustab vöötlihase kontraktsiooni, suurendades kaltsiumi valjumist sarkoplasma retikulumist ja mitokondritest ning vähendades seal kaltsiumi sidumist. Silelihaskoes soodustab kofeiin A<sub>1</sub>-retseptorite kaudu intratsellulaarset ja membraanset kaltsiumi sidumist, mis on silelihastoonuse alanemise üheks põhjuseks.

Kofeiin stimuleerib paljusid kesknärvisüsteemi alasid. Ajukoore ja teiste kõrgemate keskuste stimulatsiooni tagajärjel suureneb assotsiatsioonide kulgemise kuras. Eriti on närvitegevuse stimulatsioon tunnetatav väsinud organismis. Kofeiin kõrvaldab unisuse, taastab väimse töövõime, teotahte, parandab meeoleolu. Kofeiin on alkoholi antagonist, nõrgendades joobeseisundit ja vähendades narkootilist unisust. Kofeiin suurendab ajukoore biopotsiaalide sagedust, see toime ajukoore biovooludele säilib, kui eraldada eesaju ajutüvest ning vaheajust, ja ka neuronaalselt isoleeritud (verevarustus saanud) ajukoorelõigul. Kofeiin suurendab aju- ja organismi üldist ainevahetust 10–20%.

Mitte kõigil isikul ei põhjusta 50–200 mg kofeiini (1 kuni 2 tassi kohvi või teed) psühhostimulatsiooni ja unetust. Vanematel inimestel ja hüpertoonia all kannataval isikul avaldab kofeiin tihti paradoksaalset, unumist soodustavat toimet. Kofeiin mõjub ergutavalt südametegevust reguleerivatesse ütnärvi keskustesse, põhjustades südamefrekventsi mõõdukat aeglustumist. Osal isikul põhjustab kofeiin, eriti suurtes annustes, tahhükardiat, mis on tingitud otsesest ergutavast toimest südame erutusjuhtesüsteemile. Kofeiin avaldab otsesest ergutavat toimet ka südamelihasesse, denerveeritud südame löögisagedus ja jõudlus suurenevad. Vöötlihaskonna toonus suureneb samuti ja kofeiini otsese manustamise korral lihaskoesse võib ta esile kutsuda ajutise lihaskangestuse.

Põhilistele silelihaselundele (veresooned, bronhid, sool) avaldab kofeiin lõõgastavat toimet. Intaktses organismis ilmneb see lõõgastav toime veresoonkonna toonusele nõrgalt, sest tugev kesknärvisüsteemi ja südame tegevuse stimulatsioon säilitab arteriaalse rõhu. Kofeiin stimuleerib ka reniini vabanemist. Kofeiini veeni manustamine põhjustab siiski arteriaalse rõhu ajutist langust, mis on korrelatsioonis annuse suurusega.

Kofeiin soodustab sülje- ja mao limaskesta näärmete sekretsiooni. Kohvi ja tee joomine soodustab seedetegevust, kuigi kofeiini tekitatud psühhostimulatsiooni ja hüperglukeemia tõttu söögiisu ei suurene. Kofeiin avaldab ka diureetilist toimet, laiendades neeruveresooni ja vähendades kudede hüdrofiilsust. Diureetikumina kofeiini aga kaasneva psühhostimuleeriva toime tõttu ei kasutata. Silelihaselundeid lõõgastavate ja diureetiliste vahenditena sobivad dimetüülksantiinid teofülliin ja teobromiin.

**Toksilisus.** Kofeiini terapeutilisel kasutamisel ei ilmne ebasoovitavaid kõrvaltoimeid, ka on tema terapeutiline laius suur. Mürgistusnähud (rahatuš, hirm, unehäired, mõtete hajumine, südamepekslemine, arütmia, higistamine, värisemine, kuklalihaste krampid, maokaebused, oksendamine, kõhulahtisus

jne) ilmnevad inimesel olenevalt individuaalsest tundlikkusest 1..3-grammist kofeiinimannuste sissevõtmisel. See mitteeluohulik seisund kestab 5–10 tundi.

Kohvi joomise tagajärjel ei ole inimesel seni täheldatud ühegi elundi patoloogilis-anatoomiliselt kindlakstehtavat kofeiinikahjustust. Kofeiin ei tekita olulist harjumust ja pikaajalise kasutamise korral saame kindla annusega ikka ühed ja samad erutusnähud. Ergutava toimega on seletatav kofeiini sisaldavate jookide lai levik. Küll põhjustab kofeiin psüühilist sõltumust. Kohvi või tee liigse kasutamise korral neuroosihaiged, maohaiged, südame erutus- ja juhtesüsteemi ning koronaarvereringehäiretega haiged võib kofeiin avaldada kahjulikku mõju haiguse kulule. Kofeiin (kohvi tarbimine) on vastunäidustatud podagra, diabeedi ja raskekujulise hüpertoonia korral. On andmeid, et ta soodustab hyperkolesterineemiat.

Terapeutiline kasutamine. Kofeiini meditsiiniline rakendus on oluliselt vähenenud. Kofeiini kasutatakse psühhostimulaatorina peamiselt alkoholi- ja narkootikumimürgistuste korral, narkolepsia ja konstitutsionaalse hüpotoonia korral. Vähem kasutamist leiab ta analeptikumina aegeda südame- ja vereringenõrkuse korral (vt. kardiotimulaatorid). Morfiinimürgistuse korral ei ole kofeiin hingamisstimulaatorina näidustatud, kuna põhjustab krampe (morfiin alandab krambiläve).

Kofeiini kasutatakse ka kombinatsioonis mittenarkootiliste valuvaigistitega peavaluvastase vahendina. Selle potentseeriva toime mehhanism ei ole selge, võib arvata, et see põhineb antusheemilisel toimel ja oksudatiivse katabolismi paranemisel närvkoes.

### 4.5.3. Üldtoniseeriva toimega psühhostimulaatorid

Sellesse rühma kuuluvad mitmesugustest taimsetest ja loomsetest saadustest valmistatud preparaadid. Need ained on iidsetest aegadest olnud kasutusel peamiselt idamaade rahvameditsiinis kui üldstimuleerivad, väsimus- ja nõrkustunnet peletavad, töö- ja suguvõimet suurendavad vahendid. Vaatamata rohketele uuringutele, on nende ainete farmakoloogias veel nii mõndagi ebaselget.

**Sidrunväändiku vili** (*Fructus Schizandrae*). Hiina sidrunväändik (*Schizandra chinensis* Baill) kasvab looduslikult Kaug-Idas. Seemned sisaldavad skisandrini, eeterlikke õlisid, orgaanilisi happeid, süsivesikuid, C-vitamiini jt. aineid. Meditsiinis kasutatakse sidrunväändiku tinktuuri 1:5, samuti pulbrit.

Kasutatakse füüsiliste pingutuste korral töövõime suurendamiseks, vaimse ja füüsilise väsimuse korral, samuti isikuil, kes kalduvad unisusele. Preparaadid on vastunäidustatud unetuse, hüpertoonia ja kesknärvisüsteemi erutuse korral.

**Ženšenni juur** (*Radix Ginseng*). Aeglaselt kasvava mitmeaastase rohttaime *Panax Ginseng* C. a. Mey juure stimuleerivad omadused olid tuntud juba vanas Hiina meditsiinis. Taim kasvab ka Koreas, Jaapanis ja Venemaal Kaug-Idas. Praegu kultiveeritakse ženšenni mitmetes maades. Sügisel korjatud juur sisaldab eeterlikke õlisid, pektiine, glükosiide (panakosiid A ja B, panakviloon, panaksiin), saponiine jt. aineid. Farmakoloogiline toimemehhanism pole selge. Ženšenni on kasutatud organismi kurnatuse, üleväsimuse, neurasteenia,

hüptoonia jt. alatalitlusseisundite korral Preparaadid (tinktuur, pulber, tabletid) avaldavad nõrka toniseerivat toimet ja suurendavad organismi vastupanu haigustele Unetust žensenn ei põhjusta

#### 4.6. Psühhotomimeetikumid

Psühhotomimeetikumid on ained, mis oma põhitoimena tekitavad psüühikahäireid või põhjustavad psüühhoosi kõigi sellele iseloomulike nähtudega, nagu derealisatsioon, hallutsinatsioonid, mõttekäigu häired, motoorika muutused jt.

Psühhotomimeetilisi aineid on kasutanud juba iidsetest aegadest paljud rahvad joovastavate ja ekstaasi esilekutsuvate mürkidenä ennustamisel, kultuslikel kombetalitustel, loitsimisel ja ka olmes Sellistest taimsetest produktidest oli Aasias juba üle 3000 a e m.a. tuntud hašiš.

Nuüdisajal on paljude looduslike psühhotoksiliste ainete (psilotsübiini, bufoteniini, harmiini, harmaliini, meskaliini, kannabiinooli jt) keemiline struktuur selgitatud ning loodud hulk uusi psühhotoksilisi ühendeid, millel on teoreetiline tähtsus kesknärvisüsteemi talitluse ja psüühhooside tekkemehhanismi selgitamisel

Psühhotomimeetikumide kõrval põhjustavad ka paljud meditsiinis ja olmes kasutatavad ained mürgistusnähtudena psüühikahäireid (näiteks atropiini- psüühhoos, amfetamiinipsüühhoos, patoloogiline alkoholiõõve jt.)

Psühhotoksilised ained võib keemilise struktuuri järgi jaotada mitmesse alarühma:

- 1) indooli derivaadid (lüsergiinhappedietüulamiid, dimetoksütrüptamiin, harmiin, bufeteniin, psilotsübiin jt.);
- 2) fenuületuulamiini derivaadid (meskalin, dimetoksüdopamiin, dimetoksüamfetamiin jt.);
- 3) M-kolinoblokaatorid ja muud ühendid (atropiin, skopolamiin, ditraan, kannabiinool jt.).

Nagu selgub klassifikatsioonist, on põhilistel psühhotoksilistel ainetel keemiline sugulus mediaatoritega (serotoniini, noradrenaliini, atsetüülkoliiniga). Psüühhoosi tekitav toime on ilmselt seotud nende ainete võimega häirida tsentraalset närviimpulsside ulekannet kas glutamaat-, adren-, serotoniin-, koliinergilistes sünaptsides või teistes mediatoorsetes süsteemides Selle tagajärjel tekib närvitegevuse integratsiooni laialatuslik häire kõrgemates ajuosades.

Psühhotomimeetilised ained ei ole praktilises meditsiinis kasutusel. Psühhotoksilised ained on äärmiselt tugevatoimelised ja nendega töötamine on lubatud ainult üksikutele uurimisasutustele.

Arenenud riikides on mittelegaalse tootmise ja nõudmise tõttu mõnede noorte rühmituste seas levinud psühhotoksiliste ainete (LSD, marihuana, dimetoksütrüptamiini jt.) pidev või episoodiline kuritarvitamine. Sageli taheldatakse hallutsinogeenidest tingitud mürgistusi ja õnnetusjuhtumeid, sest nende ainete

toimel kaob kontroll käitumise üle. Krooniline tarvitamine võib isiku degradeerumisele.

Vaatamata keemilise struktuuri ja (arvatavasti) ka toimemehhanismi erinevusele, on psühhotomimeetiliste ainete põhjustatud psüühikahäired üldjoontes sarnased; erinevus on vaid nende häirete tugevuses ja ka kõrvaltoimetes. Kõige tüüpilisem psühhotomimeetikum on LSD.

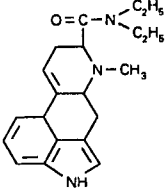
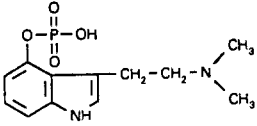
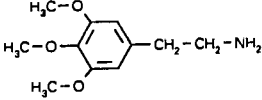
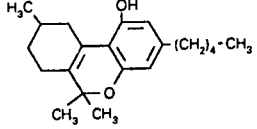
LSD e. lüsergiinhappedietüülamiid e. lüsergiid (*LSD s. Lysergidum*). Lüserginhappedietüülamiidi (tabel 4-18) sünteesis 1943. a Šveitsi keemik A. Hoffmann, kes täheldas esimesena ka LSD psühhotoksilist toimet laboratooriumis kogemata saadud mürgistusest. Praktilise tähtsuse omandas see preparaat alles seoses psühhofarmakoloogia arenguga kümmekond aastat hiljem. LSD baasil hakati looma ka uusi keemilisi (nn. psühhotoksilisi) ründeaineid

Farmakokineetika. LSD imendub hästi iga manustamisviisi korral; suu kaudu manustamisel ilmneb toime 30..60 minuti pärast ja püsib 4...5 tundi. LSD oksüdeeritakse maksas ja metaboliidid eritatakse sapiga soolde.

Farmakodünaamika. LSD on tugevatoimeline ühend. Ta psühhotoksiline

Tabel 4-18

### Psühhotomimeetikumid

Nimetus	Struktuurivalem
LSD	
Psilotsubiin	
Meskaliin	
Tetrahydrokannabinool	

toime ilmneb juba 30 . 50 mikrogrammi tarvitamise järel. LSD kutsub esile eelkõige tajumishäireid: tekivad illusioonid, muutub esemete kuju, suurus, värvus, esinevad ka hallutsinatsioonid. Häirub kehaskeemi tunnetamine ja muutub aja- ning raskustaju keha suurus ja proportsioonid tunduvad muutunudena, aeg kulgeb kiiresti või aeglaselt, esineb rõhuv raskus- või kergustunne. Muutub meeleolu, võib olla kas eufooria lõbususe ja liikumistungiga või depressioon, apaatia, hirmuseisundid. Tekib derealisatsioon ja depersonalisatsioon. Toime ajal teadvus mõnevõrra säilib, inimene nagu jälgib ennast kõrvalt ja konstateerib oma elamusi, kuid neid mõjustada ei suuda. Selline elamus jääb meelde ja jätab isikule mulje, nagu oleks ta viibinud teises, ebareaalses maailmas.

Psühhoos on siiski mõnevõrra suunatav meeleolu eelneva häälestusega. Sellepärast tarvitavad narkomaanid LSD-d ja teisi psühhotoksilisi aineid alati mitmekesi, seostades preparaadi sissevõtmist mitmesuguste müstiliste talitlustega. LSD psühhotomimeetiline toime on mõnel määral kõrvaldatav neuroleptikumide ja uinutitega.

LSD põhjustab ka rikkalikult vegetatiivseid sümptomeid, mida iseloomustavad sümptomimeetilised nähud: arteriaalse rõhu ja kehatemperatuuri tõus, pupillide laienemine, tahhükardia, piloereksioon, hüperglükeemia jne. Et need nähud kaovad pärast seljaaju läbilõikamist või ganglioblokaatorite manustamist, siis on ilmselt tegemist lüsergiinhappediüülamudi stimuleeriva toimega peaaegu kõrgematesse vegetatiivsetesse keskustesse.

Isoleeritud elundeisse on lüsergiidil täheldatud olulist serotoniinivastast toimet, kuid kesknärvisüsteemis, vastupidi, serotoninomeetilist efekti. Psühhotomimeetilise toime täpne mehhanism ei ole veel teada.

Psilotsübiin (*Psilocybinum*), N,N-dimetüül-4-oksütrüptamiini fosforhappe ester. Alkaloid, mida sisaldab Kesk-Ameerikas kasvav seen *Psilocyba mexicana*. Seen oli kasutusel kultusetseremooniatel juba maiade ja asteekide juures, kellel oli eriline puha seene kultus. Ehkki katoliku kirik keelas seene kasutamise, tarvitatakse seda tänapäevani. Keemik A. Hoffmann (sama, kes sünteesis LSD) isoleeris 1958. a seenest toimeaine ja tegi kindlaks selle struktuuri. Psilotsübiini toime sarnaneb üldjoontes LSD toimega.

Meskaliin (*Mescalinum*), 3,4,5-trimetoksufoenuuletüülamiin. Mehhikos kasvavas kaktuses (*Lophophora Williamsi*) esinev toimeaine. Ka see kaktus oli kasutusel vanades Kesk-Ameerika tsivilisatsioonides. Seda kasutavad ka praegu indiaanlased etniliselt juurdunud kombetalitustes. Seespidiselt tarvitatakse kaktuse kuivatatud lõike, meskalinööpe e. *peiot*e'sid.

Meskaliini toime sarnaneb teiste psühhomimeetiliste ainete toimega.

India kanep (*Cannabis sativa var. indica*) on tavalise kanepi spetsiaalselt kultiveeritud sort. Kanepist saadakse vaigutaolist ainet, mida tuntakse paljude nimetuste all. hašiš, anašaa, marihuaana jt. Toimeainetest sisaldab tetrahydrokannabinooli ja kannabidiooli.

Kanepivalmististe kasutamine joovastuse saamiseks on tuntud juba aastatuhandeid. Oma toimelt sarnanevad kanepivalmistised teiste psühhotomi-

meetiliste ainetega, kusjuures esiplaanil on meeleolu muutused; hallutsinatsioonid tekivad vaid suurte annuste toimetel

Käesoleval ajal on kanepivalmististe (marihuaana) kasutamine massiliselt levinud paljude maade noorsoo hulgas. Oma levikult on nad psuhhotoksiliste ainete hulgas esikohal

Psuhhotomimeetiliste ainete narkomaania kujutab endast eeskätt psüühilist sõltumust, füüsiline sõltumus ja harjumus on suhteliselt nõrgalt väljendunud. Seejuures esineb tugev isiksuse muutumine, isegi kuni nõrgamõistuslikkuseni. Hallutsinogeenide tarvitajad lituvad tavaliselt omataolistega ja võivad muutuda agressiivseks, kuritegelikuks ning vägagi uhiskonnaohtlikuks.

## 4.7. Analeptikumid

Analeptikumid e elustusvahendid on ained, mis terapeutilistes annustes taastavad elutahtsate keskuste (hingamis- ja vereringekeskuse) pidurdunud funktsiooni

Analeptikumid toimivad hingamis- ja vereringekeskustesse kesk- ja piklikajus otseselt või ka kaudselt üle veresoonte kemoretseptorite ärrituse. Analeptilist toimet avaldavad ka primaarselt ajukoore keskusi ergutavad psühhostimulaatorid e. psühhoanaleptikumid (amfetamiinid, kofeiin). Otsese toimega analeptikumid suurendavad hingamiskeskuse tundlikkust susihappegaasi, kemoretseptorite ärritusest tingitud reflekside ja kõrgematest ajuosadest lähtuvate impulsside suhtes. Selle tagajärjel süveneb ja kiireneb hingamine. Analeptiline toime avaldub eriti juhul, kui hingamiskeskus on olnud pidurdatud üldanesteetikumide, uinutite või narkootiliste analgeetikumide toimetel.

Üheaegselt hingamiskeskusega stimuleerivad analeptikumid ka vereringekeskust, mille tõttu suureneb perifeersete veresoonte toonus ja väheneb vere deponeerumine siseelundites; see omakorda suurendab venoosse vere juurdevoolu südamesse ja südame tööd. Toime vereringekeskusesse on üldiselt nõrk ja ebakindel. Otsesest toimet südamesse analeptikumid (välja arvatud kamper) ei avalda.

Mõned analeptikumid (pentetrasool, bemegriid, niketamiid, kamper jt) aktiveerivad samaaegselt ainevahetust ja suurendavad sellega organismi ja eriti aju hapnikutarbimist.

Analeptikumide toime ei piirdu ainult piklikaju keskustega, vaid haarab ka teisi kesknärvisüsteemi osi. Mõned analeptikumid suurendavad kesknärvisüsteemi reflektorset erutatavust ja põhjustavad suurtes annustes krampe (krambianaleptikumid). Klooniis-toonilist laadi krambid on peamiselt ees- ja vaheaju päritoluga. Juba analeptilistes annustes tekitavad krambianaleptikumid (pentetrasool, bemegriid, kamper) EEG-s krambiaktiivsusele iseloomulikke muutusi ning võivad epilepsiahaigel provotseerida krambihoogu.

Krambianaleptikumid nõrgendavad üldanesteetikumidest ja uinutitest põhjustatud pidurdust närvisüsteemis ning äratavad üldanesteesiast. Üld-

anesteesia sugavus väheneb, kestus lüheneb ning reflekside taastumine kiireneb. Krampe mittepõhjustavatel analeptikumidel puudub äratav toime.

Olenevalt toimemehhanismist ja kõrvaltoimetest eristatakse kahte rühma analeptikume. otsese toimega ja reflektorse toimega analeptikumid.

Otsese toimega analeptikumide rühma kuuluvad pentetrasool e. korasool (*Pentetrazolum s. Corazolum*) ja bemegriid (*Bemegridum*). Analeptikumid jaotuvad kiiresti elundite ja kudede vahel. Nende metabolism toimub peamiselt maksas. Osa imendunud pentetrasoolist ja bemegriidist eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Terapeutiline annus elimineerub keskmiselt 10...15 minuti jooksul.

**Farmakodünaamika.** Pentetrasool ja bemegriid stimuleerivad piklikaju elutahtsaid keskusi ja subkortikaalseid motoorseid keskusi ning vähemal määral seljaaju. Selle toime täpsem mehhanism ei ole veel teada. Ei ole välistatud nende ainete toime GABA-bensodiasepiini-barbituraadi retseptorikompleksi

Analeptikumide toimel suureneb hingamissagedus ja -maht, eriti juhul, kui need olid vähenenud. Vereringekeskuse ergutamine tõstab vähesel määral arteriaalset rõhku. Pentetrasool toimib antagonistlikult unutite ja üldanesteetikumide põhjustatud narkootilisse pidurdusse, taastades lühiaegselt pärsitud refleksid ja teadvuse. Analeptikumide äratav toime on lühema kestusega kui üldanesteetikumi või unuti toime ning analeptilise efekti möödumisel narkootiline pidurdus taastub

**Niketamiid e. kordiamiin (*Nicethamidum s. Cordiaminum*).**

Niketamiid imendub nii enteralse kui ka parenteraalse manustamise korral. Kuid ta biosaadavus suu kaudu manustamisel on väike. Biotransformatsioon toimub maksas ja osaliselt ka neerudes. Niketamiid lammutub organismis täielikult ja ta laguproduktid erituvad peamiselt neerude kaudu. Elimineerub ligi kaks korda aeglasemalt kui pentetrasool, seega on toime kestvam.

Terapeutilistes annustes niketamiid ergutab hingamiskeskust otseselt ja kaudselt karotüüdiinuse ja aordikaare kemoretseptorite ärrituse kaudu. Niketamiid ergutab ka vereringekeskust ja tõstab vähesel määral arteriaalset rõhku. Suurtes annustes soodustab aga erutuse irradieerumist seljaajus ja põhjustab tetaanilisi krampe.

Süsinikdioksiid e. süsihappegaas (*Carbonei dioxydum*), CO<sub>2</sub> on organismis pidevalt tekkiv ja esinev ainevahetuse lõpp-produkt.

**Farmakokineetika.** Süsihappegaas imendub kopsudest kiiresti. Imendumine on seda parem, mida suurem on süsihappegaasi kontsentratsioon sissehingatavas õhus ja mida suurem on hingamismaht. Süsihappegaas imendub ka läbi limaskestade (maost), suure kontsentratsiooni korral ka läbi naha. Süsihappegaas eritub kiiresti kopsude kaudu; eritumiskiirus oleneb ka kopsuventilatsiooni suuruselt.

**Farmakodünaamika.** Paikselt ärritab süsihappegaas limaskesti ja nahka. Jookdena sissevõetult ärritab maitseretseptoreid ja kutsub suus esile kerge kipituse. Retseptorite ärritus stimuleerib reflektorselt hingamis- ja vereringekeskust.

Maos soodustab süsinikdioksiid maonõre sekretsiooni ja parandab ainete imendumist.

Süsinikdioksiid on hingamiskeskuse füsioloogiline stimulaator, mis toimib nii otseselt hingamiskeskusesse kui ka kaudselt üle karotidsiinuse kemoretseptorite. Ta on tugevamaid hingamisaneptikume. Süsihappegaasisisaldus sissehingatavas õhus 0,03 mahuprotsenti tagab normaalse kopsuventilatsiooni, sisalduse suurenemine 3 mahuprotsendini aga kahekordistab ja 5 mahuprotsendini kolmekordistab kopsuventilatsiooni. Seejuures suureneb hingamissagedus ja -sügavus. Kontsentratsioon, mis uletab 10%, põhjustab pärast lühiaegset erutust areneva atsidoosi tõttu hingamismahu vähenemist

Süsinikdioksiid toimib vereringekeskusse ja tõstab mõningal määral arteriaalset rõhku. Ta toimib ka otseselt ajuveresoonte silelihastesse 5 mahuprotsenti süsinikdioksiidi sissehingatavas õhus suurendab ajuvereringet ligi 50% võrra, 7,5 mahuprotsenti kahekordistab seda.

Süsinikdioksiid vähendab müokardi erutatavust ja aeglustab südamerütmi, mille tõttu paraneb südame diastoolne täitumine ja suureneb loogimaht.

Süsinikdioksiidi aneptiline toime avaldub ainult siis, kui hingamiskeskuse tundlikkus tema suhtes ei ole vähenenud. Enamik hingamiskeskust pärssivaid murke aga langetab seda. Sellisel juhul esineva hüperkaptia korral on täiendav süsinikdioksiidi manustamine kasutu ning võib hingamisdepressiooni veelgi suvendada.

**Toksilisus.** Süsinikdioksiidi suure koguse sissehingamine või liiga kestev inhalatsioon tekitab atsidoosi, millele kaasuvad krampid ja sugav kooma

Reflektoorselt saab hingamiskeskust stimuleerida, toimides karotidsiinuse kemoretseptoritesse. Sellist toimet avaldavad N-kolinomimeetikumid alkaloidid lobeliin ja tsütisiin.

**Lobeliin** (*Lobelia hydrochloridum*) Alkaloid, mida saadakse taimest *Lobelia inflata*. **Tsütisiin** (*Cytisium*). Alkaloid, mida saadakse kuldnõretist (*Cytisus laburnum* L.).

**Farmakokineetika.** Lobeliin ja tsütisiin imenduvad seedetraktist halvasti, hästi nahaalusest koest ja lihastest, kuid aneptilise toime saamiseks tuleb neid sustida veeni. Lobeliin ja tsütisiin läbivad hematoentsefaalbarjääri ja avaldavad ka tsentraalset nikotiinile sarnast toimet. Alkaloidid elimineeruvad organismist kiiresti.

**Farmakodünaamika.** Lobeliin ja tsütisiin toimivad ergutavalt N-kolinoretseptoritesse ja karotidsiinusesse. Sellega stimuleerivad nad reflektoorselt hingamiskeskust. Hingamiskeskuse pidurduse korral barbituraatide ja narkootiliste analgeetikumidega on lobeliini toime ebakindel. Lobeliini stimuleeriv toime on lühiajaline (2...5 minutit veeni süstimise korral). Aneptiline toime on tugevam preparaadi kontsentratsiooni kiire tõusu korral veres, s t veeni sustimisel.

Äratav toime nendel aneptikumidel puudub.

**Toksilisus.** Üleannustamise korral ergutavad nad ka tsentraalseid N-kolinoretseptoreid, põhjustades oksendamist, uitnärvikeskuse erutust ja krampe.

Terapeutiline kasutamine. Analeptikumide peamiseks näidustuseks on olnud hingamistegevuse taastamine ja parandamine üldanesteetikumide, alkoholi, uinutite, narkootiliste analgeetikumide, fosfororgaaniliste murkide jt hingamiskeskust pärssivate ainete murgistuste korral.

Tänapäeval on seoses reanimatsioonitehnika arenemisega ja spetsifiliste antidootide kasutuselevõtmisega, eriti respiraatorite kasutamisega, analeptikumide rakendatavus vähenenud.

Süsinikdioksiidi kasutatakse karbogeeni, 5..7,5 mahuprotsenti segus hapnikuga. Karbogeeni inhaleeritakse lämbuse korral, samuti lenduvate üldanesteetikumide murgistusel kopsuventilatsiooni suurendamiseks. Süsinikdioksiid on vajalik ka oksügenoteraapia korral võimaliku hüpokapnia arahooldmiseks. Süsinikdioksiidi toimet südamesse ja vereringesüsteemi kasutatakse kollapsi raviks.

Süsinikdioksiidi vesilahuseid kasutatakse jookidena maosekretsiooni suurendamiseks ja imendumise parandamiseks seedetraktist.

Tahkel kujul (susiappelumena) külmutab ja nekrotiseerib süsinikdioksiid kudesid oma madala temperatuuriga ( $-80^{\circ}$ ). Seda toimet kasutatakse dermatoloogias mitmesuguste granuloomide hävitamiseks.

## 4.8. Uinutid

Uinutid e. hüpnootikumid on ained, mis teatud annustes kutsuvad esile füsioloogilise une taolise seisundi.

Uni on perioodiliselt esinev loomulik füsioloogiline protsess, mille ajal on muutunud kesknärvisüsteemi funktsionaalne tase, vähenenud välisinformatsiooni vastuvõtt, teadvus on osaliselt välja lühtatud ning ainevahetuse intensiivsus ja laad närvisüsteemis muutunud. Füsioloogiline uni allub organismi ööpäevärütmile ja on vajalik närvisüsteemi normaalseks funktsioneerimiseks. Täielik unepuudus viib 5. 7 päeva järel hallutsinatsioonide ilmumiseni, psühhoosini ja teiste, ka somaatiliste häirete tekkimiseni. Katseloomad hukuvad juba 4- kuni 6-päevase uneta oleku korral.

Füsioloogiline uni ei ole homogeenne protsess, vaid temas saab eristada vähemalt kahte faasi: aeglane ja kiire uni. Aeglast e. sünkroniseeritud und iseloomustab ajukoore neuronite bioelektrilise aktiivsuse sünkronisatsioon, mille tõttu EEG-s on aeglase sagedusega kõrgvoltaažilised lained, aeglustuvad ainevahetusprotsessid, väheneb endokriinnäärmete sekretsioon, langeb kehatemperatuur ja arteriaalne rõhk ning ülekaalu saavutab parasümpaatilise närvisüsteemi toonus. Sünkroniseeritud une faasis eristatakse omakorda staadiume: unumisstaadium (I), kerge une staadium (II), keskmise (III) ja sügava une staadium (IV), mis kulgevad laineliselt ja vahelduvad kiire une faasiga.

Kiiret e. desünkroniseeritud (ka paradoksaalset) und iseloomustab ajukoore desünkroniseeritud bioelektriline aktiivsus, mistõttu EEG sarnaneb ärkveloleku omaga; silmamunad teevad kiireid liigutusi, sellest ka nimetus REM-uni (ingl. k.

*rapid eye movements* 'kiired silmaliigutused'). Une paradoksaalse faasi ajal vähe- neb võõtlhaskonna pinge, suureneb sümpaatilise närvisüsteemi toonus, intensi- vistub anevahetus, suureneb katehoolamiinide ja kortikosteroidide sekretsioon, aktiveerub südame- ja vereringesüsteem. Selle unefaasi ajal esinevad unenäod.

Mõlemad unefaasid vahelduvad une ajal mitu korda, aeglast und on täis- kasvanul 75. 80% kogu uneajast. Lapsel on kiire une osa suurem. Nii on see vast- sundinul ligi 50%. Närvisüsteemi normaalse funktsiooni taastamiseks on olulised mõlemad unefaasid, suuremat tähtsust omistatakse kiire une faasile.

Normaalset une ja ärkveloleku oopäevarütmi ja unefaaside vaheldumist kindlustab ajus spetsiaalne une-ärkveloleku süsteem, mis asub ajutüves, kesk- ja vaheaigus. Ärkvelolekut ja ajukoore aktiivsust tagavad retikulaarformatsioonist lähtuv ülenev aktiveeriv süsteem ning mõningad talamuse ja hipokampuse struktuurid. Une tekkimisega seostatakse peamiselt dientsefaalseid „unekeskusi“ ja mesentsefaalseid serotoniinergilisi *raphe* tuumi. Vaatamata rohketele uurimustele, ei ole seni õnnestunud une ja ärkvelolekuga seotud struktuure anatoomiliselt täpselt lokaliseerida. Süsteemid on tihedas omavahelises funktsionaalses seoses. Ärkveloleku ajal pidurdab ajukoore aktiivsus unekeskusi, ajukoore aktiivsuse vähenemine tingib unekeskuste vabanemise ajukoore kontrolli alt ja une tekke.

Une ja ärkveloleku vaheldumisest võtavad osa mitmed aju mediatõorsed süsteemid. On tõestatud, et aeglase une faas on serotoniini aktiivsuse tõu- sust, üleminek kiire une faasi toimub atsetüülkoliini vahendusel üle noradrena- liini aktiivsuse tõusu, adrenergilise mediatõorse süsteemi aktiivsuse edasine suurenemine tingib aga ärkamise. Serotoniini roll on kahesugune: peale osalemise une tekkes ja teiste unefaktorite vabastamises omab ta ka ärkamisprotsessis tähtsust. Täpsemalt veel määratlemata unefaktorite osa on ebaselge. Oletatakse, et nad kas kuhjuvad ärkveloleku ajal ja lõpuks vallandavad une (faktor S) või vabanevad alles une ajal ja juhivad unemehhanisme (unepetiidid).

Farmakoloogiliste vahenditega saab und esle kutsuda põhimõtteliselt kas „ärkvelolekustruktuuride“ pidurdamisega või „unestruktuuride“ stimulatsioo- niga. Enamik kasutatavaid uinuteid toimib kesk- ja vaheaajustruktuuride või ajukoore pidurdamise teel. Uinutid, pidurdades impulsside ülekannet retikulaar- formatsiooni ulenevates aktiveerivates süsteemides, langetavad ajukoore toonust. See tingib talamokortikaalse aktivatsioonisüsteemi ja ajukoore pidurdava toime nõrgenemise unekeskustele, viimaste aktiveerumise ja füsioloogilise unemehha- nismi sisselülitamise. Arusaadav, et sellist toimet avaldavad uinutid vaid ideaal- juhul, suurem annus põhjustab juba difuusset pidurdust ja tekitab füsioloogilise une asemel üldanesteesia algstaadiumi. Et ideaalne annus saavutatakse vaid üksikjuhtudel, siis tavaliselt ravimuni ei vasta täielikult füsioloogilisele. Erinevus on peamiselt kiire une faasi lühenemises ning aeglase une faasi absoluutses ja suhtelises pikenemises.

Toime iseärasuste alusel võib eristada kahte põhilist uinutite gruppi: sedatiivse ja üldanesteeetilise toimekomponendi ülekaaluga.

Sedatiivse toimega uinutite hulka kuuluvad bensodiasepiini derivaadid, karbamiidi derivaadid, tinglikult ka H<sub>1</sub>-histamiinoblokaatorid. Viimased ise und ei tekita, küll aga soodustavad uinumist füsioloogilise unesoodumuse korral. Uinumist segavate asjaolude korral (valud, müra, võõras ümbrus jm) tekitavad nad ainult uimasust (sedatiivne toime). Eeliseks on see, et nad häirivad unestruktuuri suhteliselt vähe, ka on nende kõrvaltoimed nõrgemad. Nüüdisajal on nad eelistatavamad (tabel 4-19)

Üldanesteetilise (narkootilise) toimega uinutite põhilisteks esindajateks on barbituurhappe derivaadid. Samuti kuuluvad siia mõned teise struktuuriga ühendid: metakvaloon, kloraalhüdraat jt. Need ained on olenevalt annusest võimelised esile kutsuma rahunemise, une ka ebasoodsates tingimustes või üldanesteesia. Toksilistes annustes nad halvavad piklikaju elutähtsaid keskusi. Kestval kasutamisel tekitavad ravim sõltumust. Nende põhjustatud uni on sügav, kuid on häiritud unefaaside vahetamine REM-faasi lühenemise arvel.

Ebasoodsate kõrvaltoimete tõttu kasutatakse neid uinutitena vähe.

Tabel 4-19

### Uinutite toime unefaasidesse

Uinuti	Toime unestaadiumidesse				REM-une vaeguse kompensatsioon	Talumuse teke
	II	III	IV	REM		
Bensodiasepiinid	+	+	-	(-)	0	(+)
Barbituraadid	+	0	-	--	++	++
Metakvaloon	+	0	0	-	(+)	+
Kloraalhüdraat	+	-	+	0	0	+

Märkus: + pikeneb (soodustub), - lüheneb, 0 ei mõjuta

### Bensodiasepiini derivaadid

Bensodiasepiini derivaadid (vt. ka trankvillisaatorid) on nüüdisajal kasutatavamad uinutid. Uinutitena kasutatavad bensodiasepiinid avaldavad samuti nagu ataraktikumidki trankvilliseerivat, müorelakseerivat ja krambivastast toimet, kuid erinevad nendest oma farmakokineetika poolest.

Nitrasepaam (*Nitrazepamum*), flunitrasepaam (*Flunitrazepamum*), oksasepaam (*Oxazepamum*), triasolaam (*Triazolamum*), brotisolaam (*Brotizolamum*) jt.

Farmakokineetika. Need ühendid imenduvad hästi ja kiiresti suu kaudu manustamisel. Terapeutiline kontsentratsioon saabub 1...2 tunni pärast.

Metabolism toimub maksas, kusjuures tekivad ka aktiivsed metaboliidid, mis mõjustavad toime kestust. Võrrelduna ataraktikumidena kasutatavate bensodiasepiinidega on nende toime tunduvalt lühem Triasolaami poolvaartusaeg on 3 tundi (metaboliitidel 8 t), brotisolaamil koos metaboliitidega 4,5...7 t, nitrasepaamil ja flunitrasepaamil 15...30 tundi. Uinutav toime kestab tavaliselt lühemat aega. Metaboliidid erituvad uringiga.

Farmakodunaamika. Bensodiasepiinide trankvilliseeriv ja mõõdukas müorelakseeriv toime põhjustab psüühilise pinge vähenemise, rahunemise ja soodsate unumistingimuste korral une. Une struktuur on bensodiasepiinide terapeutiliste annuste toimel suhteliselt vahe häiritud, pikeneb aeglase une II ja III, ning lüheneb IV faas. REM-faasi kestus oluliselt ei muutu.

Bensodiasepiinide pikaajalise uinutina kasutamise järsul lõpetamisel võivad tekkida ärajäämanähud unetus, ängistustunne, segasusseisundid jt. Mõnede bensodiasepiinide (triasolaam) kasutamise ajal on (eriti vanemaerialistel isikutel) kirjeldatud amneesiat. Kõik bensodiasepiinid on lüklusohtlikud.

## Karbamiidi derivaadid

Broomisovaal (*Bromisovalum*), karbromaal (*Carbromalum*)

Farmakokineetika. Mõlemad preparaadid imenduvad seedetraktist hästi; uinutav toime saabub broomisovaalil 15...20, karbromaalil 60 minuti pärast. Nad lammutuvad maksas karbamiidiks ja erituvad kiiresti neerude kaudu. Toime kestab 3 kuni 4 tundi.

Farmakodunaamika. Karbamiidi derivaatide uinutav toime on nõrk. Uinutavate annuste manustamisel tekib latentsiperioodi möödudes unisus, unumistung ja soodsate tingimuste korral saabub uni, mis on lähedane füsioloogilisele. Ebasoodsates tingimustes (müra, valu jne.) unisus möödub ja uni ei saabu. Arkamine toimub järelnähtudeta. Väikestes annustes toimivad broomisovaal ja karbromaal sedatiivselt.

Toksilisus. Need uinutid on vähe mürgised. Erandjuhtudel võivad nad anda allergilisi reaktsioone, peamiselt broomi suhtes ülitundlikel isikutel. Alkohooliga koostarvitamisel nad potentseerivad selle toimet. Karbamiidi derivaate kasutatakse peamiselt rahustitena ja unumist soodustavate vahenditena. Nõrga ja ebakindla toime tõttu ei sobi nad valudest või tugevast erutusest tingitud unetuse raviks. Eeliseid teiste uinutite ees neil ei ole.

## H<sub>1</sub>-histaminoblokaatorid

Difenhüdramiin e. dimedrool (*Diphenhydraminum* s. *Dimedrolum*), prometaasiin e. diprasiin (*Promethazinum* s. *Diprazinum*) jt. (lähemalt vt histaminoblokaatorid).

Paljud hematoentsefaalbarjääri läbivad H<sub>1</sub>-histaminoblokaatorid toimivad sedatiivselt, soodustades sellega unumist ja füsioloogilise une teket. Nende toime on nõrgem teiste uinutite omast, kuid nende põhjustatud uni sarnaneb

rohkem füsioloogilisele. Kiire ja aeglase unefaasi vahetamine on siin muutunud suhteliselt vähe

Antihistamiinsete ainete sedatiivse ja unutava toime täpsem mehhanism ei ole veel selge. Seda seostatakse osalt tsentraalse M-kolinoblokeeriva toimega, kuid ei ole välistatud ka otsene blokeeriv toime unehäireteleku süsteemi histamiinergilistesse sünaptsidesse. Nad toimivad unutavalt peamiselt neurasteenilistel ja neurootilistel isikutel ärevusest, psüühilisest ülepõngutusest, ööpäeva-reežiimi rikkumisest jms tingitud unetuse korral kui unumist soodustavaid vahendeid. Valudest või teistest somaatilistest häiretest tingitud unetuse korral ei ole nad tõhusad.

Histamiinblokaatorite kasutamine unutitena ei ole siiski soovitatav. Kestev retseptorite blokaad põhjustab organismi adaptatsioonireaktsiooni, mille tõttu retseptorite tundlikkus suureneb. Histamiiniretseptorite ülitundlikkus võib aga olla allergiliste reaktsioonide tekke eelsoodumuseks.

## Barbituraadid

Keemiliselt on barbituurhape pürimidiini derivaat, mida saadakse maloonhappe ja karbamüdi kondensatsioonil. Barbituurhappel endal unutavat toimet ei ole. Unutava toimega barbituraadid saadakse C<sub>5</sub> vesinikude asendamisel alkuül- või isoalküülradikaalidega, samuti N vesiniku asendamisel alkuülrühmaga. C<sub>2</sub> juures võib olla hapnik (oksübarbituraadid) või vaavel (tiobarbituraadid). Viimaseid unutitena ei kasutata, küll aga mitteinhaleeritavate üldanestetikumidena (vt tiopentaalnaatrium).

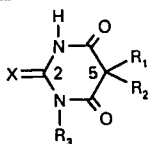
Barbituraadid võivad esineda kas hapetena või naatriumsooladena. Happevorm ei ole vesilahustuv, naatriumsool lahustub vees. Barbituraadid jaotatakse nende toime latentsiajast ja kestusest olenevalt nelja rühma, kestva, keskmise, lühiajalise ja väga lühiajalise toimega barbituraadid (tabel 4-20).

Barbitaal (*Barbitalum*), fenobarbitaal (*Phenobarbitalum*), amobarbitaal e. barbamüül (*Amobarbitalum* s. *Barbamylum*), pentobarbitaal e. etaminaalnaatrium (*Pentobarbitalum* s. *Aethaminalum*).

**Farmakokineetika.** Barbituraadid imenduvad hästi nii enteralse kui ka par-enteralse manustamise korral, kuid unutitena kasutatakse neid ainult enteraalset. Suu kaudu manustamisel saavutab barbituraadi kontsentratsioon veres maksimumi preparaadist olenevalt 20-60 minuti jooksul. Veres seotakse barbituraadid verevalkudega erineval määral (5-75% ulatuses). Barbituraadide toime saabumise aeg ja kestus olenevad paljudest asjaoludest.

Võime läbida hematoentsefaalbarjääri määrab preparaadi unutava toime latentsiperioodi kestuse. Lipiidides halvemini lahustuvad barbitaal ja fenobarbitaal läbivad seda barjääri aeglaselt mõlemas suunas. See tingib nende toime aeglase kujunemise ja osalt ka kestuse. Jaotumine toimub barbituraadidel enam-vähem uhtlaselt kõikide kudede vahel, kuid tiobarbituraadid jaotuvad hiljem rasvkoesse ladestudes ümber. Kiire ümberjaotumine tingib väga lühiajalise toimega barbituraadide (nt. tiopentaalnaatriumi) toime kestuse. pärast veeni süstimist

## Tähtsamad barbituraadid



Nimetus	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Toime		Uinutav annus (g)
					saabub (min)	kestab (t)	
1. Kestva toimega Barbitaal Fenobarbitaal	O(-Na) O	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 	H H	60-90 60-90	6-8 6-8	0,3-0,5 0,1-0,2
2 Keskmise toimega Amobarbitaal Pentobarbitaal	O(-Na) O-Na	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - -CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> 	H H	30-40 30-40	4-6 4-6	0,1-0,2 0,1-0,2
3 Lühiajalise toimega Tsüklobarbitaal Heksobarbitaal	O(-Na) O	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	 	H -CH <sub>3</sub>	10-20 10-20	2-4 2-4	0,1-0,2 0,1-0,2
4 Ultralühikese toimega üldanesteetikumid Heksobarbitaal- naatrium (heksenaal) Tiopentaalnaatrium	O-Na S-Na	-CH <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	 -CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> 	-CH <sub>3</sub> H	i v manustamisel		1-2 0,5 1-2 0,5

tungivad nad kõigepealt ajju, toimides seal; mõnekümne minuti jooksul jaotuvad nad põhiliselt teistesse kudedesse – lihas- ja rasvkoesse, mistõttu nende kontsentratsioon ajus väheneb ja toime kaob.

Barbituraatide toime kestuse määrab nende biotransformatsioon maksas. See toimub peamiselt C<sub>5</sub> radikaali oksüdatsiooni teel koos edasise esterdamisega glükuroniidiks. Metaboliitidel unutav toime praktiliselt puudub ja nad erituvad kergemini uriiniga. Metabolismi kiirus sõltub radikaalist: lühemad radikaalid oksüdeeruvad aeglasemalt. Dietüülbarbituurhape (barbitaal) on ainus barbituraat, mis eritub organismist muutumatul kujul. Korduval kokkupuutumisel barbituraadiga toimub maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsioon ja kiireneb nii barbituraatide eneste kui ka teiste sarnaselt metaboliseeruvate ravimite lammutumine. Barbituraatide ja nende metaboliitide eritumine

organismist toimub neerude kaudu Nii eritub uriiniga muutumatul kujul barbitaalist 70...80%, fenobarbitaalist 15 ..20% ja amobarbitaalist 3 . 7%.

Aeglase eritumise ja lammutumise tõttu võivad kestva toimega barbituraadid (barbitaal, fenobarbitaal) korduval manustamisel kumuleeruda

Farmakodünaamika. Kõik barbituraadid pärsivad kesknärvisüsteemi talitlusi ja erinevad üksteisest ainult toime saabumise kiiruse ja kestuse poolest (tabel 4-20).

Barbituraatide toimemehhanism on lõplikult selgitamata. Osalt realiseerub toime GABA<sub>A</sub>-bensodiasepiini-barbituraadi retseptorikompleksil oleva sidumiskoha kaudu. Selle kaudu suureneb klooriioonide sissevool rakku ja, põhjustades rakumembraani hüperpolarisatsiooni, soodustavad barbituraadid pidurdusprotsesse. Barbituraadid pidurdavad ühtlasi oksüdatsiooniprotsesse närvirakkudes. Sellega nad vähendavad neuronite hapnikutarbimist ja suurendavad närvikoe resistentsust hüpoksia suhtes. Olenevalt annusest saabub kas rahunemine (sedatiivne toime), uni, alanev pidurdus kesknärvisüsteemis (üldanesteesia) või bulbaarsete keskuste pidurdus

Barbituraadi uinutavast annusest põhjustatud uni saabub vaid soodsates tingimustes (tugevate välisärritajate puudumisel). Sellise une struktuur ei vasta aga täpselt füsioloogilise une omale. une kestus pikeneb aeglase une faasi arvel, samal ajal REM-faas lüheneb. Suurte annuste kasutamisel saabub uni ka uinumiseks ebasoodsates tingimustes.

Uinutavates annustes barbituraadid vegetatiivseid funktsioone ja hingamiskeskust oluliselt ei mõjuta. Anesteetilistes annustes pärsivad barbituraadid hingamiskeskust, vähendades hingamissagedust ja minutimahtu. Anesteesia korral pärsivad barbituraadid mõningal määral ka vereringekeskust ja erutuse ülekannet vegetatiivsetes ganglionides, alandades arteriaalset rõhku ja vähendades diureesi. Mõningad barbituraadid (fenobarbitaal) avaldavad krambivastast toimet langetõve suurte krampide korral (vt krambivastased ained).

Toksilisus. Terapeutilistes annustes on barbituraadid vähe mürgised. Kestvatoimelised ühendid barbitaal ja fenobarbitaal võivad aga pikaajalise kasutamise korral kumuleeruda, mistõttu nende pärssiv toime järjest süveneb. Sellisel juhul taheldatakse järgneval päeval uimasust, vaimse töövõime langust, ataksiat. Ilma uinutita väljamagamise järel need nähud kaovad. Pärast pikaajalist barbituraatide tarvitamist nende ärajätmisel püüab organism kompenseerida tekkinud kiire une faasi defitsiiti. See avaldub rahutu, košmaarsete unenägudega unena.

Suurtes, uinutavaid 5- kuni 10-kordselt ületavates annustes tekitavad barbituraadid sügava ja kestva une, üldanesteesia või komaatoosse seisundi kõikide elutähtsate funktsioonide pärssimisega ja ainevahetushäiretega. Veel suuremate (20-kordsete) annuste korral võib mürgistus lõppeda surmaga hingamiskeskuse halvatusel tagajärjel. Mürgistuse korral on esmatahtis hingamise ja vereringe taastamine. Põhivõteteks on kopsude kunstlik ventileerimine ja vajaduse korral šokivastane ravi. Maoloputuse tegemisel tuleb vältida aspiratsiooni. Mürgi

eritumise kiirendamiseks rakendatakse forsseeritud diureesi samaaegse uriini leelistamisega. Võib teha ka hemodialüüsi.

Pikaajaline barbituraatide kasutamine võib põhjustada ravimsoõltumust – barbituromaaniat. Kujuneb nii psüühiline kui ka füüsiline sõltumus. Muutub ka toime laad: sedatiivne toime asendub sõltuvalt isikul sageli euforiseerivaga. Preparaadi ärajätmisel esinevad tugevad võõrutus- (abstinentsi-) nähud (krampid). Samaaegselt kujuneb ka talumus, peamiselt maksa eliminatsioonivõime suurenemise arvel. Rasketel juhtudel muutub ka patsiendi psüühika ja isiksus. Barbituromaania ravi peab toimuma psühhiaatriahaiglas.

Terapeutiline kasutamine. Kestva toimega barbituraate kasutatakse une pikendamiseks ja suvendamiseks. Keskmise ja lühiajalise toimega barbituraadid on kasutusel unumist soodustavate vahenditena unumishäirete korral (annused on toodud tabelis). Väga lühiajalise toimega barbituraadid kuuluvad intravenoosselt manustatavate üldanesteetikumide hulka. Fenobarbitaali (0,05, 0,6 g) rakendatakse ka epilepsia suurte krampide mahasurumiseks. Vähem levinud näidustusteks on tarvitamine väikestes annustes rahustitena ja analgeetikumide toime potentsseerimiseks.

Barbituraatide kasutamist unutitena purab nende psüühilist ja füüsilist sõltumust tekitav toime. Neid kasutatakse ainult lühikeste, mõnepäevaste kuuridena. Nüüdisajal eelistatakse unutitena bensodiasepiine.

### Erinevate struktuuridega uinutid

**Metakvaloon** (*Methaqualonum*). Sisaldab struktuuris piperidiinringi, mille poolest sarnaneb barbituraatidega. Oma farmakokineetilistelt omadustelt ja toimelt sarnaneb keskmise toimekestusega barbituraatidega. Metakvalooni toime suu kaudu manustamisel saabub kiiresti ja kestab 3–4 tundi.

Suuremate annuste kasutamisel on kirjeldatud erutus seisundite teket, mürgistuse korral krampe ja hingamisrefleksi at. Oma ergutava toimekomponendi tõttu võib metakvaloon põhjustada eufooriat ja ravimsoõltumust.

**Kloraalhüdraat** (*Chlorali hydras*) on triklooratsetaldehyüdi hüdraat  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ . See on esimesi laialdaselt kasutamist leidnud uinuteid (sünteesitud 1869. a.)

Farmakokineetika. Kloraalhüdraat imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult. Biotransformatsioon toimub maksas. Osa kloraalhüdraati redutseerub toimivaks triklooretüülalkoholiks ja eritub glukuroniidina neerude kaudu 24...28 tunni jooksul, osa oksüdeerub toimetuks triklooräädikhappeks ja lammutub põhjalikult. Kloraalhüdraat hakkab toimima 30..60 minutit pärast suu kaudu sissevõtmist. Uinutava annuse korral kestab toime 6 kuni 8 tundi.

Farmakodünaamika. Kloraalhüdraat avaldab paikselts ärritavat toimet, substantsina või kontsenteeritud lahusena nahale manustatuna tekitab hüpereemiat ning kestva toimimise korral villilist põletikku. Tühja kõhuga sissevõetuna võib ta põhjustada oksendamist.

Uinutavates annustes (2..3 g) põhjustab kloraalhüdraat kuni 8 tundi kestvat

sügavat und, oluliselt häirimata REM-faasi. Pärast ärkamist märkimisväärsed järelnähte ei ole. Suuremates annustes (6 g) põhjustab ta kesknärvisüsteemis üldist pidurdust – üldanesteesia. Samades annustes surub ta ka maha langetöve suuri krampe.

Toksilisus. Kloraalhüdraat kahjustab südame erutusjuhtivust, vähendab müokardi toonust ja kontraktsioonijõudu. Vereringekeskuse pärssimise tagajärjel alandab ta arteriaalset rõhku, aeglustab põhiainevahetust ja langetab kehatemperatuuri. Annused, mis ületavad 10 g, võivad olla surmavad. Surm saabub komatooses seisundis vereringe- ja hingamiskeskuse halvatusel. Korduval terapeutiliste annuste kasutamisel võivad tekkida allergilised reaktsioonid, südamelihase-, maksa- ja neerukahjustus

Terapeutiline kasutamine. Tänapäeval kasutatakse kloraalhüdraati unutina rohkete kõrvaltoimete tõttu võrdlemisi harva, peamiselt juhtudel, kui ei soovita kasutada barbituraate. Kloraalhüdraati kasutatakse ka rektaalselt krampidega kulgevate seisundite raviks.

## 4.9. Üldanesteetikumid

Elusraku (ka taimeraku, ainuraksete jne) funktsioonide pöörduvat halvatust farmakoni toimel tuntakse kui rakunarkoosi. Kesknärvisüsteemi pöörduv halvatus on närvinarkoos ehk süsteemne narkoos.

Praktilistel kaalutlustel eristatakse närvinarkoosis olenevalt rakendatavusest ja halvatusel ulatusest üldanesteesia ja narkoosi.

Üldanesteesia e üldine tuumastus on seisund, mida iseloomustab kesknärvisüsteemi mõningate funktsioonide, nagu teadvuse, tundlikkuse kõikide liikide, spinaalsete ja vistseraalsete reflekside ning vöötlihaskonna toonuse pöörduv pärssimine. Seejuures eluliselt tähtsad funktsioonid – ainevahetus, hingamine ja vereringe regulatsioon – on oluliselt mõjustamata.

Narkoos on toksiline seisund kesknärvisüsteemi kõikide funktsioonide kestva ja eluohtliku pidurdusega: tundlikkuse täieliku kaoga kaasneb soporoosne või komatoosne seisund ning hingamis- ja vereringeregulatsiooni süsteemide tugev pärssimine.

Üldanesteetikumid on ained, mida kasutatakse üldise anesteesia esilekutsu- miseks. Tüüpilisemad üldanesteetikumid toksilistes kontsentratsioonides põhjustavad samuti elutähtsate funktsioonide pidurduse ja narkoosi. Toimides suurtes kontsentratsioonides rakkudesse (ainuraksetesse, taimerakkudesse), põhjustavad üldanesteetikumid nende narkoosi. Anestesioloogia on rakendusliku farmakoloogia haru, mis tegeleb kirurgilise (üld)anesteesia uurimise ja läbiviimisega.

Narkoloogia on meditsiiniharu, mis tegeleb narkootilistest ainetest (narkootikumidest) põhjustatud ägedate ja (sagedamini) krooniliste mürgistuste (narkomaaniate) uurimise, ravimise ja profülaktikaga. Narkootilised ained (nt. alkohol, morfiin, kokaiin, fenamiin jt.) on erineva toimesuunaga ühendid ja üldanestee-

tikumidena nad praktikas kasutust ei leia. Seega on oluline teha vahet üldanesteetikumide ja narkootikumide vahel. Farmakoloogia varasemates käsiraamatutes ja õpikutes on üldanesteetikume nimetatud ka narkoosivahenditeks või narkootikumideks

Juba 1799. a. täheldas inglise keemik H. Davy, et dilämmastikoksiidi sissehingamine leevendab pea- ja hambavalu ning kutsub esile une. 1810. a. soovitas ta kasutada dilämmastikoksiidi kirurgiliste operatsioonide valutustamiseks, kuid see ettepanek ei leidnud kirurgide poolehoidu

Bostoni hambaarst H. Wells, pärast seda kui ta oli lasknud ennast ühel rändtsirkuse artistil dilämmastikoksiidiga tuimastada (kusjuures tal tõmmati hammas valuta välja), hakkas rakendama dilämmastikoksiidi stomatoloogilises praktikas. Selle meetodi avalik demonstratsioon (1844. a.) aga ebaõnnestus

Kuigi eeter oli tuntud juba Paracelsuse ajast ning 19. sajandi algul oli kirjeldatud ta uimastavat ja valuvaigistavat toimet, hakati teda praktiliselt kasutama alles 1846. a. Seda peetakse hambaarst W. Mortoni teeneks. Morton praktiseeris enne koos Wellsiga, hiljem aga töötas koos keemik Ch. Jacksoniga. Arvatavasti Jacksoni soovitusel hakkaski ta eetriga katsetama, esialgu loomadel, hiljem ka enesel.

Esimese eduka valu operatsiooni eeteranesteesias tegi 16. okt. 1846. a. Bostoni kirurg J. C. Warren, kusjuures anesteseeris W. Morton. Aasta hiljem (1847) manustas N. Pirogov opereerimise valutustamiseks eetrit pärasoole kaudu (õlilahusena).

Kloroformi võtsid üheaegselt kasutusele P. Sedillot Strassburgis ja J. J. Simpson Edinburghis. Simpson kasutas seda edukalt sünnitusabis.

Kloroformanesteesial oli eeteranesteesiaga võrreldes rida eeliseid (kurem ja tugevam toime, tuleohutus jne.), mistõttu seda hakati praktikas eelistama. Varsti aga ilmnes kloroformi suhteliselt suur toksilisus, mis piiras tema kasutamist. Praeguseks on kloroform anesteetikumina tarbelt kõrvaldatud.

Mitteinhaleeritavatest üldanesteetikumidest hakati kõigepealt kasutama klooraalhüdraati (1872. a.), kuid erihst levikut sel ainel ei olnud. 1908. a. soovitas N. Kravkov rakendada intravenoosselt hedonaalanesteesiat. See meetod leidis laialdast kasutamist, eriti I maailmasõja ajal välikirurgias.

Barbituraatanesteesia (heksenaal, tiopentaalnaatrium) võeti kasutusele 1935...1936. a., teised intravenoossed üldanesteetikumid hiljem.

Rakunarkoosi seletavaid teooriaid on rohkesti, kuid ükski ei ole ammendav. Rakunarkoosi võivad esile kutsuda paljud erineva keemilise struktuuriga ained. alfaatsed süsivesinikud ja nende halogeene sisaldavad derivaadid, eetrid, ketoonid, aldehüüdid, happeamidid, tsüklilised orgaanilised ühendid, ureiidid ja anorgaanilised gaasid. Seega näib puuduvat seos narkootilise toime ja aine keemilise struktuuri vahel ning narkootilist toimet püütakse seletada peamiselt aine füüsikaliste omadustega. Enamik teooriaid seletab narkoosi rakumembraani funktsioonide pärssimisega aine toimel.

E. Overton ja H. H. Meyer seostasid narkoosi tekitavat toimet aine hea

lipiid- ja halva vesilahustuvusega, narkootiline toime tugevneb ainete lipiid-/vesilahustuvuskoeffitsiendi suurenedes. Hea lipiidlahustuvuse tõttu kuhjuvad narkoosi tekitavad ained suuremas kontsentratsioonis lipiididesse, eeskätt rakumembraanidesse. Aine fikseerumist rakumembraanidele seostatakse ka nende pindpinevust vähendava toimega, adsorptsiooniga rakupinna elementidele või teiste teguritega. Aine kuhjumine rakumembraanile häirib selle permeaablustioonidele ja polarisatsiooni ning seega kogu raku talitlust.

Narkoosi tekitavat toimet seostatakse ka aine primaarse toimega raku ensüümisüsteemidesse. Lämpusteooria järgi pärsib narkootiline aine raku oksüdatiivseid protsesse ja aeglustab tema ainevahetust. Nii on näidatud, et barbituraadid ja teised narkoosi tekitavad ained pärsivad fosfolipiidide oksüdatsiooni rakkudes.

Narkoos võib olla tingitud ka tsütoplasma fusikokeemiliste omaduste muutumisest. Näiteks kolloiditeooria alusel muudab anesteetikum tsütoplasma kolloidide disperssust.

Uuem, kuid seni veel lõplikult tõestamata on Paulingi ja Milleri hüpotees, mille alusel narkootilise toimega aine reageerib füüsikaliselt veega, moodustades Van der Waalsi jõudude abil kristallhüdraate. Selle tõttu muutub rakumembraani vee struktuur jaigemaks, mis takistab raku normaalset elutegevust ja ensüümreaktsioone, samuti impulsside ülekannet sünaptsides.

Rakunarkoos tekib ainete suurte kontsentratsioonide, süsteemne narkoos aga üldanesteetikumide tunduvalt väiksemate kontsentratsioonide korral. Süsteemne narkoos baseerub mitte niivõrd neuronite tsütoplasma, kuivõrd sünaptilise ülekandemehhanismi pärssimisel. On tõestatud, et üldanesteetikumide toimel väheneb rakumembraani läbilaskvus naatriumioonidele (ka K- ja Ca-ioonidele) ja toimub postsünaptilise membraani stabilisatsioon. Väheneb ka neuronite võime genereerida impulsside seeriaid vastusena ärritusele.

Sünaptilise ülekande häired arenevad kõigepealt sünaptsiderikastes ajustruktuurides: retikulaarformatsioonis ja ajukoores. Nende struktuuride pidurdus kutsub kesknärvisüsteemis esile üldise alaneva pidurduse, mis järkjärgult halvab subkortikaalsete, tserebellaarsete ja spinaalsete keskuste funktsiooni. Pidurduse suhtes resistentsemad on piklikaju funktsioonid – hingamis- ja vereringeregulatsioon –, samuti seljaaju vegetatiivsed keskused, mis funktsioneerivad veel ajal, kui lihasetoonuse bulbospinaalne regulatsioon on pärsitud. Olenevalt pidurduse ulatusest ja järjekorrast võibki eristada üldanesteesia ja narkoosi. Pidurduse levib erineva kiirusega olenevalt üldanesteetikumist, selle kontsentratsioonist ja manustamisviisist. Dietüüleetri kontsentratsiooni aeglasema suurenemise korral veres ja ajus kujunevad selgelt eristatavad üldanesteesia staadiumid: analgeesia- e. valutundetuse-, ekstsitatsiooni- e. erutus-, tolerantsus- e. taluvus- (kirurgilise anesteesia III<sub>1</sub>, III<sub>2</sub>, III<sub>3</sub>, III<sub>4</sub> tasand) ja paraluüsi- e. halvatusjärk. Pidurduse ulatust kesknärvisüsteemis nende järkude ajal näitab tabel 4-21. Pidurduse kiirema arenemise korral (gaasiliste või veeni sustitavate üldanesteetikumide kasutamisel) võivad kaks esimest järku kokku

## Üldanesteesia staadiumid ja ajukeskuste funktsioon

Kirurgilise anesteesia staadium	Jark, seisund	Ajukoor	Koorealused keskused	Seljaaju	Piklik aju
I	Valutundetustajark: analgeesia; teadvus on säilinud (amneesia)	algav pidurdus	–	–	–
II	Erutusjärg: teadvus on kadunud, refleksid elavnenuud, psuühiline ja motoorne erutus	pidurdus	erutus	–	–
III <sub>1</sub>	Taluvusjärg: talutakse pindmisi ja kergemaid operatsioone, lihasetoonus olemas	pidurdus	pidurdus	–	–
III <sub>2</sub>	Taluvusjärg: talutakse pindmisi ja mõningaid sügavamaid operatsioone, lihasetoonus nõrgenenud	pidurdus	pidurdus	algav pidurdus	–
III <sub>3</sub>	Taluvusjärg: talutakse operatsiooni kõhuõõnes; kõharefleks on kadunud; intubatsioon on võimalik ilma relaksantideta	pidurdus	pidurdus	osaline pidurdus	–
III <sub>4</sub>	Taluvusjärg: talutakse kõiki operatsioone	pidurdus	pidurdus	osaline pidurdus	osaline pidurdus
IV	Halvatusjärg: mürgistus, narkoos	pidurdus	pidurdus	pidurdus	pidurdus (halvatus)

sulada või mööduda väga lühikese aja jooksul ja olla mitteeristatavad. Pidurduse väga aeglase arengu korral (etanooli kasutamisel) on nad aga domineerivad.

Üldanesteetikumid jaotatakse vastavalt nende manustamisviisile ja toime eripärale kolme rühma. 1) inhalatsioonianesteetikumid, 2) mitteinhalaatsiooni-anesteetikumid, 3) alkoholid.

#### 4.9.1. Inhalatsioonianesteetikumid

Sissehingatavad (pulmonaalsed) üldanesteetikumid on lipiidides hästi lahustuvad kergesti lenduvate vedelikkude aarud ja mertsed gaasid. Olenevalt nende kontsentratsioonide vahest alveolaarõhus ja veres nad kas imenduvad või erituvad kiiresti kopsude kaudu. Üldanesteetikumide kontsentratsiooni veres ja kesknärvisüsteemis on võimalik suurendada või vähendada nende osarõhu suurendamise või vähendamise teel sissehingatavas õhus. Seega on inhalatsioonianesteetikumide põhjustatud üldanesteesia kergesti juhitav

#### Lenduvad anesteetikumid

Dietüüleeter (*Aether diethylicus*),  $C_2H_5-O-C_2H_5$  See on omapärase lõhna ja kõrvetava maitsega, varvusega, kergesti liikuv vedelik, mis keeb temperatuuril  $35^\circ$ . Erikaal on 0,72. Lahustub vees vahekorras 1.12, seguneb hästi alkoholi, kloroformi, rasv- ja eeterlike õlidega. Eeter, eriti selle aarud süttivad õhuga segunenult kergesti

Eetri seisimisel lahtiselt ja valguse käes oksüdeerub ta kiiresti. Seejuures tekib rida peroksiide ja aldehüüde, mis sissehingamisel ärritavad hingamisteid ja põhjustavad anesteesiajärgseid kopsukomplikatsioone. Sellel põhjusel on anesteesiaks kasutusel spetsiaalselt puhastatud eetripreparaat: *Aether anestheticus* (*Aether pro narcosi*).

Farmakokineetika. Eetrit kasutatakse peaaegu eranditult aarude inhaleerimise teel. Eeter läbib kopsuepiteeli nii alveoolist verre kui ka tagasi (verest alveooli). Nii nagu teistegi aarude ja gaaside puhul sõltub ka eetri imendumine tema osarõhust sissehingatavas õhus. Mida suurem on eetri kontsentratsioon, seda kiiremini saabub sügava anesteesia staadium. 6-mahuprotsendiline eetri ja õhu segu tekitab üldanesteesia 8. 10 minuti jooksul (kuud sel juhul tekib ka piklikaju hingamiskeskuse halvatus), 4. 4,5-mahuprotsendilise eetri ja õhu seguga saabub üldanesteesia alles 15 ja 3,2-mahuprotsendilise seguga 25 minuti jooksul. Toime kiiremaks saamiseks alustatakse eetri manustamist tavaliselt suures kontsentratsioonis ning kirurgilise anesteesia saabumisel vähendatakse kontsentratsiooni sissehingatavas õhus.

Imendunud eeter jaotub elundite ja kudede vahel vastavalt nende verevarustusele ja lipiidisisaldusele. Mida parem on elundi verevarustus ja suurem lipiidisisaldus, seda rohkem kandub sinna eetrit. Seega suurte eetrikoguste sissehingamisel satub eeter kõigepealt lipiidirikasse ja hea verevarustusega aju. Sellega ongi seletatav eetri kiire toime. Väiksemate kontsentratsioonide korral küllastuvad koed eetriga enamvähem uheaegselt.

Suurem osa, umbes 90% imendunud eetrist väljub organismist kopsude kaudu, väiksem osa väljub neerude kaudu uriiniga ning üsna väike osa limaskestade kaudu. Üldiselt on eetri eritumiskiirus võrdne imendumiskiirusega. Pärast eetri manustamise lõpetamist algab tema eritumine mitteanesteetilise tasemeni kiiresti, kuid täielik organismi vabanemine eetrist nõuab pikka aega.

## Eetri toime sügavus olenevalt eetri kontsentratsioonist õhus ja veres

Anesteesia staadium	Eetri kontsentratsioon	
	sissehingatavas õhus (mahuprotsenti)	arteriaalses veres (mg%)
Analgeesia (I)	1,5.. 2,0	10.. 25
Erutus (II)	varieeruv	25 ..70
Kirurgiline anesteesia (III)		
1. tasand	2,6...3,5	80.. 110
2. tasand	3,5...4,0	120...130

Farmakodünaamika. Paikselt nahale manustamisel tekitab eeter kiire auru- mise tõttu kulmatunnet, isheemiat ja kergelt tuumastust. Paikselt limaskestadele manustatuna tekitab eeter kipitust. Suu ja neelu limaskesta tundenärvide ärritus kiirendab reflektorselt hingamist ja südame löögisagedust.

Resorptivse toimena kutsub eeter esile üldanesteesia. Toime sügavus korreleerub võrdlemisi hästi eetri kontsentratsiooniga õhus ja arteriaalses veres.

Valutundetusjärku (I) iseloomustab järkjärguline valutunde vähenemine; seejuures teised tundlikkuse liigid ja teadvus osaliselt säilivad. Haigega saab veel kontakti luua, ta orienteerub olukorras. Hiljem tekib selle perioodi kohta amneesia. Selle staadiumi kestus on tavaliselt 1...3 minutit, kuid seda võib pikendada väiksemate eetrikontsentratsioonidega õhus.

Südame ja vereringesüsteemi töö ja väline hingamine oluliselt ei muutu. Lihastoonus ja refleksid on säilinud, mis raskendab operatsioonide läbiviimist.

Erutusjärku (II) iseloomustab motoorne rahutus, kõnelemistung, hingamisrütmi häired, ebateadlikud katsed tõusta operatsioonilaualt jt. psüühilise ja motoorse erutuse nähud. Teadvus on täielikult kadunud. Kõik refleksid on elavnenu ja iga ärritus tugevdab sellele staadiumile iseloomulikke sümptomeid. Võõrtlihaskonna toonus on samuti suurenenud. Neerupealistest vabaneva adrenaliini toimel tekib tahhükardia, arteriaalse rõhu tõus, hüperglükeemia, müdriaas. On võimalik oksendamine ja oksemasside aspiratsioon. Erutusjärku tekkemehhanismis on kõige olulisemaks teguriks ajukoore pidurduse nõrgenemine ja pidurdava toime lakkamine aju madalamatele osadele. Sellele lisandub aferentse impulsatsiooni rohkenemine ülemistest hingamisteedest, veresoontest ja kopsudest, mille retseptoreid eeter ärritab.

Kirurgilise anesteesia järgus (III) toime süvenedes erutusnähud pidevalt nõrgenevad, pidurdus levib aju madalamatele osadele. Kirurgilise anesteesia algust iseloomustavad hingamise korrapärastumine ja süvenemine, arteriaalse

rõhu normaliseerumine, pulsi aeglustumine, vöötlihaskonna toonuse nõrgenemine jt nähud Selles järgus eristatakse tavaliselt kolme, vahel ka nelja tasandit

Esimene tasand (III<sub>1</sub>) Kuigi teadvus ja valutunne on kadunud, säilib suski motoorne ja vegetatiivne reaktsioon vastuseks tugevale valuarritusele Hingamine on sügav ja rahulik, neelu- ja kõrrefleks säilinud; vöötlihaskonna toonus on säilinud osaliselt

Teine tasand (III<sub>2</sub>) Reflektorsed vastused operatsioonitraumale nõrgenevad, neelu- ja kõrrefleks on kadunud Hingamine on korrapärane, sügav. Puls ja arteriaalne rõhk on lähedased lähteväärtustele Korneaalfleks on nõrgenenud, pupillid kitsad, reageerivad valgusele loult Jäsemete vöötlihaste toonus on langenud

Kolmas tasand (III<sub>3</sub>). Vöötlihased on täielikult lõõgastunud Kõhuseinte toonus on kadunud Hingamine muutub pinnalisemaks ja sagedasemaks, kujuneb välja diafragmaalne hingamine Pupillid hakkavad laienema, reageerivad valgusele loult. Et see üldanesteesia tasand võib kergesti üle minna halvatusjärguks, siis nõuab ta anestezioloogilt erilist tähelepanelikkust. Ähvardavale halvatusjärgule viitab järsk hingamisrütmi ja -amplituudi muutus, eriti koos arteriaalse rõhu langusega.

Halvatusjärgus (IV) muutub hingamine pinnaliseks, kaob koordinatsioon interkostaalse ja diafragmaalse hingamise vahel. Tekib hüpoksia, vere süsinikdioksiidsisaldus suureneb. Vere värvus tumeneb. Pupillid laienevad maksimaalselt, reaktsioon valgusele kaob. Arteriaalne rõhk väheneb pidevalt, venoosne tõuseb Edasisel toime süvenemisel saabub surm hingamiskeskuse halvatus tagajärjel

Eeteranesteesia käigus ilmnevad tüüpilised EEG muutused, mida võib kasutada ka anesteesia automatiseeritud juhtimiseks. Anesteesia I ja II staadiumis esineb kortikogrammis desünkronisatsioon – sagedased väikeamplituudilised võnked –, kirurgilise anesteesia staadiumis (III) kujuneb välja biopotentsiaalide sünkronisatsioon, ilmnevad aeglased suure amplituudiga lained. Nende sagedus anesteesia süvenedes järjest väheneb Halvatusjärgus biopotentsiaalide amplituud väheneb veelgi kuni täieliku elektrilise aktiivsuse lakkamiseni.

Eetri toime möödumist kirjeldatakse anestezioloogias kui ärkamisstaadiumi see järk algab kohe pärast manustamise lõpetamist Staadiumi kestus oleneb kudede eetriga küllastatuse astmest, gaasivahetuse intensiivsusest ja vereringe kiirusest Ärkamist võib kiirendada kopsuventilatsiooni suurendamisega. Refleksid taastuvad ärkamisel tavaliselt vastupidises järjekorras nende väljalülitumisele.

Toksilisus. Anesteetilistes kontsentratsioonides eeter hingamist oluliselt ei pärsi, kirurgilise anesteesia 1...2. tasandis võib hingamismaht isegi suurened. Vaatamata sellele muutub kestva anesteesia ajal vere pH happelisemaks ja võib tekkida atsidoos. Toksilises kontsentratsioonis eeter halvab hingamiskeskuse.

Eeteranesteesia ajal veresoonte refleksid üldiselt säilivad ning püsib vere-

soonte reageerimine verekaotusele ja hüpoksiale Eeter kahjustab maksatalitlust, kuigi vähem kui teised inhalatsioonianesteetikumid. Sümpatoadrenaalüsteemi aktiveerumine eeteranesteesias vähendab kiiresti maksa glükogeenivarusid. Tervetel isikutel normaliseerub maksatalitus 5-7 päeva vältel pärast anesteesiat.

Eetri toimel väheneb neerude verevarustus ja filtratsioon päsmakestes, samuti diurees. Need muutused on pöörduvad. Limaskestade ärritus kutsub reflektorselt esile ülemiste hingamisteede spasme ja suurendab sekretsiooni, samuti võib ta põhjustada oksendamist. Raskeim eetri üleannustamise tagajärg on halvatusjärg koos hingamisepisaku ja lämbusega. Algvale lämbusele viitab näo tsüanoos, korrapäratu ja ahmiv hingamine ning pupillide järsk laienemine. Sagedasemaid üldanesteesiajärgseid komplikatsioone on bronhiit ja bronhopneumoonia, mis on osaliselt tingitud eetri poolt põhjustatud hingamisteede limaskestade ärritusest ja jahtumisest, osaliselt röga peetusest. Eeteranesteesia järel täheldatakse ainevahetushäireid hüperglükeemiat ja atsidoosi. Viimasele järgneb sageli hüperkompensatoorne alkalooos.

Eetri toksilisus on siiski suhteline, õigesti läbiviidud anesteesia korral esineb tüsistusi harva.

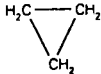
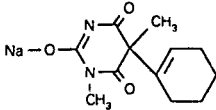
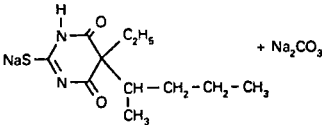
Terapeutiline kasutamine. Võrreldes teiste inhalatsioonianesteetikumidega on eetril suurem anesteetiline laius. Eeteranesteesia on kergesti juhitav, ta lõõgastab vöötlihaskonda küllaldaselt ja võimaldab opereerida igas kehapiirkonnas. Puuduseks on eetri ebameeldiv lõhn ja maitse, tuleohtlikkus, limaskesti ärritav toime, samuti kestab erutusjärg ja aeglane kirurgilise anesteesia saabumine. Ebameeldiv on ka pikk ärkamisstaadium. Nende puuduste, samuti suhteliselt suurema toksilisuse tõttu kasutatakse eetrit tänapäeval anestesioloogias järjest vähem.

Halotaan e. fluotaan (*Halotanum* s. *Fluotanum*), keemiliselt 1,1,1-trifluor-2-kloor-2-broom-etaan (tabel 4-23). Värvusetu 50,2° juures keev omapärase lõhnaga vedelik. Halotaan ei põle ega moodusta õhuga plahvatavaid segusid.

Farmakokineetika. Halotaan imendub kiiresti läbi alveooliepiteeli. Toime saabumiskiirus sõltub nagu eetrilgi halotaani kontsentratsioonist sissehingatavas õhus (tabel 4-24). 2-3-mahuprotsendilise kontsentratsiooni korral saabub kirurgilise anesteesia staadium juba 3 kuni 5 minuti jooksul. Suurem osa, kuni 90% imendunud halotaanist eritub kiiresti kopsude kaudu. 10-12% halotaanist metaboliseerub maksas trifluoraadikhappeks ja bromiidideks. Need halotaani laguproduktid erituvad neerude kaudu uriiniga.

Farmakodünaamika. Anesteetilise toime tugevuselt ületab halotaan eetrit kuni neli korda. Valuvaigistav toime on tal aga eetri omast nõrgem. Halotaani tsentraalses toimes ilmnevad eeteranesteesiale iseloomulikud staadiumid, välja arvatud erutusstaadium. Viimast võib täheldada vaid üksikjuhtudel noortel, füüsiliselt tugevatel isikutel. Erinevalt eetrist saabub kirurgiline anesteesia kiiremini (3-5 minutiga). Halotaan ei ärrita hingamisteede limaskesti, mistõttu anesteerimise algul ei esine lämbumistunnet ega vallandu kaitsereflekse. Ärkamine toimub kiiresti ja ilma märkimisväärtsete järelnähtudeta.

## Üldanesteetikumid

Nimetus	Struktuurivalem
Dietüüleeter	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
Halotaan	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Cl} \\   \quad   \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{F} \quad \text{Br} \end{array}$
Metoksüfluraan	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Cl} \\   \quad   \\ \text{CH}_3-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{F} \quad \text{Br} \end{array}$
Etuülkloriid	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{Cl}$
Tsuklopropan	
Heksobarbitaal naatrium	
Metoheksitaal	

Tabel 4-24

**Halotaani toime sügavus olenevalt kontsentratsioonist  
sissehingatavas õhus ja veres**

Anesteesia staadium	Halotaani kontsentratsioon	
	sissehingatavas õhus (mahuprotsenti)	arteriaalses veres (mg %)
Analgeesia (I)	0,4...0,8	9...12
Pindmine anesteesia (III <sub>1,2</sub> )	1 .1,5	15
Sügav anesteesia (III <sub>3</sub> )	2 .3	18...22
Halvatus (IV)	-	28...35

Toksilisus. Halotaan on võrreldes eetriga vähem toksiline, kuid omab suski mõningaid ebasoodsaid kõrvaltoimeid. Tal on tugev pärssiv toime muokardi erutusjuhtivusse ja kontraktiilsusse ning ta vähendab südame löögi- ja minutimahtu proportsionaalselt anesteesia sügavusega. Langeb ka arteriaalne rõhk ning suureneb organismi tundlikkus ageda verekaotuse suhtes.

Nagu teisedki halogeene sisaldavad üldanesteetikumid sensibiliseerib halotaan müokardi adrenaliini suhtes. Seepärast on halotaananesteesia ajal ohtlik kasutada arteriaalse rõhu tõstmiseks adrenaliini, mis soodustab südamelihase fibrillatsiooni. Anesteesia ajal aktiveerub ka parasümpaatiline närvisüsteem. kujunevad bradükardia ja mioos.

Halotaan kahjustab maksatalitlust rohkem kui eeter, kuid maksafunktsiooni näitajad normaliseeruvad tervetel isikutel 5 kuni 7 päeva vältel. Maksahaigetel võib halotaananesteesia põhjustada koldelist nekroosi ja maksa rasvvaarastust.

Ainevahetust mõjustab halotaan vähem ega muuda oluliselt vere suhkru-, pumhappe- ja püruuvhappesisaldust.

Terapeutiline kasutamine. Halotaani kasutatakse inhalatsioonianesteesiaks harva üksinda, sagedamini segus dilämmastikoksiidi või eetriga. Sel juhul võib rakendada kontsentratsioon 0,5–1 mahuprotsenti. Suurema anesteetilise lause tõttu võib halotaananesteesiast rakendada ka lastel ja vanuritel. Arritava toime puudumise tõttu sobib halotaan anesteesiaks rindkereoperatsioonide korral, samuti bronhiaalastmahaigetel. Ta on sobiv kasutamiseks lühiajalistel operatsioonidel, ka polikliinikus.

Halotaananesteesia nõuab tapset doseerimist ja haige seisundi pidevat jälgimist. Anesteesia viiakse läbi ainult spetsiaalse dosaatoriga aparaadi abil.

Metoksüfluraan (*Methoxyfluranum*), 2,2-dikloor-1,1-difluoretanooli metüüleeter. Värvuseta, 105° juures keev, omapärase lõhnaga vedelik. Kõrge keemistapi tõttu võib teda kasutada vaid spetsiaalse aurustiga inhalaatoris.

Enfluraan e. etraan (*Enfluranum s. Ethrana*), isofluraan (*Isofluranum*) on samuti halogeniseeritud eetrid. Värvuseta, mittepõlevad vedelikud.

Farmakokineetikalt ja toimelt sarnanevad halogeniseeritud eetrid halotaaniga. Metoksüfluraan on halotaanist toksilisem. Ta alandab juba anesteetilistes kontsentratsioonides arteriaalset rõhku ja pärsib hingamiskeskust. Eeliseks on, et lihastoonust vähendav toime avaldub juba analgeesiastadiumis. Metoksüfluraan-anesteesia järel on kirjeldatud pöördumatut neerukahjustust. vasopressiini resistentset polüuuriat samaaegse naatriumi-, karbamüüdi- ja kreatinünipeetusega. Põhjuseks peetakse metabolismi käigus vabanevat fluoriidiiooni (50–70% metoksüfluraanist metaboliseerub). Nefrotoksilisuse tõttu kasutatakse metoksufluraani harva, peamiselt koos dilämmastikoksiidiga.

Ka enfluraan ja isofluraan pärsivad hingamiskeskust ja nagu kõik halogeniseeritud anesteetikumid, sensibiliseerivad müokardi katehoolamiinide suhtes, toimides uhtlasi negatiivselt inotroopselt.

Nad metaboliseeruvad organismis vaid vähesel määral (3%) ja seetõttu ei

kahjusta maksa ega neerusid. Neid kasutatakse koos dilämmastikoksiidiga kontsentratsioonides 1,5...2 mahu protsenti

**Klooretaan e. etüülkloriid** (*Chloretanum* s *Aethylu chloridum*),  $C_2H_5Cl$  on omaparase lõhnaga, kõrvetava magusa maitsega, värvusetu, kergesti lenduv vedelik. Keemispunkt on 12.. 12,5°.

**Farmakokineetika.** Etüülkloriidi aurud imenduvad kiiresti läbi alveoolide limaskestast. Umbes 3 5 ml etüülkloriidi sissehingamisel saadakse veres 1 kuni 1,5 minuti jooksul anesteetiline kontsentratsioon (25...40 mg%). Eritumine toimub samuti kiiresti kopsude kaudu

**Farmakodünaamika.** Madala keemispunkti tõttu aurub etüülkloriid nahalt kiiresti, avaldades paikset jahutavat ja külmutavat toimet. Naha külmutamine põhjustab paikset anesteasiat, mis kestab suhteliselt lühikest aega, kuni naha ülesulamiseni. Pikemaajaline külmutamine kahjustab kudesid ja tekitab nekroosi.

Etüülkloriidi aurud ärritavad hingamisteede limaskesti ja võivad tekitada inhaleerimise algul hingamisteede spasmi. Imendunud etüülkloriidi põhjustatud uldanesteesia erineb oma kulult eeteranesteesiast. Valutundetuse järk saabub kiiresti ja kestab 3...7 minutit. Erutusjärk ei ole selgelt eristatav ja sulab ühte valutundetuse järguga. Etüülkloriidi anesteetiline laius on väike. Sügavat anesteasiat põhjustav kontsentratsioon veres (40 mg%) halvab ka piklikaju keskusi, seepärast ei saa etüülkloriidiga esile kutsuda kirurgilist anesteasiat

**Toksilisus.** Peale selle, et etüülkloriidil on ohtlikult kitsas anesteetiline laius, kahjustab ta veel parenhümatooseid elundeid. Ta võib, eriti korduval kasutamisel, põhjustada maksa, neerude ja südame rasvaarastust

**Terapeutiline kasutamine.** Etüülkloriidi kasutatakse tavaliselt paikseks või limaskestade tuumastamiseks väikeste operatsioonide korral. Etüülkloriid-anesteesia valutundetuse järku kasutatakse ka lühiajaliste operatsioonide tegemisel (kestusega mitte üle 5 minuti) ja eeteranesteesia sissejuhatamiseks.

## Gaasilised anesteetikumid

Gaasiliste anesteetikumide rühma kuuluvad dilämmastikoksiid ja tsüklopropan. Uldanesteetilist toimet avaldavad ka mitmed intergaasid – ksenoon, argoon, krüptoon jt. –, mida nende kalliduse tõttu ei ole anestesioloogias seni kasutatud.

**Dilämmastikoksiid e. naerugaas** (*Oxydum nitrosum* s *Nitrogenium oxydulatum*),  $N_2O$ . Värvusetu, kergelt magusa lõhnaga, maitsetu gaas. Ise ei põle, aga põlemist ei takista, hoiab põlemist alal. Veeldub 0° ja 30 at juures ning teda väljastatakse terasballoonides

**Farmakokineetika.** Suure difusioonivõime tõttu läbib inhaleeritud dilämmastikoksiid alveooli-epiteeli kiiresti. Ta lahustub veres ja koevedelikes halvasti, mistõttu küllastab kiiresti verd ja tungib kudedesse. Dilämmastikoksiidi lahustuvust veres saab suurendada, tõstes tema osarõhku sissehingatavas gaasisegus. Organismis dilämmastikoksiid ei muundu, vaid eritub muutumatul kujul kiiresti kopsude kaudu. Juba 1. 2 minuti jooksul pärast manustamist

katkestamist väheneb dilämmastikoksiidisisaldus veres üldanesteetilisel toimivast allapoole ning 5...7 minuti jooksul on suurem osa imendunud anesteetikumist organismist eritunud.

**Farmakodünaamika.** Dilämmastikoksiidi halva lahustuvuse tõttu tuleb üldanesteetilise kontsentratsiooni saamiseks manustada teda küllaltki suure osarõhu all (tabel 4-25). Tavalise õhurõhu juures ei saada dilämmastikoksiidi abil anesteasiat, kuid ta toimib juba analgeetiliselt. Sügav anesteesia (III<sub>3</sub>) saavutatakse alles manustamisel rõhu all (>1000 mmHg), millele lisandub veel hapniku partsiaalrõhk (150 mmHg). Selline kasutamine nõuab eriparatuuri olemasolu. Nendes tingimustes läheneb dilämmastikoksiid ideaalsele üldanesteetikumile: anesteesia saabub ilma eelneva erutusjärguta 1...2 minuti möödumisel. Anesteesia on küllalt sügav, ainult vöotlihaste lõõgastus ei ole täielik. Kõrvaltoimed nendes tingimustes praktiliselt puuduvad. Hingamine on korrapärane, sügav, pulss veidi kiirenenud, arteriaalne rõhk muutuseta. Anevahetushäireid (atsidoosi) ei täheldata ka tunde kestva anesteerimise korral. Halvatusjärk saabub alles siis, kui dilämmastikoksiidi osarõhk ületab 2000 mmHg.

**Toksilisus.** Dilämmastikoksiidi toksilisus on väike. Nõuetekohase üldanesteesia korral dilämmastikoksiidist tingitud tüsistusi praktiliselt ei esine. Pikaajalise inhalatsiooni korral (üle ööpäeva) võib ta kahjustada vereloomet ning on täheldatud trombotsütopeeniat ja agranulotsütoosi.

**Terapeutiline kasutamine.** Oma nõrga üldanesteetilise toime tõttu nõuab dilämmastikoksiid kasutamisel eriparatuuri. Tema toimivust on aga võimalik suurendada, seega lihtsustada kasutamist anestesioloogias, kombineerides teda teiste inhaleeritavate üldanesteetikumidega (nt dietüületriga) või potentseriides anesteasiat. Sellisel kujul on ta kasutatav enamiku operatsioonide tegemisel

Tabel 4-25

**Dilämmastikoksiidi toime sügavus olenevalt kontsentratsioonist sissehingatavas õhus**

Anesteesia staadium	Kontsentratsioon õhus (mahuprotsenti)		Dilämmastikoksiidi osarõhk (mmHg)	Hüpoksia
	dilämmastikoksiid	hapnik		
Kerge analgeesia	80	20	608	ei esine
Analgeesia (I)	85	15		ei esine
Pindmine anesteesia (III <sub>1</sub> )	90	10	676	kerge
Pindmine anesteesia (III <sub>1,2</sub> )	95	5		sügav
Sügav anesteesia (III <sub>3</sub> )	-	-	965 ..1400	-

Potentseerimata kasutatakse dilammastikoksiidi analgeesia esilekutsumiseks stomatoloogias ja sünnitusabis, samuti šoki profülaktikaks müokardinfarkti korral

**Tsüklopropan** (*Cyclopropanum*). Nõrga bensünilõhnaga, omapärase maitsega, värvusetu, vees lahustumatu gaas. Veeldub toatemperatuuril 5 at rõhu all. Raskem õhust. Koos õhu või hapnikuga moodustab plahvatava segu

**Farmakokineetika.** Tsüklopropan imendub kopsudest kiiresti ja hakkab toimima 2-3 minuti pärast. Eritub muutumatul kujul kiiresti kopsude kaudu ning 5-10 minuti jooksul pärast manustamise katkestamist on suurem osa tsüklopropanist organismist väljunud

**Farmakodünaamika.** Anesteetilise toime tugevuselt ületab tsüklopropan dilammastikoksiidi ligi kuus korda. Analgeesia staadium saabub 3-5-mahuprotsendilisel kontsentratsioonil, 4-7 mahuprotsenti põhjustab teadvuse kadumist ja 12-25 mahuprotsenti (17-25 mg% veres) kirurgilise anesteesia. Anesteesia saabub kiiresti ilma erutusjärguta ja ebameeldivate aistinguteta. Sugavas tsüklopropananesteesias on võõtlihaskonna toonus alanenud vähem kui eeteranesteesias, aga sellest piisab operatsiooni tegemiseks. Hingamiskeskuse halvatus põhjustab 40-mahuprotsendiline tsüklopropani kontsentratsioon sissehingatavas õhus. Tsüklopropananesteesia ei kahjusta maksa, kuid tal on rida ebameeldivaid kõrvaltoimeid. Anesteesia möödub juba mõne minuti jooksul pärast manustamise katkestamist ilma järelnähtudeta.

**Toksilisus.** Tsüklopropan on suhteliselt toksiline üldanesteetikum. Tõstes ütnärvikeskuste toonust, võib tsüklopropan põhjustada bronho- ja larüngospasmi ning bradükardiat. Ta sensibiliseerib müokardi adrenalini ja noradrenalini suhtes, nende manustamine tsüklopropananesteesias võib põhjustada südame rütmihäireid ja fibrillatsiooni. Selle toime poolest ületab tsüklopropan halootaani. Perifeerse toimemehhanismiga tõstab tsüklopropan arteriaalset rõhku. Seega on tsüklopropananesteesia südame- ja veresoonekonnahaigetele vastunäidustatud. Kestva anesteseerimise korral häirub ainevahetus ja kujuneb atsidoos.

**Terapeutiline kasutamine.** Tsüklopropani kasutatakse peamiselt rindkere- ja kõhuõõneoperatsioonidel. Toksilisuse vähendamiseks kombineeritakse teda sageli dilammastikoksiidiga ja barbituraatidega. Plahvatusohtlikkuse tõttu vajab tsüklopropani kasutamine operatsiooniruumis erisiseseadet.

#### 4.9.2. Mitteinhalatsioonianesteetikumid

Mitteinhalatsioonianesteetikumide e. parapulmonaalsete anestetikumide hulka kuuluvad mittelenduvad ained, mida anesteesia esilekutsumiseks manustatakse intravenoosselt, väga harva intramuskulaarselt või rektaalselt.

Mitteinhalatsioonianesteesia on inhalatsioonianesteesiast tehniliselt kergemini läbiviidav, anesteesia saabub ilma erutusjärguta juba manustamise ajal. Puuduseks on anesteesia halb juhitavus: veeni süstimisel võib küll saavutada soovitud sügavusega anesteesia, aga toime möödub pärast manustamise lõpetamist enamvähem kindla ajavahemiku vältel, sõltuvalt aine jaotusest ja organismi eliminatsioonimehhanismide aktiivsusest.

Metoheksitaal (*Methohexitalum*), heksobarbitaalnaatrium e heksenaal (*Hexobarbitalum-natrium s Hexenalum*) on N-substitueeritud barbituraatide, tiopentaalnaatrium (*Thiopentalum-natrium*) tiobarbituraadi naatriumsoolad

Farmakokineetika. Anesteetikumi veeni süstimisel sõltub toime saabumise aeg süstimise kiirusest (tavaliselt 2–3 minutit). Veres seotakse verevalkudega ligi 2/3 manustatud barbituraadi kogusest ja see ringleb inaktiivsel kujul. Ulejäanud osa barbituraadist tungib oma väga hea lipiidlahustuvuse tõttu kudedesse. Et aju verevarustus on hea, siis juba manustamise valtel tungib barbituraat eelkõige ajju, kusjuures ta kontsentratsioon kudedes ei jõua veel suurenedagi. Süstimise lõpetamisel jaotub barbituraat ka teistesse kudedesse, peamiselt lihases ja rasvkoesse, ning väljub ajust. Barbituraadi kiire ümberjaotumise tõttu kestab anesteesia lühikest aega (10...30 minutit).

Lühitoimeliste barbituraatide biotransformatsioon toimub suhteliselt aeglaselt oksüdatsiooni teel maksas, vahemal määral lihastes ja teistes kudedes. Laguproduktid erituvad neerude kaudu. N-metuulbarbituraatide metabolism toimub kiiremini kui tiobarbituraatidel ja nende toime möödumine sõltub ka biotransformatsiooni kiirusest. Tiobarbituraatide toime kestus on olenevalt ümberjaotumisest. Korduval manustamisel küllastuvad koed (lihas- ja rasvkude) barbituraatidega ja uue annuse toimeaeg pikeneb.

Farmakodünaamika. Olenevalt annustamisest võib barbituraatidega saada kas rahunemise, une või üldanesteesia, kuid analgeetiline toime neil puudub. Veeni süstimisel saabub anesteesia juba süstimise lõpul (mõne minuti vältel) ilma erutusjärguta. Analgeetiline toime barbituraatidel puudub, nad võivad isegi suurendada valutundlikkust (nn. antianalgeetiline toime). Anesteetilistes kontsentratsioonides barbituraadid pärsivad hingamis- ja vereringesüsteemi. Välis hingamine pidurdub proportsionaalselt anesteesia sügavusega, samal ajal väheneb ka aju hapnikutarbimine. Barbituraatide üldanesteetilist toimet seostatakse aju oksüdatiivsete protsesside intensiivsuse vähenemisega. Mõõdukalt langeb ka arteriaalne rõhk.

Parast manustamise lõpetamist hakkab anesteesia kiiresti mööduma. Olenevalt annusest on 15...30 minuti järel anesteesia täielikult möödunud, kuid tavaliselt asendunud unega, mis võib kesta mõne tunni. Anesteesia möödumisel võib esineda nõrk erutusjärg, mis väljendub kerges joobes ja suurenenud jutukuses. Anesteetilistes annustes ei kahjusta lühitoimelised barbituraadid maksa ja ainevahetust ega tekita atsidoosi.

Toksilisus. Üleannustamise korral põhjustavad lühitoimelised barbituraadid hingamissüsteemi Anesteesia käigus esinev arteriaalse rõhu langus võib osutada ohtlikuks üksnes suure verekaotuse korral või šokiseisundis.

Terapeutiline kasutamine. Lühitoimelisi barbituraate kasutatakse lühianesteesiaks koos analgeetikumidega või anesteesia sissejuhatamiseks. Neid võib kasutada ka kestvamaks anesteesiaks juhul, kui neid manustada tilk- või pidev-infusioonina. *Ex tempore* valmistatud lahust süstitakse veeni aeglaselt, kiirusega

1...1,5 ml minutis. Kiirema sustimise korral võib tekkida hingamiskeskuse halvatus.

**Ketamiin (Ketaminun)** on tsükloheksanooni derivaat

**Farmakokineetika.** Tavaline ketamiini manustamisviis on veeni, teda võib sustida ka lihastesse. Veeni manustamise korral saabub anesteesia vahetult sustimise järel. Ketamiin demetüülub maksas kiiresti. Tekkinud metaboliidil on samuti nõrk anesteetiline toime, kuid ta hüdrosüülub kiiresti. Ketamiini poolväärtusaeg on 2–4 tundi. Toime kestab veeni manustamisel 10–15 min ja lihastesse manustamisel 30–40 min.

**Farmakodünaamika.** Ketamiinianesteesia erineb mõningal määral teiste intravenoosete anesteetikumide omast. Ta pärsib eelkõige ajus assotsiatiivseid teid ja pidurdab ajukoort ning talamust, vähe mõjustamata limbilist süsteemi. Kaasub tugev analgeetiline ja neuroleptiline toime. Täielik analgeesia saabub 30–60 sek jooksul ja püsib veel mõnda aega pärast anesteesia kujunemist. Areneb ka amneesia. Samal ajal on säilinud kõrrefleks, ka lihastoonus on vaid veidi nõrgenenud. Silmad on tavaliselt avatud. Patsient paistab araolev, mitte magav. Arteriaalne rõhk ja südamefrekvents suurenevad, eriti anesteesia algul. Tavaliste annuste korral hingamine oluliselt ei muutu. Suurenenud süljeeritus nõuab tavaliselt atropiini kasutamist.

Toimemehhanism on ebaselge. Oletatakse spetsiifilise ketamiinireseptori olemasolu, mille endogeenne ligand on teadmata. Toimib ka agonistlikult mu- ja sigma-opioidretseptoritesse, omab mõõdukat antikolinergilist aktiivsust ja toimib antagonistlikult glutamaadireseptoreisse.

**Toksilisus.** Kõrvaltoimetest on kirjeldatud ebameeldivaid unenägusid ja hallutsinatsioonide arengut. Võivad tekkida ka iiveldus, oksendamine, peeringlus või peavalu.

**Terapeutiline kasutamine.** Ketamiini kasutatakse üldanesteesia sissejuhatusseks, lühiajaliseks anesteesiaks eriti valulike operatsioonide korral, samuti katastroofimeditsiinis. Tavaliselt kasutatakse 1...3 mg/kg *i.v.* või 4–8 mg/kg *i.m.* Anesteesia pikendamiseks lisatakse täiendavalt pool algannusest. Epilepsia, südame isheemiatõve, glaukoomi või raskekujulise hüpertensiooni korral on ketamiini kasutamine vastunäidustatud.

Operatsioonide korral ulemistel hingamisteedel on vaja muorelaksantide samaaegset manustamist.

**Propofool (Propofolun), 2,6-diisopropüülfenool**

**Farmakokineetika.** Halva vesilahustuvuse tõttu kasutatakse propofooli õli/vesiemulsioonina. Preparaati manustatakse veeni. Toime saabub kiiresti, 40–50 s jooksul ja kestab olenevalt annusest 5...6 min. Toime moodub kiiresti propofooli ümberjaotumise tõttu kudedesse. Propofool metaboliseerub maksas aeglaselt ja eritub glükuroniididena. Poolväärtusaeg on 5–10 tundi.

**Farmakodünaamika.** Toime sarnaneb ülilühitoimeliste barbituraatide omaga. Ka propofoolil puudub analgeetiline toime. Terapeutilise annuse kasutamisel

alaneb arteriaalne rõhk tavaliselt 10..20 mm/Hg võrra lühikeseks ajaks. Sageli tekib ka kiiresti mööduv apnoe.

Terapeutiline kasutamine. Propofooli kasutatakse tavaliselt üldanesteesia sissejuhatamiseks. Koos valuvaigisti fentanüuliga on propofool kasutatav ka pidevinfusioonina (0,1..0,2 mg/kg min) nn. totaalseks intravenosseks anesteesiaks.

## Üldanesteesia tegemisel kasutatavad kombinatsioonid

Kõigil kirjeldatud üldanesteetikumidel on omad eelised ja puudused. Erinevad on anesteesia saabumise kiirus, anesteesiastaadiumide väljendatus, ärkamise kiirus ning kõrval- ja järeltoimed. Üldanesteetikumide iseärasuste korrigeerimiseks, anesteesia paremaks talumiseks, haige seisundi paremaks juhtimiseks ning anesteesiaaegsete ja -järgsete tüsistuste vältimiseks kasutatakse tänapäeva anesthesioloogias mitte üht, vaid mitut üldanesteetikumi koos või järjestikku, samuti kombineeritakse neid teiste farmakonidega.

Organismi neurovegetatiivsete kaitsereaktsioonide mahasurumiseks manustatakse haigele anesteesia eel mitmesuguseid valikuliselt toimivaid ravimeid (premedikatsiooni). Selleks kasutatakse

- trankvillisaatoreid ja neuroleptikume – hirmu ja psüühilise erutuse mahasurumiseks,
- valuvaigisteid – valu vähendamiseks,
- histaminoblokaatoreid – oksendamise ja šokivalmiduse vähendamiseks,
- kolino- ja adrenoblokaatoreid – vegetatiivse reaktsiooni nõrgendamiseks.

Üldanesteetikumidest kombineeritakse omavahel inhaleeritavaid (dilaastikoksiid + eeter), mitteinhaleeritavaid ja inhaleeritavaid (barbituraat + dilaastikoksiid) anesteetikume. Levinud on ka kombinatsioonid veeni. üldanesteetikum ja neuroleptikum, valuvaigisti, ataraktikum (bensodiasepiin), müorelaksant vmt. farmakon.

Anesthesioloogias on ka kasutusel üldanesteetikume mittesisaldavad kombinatsioonid, nt. neuroleptikum + analgeetikum (tavaliselt droperidool ja fentanüül). Seda meetodit tuntakse neuroleptanalgeesia nime all ja kasutatakse väiksemate operatsioonide (nt. endoskoopiad) tegemisel. Kombineeritakse ka bensodiasepiini suuremates annustes ja analgeetikume (ataralgeesia).

### 4.9.3. Alkoholid

Alkohol on inimkonnale tuntud juba aastatuhandeid; ta on üks vanemaid mõnu- ja raviaineid. Esialgu kasutati teda veini jt. käärimisproduktidena, hiljem, umbes VIII sajandist, destillaatidena. Meditsiinis on kasutusel etüülalkohol e. etanool, teistel alkoholidel on tähtsus vaid toksikoloogias.

Etanooli on meditsiinis kasutatud peamiselt valuvaigistina ja üldanesteetikumina, hiljem ka mikroobidevastase ainenä. Praegusajal on alkohol tõhusamate ainete poolt peaaegu välja tõrjutud ja kasutusel vaid paikselt või lahustusvahendina, olmes aga on laialdaselt kasutusel. Alkoholi kuritarvitamine ning

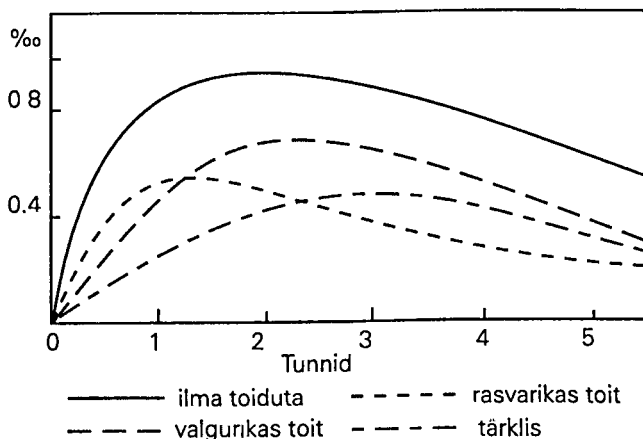
alkoholitoksikomaania on tänapäeval vägagi aktuaalseks sotsiaalseks probleemiks kogu maailmas

Etanool e. etüülalkohol (*Ethanolum* s. *Spiritus aethylicus*),  $C_2H_5OH$ . Etanooli saadakse suhkrutest pärmseentes (*Saccharomyces cerevisiae*) või bakterites leiduvate ensüümide toimele alkoholkäärmise tulemusena:



Fermentatsioon lakkab, kui alkoholi kontsentratsioon keskkonnas ulatub 14. 16%-ni. Etanooli saadakse ka sunteetiliselt. Alkoholi tekib vähesel määral organismi ainevahetuses, seetõttu võib inimese veres leiduda normaalselt 0,002.. 0,004% alkoholi.

Farmakokineetika. Etanool imendub mõningal määral läbi limaskestade ja naha, aurudena imendub ka kopsudest. Suu kaudu sissevõtmisel imendub etanool peamiselt maost ja peensoolest. Imendumine maost sõltub mao täitumusest, tuhyast maost imendub etanool kuremini. Imendumiskurvus sõltub ka toidust, kõige enam takistavad etanooli imendumist maost limaained (tärkliis), vähemal määral rasvad ja valgud (joon. 4-3) Süsihappegaas soodustab etanooli imendumist. Lahjad alkoholilahused (alla 10%) imenduvad maost kiiremini kui kontsentreeritud. Peensoolest imendub etanool kuremini ja uhtlasemalt.



Joon. 4-3 Etanooli imendumine peensoolest erineva toidu korral. Ordinaadil on antud etanooli kontsentratsiooni dünaamika veres sama annuse manustamisel koos erinevate toitudega.

Pärast suu kaudu sissevõtmist saavutab etanooli kontsentratsioon veres maksimumi kuni 1,5 tunni jooksul. Etanool tungib kudedesse hästi ning jaotub

vastavalt koe veesisaldusele. Ta läbib kergesti nii hematoentsefaal- kui ka platsentaarbarjääri.

Üle 90% alkoholist oksüdeerub maksas süsihappegaasiks ja veeks. Oksüdatsiooni kiirus on individuaalselt erinev; keskmiselt oksüdeerib taiskasvanu organism tunnis 0,08...0,1 g etanooli kehakaalu 1 kg kohta (s.o 7...10 g tunnis). Oksüdatsioonil vabastab 1 g etanooli 7,1 kcal soojust. Etanool oksüdeerub kaheastmeliselt, esmalt ensüüm alkoholi dehidrogenaasi abil atseetaldehüüdiks (etanaaliks), mis metaboliseerub edasi aldehüüdi dehidrogenaasi toimel Krebsi tsükli lõpp-produktideni. Paralleelselt oksüdeerib etanooli ka maksa mikrosomaalne oksüdaaside süsteem, mis on indutseeritav.

Osa imendunud alkoholist eritub muutumatuult kopsude kaudu (5...7%) ja neerude kaudu (1...1,5%).

Farmakodünaamika. Etanool avaldab nii paikset kui ka resorptiivset toimet.

Paikselt dehüdreerib etanool koed ja denatureerib valgud. Sellega ta avaldab ärritavat toimet. Nahale manustamisel ta aurub nahalt, jahutades seda. Seejärel tekitab hüperemiat ja soojatunnet ning kipitust. Kui etanooli aurumist nahalt takistada, manustades teda kompressina, võib paikselt tekkida villiline põletik.

Suu ja keele limaskestast ärrituse tagajärjel vallanduvad mitmed reflektorsed reaktsioonid, hingamine süveneb, südametegevus kiireneb, näärmete sekretsioon suureneb jne.

Etanool avaldab bakteritsiidset toimet, mis oleneb nii valkude denatureerimisest kui ka etanooli võimest tungida mikroobirakku. See võime kontsentratsiooni suurenedes nõrgeneb. Kõige tugevamat bakteritsiidset toimet avaldab 70% etanool, edasisel etanooli kontsentratsiooni suurendamisel desinfitseeriv toime nõrgeneb, sest tekkinud pindmine albuminaat takistab alkoholi tungimist rakkudesse.

Resorptiivselt toimib etanool narkootiliselt, kutsudes närvisüsteemis esile alaneva pidurduse. Oma toimelt sarnaneb ta diütüületriga, toimides ilmselt sama mehhanismi kaudu. Etanoolanesteesia läbib samad uldanesteesia staadiumid mis eeteranesteesiaga. Erinevus on staadiumide kestuses. Etanool põhjustab tugeva ja kestva erutusstaadiumi, anesteesia saabub aga kontsentratsioonide korral, mis halvavad juba selja- ja piklikaju keskusi. Alkoholi analgeetiline toime on seejuures nõrgem kui eetri.

Alkoholijoove on sisuliselt analgeesia- ja erutusstaadium. Toime algul halvatkse kõigepealt ajukoore pidurdusfunktsioon. Vaheneb enesekriitika ja tähelepanuvõime ning halveneb reaktsiooni täpsus. Viimane avaldub eriti inimesele uudes situatsioonis. Harjunud tegevust võib ta seejuures sooritada rahuldavalt. Tekib oma võimete ülehindamine, eufooria, jutukus, lukumistung. Kannatab mõtlemise, kõne ja motiivatsiooni loogika. Erutus seisund on näiline, tingitud sisemise pidurduse pärssimisest.

Isikutel, kes on juba kogenud etanooli toimet, võib selles joobejärgus esineda ka lugset ettevaatlikkust, toonitatud viisakust jt. ülekorrektsiooni nähte. Mõnedel isikutel võib alkohol algusest peale pidurdada psüühilisi funktsioone ja tekitada unisust.

Toime tugevnedes mõtlemis- ja käitumisdefektid suvenevad, liikumisel ilmneb ataksia. Tugevas joobes on teadvus häiritud, esinevad tunduvad lukumishäired, tuikumine, kukkumine. Inimene võib oksendada. Valutundlikkus väheneb. Etanoolist põhjustatud sügavas anesteesis, mis vastab eeteranesteesia III staadiumile, on välja kujunenud tugev hingamisdepressioon ja ähvardav hingamishalvatus.

Etanooli anesteetiline laus on minimaalne: kirurgilist anesteasiat tekitavad kontsentratsioonid (0,4...0,5%) võivad olla juba surmavad (tabel 4-26). Tundlikkus etanooli suhtes varieerub individuaalselt väga suurtes piirides (vt. tabel 4-26), seega ei ole täpset vastavust tarvitatud etanooli hulga, organismi etanoolisisalduse ja kesknärvisüsteemi pärssimise ulatuse vahel. Ka ühel ja samal indiviidil taastuvad kesknärvisüsteemi funktsioonid mõnevõrra kõrgemate etanooli kontsentratsioonide juures, kui lülitsid välja (akuutne talumus).

Tabel 4-26

#### Etanooli toime sõltuvus tema kontsentratsioonist veres ja tarvitatud hulgast

Seisund	Vere etanooli- sisaldus %	Tarvitatud etanooli kogus (ml)
Joove puudub	kuni 0,01	
Kerge joove: eufooria, kõnelemistung, enesekriitika vähenemine	0,01.. 0,1	20.. 50
Keskmine joove: analgeesia, ataksia, enesekontrolli kaotamine	0,1...0,2	40.. 100
Raske joove: tugev ataksia, kukkumine, teadvusehäired	0,2...0,3	80...200
Eluohtlik joove: teadvuse kadu, täisnarkoos, ähvardav hingamiskeskuse halvatus	0,3...0,5	160.. 400

Etanool potentsseerib teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainete – uinutite, trankvillisaatorite, neuroleptikumide, valuvaigistite, uldanesteetikumide jt. – toimet.

Narkootilise toime kõrval mõjustab etanool ka teisi organismi funktsioone. Väikesed etanooliannused stimuleerivad hingamist reflektorselt, suuremad pärssivad hingamiskeskust otseselt. Etanool laendab perifeerseid veresoone, kutsudes esile soojatunde ja soodustades soojuse äraandmist. Sellega toimib etanool kui kehatemperatuuri alandav aine, eriti palaviku korral.

Südametegevust mõjustab etanool vähe. Väikeste annuste toimel südame-

tegevus kiireneb reflektorselt ja arteriaalne rõhk tõuseb. Etanooli toimel ahenevad kõhuõõne veresooned, mis samuti soodustab mõningast arteriaalse rõhu tõusu. Ahenevad aga ka südame pargarterid. Maosekretsioon suureneb etanooli väikeste annuste toimel reflektorselt. Lisandub ka otsene toime mao limaskestasse. etanool vabastab histamiini. Kui alkoholi kontsentratsioon maos on üle 10%, pärsib ta sekretsiooni ja vahendab maonõre seedefunktsiooni. Kontsentratsioonis üle 35...40% denatureerib alkohol seedesüüme. Etanoolil on teatav diureetiline toime, mis põhineb osalt antidiureetilise hormooni sekretsiooni pärssimisel, peamiselt on see aga tingitud koos alkoholiga tarvitatud veest.

**Toksilisus.** Ägeda alkoholimürgistuse korral on soporoosne või komatoosne seisund. Nahk on kahvatu, niiske. Hingamine on aeglane, pulss kiire, kehatemperatuur langenud. Küllaltki sageli esineb oksendamine, mis on tingitud mao limaskestast ärritusest ja vestibulaaraparaadi sensibilisatsioonist. Võib kaasneda oksemasside aspiratsioon. Väljahingatavas õhus on tugev alkoholilõhn.

Ägeda mürgistuse raviks tehakse maoloputus. Hingamise stimuleerimiseks antakse psühhostimulaatoreid. amfetamini või kofeiini. Alkoholi metabolismi soodustamiseks maksas soovitatakse süstida insulini koos glükoosiga veeni.

Alkohoolne kooma kestab ilma ravita olenevalt annusest 8 - 10 tundi. Võib komplitseeruda hüpostaatilise või aspiratsioonipneumooniaga.

Krooniline alkoholimürgistus avaldub alkoholismi e alkoholitoksikomaaniana. Seda iseloomustavad kõik ravimsõltumuse komponendid psüühiline sõltumus, tugev alkoholi tarvitamise tung. Füüsiline sõltumus avaldub abstinentsi- e. pohmelusnähtude tekkimises. Tolerantsus alkoholile esialgu suureneb, mis väljendub kangemate markide eelistamises ja talumises; hiljem tolerantsus väheneb ja isik jääb purju juba väikestest alkoholiannustest. Etanoolile talumus on tingitud mikrosomaalsete ensüümide induktioonist, selle vähenemine aga maksakahjustuse kujunemisest kroonilise mürgistuse toimel. Kroonilise alkoholismiga kaasneb ka isiksuse muutus ja psüühika degradeerumine. Haigel on ebapüsiv meeleolu, ilmnevad ärritatus, unehäired. Enesekontroll nõrgeneb, kaob häbi ja kohusetunne. Pikapeale nõrgenevad mälu, tähelepanu, vaimne ja füüsiline töövõime. Hiljem lisanduvad alkohoolsed psüühosid, neuriidid ja polüneuriidid.

Alkoholismiga kaasneb rida raskeid somaatilisi nähte: südamelihase rasvääraastus, krooniline gastriit, enterokoliit ja maksatsirroos. Viimast on alkohoolikutel ligi kaheksa korda sagedamini kui mittealkohoolikutel. Seedeprotsessi häirimine põhjustab polüavitamiinosa.

Kroonilise alkoholismi ravi on raske. Kõige raskem on hage psüühika muutmine ja negatiivse hoiaku kujundamine alkoholi suhtes. Selleks on psühhoterapia ja hüpnootsi kõrval kasutusel ka alkoholi metabolismi inhibitorid disulfiraam (tetraetüüluraamidisulfiid, antabus, teturaam) ja tsüamiid. Need ained pärsivad aldehüüdi dehidrogenaasi ja põhjustavad atseetaldehüüdi kuhjumist organismis. Alkoholi tarvitamine teturaami foonil põhjustab ebameeldivaid reaktsioone: stenokardilisi valusid, hirmutunnet, pööratust, iiveldust, oksendamist, nahaveresoonte laienemist, kuumatunnet näos, hüpotooniat, ortostaatilist kollapsit.

Seda ravi saab teha ainult arsti kontrolli all. Negatiivsete elamuste kordumine pärast alkoholi sissevõtmist kujundab pikapeale haigel eitava hoiaku selle aine suhtes. Samal otstarbel kasutati varem okserefleksi tekitamist apomorfiiniga.

Terapeutiline kasutamine. Etanooli on püütud rakendada üldanesteetikumina ja uinutina, kuid kestva erutusjärgu ja kitsa anesteetilise lause tõttu on sellest näidustusest loobutud.

Väikestes annustes kasutatakse etanooli peamiselt kui isutõstvat vahendit jookidena. Etanooli võib kasutada ka kui antipüreetikumi või ergeetilist vahendit, kui ei ole võimalik korrigeerida energiakadu teiste ainetega. Rohkem kasutatakse etanooli paikselt ärritava vahendina, tavaliselt koos teiste ärritavate ainetega (saltsüül-, sipelga- või kampripiiritusena).

70% etanooli kasutatakse nahapinna või instrumentide desinfitseerimiseks.

Metanool e. metüülalkohol (*Methanolum* s *Spiritus methylicus*),  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Metanooli terapeutiliselt ei rakendata, küll aga kasutatakse seda lahustina tehnikas. Omab vaid toksikoloogilist tähtsust.

Metanooli narvinarkoosi tekitav toime on sarnane etanooli toimega, kuid sellest nõrgem. Erutus- ja joobejärgule järgneb varsti narkootiline staadium, mis läheb kergesti üle komatoosseks seisundiks.

Metanool tungib kergesti rakkudesse, kus ta lammutub metanaaliks ja metaanhappeks. Metanaal (formaldehüd) inhibeerib paljusid ensüüme, eriti heksokinaasi. Ta kahjustab nägemisnärvi ja silma võrkkesta rakke, põhjustades nende atroofiat ja pimedaksjäämist. Formaldehüd kahjustab ka kapillaare, suurendades nende permeaablust, mille tagajärjel tekib kollaps ja ajuturse. Kujuneb ka tugev atsidoos. Kirjeldatud nähud võivad tekkida juba 30..50 ml metanooli imendumisel.

Puskariolid. Alkohoolsete jookide valmistamisel tekib käärimisel peale etanooli ka kõrgemaid alkohole, mida nimetatakse puskariolideks. Need annavad puhastamata piiritusele e. puskarile halva maitse ja lõhna. Kõrgemad alkoholid (propüül-, butüül-, amüülalkohol) on tugevama narkoositekitava toimega ja suurema toksilisusega kui etanool. Puskariolid metaboliseeruvad organismis aeglasemalt ja nende toime on kestvam kui etüülalkoholi.

## 4.10. Analgeetikumid

Valu on haigele kõige raskemini talutav sümptom. Evolutsiooni käigus on see välja kujunenud kui organismi ähvardava ohu signaal, organismi säilimiseks on valu positiivne nähtus, sunnib organismi mobiliseerima kõiki kaitsejõude valu ja ähvardava ohu kõrvaldamiseks. Valul on aga ka negatiivne külg: ta võib omandada iseseisva patogeneetilise tähtsuse ja raskendada haiguse kulgu (müokardiinfarkt, neeru- ja sapikoolikud, traumad). Kirurgilistel operatsioonidel on valu takistavaks teguriks, samuti on valu haigele alati negatiivseid emotsioone tekitav, subjektiivselt raskesti talutav seisund. Seetõttu on arsti otseseks kohustuseks (pärast diagnoosi püstitamist) vaigistada haigel valu.

Valu põhjustab iga ärritus, mis on võimeline kahjustama kudesid. meh-aaniline, keemiline, termiline, elektriline, põletikuline jne. Valuaistingu tekkes peetakse olulisteks kahjustava teguri toimel kudedest vabanevaid aineid (hista-miini, serotoniini, substants P-d, bradükiniini ning teisi kinine ja prostanoidi). Impulss kantakse notsitseptoritelt (uni- ja polumodaalsed) mööda aferentseid närvikiude seljaaju, kus esimene neuron asub sensoorses spinaalses ganglionis, ja sealt ülenevas suunas kas otse mööda spetsiifilisi valuteid või läbides seljaaju hall-ainet ja retikulaarformatsiooni, polüsünaptilist teed pidi talamuse lateraalsetesse tuumadesse ja sealt ajukoore sensoorsetesse aladesse, samuti hüpotalamusse.

Mediaatoriteks selles nn. notsitseptiivses süsteemis on histamiin, substants P, katehoolamiinid, somatostatiin, GABA jt ained. Selle kõrval funktsioneerib teine, nn. antinotsitseptiivne süsteem, mille füsioloogiline roll seisneb valutunde moduleerimises ja valuläve kujundamises ning mis pidurdab valuimpulsside pääsu ajukoore sensoorsetesse aladesse. Supraskinaalsesse antinotsitseptiivsesse süsteemi kuulub keskaju *substantia grisea centralis*, piklikaju *nucleus raphe magnus*, retikulaarformatsiooni tuumad *nuclei reticulares magnocellulares, gigantocellulares, paragigantocellulares et laterales, locus coeruleus* jt. See süs-teem teostab alanevat pidurdust valuimpulssi ülekandvates sünaptsides ka selja-aju *substantia gelatinosa* tasemel. Antinotsitseptiivses süsteemis on mediaatori-tena olulised serotoniin ja eriti peptiidstruktuuriga ained – endopioiidid (enkefa-liinid, endorfiinid jt). Viimased toimivad opioidireseptorites mediaatorina. Enkefaliinid, endorfiinid ja dünorfiin on  $\beta$ -lipoproteiini ( $\beta$ -LPA) fragmendid (tabel 4-27). Enkefaliinid, dünorfiin ja  $\beta$ -endorfiin on tugeva valuvaigistava toimega

Valu saab kõrvaldada, toimides valuaistingu formeerumise ükskõik millisesse lülises. Valu paikne kõrvaldamine tekkekohal või valuimpulsi ajju jõudmise takistamine juhttee halvamise tõttu toimub paiksete tuimastite e. lokaalanesteetikumide abil. Valu tsentraalne väljalülitamine koos aju üldise pidurdusega ja teadvuse väljalülitamisega toimub üldanesteetikumide abil. Need ained toimivad notsitseptiivsesse süsteemi

Valu saab kõrvaldada ka aktiveerides antinotsitseptiivset süsteemi analgeeti-kumide abil. Valuvaigistid e. analgeetikumid (antanalgeetikumid) on ained, mis oma resorptiivse toimega takistavad või nõrgendavad valu tajumist, mõjustamata teisi tundlikkuse liike ja teadvust. Olenevalt toimemehhanismist ja kõrvaltoimetest eristatakse narkootilisi ja mittenarkootilisi analgeetikume

#### 4.10.1. Narkootilised analgeetikumid

Sellesse rühma kuuluvad ained, mis oma tsentraalse toimega pärsivad valu, toksilistes annustes aga põhjustavad kesknärvisüsteemi üldise pidurduse. Nende ainete korduval kasutamisel kujuneb välja ravim sõltumus e. narkomaania

Narkootiliste analgeetikumide rühma moodustavad looduslikud oopiumi alkaloidid ja sunteetilised analgeetikumid

## Opioidretseptoreile toimivad endogeensed peptiidid

$\beta$ -lipoproteiin ( $\beta$ -LPH)	91 aminohapet ( $\beta$ -LPH 1-91)
Enkefaliinid (Met- ja Leu-enkefaliinid)	5 aminohapet ( $\beta$ -LPH 61-65) $\beta$ -endorfiin 1-5)
Dünorfiin	17 aminohapet ( $\beta$ -LPH 61-77) ( $\beta$ -endorfiin 1-17)
$\alpha$ -endorfiin	15 aminohapet ( $\beta$ -LPH 61-75) ( $\beta$ -endorfiin 1-15)
$\gamma$ -endorfiin	16 aminohapet ( $\beta$ -LPH 61-76) ( $\beta$ -endorfiin 1-16)
$\beta$ -endorfiin	31 aminohapet ( $\beta$ -LPH 61-91) ( $\beta$ -endorfiin 1-31)

 $\beta$ -endorfiin (inimese)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19  
 H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-  
 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31  
 -Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu-OH

## Looduslikud alkaloidid ja teised fenantreeni derivaadid

Unimaguna (*Papaver somniferum* L.) pümmahla valuvaigistav toime on tuntud aasttuhandeid Egiptuses kultiveeriti seda taime juba XXII dünastia ajal ja selle kasutamist mainitakse Ebersi papüüruses (aastal 2700 e.m.a.). Homerose aegadel kasvatati Kreekas magunat ning kasutati selle mahla (mekoneion) kõhukinnistina ja narkootilise vahendina India ürikutes nimetatakse magunat alates XIII sajandist e.m.a. Hiinas kasutati XVII sajandil oopiumit peamiselt düsenteeria raviks; samal ajal hakkas Hiinas levima ka oopiumi suitsetamine. Oopiumitinktuuri valmistas ja kasutas Paracelsus (XVI saj.) *laudanum*'i nimetuse all

Puhta alkaloidi, morfiini (morfiiumi) isoleeris oopiumist apteeker F. W. Sertürner 1803. 1806 a. Morfiini farmakoloogiat hakati uurima juba 1817. a., tema struktuur aga tehti kindlaks alles 1925. a. (J. M. Gulland ja R. Robinson) ning sünteesiti 1954. a.

**Oopium** (*Opium pulveratum*). Unimaguna valmimata kupardele tehtud sisselõigetest väljub pümmahl, mis kohe hangub ja mida nimetatakse oopiumiks. Ühest magunakuprast saadakse 0,2..0,5 g oopiumi.

Unimagunat kultiveeritakse alkaloidide saamiseks Türgis, Iraanis, Indias, Hiinas, Kesk-Aasias (Ida-Kasahstanis).

XX sajandi alguseni kasutati meditsiinis kas oopiumi ennast või selle preparaate; arstid soovitasid neid väga laialdaselt.

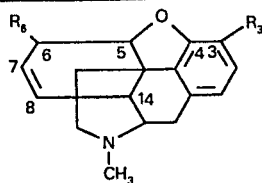
Oopiumist on isoleeritud tänapäeval üle 25 alkaloidi. Oopiumi alkaloidid kuuluvad kahte keemilisse rühma: fenantreeni derivaadid (morfiini 6...15%, kodeiini 0,5%, tebaïini 0,3% jt.) ning isokinoliini derivaadid (papaveriini 0,6.. 1%, narkotüni 0,6...1%, nartseiini 0,2. 5% jt.) Analgeetilist toimet avaldavad ainult fenantreeni derivaadid (morfiin, kodeiin, tebaïn). Isokinoliini derivaatidel on tsentraalne toime vähe väljendunud ja neid (papaveriini) kasutatakse spasmolüütikumidena

**Morfiin** (*Morphinum, Morphini hydrochloridum*). **Omnopoon** (*Omnoponium*) on oopiumis sisalduvate alkaloidide kloorvesinikhappe soolade segu, milles on 48 .50% morfiini. **Kodeiin** (*Codeinum, Codeini phosphas*) Morfiini või kodeiini molekuli üksikute radikaalide sissevõimisega on saadud rida poolsünteetilisi analgeetikume. Tähtsamad esindajad on toodud tabelis .

**Hüdromorfoon** (*Hydromorphonum*), **oksümorfoon** (*Oxymorphonum*), **buprenorfiin** (*Buprenorphinum*), **butorfanool** (*Butorphanolum*) (tabel 4-28). Kõik nimetatud preparaadid erinevad farmakokineetika ja farmakodünaamika poolest üksteisest suhteliselt vähe, erinevusi on annustamises (tabel 4-29). Eranditeks on heroïin (diatsetüülmorfiin), mida tugeva euforiseeriva ja ravimsõltumust tekitava toime tõttu meditsiinis ei kasutata, ning nalorfiin, naloksoon ja naltreksoon, mis toimivad morfiini jt. analgeetikumide retseptorite antagonistidena.

**Farmakokineetika.** Kõik preparaadid imenduvad nii enteraalse kui ka parenteraalse manustamise korral, kuid seedetraktist toimub imendumine aeglasemalt ja mittetäielikult (tabel 4-29) Mõnevõrra suurem on biosaadavus sublingvaalsel manustamisel. Tavaline manustamisviis on süstimine naha alla, preparaate võib

## Tähtsamad fenantreeni derivaadid



Nimetus	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	Muud iseärasused
Morfiin	-OH	-OH	
Kodeiin	-O-CH <sub>3</sub>	-OH	
Hüdmorfoon e. dilaudiid	-OH	=O	puudub kaksikside C <sub>7-8</sub>
Oksümorfoon	-OH	=O	puudub kaksikside C <sub>14</sub> -OH
Levorfanool	-OH	-H	
Levallorfaan	-OH	-H	
Hüdrokodoon	-O-CH <sub>3</sub>	=O	
Oksükodoon e tekodiin	-O-CH <sub>3</sub>	=O	
Etüülmorfiin e dioniin	-O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-OH	
Diatsetüülmorfiin e heroiin	-O-COCH <sub>3</sub>	-O-COCH <sub>3</sub>	
Nalorfiin	-OH	-OH	
Naloksoon	-OH	=O	
Naltreksoon	-OH	=O	
Buprenorfiin	-OH	-OCH <sub>3</sub>	
Butorfanool	-OH	-H	
Nalbüfiin	-OH	-OH	

manustada ka pärasoole kaudu. Hematoentsefaalbarjäär laseb morfiini suhteliselt halvasti läbi; seetõttu on morfiini kontsentratsioon ajus väiksem kui teistes kudedes. Vastsündinutel ei ole see barjäärifunktsioon veel välja kujunenud ja imikud on oopiumi alkaloidide suhtes tundlikumad. Heroiin, oksümorfoon, buprenorfiin, levorfanool läbivad oma hea lipiidlahustuvuse tõttu hematoentsefaalbarjääri kergesti, millest ongi tingitud suhteline tugevus. Platsentaarbarjäär laseb oopiumi

**Narkootiliste analgeetikumide toime suhteline tugevus,  
analgeetilised annused enteraalsel ja parenteraalsel manustamisel**

Narkootiline aine	Enteraalne brosaadavus % annusest	Annus (mg)		Plasma poolväärtusaeg t <sub>½</sub> tundides	Toime kestvus
		Suu kaudu	Lihasesse, naha alla		
Morfiinsulfaat	25	60	10-15	2	4-5
Metadoon	75-80	20	7,5-10	15-40	4-5
Oksümorfoon	25	6	1-1,5	2-6	4-6
Hudromorfoon	20	7,5	1-1,5	2-3	4-5
Oksukodoon	40-50	10-20	10-15		4-5
Meperidiin	25-35	300	75-100	3-4	3-5
Kodeiin	60	200	130	2-4	4-6
Pentasotsiin	25-50	180	30-60	4-5	4-6
Buprenorfiin	15	-	0,4	5	4-5
Fentanool	<10	-	0,1	3,5	1-2
Diatsetüülmorfiin	<20	60	3-5	0,5	4-5
Levorfanool	50	4	2	12-16	4-5
Hüdrokodoon	60	5-10	10-15	4	4-5

alkaloide jt fenantreeni derivaate kergesti läbi, samuti erituvad nad rinnapiimaga.

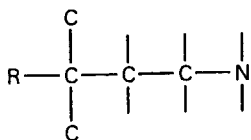
Fenantreeni derivaatide detoksikatsioon toimub maksas esterdamise teel glükuroonhappega. Tekkinud metaboliidid erituvad neerude kaudu kergesti. Ligi 10% manustatud morfiini annusest eritub muutumatul kujul, osa imendunud morfiinist eritub soolde, kus hüdrolüüsib või imendub tagasi Kodeiin ja sünteetilised analgeetikumid maksas osaliselt (10% ulatuses) demetüüluvad, andes vaheproduktina morfiini.

Toime kestus (4...6 tundi) oleneb preparaadist ja annusest (tabel 4-29).

Farmakodünaamika. Analgeetikumide peatoimeks on valu vägistamine. Valutunne nõrgeneb või kaob. Valulävi (s.o. ärrituse tugevus, mille korral haige talub ärritust valuna) väikeste morfiiniannuste korral alati ei muutu, kuid suureneb valu talumisvõime, sest kaob valuga seotud ebameeldiv elamus (valuemotsioon). Suuremate annuste korral kaob ka valuaisting ise ning veelgi suuremate annuste korral kaovad organismi vegetatiivsed reaktsioonid valule. Teiste aistingute vastuvõtt seejuures ei muutu.

Narkootilised analgeetikumid vaigistavad igasugust valu, kuid on tõhusamad kestva nürri valu korral ning vähem mõjusad terava valu puhul

Analgeetiliseks toimeks on oluline kindel keemiline struktuur, nn. analgesifoorne rühmitus.



kus R on aromaadne tuum Selline rühmitus, omades kindlat ruumilist konfiguratsiooni, reageerib närvisüsteemis kindlate opioidretseptoritega Eristatakse opioidretseptorite  $\mu$ - (müü-),  $\delta$ - (delta-),  $\kappa$ - (kappa-),  $\sigma$ - (sigma-),  $\epsilon$ - (epsilon-) jt alatüüpe. Nende retseptorite endogeenseteks ligandideks on peptiidstruktuuriga ained, nn. endopioiidid (enkefaliinid, endorfiinid jt) ning nad kuuluvad antinotsitseptiivsesse süsteemi (tabel 4-27, 4-30) Narkootilised analgeetikumid, olles retseptoritel endopioiidide agonistid, aktiveerivad sellega antinotsitseptiivset süsteemi ja takistavad valuimpulsside pääsu ajukoore sensoorsetesse aladesse

Halvneb valuimpulsi sünaptiline ülekande talamuse tuumadest emotsioonidega seotud hüpotalaamilistesse ja limbilistesse struktuuridesse, mille tagajärjel kaob nn. valuemotsioon. Seejärel kaob ülekande talamusest ajukoore sensoorsetesse aladesse (kaob valutaju) ja lõpuks hüpotalamuse vegetatiivsete funktsioonidega seotud tuumadesse, mis kaotab vegetatiivsed reaktsioonid valule

Morfiini valuvaigistavat toimet seostatakse peamiselt  $\mu$ - (müü-) retsepto-

Tabel 4-30

### Opioidretseptorid, mõned agonistid ja nende toime iseloomustus

Tüüp	Agonist	Toimed
$\mu_1$	$\beta$ -Endorfiin, morfiin, fentanüül	Hingamise pärssimine kõhukinnisus
$\mu_2$	$\beta$ -Endorfiin, morfiin, fentanüül	Eufooria, supraspinaalne analgeesia
$\kappa$	Dunorfiin, pentasotsiin, butorfanool, nalbufiin	Spinaalne analgeesia, sedatsioon, hüpothermia, mioos, kõhulahtisus
$\sigma$	Nalorfiin	Düsfooria, kõhukinnisus, hallutsinatsioonid
$\delta$	Met-enkefaliin, etorfiin, morfiin, fentanüül	Spinaalne analgeesia, silelihaste lõõgastus
$\epsilon$	$\beta$ -Endorfiin	

Opioidpeptiidide ja opioidanalgeetikumide toime võrdlus  $\mu$ -(müü-),  
 $\delta$ -(delta-) ja  $\kappa$ -(kappa-) retseptoritesse

	$\mu$ -(müü-) retseptor	$\delta$ -(delta-) retseptor	$\kappa$ -(kappa-) retseptor
	G-proteiin cAMP ↓ K <sup>+</sup> -kanal ↑ hyperpolarisatsioon		G-proteiin Ca <sup>++</sup> -kanal ↓ Erutatavus ↓
	Supraspinaalne analgeesia Hingamise pärssimine Sedatsioon Eufooria Sõltumus Mioos	Spinaalne analgeesia	Spinaalne analgeesia Hingamise depressioon Sedatsioon Dusfooria Psüühiline sõltumus
$\beta$ -endorfiin	agonist	agonist	agonist
met-enkefaliin	agonist	agonist	–
leu-enkefaliin	agonist	agonist	–
Morfiin	agonist	agonist	agonist
Buprenorfiin	partsiaalne agonist	–	–
Pentasotsiin	antagonist	agonist	agonist
Nalorfiin	antagonist	partsiaalne agonist	partsiaalne agonist
Naloksoon	antagonist	antagonist	antagonist

ritega. Seostumine teiste opioidretseptorialatüüpidega avaldub analgeetikumide kõrvaltoimetes (tabel 4-31).

Kõik analgeetikumid vähendavad valuvaigistavas annuses hingamiskeskuse tundlikkust vere süsinikdioksiidi suhtes. Seega väheneb hingamissagedus, -sügavus ning ventilatsiooni minutimaht. Hingamiskeskuse tundlikkuse nõrgenemine süsihappegaasi suhtes avaldub sageli Cheyne-Stokes'i tüüpi hingeldusena. Esmaajoones kannatab hingamise automaatne regulatsioon, tahtlik hingamine säilib nii kaua, kuni teadvus on alles. Teadvuse kadumisel hingamishäired süvenevad. Hingamist pärssiv toime süveneb proportsionaalselt analgeetikumiannuse suurendamisega. Letaalsete annuste kasutamise korral ongi surma otseseks põhjuseks hingamishalvatus. Hüpoventilatsioon põhjustab süsihappegaasi kuhjumist veres ja respiratoorse atsidoosi kujunemist.

Hingamist aitavad alal hoida refleksid hapnikuvaegusele veresoonte kemoretseptorilt. Seetõttu võib hapniku inhalatsioon sellises situatsioonis (vähendades hüpoksiat) kõrvaldada ka need refleksid ja kutsuda esile täieliku hingamisrõõruse.

Samaaegselt kopsuventilatsiooni vähenemisega nõrgenevad ka oksüdatiivsed protsessid kudedes ja organismi hapnikutarbimine. Väheneb ka soojusproduktioon ning kehatemperatuur võib langeda

Analgeetikumid avaldavad kõhvaigistavat toimet, pärssides kõhakeskust. Seejuures puudub parallelism valuvaigistava, hingamist pärssiva ja kõhavastase toime vahel. Kõhavastane toime avaldub tavaliselt analgeetilise väiksemate annuste korral. See vahe on eriti kodeiinil: kõhakeskust pärssiv annus on ligi kümme korda väiksem analgeetilise (vastavalt 15 ja 120 mg) Morfiinil ja etülmorfiinil on kõhvaigistav ja analgeetiline annus vastavalt 2 ja 10 mg

Fenatreenirea analgeetikumid stimuleerivad aju IV vatsakese põhjas olevaid kemoretseptoreid (nn *trigger*-tsooni), tekitades iiveldust ja reflektorselt oksendamist. Suurtes annustes või toime hilisemas järgus pärssib morfiin oksekeskust otseselt. Oksendamist vallandav toime on eriti morfiini poolsünteetilisel analoogil dopamiinomeetikumil apomorfiiinil.

Fenatreenirea analgeetikumid toimivad ergutavalt *n. oculomotorius*'e keskusse, mis avaldub pupilli ahenemises. Ülitähtsuse ergutus põhjustab bradükardiat. Morfiin soodustab ka adrenaliini vabanemist neerupealistest ja põhjustab seega hüperglükeemiat

Väljendunud on toime silelihaselundites paiknevatesse opioidretseptoritesse (tabel 4-32). Morfiin ja tema analoogid suurendavad soole, eriti aga soolesfinkterite toonust ja vähendavad peristaltikat. Aeglustub mao tuhenemine ja soole-

Tabel 4-32

### Morfiini tähtsamad tsentraalsed ja perifeersed toimed

Tsentraalne toime	Perifeerne toime
Sedatiivne	Veresoonte silelihastoonuse langus
Uinutav	Kuumustunne, pearinglus
Analgeetiline	Ortostaatiline kollaps
Kõhavastane	Seedekulgla sfinkterite toonuse suurenemine
Hingamise pärssumine	Kõhukinnisus
Kaitsereflekside pärssimine	Püloruse konstriksioon
Aktivatsiooni pärssimine	M.sphincter Oddi ja sapipõie toonuse tõus
Bradükardia	Kusepeetus (põie toonuse suurenemine ja ureeterite konstriksioon, sage urineerimine)
Emeetiline või (hiljem) antiemeetiline toime	Higistamine
Mioos	
Krambid	

passaaž, tekib kõhukinnisus Väheneb ka seedenäarmete sekretsioon. Suureneb sapiteede, eriti Oddi sfinkteri toonus ja sapi rõhk. Kusepõie toonus suureneb. Selline toime kestab kuni 24 tundi.

Oopiumi alkaloidide üks ebasoovitavaid kõrvaltoimeid on euforiseeriv toime. See on eri preparaatidel erineva intensiivsusega, aga omane siiski kõikidele looduslikele alkaloididele ja sünteetilistele ühenditele. Kõige tugevam euforiseeriv toime on herooinil ja morfiinil, mõnevõrra nõrgem sünteetilistel preparaatidel. Euforiseeriv toime on esmakordsel preparaadi manustamisel tavaliselt kasvaevvalt või üldse mitte täheldatav, korduval manustamisel aga tugevneb järjest. Negatiivsed emotsioonid (hirm, ärevus, nukrus jm.) vähenevad, enesetunne paraneb, saabub füüsiline ja psüühiline rahunemine, tekib muretus ja kergustunne. Selline toime tekitab tahtmist preparaati uuesti kasutada, mille tagajärjel tekib esialgu psüühiline, peatselt füüsiline ravimsõltumus – raskekujuline narkomaania.

### Sünteetilised narkootilised analgeetikumid

Fenantreeni derivaatidel on rohkesti kõrvaltoimeid, mis piiravad nende kasutamist. Et saada väiksemate kõrvaltoimetega analgeetikume ja vabaneda vajadusest kultiveerida unimagunat, on loodud mittefenantreeni struktuuriga sünteetilisi analgeetikume.

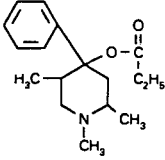
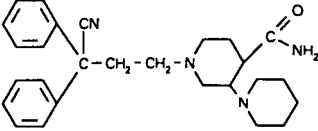
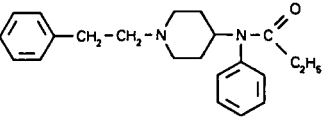
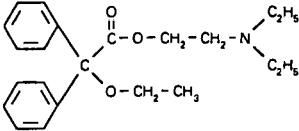
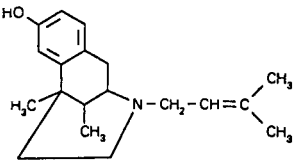
Nende sünteesimisel on lähtutud analgeetiliseks toimeks vajalikust struktuurist, kuid loobutud fenantreenituumast Hiljem modifitseeriti ka analgesifoorne rühmitus Põhistruktuuri järgi võib eristada järgmisi sünteetiliste analgeetikumide rühmi (tabel 4-33).

1. Fenuülpiperidiini derivaadid – trimeperidiin e. promedool (*Trimeperidini hydrochloridum*).
2. Dipiperidiini derivaadid – piritramiid (*Piritramidum*).
3. Anilinpiperidiini derivaadid – fentanüül (*Phentanylum*).
4. Difenuülaadikhappe derivaadid – estotsiin (*Aesthocini hydrochloridum*).
5. Muud – pentasotsiin (*Pentazocinum*).

Farmakokineetika. Farmakokineetika poolest need preparaadid morfiinist oluliselt ei erine. Nad imenduvad suukaudse manustamise korral halvasti, parenteraalse korral hästi ja kiiresti. Erinevus on toime kestuses, mis on morfiini omast mõnevõrra lühem (kestab 2...4 tundi). Eriti lühike on fentanüüli toimeaeg, mis kestab pärast veeni süstimist 40 ..60 minutit (tabel 4-29).

Farmakodünaamika. Oma toimelt sarnanevad sünteetilised analgeetikumid morfiiniga. Valuvaigistav toime on neil võrdne või morfiini omast nõrgem, v.a. fentanüülil. Olulisim erinevus on vähem ilmnevad ergutavat tüüpi kõrvaltoimed. Sünteetilised analgeetikumid praktiliselt ei põhjusta oksendamist, ei kutsu esile miiosi. Silelihaskonna toonust mõjustavad nõrgemalt, sest neil on kaasuv M-kolinoblokeeriv toime. Euforiseeriv toime on nõrgem kui morfiinil. Fentanüülil ületab valuvaigistav toime morfiini oma rohkem kui 100-kordselt, kuid ka pärssivad kõrvaltoimed on samavõrra tugevamad. Põhimõtteliselt sünteetilistel analgeetikumidel võrreldes morfiiniga olulisi eeliseid ei ole.

## Sünteetilised narkootilised valuvaigistid

Nimetus	Struktuurivalem
Trimeperidiin (promedool)	
Pintramiid (dipidolor)	
Fentanüül	
Estotsiin (dimenoksadool)	
Pentasotsiin	

Kõigil narkootilistel analgeetikumidel on ühised antagonistid nalorfium, naloksoon, naltreksoon, mis kõrvaldavad nii looduslike kui ka sünteetiliste analgeetikumide valuvaigistava toime ja kõrvaltoimed (tabel 4-34) Kõik analgeetikumid asendavad üksteist morfinismi abstinentsinahtude kõrvaldamisel, mis viitab ühisele retseptorile ja ühesugusele toimemehhanismile.

Toksilisus. Narkootilised analgeetikumid on suhteliselt toksilised ained, mis kuuluvad kui narkootikumid eriarvestuse alla ja mida määrab ainult arst. Põhitoimed on toodud tabelis 4-34.

Ägeda mürgistuse korral esineb tugev kesknärvisüsteemi pidurdus

## Morfiiini, pentasotsiini ja naloksooni toime võrdlus

Toime	Morfiiin (agonist)	Pentasotsiin (partsiaalne agonist)	Naloksoon (antagonist)
Annus	10 mg	50 mg	0,5 mg
Analgeesia	tugev	nõrk	puudub
Harjumus	kiire	nõrk	puudub
Sõltumus	sage, kiire	harva	puudub
Eufooria/dusfooria	eufooria	sage dusfooria	puudub
Hingamine	pärssimine	nõrk pärssimine	stimulatsioon
Kõhukinnisus	sage, tavaline	harva	puudub
liveldus, oksendamise	sageli	harva	puudub
Vereringe	bradükardia, hüpotensioon	tahhükardia, hüpotensioon	hüpertensioon
Toime morfinismi korral	asendab	harva tekivad ärajäämanahud	reeglina ärajäämanahud

komatoosne seisund tugeva hingamisdepressiooni ja atsidoosiga. Pupillid on kitsad. Arteriaalne rõhk langeb suhteliselt vähe, diurees väheneb. Võotlihased lõõgastuvad, spinaalrefleksid on esialgu säilinud. Eluohulik on hingamiskeskuse halvatus.

Ägeda mürgistuse ravimisel kasutatakse peale tavaliste abinõude (maoloputus, kunstlik hingamine jne.) ka spetsiifilisi narkootiliste analgeetikumide antagonistide: nalorfiini, naloksooni või naltreksooni. Neil on väikestes annustes morfiini omaga sarnane, kuid palju nõrgem toime, afiinsus opioidretseptoritele on neil aga suurem. Manustatuna morfiini või teiste narkootiliste analgeetikumide foonil, tõrjuvad nad konkureeriva antagonismi alusel morfiini retseptoritelt välja ning kõrvaldavad kõik selle toimenähud (tabel 4-32). See efekt on aga lühema kestusega kui morfiini toime, nii et antagonistit tuleb manustada korduvalt. Nalorfiin, naltreksoon jt. konkureerivad opioidretseptoritel ka bioloogiliste peptiididega – endorfiinidega ja enkefaliinidega, tõrjudes need välja

Hingamiskeskuse stimuleerimisel analeptikumidega tuleb silmas pidada, et morfiin suurendab organismi krambivalmidust ja vähendab krambianaleptikumide krambiannust. Manustada tuleb seega krambitoimeta analeptikume.

Kõik narkootilise toimega analgeetikumid, eriti herooin ja morfiin, kutsuvad korduval kasutamisel esile ravimsõltumuse – morfinismi (tabel 4-35).

Terapeutiline kasutamine. Peamine analgeetikumide kasutamishäädustus on

Ravimisõltumuse omapära erinevatel narkootikumidel

Preparaat	Psüühiline sõltumus	Füüsiline sõltumus	Tolerantsuse tõus	Isiksuse muutus	Antisotsiaalsed teod toime ajal	abstinentsi ajal
Oopium	+++	+++	+++	+++	-	+++
Morfiin ja analoogid	+++	+++	+++	+++	-	+++
Kodeiin	+	++	++	+++	-	++
Promedool	++	++	++	+++	-	++
Barbituraadid	+++	+++	+++	+++	++	+++
Kokaiin	+++	++	+	++	++	+++
Amfetamiin	+++	+++	++	++	+++	+++
Alkohol	+++	+++	++	+++	+++	++
India kanep (marhuana, hašiš)	++	+	+	+++	+++	++

valuvaigistamine Narkootilised analgeetikumid on võimelised kõrvaldama iga-sugust valu Nende kõrvaltoimete ja kullaltki suure toksilisuse tõttu kasutatakse neid aga ainult selliste valude korral, mida teiste vahenditega ei õnnestu kõrvaldada

Peamisteks näidustusteks on valuvaigistamine traumatoloogias, traumaatilise šoki profülaktikas ja ravis, operatsioonijärgselt, onkoloogias kasvajatest tingitud valude korral, tugevate valudega kulgevate seisundite (müokardinfarkti jt) puhul Nõrgemate valude korral eelistatakse mittenarkootilisi ja ka sunteetilisi narkootilisi analgeetikume, tugevamate korral morfiini või teisi fenantreeni derivaate Nende toimet võib pikendada farmakokineetilise potentsseerimise teel neuroleptikumidega (levomepromasiin, kloorprotikseen).

Analgeetikumide kasutamist tuleb ajaliselt piirata, et vältida ravimsõltumuse teket Erandiks on vaid terminaalised seisundid Sünnitusabris ei ole narkootiliste analgeetikumide kasutamine soovitatav, sest nad labivad hästi platsentaarbarjääri ja pärivad vastsündinu hirmamiskeskust

Lühi- ja tugevatoimeline analgeetikum fentanüül on anestezioloogias kasutusel neuroleptanalgeesia tegemisel Sel puhul kombineeritakse fentanüüli mõne tugevatoimelise neuroleptikumiga, tavaliselt droperidooliga Saadav analgeesia koos kesknärvisüsteemi tugeva rahustamisega ja neurolepsiaga on tavaliselt kullaldane lühikese operatsiooni tegemiseks ilma täiendava uldanesteesiata

Peale valuvaigistamise kasutatakse narkootilisi analgeetikume ka hingamise rahustamiseks hingamiskeskuse ülerutuse korral, mida tuleb ette kopsuõdeemi ja vasaku südamepoole puudulikkuse korral Kõha vaigistamiseks eelistatakse kodeiini ja etülmorfiini, mis toimivad valikulisemalt, harvem kasutatakse selleks morfiini

Peristaltikat vähendavat toimet rakendatakse kurnava kõhulahtisuse korral Kõhukinnistamiseks on otstarbekas kasutada omnopooni selles leiduva spasmo-lüütilise toimega alkaloidi papaveriini tõttu

## Sõltumus narkootilistest analgeetikumidest e. morfinism

Kõik narkootilised analgeetikumid, olenemata päritolust ja keemilisest struktuurist, tekitavad korduval tarvitamisel ravimsõltumuse. Kõige kergemini ja kiiremini kujuneb ravimsõltumus heroïnist ja morfiinist, aeglasemalt sunteetilistest analgeetikumidest ja kodeïnist.

Sõltumus kujuneb eriti kiiresti isikutel, kellel analgeetikumid kutsuvad esile eufooria juba esimeste manustamiste korral. Morfinismi võivad soodustada meditsiinitöötajad, kes liiga kergekäeliselt või kestvalt ordineerivad narkootilisi analgeetikume.

Morfinismi korral on kõik ravimsõltumust iseloomustavad nähud tugevasti väljendunud Esineb äärmiselt tugev psüühiline sõltumus – tung preparaati hankida ja kasutada, samuti füüsiline sõltumus – tugevasti väljendunud abstinentsinähud, tolerantsuse suurenemine, mille tõttu abstinentsinähtude kõrvaldamiseks on vaja annuseid pidevalt suurendada, ning väga tugev isiksuse muutus

Füüsiline sõltumus kujuneb küllaltki kiiresti. Narkootikumi toime möödumisel või selle ärajätmisel ilmuvad tüüpilised psüühilised ja somaatilised võõrutusnähud. Haige on äärmiselt erutatud, oigab, karjub, püüab iga hinna eest saada preparaati või selle puudumisel midagi, mis seda asendaks. Kaasnevad vegetatiivsed nähud: oksendamine, kõhulahtisus, profuusne higistamine, nõrkus, arteriaalse rõhu langus ja kollaps. Morfiini või mõne teise narkootilise analgeetikumi manustamine kõrvaldab kõik need nähud. Tugevate võõrutusnähtude tõttu muutub narkootikumi kasutamise põhjendus. Kui narkomaan kasutab esialgu preparaati vaid eufooria saavutamiseks, siis hiljem peamiselt abstinentsinähtude kõrvaldamiseks. Ta elab alalise abstinentsinähtude kartuse all. Talumuse teke e tolerantsuse suurenemine raskendab narkomaani olukorda veelgi. Ta vajab järjest suuremal hulgal narkootikumi. Ta huvidering kitseneb ja piirdub vaid narkootikumi hankimisega seotud probleemidega. Füüsiline jõud ja töövõime vähenevad, tekivad unehäired. Isupuudus ja krooniline kõhukinnisus põhjustavad tugevat kahheksiat. Organismi üldine resistentsus nakkuste suhtes väheneb. Süstimis-kohtadele tekivad raskesti paranevad kroonilised haavandid ja abstsessid, viimastel aastatel on narkootiliste analgeetikumide süstimise tagajärjel järsult suurenenud nakatumine AIDS-i.

Narkomaani surma põhjuseks on tavaliselt mõni interkurrentne haigus tugeva kahheksia foonil või sepsis.

Morfini ravi on väga raske ja tänapäeval lõplikult lahendamata. Ravitakse ka kinnistes raviasutustes ja ravi seisneb peamiselt abstinentsinähtude kupeerimises, võõrutamises ja haige rehabiliteerimises. Pikaajalisele ravile vaatamata on retsidiivid äärmiselt sagedased, tervenenuid on vaid mõni protsent ravitute uldarvust.

Kõikidest narkomaaniatest on narkootiliste analgeetikumide põhjustatud narkomaania kõige raskema kuluga ja kõige raskemini ravitav.

#### 4.10.2. Mittenarkootilised analgeetikumid

Mittenarkootiliste analgeetikumide rühma moodustavad mitmesuguse keemilise struktuuriga ained, mis avaldavad valuvaigistavat (analgeetilist), põletikuvastast (antiflogistilist) ja palavikku alandavat (antipüreetilist) toimet. Nende toime-mehhanism erineb narkootiliste analgeetikumide omast; nad tavaliselt ei kutsu esile eufooriat ega põhjusta füüsilist sõltumust. Nad ei põhjusta suurtes annustes kesknärvisüsteemi üldist pidurdust – narkoosi.

Paju (*Salix alba L.*) koort hakati palavikku alandava vahendina kasutama XIX sajandi algusaastail. L. Piria sai 1838. a. pajukoorest puhast salitsüülhapet, kuid seda ei saanud antipüreetikumina kasutada. Alles 1875. a. soovitas C. E. Buss kasutada naatriumsalitsülaati palavikku alandava ainena. Hiljem hakati seda kasutama reumaatilise põletiku ravis. Kõige kasutatavam salitsüülhappe ester: atsetüülsalitsüülhape e. aspiriin (salitsüülhappe kunagise nimetuse *Acidum spiricum* järgi) – sünteesiti küll juba 1859. a., kuid ta farmakoloogilist toimet kirjeldas H. Dreser alles nelikümmend aastat hiljem. Sestsaadik muutus

atsetüülsalitsüülhape kui suhteliselt mõjus ja vähetoksiline valuvaigistav, põletikuvastane ja palavikku alandav ravim väga populaarseks ja on seda ka tänapäeval. Pürasolooni derivaatidest sünteesiti antipüriin e. fenasoon 1884. a.

Kõikide nende preparaate esimeseks kasutamisaädustuseks oli palavikku alandav toime, alles hiljem lisandus valuvaigistav ja põletikuvastane (eriti just antireumaatiline) toime. Nende ainete (peamiselt salitsüülhappe derivaatide) põletikuvastase ja valuvaigistava toime mehhanism selgitati alles paarkümmend aastat tagasi. Olulise panuse andis siin tähelepanek, et salitsülaadid ja indometasiin blokeerivad prostaglandiinide sünteesi kudedes.

Keemiliselt eristatakse fenüülkarboksüülhapete, pürasolooni, paraaminofenooli, indooli jt derivaate. Üldse on käesolevaks ajaks uuritud üle 70 keemilise rühma esindajaid. Kõikide mittenarkootiliste analgeetikumide toimed on põhi-joontes sarnased. Ühesugused on ka nende kasutamisaädustused.

1. Fenüülkarboksüülhapete derivaadid. Salitsüülhape (*Acidum salicylicum*) e. orto-oksübensoehape esineb looduses pajukooses, toodetakse sünteetiliselt. Salitsüülhapet ennast analgeetikumina ei kasutata; ta on kasutusel dermatoloogias kui keratolüütiline vahend. Analgeetikumidena kasutatakse salitsüülhappe sooli, estreid ja amiidi. Naatriumsalitsülaad (*Natrii salicylas*), atsetüülsalitsüülhape e. aspiriin (*Acidum acetylsalicylicum*), salitsüülamiid (*Salicylamidum*), diflunisaal (*Diflunisalum*)

Mefenaamhape (*Acidum mephenamicum*) on antranoülhappe derivaat, samuti flufenaamhape (*Acidum flufenamicum*), tolfenaamhape (*Acidum tolfenamicum*).

Ibuprofeen (*Ibuproenum*) ja ketoprofeen (*Ketoprofenum*) on fenüülpropioonhappe derivaadid.

Diklofenaak-naatrium e. voltareen (*Diclofenac-natrium s. Voltaren*) on fenüüläädikhappe derivaat.

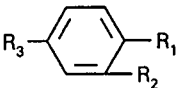
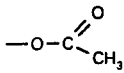
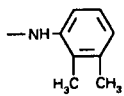
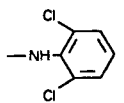
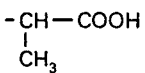
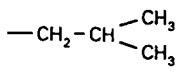
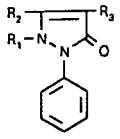
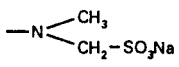

Pürasolooni derivaadid. Kasutatavamad preparaadid on fenasoon e. antipüriin (*Phenazonum*), metamisool e. analgiin (*Metamizolum*), fenüülbutasoon e. butadioon (*Phenylbutazonum*).

Paraaminofenooli derivaadid. Paratsetamool (*Paracetamolum*).

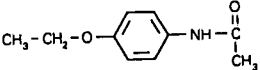
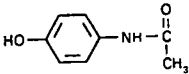
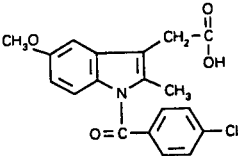
Indooli derivaadid, indometasiin (*Indomethacinum*), atsetmetasiin (*Acemetacinum*) (tabel 4-36).

Farmakokineetika. Naatriumsalitsülaad imendub maost kiiresti, kuid vabaneva salitsüülhappe tõttu võib ta ärritada ja kahjustada mao limaskesta. Kontsentratsiooni maksimum veres saabub 1...2 tunni möödudes. Eritumine toimub neerude kaudu; ligi 50% annusest eritub 24 tunni jooksul. Maoärrituse vähendamiseks kombineeritakse naatriumsalitsülaati sageli leelistega, kuigi viimased aeglustavad naatriumsalitsülaadi imendumist ja kiirendavad tema eritumist neerude kaudu. Atsetüülsalitsüülhape imendub maost aeglasemalt; plasmas ta osaliselt hüdrolyüsub, vabastades salitsüülhappe. Pürasolooni, paraaminofenooli ja indooli derivaadid imenduvad samuti hästi ja kiiresti seedetraktist, tekitades maksimaalse kontsentratsiooni 1. 2 tunni pärast. Nende biotransformatsioon

## Mittenarkoetilised valuvaigistid

Nimetus	Struktuurvalem		
Fenüülkarboksüülhapete derivaadid			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Naatriumsalitsülaat	-COONa	-OH	-H
Atsetüülsalitsüülhape	-COOH		-H
Salitsüülamid	-CONH <sub>2</sub>	-OH	-H
Mefenaamhape	-COOH		-H
Diklofenaaknaatrium	-CH <sub>2</sub> -COONa		-H
Ibuprofeen		-H	
Purasolooni derivaadid			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Fenasoon (antipüriin)	H <sub>3</sub> C-	H <sub>3</sub> C-	-H
Metamisool (analgin)	H <sub>3</sub> C-	H <sub>3</sub> C-	
Fenüülbutasoon (butadioon)		O=	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

toimub maksas (olenevalt preparaadist keskmiselt 10...30% annusest tunnis) Seega püsib analgeetikumi terapeutiline kontsentratsioon veres 5 kuni 6 tundi. Kõige aeglasemalt elimineerub fenüülbutasoon, mis korduval manustamisel võib

Nimetus	Struktuurvalem
Paraaminofenooli derivaadid	
Fenatsetiin	
Paratsetamool	
Indooli derivaadid	
Indometatsiin	

kumuleeruda. Aeglaselt elimineerub ka naprokseen ja piroksikaam. Suur osa uhenditest seotub oluliselt vereplasma albuminidega (tabel 4-37).

**Farmakodünaamika.** Mittenarkootilised analgeetikumid avaldavad valuvaigistavat, põletikuvastast ja palavikku alandavat toimet. Olenevalt kasutamisaegidustustest on üks nendest peatoime, ülejäänud kõrvaltoimed.

Valuvaigistav toime on nendel ainetel nõrgem kui morfiinil. Nad ei vaigista oluliselt traumaatilist valu, kuid on tõhusad põletikulisest protsessist tingitud valude, näiteks liigese-, lihase-, närvi- ja hambavalu korral. Mõningal määral avaldavad nad analgeetilist toimet ka silelihaste spasmiidiga seotud valude korral, nagu menstruaalsiooni- ja sünnitusvalud. Valuvaigistava toime mehhanism ei ole lõplikult selge, toime on kompleksne. Nende ainete analgeetiline toime, erinevalt narkootilistest analgeetikumidest, on eeskätt perifeerse lokaliseerimisega ja seotud ka põletikuvastase toimega.

Põletikulise protsessi aluseks on rida patoloogilisi muutusi

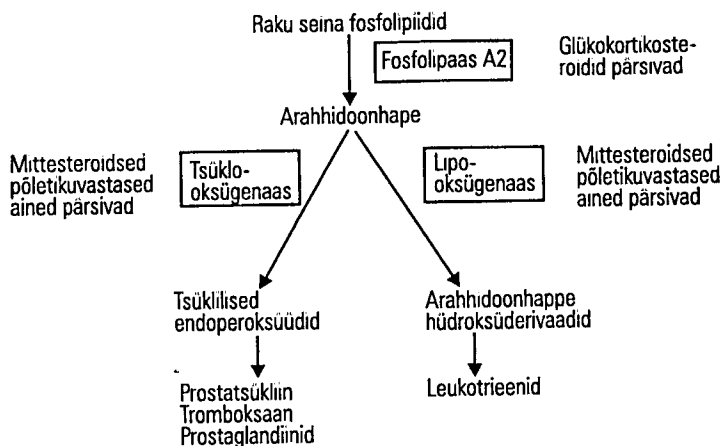
- Koekahjustus, toimub nn mitteinfektsioosse immuunsuse aktiveerumine, osalevad makrofaagid, polümorfonukleaarsed neutrofiilid, nuumrakud, basofiilid, trombotsüüdid jt.
- Verevarustuse suurenemine, kapillaaride permeaabluse suurenemine (endo-teelirakkude retraktsioon)
- Põletiku mediaatorite vabanemine: vasoaktiivsed aminid, hepariin, plasmakininid, peptiidid, prostaglandiinid, leukotrieenid.
- Koe vastus: erüteem, ödeem, palavik, hüperalgeesia, funktsioonihäire
- Leukotsüütide migratsioon, fagotsütoos.
- Fibrotsüütide (sidekoe) proliferatsioon jne.

Mittesteroidsete põletikuvastaste analgeetikumide biosaadavus, terapeutilised ja toksilised kontsentratsioonid

Preparaat	Biosaadavus enteraalset manustamisel %%	Plasma $t_{1/2}$ tundides	Seondumine plasma-valkudega %%	Terapeutiline kontsentratsioon $\mu\text{g/ml}$	Toksiline kontsentratsioon $\mu\text{g/ml}$	Ühekordne annus täiskasvanule grammides
Atsetüülsalitsüülhape	90–100	0,25	50–70	150–350	>200–350	0,5–3
Na-salitsülaat	100	3–6	50–70	150–350	>200–350	1–3
Fenüülbutasoon	80–100	60–70	95–98	50–150	>100	0,3–1
Ibuprofeen	80–100	2	99	10–20	>100	0,5–1,5
Ketoprofeen	100	3	99	2–4		0,05–0,2
Diklofenaak	30–80	2	99			0,05–0,1
Parasetamool	95–100	3		10–20	>150	0,5–1
Indometatsiin	98–100	2–6	90–99	0,3–3	>5	0,025–0,05
Naprokseen	90–100	14	99	50–80	>100	0,5–0,75
Pirotsikaam	100	25–30	99	0,1–0,2	>2	0,01–0,02

Mittenarkootilised analgeetikumid, eriti saltsüülhappe, pürasoolooni ja indooli derivaadid, vähendavad nii põletikulise protsessiga seotud valu kui ka teisi põletikunahte: eksudatsiooni, turset, fagotsütoosi ja sidekoe proliferatsiooni. Selline toime on eriti väljendunud mitteinfektsioossete põletikkude (reumaatilise polüartriidi, reumokardiidi, kroonilise polüartriidi jt.) puhul. Kroonilise põletikuvastase ravi korral on vajalik, et saltsülaadi kontsentratsioon vereplasmas oleks 200–350 µg/ml. Põletikuvastase toime mehhanism on kompleksne: nad vähendavad glükokortikoidide sidumist verevalkudega ja pidurdavad maksas nende metabolismi. Selle tagajärjel suureneb veres aktiivsete põletikuvastaste toimet omavate glükokortikosteroidide sisaldus. Ühtlasi stabiliseerivad analgeetikumid lüsoosomide membraane, vähendades aktiivsete hüdrolaaside, happelise fosfataasi, proteaaside jt. ensüümide vabanemist. Üheks analgeetikumide põletikuvastase toime mehhanismiks on ka hüaluronidaasi (hüaluronoglükosaminidaasi) aktiivsuse vähendamine, mille tõttu kapillaaride läbilaskvus põletikukoldes väheneb.

Keskseks valuvaigistava ja põletikuvastase toime mehhanismiks peetakse mittenarkootiliste analgeetikumide toimet nn. põletiku mediaatoritesse ja leukotrieenide moodustumisse (tabel 4-38). Analgeetikumid, eriti saltsülaadid, pärssivad põletikukoldes prostaglandiinide teket. Prostaglandiinid (PgE<sub>2</sub>, PgF<sub>2</sub> jt), mis osalevad valu, põletiku, hüpertermia tekkes, moodustuvad organismis arahhidoonhapest ensüümi tsüklooksügenaasi vahendusel. Ensüümi lipooksügenaasi toimel moodustuvad arahhidoonhapest leukotrieenid, mis osalevad



Joon. 4-4. Leukotrieenide ja prostaglandiinide biosünteesi skeem ja põletikuvastaste ainete toimemehhanism. Mittesteroidsed põletikuvastased ained pärssivad tsüklooksügenaasi ja lipooksügenaasi blokeerides eikosanoidide sünteesi ja nende osalemise põletiku protsessis.

## Signaali edastamise mehhanismid eikosanoidide rakumembraani retseptoritel

Mediaator	Membraanil		Intratsellulaarselt	
	Retseptor	Transduktor	Efektor	Teisene vahendaja
<b>Prostaglandiinid</b>				
PGD	DP	G-proteiin	adenülaadi tsüklaas	cAMP ↑
PGE <sub>1</sub>	EP <sub>1</sub>	G-proteiin	fosfolipaas C	IP <sub>3</sub> /DG
PGE <sub>2</sub>	EP <sub>2</sub>	G-proteiin	adenülaadi tsüklaas	cAMP ↑
PGE <sub>3</sub>	EP <sub>3</sub>	G-proteiin	fosfolipaas C	IP <sub>3</sub> /DG
			adenülaadi tsüklaas	cAMP ↑
PGF	FP	G-proteiin	fosfolipaas C	IP <sub>3</sub> /DG
PGI	IP	G-proteiin	adenülaadi tsüklaas	cAMP ↑
<b>Tromboksaanid</b>				
TXA	TP	G-proteiin	fosfolipaas C	IP <sub>3</sub> /DG
<b>Leukotrieenid</b>				
LTB <sub>4</sub>	LTB <sub>4</sub>	G-proteiin	fosfolipaas C	IP <sub>3</sub> /DG
LTD <sub>4</sub>	LTD <sub>4</sub>	G-proteiin	fosfolipaas C	IP <sub>3</sub> /DG

Märkus: cAMP = tsükliline adenosinmonofosfaat,

IP<sub>3</sub> = Inositol-1,4,5-trifosfaat,

DG = diatsüülgütserool

samuti põletikuprotsessis. Mittenarkootilised analgeetikumid inhibeerivad neid mõlemaid ensüüme (joon 4-4). Analgeetikumi toime iseärasused sõltuvad suuresti sellest, kumba ensüümi ta põhiliselt inhibeerib. Nad pärsvivad samuti histamiini, serotoniini, bradükiniini jt. aktiivsete ainete moodustumist ja/või nende reageerimist retseptortega. Salitsülaadid pärsvivad ka histidiini dekarboksülaasi aktiivsust. See kõik nõrgendab põletikulist reaktsiooni ja vähendab valuärritust põletikukoldes. Valuvaigistavalt mõjub ka turse vähenemine, eriti kolletes, mis on ümbritsetud tihedama koega: hambapulv, ajukelmed, liigesekapslid, liigesetuped jne.

Kolmandaks mittenarkootiliste analgeetikumide toimeks on palavikku alandav e antipüreetiline toime. See efekt avaldub üksnes kõrgeenenud kehatemperatuuri korral. Normaalselt on organismis tasakaal soojuste produktsiooni ja

soojuse äraandmise vahel. Palaviku korral on see tasakaal häiritud. Üheks termoregulatsiooni häirivaks teguriks peetakse prostaglandiinide  $E_2$  ja  $F_{2\alpha}$  toimet termoregulatsioonikeskusele. Prostaglandiinide sünteesi pärssimine kõrvaldab tasakaaluhäire ja normaliseerib kehatemperatuuri. Mittenarkootilised analgeetikumid, eriti salitsülaadid, suurendavad soojust äraandmist, laiendades nahaveresoone ja soodustades higieritust. See toime on tsentraalne, üle hüpotalaamilise termoregulatsioonikeskuse.

Salitsülaadid vähendavad vere hüübimisvõimet, takistavad trombotiliste trombide teket, pärssides trombotsüütide agregatsiooni. Ka see toime on seotud prostaglandiinide aktiivsuse vähenemisega (vt. antiagregandid).

Erinevatel analgeetikumidel ei ole nimetatud toimed väljendunud ühesuguse intensiivsusega (tabel 4-40), kuid neid erinevusi saab kompenseerida annuse valikuga.

**Toksilisus.** Mittenarkootilised analgeetikumid on ühekordsel kasutamisel vähetoksilised. Pikaajalise ja kontrollimata kasutamise korral võivad nad põhjustada elundite (maks, neerud) küllaltki ohtlikke ja pöördumatuid kahjustusi. Kõik analgeetikumid võivad sensibiliseerida organismi ja põhjustada allergilisi reaktsioone, peamiselt lööbeid. Salitsülaadid ja eriti purasooloni derivaadid põhjustavad mao limaskestast ärritust, mukosaalbarjääri kahjustusi ning mao ja soole hemorraagiaid, gastriidi ja haavanditõve ägenemist, haavandite teket (tabel 4-39). Suurte annuste korral kahjustavad salitsülaadid sisekõrva (kohin kõrvus, raskemal juhul kurtus).

Purasooloni derivaadid, samuti ibuprofeen ja diklofenaak võivad kahjustada luuüdi, põhjustades leukopeeniat või isegi agranulotsütoosi. Seega tuleb nende ainete pikaajalise manustamise korral perioodiliselt kontrollida verepilti. Suurtes annustes põhjustavad need ained psühhoose, teadvusetust, koomat, krampe. Mürgistuse ravi on peamiselt sümptomaatiline.

Parasetamool, erinevalt teistest mittenarkootilistest analgeetikumidest, põhjustab eufooriat, mis korduval kasutamisel võib soodustada psüühilise sõltumuse teket. Tekitab ka methemoglobineemiat ja tsüanoosi. Eritudes neerude kaudu, kahjustavad paraaminofenooli derivaadid neerusid, tekitades interstitsiaalset nefriiti.

Indooli derivaadid võivad peale mao ärrituse ja düspeptiliste nähtude aktiveerumise põhjustada ka mööduvaid psühhoose.

Mittenarkootiliste analgeetikumide laialdane kasutamine ei ole tingitud mitte ainult preparaate terapeutilisest efektiivsusest ja võrdlemisi väikestest toksilisusest, vaid ka nende kuritarvitamisest. Tarvitajateks on peamiselt keskealised naised. Need preparaadid põhjustavad eeskätt psüühilist sõltumust. Sõltumuse teket soodustavad eriti fenatsetiin ja segudes esinevad teised komponendid: barbituraadid ja kodeiin.

**Terapeutiline kasutamine.** Mittenarkootilised analgeetikumid on oma kasutatavusest maailmas kindlalt esikohal. Eriti populaarne on atsetüülsalitsüülhape. Liigset kasutamist soodustab mitmete preparaatide retseptivaba müük.

**Mõned eikosanoidide poolt vahendatud efektid ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete toime**

Organ	Eikosanoid	Efekt	Mittesteroidsete analgeetikumide toime
Kesk-närvisüsteem	PGE	palaviku induktsioon valujuhtivuse soodustamine	palaviku alandamine valu pärssimine spinaalsel tasemel
Notsitseptor	PGI, PGE	valuretseptsioon	valu pärssimine põletiku koldes
Süda	PGE, PGF	positiivne inotroopne toime	möödukas pärssimine
Neerud	PGE, PGI	diureesi soodustamine neeru veresoonte laienemine	vee- ja elektrolüütide retensioon
Veresooned	PGE, PGI, PGF	vasodilatatsioon	antiflogistiline toime
Bronhid	PGE, PGI	bronhodilatatsioon	bronhide ahenemine
Sool	PGE, PGF, PGI	sooletoonus tõus	?
Emakas	PGE, PGF	kontraktsioon	lõõgastus, sünnitegevuse nõrgenemine
Maosekretsioon	PGE, PGI	happesekretsiooni vähenemine, lima- ja HCO <sub>3</sub> sekretsiooni suurenemine	erosioonide ja haavandite teke
Soolenäärmete sekretsioon	PGI, PGE, PGF	limasekretsioon	soolehaavandid
Veri	TXA, LTC, LTD	suurenenud trombotsüütide agregatsioon, soonte permeaabluse suurenemine	hüübimise vähenemine turse vähenemine

Neid preparaate (tabel 4-40) kasutatakse peamiselt valuvaigistitena mitte-traumaatiliste valude korral, nagu peavalu, hambavalu, lihase- ja närvivalu, lüüge-, menstruaatsiooni- ja muud valud, kas üksikult, omavahel või kofeiini ning uinutite väikeste annustega kombineeritult

Teine levinum näidustus on äge või krooniline põletik. Salitsulaate ja paljusid teisi preparaate kasutatakse reumaatilise kardüüdi ning polüartriidi ravis pikaajaliste kuuridena suhteliselt suurtes annustes, atsetüülsalitsüülhapet kuni 5 g, naatriumsalitsülaati 5. 10 g ööpäevas. Samuti kasutatakse neid mitte-reumaatiliste artritide mittespetsifilises ravis.

Palavikku alandav toime leiab viimasel ajal vähem kasutamist seoses seisu-

**Mittenarkootiliste analgeetikumide toime  
võrdlev intensiivsus ja toksilisus**

Preparaat	Toime			Suhteline toksilisus
	valuvaigistav	põletiku- vastane	palavikku alandav	
Natriumsalitsülaad	+	+++	+	+
Atsetüülsalitsüülhape	++	+++	++	±
Salitsülaadid	+	++	++	+
Mefenaamhape	++	++	+++	±
Ibuprofeen	++	+++	++	+++
Diklofenaak	++++	++++	+++	++
Metamisool	++++	+++	+++	+++
Fenüülbutasoon	+++	+++	+++	++++
Paratsetamool	+++	-	+++	+++
Indometatsiin	+++	++++	+++	++++

Märkus. ++++ väga tugev, +++ tugev; ++ mõõdukas, + nõrk; - puudub.

kohaga, et mõõdukas palavikureaktsioon on organismi kaitse reaktsioonina nakuste ravis kasulik. Liiga kõrget organismile kurnavat palavikku on siiski otsustavalt antipireetikumidega alandada. Tuleb aga arvestada, et nad alandavad ühtlasi organismi immunoloogilist reaktiivsust.

Atsetüülsalitsüülhapet kasutatakse trombooside profülaktikas, see näidustus põhineb preparaadi toimel takistada trombotsüütide agregatsiooni ja vähendada vere protrombiinisaldust.

### *4.11. Krambivastased ained*

Krambivastased ained avaldavad sümptomaatilist toimet mitmesuguse geneesiga krampide, sealhulgas ka langetõve e epilepsia korral. Nad tõstavad krambiläve, oluliselt mõjustamata normaalset motoorset erutatavust ja tahteliste lugutuste koordinatsiooni.

Krambivastaste ainete toimet on võimalik määrata loomeksperimentides mitmete krambimudelite abil. Krampe kutsuvad esile mitmed mürgid, nagu pentetasool, bemegriid, strühniin, pikrotoksiin jt, nende abil on võimalik hinnata krambivastaste ainete toimet. Krambivastaste ainete uurimiseks

kutsutakse katseloomadel esile ka elektrikrampe nii koljuvaliste kui ka aju implanteeritud elektroodidega. Elektrikrambis eristatakse kahte faasi toonilist ekstensorset ja kloonilist Ained, mis lühendavad või kõrvaldavad toonilise faasi, on tõhusad ka langetõve suurte krampide (*grand mal*) puhul. Epilepsia eksperimentaalseid mudeleid on võimalik tekitada ka metallipastade, penitsilliini ja kolinomimeetiliste ainete lokaalse (ajusisesse) manustamisega Strühnni-krambid on lähedased teetanusekrampidele

Krambivastast toimet avaldavad ained, mis tugevdavad pidurdusprotsesse kesknärvisüsteemis ja suurendavad pidurdussünapside aktiivsust, samuti ained, mis pärsvivad erutusprotsessi levikut kesknärvisüsteemis Sellist toimet avaldab enamik üldanesteetikume ja uinuteid, samuti sedatiivsed ained ja trankvillisaatorid. Krambivastased ained kitsamas mõttes on valikulise krambivastase toimega ühendid, mis ei avalda sedatiivset, motoorikat pärssivat ega uinutavat toimet.

Anorgaanilised broomi soolad (nt kaaliumbromiid) võeti krambivastases ravis kasutusele 1856.. 1857. a Tugeva sedatiivse toime ja bromisminähtude tekke tõttu broomi sooli nüüdisajal enam ei kasutata 1906 a võeti kasutusele fenobarbitaal, millel on tõhus krambivastane toime väiksemates annustes, kui on vaja uinutavaks toimeks 1938 a võeti kasutusele spetsiifiline krambivastane aine fenutoiin (difeniin), millel puudub sedatiivne ja uinutav toime

#### 4.11.1. Süмптоatiliste krampide vastased ained

Peale langetõve võivad krambid tekkida mitmesuguste ainetega mürgistuste (analeptikumid, novokaain, strühniin jt.), samuti ajutraumade ja nakkushaiguste korral. Selliste mitteepileptiliste krampide kiireks ja efektiivseks pärssimiseks kasutatakse eelkõige mittespetsiifilisi krambivastase toimega aineid: üldanesteetikume, trankvillisaatoreid ja uinuteid Viimased pärsvivad ajukoore motoorseid alasid eesmisel keskkäarus ja motoorsete reflekside kulgu seljaaju tasemel. Et krambid vajavad ravi kiirabi korras, ei tule siin arvesse enteraalne manustamine. Krampide ajal on ka ainete veeni süstimine raskendatud või võimatu, kuigi sel teel saavutatakse kõige kiirem ja tugevam toime. Enamasti manustatakse neid intramuskulaarselt ja rektaalselt.

Kasutamist leiavad vesilahustuvad barbituraadid (heksobarbitaal-naatrium), tiopentaal-naatrium, amobarbitaal-naatrium, pentobarbitaal-naatrium, ka klooraalhüdraat, magneesiumsulfaat (tabel 4-41). Küllaltki efektiivsed universaalsed krambivastased ained on ka bensodiasepiini derivaadid (diazepaam, klonasepaam jt.).

Nende ainete farmakoloogiat on käsitletud vastavates peatükkides. Barbituraate veeni ja lihasesse süstimisel tuleb arvestada nende tugevat pärssivat toimet hingamiskeskusesse.

Magneesiumsulfaat (*Magnesium sulfas*) Magneesium osaleb katioonina paljudes biokeemilistes reaktsioonides ensüümide aktivaatorina ja kofaktorina. Vere magneesiumisisaldus on 20..30  $\mu\text{g/ml}$  Magneesium ei imendu oluliselt seedetraktist ja on seega kasutatav parenteraalselt. Magneesiumsulfaat veeni või

### Krampide pärssimiseks kasutatavad anesteetikumid ja uinutid

Preparaat	Lihasesse		Parasoolde	
	lahuse kontsentratsioon (%)	lahuse hulk (ml)	lahuse kontsentratsioon (%)	lahuse hulk (ml)
Heksobarbitaal-naatrium	5	5–15	10	5–10
Tiopentaal-naatrium	–	–	5	10–20
Amobarbitaal-naatrium	5	5–10	5	5–10
Pentobarbitaal-naatrium	5	2–5	5	5–10
Barbitaal-naatrium	5–10	5	5–10	5–10
Klooraalhüdraat	–	–	5	50–100
Magneesiumsulfaat	25	5–10	–	–
Diasepaam	0,5–1	2–6	–	–

lihasesse süstituna avaldab tugevat krambivastast, uinutavat ja üldanesteetilist toimet. Magneesiumi kontsentratsiooni suurendamine veres kuni 20 mg%-ni tekitab narkoosi. Krambivastase, sedatiivse ja narkootilise toime aluseks on magneesiumiioonide konkurents kaltsiumiioonidega. Kaltsiumiioonide juuresolek on vajalik membraanide erutusprotsessideks, eriti mediaatori vabanemiseks presünaptilisest struktuurist. Magneesiumi- ja kaltsiumiioonide vaheline antagonism on mõlemapoolne: magneesiumi pärssiv toime kesknärvisüsteemi on kõrvaldatav kaltsiumisoolade parenteraalse manustamisega. Kitsa terapeutilise laiause ja toksilisuse tõttu ei kasutata magneesiumsulfaati üldanesteetikumina. Magneesiumsulfaati kasutatakse põhiliselt krambiseisundite (teetanuse, mürgistuste, eklampsia) korral. Et magneesiumsulfaat pärssib vasomotoorset keskust, siis rakendatakse teda hüpertooniliste kriiside kupeerimiseks. Magneesiumsulfaadi üleannustamisest tingitud hingamishalvatuse korral on vaja süstida veeni 10%-list kaltsiumkloriidilahust.

#### 4.11.2. Epilepsiavastased ained

Siia kuuluvad spetsiifilise krambivastase toimega ained, millel puudub kesknärvisüsteemi teisi funktsioone pärssiv toime.

Langetõbi e. epilepsia on krooniliselt kulgev haigus, mille klassikalisi põhivorme on kolm:

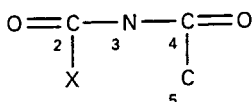
1. Suured krambid e. *grand mal* hood: krambid haaravad kogu keha vöotlihaskonda ja on summeeritud. Kramp algab pärast teadvuse kadumist toonilise faasiga, mis läheb üle kloonilisteks tõmblusteks. Hoog kestab 15.. 30 s., millele järgneb kestev komatoosne seisund.

2. Vaikeste krampide e. *petit mal* hoogude (dientsefaalse epilepsia) korral krambid puuduvad Esinevad luhiajalised teadvusekao hood omapärase EEG pildiga
3. Psühhomotoorsed hood (temporaalsagara epilepsia), mille puhul kolle on oimusagara sügavstruktuurides (*hippocampus, amygdala, insula*). Hooti esineb teadvuse hämardumist koos osaliste või üldiste krampidega ja vistseraalsete ning afektiivsete reaktsioonidega või ka ilma nendeta

Epilepsia on suhteliselt sage haigus. Seda põeb 0,6...1,2% inimestest Et haigus on krooniline ja pole tavaliselt kiiresti ravitav, peab haige krambivastaseid ravimeid kasutama aastaid ja aastakümneid. Need peavad olema kasutatavad enteraalset, ei tohi põhjustada harjumust ega kumuleeruda organismis, samuti ei tohi avaldada toksilist toimet ka aastaid kestva kasutamise korral

Krambivastastel ainetel on ajus erinev toimelokalisatsioon, mille tõttu ühed on tõhusad *grand mal*, teised *petit mal*, kolmandad psühhomotoorse epilepsia korral Kui preparaat on toimiv uhe epilepsia vormi puhul, võib ta teiste vormide korral hoopis halvendada haiguse kulgu

Enamikul antikongvulsivsetel ainetel on molekulis järgmine rühm



kus X on heteroaatom, mis määrab toime lokalisatsiooni ja laadi Kui X on N, siis mõjub aine peamiselt suurte krampide või psühhomotoorse epilepsia korral Kui X on O või C, siis on preparaat efektiivne *petit mal* korral

Krambivastaseks toimeks *grand mal* hoogude korral on vajalik fenüülrühm C<sub>5</sub> asendis (fenobarbitaal, fenütouin, fensuktsimiid jt.). Teise fenüülrühma sisseviimine samasse asendisse nõrgendab, butüül- või krotonüülrühma (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>) sisseviimine tugevdab krambivastast toimet, etüülrühm tugevdab unutavaid omadusi Kolmanda asendi N metüülimine (mesantoiin) avardab krambivastase toime spektrit, kuid ei kõrvalda täielikult unutavaid omadusi

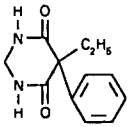
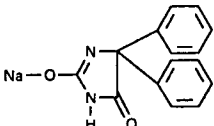
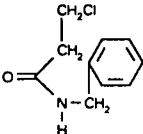
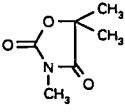
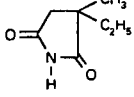
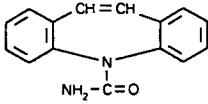
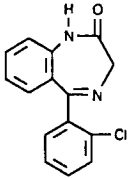
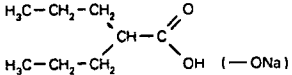
Oksasolidiini derivaatide epilepsiavastane toime *petit mal* korral on seda tugevam, mida lühem on viienda asendi C alküülrühma ahel Ka siin tugevdab N<sub>3</sub> metüülimine trimetadiooni epilepsiavastast toimet.

Epilepsia suurte hoogude (*grand mal*) vastase toimega on barbituurhappe (purimidiini), hüdanitoini ja β-kloorpropioonhappe amüüdi, bensodiasepüüni derivaadid

Peamiselt langetõve suurte krampide korral kasutatavad ained

Fenobarbitaal (*Phenobarbitalum*), bensobarbitaal e. bensonaal (*Benzo-barbitalum* s. *Benzonalum*), bensobamüül (*Benzobamulum*) on barbituurhappe

## Epilepsiavastased ained

Nimetus	Struktuurvalem
Primidoon (heksamidiin)	
Fenütoin (difeniin)	
Beklamiid (klorakoon)	
Trimetadioon (trimetiin)	
Etosuksimiid	
Karbamasepiin	
Klonasepaam	
Valproehape (naatriumvalproaat)	

### Krambivastaste ainete terapeutilised ja minimaalsed toksilised kontsentratsioonid vereseerumis

Aine	Terapeutiline		Minimaalne toksiline	
Fenütoiin	40–80 µmol/l	10–20 mg/l	120 µmol/l	30 mg/l
Karbamasepiin	25–50 µmol/l	6–12 mg/l	85 µmol/l	20 mg/l
Etosuksimiid	0,3–0,7 µmol/l	40–100 mg/l	1 mmol/l	150 mg/l
Fenobarbitaal	40–110 µmol/l	10–25 mg/l	250 µmol/l	60 mg/l
Naatriumvalproaat	350 mmol/l	50 mg/l	>100 mg/l	

derivaadid, primidoon (*Primidonum*), beklamiid e. klorakoon (*Beclamidum s. Chloraconum*) (tabel 4-42).

Fenobarbitaal imendub seedetraktist hästi ja on aeglase eliminatsiooni tõttu kestva toimega Krambivastast toimet avaldab kontsentratsioonis 20 . 40 µg/ml (tabel 4-43). Fenobarbitaali krambivastane toime ei sõltu tema unutavatest omadustest. Suuremal osal barbituurhappe derivaatidel puudub spetsiifiline krambivastane toime, kuigi unutavates annustes tõstavad nad kõik krambiläve. Ka langetõve ravis kasutatavate vaikeste annuste korral (50 . 100 mg) vähendab fenobarbitaal vaimset töö võimet, tekitades tundlikel inimestel unisust. Unisust saab kõrvaldada psühhostimulaatoritega (kofiin), ilma et antikonvulsivne toime väheneks. Kindlasti tekib unisus annuste 4 6 mg/kg korral, mispuhul vereplasma kontsentratsioon on 40 60 µg/ml

Fenobarbitaal on tõhus ainult langetõve suurte krambihoogude korral. Suurtes annustes pärsib ka psühhomotoorseid hooge, kuid ravikuurina ei ole tõhus. Fenobarbitaalravi ärajätmine võib põhjustada krampide intensivistumist. Ravi tuleb lõpetada või teisele preparaadile üle minna aeglaselt

Bensobarbitaal (bensonaal) on farmakoloogilistelt omadustelt lähedane fenobarbitaalile. Struktuuris N<sub>1</sub> juurde sisseviidud bensoehappe tõttu on tal unutav toime nõrgem. Krambivastane toime on tugev *grand mal* hoogude, samuti fokaalse kortikaalse ning Jacksoni tüüpi epilepsia korral.

Primidoon on struktuurilt lähedane fenobarbitaalile ainult üks C=O barbituurhappe molekulis on asendatud CH<sub>2</sub>-rühmaga. Preparaat avaldab nõrka unutavat toimet, võib aga põhjustada ataksiat, peeringlust. Primidooni kasutatakse *grand mal* hoogude ravimisel *Petit mal* ja psühhomotoorse epilepsia korral ei ole ta tõhus. Kestval kasutamisel võib primidoon toksilise toime tõttu luuüdisse tekitada aneemiat, leukopeeniat, lümfotsütoosi.

Fenütoiin (*Phenytoinum*) on hüdantoini derivaat. Hüdantoin on nagu barbituurhappegi tuletatud karbamiidist, kusjuures hüdantoinimolekulis on

maloonhappe asemel uhe süsinikuaatomi võrra lühem oksuaadikhape. Hudantoini derivaatidel puudub unutav ja sedatiivne toime. Suurtes annustes fenütöini krambivastane toime nõrgeneb, tekib psüühiline erutus ning toksilistes annustes põhjustab fenütöin ise krampe

Farmakokineetika. Fenütöin imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult. Ühekordne 0,3-grammine annus (4 mg/kg) suurendab preparaadi sisaldust veres 3...6 µg/ml-ni. Krambivastaseks toimeks on vajalik kontsentratsioon 10..20 µg/ml (tabel 4-43) Seega on annustamine väga individuaalne. Suurem osa fenütöinist lammutub organismis hüdantoiniks ja hapeteks ning eritub glükuroonhappega seotult neerude kaudu. Väike osa imendunud fenütöinist eritub neerude kaudu muutumatult.

Farmakodunaamika. Fenütöin pärsib valikuliselt suuraju poolkerade koore motoorseid alasid, pärsides Na<sup>+</sup> sisenemist rakkude (tabel 4-44). Tugevdades pidurdussünapside aktiivsust, pärsib fenütöin patoloogilise erutuse levikut epileptilisest koldest ja koldest tekkivad elektrilised paroksüsmid ei levi koore naaberladele ega põhjusta krampe. Paroksüsmaalse aktiivsuse vahenemine koldest ilmneb alles pika, tihti aastaid kestva ravi järel

Fenütöin soodustab närvirakkude hüperpolarisatsiooni. Erutuvate membraanide stabiilsust tõstva toime tõttu avaldab fenütöin mõõdukat trankvilliseerivat toimet; teda on edukalt rakendatud ka südame rütmihäirete ravimisel (vt. arütmiavastased ained).

Toksilisus. Fenütöin on vähe mürgine, kuigi võib avaldada kõrvaltoimeid, eriti preparaadi kontsentratsiooni suurenemise korral veres kuni 30...40 µg/ml-ni. Ta põhjustab unetust, apaatiat, depressiooni, peavalu ja vereloomehäireid. Tüüpilised kõrvaltoimed on nüstagm, peapööritus, ataksia, diploopia; 10%-l juhtudest võivad esineda seedehäired (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus). Võimalik on ka allergilise nahalööbe tekkimine. Kestval kasutamisel põhjustab fenütöin umbes 20%-l haigetest igemete hüperplaasiat. Fenütöinil on kirjeldatud ka teratogeenset toimet, kus vastündimutel esinevad tüüpilised arenguhäired: nn hüdantoini- e. fenütöiinisündroom. Fenütöin häirib ka vitamiinide – foolhappe, vitamiin D jt ainevahetust.

Terapeutiline kasutamine. Fenütöin on tõhusamaid langetõvevastaseid vahendeid, millega on võimalik vältida langetõve suurte krambihoogude (*grand mal*) tekkimist. Vähetõhus on ta psüühomotoorsete hoogude korral.

Beklamid pärsib *grand mal* hooge ja osaliselt ka psüühomotoorset epilepsiat. Annused ulatuvad 2..4 grammi päevas. Erinevalt eelmistest ainetest on tal psüühostimuleeriv komponent ja selle tõttu põhjustab unetust. Unetuse vähendamiseks kombineeritakse beklamidi fenobarbitaaliga: päevases annuses on ülekaalus beklamiid, öhtuses annuses fenobarbitaal.

**Peamiselt langetõve väikeste krampide korral kasutatavad ained**

Trimetadioon e. trimetiin (*Trimethadionum* s. *Trimethinum*) on oksasolidiini derivaat (tabel 4-42)

## Antiepileptikumide toimetehhanism

Preparaat	Rakendus alates	Annused täiskasvanutele	Toimetehhanism
Bromiidid (Na <sup>+</sup> või K <sup>+</sup> bromiid)	1857	0,5–2,0 x 3–4 p	konkurents klooriga, püurduse suurenemine
Fenobarbitaal	1912	0,01–0,25/p	membraanistabilisatsioon, antagonism l-glutamaadi retseptoril
Fenutoiin (Difeniin)	1938	0,2–0,6/p	voltaaž-sõltuva Na <sup>+</sup> kanali pärssimine
Trimetadioon (Trimetiin)	1946	0,3–0,6 x 3/p	T-tüüpi voltaaž-sõltuva Ca <sup>++</sup> kanali pärssimine
Primidoon (Heksamidiin)	1952	0,3–1,0/p	antagonism l-glutamaadi retseptoril, membraani stabilisatsioon
Etosuksümiid (Suksilep)	1958	0,75–1,0/p	voltaaž-sõltuva Ca <sup>++</sup> kanali pärssimine
Karbamasepiin (Tegretool)	1964	0,2–1,0/p	voltaaž-sõltuva Na <sup>+</sup> kanali pärssimine
Diasepaam (Valium)	1965	0,01–0,03/p	GABA <sub>A</sub> retseptori afiinsuse suurenemine
Valproehape (Depakiin)	1968	0,6–1,3/p	GABA metabolism, voltaaž-sõltuva Na <sup>+</sup> kanali pärssimine
Klonasepaam (Rivotril)	1973	3–8 mg/p	GABA <sub>A</sub> retseptori afiinsuse suurenemine
Progabiid	1984		GABA <sub>A</sub> agonist
Vigabatriin	1989–92		GABA <sub>A</sub> agonist
Gabapentiin	1993		GABA <sub>A</sub> agonist

Selle rühma ainete sunteesiga 1945...1946 a saadi esmakordselt tõhusad vahendid *petit mal* hoogudega kulgeva epilepsia vastu. Selgus, et toimes omab tähtsust heterotsükklis olev hapnikuaatom.

Trimetiin imendub enteriaalselt täielikult; maksas lammutub demetüülamise teel 5,5-dimetüüloksasolidiin-2,4-diooniks (DMO), mida peetaksegi krambi-vastase toime kandjaks. Selle kontsentratsioon veres ületab trimetiini oma 20 korda.

*Petit mal* hoogude täielikuks vältimiseks peab DMO kontsentratsioon olema 650. 700 µg/ml. See saavutatakse trimetiini 0,6. 1-grammist päeva annustega. DMO elimineerub organismist aeglaselt ja ta poolvaartusaeg on mitu päeva. Trimetiini toimib ainult *petit mal* puhul; teiste epilepsiaavormide korral tal toimet ei ole ja *grand mal* hood isegi sagenevad tema kasutamisel

Mittesoovitud kõrvaltoimed on sedatiivne efekt ja nägemishäired. Täheledatakse ataksiat, maokahjustusi ja tiiveldust. Harvem esineb aneemiat, kuid see on süs raskekujuline. On kirjeldatud ka neerukahjustusi ja hepatiiti. Preparaadi kasutamisel on ette nähtud pidev arstlik kontroll aine toksilise toime üle maksasse, neerudesse, kesknärvisüsteemisse.

Etosuksimiid (*Ethosuccimidum*), 3-etuul-3-metüülpirrolidüün-2,5-dioon.

Oksasolidiinsükli O-aatomi asendamine C-aatomiga põhjustab trimetiini kõrvaltoimete nõrgenemist, kusjuures terapeutiline efekt *petit mal* – epilepsia korral säilib, ei mõjusta aga suuri krampe (*grand mal*) ja psühhomotoorseid hooge (tabel 4-45). Suured krambihood etosuksimidi toimet tavaliselt tugevnivad. Kõrvaltoimetest on esiplaanil düspeptilised nähud (tiiveldus, oksendamine), esineb ka uimasust, peavalu

### Peamiselt psühhomotoorsete hoogude korral kasutatavad ained

Kõigist epilepsiaavormidest on kõige raskemini ravitavad psühhomotoorse (temporaalsagara) epilepsia hood. Ained, mis on mõjusad *grand mal* ja *petit mal* epilepsia korral, ei ole efektiivsed. Alles viimase 15...20 aasta jooksul on siin edu saavutatud tänu karbamasepiini ja trankvillisaatorite diasepaami ja klonasepaami kasutuselevõtule. Nende ainete rüdepunkt asub temporaalsagara limbilistes

Tabel 4-45

### Krambivastaste ainete kasutusnäidustused

Ravim	<i>Grand mal</i>	<i>Petit mal</i> , müokloonus	Fokaalsed hood, psühhomotoorsed hood
Fenobarbitaal	++	-	+
Fenütoiin	++	-	+
Primidoon	++	-	+
Karbamasepiin	++	-	++
Bensodiasepiinid	+	(+)	+
Suksimiidid	-	++	-
Valproehape	+	++	+
Trimetadioon	-	+	-
Vigabatrin	+	-	+

struktuurides nung selle tõttu on neil peale krambivastase ka oluline trankvilliseeriv toime. Need ained avaldavad pidurdusmediaatoriks olevale gamma-aminovõihappele sünergistlikku GABA-ergilist toimet: suurendades GABA<sub>A</sub>-retseptorite afiinsust, soodustavad nad pidurdussünapside (vaheneuronite) talitlust nii peaku kui ka seljaajus

**Karbamasepiin** (*Carbamazepinum*) (tabel 4-42) Preparaat imendub hästi enteralse manustamise korral ja elimineerub suhteliselt aeglaselt neerude kaudu. Tihti piisab anti epileptiliseks toimeks 1-kordsest päevasest manustamisest.

Preparaat avaldab tugevat krambivastast toimet oimusagara- ja neokortikaalse epilepsia korral Põhiliselt pärsib krambilaengute generalisatsiooni, pärsides naatriumi sisenemist rakku (tabel 4-44). Kolde paroksüsmaalne aktiivsus kaob alles mõnekuuse ravikuuri järel

Peale krambivastase toime on karbamasepiinil veel antidepressivne (tümoanaleptiline) ning mõningane trankvilliseeriv toime. Ravikuuri vältel kaob epilepsiahaigetel apaatia, ülerutatavus ja düsfooria, paraneb uni Sedatiivne toime preparaadil puudub, kuigi ta avaldab nõrka M-kolinoblokeerivat efekti

Kõrvaltoimetest esinevad seedetrakti ärritusnähud (üvelidus, oksendamine, isutus), samuti kesknärvisüsteemi talitlushäired: unisus, akommodatsioonihäired, ataksia. Pikaajalise kasutamise korral tuleb jälgida hoolsalt verepilti, sest preparaati võib tekitada granulotsütopeeniat.

Terapeutiline kasutamine. Karbamasepiini kasutatakse eelkõige genuinse epilepsia - nii psühhomotoorsete kui ka segatüüpi hoogude korral. *Grand mal* tüüpi epilepsia korral ei ole karbamasepiin kuigi tõhus.

Karbamasepiinil on ka tsentraalne analgeetiline toime ja teda kasutatakse kolmiknärv neuralgia korral

Temporaalsagara psühhomotoorsete hoogude korral on mõjusad 1,4-bensdiazepiini derivaadid diasepaam, nitrasepaam ja klonasepaam (vt. trankvillisaatorid). Viimased on osaliselt efektiivsed ka teetanuse ning strühniinikrampide korral

**Valproehape, naatriumvalproaat** (*Acidum valproicum, Natrium valproicum*), 2-propüülpalderjanhape ja selle naatriumisool.

Farmakokineetika. Valproaat imendub hästi suukaudsel manustamisel ja annab maksimaalse kontsentratsiooni veres 2 tunni möödudes. Metaboliseerub organismis. Läbib vabalt platsentaarbarjääri ja tungib ka rinnapiima.

Farmakodünaamika. Valproaat inhibeerib gamma-aminovõihapet lammutavat ensüümi GABA-transferaasi, selle tõttu suureneb ajus GABA sisaldus ja pidurdusprotsesside aktiivsus, väheneb aju motoorsete alade erutatavus ja krambivalmidus. Valproaat toimib nii *grand mal*, *petit mal* kui ka psühhomotoorsete ekvivalentide korral. Ühtlasi parandab haige meeleolu ja psüühilist seisundit.

Toksilisus. Valproaat tugevdab teiste krambivastaste ainete toimet ja suurendab nende toksilisust. Ta põhjustab düspeptilisi nähte, võib kahjustada maksa, vähendada vere hüübivust ja trombotsüütide agregatsiooni, sellega soodustades hemorraagiaid.

Kuna epilepsia e. langetõbi on krooniline, kestvat medikamentoosset ravi nõudev haigus, tuleks pidada silmas järgmisi epilepsia ravi üldprintsipe:

- üks krambihoo pole näidustus kestva ravi alustamiseks, ravi tuleb alustada pärast teist hoogu,
- tuleb kasutada üht ravimit, mitte üle kahe ravimi kombinatsioonis,
- ravim tuleb valida vastavalt epilepsia vormile, haigele,
- ravi tuleb jätkata, kuni haigel pole hoogusid esinenud vähemalt kolm aastat;
- ravi ei tohi lõpetada järsku (võib tekkida *status epilepticus*), vaid 2...4 nädala jooksul annust vähendades,
- ravimirežiimi tuleb täpselt järgida, ilma olulise põhjuseeta ravimiannust mitte vähendada,
- ravimi vahetamisel tuleb kasutada ekvivalentseid annuseid, üleminek uuele ravimile toimub 5. .15 päeva jooksul,
- regulaarselt jälgida kõrvaltoimeid, et ei tekiks võimalikke raskemaid ravimkahjustusi.

#### 4.12. Parkinsonismivastased ained

1817. a. kirjeldas inglise arst J Parkinson esimesena haiguslikku seisundit, mida iseloomustab võõtlhaste toonuse tõus, akineesia ja treemori intensiivistumine tahteliste liigutuste sooritamise korral. Haigust hakati nimetama Parkinsoni tõveks (*morbus Parkinsoni*) e. parkinsonismiks. Parkinsonism on krooniline haigus, mille ravi on pikaajaline ja täielik tervenemine seni kirjeldamata. Varem oli parkinsonismi peamiseks põhjuseks viirusentsefaalit, tänapäeval aga põhiliselt ajuvereringe sklerootilistest muutustest tingitud ajukahjustus. Eluea pikenedamise ja skleroosi levikuga on seletatav ka parkinsonismisündroomi esinemine vanemaelistel isikutel. Kahjustuskolle asub ekstrapuramidaalsüsteemis, aju basaaltuumade piirkonnas. See võib olla kas otsene neuronite kahjustus *substantia nigra*'s või biokeemilised nihked *neostriatum*'is.

Parkinsonismi korral muutub neuromediaatorite vaherkord ekstrapuramidaalsüsteemis: suureneb absoluutselt või suhteliselt atsetüülkoliinisaldus *neostriatum*'is (*nucleus caudatus*, *globus pallidus*), samal ajal kui dopamiinisaldus neis on tunduvalt vähenenud. Dopamiinisalduse vähenemine on tingitud *substantia nigra* või nigrostriaalsete juhteteede kahjustusest ja see muutus on parkinsonismi patogeneesis olulisim. Normaalselt on dopamiini ja atsetüülkoliini hulk *neostriatum*'is tasakaalus. Selle tasakaalu häire põhjustab üht parkinsonismile iseloomulikku sümptomi rigidsust e. lihasejäikust, mis on seletatav dopamiini pidurdusfunktsiooni nõrkusega *neostriatum*'is. Treemor e. lihaste värisemine on seotud atsetüülkoliini ja histamiini liiaga, võimalik, et ka serotoniini samaaegse vähesusega ajus.

Kolinomimeetilised ained arekoliin, tremoriin, füsostigmiin jt., samuti histamiini põhjustavad ajusisesel manustamisel treemorit ja lihasetoonuse tõusu. Arekolinitreemorit kasutatakse parkinsonismivastaste ainete toime määramiseks

eksperimentis. Samuti põhjustavad parkinsonismi puhusega sarnast motoorika-häiret tugeva dopaminoblokeeriva toimega neuroleptikumid (D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-retseptoriblokaatorid). Nn. neuroleptilist parkinsonismi iseloomustab peale rigidsuse, treemori ja akineesia veel akatiisia, tasikineesia ning vöötlihaskonna toonuse lokaalsete häirete (*torticollis*, *trism* jt.) esinemine. Neuroleptikumide põhjustatud motoorikamuutusi katseloomadel kasutatakse samuti eksperimentaalse parkinsonismi mudelina parkinsonismivastaste ainete toime määramisel. Dopaminomimeetilise toimega ained (amfetamiin, apomorfiin, L-DOPA, amantadiin), samuti dopamiini *nucleus caudatus*'esse manustamine ning tsentraalsed M-kolinoblokaatorid kõrvaldavad täielikult või osaliselt neuroleptilise motoorikahäire. Samad ained on mõjusad parkinsonismi ravimisel.

Olenevalt toimemehhanismist võib parkinsonismivastased ained jaotada kolme põhilisse rühma. 1) kolinoblokaatorid, 2) dopaminomimeetikumid ja 3) tsentraalsed muorelaksandid. On kasutatud ka histamino- (H<sub>1</sub>-) blokaatoreid (dietasiin), kuid tänapäeval on nende tähtsus sellel näidustusel vähenenud.

#### 4.12.1. Kolinoblokaatorid

Juba üle saja aasta tagasi soovitasid Charcot ja tema kaastöötajad kasutada parkinsonismi, korea ja atetoosi raviks karumustikaekstrakti või puhtaid alkaloidide atropiini ja skopolamiini.

Atropiini ja skopolamiini (vt M-kolinoblokaatorid) leidub paljudes *Solanaceae* sugukonna taimedes, seega peale karumustika veel koerapöõrirohus, ogaõunas jm.

Atropiini tsentraalse M-kolinoblokeeriva toime saavutamiseks tuleb teda parkinsonismi raviks kasutada suhteliselt suurtes annustes, kasutamist takistavad tema tugevad perifeersed kõrvaltoimed: suukuivus, tahhükardia, arteriaalse rõhu tõus, kõhukinnisus, akommodatsioonihalvatus, silma siserõhu tõus jne. Kasutusele on võetud palju sünteetilisi kolinoblokaatoreid, millel on alkaloidide omast nõrgem perifeerne ja tugevam tsentraalne parkinsonismivastane toime.

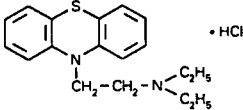
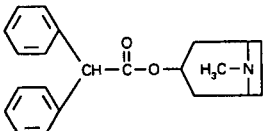
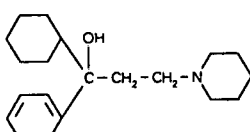
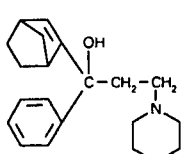
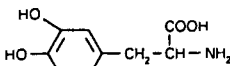
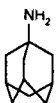
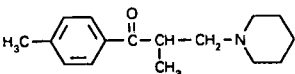
Bensatropiin e. tropatsiin (*Benzatropini hydrochloridum* s. *Tropacinum*), diheksüfenidüül e. tsükloool (*Dihexyphenidyl hydrochloridum* s. *Cyclodolum*), amediin (*Amedini hydrochloridum*), biperideen (*Biperidenum*) (tabel 4-46).

Kõik need preparaadid erinevad oma toimelt üksteisest väga vähe ning nende etalonpreparaadiks võib pidada tropatsiini (bensatropiini).

Farmakokineetika. Tropatsiin imendub kiiresti ja täielikult nii enteraalset kui ka naha alla ja lihasesse manustatuna. Suure lipotroopsuse tõttu läbib tropatsiin bioloogilisi membraane hästi, tungib vabalt aju ja ka lootesse läbi platsentaarbarjääri. Tropatsiin ja teised parkinsonismivastases ravis kasutatavad estrid hüdroloüüsuvad kudede mittespetsiifiliste esterastele toimel alkoholideks ja orgaanilisteks hapeteks, mis võivad alluda ka edasistele muutustele: aminorühma desalküülumisele, desamüümisele jne. Ainult väike osa tropatsiinist eritub neerude kaudu muutumatult.

Farmakodünaamika. Võrreldes atropiiniga on tropatsiini perifeerne toime

## Parkinsonismivastased ained

Nimetus	Struktuurivalem
Dietasiin (dinesiin)	 <chem>CCN(CC)CCc1nc2ccccc2s1</chem> • HCl
Bensatropiin (tropatsiin)	 <chem>CC1(C)NCC1OC(=O)C(c2ccccc2)c3ccccc3</chem> • HCl
Triheksufenidüül (tsüklolood)	 <chem>CCN(CC)CC(C1CCCCC1)O</chem> • HCl
Biperideen (akinetoon)	 <chem>CCN(CC)CC(C12C=CC(=O)N1C2)O</chem> • HCl
Levodopa	 <chem>NC(C(=O)O)CCc1ccc(O)c(O)c1</chem>
Amantadiin	 <chem>N[C12CC3CC1CC2C3]</chem> • HCl
Müdokalm	 <chem>CCN(CC)CC(C)C(=O)c1ccc(C)cc1</chem> • HCl

nõrgem ja tsentraalsed M-kolinoblokeerivad toimed tugevamad nagu kõigil sünteetilistel parkinsonismivastastel ainetel

Tropatsiin avaldab tugevat M-kolinoblokeerivat ja nõrka N-kolinoblokeerivat toimet. Toimemehhanism seisneb konkurentsiasetüülkoliiniga postsünaptilisel membraanil. Asetüülkoliini hulga suurendamisega sünaptilise kolini esteraasi inhibiitorite (nt füsostigmiini) abil on võimalik tropatsiini toimet kõrvaldada.

Tsentraalsete ning perifeersete M- ja N-kolinoreaktiivsete süsteemide blokeerimisega pärsib tropatsiin arekoliintreemorit ja nikotiinkrampe, kõrvaldab või nõrgestab parkinsonismi korral esinevat lihaserigudsust, treemorit, akineesiat ja hüperkineesiat. Arekoliintreemor ja arekoliini põhjustatud perifeersed M-kolinomimeetilised efektid (mi koos, süljevoolus, bronhide ahenemine jms.) on tropatsiini toimel paremini välditavad kui nikotiinkrambid. Vegetatiivse närvisüsteemi M-kolinoreaktiivsete süsteemide blokeerimise tagajärjel kiireneb südametegevus, väheneb näärmete sekretsioon, laieneb silmaava, lõõgastuvad mitmete elundite (seedetrakti, bronhide, kusepõie jt.) silelihased

Tsentraalse kolinoblokeeriva toime tõttu häirib tropatsiin kõrgemat närvi tegevust. Sedatiivne toime ilmneb ka parkinsonismi ravis tekivad mäluhäired, tähelepanu ja kontsentratsioonivõime vähenevad. Võivad tekkida ka koordinatsioonihäired ning derealisatsioon ajas ja kohas. Sedatiivse toime suhtes on inividid erisuguse tundlikkusega ja annust individualiseerides on võimalik neid kõrvaltoimeid vähendada raviefekti säilides

Tropatsiin ja teised tugevat parkinsonismivastast toimet avaldavad sünteetiliselt kolinoblokaatorid potentseerivad perifeerseid ja tsentraalseid dopamiini-efekte. Seega on nad ka kaudse toimega dopaminomimeetilised ained. Juba väikeses kontsentratsioonides ( $10^{-5}$  –  $10^{-7}$ ) takistavad nad sünaptilises pilus vabanenud dopamiini tagasihaaret presünaptilisse struktuuri, vabanenud dopamiin aga avaldab kestvat ja tugevat toimet. Arvestades parkinsonismi etiopatogeneesi, on selge, et lisaks kolinoblokeerivale toimele omab teraapias tahtsust ka tropatsiini, triheksüfenidüüli, biperideeni jt ühendite tsentraalne dopaminopotentseeriv efekt

Toksilisus. Suured kolinoblokaatorite annused põhjustavad parasümpaatilise närvisüsteemi postganglionaarsete lõpmete halvatust (tahhükardia, mudriaas, kõhukinnisus jne.) Samuti põhjustavad nad derealisatsiooni ja teisi psüühikahäireid. Mürgistuse ravis võib kasutada füsostigmiini, uinuteid.

Terapeutiline kasutamine. Enamasti kasutatakse neid aineid parkinsonismi ravis, kuid on kasutatud ka muude vöötlihaskonna spastiliste seisundite korral. Tropatsiin nagu kõik kolinoblokaatorid on mõjus ka mürgistuse korral fosfororgaaniliste ühenditega

Samuti kasutatakse kolinoblokaatoreid psühhiaatrias neuroleptikumide poolt tekitatud ekstrapüramidaalsüsteemi talitlushäirete kõrvaldamiseks.

#### 4.12.2. Dopaminomimeetikumid

Viimase 20 aasta jooksul on dopaminopotentseerivad (L-DOPA) ja dopaminomimeetilised ained (amantadiin) leidnud kindla koha parkinsonismi ravis. Nende toime seisneb mediaator dopamiini (dopamiinergilise süsteemi) funktsiooni tugevdamises. Ka dopaminomimeetilise toimega psühhostimulaator amfetamiin avaldab parkinsonismivastast efekti, kuid ta praktiline kasutus on raskendatud selle ühendi psühhostimuleerivate omaduste ja sõltumust tekitava toime tõttu. Otsese dopaminomimeetilise toimega ainel apomorfiinil on samuti leitud

klüniline parkinsonismivastane efekt, mis avaldub väiksemate annuste korral kui oksendamist esilekutsuv efekt

**Levodopa (Levodopa, Levodopum)**, L-dioksüfenüülalanin. Et dopamiin ei imendu seedetraktist ega läbi ka hematoentsefaalbarjääri, pole ta kasutatav parkinsonismivastase ainena. Parkinsonismi korral on ajus vähenenud dopamiinisaldust võimalik suurendada aminohappe L-DOPA manustamisega.

**Farmakokineetika.** Enteraalse kasutamise korral ei imendu levodopa täielikult, sest osa manustatud annusest dekarboksüülub juba seedetraktis. Ainult väike osa imendunud levodopast tungib läbi hematoentsefaalbarjääri ajju, dekarboksüüludes ajukoores dopamiiniks. Põhiline osa dekarboksüülub ajuväliselt (maksas ja teistes kudedes), põhjustades veres ja kudedes dopamiinihulga tõusu. Et saavutada ajus püsiv dopamiinisalduse tase, on vaja ööpäevas 8–12-grammiseid levodopaannuseid, jagatuna 4–6 annuseks. Levodopa veeni manustamise korral saavutatakse küll suurem vere ja aju dopamiinisaldus, kuid ka see väheneb mõnekümne minuti jooksul. Parkinsonismi ravis rakendatakse levodopat enteraalset. Annust on võimalik vahendada 5–10-kordselt, ku ühtaegu manustada aromaatsete aminohapete (dopa)dekarboksülaasi inhibiitoreid, mis ei läbi hematoentsefaalbarjääri (karbidopa, benserasiid jt). Sel juhul ei saa levodopa dekarboksüüluda ajuväliselt ja suur osa manustatud preparaadist tungib ajju, kus muutub dopamiiniks. Dopamiini biotransformatsioon toimub ensüümide monoamiini oksüdaasi (MAO) ja katehhooli-O-metüüli transferaasi (COMT) toimel. Ka COMT-i inhibiitorid on leidnud rakendust parkinsonismi ravis, suurendamaks aju katehhoolamiinide sisaldust.

**Farmakodünaamika.** Levodopa avaldab perifeerset toimet südamesse ja vereringesüsteemi. Katehhoolamiinide hulga suurenemine veres põhjustab tahhükardiat, kudede perfusiooni muutusi ning arteriaalse rõhu kõikumist (vt. dopamiin).

Levodopa, põhjustades nigrostriarsüsteemis dopaminoretseptorite erutust, langetab lihasetoonust. *Substantia nigra*'s paiknevad dopamiinergilised neuronid pärsvivad aksonite lõpmete kaudu *neostriatum*'is dopamiinergilisi vaheneuroneid. Suured levodopaannused põhjustavad katseloomadel liigutuste koordineerimise häireid ja stereotüüpseid liigutusi, inimestel psühhooosi.

Levodopa kestva kasutamise korral avaldub psühhostimuleeriv toime, unetus, neurootilisus. Samuti on täheldatud sugutungi tugevnemist. Psühhooosi teke on seotud dopamiini psühhotoksiliste metaboliitide kuhjumisega ajus. Levodopa manustamine võib põhjustada ka depressiivseid seisundeid, sest kestva ravi korral häirub serotoniinergiline süsteem: levodopa konkureerib serotoniini eelkäija aminohappe trüptofaaniga membraanidel ja ka dekarboksüülumisel, mis põhjustab serotoniinivoo alanemist ja emotsionaalse sfääri häireid.

**Terapeutiline kasutamine.** Levodopa kasutamine on seotud parkinsonismi raviga. Ravi on sümptomaatiline asendusteraapia. Levodopa kõrvaldab kõik parkinsonismi sümptomid, kuid toime möödub ravi katkestamisel kiiresti.

Levodopat on otstarbekas kasutada kombinatsioonis kolinoblokaatoritega (tropatsiin jt.), mis võimaldab vähendada annuseid ja vältida kõrvaltoimeid.

Levodopat on mõningase eduga rakendatud ka katehhoolamiinide puudusest tingitud troofikahäirete ravimisel ja füüsilisest stressist tingitud kurnatusseisundi profülaktikas

**Amantadiin** (*Amantadini hydrochloridum*) (tabel 4-46) võeti esialgu kasutusele virostaatilise ühendina gripiviiruse A<sub>2</sub> vastu Gripiepidemia korral oli ühendil tugev profülaktiline toime Alates 1960. aastate algusest on amantadiin kasutusel ka parkinsonismivastase ravimina

Farmakokineetika. Amantadiin imendub hästi seedetraktist, läbib vabalt hematoentsefaalbarjääri. Eritub neerude kaudu, osaliselt muutumatult, osaliselt kompleksühendina

Farmakodünaamika. Amantadiin avaldab otsest dopaminomimeetilist toimet ja tõstab postsünaptilise membraani dopamiinireseptorite tundlikkust mediaatori suhtes. Amantadiini toimemehhanism dopaminoreaktiivsesse süsteemi pole lõplikult selge

Amantadiin kõrvaldab parkinsonismist põhjustatud rigidsuse ja treemori, avaldab nõrka psuhhostimuleerivat toimet. Suure terapeutilise laiuuse tõttu ei ole tal olulisi kõrvaltoimeid. Võib põhjustada unehäireid.

Terapeutiline kasutamine. Amantadiini kasutatakse parkinsonismivastases ravis. Samuti kõrvaldab amantadiin neuroleptikumide poolt põhjustatud ekstrapüramidaalsüsteemi talitlushäired.

Amantadiini kasutatakse ka gripi profülaktikas viiruse A<sub>2</sub> põhjustatud epideemia ajal

#### 4.12.3. Tsentraalsed müorelaksandid

Vöötlihaskonna toonuse tõusuga kaasnevate patoloogiliste seisundite (parkinsonismi, spinaalse automatismi, lihaskontraktuuride jne) korral avaldavad ravitoimet ained, mis mõjuvad müorelakseerivalt kas tsentraalse või perifeerse toimemehhanismi kaudu. Eriti soodsat toimet avaldavad tsentraalsed müorelaksandid, mis pärsivad polüsünaptilisi reflekse alaneva retikulaarformatsiooni ja spinaalsete segmentide tasemel. Üldtoimelt soodustavad nad vaheneuronite pidurdusfunktsiooni. Sellesse ainerühma kuuluvad trankvillisaatorid meprobamaat, isoprotaan, samuti bensodiasepiini derivaadid (diazepaam jt.) Sageli kasutatakse tsentraalse müorelaksandina müdokalmi.

**Müdokalm** (*Mydocalmi hydrochloridum*)

Müdokalm imendub nii enteralse kui ka parenteraalse manustamise korral; toime püsib 6...8 tundi

Müdokalm pärsib alaneva retikulaarformatsiooni toniseerivat mõju vöötlihaskonnale ja vähendab peaaju kahjustusest tingitud spastilisust. Ta blokeerib polüsünaptilised seljaajurefleksid, vähendab strühnni toksilisust, kõrvaldab strühnnikrampid

Müdokalmil on ka mõõdukas tsentraalne ja perifeerne N-kolinoblokeeriv

toime, mis soodustab parkinsonismivastast terapeutilist efekti. ta pärsib ülekannet neuromuskulaarsetes sünapsides ja vegetatiivsetes ganglionides. Müdokalmi põhiline terapeutiline kasutus on seotud tsentraalsete spastiliste paralüüsides, spinaalsete kontraktuuridega ja parkinsonismiga.

### 4.13. Tundenärvilõpmetesse toimivad ained

Tundenärvilõpmetesse toimivad ained võib jaotada vastavalt toimelaadile kolme rühma: 1) tundenärvilõpmeid halvavad e lokaalanesteetilised ained; 2) tundenärvilõpmeid kaitsvad (põletikuvastased) ained, 3) tundenärvilõpmeid ärritavad ained

#### 4.13.1. Tundenärvilõpmeid halvavad ained (lokaalanesteetikumid)

Lokaalanesteetikumid e paiksed tuimastid on ained, mis vahetul kokkupuutel närvi-elementidega (närvilõpmete ja närvikuududega) halvavad neid pöördvalt ja kutsuvad sellega esile nii valu kui ka tundlikkuse teiste liikide kadumise

Paiksete tuimastite toime kestab ainult niikaua, kui aine on kontaktis närvi-elementidega, pärast tuimasti imendumist (ümberjaotumist) toime möödub

Impulsi genereerimine närvilõpmes ja ülekanne närvikus sõltub peamiselt membraanipotentsiaali muutumisest depolarisatsioon ja repolarisatsiooni vaheldumisest. Paiksed tuimastid, reageerides membraanis olevate  $\text{Na}^+$ -kanalite retseptoritega, vähendavad rakumembraani läbilaskvust naatriumioonidele ja takistavad sellega membraani depolarisatsiooni, erutuspotentsiaali levikut. Närvikuud on ümbristatud mueliinkestaga, mis takistab anesteetikumi pääsemist kiu membraanile. Sensorsetel närvikuududel on mueliümbris õhem kui motoorsetel kiududel, mille tõttu nad on tuimastite suhtes tundlikud.

Lokaalanesteetikumide ajalugu algab alkaloid kokaiini isoleerimise ja kasutuselevõtuga.

**Kokaiin (*Cocainum*).** Kokaiin on aminoalkoholi metuülekgoniini ja bensoehappe ester. Alkaloid, mida saadakse Peruu, Boliivia, Jaava jt. subtroopiliste alade kõrgplatoodel (0,5 - 1,5 km üle merepinna) kasvava kokapõõsa *Erythroxylon coca* lehtedest. Lõuna-Ameerika Andides kasvavat kokapõõsast peeti puhaks, sest selle lehtede närimine kutsus esile meeldivaid elamusi, eufooriat, kõrvaldades väsimust, pärssides nälja- ja janutunnet ning tõstis vastupidavust sõjakäikudel. Kokaiini anesteseeriva toime tõttu suu ja mao limaskestale oli võimalik merevee kasutamine joogiks (tavaliselt tekitab merevesi maoärrituse tõttu oksendamist) 1859. 1860 isoleeris C. Niemann puhta alkaloidi kokaiini V. Anrep uuris 1879...1881. a. põhjalikult kokaiini lokaalanesteseerivat toimet ja näitas eksperimentaalselt kokaiini kasutamise võimalust terminaal-, infiltratsiooni- ja juhteanesteesiaks. Viini arst C. Koller (1884) kasutas esimesena kokaiini oftalmoloogias ja A. Lukaševitš (1885) kirurgilises juhteanesteesias.

Farmakokineetika. Kokaiin imendub hästi ja kiiresti limaskestadelt ning

haavapinnalt. Ta toime saabub limaskestadele ja närvikudede piirkonda manustamise korral 3...5 minuti möödudes, kuid kestab preparaadi kiire hüdroliüüsi ja osalise edasimendumise tõttu lühikest aega, kuni 20 ..25 min. Kokaiini imendumist ja resorptiivset toimet takistab osaliselt tema veresooni ahendav toime. Imendunud kokaiin läbib hästi hematoentsefaalbarjääri ja tungib ajju, toimides ka tsentraalselt. Veres ja eriti maksas leiduvate mittespetsiifiliste esteraaside toimel kokaiin lammutub kiiresti

Farmakodünaamika. Kokaiin avaldab nii lokaalset kui ka resorptiivset toimet. Paiksel kokkupuutumisel halvab kokaiin närvilõpmeid. Selle tõttu kaob kõigepealt valutundlikkus, seejärel kōdi-, temperatuuri-, rõhumis- jt tundlikkused. Kokaiin halvab ka närvikiudude (esimeses järjekorras sensoorsete) juhtivust. Erutuse teke ja aktsioonipotentsiaali levik on takistatud kokaiini pärssiva toimega  $\text{Na}^+$  rakku sisenemisele.

Paikse toimastava toime kõrval avaldab kokaiin ka kaudset adrenomimeetilist toimet, soodustades mediaatori vabanemist adrenergilistest närvilõpmetest ja takistades selle tagasihaaret läbi presünaptilise membraani. Adrenomimeetilise toimega kokaiin ahendab lokaalselt veresooni, vähendades limaskesta turset ja veritsemist, kutsus silmas esile müdriasi, tõstab mõõdukalt arteriaalset rõhku, tekitab tahhükardiat jne.

Resorptiivne toime ilmneb suurte annuste kiirel imendumisel juhul, kui preparaati susitatakse (infiltraatsiooni- ja juhteanesteesia), samuti kokaiini imendumise korral suurtelt limaskestapindadelt.

Toime kesknärvisüsteemisse sarnaneb mõnevõrra amfetamiini ja teiste adrenomimeetiliste psühhostimulaatorite toimega. Tekivad motoorne ja psüühiline erutus ning eufooria; algul psüühiline ja füüsiline töövõime mõnevõrra paranevad. Mürgistusel tekib psüühooos hallutsinatsioonidega ja desorientatsiooniga. Hilisemas järgus tekivad lihasevärinad ja krambid, millele hiljem järgneb halvatus.

Tsentraalsele toimele lisandub lokaalanesteetiline toime südame erutus- tekke- ja juhtesüsteemisse.

Toksilisus. Kokaiini toksilisus põhineb tema resorptiivsetel toimetel. Eluohtlikuks osutub kooma, krambid ja bulbaarsete keskuste halvatus. Kokaiin põhjustab psühhostimuleeriva toime tõttu psüühilise ja füüsilise sõltumuse, narko- maania, mis on eriti levinud viimasel aastakümnel.

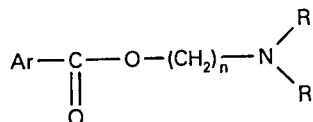
Terapeutiline kasutamine. Suhteliselt suure toksilisuse tõttu kasutatakse kokaiini ainult väikeste piirkondade pinnaanesteesiaks, näiteks silma ja nina limaskestal. Imendumise aeglustamiseks lisatakse kokaiinilahusele adrenaliini või noradrenaliini.

## Sünteetilised lokaalanesteetikumid

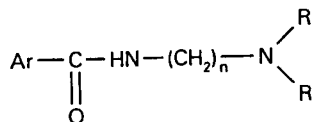
Suure mürgisuse tõttu vähenes kokaiini kasutamine järevalt juba möödunud sajandi lõpul. Alustati intensiivseid sünteetiliste asendajate otsinguid. 15-aastase uurimistöõ tulemusena sünteesis saksa keemik A. Einhorn 1905. a. prokaiini

(novokaiini) ja veel teisi lokaalanesteseeriva toimega ühendeid. Prokain on jäänud tänapäevani kõige kasutatavamaks lokaalanesteetikumiks

Sünteesilised paiksed tuumastid jagunevad vastavalt keemilisele struktuurile kahte põhilisse rühma: estrid:



ja amiidid:



(Ar - aroomaatne tuum).

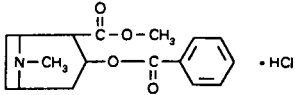
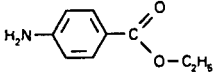
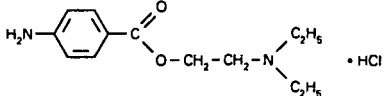
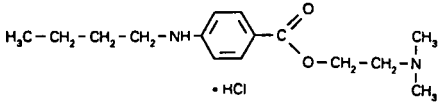
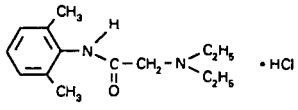
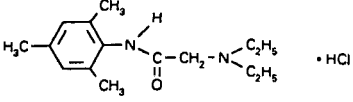
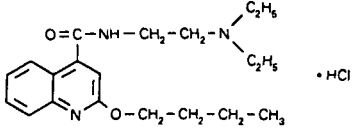
Tähtsamad estrid on bensokaiin e anestesiin (*Benzocainum s Anaesthesinum*), prokaiin (*Procaini hydrochloridum*) ja tetrakaiin e dikaiin (*Tetracainum s. Dicainum*), tähtsamad amiidid on lidokaiin (*Lidocainum*), trimekaiin (*Trimecainum*), tsinhokaiin e sovkaaiin (*Cinchocainum s Sovcainum*). (tabel 4-47).

Lokaalanesteetilist toimet avaldavad ka paljud teised neurotroopsed ühendid, millel on dialküülamino-alküülradikaal esterlikult seotud aroomaatsete tuumadega ( $\text{H}_1$ -histaminoblokaatorid, kolinooblokaatorid, neuroleptikumid,  $\beta$ -adrenoblokaatorid jne.). Paiksete tuumastitena neid aga ei kasutata

Farmakokineetika. Lokaalanesteetikumid erinevad üksteisest oma lahustuvuse ja farmakokineetika poolest. Lokaalanesteetikumid võivad esineda kas vabade alustena või sooladena. Retseptoritega reageerivad vaid vabad alused. Vabade alustena on lokaalanesteetikumid aga vees lahustumatud ja neid kasutatakse tavaliselt sooladena (vesinikkloriididena). Imendunud soolad hüdroluusuvad nõrgalt leeliseses keskkonnas (pH 7,35 ..7,4), kusjuures vabaneb toimiv alus. Kui kudede pH on happeline, nagu on põletikukoldes, alus ei vabane ja aine ei saa tuumastavat toimet avaldada. Vabanenud alus lahustub hästi lipudides ja tungib närvikuu membraanidesse, kus ioniseerub katiooniks, mis reageerib  $\text{Na}^+$ -retseptoritega. Bensokaiin ei moodusta kloorvesinikhappesoolasid ja on kasutusel alusena. Kuna ta ei lahustu vees, siis on kasutatav puustepulbrites, salvides või supositiides. Imendub hästi limaskestade kaudu. Samuti imenduvad läbi limaskestade vesilahustuvad tetrakaiin, lidokaiin ja tsinhokaiin. Teised lokaalanesteetikumid läbivad terveid limaskesti halvasti ja neid saab manustada vaid otse kudedesse.

Imendunud estritüüpi lokaalanesteetikumid lammutatakse kiiresti maksas ja kudedes leiduvate mittespetsiifiliste esteraaside poolt, mistõttu nende toime kestab kümmekond minutit. Eriti kiiresti (inimesel 1 mg/kg minutis) lammutub

## Lokaalanesteetikumid

Nimetus	Struktuurivalem
Kokaiin	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@@H](C(=O)OC(=O)c3ccccc3)C2</chem>
Bensokaiin (anestesiin)	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(N)cc1</chem>
Prokaiin (novokaiin)	 <chem>CCN(CC)CCOC(=O)c1ccc(N)cc1</chem>
Tetrakaiin (dikaiin)	 <chem>CCN(C)CCOC(=O)c1ccc(NCCCC)cc1</chem>
Lidokaiin	 <chem>CCN(CC)CCOC(=O)N(C)c1cc(C)ccc1C</chem>
Trimekaiin	 <chem>CCN(CC)CCOC(=O)N(C)c1c(C)cc(C)cc1</chem>
Tsiinhokaiin (sovkaiin)	 <chem>CCCCOC(=O)N(CC)CCc1cnc2ccccc12</chem>

prokaiin, mis võimaldab teda manustada operatsiooni vältel korduvalt ja mis tingib preparaadi vähese toksilisuse. Koliini esteraasi inhibeerivate ainete (nt. neostigmiini) foonil pikeneb lokaalanesteetikumide toimivus ja suureneb toksilisus.

Amiidi tüüpi lokaalanesteetikume esteraasid ei lammuta. Nende detoksikatsioon toimub maksas aeglaselt kuni 80% ulatuses. Aeglasema lammutumise tõttu kestab nende toime kauem – tunde

Farmakodunaamika. Kõigi lokaalanesteetikumide toime on praktiliselt ühe-

sugune. Kokkupuutumisel halvavad nad nii närvilõpmeid kui ka sensoorseid närvikiude, kusjuures motoorsed närvid on paksu müeliinkesta tõttu paiksete tuimastite suhtes resistentsed. Narvielementide halvatus mehhhanismi seostatakse peamiselt lokaalanesteetikumide depolarisatsiooni takistava toimega, mis baseerub  $\text{Na}^+$  sisenemise pärssimisel. Kaovad ködi-, temperatuuri-, valu-, rõhumis- ja kompimistundlikkus. Toime püsib ainult seni, kuni narvielemendid on kontaktis tuimastiga. Preparaadi edasidifundeerumisel ja aine lammutumisel kudedes toime möödub. Veresoonte ahendamisega manustamiskohal adrenaliiniga on võimalik toimet pikendada.

Paikse tuimasti manustamisel närvitüve lähedusse halvab tuimasti ka närvi juhitavust ja lülitab välja tundlikkuse kogu selle närvi poolt innerveeritud alalt.

Tsentraalne toime on kontsentratsiooni suurenemise kiirusest kesknärvisüsteemis. Lokaalanesteetikumi kontsentratsiooni aeglasel suurenemisel ilmneb üldine analgeesia (haarab peamiselt pindmisi kudesid), uimasus, unisus ja lõpuks üldine anesteesia. EEG muutused sarnanevad sel juhul muutustega, mis leiavad aset barbituraatanesteegas. Suurtes annustes pärssivad lokaalanesteetikumid hingamis- ja vereringekeskust. Lokaalanesteetikumi kontsentratsiooni kiire tõusu korral võivad tekkida krampid ja halvatus.

Prokaiin pidurdab impulsside ülekannet ganglionarsetes sünapssides, vähendab efektoorelundite tundlikkust atsetüülkolini suhtes, pidurdab mediaatorite vabanemist perifeersetes sünapssides ja vöötlihaskonna erutatavust ning nõrgendab ka interotseptiivseid reflekse.

Lokaalanesteetikumid toimivad pärssivalt südame erustekke- ja juhtesüsteemi, normaliseerides ülejuhtivusarütmia korral südame tööd. Nad vähendavad ka müokardi erutatavust ning toimivad negatiivselt inotroopselt.

Estrite hüdroluüsil vabanev dietüülaminoetanool toimib otseselt perifeerseid veresooni laiendavalt ja arteriaalset rõhku langetavalt.

**Toksilisus.** Kiiresti lammutuvad estrid on suhteliselt vähe toksilised, küll võib esineda allergia. Ägeda mürgistuse korral, nagu tekib suurte annuste kiirel imendumisel või veeni süstimisel, ilmneb tugev kesknärvisüsteemi erutus ning tekivad krampid koos järgneva elutahtsate keskuste halvatusena või kollapsiga. Sellise mürgistuse ravi on sümptomaatiline.

**Terapeutiline kasutamine.** Peamine kasutamisaüdistus on paikne tuimastus. Preparaadid, mis labivad hästi limaskesti, on kasutusel terminaalse anesteesia tegemiseks, ülejäänud - teiste tuimastusviiside korral (tabel 4-48). Kõige enam kasutatakse neist prokaiini kui kõige vähem toksilist preparaati.

Peale kirurgilise lokaalanesteesia on kasutatud prokaiini või bensokaiini ka seepidisel maohaavandi, gastriidi, maoärritusest tingitud oksendamise jms. korral.

Resorptiivset toimet kasutatakse suhteliselt harva, näiteks prokaiini üldanesteasiat erinäidustuste korral, prokaiini ja lidokaiini südame arütmia ravis jne.

**Lokaalanesteetikumide kasutamine olenevalt  
anesteesia liigist ja toime kestusest**

Anesteesia liik	Vajaliku toime kestus	
	keskmine	kestev (tundides)
Terminaalne anesteesia	tetrakaiin (0,25–1%)	tsinhokaiin (0,1–0,2%) lidokaiin (1–5%)
Infiltratsioonianesteesia	prokaiin (0,25–0,5%)	trimekaiin (0,25–0,5%) lidokaiin (0,125–0,5%)
Juhteanesteesia	prokaiin (2%)	trimekaiin (1–2%) lidokaiin (0,2–0,5%)
Spinaalanesteesia	prokaiin (5%)	tsinhokaiin (0,5–1%)
Mittekirurgiline terminaalne anesteesia	bensokaiin (5–10%)	–

#### 4.13.2. Tundenärvilõpmeid kaitsvad ained

Limaskestalt või haavandi pinnal paljustunud närvilõpmeid saab kaitsta välisärrituse eest põhiliselt kolmel viisil 1) sadestades rakumembraanile valkusid parkivate ainetega ja tihendades sellega rakumembraane, 2) moodustades rakkude pinnale limaaainest kaitsekihi ja 3) adsorbeerides keskkonnast närvilõpmeid ärritavaid aineid. Vastavalt sellele eristataksegi kolm närvilõpmeid kaitsvate ainete rühma: 1) parkivad e. adstringeerivad ained (orgaanilised ja anorgaanilised), 2) mähkivad ained ja 3) adsorbeerivad ained.

Selline paikne toime vähendab põletikulise pinna ärritust ja vaigistab põletikunähte, vähendab valulikkust, eksudatsiooni, turset ning silelihasele motoorikat; samaaegselt väheneb ka mürkide ja toksiinide imendumine läbi vastava pinna

Tundenärvilõpmeid kaitsvad ained ongi kasutusel peamiselt kui lokaalsed pindmiste põletikkude vastased ained ning kui mürkide ja toksiinide imendumist takistavad ravimid

#### Orgaanilised adstringeerivad ained

**Tanniin** (*Tanninum seu Acidum tannicum*). Tanniini saadakse Väike-Aasia tamme *Quercus infectoria* või teiste taimede lehepungadest, emaherilase pungasse munemise tagajärjel moodustunud granuloomidest e. gallidest (*Gallae turcicae*).

Tannun on glükosiid, mis koosneb viiest digallushappemolekulist ning ühest glükoosimolekulist. Happelises keskkonnas hüdrolyüsumisel tekkinud gallushape parkivat toimet ei avalda

Tannalbiin (*Tannalbinum*) on tanniini ja valgu ühend, mis sooles lõhustudes vabastab seal tanniini.

Tedremarana juurikas (*rhizoma Tormentillae*) Tedremarana *Potentilla erecta* L. kuivatatud juurikas Sisaldab kuni 30% parkaineid

Ussitatra juurikas (*rhizoma Bistortae*). Ussitatra *Polygonum bistorta* L. kuivatatud juurikas Sisaldab 15...25% parkaineid.

Punanupu juurikas ja juur (*rhizoma et radix Sanguisorbae*). Punanupu *Sanguisorba officinalis* L. kuivatatud juurikas ja juur. Sisaldab üle 14% parkaineid

Tammekoor (*cortex Quercus*). Hariliku tamme *Quercus robur* L. koor Sisaldab 10-20% parkaineid.

Mustikas (*fructus Myrtilli*) Mustika *Vaccinum myrtillus* L. valminud ja kuivatatud marjad. Sisaldavad ligi 7% parkaineid.

**Farmakodünaamika.** Parkained avaldavad ainult lokaalset toimet. Neutraalses ja nõrgalt happelises keskkonnas nad denatureerivad valke. Nõrgemate kontsentratsioonide korral piirdub toime vaid sekreedi valkude reversibli denaturatsiooniga rakkude ja limaskestade pinnal. Denaturatsiooni kaigus tekkinud valkude sade moodustab rakkude pinnale kile, tihendab rakumembraane ja suleb rakudevahelised pilud. Sellist pöörduvat pindmist valkude denaturatsiooni nimetatakse adstringeerivaks e kootavaks toimeks.

Oma adstringeeriva toimega kaitsevad parkained närvilõpmeid valisärrituse eest, sulevad näärmeavad ja vähendavad limaskesta sekretsiooni, nad sulevad lumfipilud ja tihendavad kapillaare, mis omakorda takistab põletikulise eksudaadi ja leukotsüütide väljumist kapillaaridest. Parkivad ained pärsvivad lokaalselt ka põletikku soodustavate histamiini jt. autakoidide vabanemist, ensüümide aktiivsust ja vähendavad põletikulises koes dissimilatsiooniprotsesse.

Limaskesta ärrituse vähenemine ja põletiku pärssimine seedetraktis aeglustab soole motoorikat ja seega ka soolepassaazi.

Tanniin sadestab alkaloide, glükosiide ja raskmetalle, takistades nende imendumist seedetraktist. Parkained soodustavad lokaalselt vere hüübimist.

**Toksilisus.** Orgaanilised parkained on vahetoksilised, oma adstringeeriva toime tõttu nad ei imendu ega toimi resorptiivselt. Suuremates kontsentratsioonides parkained, eriti tanniin, denatureerivad rakkude protoplasma valke, põhjustades ärritust, söövitust ja nekroosi. Seetõttu tanniin sissevõetuna ärritab mao limaskesta, tekitades iiveldust, oksendamist ja valusid.

**Terapeutiline kasutamine.** Tanniini ja tammekoorekeedist või -leotist kasutatakse peamiselt pindmiste põletikkude lokaalses ravis nahal või suu ja tupe limaskestal. Ärritava toime tõttu ei saa tanniini kasutada seespidiselt. Tannalbiin kui vähem ärritav preparaat ja teised droogid on kasutusel keediste või leotistena peamiselt seespidiselt kui põletikuvastased ja soolemotoorikat aeglustavad vahendid gastrüüdi ja enterokoliidi ravis kõhukinnistitena. Tanniini kasutatakse ka alkaloidide murgistuse korral nende sadestamiseks maovalendikus.

## Anorgaanilised adstringeerivad ained

Sua kuuluvad mitmete metallide soolad. Olenevalt katioonist tekitavad nad koevalkudega kokkupuutumisel kas kohevaid kergelt dissotsieeruvaid albuminaate, s t valgu ja metalli uhendeid, mispuhul toime ulatub sügavamale kudedesse, või tihedamaid halvemini dissotsieeruvaid valgu-metallikomplekse, mille puhul toime jääb pindmiseks. Koheva albuminaadi korral avaldavad metallid soovivat toimet, tekitades sügavama koenekroosi. Tiheda albuminaadi korral avaldavad metallid adstringeerivat toimet. Albuminaadi vahepealse tiheduse korral avaldavad metallid peamiselt ärritavat toimet limaskestadesse.

Olenevalt tekkiva sademe tihedusest võib metallid reastada tiheduse vähenemise suunas järgmiselt Pb, Bi, Al, Fe, Zn, Cu, Au, Ag, Hg. Selles reas avaldavad metallid pliist kuni rauani peamiselt adstringeerivat, raud, tsink ja vask suuremates kontsentratsioonides ka ärritavat ning ülejäänud metallid soovivat toimet

Plii(II)atsetaat (*Plumbi acetat*), vismutsubnitraat (*Bismuthi subnitras*), dermatool e vismutsubgallaat (*Dermatolum s Bismuthi subgallas*), maarjas e kaaliumalumiiniumsulfaat (*Alumen*), põletatud maarjas (*Alumen ustum*), Burovi vedelik (*Liquor aluminii acetatis s Liquor Burovi*).

Farmakodünaamika. Tekkiva albuminaadi tihedus sõltub mitte ainult metalliioonist, vaid ka lahuse kontsentratsioonist. 0,1. 1% lahused toimivad kootavalt, 1-5% ärritavalt ja üle selle soovitavalt. Kootava toime korral piirdub valgu denaturatsioon limaskesta pinnal olevate koe- või sekreedivalkudega. Selle tulemusel tekib limaskesta või haavandi pinnale kile, mis kaitseb närvilõpmeid välise ärrituse eest analoogiliselt orgaaniliste adstringeerivate ainetega.

Põletikuhisse limaskesta või haavandi pinda toimivad adstringeerivad ained tugevamini. Põletikuvastane toime on metallidel tugevam kui orgaanilistel adstringeerivatel ainetel, seda tingib põletikust osavõtivate ensüümisüsteemide inaktiveerimine metalli poolt. Ühtlasi avaldavad metallisoolad mõningast mikroobidevastast toimet.

Toksilisus. Imendumisel võivad plii soolad toimida resorptiivselt. Ägeda mürgistuse korral tekivad silelihaste spasmid seedetraktis, sellest oksendamine, kõhulahtisus, valud kõhu piirkonnas, närvisüsteemi kahjustus avaldub treemori ja krampidena. Kroonilise pliimürgistuse korral kahjustub eeskätt närvisüsteem ja vereloomekude, tekivad neuroidid, aneemia, isutus. Plii ladestumisel igemetesse tekib hall pliiääril igemetel ja stomatiit.

Teiste metallide soolad limaskestadelt ei imendu.

Terapeutiline kasutamine. Metallisooli kasutatakse välispidiselt dermatiitide ja põletuste raviks, samuti suu, nina, silmade ja kuseteede limaskesta põletikkude paikseks raviks. Metallisooli kasutatakse nõrkade vesilahustena (0,1-1%), lahustumatuid preparaate (nt. vismutisooli) puistepulbritena, salvidena või suposiididena. Seespidiselt metallisooli ei kasutata.

## Mähkivad ained

Mähkivad ained, nagu taimse päritoluga polusahhariidid (tärklis) ja mõned anorgaanilised ained, on suure molekulkaaluga, vees punduvad ja limajaid kolloidlahuseid moodustavad indiferentsed ühendid

Kartulitärklis (*Amylum Solani*), nisutärklis (*Amylum Triticum*), maisitärklis (*Amylum Maydis*), riisitärklis (*Amylum Oryzae*), alteelima (*Mucilago Althaeae*), saalepilima (*Mucilago Salep*), linaseemnelima (*Mucilago seminis Lini*), magneesiumtrisilikaat (*Magnesium trisilicas*), alumiiniumhüdroksiid (*Aluminium hydroxidum*) jt.

Manustamisel limaskestadele, vigastatud või põletikulisele pinnale katavad mähkivad ained selle limakihiga, kaitsevad pinda ning selles paiknevaid närvilõpmeid mehaaniliselt ja vähendavad imendumist. Tulemusena väheneb limaskesta ärritus ja nõrgenevad põletikunähud.

Seedetraktis nad suurtes kogustes manustatuna täielikult ei seedu ega imendu, vaid avaldavad mao ja soole limaskestale mähkivat toimet ja kaitsevad seda ärrituse eest.

Mähkivaid aineid kasutatakse peamiselt seedetrakti põletikkude raviks ja kinnistitena. Samuti kasutatakse neid mõningate ravimite (nt. kloraalhüdraadi) paiksel ärritava toime vähendamiseks. Esmaabi korras kasutatakse neid aineid murkide ja toksiinide imendumise vähendamiseks seedetraktist. Mähkivad ained ei ole toksilised.

## Adsorbeerivad ained

Adsorbeerivad ained on peened vees ja lipiidides lahustumatud, kudesid mitteärritavad, suure aktiivse üldpindalaga pulbrid.

Aktiveeritud süsi (*Carbo activatus*). Lehtpuude puidu kuumutamisel saadud tamne või luude ja vere kuumutamisel saadud loomne süsi, millest hapendamise ja kuumutamise on eemaldatud adsorbeerunud ained.

Valge savi e. kaoliin (*Bolus alba*), alumiiniumsilikaat, mis sisaldab ka kaltsium- ja magneesiumsilikaati.

Oma suure aktiivse pinnaga adsorbeerivad need ained gaase, alkaloide, bakteriaalseid toksine jt. aineid. Näiteks 1 g meditsiinilist sütt on võimeline siduma 0,85 g elavhõbekloriidi, 0,58 g strühniinnitraati või 0,04 g fenooli. Sisse võetuna adsorbeerivad nad toksine, käärimisprodukte jt. ärritavaid aineid, takistavad nende imendumist ja vähendavad mao ja soole ärritusnähte ning seoses sellega peristaltikat.

Adsorbeerivaid aineid kasutatakse murkide sidumiseks ja nende imendumise takistamiseks seedetraktist. Samuti kasutatakse neid seedehäirete, gastriidi, enterokolüüdi, meteorismi jms. korral ning kinnistina kõhulahtisuse raviks.

### 4.13.3. Tundenärvilõpmeid ärritavad ained

Tundenärvilõpmeid ärritavate ainete toime baseerub kas reflekside vallandamisel limaskestadelt ja nahalt veresoontele ning siseelundeile või lokaalse põletiku

esilekutsumisel, mis omakorda surub maha põletikunähte ja valulikkust teistes elundites

Mentool (*Mentholum*) Piparmündiõlist (*Oleum Menthae piperitae*) või sünteetiliselt saadav aine

Validool (*Validolum*), 25. .30% mentoolilahus isopalderjanhappe metuül-estris.

Ammooniumhüdrosiidilahus (*Solutio Ammonii caustici*), 10% ammooniaagi vesilahus

Manustatuna suu limaskestale ärritavad mentool ja validool peamiselt külma-retseptoreid Nahal ärritab mentool närvilõpmeid, andes külmatunde, hiljem kipituse ja kerge tuumastuse. Retseptorite ärritus kutsub reflektorselt esile hingamise süvenemise ja veresoonte, eriti koronaararterite laienemise Oma reflektorse toimega kutsuvad need ained esile ka mõningase rahunemise neurasteenia, neurooside ja hüsteeria korral ning avaldavad oksendamis- ja üveldusevastast toimet.

Ammoniaak sissehingatuna ärritab peamiselt ülemiste hingamisteede limaskesta, kutsudes esile hingamise reflektorse süvenemise ja kiurenemise, samuti arteriaalse rõhu vähese tõusu Suuremas kontsentratsioonis sissehingatuna põhjustab reflektorse hingamisseiskuse.

Mentooli ja validooli tarvitatakse seespädiselt koronaararterite laiendamiseks stenokardia korral, kuid nõrga toime tõttu on efekt ebakindel Samuti kasutatakse neid kui rahustavaid, üvelduse- ja oksendamisvastaseid ravimeid. Mentooli alkohollahust rakendatakse ka välispädiselt lihase-, närv- ja luigesevalude korral (sissehõõrumiseks). Ammoniaaku kasutatakse inhalatsiooni teel hingamise stimuleerimiseks minestuse korral.

Sinepiõli (*Oleum Sinapis aethereum*), sinepi (*Brassica nigra, Brassica juncea*) seemnetes sisalduv eeterlik õli

Sinepipaber (*Charta Sinapis*), sinepipulbriga kaetud paberilehed. Nusutamisel sooja (40°) veega hüdrolüüsib sinepipulbris olev glükosiid sinigriin ensüüm tioglükosidaasi (mürosinaasi) toimel ja vabastab eeterliku sinepiõli.

Türgipipratinktuur (*Tinctura Capsici*). Türgipipra (*Capsicum annum*) tinktuur.

Tärpentiniõli (*Oleum Terebinthinae*) Männi (*Pinus silvestris*) puidu utmisel saadav puhastatud eeterlik õli.

Koerapöörirohuõli (*Oleum Hyoscyami*). Koerapöörirohu (*Hyoscyamus niger*) lehtedest saadav õliekstrakt.

Etanool e. etüülalkohol (*Spiritus aethylicus*), sipelgapiiritus (*Spiritus Acidi formici*), kampripiiritus (*Spiritus Camphoratus*), sinepipiiritus (*Spiritus Sinapis*), seebiipiiritus (*Spiritus Saponatus*).

Metüülsalitsülaat (*Methylii salicylas*), salitsüülhappe metüülester.

Nahale manustatuna ärritavad need ained närvilõpmeid, tekitades kipituse, soojatunde ja veresoonte laienemise Kestvama tarvitamise korral põhjustavad

lokaalse põletiku, valu, põletustunde, hupereemia, isegi villide tekke Selline toime vallandab rea reflekse

Lokaalne naha ärritamine põhjustab seljaaju sama segmenti poolt innerveeritud siseelundite verevarustuse ja troofika muutuse ning valikulise vähenemise. Selline toime põhineb kesknärvisusteemis teise erutuskolde esilekutsumisel, mis dominantselt surub maha patoloogilisest protsessist tingitud erutuskolde Lisaärritus kutsuvastavas seljaaju segmentis esile antinotsitseptiivse süsteemi täiendava aktivatsiooni, mis takistab esialgsete valumpulsside jõudmist ajukoorde ja valu tajumist Selline analgeetiline toime on nendel nn „valu ärajuhtivatel“ ainetel küllaltki tugev lihase-, liigese- ja ka närvivalude korral. Sellele lisandub segmentaarrefleks vastavale siseelundile Paraneb sügavamate kudede või siseelundi verevarustus, valutunne väheneb ja kiireneb põletiku paranemine

Põletikuvastast toimet soodustab ka ärritava aine poolt esilekutsutud lokaalse põletiku neurohumoraalne mõju, mis aktiveerib hüpfusaaradrenaalsüsteemi.

Kestva toimimise korral põhjustavad nahka ärritavad ained lokaalselt villilist põletikku. Kestval ja korduval kasutamisel võivad imendunud eeterlikud õlid, eritudes neerude kaudu, ärritada ja kahjustada neerusid.

Tundenärvilõpmeid ärritavaid aineid kasutatakse lokaalselt, kas plaastritena või linimentidena sissehõõrutult lihase-, liigese- ja närvivalude vaigistamiseks ning hingamisteede ägedate või krooniliste põletike korral resorptsiooni soodustamiseks.

## 5. SÜDAMETEGEVUST MÕJUSTAVAD AINED

### 5.1. Müokardi kontraktsioone soodustavad ained

Südamelihase kontraktsioonimehhanism ei ole veel lõplikult selgitatud, kuid nüüdisaegsete ettekujutuste järgi realiseerub see mitmes etapis.

- müofibrilli membraani läbilaskvuse suurenemine naatriumioonidele, nende sissetung rakku ja membraani depolarisatsioon,
- kaltsiumioonide sisenemine rakku ja/või vabanemine sarkoplasmaatilisest retikulumist,
- kaltsiumioonide kontsentratsiooni suurenemine rakus viib ATP, müosiini ja aktiini omavahelisse reaktsiooni, mille tulemusena vabaneb ATP energia, moodustub müosiin-aktiin-kompleks ja toimub kontraktsioon,
- kaaliumioonide väljumine rakust  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ asi osalusel ja membraani repolarisatsioon, mis lõpetab kaltsiumi pääsu rakku

Kõik praegusaegsed positiivset inotropset toimet avaldavad ravimid suurendavad rakusisesest kaltsiumi hulka. Seda saab teha takistades rakumembraani repolarisatsiooni või suurendades selle läbilaskvust kaltsiumioonidele.

Toimides repolarisatsiooni südameglükosiididega, on võimalik tugevdada süstoolset kokkutõmmet ja suurendada südame löögi- ning minutimahtu, samaaegselt vähendades müokardi hapnikuvajadust ja suurendades energeetilisi ressursse (müokardi glükogeeni- ja kreatiinfosfaadisaldust).

Müokardi kontraktsioone tugevdada ja löögimahtu suurendada saab ka aktiveerides müokardis kataboolseid protsesse ja soodustades energeetiliste ressursside kasutamist. Nusugust toimet avaldavad beeta-adrenomimeetikumid ja metüülksantiinid. Nimetatud mehhanismi aluseks on tsüklilise 3',5'-AMP (cAMP) moodustumise soodustamine või selle metabolismi pärssimine. cAMP aktiveerib intratsellulaarset gluko- ja lipoluüsi ning parandab sellega müokardi energeetikat. Sellele mehhanismile lisandub rakumembraani läbilaskvuse suurenemine kaltsiumioonidele ja nende hulga rohkenemine tsütoplasmas, mis suurendab müofibrilli kontraktiilsust.

Müokardi kokkutõmbeid soodustavaid ning südame löögi- ja minutimahtu suurendavaid aineid võib jagada kahte, toimemehhanismilt põhimõtteliselt erinevasse rühma. südame energeetilisi ressursse taastavad ained e. kardiotoonikumid, mida kasutatakse pikaajaliselt südame kroonilise dekompensatsiooni ravis ja südame energeetilisi ressursse mobiliseerivad ained e. kardiostimulaatorid. Neid

võib kasutada ainult lühiajaliselt südame akuutse dekompensatsiooni likvideerimiseks.

### 5.1.1. Kardiotoonikumid

Sua rühma kuulub rida puhtaid glükosiide, neid sisaldavaid drooge ning galeenilisi ja neogaleenilisi preparaate.

Glükosiidid on taimedes leiduvad toimeained, mis hüdroolüüsumisel lagunevad kaheks komponendiks: suhkruks (glükooniks) ja geniiniks (aglükooniks), viimane reageerib retseptoriga ja on glükosiidi toimes määrava tähtsusega, kuid toimeks on vajalik ka suhkrukomponent.

Südameglükosiide on paljudes taimedes, nendest leiavad meditsiinilist kasutamist sõrmkübaralike (*Digitalis purpurea* L, *Digitalis lanata* Ehrh. jt.) lehtedes esinevad glükosiidid, samuti strofantuse (*Strophanthus hispidus* Kombé, *Strophanthus gratus*) seemnetes, maikellukeses (*Convallaria maialis* L.), merisibulas (*Urginea maritima*) jt. taimedes leiduvad glükosiidid. Südameglükosiidide on ka mõnede kärnkonnade (*Bufo bufo*) nahanäärmete sekreedis, kuid meditsiinis ei ole need kasutamist leidnud

Sõrmkübaralehtedes on kolloidselt lahustuvad algupärased e. genuinsed glükosiidid, punases sõrmkübaras purpureaglükosiidid A ja B ning karvases sõrmkübaras lanatosiidid (digilaniidid), A, B ja C Nende osalisel hüdroolüüsil vabanevad südameglükosiidid digitoksiin, gitoksiin ja digoksiin, mis edasisel hüdroolüüsil annavad geniinid digitoksigeniini, gitoksigeniini ja digoksigeniini ning spetsiifilise monosahhariidi – digitoksoosi (joon. 5-1).

Digitoksiin (*Digitoxinum*), gitoksiin (*Gitoxinum*), lanatosiid C (*Lanatosidum* C), digoksiin (*Digoxinum*), atsetüüldigitoksiin (*Acetyldigitoxinum*) on sõrmkübaralehtedest isoleeritud puhtad glükosiidid.

K-strofantiin (*Strophantinum-K*), *Strophanthus hispidus* Kombé seemnetest saadav glükosiid G-strofantiin e. uabaiin (*Strophantinum-G* s. *Ouabainum*) *Strophanthus gratus*'est saadav glükosiid. Geniiniks on mõlemas strofantidiin, suhkruks glükoos ja tsümaroos

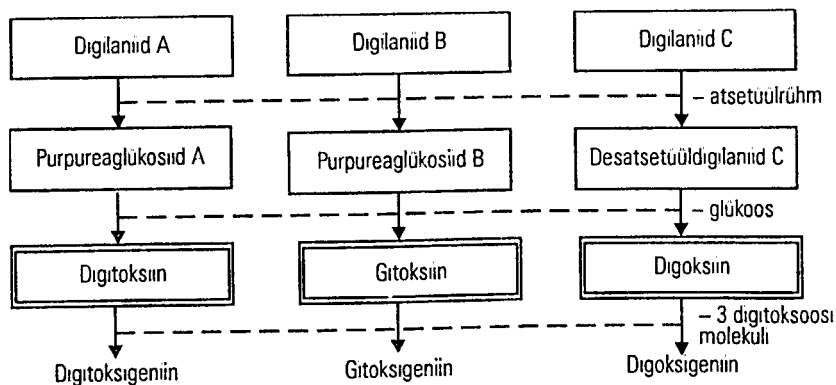
Strofantidiinatsetaat (*Strophanthidini acetat*) strofantini geniin Strofantidiini leidub veel kevadadoonise, harakaladva, kanada kanepi, džuuvi, maikellukese jt. glükosiidides Neist on meil kasutusel maikellukese puhas glükosiid ja preparaadid

Konvallatoksiin (*Convallatoxinum*), maikellukese urdist saadav glükosiid, geniiniks on strofantidiin, suhkruks ramnoos.

Stillareen (*Scillarenum*), merisibulast (*Urginea maritima*) saadav glükosiid Peale puhaste glükosiidide on kasutusel veel galeenilised ja neogaleenilised preparaadid

Keemiliselt on kõik geniinid steroidstruktuuriga ning erinevad üksteisest suhteliselt vähe (tabel 5-1).

Südame toimeks on oluline C-17 juures olev viieatomiline ühe küllastamatu-sega või kuueatomiline kahe küllastamatussega laktooniring. Tugevamaks ja



Joon. 5-1. Sõrmkubaraglükosiidide hidrolüüs.

kestvamaks toimeks on vajalik suhkru sidumine steroidskeletiga C-3 juures glükosiidsideme abil.

Erinevatel glükosiididel võib olla sama geenin või suhkur. Need glükosiidid on ka oma farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste omaduste poolest väga lähedased (nt. strofantiin, konvallatoksiin).

Tabel 5-1

### Südameglükosiidid

Nimetus	Struktuurvalem			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Digitoksigeniin	—CH <sub>3</sub>	—	—	—
Gitoksigeniin	—CH <sub>3</sub>	—	—OH	—
Digoksigeniin	—CH <sub>3</sub>	—OH	—	—
K-strofantidiin	—C(=O)   H	—	—	—OH

Farmakokineetika. Südameglükosiidid imenduvad seedetraktist erinevalt, olenevalt nende lipiid- ja vesilahustuvusest ning lammutumisest mao soolhappe toimel. Lipiidlahustuvad glükosiidid imenduvad seedetraktist paremini kui hea vesilahustuvusega ühendid. Kõige paremini imendub seedetraktist digitoksiin, kõige halvemini strofantiin ja selle sarnased glükosiidid (tabel 5-2). Veeni võib süstida ainult vesilahustavaid glükosiide. Sel juhul saabub toime kiiresti, juba mõne minuti pärast. Naha alla või lihasesse glükosiide ei saa manustada, sest nad ärritavad sustekohal kudesid ja võivad põhjustada nekroosi. Olenevalt imendumise ulatusest ja manustamisviisist võib eristada kolme glükosiidide rühma: seedetraktist hästi imenduvad ja peroraalselt või rektaalselt manustatavad: digitoksiin, atsetüüldigitoksiin; seedetraktist keskmiselt imenduvad, nii peroraalselt kui ka veeni manustatavad. lanatosiid C, digoksiin, stsillareen, seedetraktist praktiliselt mitteimenduvad ning ainult veeni manustatavad glükosiidid strofantiin ja konvallatoksiin.

Imendunud glükosiidid seonduvad osaliselt verevalkudega, vaba fraktsioon tungib kudedesse, eeskätt südamelihasesse. Valkudega seotud fraktsioon esineb depooormina ja aitab säilitada organismis glükosiidi vajalikku kontsentratsiooni. Verevalkudega sidumise astmest sõltub otseselt ka toime arenemise kiirus ja kestus. Kõige aeglasemalt kujuneb digitoksiini toime, selle maksimum saabub alles teisel-kolmandal päeval ning toime kestab üle nädala. Kestva toime tõttu digitoksiin kumuleerub organismis. Strofantiooni ja talle lähedaste glükosiidide toime areneb kiiresti, veeni manustamise korral 7..10 minuti jooksul, kestab aga kõigest 4..6 tundi. Ulejääänud glükosiidid on vahepealsete omadustega (tabel 5-2).

Lipiidlahustuvate glükosiidide biotransformatsioon toimub peamiselt maksas, seal lammutub 40..80% glükosiidi hulgast. Konjugeeritud metabolidid ja lammutamata osa, samuti vesilahustuvad glükosiidid, erituvad neerude kaudu või sapiga. Üksikute glükosiidide eliminatsioonikuruss on erisugune (tabel 5-2). kõige aeglasemalt elimineerub digitoksiin, kõige kiiremini strofantiin. Aeglane eliminatsioon koos suurema afiinsusega vere- ja koevalkude suhtes tingibki sõrmkõbara glükosiidide kestvama toime ja kumuleerumise.

Galeeniliste ja neogaleeniliste preparaatide imendumine seedetraktist sõltub peale glükosiidide veel teistest taimedes leiduvatest ainetest saponiinidest, parkainetest jm., mis võivad kas soodustada või takistada glükosiidi imendumist. Tugevatoimelised glükosiidid – strofantiin ja konvallatoksiin – imenduvad neid sisaldavatest galeenilistest ja neogaleenilistest preparaatidest seedetraktis vaid vähesel määral, ega avalda ka märkimisväärset toimet südamesse.

Farmakodünaamika. Kõik südameglükosiidid toimivad põhimõtteliselt ühesuguselt. Terapeutilistes annustes toimivad nad südamesse komplekselt, mõjustades südame töövõimet otseselt, toimega müokardi energeetilistesse ja kontraktsioonimehhanismidesse, ning kaudselt, mõjustades südame neuroregulatsiooni. Glükosiidide detailne toimemehhanism on veel lõplikult selgitamata.

Südameglükosiidid normaliseerivad decompenseeritud südamerikke korral

Tähtsamate südameglükosiidide farmakokineetilised näitajad

Glükosiid	Biosaadavus seedetraktist (%)	Toime saabub suu kaudu manustamisel (t)	24 t jooksul elimineerub kogusest (%)	Täielikult elimineerub (päevades)	Poolväärtusaeg	Tavaline manustamisviis
Digitoksiin	100	2...4	7	14	5 .7 päeva	p o
Digoksiin	50 ..70	2	12	9	2 . .3 päeva	p o (i.v.)
Atsetüüldigitoksiin						
Lanatosid C	25...40	1. 2	20	5 . 8		p o., i v
Stiillareen						
Strofantin	3 ..5	-	50	1 2	9 tundi	i.v.
Konvallatoksiin						

müokardi hapnikutarvet. See avaldub kahjustatud südame jõudluse suurenemises, ilma et suureneks müokardi hapnikutarbimine, südame töö muutub ökonomsemaks. Südameglükosiidid soodustavad müokardis glükogeeni resünteesi piimhapest ja suurendavad sellega südamelihase aeroobseid energiavarusid.

Põhjalikumalt on selgitatud südameglükosiidide toimet müokardi kontraktsioonimehhanismi. Glükosiidid vähendavad  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaasi}$  aktiivsust. Selle tulemusel suureneb rakuväline kaaliumi- ja rakusisene naatriumioonide kontsentratsioon. Rakusiseste naatriumioonide osavõtul suureneb rakus kaltsiumioonide hulk, mille tagajärjel suureneb muosiini ATPaasne aktiivsus.

Elektrolüütide vahekorra muutumine müokardis (naatriumi- ja kaltsiumioonide rohkenemine, kaaliumioonide vähenemine) tingibki põhilised glükosiidide nii terapeutilised kui ka toksilised toimed: väheneb membraanipotentsiaal, erutusjuhtivus aeglustub, suureneb müofibrillide kontraktsioonijõud, toonus, erutatavus jms.

Glükosiidide toimel kiireneb ja tugevneb südame süstoolne kokkutõmme. Suureneb ka müokardi toonus ja dilateerunud südame mõõtned vähenevad. See positiivne inotroopne efekt ongi südameglükosiidide terapeutilise toime aluseks. Süstoli luhenemise arvel pikeneb diastol ja paraneb südame diastoolne taitumine, tugevnenud süstoolne kokkutõmme paiskab suurema koguse verd aorti ja südame löögi- ning minutimaht suurenevad. Vereringe kiireneb, venoosne rõhk väheneb ja nõrgenevad teised dekompanseeritud südamerikke korral südamel paisu tingimustes. Kompenseeritud südamerikke korral ning tervel südamel löögi- ja minutimaht ei suurene. Inotroopse toime mõjususe sõltub ka müokardi kahjustuse ulatusest, liiga tugeva müokardikahjustuse korral ei suuda allesjäänud kontraktsioonivõimelised elemendid ka glükosiidide toimel kindlustada löögi-mahu suurenemist.

Kurenendud vereringvoolu tõttu paraneb neerude verevarustus ning suureneb diurees. See on esimeseks kliiniliselt täheldatavaks terapeutilise toime näitajaks. Tursevedeliku suurenenud eritumise tõttu hakkab kehakaal vähenema. Hemodünaamika paranemine ja dekompanseeritud südamerikke korral nõrgenemine vähendavad südame koormust ja müokardi hapnikuvaegust. Kõik see soodustab düstroofiliste muutuste taandarenemist müokardis.

Peale positiivse inotroopse toime avaldavad südameglükosiidid veel negatiivset kronotroopset toimet, mille tõttu südame löögisagedus aeglustub. See toime on reflektorne. Aordikaare ja karotiidsiinuse pressoretseptorite ärritus tugevnenud pulsilainest kutsub üle uitnärvikeskuse esile bradükardia. See toime on kergesti pärsitav M-kolinoblokaatoritega (atropiiniga). Negatiivne kronotroopne toime on enam väljendunud sõrmkübara glükosiididel ja nõrgem strofantiini-taolistel vesilahustuvatel glükosiididel. Terapeutiliselt on soodne vaid mõõdukas südame löögisageduse aeglustamine. See pikendab diastoolset lõõgastusperioodi ja soodustab reparatiivseid protsesse müokardis. Tugevam bradükardia võib aga vahendada südame minutimahtu ja negatiivselt mõjustada hemodünaamikat.

Südameglükosiidid parsivad erutuse juhtimist südame erutustekke-erutusjuhtesüsteemis (negatiivne dromotroopne toime) otsese toimega sellesse süsteemi ja kaudselt toimega uitnärvi toonusesse. Mõõdukalt valjendunult avaldub see toime elektrokardiogrammis PQ-intervalli pikenedesena, raskemal juhul aga võib põhjustada atrioventrikulaarset blokaadi. Osaline blokaad võib olla soodne kodade laperduse ja virvenduse korral, aeglustades vatsakeste ritmi.

Südameglükosiidid suurendavad müokardi erutatavust (positiivne batmotroopne toime). See toime avaldub peamiselt glükosiidide üleannustamise korral Müokardi erutatavuse suurenemine võib põhjustada ventrikulaarseid ekstrasustoleid või teisi arutmia vorme ning vatsakeste fibrillatsiooni. Müokardi erutatavuse suurenemine on seotud glükosiidide pärssiva toimega  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ asi, mille tõttu väheneb naatriumioonide transmembraanne gradient ja kergeneb membraani depolarisatsioon.

Südametegevuse muutused glükosiidravi vältel kajastuvad EkG-s Süstoli lühenemine vähendab QRST-kompleksi kestust, T-sakk lameneb, ST-lõik alaneb Südametegevuse aeglustamine pikendab RR-intervalli, erutusjuhte halvenemine pikendab PQ-intervalli EKG muutused sarnanevad mõningal määral müokardiinfarkti korral täheldatavatega ja see võib põhjustada ekardiagnoosi

Kardiaalsete efektide kõrval avaldavad südameglükosiidid ka mõningaid ekstrakardiaalseid toimeid Glükosiidide mõjul toimub vere umberjaotumine organismis Osa ringlevast verest paigutub verevaruorganitesse ja kõhuõõne veresoontesse. Sellega väheneb südame koormus Otsesest toimet koronaararteritesse glükosiidid ei avalda, kuid seoses rõhu tõusuga aordis parandavad nad südame verevarustust Teiselt poolt müokardi toonuse tõus võib mõjustada südame lihase verevarustust ebasoodsalt Arteriaalsele rõhule südameglükosiidid otsesest toimet ei avalda Juhul kui arteriaalse rõhu muutus oli tingitud südame dekompenatsioonist, võivad nad arteriaalset rõhku normaliseerida

Südameglükosiidide diureetiline toime on enamalt jaolt kaudne ja tingitud üldisest hemodünaamika paranemisest ning tursevedeliku suurenenud eritusest organismist. Mõned glükosiidid, nagu strofantiin ja stsillareenid, toimivad otseselt uriini produktsiooni soodustavalt ja suurendavad diureesi ka dekompenatsiooninähtudeta haigetel.

Kevadadoonises ja maikellukeses leidub peale tsumariini ja konvallatoksiini veel teisi glükosiide, millede toime südamele on nõrk, kuid mis toimivad sedatiivselt.

**Toksilisus.** Südameglükosiidide terapeutiline laius on väike (tabel 5-3), see-tõttu peab nende annustamine olema äärmiselt täpne Ravi toimu-gu arsti pideva kontrolli all, eriti küllastamisfaasis ja alalhoidva faasi algul.

Digitaalsete glükosiidide kasutamisel esineb küllaltki sageli düspeptilisi nähte-iiveldust ja oksendamist. See ei ole tingitud mao limaskestä ärritusest, vaid on tsentraalne. glükosiidid ärritavad aju IV vatsakese trigger-tsooni Glükosiidide üleannustamise korral võivad tekkida ka kesknärvisüsteemi häired. ksantopsia, segasusseisundid ja psühhoosid Eluohhtlikud on glükosiidide üleannustamise

## Südameglükosiidide kontsentratsioonid vereplasmas

	Toimiv	Toksiline
Digitoksiin (seostub verevalkudega 90...97%)	15. 40 nmol/l e. 12...25 µg/l e. 12...25 ng/ml	52 nmol/l e 40 µg/l e. 40 ng/ml
Digoksiin (seostub verevalkudega 20.. 25%)	0,6...2,5 nmol/l e 0,5...2 µg/l e. 0,5.. 2 ng/ml	> 4 nmol/l e. 3 µg/l e 3 ng/ml
Atsetüüldigitoksiin (seostub verevalkudega 25%)	1,5 . 1,7 ng/ml	> 2 ng/ml
Strofantiin	0,5 .0,6 µg/l e. 0,5. 0,6 ng/ml	> 0,7 µg/l > 0,7 ng/ml
Stsillareen	0,3 .0,5 ng/ml	> 0,8 ng/ml

korral kardiaalnahud erutusjuhtblokaad, ekstrasüstolid ja vatsakeste virvendus. Müokardi tundlikkus südameglükosiidide suhtes suureneb kaaliumivaeguse korral Samuti tuleb südameglükosiididega olla ettevaatlik südame juhtehäirete, atrioventrikulaarse blokaadi ning ventrikulaarse arütmia puhul.

Üleannustamise korral on kõige mõjusam kaaliumisoolade manustamine suu kaudu EKG kontrolli all võib kaaliumkloriidi manustada ka tilkinfusiooni teel veeni. Kaltsiumioonide hulga vähendamiseks plasmas ja müokardis võib kasutada naatriumtsitraati või dinaatriumetüleendiamiintetratsetaati ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ).

**Terapeutiline kasutamine.** Südameglükosiide kasutatakse peamiselt südamelihase mitmesuguse etioloogiaga ägedast või kroonilisest nõrkusest tingitud vereringehäirete ravis, eriti juhtudel, kui dekompanseeritud süda on hüpertrofeerunud ja esineb tahhükardia. Suurendades müokardi jõudlust ja südame minutimahtu, parandavad glükosiidid vereringet ja kõrvaldavad dekompensatsiooniähte. Ravi on seda tulemuslikum, mida enam on haiges südames säilinud lihaskudet. Tugevasti düstrofeerunud südamelihase korral annab ravi vähe tulemusi. Kõige efektiivsem on glükosiidravi klapirikete, eriti mitraalpuudulikkuse puhul, ei anna tulemusi aga aordisuistiku stenoosi korral

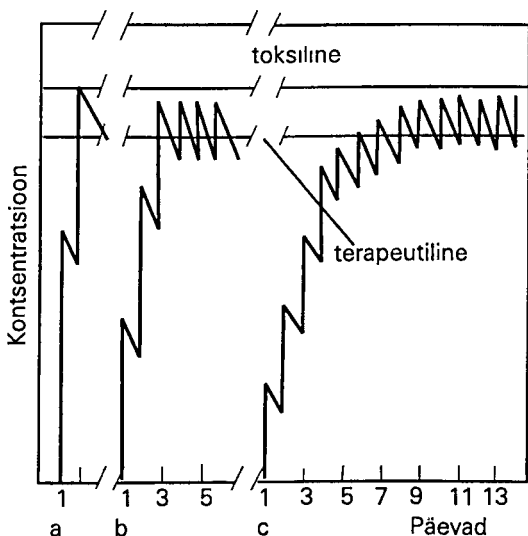
Klapiriketest või müokardikahjustusest (müokardiit, kardioskleroos, müokardidüstroofia) jt teguritest tingitud kroonilise südamepuudulikkuse korral kasutatakse tavaliselt aeglasema ja kestvama toimega digitaalsete glükosiidide. Raske dekompensatsiooni puhul alustatakse ravi strofantiimiga ja jätkatakse digitaalsete glükosiididega. Kui on vajadus digitaalsete glükosiidide manustamiselt üle minna

strofantunravile, tuleb glükosiidide kumulatsiooni tõttu mõni päev vahet pidada või korrigeerida annust, arvestades farmakokineetikat (tabel 5-2).

Ägeda südamepuudulikkuse korral, mis on tingitud müokardiinfarktist, šokist, intoksikatsioonist, kopsuödeemist jt. põhjustest, on eelistatavamad kiiretoimelised strofantüüni tüüpi glükosiidid.

Glükosiide võib kasutada ka dekompensatsiooni profülaktikaks orgaanilise südamekahjustusega haigetel enne operatsiooni, raskete nakkushaiguste korral jne. Digitaalised glükosiidid on näidustatud ka mõnede rütmihäirete – kodade laperduse ja virvenduse ning paroksüsmaalse tahhükardia ravis.

Glükosiidiravis eristatakse küllastavat ja säilitavat faasi. Küllastavas ravifaasis manustatakse glükosiide annustes, mis kindlustavad terapeutilise kontsentratsiooni saavutamist kindla ajavahemiku vältel. Vastavalt sellele eristatakse kolme viisi (joon. 5-2):



Joon. 5-2. Sörmkubaraglükosiidide kontsentratsioon organismis olenevalt manustamisrežiimist: a – kiire digitaliseerimine suurte annustega ja annuse vähenemisega küllastuse saavutamisel, b – digitaliseerimine keskmiste annustega, c – digitaliseerimine väikeste annustega.

a) Kiire küllastamine 24...36 tunni jooksul kiiretoimeliste veeni süstitavate glükosiididega. Kasutatakse ägeda südamepuudulikkuse korral. On aga küllaltki ohtlik kergesti saabuva üleannustamise ohu tõttu.

- b) Küllastamine keskmiste annustega 2...5 päeva jooksul nii suu kaudu kui ka veeni manustatavate glükosiididega. On kõige levinum meetod
- c) Aeglane küllastamine väikeste annustega suu kaudu. See meetod oli levinud ajal, mil puudusid puhtad täpselt annustatavad glükosiidid ja kasutati amult galeenilisi ja neogaleenilisi preparaate.

Säilitavas faasis hoitakse glükosiidi kontsentratsioon organismis terapeutilisel tasemel (tabel 5-3). Võimaliku kumulatsiooni vältimiseks vähendatakse annuseid, manustades vaid elimineeritav kogus glükosiidi. Selles faasis eelistatakse tavaliselt suu kaudu manustatavaid digitaalise glükosiide. Täpse annustamise korral võib südameglükosiide manustada pika aja vältel, kartmata kumulatsiooni.

Üksikute glükosiidide lühiajalsed summaarsed küllastamiseks vajalikud ja ööpäevased alalhoidvad annused on toodud tabelis 5-4, kuid tuleb arvestada, et individuaalsed tundlikkuse erinevused on südameglükosiidide suhtes väga suured

Tabel 5-4

### Olulisemate glükosiidide keskmised annused

Glükosiid	Summaarne 5 päeva jooksul küllastav annus (mg)	Toimiv kontsentratsioon plasmas (ng/ml)	Ööpäevane säilitav annus (mg)
Digitoksiin	2,3 suu kaudu	25	0,1 ..0,2 suu kaudu
Digoksiin	4,5 suu kaudu	2	0,5 ..0,6 suu kaudu
Strofantiin	1,5 veeni	0,6	0,25 veeni

#### 5.1.2. Kardistimulaatorid

Kardistimuleerivat toimet avaldavad aned, mis ühe või teise ründepunkti kaudu suurendavad cAMP sisaldust müofibrillides. Adenülaadi tsüklaasi aktiivsust suurendavad beeta-adrenomimeetikumid. Ksantüinid vähendavad fosfodiesteraasi aktiivsust ja kaudselt, adenosüinireseptorite kaudu aktiveerivad samuti adenülaadi tsüklaasi. Mõlemal juhul suureneb cAMP sisaldus rakus, mis põhjustab kataboolsete protsesside aktiveerumist, soodustab kaltsiumi sissevoolu ja suurendab südame kontraktsioonijõudu, avaldades positiivset inotroopset toimet. Kiirenenud dissimilatsiooni tõttu kasutatakse aga müokardi energeetilised ressursid kiiremini ära, mistõttu kardistimuleeriv toime on suhteliselt lühiajaline.

Kardistimulaatorite kasutamist kliinikus takistab peale terapeutilise efekti lühiajalisuse veel nendele ainetele spetsiifiliste kõrvaltoimete olemasolu. Kardistimulaatoreid rakendatakse lühiajaliselt ägeda müokardinfarkti korral. Kardiotoonikumide ja kardistimulaatorite toimet on võrreldud tabelis 5-5.

## Erinevus kardiootonikumide ja kardiostimulaatorite toimes

Toime komponent	Toime	
	kardiootoniline	kardiostimuleeriv
Südame löögisagedus	väheneb	suureneb
löögimaht	suureneb	suureneb
minutimaht	suureneb	suureneb
Müokardi hapnikutarbimine	väheneb	suureneb
Südametöö kasutegur	suureneb	väheneb
Müokardi glükogeeni ja kreatiinfosfaadi sisaldus	suureneb	väheneb
Müokardi ainevahetuse muutuse suund	anaboolne	kataboolne

Adrenaliinvesinikkloriid (*Adrenalini hydrochloridum* s. *Epinephrini hydrochloridum*) (vt. 3.4). Stimuleerides  $\beta$ -adrenoretseptoreid südames, avaldab adrenaliin positiivset krono- ja inotroopset toimet. Südametegevus kiireneb ja jõudlus suureneb. Samaaegselt suureneb ka südame hapnikutarve Verevaruorganite tühenemise arvel suureneb ka südame löög- ning minutimaht. Samaaegselt suureneb veresoonte ahenemisest perifeerne takistus, mis suuremate adrenaliinannuste korral võib vähendada südame minutimahtu. Adrenaliini toimel töötab süda diastoolset laienenud seisundis ja südamelihase maksimaalse venituse korral võib süda seiskuda. Adrenaliin suurendab vatsakeste ärritatavust, mille tagajärjel ilmuvad kergesti ekstrasüstolid, võib tekkida vatsakeste fibrillatsioon.

Adrenaliini kasutati intrakardiaalselt akuutselt seiskunud südame käivitamiseks.

Kofeiin (*Coffeinum*) (vt. 4.5.), aminofülliin (*Aminophyllinum* s. *Euphyllinum*) (vt. 6.1.2.).

Metüülksantiinid toimivad südamesse kahesuguse mehhanismiga. Tsentraalselt stimuleerivad nad uitnärvikeskust ja põhjustavad bradükardiat, perifeerse toimega südamesse avaldavad positiivset krono- ja inotroopset efekti. *In situ* töötaval südamel kofeiin tavaliselt tahhükardiat ei põhjusta, see ilmneb vaid isikutel, kellel sümpaatilise närvisüsteemi toonus on suurenenud, või kofeiini suuremate annuste korral. Aminofülliinil on ulekaalus perifeerne toime.

Kofeiin ja aminofülliin soodustavad erutusteket siinussõlmes ja vähesel määral erutuse ülekannet. Vatsakeste kontraktsioonid tugevnevad ja süstol muutub jõulisemaks. Algul suureneb ka löögimaht, kuid hiljem väksema

diastoolse täitumise tõttu väheneb südame poolt väljapaisatud vere hulk. Kui süda on kahjustatud, võib kofeiiniga südame minutimahtu normaliseerida. Kofeiini südametoime saabub kiiresti, aga kestab lühikest aega. Kofeiini ja aminofüllüüni soodne toime südamesse on suhteliselt nõrk ja terapeutiliselt vähe kasutatav.

**Glükagoon (*Glucagonum*)**, pankrease Langerhans'i saarekeste  $\alpha$ -rakkude hormoon (vt. 7.2.1) aktiveerib samuti adenulaadi tsüklaasi. Seda toimet ei vahenda  $\beta$ -adrenoretseptorid, vaid teised retseptorid. Glükagooni positiivne inotroopne toime on nõrgem kui teistel kardiotimulaatoritel, ka on see lühiaegne. Praegu kasutatakse glükagooni kardiotimulaatorina harva.

## 5.2. Arütmiaavastased ained

Rütmihäired kaasuvad komplikatsioonidena paljudele südamehaigustele (muokardit, kardioskleroos, klapihäired, müokardiinfarkt jt.) või südame, suurte veresoonte ja kopsude kirurgilistele operatsioonidele, rütmihäired võivad tekkida üldanesteesia tegemisel (tsüklopropaniga, halotaaniga), raskete traumade, intoksikatsioonide jt. kriitiliste situatsioonide korral. Eriti ohtlikud ja vältimatult abi vajavad on ventrikulaarsed arütmiaid.

Arütmia tekke põhjused on mitmekesised. Kõige põhilisemaks näivad olevat lokaalne elektrolüütide vahekorra häirimine (kaaliumioonide kontsentratsiooni vähenemine, naatriumi- ja kaltsiumioonide kontsentratsiooni suurenemine), atsidoos, adrenergilise toonuse suurenemine, müokardi hapnikunälg. Südame rütmihäirete raviks on, olenevalt rütmihäire liigist, kasutusel kahesuguse toimesuunaga ained.

Erutusjuhtivuse halvenemise, atrioventrikulaarse blokaadi korral on vaja suurendada erutatavust ja kergendada erutusjuhtivust. Selleks kasutatakse kas beeta-adrenomimeetikume või M-kolinoblokaatoreid.

Müokardi suurenenud erutatavusest tingitud arütmiate (kodade laperdus- ja virvendusarütmia, paroksüsmaalne tahhükardia jt.) korral, samuti südamekirurgias vatsakeste fibrillatsiooni profülaktikaks on kasutusel ained, mis vähendavad müokardi (erutustekke ja -juhtesüsteemi) erutatavust ja aeglustavad erutusjuhtivust.

Erutuse teke ja levik on seotud membraanipotentsiaali muutustega, mille aluseks on naatriumi-, kaltsiumi- ja kaaliumioonide liikumine läbi rakumembraani. Neid protsesse on võimalik mõjustada mitme mehhanismi abil.

- Takistada kiiret naatriumiioonide sissevoolu naatriumiioonidega konkureerivate positiivselt laetud ainete abil. Tulemusena aeglustub depolarisatsiooni algus – aeglustub erutuse levik ja väheneb erutatavus. Nii toimivad hüdrofiilsed lokaalanestetikumid (prokaiinamiid, lidokaïn).
- Takistada mittespetsiifiliselt naatriumiioonide sissevoolu amfiifilsete ainetega. Need ained sisaldavad hüdrofiilset protoniseeritud lämmastikku ja hüdrofoobset tsüklilist molekuliosa. Nad paigutuvad rakumembraani nii, et

hidrofoobne osa paikneb fosfolipiidide rasvhappejääkide vahel, hidrofiilne positiivselt laetud osa ulatub veefaasi. See muudab rakumembraani potentsiaali ja raskendab ionide liikumist. Mida hidrofoobsem on molekul, seda väiksemates kontsentratsioonides aine toimib. Mõjustuse tõttu suureneb membraani inertsus ja aeglustub naatriumioonide sissevool – depolarisatsioon ja erutusjuhtivus aeglustuvad, erutatavus väheneb. Aeglustub ka kaaliumioonide vool ning pikeneb refraktaarperiood. Samal ajal väheneb ka kontraktsioonijõud.

- Takistada spetsifiliselt kaltsiumioonide sisenemist raku kaltsiumikanalite blokaatoritega e. kaltsiumi antagonistidega. Kuivõrd kaltsium on vajalik müofibrilli kontraktsiooniks, siis nendel ainetel kaasub negatiivne inotroopne toime.
- Takistada naatriumi- ja kaltsiumioonide vahetust aeglase depolarisatsiooni faasis ja sellega pikendada refraktaarperioodi ja stabiliseerida membraanipotentsiaali. Sellise mehhanismiga toimib fenütoin.
- Vahendada adrenergilist toonust südames, blokeerides  $\beta$ -adrenoretseptoreid. Tulemusena ilmneb negatiivne ino-, kro- ja dromotroopne toime. Hidrofoobsete omadustega beeta-adrenoblokaatoritel lisandub sellele veel membraanipotentsiaali stabiliseeriv toime.

**Kinidiin** (*Chinidinum*) on alkaloidi hiniini paremalepöörav isomeer. Esineb koos hiniiniga kinapuu (*Cinchona succirubra*) koostises. Erineb hiniinist oma nõrgemate kemoterapeutilise ja kõrvaltoimete poolest.

**Prokaiinamiid** (*Procainamidum*) on struktuurilt ja toimelt sarnane paikse toimega prokaiiniga ja erineb sellest vaid amiidrühma sisalduse ja farmakokineetika poolest. **Lidokaiin** (*Lidocainum*), lokaalanesteetikum. **Disopüramiid** (*Disopyramidum*), **meksiletiin** (*Mexiletinum*), **aimaliin** (*Aimalinum*), **ussirauvolfia** liikides (*Rauwolfia serpentina Benth.*) koos reserpiiniga esinev alkaloid.

**Fenütoin** (*Phenytoinum*), on epilepsia suurte krampide vastane ravim.

**Propafenoon** (*Propafenonum*), on keemiliselt sarnane beeta-adrenoblokaatoritega, kuid avaldab ka kaltsiumikanaleid blokeerivat toimet.

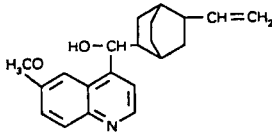
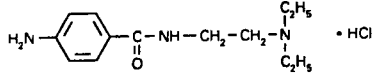
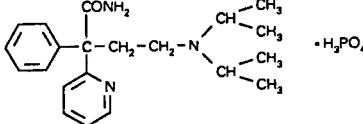
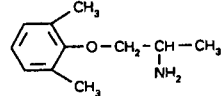
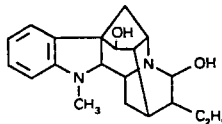
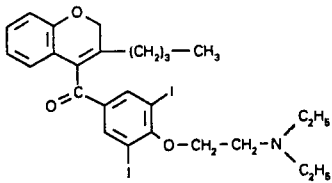
**Amiodaroon** (*Amiodaronum*) on joodi sisaldav bensofuraani derivaat (tabel 5-6).

**Farmakokineetika.** Kinidiin ja prokaiinamiid imenduvad seedetraktist hästi ja kiiresti ning nende toime saabub 1...3 tunni järele, lihasesse manustamisel kiiremini (10...15 min). Kinidiin lammutub maksas (80%), prokaiinamiid eritub peamiselt muutumatult neerude kaudu.

Disopüramiid imendub seedetraktist hästi ja kiiresti, elimineerub peamiselt neerude kaudu. Aimaliin imendub seedetraktist halvasti ja teda saab manustada ainult parenteraalselt.

Lidokaiin imendub küll seedetraktist, aga esmase maksapassaaži ajal lammutub peaaegu täielikult. Seepärast võib lidokaiini manustada vaid parenteraalselt (veeni). Suurem osa lidokaiinist lammutub maksas ja ta toime püsib vaid 10...20 minutit. Maksatalitluse häirete korral lidokaiini eliminatsioon aeglustub ja toime suureneb. Meksiletiin ei lammutu sellisel määral maksa

## Arütmiavastased ained

Nimetus	Struktuurivalem
Kinidiin	
Prokaiinamiid	
Disopüramiid	
Meksiletiin	
Aimaliin	
Amiodaroon	

esmasel passaažil kui lidokaiin ja on kasutatav ka suu kaudu, ta bioaadvus on 90...100%. Ta metabolism maksas sõltub ensüümisüsteemide aktiivsusest. Ensüümide induktorite, ka suitsetamise toime lüheneb ta poolväärtusaeg (9...11 t.) kuni 30% võrra, ensüümide inhibiitorite (tsimetidiin jt.) toime aga pikeneb.

Fenütoiin imendub seedetraktist aeglaselt ja mittetäielikult. Ta püsib veres

kausa ( $t_{1/2} = 24$  t), see aeg varieerub isikuti Fenütoini eliminatsioon sõltub samuti maksaensüümide aktiivsusest Aeglase eliminatsiooni tõttu võib ta kumuleeruda

Propafenoon allub suurel määral esmase maksapassaazi efektile, mistõttu ta bioaadavus on 50% Propafenooni poolväärtusaeg on 3 ..6 tundi.

Amiodarooni võib manustada nii enteraalset kui ka parenteraalselt. Ta seondub verevalkudega on suur ja täieliku toime saamiseks on vaja 8...10 päevast organismi küllastamist Väga aeglase eliminatsiooni tõttu ( $t_{1/2} = 10...20$  päeva) kumuleerub amiodaroon organismis (tabel 5-7)

Farmakodünaamika. Kuigi need ained kuuluvad keemiliselt ja osalt ka oma põhitoomelt erinevatesse rühmadesse, on neil tõenäoliselt ühine antiarütmilise toime mehhanism Nad sisaldavad tertsiaarset lämmastikku, mis kudedes valitseva pH juures protoniseerub ja omandab positiivse laengu. Sellega muutub aine molekul amfiifiliseks, kus hüdروفuulne lämmastik on süsinikuaahela kaudu seotud hüdروفobse tsükliga Selle omaduse tõttu paigutuvad nad rakumembraanidesse ning takistavad naatriumi-, kaaliumi- ja kaltsiumikanalite funktsioneerimist ning membraani de- ja repolarisatsiooni See vähendab südame erutus- tekke ja -juhtesüsteemi erutatavust ning pikendab refraktaarperioodi. Olenevalt sellest, millise elektrolüüdi transmembraanset transporti üks või teine antiarütmikum esmajoones mõjustab, varieerub ka elektrofüsioloogiline efekt

Mõned (kinidiin, aimaliin, prokaiinamid, disopüramiid) ained pikendavad aktsioonipotentsiaali kestust. Kuid ei muuda naatriumikanalite taastumisaega Nendel on ka mõningane antikolinergiline toime südamesse, mis osaliselt neutraliseerib otsest südamotoimet Nii võivad väikesed kinidiinid annused isegi suurendada südame löögisagedust ja parandada ülejuhtivust, suuremates annustes kinidiin aga blokeerib atrioventrikulaarset ülekannet

Lidokain, meksiletiin, fenütoiin toimivad peamiselt vatsakeste piirkonnas, oluliselt mõjustamata aktsioonipotentsiaali kestust, see võib kaaliumioonide väljavoolu kiirenemist isegi lühendada Nad aeglustavad depolarisatsiooni ja pikendavad naatriumikanalite taastumisaega (tabel 5-8)

Propranolool (*Propranololum*), oksprenolool (*Oxprenololum*) jt. (vt. 3.5.1.) on beeta-adrenoblokaatorid.

Adrenergiline närvisüsteem toimib  $\beta$ -adrenoretseptorite kaudu südamesse positiivselt krono- ja inotroopselt, kiirendades südame rütmi ja tugevdades müokardi kontraktsioone Ühtlasi suureneb ka müokardi hapnikutarve. Beeta-adrenoblokaatorid kõrvaldavad adrenomimeetikumide ning südameglükosiidide jt. ainete poolt põhjustatud südame rütmihäireid. Seejuures erinevad nad oma tõhususelt müotroopsetest antiarütmilistest ainetest, mis on eelnimetatud arütmiate korral väheefektiivsed.

Beeta-adrenoblokaatorite antiarütmilise toime mehhanism ei piirdu siiski ainult retseptorite blokaadiga ja müokardi adrenalinilitundlikkuse vähendamisega Enamus kasutatavaid beeta-adrenoblokaatoreid (propranolool jt.) toimivad ka paiksel toimastaval ja mõjustavad analoogiliselt teiste lokaalanesteetikumidega ionide läbitungimist rakumembraanidest ja membraani depolarisat-

Tähtsamate antiarütmiliste ainete farmakokineetika

Nimetus	Manustamise viis	Seonduvus verevalkudega (%)	Poolväärtusateg ( $t_{1/2}$ )	Toime		Terapeutiline kontsentratsioon plasmalas ( $\mu\text{g/ml}$ )
				saabub	kestab	
Kinidiin	p.o.	80	5..7	1...3 t	6..8 t	2..5
Prokaiinamiid	p.o., i.v.	15	2...5	1..2 t	3...5 t	4..10
Disopüramiid	p.o.	35..65	4...5			2...5
Lidokaiin	i.v.	60	1...2	1...3 min	10...20 min	2...5
Meksiletuin	p.o.	50..60	9..11			0,5..2
Fenütoiin	p.o., i.v.	70...95	22	5...15 min	6-8 t	10..20
Amiodaroon	p.o., i.v.	96	10..20 päeva	2..3 p		1..2,5
Propranolool	p.o.	90...96	2..6	30..60 min	6-8 t	20 ng/ml

## Antiarütmikumide toimed

Aine	Toime EKG-le	Kõrvaltoimed
Kinidiin	pikendab QRS, QT aega	seedehäired hüpotoonia maksakahjustus
Prokaiinamiid	pikendab QRS, QT aega	desorientatsioon hüpotensioon
Disopüramiid	pikendab QRS, QT aega	hüpotensioon südamepuudulikkus kolinoblokeeriv seedehäired
Lidokaiin Fenütoiin Meksiletiin	olulisi muutusi ei ole	nüstagn pearinglus uimasus
Amiodaroon	pikendab PR, QRS, QT aega siinusbradükardia	vatsakeste tahhükardia ja fibrillatsioon
Verapamiil	pikendab PR aega	bradükardia blokaad hüpotensioon
Propranolool	pikendab PR aega lühendab QT aega QRS ei muutu	bradükardia AV-blokaad hüpotensioon bronhospasm

sooni kujunemist (nn membraane stabiliseeriv toime). Ühtlasi mõjustavad nad ka kaltsiumioonide sisaldust lihaseraku tsütoplasmas

Nagu teised antiarütmilised ained nii toimivad ka beeta-adrenoblokaatorid negatiivselt ino- ja dromotroopselt ning nõrgendavad müokardi kontraktsioone, vähendades ühtlasi südamelihase hapnikuvajadust.

**Verapamiil** (*Verapamilum*), **diltiaseem** (*Diltiazemum*) kuuluvad veresooni laiendavate ainete, kaltsiumikanalite blokaatorite hulka.

**Farmakokineetika.** Verapamiil imendub suu kaudu manustamisel hästi, kuid lammutub osaliselt juba esmasel maksapassaažil. Suu kaudu manustamisel kestab toime 4...5 tundi. Veeni süstimisel saabub toime mõne minutiga ja kestab 10...20 minutit. Ta metaboliidid erituvad neerude ja sapiga. Poolväärtusaeg on 3...5 t.

**Farmakodünaamika.** Kaltsiumikanalite blokaatorid vähendavad kaltsiumist sõltuva ATPaasi aktiivsust ja kaltsiumi transporti raku. Südames avaldub see

toime erutusjuhtivuse halvenemises ja efektiivse refraktaarperioodi pikenemises atrioventrikulaarsõlmes (Purkinje kiududesse nad praktiliselt ei toimi). Selle toimega takistavad nad liiga sagedaste impulsside pääsu vatsakestesse ja normaliseerivad nende tööd. Ühtlasi vähendavad nad sinussõlme automatismi takistades diastoolset depolarisatsiooni. Kaltsiumi hulga vähenemine müokardis avaldab negatiivset inotropset toimet ja südamejõudlus alaneb. Veresoontes põhjustab kaltsiumivaegus lõõgastuse, eriti koronaarides. Kuna samaaegselt väheneb südame koormus ja hapnikutarve, toimivad kaltsiumi sisenemise blokaatorid soodsalt stenokardia korral. Sama mehhanismiga avaldavad nad ka hüpotensivset toimet.

Arütmiaavastaseid aineid on raske süstematiseerida ja ühtset klassifikatsiooni ei ole välja töötatud. Peale toime südame erutustekke-juhtesüsteemisse on neil ainetel veel väljendunud (kõrval)toimed, kindlulil algloomadevastane; lidokaiinil paikne tuumastav, fenütouinil krambivastane, beeta-adrenoblokaatoritel ja kaltsiumikanalite blokaatoritel oma spetsiifiline toime jne.

Vaatamata sarnasele toimemehhanismile on neil ainetel toimeilmingutes mõningaid erinevusi, sest südame erutustekke ja -juhtesüsteemi osad on oma elektrofusioloogiliste isearasuste tõttu nende ainete suhtes erisuguse tundlikkusega.

Küllaltki populaarne on järgnev klassifikatsioon.

Klass I naatriumikanalite blokaatorid

I A – kinidiin, prokaiinamid, aimaliin, disopüramiid;

I B – lidokaiin, meksiletiin, fenütouin;

I C – propafenoon.

Klass II, beeta-adrenoblokaatorid,

Klass III, kaalumikanalite blokaatorid – amiodaroon;

Klass IV, kaltsiumikanalite blokaatorid.

Vastavalt toime põhilisele lokalisatsioonile võib eristada kolme rühma antiarütmilisi aineid:

- põhiliselt atrioventrikulaarsõlme toimivad (beeta-adrenoblokaatorid, kaltsiumi sisenemise blokaatorid, digitaalse glükosiidid),
- põhiliselt Hisi kimpu ja Purkinje kiududes toimivad (kinidiin, prokaiinamid, lidokaiin, meksiletiin, disopüramiid, aimaliin, fenütouin),
- kogu erutustekke ja -juhtesüsteemisse toimivad (amiodaroon).

Toksilisus. Arütmiaavastased preparaadid nõrgendavad südame kontraktsiooni jõudu ja võivad süvendada olemasolevat dekompensatsiooni. Suuremates annustes, või partsiaalse atrioventrikulaarse blokaadi korral võivad nad tekitada täieliku blokaadi ja sellega põhjustada vatsakeste tahhükardiat ja virvendust või südameseiskust seda on sagedamini täheldatud aimaliinravi korral. Täieliku atrioventrikulaarse blokaadi olemasolul on need ained vastunäidustatud.

Kindlulil suhtes võib esineda idiosünkraasia, mille korral juba väikesed kindlulimannused põhjustavad peapööritust, nägemishäireid, kohinat kõrvades, peavalu, meeltesegadust, leukopeeniat ja anafülaktilist šokki. Suurtes annustes

võib kindlalt anda hinnule omase murgistuspildi: kõrvakohin, hüpertermia, deliirium, ohtlikemaks võivad osutada hingamishalvatus, kollaps, krambid. Sagedasemad prokaiinamiidimürgistuse tunnused on dusseptilised nähud, depressioon, psühhoos, hallutsinosis, samuti hüpotoonia, kollaps, koronaarpuudulikkus, agranulotsütoos, lööbed. Suurte annuste veeni süstimisel võib lidokaiin langetada arteriaalset rõhku ja põhjustada kollapsit. Fenütoin häirib pikaajalise kasutamise korral granuloopoesi.

Beeta-adrenoblokaatorid nõrgendavad südamelihase jõudlust ja võivad süvendada olemasolevat dekompenatsiooni. Ühtlasi blokeerivad nad ka teisi, eriti bronhide  $\beta_2$ -adrenoretseptoreid ja kutsuvad esile bronhospasmi. Seetõttu on kardioselektiivsed beeta-adrenoblokaatorid eelistatavamad. Südame väljendunud dekompenatsioon ja bronhiaalastma korral on need preparaadid vastunäidustatud.

Terapeutiline kasutamine. Müotroopse toimega antiarütmilisi aineid kasutatakse peamiselt kodade laperdus- ja virvendusarütmia, samuti supraventrikulaarse tahhükardia ja ekstrasüstolite korral. Paroksüsmaalse ja absoluutse arütmia korral on aimali eelistatud kuid, siinustahhükardia ja koronaarskleroosi puhul ei ole aimaliin tõhus. Annustamisrežiim oleneb arütmia liigist. Sageli kombineeritakse arütmiavastaseid aineid digitaalsete glükosiididega.

Lidokaiin ja fenütoin on tõhusad eeskätt ventrikulaarse arütmia ja vähe mõjusad kodade arütmia korral. Neid preparaate kasutatakse peamiselt müokardinfarkti korral esinevate ventrikulaarsete rütmihäirete (ventrikulaarsed ekstrasüstolid, ventrikulaarne tahhükardia) raviks, samuti südameglükosiidide üleannustamisest tingitud arütmiate kõrvaldamiseks.

Beeta-adrenoblokaatorid on näidustatud peamiselt paroksüsmaalse tahhükardia paroksüsmide mahasurumiseks. Ka kasutatakse neid südameglükosiididest põhjustatud ventrikulaarsete ekstrasüstolite ja supraventrikulaarse tahhükardia korral. Beeta-adrenoblokaatoreid kasutatakse ka türeotoksikoosist tingitud tahhükardia vähendamiseks (tabel 5-9).

Teiseks beeta-adrenoblokaatorite kasutamise näidustuseks on müokardi hapnikutarbe vähendamine stenokardiliste valude korral.

## Antiarütmiliste ainete valik

Arütmia liik	Eelistatav ravim
Supraventrikulaarsed arütmiaid siinustahhükardia siinusbradükardia	beeta-adrenoblokaatorid
paroksüsmaalne tahhükardia	beeta-adrenomimeetikumid M-kolinoblokaatorid
ekstrasüstolid	beeta-adrenoblokaatorid
kodade laperdus ja virvendus	kaltsiumikanalite blokaatorid digoksiin
WPW-sündroom	beeta-adrenoblokaatorid kaltsiumikanalite blokaatorid kinidiin, disopüramiid, digoksiin aimaliin
Ventrikulaarsed arütmiaid. AV-blokaad	beeta-adrenomimeetikumid M-kolinoblokaatorid
ekstrasüstolid tahhükardia	lidokaiin lidokaiin, prokaiinamid
Digitaalse mürgistus	lidokaiin, fenütoiin, kaalium

## 6. SILELIHASELUNDITESSE TOIMIVAD AINED

Silelihase kontraktsioonimehhanismis on keskne tähtsus kaltsiumiioonide sisenemisel rakku (või vabanemisel) ja sidumisel sarkoplasmaatilise retiikulumi poolt. Kaltsiumiioonide rohkendumine sarkoplasmas resulteerub raku kokkutõmbes, silelihasele toonuse tõusus ning mootorika elavnemises, vähenemine lõõgastuses, toonuse languses ja mootorika vähenemises. Kaltsiumiioonide sisenemises läbi rakumembraani või nende vabanemises endoplasmaatilisest retiikulumist on oluline naatriumiioonide sissetung raku ja rakumembraani depolarisatsioon. Kaltsiumiioonide sidumine endoplasmaatilise retiikulumiga toimub tsükliliste nukleotiidide cAMP ja cGMP osavõtul. Kõik tegurid, mis suurendavad tsükliliste nukleotiidide sisaldust rakus, viivad lõppkokkuvõttes silelihase lõõgastumiseni.

Neid toimeid võib saavutada ja silelihaselele toonust ning mootorikat mõjustada, toimides neuroregulatoorsesse protsessidesse neurotroopsete ainete (koliin- ja adrenergilise närvisüsteemi kaudu) või otseselt silelihasraku retseptoritesse nn müotroopsete ainete.

Silelihaselele toimivad ained võib rühmitada elundisüsteemide alusel: veresoonele, hingamiselundite, seedelele ja emakasse toimivateks. Igal elundisüsteemil on seejuures ka spetsiifilised, farmakonidega mõjustatavad funktsioonid.

### *6.1. Veresoonele toimivad ained*

Veresoonele on ülekaalukalt adrenergiline innervatsioon, kusjuures veresoonele ahendavad impulsid kantakse üle peamiselt  $\alpha$ - ja lõõgastavad impulsid  $\beta$ -adrenoretseptorite kaudu. Koliinergilisel parasümpaatilisel innervatsioonil on veresoonele toonuse reguleerimisel väiksem tähtsus.

Vastavalt sellele kuuluvad veresoonele mõjustavate neurotroopsete ainete hulka adrenomimeetikumid, alfa-adrenoblokaatorid ja antiadrenergilised ained, samuti ganglioblokaatorid, mis lülitavad välja veresoonele nii adren- kui ka koliinergilist innervatsiooni. Kõiki neid aineid on käsitletud eespool (vt. 3.3, 3.5).

## Vererõhku tõstvad ained

NaCl ja vesi  
 Vere, plasma ning plasmaasendajate ulekanne  
 Analeptikumid (pentetrasool)  
 Kaltsium ja kaltsiumiagonistid (milniroon)  
 Alfa-adrenomimeetikumid (noradrenaliin)  
 Kaudse toimega adrenomimeetikumid (efedriin)  
 Tungaltera alkaloidid (ergotamiin)  
 Vasopressiin (ADH)  
 Angiotensiin (angiotensinamiid)  
 Endoteeliinid  
 NO (EDRF) inhibiitorid  
 Mineralokortikoidid (aldosteroon)  
 Glukokortikoidid (kortisool)

### 6.1.1. Veresooni ahendavad ained

Perifeersetes veresoonte toonuse suurendamiseks ja arteriaalse rõhu tõstmiseks kasutatakse peamiselt alfa-adrenomimeetilisi (vt 3.4.1) või kaudse toimega adrenomimeetilisi aineid (vt 3.4.2), kuid nende hüpertensiivse toimega kaasnevad ka teised adrenergilised efektid.

Veresooni ahendavat müotroopset toimet avaldavad ka mitmed hormoonipreparaadid (tabel 6-1)

**Pituitriin** (*Pituitrinum pro injectionibus*) on hüpofüüsi tagasagara hormoonipreparaat, mis sisaldab peale emakaaktiivse hormooni oksütotsiini (vt. 6.4) ka veresoonteaktiivset vasopressiini e. antiidiureetilist hormooni (vt. 7.5.2)

**Angiotensinamiid** (*Angiotensinamidum*) kuulub angiotensinide ( $\alpha$ -globuliinide) hulka. Need on polüpeptiidid, mis tekivad organismis reniini toimel plasmas esinevast angiotensinogeenist. Angiotensinamiid on sünteetiline oktapeptiid.

**Farmakokineetika.** Angiotensinamiid lammutub kiiresti seedetraktis ja enteralse manustamise korral toimet ei avalda. Veeni süstmisel on toime lühiajaline, sest ta inaktiveerub ruttu. Kestvama toime saamiseks tuleb angiotensinamiidi manustada tilkinfusiooni teel.

**Farmakodünaamika.** Angiotensinamiid ahendab veresooni, peamiselt prekapillaare otsese müotroopse toimega, ja tõstab kiiresti arteriaalset rõhku. Oma pressoorse toime poolest ületab ta noradrenaliini mitukümmend korda.

Angiotensinamid ahendab eeskätt naha- ja kõhuõõneveresooni, samuti neeru- ja maksaveresooni, oluliselt mõjustamata koronaarartereid ja skeletilihaste veresooni. Ta ei toimi südamesse ega põhjusta arütmiaid. Kestvam kasutamine võib põhjustada kudede isheemilisi kahjustusi

Terapeutiline kasutamine. Angiotensinamüdi kasutatakse šoki ja vasomotoorse kollapsi korral arteriaalse rõhu tõstmiseks. Manustatakse tavaliselt tilkinfusioonina.

### 6.1.2. Veresooni laiendavad ained

Neurotroopse toimemehhanismiga veresooni laiendavatest ainetest on kasutusel antiadrenergilised ained (vt. 3.5.2), alfa-adrenoblokaatorid (vt. 3.5.1) ja ganglioblokaatorid (vt. 3.3.2)

Müotroopseid spasmoliütikume e rakumembraani retseptoritesse toimivaid aineid võib jagada vastavalt retseptoritele ja toimemehhanismile

- tsüklilise guanosinmonofosfaadi kaudu toimivad ained (nitritid ja teised nitrouhendid);
- tsüklilise adenosinmonofosfaadi kaudu toimivad ained (metuulksantüün ja isokinoliini derivaadid),
- kaltsiumikanalite blokaatorid,
- angiotensiini antagonistid ja bradükiniini agonistid

Need ained toimivad kõikidesse silelihastesse, olenemata innervatsioonist, kuigi põhiliselt kasutatakse neid veresoonte lõõgastamiseks.

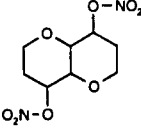
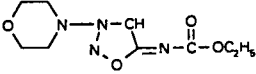
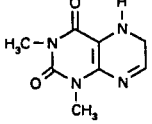
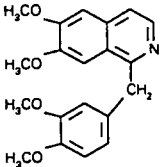
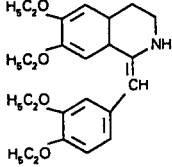
### Tsüklilise guanosinmonofosfaadi kaudu toimivad ained

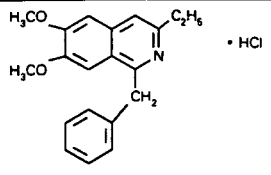
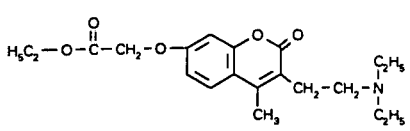
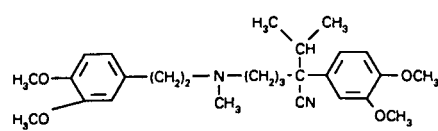
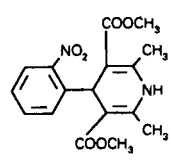
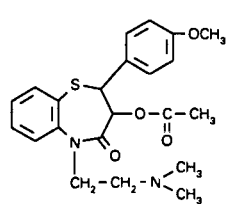
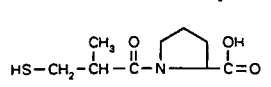
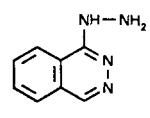
Amüül nitrit (*Amylii nitris*) on lämmastikushappe isoamüülester (tabel 6-2), glütserooltrinitraat e nitroglütseriin (*Glyceroli trinitras s Nitroglycerinum*), nitrong (*Nitrong*) on nitroglütseriini prolungeeritud toimega biofarmatseutiline preparaat. Pentaerütritüül tetranitraat e erüniit (*Pentaerithrityli tetranitras s Erynitum*), isosorbiidid nitraat e nitrosorbiid (*Isosorbidi dinitras s Nitrosorbidum*). Nitroglütseriini kasutati meditsiinipraktikas koronaarpuudulikkuse korral esmakordselt juba 1858. a

Farmakokineetika. Amüül nitrit on kergesti imenduv vedelik, mis imendub kiiresti ja hästi kopsude kaudu manustamisel. Organismis laguneb kiiresti. Nende omaduste tõttu saabub amüül nitriti toime juba sissehingamise ajal ja möödub 4..6 minutiga (tabel 6-3). Orgaanilised nitraadid imenduvad hästi läbi suu limaskestast. Sel puhul areneb nitroglütseriini toime mõne minuti, pentaerütritüül tetranitraadi toime aga 20...45 minuti jooksul. Maost ja peensoolest imenduvad nad aeglasemalt ja halvemini ning toime on ebakindel. Orgaanilised nitraadid lammutuvad organismis aeglasemalt, nitroglütseriini toime kestab mõnikümme minutit, teistel nitraatidel ja prolungeeritud preparaatidel tunde

Farmakodünaamika. Nitritid ja nitraadid lõõgastavad müotroopse mehhanismiga veresoonte silelihaseid, eelkõige arterioole ja veene. Nitraadid redutseeruvad organismis SH-rühmi sisaldavate ainete (tsüstein) toimel, vabastades

## Veresooni laiendavad ained I

Nimetus	Struktuurivalem
Amüülnitrit	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\   \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{O} \\   \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$
Glütserooltrinitraat	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{NO}_2 \\   \\ \text{CH}-\text{O}-\text{NO}_2 \\   \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{NO}_2 \end{array}$
Pentaerütritüül-tetranitraat	$\begin{array}{c} \text{O}_2\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2 \quad \text{CH}_2-\text{O}-\text{NO}_2 \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{O}_2\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2 \quad \text{CH}_2-\text{O}-\text{NO}_2 \end{array}$
Isosorbiidnitraat	
Molsidomin	
Teofülliin	 <p style="text-align: right;">• H<sub>2</sub>O</p>
Papaveriin	 <p style="text-align: right;">• HCl</p>
Nospaan	 <p style="text-align: right;">• HCl</p>

Nimetus	Struktuurivalem
Moksaveriin	
Karbokromeen	
Verapamiil	
Nifedipiin	
Diltiaseem	
Kaptopriil	
Hudralasiin	

toimiva lämmastikmonooksiidi (NO). NO on endogeenne faktor (EDRF – *endothelium derived relaxing factor*), mis vabaneb veresoonte endoteelist ja laiendab veresooni NO lammutub kiiresti heemi ja superoksüdanioonide toimel (NO poolväärtusaeg on mõni sekund). Nii füsioloogiline kui ka nitraatidest

## Nitritite ja nitraatide toime iseloomustus

Preparaat	Toime aeg		Annused	
	algus	kestus	ühikordsed	päevased
Amüülnitrit	0,5...1,5 min	4. 6 min	0,3.. 0,5 ml	ainult hoo kupeerimiseks
Glütserooltrinitraat	1,5.. 2 min	15.. 30 min	0,5. 1 mg	ainult hoo kupeerimiseks
Nitrong	1 t	6...12 t	2,6 mg	30 . 40 mg
Pentaerütritüül- tetranitraat	15 20 min	4. 6 t	10 ..30 mg	30 .80 mg
Isosorbiididinitraat	5 . 10 min	3.. 5 t	5 . 10 mg	30 50 mg

vabanenud NO aktiveerib tsütosoolis guanülaadi tsüklaasi, mis moodustab GMP-st tsüklilist guanosüünmonofosfaati (cGMP). See omakorda tingib kaltsiumioonide sidumise ja silelihase lõõgastuse Väheneb ka trombotsüütide agregatsioonivõime. Laienevad peamiselt ulakeha veresooneid näol, kaelal, rindkerel, samuti rinnaõõne suured veresooneid, aju- ja koronaararterid, tõuseb koljusisene rõhk, samuti silma siserõhk Laienevad ka silma võrkkesta veresooneid. Subjektiivselt tekib soojus- ja raskustunne, harvem pulsatsioon peas. Arteriaalset rõhku mõjustavad need ained vähe, sest kompensatoorselt kiireneb südametegevus, eriti amüülnitriti korral.

Nitritite ja nitraatide toimel kaob südamelihase isheemiast põhjustatud valu See ei ole tingitud mitte niivõrd koronaararterite, kuivõrd veenide laienemisest, mistõttu väheneb venoosse vere juurdevool südamesse ja südame eelkoormus. Väheneb ka järelkoormus, vasakus vatsakeses rõhk langeb ja see soodustab koronaararterite täitumist, ühtlaselt väheneb müokardi hapnikuvajadus.

Nitritite ja nitraatide toimel lõõgastuvad ka teiste silelihaste spasmid – bronhides, sooles, emakas ja kuseteedes.

**Toksilisus.** Amüülnitrit ja nitroglütseriin võivad üksikujuhtudel põhjustada kollapsit, samuti lühiajalist tugevat (sageli pulseerivat) peavalu Nitritid ja nitraadid tõstavad silma siserõhku ja mõjuvad negatiivselt glaukoomihaigetele. Nitritid suurtes annustes tekitavad methemoglobiini. Nitritite ja nitraatide pikaajalise kasutamise korral nende toimivus väheneb ning annuseid tuleb esialgse efekti saamiseks suurendada. Nad võivad tekitada ka allergilisi lööbeid.

**Terapeutiline kasutamine.** Nitriteid ja nitraate kasutatakse peamiselt südame isheemiatõve korral stenokardiliste valude kõrvaldamiseks. Nitroglütseriin (harvem amüülnitrit) kui kiire ja lühitoimeline preparaat on kasutusel stenokardiahoo katkestamiseks, teised orgaanilised nitraadid aga südamelihase

isheemiatõve ravis ja stenokardiahoogude profülaktikas. Vähem kasutatakse neid preparaate teiste silelihaselundite spasmi kõrvaldamiseks, näiteks emaka lõõgastamiseks või seedetrakti spastiliste seisundite korral

**Nitroprussiidnaatrium** (*Natrium nitroprussid*) naatriumnitrosüül-pentatsüanoferraat.

**Farmakokineetika.** Nitroprussiidnaatriumi manustatakse ainult veeni, suu kaudu ta ei imendu. Elimineerub neerude kaudu kiiresti, nii et manustamise katkestamisel möödub toime mõne minutiga

**Farmakodunaamika.** Nitroprussiidnaatrium laiendab arterioole ja veene ning langetab sellega arteriaalset rõhku. Selle toime mehhanism sarnaneb nitraatide omaga

**Toksilsus.** Üleannustamisel tekib kollaps. Võivad kujuneda tsüanidimürgistusele iseloomulikud nähud. Vanuritele, lastele, rasedatele, samuti neerupuudulikkuse või türeotoksikoosi korral on nitroprussiidnaatrium vastunäidustatud

**Terapeutiline kasutamine.** Peamine nitroprussiidnaatriumi näidustus on kure vererõhu alandamine hüpertoonilise kriisi või kopsuturse korral. Nitroprussiidnaatriumi manustatakse veeni tilkinfusioonil lahjenduses 50.. 200 µg/ml.

**Molsidomiin** (*Molsidominum*) on sudnoonimüüni derivaat

**Farmakokineetika.** Molsidomiin imendub suu kaudu manustamisel kiiresti, kuid toime saabub 30. 60 minuti möödumisel. Molsidomiini metabolismis vabaneb NO, mistõttu ta toime on sarnane glütserooltrinitraadi omaga. Erinevalt viimasest ei vaja ta metabolismi SH-ruhma sisaldavat substraati ja tema suhtes talumust ei teki.

Toime aeglase saabumiskiruse ja tunde kestva toime tõttu sobib molsidomiin rinnaangiini profülaktikaks, mitte hoo katkestamiseks.

**Tsüklilise adenosinmonofosfaadi kaudu toimivad ained**

**Teofülliin** (*Theophyllinum*), 1,3-dimetüülksantüin, teobromiin (*Theobrominum*), 3,7-dimetüülksantüin (tabel 6-2). Mõlemad alkaloidid esinevad koos kofeiimiga teelehtedes, kohviubades ja kakaoviljades.

**Aminofülliin e. eufülliin** (*Aminophyllinum s Euphyllinum*), teofüllüüni ja etüleendiamiini segupreparaat. **Niheksüün** (*Nihexynum*), heksüülteobromiini ja nikotiinhappe segupreparaat. **Diprofülliin** (*Diprophyllinum*) teofüllüüni derivaat, ksantinoolinikotiinaat (*Xantynoli nicotinas*) teofüllüüni derivaadi nikotiinaat, **pentoksüfülliin** (*Pentoxiphyllinum*).

**Farmakokineetika.** Dimetüülksantüinid imenduvad seedetraktist kiiresti ja täielikult. Nad imenduvad hästi ka nahaalusest koest. Verre imendunud dimetüülksantiinid tungivad rakkudesse raskesti ja püsivad veres tunde. Eliminatsioon toimub aeglaselt. Poolväärtusaeg (3. 9 t.) on indiviiditi erinev. Maksaaensüümide induktsioon (barbituraadid, bensodiasepiinid, suitsetamine) lühendab seda tunduvalt, blokaad aga pikendab. Teofüllüüni terapeutiliseks kontsentratsiooniks plasmas peetakse 10. 20 µg/ml, seda ületavad kontsentratsioonid põhjustavad kõrvaltoimeid.

Farmakodünaamika. Metüülksantiini derivaadid, oma struktuuri sarnasuse tõttu adenosüüni omaga, blokeerivad presünaptilisi adenosüüni-(purüüni-) retseptoreid. Tulemusena kaob tagasisidekontroll adenosüüni vabanemise üle ja suureneb adenosüüni hulk sünaptilises pilus ning tugevneb toime postsünaptilisse adenosüüni-retseptorisse. Sellest tingitud adenülaadi tsüklaasi aktivatsiooni tõttu suureneb cAMP sisaldus rakus. Seda soodustab ka cAMP lammutatava ensüümi fosfodiesteraasi inhibeerimine metüülksantiinidega. cAMP hulga suurenemise tõttu rakus väheneb kaltsiumioonide sisaldus tsitoplasmis ja silelihas lõõgastub. Eriti tundlik on ksantiinide suhtes koronaararterite, ajuarterite ja bronhide silelihaskond, teiste elundite silelihaseid mõjustavad nad vähemal määral. Südame töö nende ainete toimel tugevneb, kuid samaaegselt suureneb müokardi hapnikutarve, mis on südame isheemiatõve ravimisel ebasoovitav. Südame toime on kõige valjendatum teofüllüünil ja teobromüünil, teistel preparaatidel on see mõnevõrra nõrgem või puudub sootuks. Spasmolüütilise toime kõrval on dimetüülksantiinidel ka diureetiline toime. Nad takistavad naatriumi ja vee tagasimendumist neerukanalikeste distaalses osas ja suurendavad nende eritumist, ühtlasi eritub kloriidioon. Dimetüülksantiinid toimivad ka ekstrarenaalselt, vähendades valkude hüdrofiilsust ja suurendades vaba vee hulka veres. Dimetüülksantiinide diureetiline toime on suhteliselt nõrk ja ebakindel (vt. 7.5).

Kuigi dimetüülksantiinid on keemiliselt kofeiiniga sarnased, puudub nendel praktiliselt tsentraalne toime.

Toksilisus. Metüülksantiinide suu kaudu manustamisel võivad avalduda düspeptilised nähud, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus. Kirel veeni süstimisel võib tekkida kollaps. Üleannustamisel suurendavad dimetüülksantiinid kesknärvisüsteemi erutatavust ja põhjustavad rahutust, lukumistungi ja tetaanilisi krampe.

Terapeutiline kasutamine. Dimetüülksantiini kasutatakse (0,1.. 0,5 g enteralselt) peamiselt koronaararterite ja ajuveresoonte spasmi lõõgastamiseks, samuti bronhiaalastma ravis. Neid kasutatakse ka koos teiste hüpotensiivsete vahenditega hüpertoonia ravis. Eufüllüüni manustatakse ka lihasesse või veeni bronhiaalastma või ajuarterite spasmi ning ajuinfarkti korral.

Dimetüülksantiini kasutatakse kardiaalsete ja renaalsete ödeemide ravis ka diureetikumidena.

Papaveriüünesinikkloriid (*Papaverini hydrochloridum*) on oopiumist saadav alkaloid, teda valmistatakse ka sünteetiliselt. Moksaveriini (*Moxaverinum*), nospaan (*Nospanum*) on sünteetilised isokinoliini derivaadid (tabel 6-2).

Farmakokineetika. Papaveriini imendub seedetraktist halvasti ja ebaühtlaselt. Ega anna veres toimeks vajalikku kontsentratsiooni. Ka nahaalusest koest imendub ta halvasti. Papaveriini lammutub organismis kiiresti. Moksaveriini ja nospaani imenduvad seedetraktist paremini kui papaveriini. Nad imenduvad hästi ka naha alla manustatuna. Nende toime püsib mõni tund.

Farmakodünaamika. Isokinoliini derivaadid toimivad otseselt müotroopselt kõikidesse silelihastesse. Selle toime mehhanism on analoogiline metüül-

ksantiinide omaga presünaptiliste adenosüinretseptorite konkureeriva blokaadi tõttu adenülaadi tsuklaasi inaktivatsioon ja fosfodiesteraasi kaudu cAMP stabiliseerimine Müotroopse toime tõttu laiendavad nad veresooni kogu kehas, ka koronaar- ja ajuartereid. Papaveriini hüpotensivne toime on nõrk ja lühiajaline. Nospaanil hüpotensivne toime praktiliselt puudub.

Isokiniini derivaadid lõõgastavad silelihaseid ka teistes elundites. Nad kõrvaldavad sapiteede, kuseteede, mao- ja soole- ning bronhospasme ja vaigistavad spasmidest tingitud valusid. Otsene valuvaigistav toime neil puudub.

Toksilisus. Need preparaadid on üldiselt vähetoksilised. Võivad esineda veresoonte laienemise tingitud subjektüvused nähud kuumustunne, peapööritus jms. Suurtes annustes veeni süstituna võivad nad põhjustada kollapsit. Korduval kasutamisel võib tekkida allergiline dermatiit.

Terapeutiline kasutamine. Isokiniini derivaate kasutatakse südame isheemiatoive korral pärgarterite laiendamiseks ja müokardi verevarustuse parandamiseks. Samuti rakendatakse neid, eriti nospaani, perifeersete vereringehäirete (obliteereeriv endarteriit jt) raviks. Papaveriini parenteraalselt (20..40 mg), moksaveriini (30..60 mg) ning nospaani enteralselt või parenteraalselt (40 mg) kasutatakse ka silelihaselundite spasmi lõõgastamiseks.

Karbokromeen (*Carbochromenum*) (tabel 6-2)

Karbokromeen imendub seedetraktist hästi ja kiiresti. Organismis laguneb aeglaselt, seetõttu püsib toime tunde, korduval manustamisel preparaati kumuleerub.

Karbokromeen toimib valikuliselt müotroopselt südame pärgarteritesse, suurendades adenosüini kontsentratsiooni retseptoritel. Ta laiendab koronaarartereid ja pikaajalise kasutamise korral soodustab kollateraalide kujunemist. Selle toime tõttu parandab karbokromeen müokardi vere- ja hapnikuvarustust. Südame lõõgisagedust ja jõudlust ta otseselt ei mõjuta. Ta ei laienda teisi veresooni ega langeta arteriaalset rõhku. Samuti ei mõjuta karbokromeen märkimisväärselt teiste silelihaselundite toonust.

Karbokromeen on üldiselt hästi talutav. Üksikjuhtudel kirjeldatakse peavalu, nõrkustunnet, iiveldust ja oksendamist. Kiirel veeni sustimisel võivad tekkida valud rinnaku taga, raskustunne peas, kuumatunne.

Terapeutiline kasutamine. Karbokromeeni kasutatakse stenokardia ja koronaararterite skleroosi, samuti müokardiinfarkti profülaktikaks ja järelravis, kergematel juhtudel 75..150 mg suu kaudu, raskematel lihasesse või veeni 40 mg korraga. Vajaduse korral kombineeritakse karbokromeeni südameglükosiididega või hüpotensivsete vahenditega.

Karbokromeeni terapeutiline efektiivsus on ebakindel. Veresoonte laienemine isheemiakollet ümbritsevas koes võib hoopiski halvendada verevarustust isheemiakoldes eneses (nn varguse fenomen).

Dipüridamool (*Dipyridamolum*) on keemiliselt dipürimidiini derivaat ja omab teatud struktuurilist sarnasust metüülksantiinidega.

Ta toime sarnaneb samuti metüülksantiinide omaga, kuigi põhiliselt peetakse

ensüümi adenosüini desaminaasi inhibeerimist. Selle tõttu adenosüin stabiliseerub ja avaldab tugevamat toimet adenülaadi tsüklaasisse ja cAMP sisaldusse.

Dipüridamool takistab trombotsüütide agregatsiooni Dipüridamooli kasutatakse südame isheemiatõve ravis ja eriti antiagregandina, trombooside profülaktikaks.

**Tsinnarisiin** (*Cinnarizinum*), sünteetiline preparaat; vinkamiin (*Vincaminum*), taimes *Vinca minor* L. leiduv alkaloid, vinkamiinhappe metüülester, vinpotsetiin (*Vinpocetinum* s *Cavintonum*), apovinkamiinhappe etüülester.

**Farmakokineetika.** Need ained imenduvad suu kaudu manustamisel hästi ja kiiresti, kuigi vinpotsetiinist lammutub esmasel maksapassaažil ligi 50%. Poolväärtusaeg on neil ligi 4.. 5 tundi Lammutuvad maksas peaaegu täielikult.

**Farmakodünaamika.** Põhiliseks toimeks on neil ainetel aju verevarustuse parandamine *Vinca* alkaloidide toimemehhanism on kompleksne. Nad laiendavad veresooni ilmselt adenosüinimehhanismiga Samal ajal on neil ka nootroopne toime, nad suurendavad ajukoe resistentsust hüpoksia suhtes Ühtlasi, takistades trombotsüütide agregatsiooni, parandavad nad vere reoloogilisi omadusi, kõige selle tagajärjel paraneb aju verevarustus Susteemset arteriaalset rõhku mõjustavad nad aga vähe.

**Terapeutiline kasutamine.** Põhiliseks näidustuseks on ajuveervarustuse parandamine aju ateroskleroosi, ajuarterite tromboosi ja embooliate korral. Nad on kasutusel ateroskleroosist tingitud vestibulaaraparaadi häirete või silma võrkkesta kahjustuse korral Harva kasutatakse neid veeni manustatuna hupertoonilise kriisi ravis.

## Kaltsiumikanalite blokaatorid

Kaltsiumioonidel on teatavasti määrav osa nii silelihase kui ka müokardi ja vöötlihase kokkutõmbemehhanismis. Kaltsium transporditakse rakku läbi spetsiaalsete kaltsiumikanalite aktiivsete mehhanismide osavõtul. Nende mehhanismide blokeerimine põhjustab kaltsiumisisalduse vähenemise rakus, see omakorda lihastoonuse ja -jõudluse vähenemise, väheneb ka lihase hapnikutarbimine. Ained, mis takistavad kaltsiumioonide transporti läbi rakumembraani, on tuntud kui kaltsiumikanalite blokaatorid, kaltsiumi sisenemise blokaatorid või kaltsiumi antagonistid.

**Verapamiil** (*Verapamilum*), nifedipiin (*Nifedipinum*), diltiaseem (*Diltiazemum*) (tabel 6-2)

**Farmakokineetika.** Need ained imenduvad seedetraktist hästi, kuid esmase maksapassaaži efekti tõttu on verapamiili bioaadavus väike (10...20%), diltiaseemil ja nifedipiinil on see suurem (50...60%). Toime saabub veeni süstimisel 10. 15, suu kaudu manustamisel 30 ..60 minuti pärast. Veres seotakse neid 80...90% ulatuses plasmavalkudega. Lammutuvad maksas poolväärtusajaga 3...7 t. Metaboliidid erituvad peamiselt neerude, osalt ka soole kaudu.

**Farmakodünaamika.** Blokeerides peamiselt rakumembraani aeglasalt kaltsiumikanaleid, vahendavad need ained tsütoplasmas vabade kaltsiumioonide hulka.

## Kaltsiumikanalite blokaatorite toime

Näitaja	Nifedipiin	Verapamiil	Diltiaseem
Koronaarverevool	+++	++	+++
Perifeersetes veresoonte laienemine	+++	++	+
Südame kontraktiilsus	+	-	0
Südame löögisagedus			
rahuolekus	++	-	0
pingutusel	+	-	-
AV ulejuhtivus	0	-	-

+ positiivne toime, - negatiivne toime, 0 toime puudub

Uhine nendele on kaltsiumist sõltuva müosiini ATPaasi aktiivsuse vähendamine müokardis, mille tõttu väheneb energiarikka fosfaadi metabolism ja ühtlasi ka müokardi hapnikutarve. Silelihases põhjustab kaltsiumioonide vähenemine toonuse languse ja veresoonte laienemise.

Südames avaldub toime otseses südametöö nõrgenemises (negatiivne inotroopne toime) ja kaudses südamekoormuse vähenemises südame jarel-, vähemal määral eelkoormuse languse tõttu (tabel 6-4). Ühtlasi lõõgastuvad pärgarterite spasmid. Toime iseärasuste alusel südame erutustekke ja -juhtesüsteemi eristatakse kolme erinevat kaltsiumikanalite blokaatoreid (verapamiili, diltiaseemi ja nifedipiini tüüpi). Verapamiili ja diltiaseemi tüüpi aned toimivad siinussõlme negatiivselt kronotroopselt ja atroventrikulaarsõlme negatiivselt dromotroopselt. Nifedipiini tüüpi kaltsiumikanalite blokaatorid toimivad eeskätt veresooni laiendavalt ja võivad sellega põhjustada reflektorselt sümpaatilise närvisüsteemi aktivatsiooni. See avaldub tahhükardias ja vahel ka negatiivse inotroopse toime puudumises.

**Toksilisus.** Kaltsiumikanalite blokaatorid on üldiselt hästi talutavad (tabel 6-5). Tuleb siiski arvestada, et südame jõudlust lügselt vähendades võivad nad süvendada dekompenatsiooninähte. Verapamiili ja diltiaseemi ei tohi kombineerida beeta-adrenoblokaatoritega sünergistliku toime tõttu. Sel puhul võib tekkida raske hüpotoonia või asüstoolia. Nifedipiini korral on see oht tunduvalt väiksem.

**Terapeutiline kasutamine.** Kaltsiumikanalite blokaatoreid, eriti nifedipiini, kasutatakse kardioloogias mitmel näidustusel. Südame isheemiatõve korral laiendavad nad koronaare ja ühtlasi vähendavad müokardi hapnikutarbimist, avaldades sellega antianginaalset toimet (tabel 6-4). Hüpertooniatõve ravis

## Hüpotenstiivsete ainete kõrvaltoimed

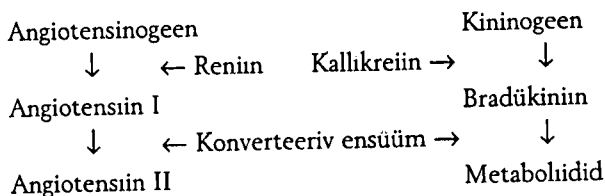
Ravimid	Kõrvaltoimed
<b>Beeta-adrenoblokaatorid</b>	
Propranoolol	väsimus, südamepuudulikkus, depressioon, seedehäired, hupokolesteroleemia, kõha, desorientatsioon
Labetalool	
Atenoolol	
Pindolool	
<b>Kaltsiumikanalite blokaatorid</b>	
Verapamiil	südamepuudulikkus, AV blokaad, bradükardia, kõhukinnisus, tursed, peavalu, artralgia
Diltiaseem	
Isradipiin	
Nifedipiin	
Nikardipiin	
<b>ACE inhibiitorid</b>	
Kaptopriil	kõha, hüpoteensioon, anoreksia, bronhospasm, kolestaatiline ikterus, angioödeem, hüperkaleemia, neerupuudulikkus
Enalapriil	
Lisinopriil	
Ramipriil	

kombineerub veresooni laiendav toime südamejõudluse vähenemisega, mis on samuti soodne Verapamiili ja diltiaseemi kasutamise ka supraventrikulaarsete rütmihäirete ravis (vt. 5.2).

### Angiotensiini antagonistid ja bradükiniini agonistid

Angiotensiin ja bradükiniin on vasoaktiivsed peptiidid, milledest esimene põhjustab veresoonte spasmi, teine lõõgastuse. Angiotensiin tekib angiotensinogeenist. Reniini toimel tekib sellest angiotensiin I (dekapeptiid) ja sellest omakorda veresooni mittespetsiifilise dipeptidaasi e. konverteeriva ensüümi (ACE – *angiotensin converting enzyme*) toimel ahendav angiotensiin II (oktapeptiid). Bradükiniin moodustub vereplasmas leiduvast kininogeenist ensüüm kallikreiini toimel.

Bradükiniini inaktiveerib sama konverteeriv ensüüm.



Veresooni laiendavat efekti on võimalik saavutada, takistades angiotensiin II

moodustumist konverteeriva ensüümi inhibeerimisega, mis uhtlasi stabiliseerib bradükiniini, või soodustades bradükiniini teket kallikreiini abil.

**Kaptopriil** (*Captoprilum*) (tabel 6-2), **enalapriil** (*Enalaprilum*), **lisinopriil** (*Lisinoprilum*), **ramipriil** (*Ramiprilum*) on tuntud kui ACE inhibiitorid.

**Farmakokineetika.** Kaptopriil ja enalapriil imenduvad seedetraktist hästi, nende bioaadavus on 75%, lisinopriil aga halvasti (bioaadavus 25%). Enalapriil muutub toimivaks ühendiks alles metabolismi käigus, teised toimivad ise. Kaptopriil lammutub maksas kiiresti ( $t_{1/2} = 1$  tund), teised aeglasemalt: enalapriili  $t_{1/2} = 11$  t., lisinopriili  $t_{1/2} = 12.. 24$  t. Metaboliidid erituvad neerude kaudu

**Farmakodünaamika.** ACE inhibiitorid pöörduvalt konverteerivat ensüümi Selle tulemusena väheneb angiotensiin II teke ja selle veresooni ahendav toime. Uhtlasi väheneb ka aldosterooni vabanemine. Konverteeriva ensüümi pärssimine takistab ka veresooni laiendavate kininide, eriti bradükiniini lammutamist

Tulemusena alaneb arteriaalne vererõhk, paraneb kudede läbivoolutus, uhtlasi suureneb diurees.

**Toksilisus.** Neid aineid talutakse tavaliselt hästi. Kõrvaltoimetest on kirjeldatud kõha, maitsetunde muutusi, peavalu, üveldust, hüpotoonilisi vaevusi, kõhu-lahtisust, fotosensibilisatsiooni ja allergiaähte. Raskemaks kõrvalnähuks on aeg neerupuudulikkus, angioneurootiline turse ja luuüdikahjustus, kuid need tekivad suhteliselt harva. Neerutalitluse häirete korral tuleb olla ACE inhibiitorite kasutamisega ettevaatlik.

**Terapeutiline kasutamine.** ACE inhibiitoreid kasutatakse peamiselt hüpertooniatõve ravis kas monoterapiana või koos diureetikumide vt hüpertooniavastaste ravimitega.

**Saralasiin** (*Saralasinum*) (tabel 6-2) on struktuurilt sarnane angiotensiin II-ga. Saralasiin hõivab konkurentselt angiotensiniretseptoreid veresoonte seinas ja vähendab või kõrvaldab selle pressoorse toime.

Saralasiini kasutatakse samadel näidustustel nagu kaptopriiligi.

**Andekaliin** (*Andecalimum*), sigeade kõhunäärmeist saadav puhastatud ekstrakt. **Kallidinogenaas** (*Kallidinogenasum*).

Kallikrein lammutub maos kiiresti ja suu kaudu võib seda manustada vaid katetega tablettides. Peamine manustamisviis on neil preparaatel siiski sügavale lihasesse, kust nad kiiresti imenduvad. Kallikrein lammutub organismis kiiresti ja ta toime püsib mõned tunnid.

Soodustades bradükiniini teket avaldavad need preparaadid veresooni laiendavat toimet. See toime on aga suhteliselt nõrk.

**Terapeutiline kasutamine.** Kallikreiini sisaldavaid preparaate kasutatakse peamiselt perifeersetes veresoonte spasmi ja obliteraeruva endarteriidi ravis.

## Muud veresooni laiendavad ained

**Hüdralasiin** e. **apressiin** (*Hydralazinum* s. *Apressinum*), **dihüdralasiin** (*Dihydralazinum*), **minoksidiil** (*Minoxidilum*) (tabel 6-2).

Farmakokineetika. Hüdralasimid imenduvad hästi suu kaudu manustamisel ja annavad maksimaalse toime 1 tunni möödudes. Hüdralasiin seostub verevalkudega 80.. 90% ulatuses. Metaboliseerub ensüümi atsetüüli transferaasi toimel. Selle ensüümi aktiivsus on geneetiliselt determineeritud, mistõttu eristatakse kiirelt ja aeglaselt atsetuleerijaid. Hüdralasiini poolväärtusaeg on 1..2 tundi. Hüdralasiini toime on individuaalselt erineva kestusega (6...8 t.).

Minoksidiil imendub seedetraktist peaaegu täielikult. Ligi 90% temast lammutub maksas. Poolväärtusaeg on 4 tundi, aga toime kestab ligi 24 tundi. Metabolidid erituvad neerude kaudu.

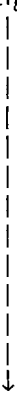
Farmakodünaamika. Need ained kuuluvad perifeersetes vasodilataatorite hulka. Nad laiendavad peamiselt prekapillaarseid veresooni ja sellega vähendavad perifeerset vastupanu. Postkapillaarseid mahuveresooni mõjustavad vähe. Arteriaalse rõhu alanemine võib reflektorselt kiirendada südamegevust ja suurendada löögimahtu. Neerude verevarustus võib nende toimel mõnevõrra

Tabel 6-6

### Hüpotensiivse toimega ained

Ründepunkt	Ainerühm	Tähtsamad preparaadid
Kõrgemad vasomotoorsed keskused	neuroleptikumid trankvillisaatorid tsentraalsed alfa <sub>2</sub> -adrenomimeetikumid	reserpiin bensodiasepiini derivaadid klonidiin metüüldopa
Veresoonte adrenoretseptorid	antiadrenergilised ained alfa-adrenoblokaatorid	reserpiin guanetidiin klonidiin metuuldopa prasosiin fentolamiin
Veresoonte silelihas	müotroopsed vasodilataatorid kaltsiumikanalite blokaatorid	teofülliin nifedipiin dihüdralasiin
Südamelihas	beeta <sub>1</sub> -adrenoblokaatorid	propranolool atenolool
Renini-angiotensini süsteem	ACE inhibiitorid beeta <sub>1</sub> -adrenoblokaatorid	kaptopriil enalapriil propranolool
Vee- ja elektrolyütide tasakaal organismis	salureetikumid	hüdroklorotiasiid

## Hüpotensiivse ravimi valik

Hüpertoonia raskusaste	Ravim
Kerge	Salureetikum
	Salureetikum + beeta <sub>1</sub> -adrenoblokaator või ACE inhibiitor
	Salureetikum + beeta <sub>1</sub> -adrenoblokaator või nifedipiin või ACE inhibiitor
	Salureetikum + beeta <sub>1</sub> -adrenoblokaator + dihüdralasiin
	Salureetikum + beeta <sub>1</sub> -adrenoblokaator + prasosiin
	Salureetikum + antiadrenergiline ravim
Raske	

suurenda. Hüdralasiini toime intiimne mehhanism ei ole selge, võimalik, et see on seotud cGMP-ga.

**Toksilisus.** Need ained võivad anda sageli kõrvaltoimeid, tahhükardiat, valu südame piirkonnas, peavalu, düspeptilisi nähte, aga ka erütematoosseid lööbeid ja ägedat reumatoidset sündroomi. Minoksidiili pikemaajalisel kasutamisel võib tekkida hüpertrihhoos, harva vedeliku kogunemine perikardi.

**Terapeutiline kasutamine.** Apressiini kasutatakse koos teiste hüpotensiivsete ravimitega (beeta-adrenoblokaatoritega) hüpertooniatõve ravis

### 6.1.3. Hüpertooniatõve korral kasutatavad ained

Kõrgenenud arteriaalset rõhku saab alandada müotroopse või kombineeritud toimega spasmolüütikumide abil, kuid selleks võib kasutada ka erineva ründepunkti ja toimemehhanismiga aineid, mille farmakoloogiat on kirjeldatud selle raamatu teistes peatükkides.

Tabelis 6-6 on esitatud tähtsamad hüpotensiivse toimega ainerühmad ja nende toime ründepunktid

Konkreetse hüpotensiivse ravimi valik sõltub haiguse raskusest. Põhiravimiks peetakse käesoleval ajal salureetikume. Neid kombineeritakse olenevalt hüpertoonia raskusest beeta-adrenoblokaatorite, ACE inhibiitorite, kaltsiumikanalite blokaatorite või teiste ravimitega (tabel 6-7).

## 6.2. Hingamiseldnditesse toimivad ained

Hingamiseldnditesse toimivaid aineid v6ib vastavalt toimele jagada kolme p6hnrühma: 1) hingamise stimulaatorid, 2) k6havastased ained, 3) bronhe l66gas-tavad ained.

Hingamise stimulaatoreid on kasitletud peatukis 4 7

### 6.2.1. K6havastased ained

K6ha on kaitserefleks, mille f6sioloogiliseks 6lesandeks on eemaldada hingamis-teedest liigne sekreet koos selles olevate tolmu- ja tahmaosakestega. Kohareseptorid paiknevad hingamisteede limaskestas, peamiselt neelu tagaseinas, k6ris ja trahheas ning bronhide bifurkatsiooni piirkonnas. Peale selle paiknevad retseptorid ka pleuras. K6hakeskus lokaliseerub piklikajus ja h6potalamuses ning allub teatud m66rall ajukoore kontrollile. K6harefleks ei ole alati otstarbekas. Kuiv eba-produktiivne k6ha tekib sageli 6lemiste hingamisteede katarri korral ka siis, kui ei ole vaja r6ga v6lja k6hida P6letikulist, suurenenud tundlikkusega limaskesta v6ib arritada limaskestale kleepunud sekreet. Ebaproduktiivne vaevav k6ha esineb ka pleuridi korral

Koharefleks'i p6rssimise mehhanismi alusel v6ib eristada.

- k6hakeskust otseselt p6rssivaid aineid e. narkootilisi k6havaigisteid,
- koharefleks'i retseptoorset osa p6rssivaid aineid e mittenarkootilisi k6havaigisteid,
- r6ga veeldavaid ja selle eritumist kergendavaid aineid e. ekspektoranse.

### Narkootilised k6havaigistid

K6hakeskust p6rssivate ainete hulka kuuluvad peamiselt oopiumi alkaloidid e narkootilised analgeetikumid (vt. 4.10 1)

Oopium vaikestes annustes (10. .50 mg) p6rsib k6hakeskust alkaloidide summaarse toimega.

Morfiin p6rsib k6hakeskust juba annustes 2...3 mg, kuid juba nendes annustes avaldab ta ebasooitavaid k6rvaltoimeid vahendab bronhiaaln66rmete sekretsiooni ja t6stab silelihaste toonust. Morfiini kasutamist k6havaigistina takistab tema euforiseeriv ja ravims6ltumust tekitav toime. Seet6ttu kasutatakse morfiini k6ha vaigistamiseks vaid kitsa n66dustuse korral juhul, kui vajatakse tugevat, kuid suhteliselt l6hiajalist toimet: rindkeretraumad, kopsuoperatsioonid jms

Kasutatavamateks k6hakeskust p6rssivateks aineteks on teised fenantreenipiperidiini derivaadid: kodeiinifosfaat (*Codeni phosphas*), h6drokodoon (*Hydrocodonum*) ja et66lmorfiinvesinikkloriid (*Aethylmorphini hydrochloridum*), noskapiin (*Noscapinum*).

Farmakokineetika. Need preparaadid imenduvad peensoolest ja nahaalusest koest kiiresti. Osa imendunud kodeiinist eritub neerude kaudu muutumatult, osa (10%) demet66lulub maksas morfiiniks, osa lammutub t66ielikult. Et66lmorfiin eritub neerude kaudu muutumatult.

Farmakodunaamika. Kodeiini ja teiste narkootiliste kõhavaigistite valuvaigistav toime on nõrgem kui morfiinil, kuid samuti on nõrgem nende kõhakeskust pärssiv toime. Seejuures on nende terapeutiline laius suurem. Nad pärssivad valikuliselt kõhakeskust annustes (10-20 mg), mis veel ei vähenda hingamiskeskuse tundlikkust süsinikdioksiidi suhtes, ei pärsi ainevahetust ega termoregulatsiooni, ei toimi bronhiaalnaarmetesse ega bronhide silelihastesse. Sellise valikulise toime tõttu vahendavad nad ilma oluliste kõrvaltoimeteta kõhaärritust ja hoivad ära kõha. Rohke sekreedierituse korral on selline toime ebasoovitav, kuna takistab röga väljakohimist.

Toksilisus. Suuremates, kõhavaigistavaid mitmekordselt ületavates annustes avaldavad need ained ka valuvaigistava ja teisi morfiinile omaseid kõrvaltoimeid (ka ravimsõltumuse kujunemine). Noskapiinil on kõrvaltoimeid kirjeldatud kõige vähem. Mürgistes annustes võivad põhjustada rahutust, ülerutust ja mõnel juhul krampe. Surm saabub hingamiskeskuse halvatusel kesknärvisüsteemi üldise pärssimise (narkoosi) foonil. Sellest ka nimetus narkootilised kõhavaigistid.

Laste hematoentsefaalbarjäär on kodeiini suhtes läbilaskvam, mis tingib laste suurema tundlikkuse ja nõuab ettevaatlikumat annustamist.

Üksikjuhtudel võivad need ained esile kutsuda eufooriat ja tema pikemaajaline kasutamine võib kujuneda ravimsõltumuseks, mis on samaväärne sõltumusega morfiinist. Narkomaania tekkimise tõenäosus on süski tunduvalt väiksem kui morfiini kasutamise korral.

Terapeutiline kasutamine. Kodeiini, etüülmorfiini, hüdrokodooni ja noskapiini kasutatakse peamiselt kuiva ebaproduktivse ärrituskõha vaigistamiseks. Rohke rögaeritusega kõha vaigistamiseks nad ei kõlba. Sageli kombineeritakse neid preparaate hingamisteede kuivamise vältimiseks rögalahtistavate ainetega. Etüülmorfiini kasutatakse tema hüperemiat tekitava toime tõttu ka lokaalselt riidi, iridotsükliidi ja sarvkestahaavandi ravis.

## Mittenarkootilised kõhavaigistid

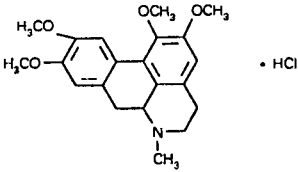
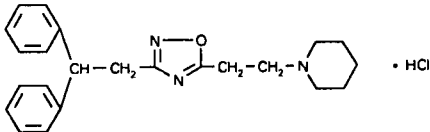
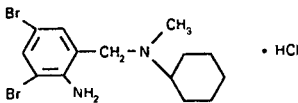
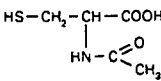
Glutsiinvesinikkloriid (*Glaucini hydrochloridum*), *taim* *Glaucium flavum* Crantz fenantreenuuma sisaldav alkaloid (tabel 6-8). Fenoksüdiasiinvesinikkloriid e. libeksiin (*Prenoxdiazini hydrochloridum* s. *Libexin*), okseladiin e. tusupreks (*Oxeladinum* s. *Tusuprex*) (tabel 6-8).

Farmakokineetika. Preparaadid imenduvad hästi suu kaudu manustamisel. Nende toime saabub kumnekonna minuti järel ja püsib mõni tund. Saatuse kohta organismis andmed puuduvad.

Farmakodunaamika. Mittenarkootilised kõhavaigistid toimivad tuimastavalt ülemiste hingamisteede retseptoritesse, mõningal määral ka kõhakeskusesse. Sellest vaibub kuiv ärrituskõha. Täpsem toimemehhanism ei ole selge. Kõhavaigistava toime tugevust on nad võrreldavad kodeiiniga. Tsentraalsed toimed nagu sedatiivne, valuvaigistav, hingamiskeskust pärssiv jt. neil praktiliselt puuduvad. Ka ei ole seni kirjeldatud ravimsõltumuse teket nende ainete suhtes.

Toksilisus. Üldiselt on need ained hästi talutavad. Glutsiin võib teatud juh-

## Kõhavadastased ained

Nimetus	Struktuurvalem
Glautsiin	
Prenoksdiaasiin	
Broomheksiin	
Atsetuul-tsüsteiin	

tudel esile kutsuda arteriaalse rõhu alanemise, mida tuleb arvestada hüpotooniahaigetel.

Terapeutiline kasutamine. Neid kõhavaigisteid kasutatakse peamiselt kuiva, ebaproduktiivse kõha vaigistamiseks ülemiste hingamisteede katarride korral ja ka tumastina bronhoskoopia või -graafia labiviimisel

## Ekspektoreerivad ained

Rõgalahtistid e. ekspektoransid on ained, mis kergendavad sekreedi ja põletikulise eksudaadi eritumist hingamisteedest ning kõrvaldavad sellega kõhaärritaja. See võib toimuda mitmesuguse mehhanismi abil. hingamisteede limaskesta põletikunähtude vähendamisega, röga veeldumisega ja vedela röga eritumise suurendamisega, bronhide ripsepiteeli motoorika elavdamisega või, krooniliste katarride ja mädaste protsesside korral, bronhide ärritusega ja põletiku mõõduka aktiveerimisega

Eristatakse rahustava, põletikuvastase, sekretolüütilise, ärritava toimega ekspektoranse ning mukolüütilisi aineid

Põletikuvastaste (rahustava) toimega ekspektoranside hulka kuuluvad peamiselt limasisaldavad droogid (tabel 6-9).

Alteejuur (*radix Althaeae*), altee siirup (*sirupus Althaeae*), altee (*Althaea officinalis L.*) kuivatatud juurikas ja siirup. Juurikas sisaldab kuni 30% limaaineid Mukaltiin (*Mucaltinum*), altee polusahharu (lima) sisaldav preparaati, teelehe leht (*folium Plantaginis*), üheksavägise õis (*flos Verbasci*), saalepi mugulad (*tuber Salep*) ja teised limasisaldavad droogid. Lagritsajuur (*radix Glycyrrhizae*).

**Farmakodünaamika.** Limad, toimides kurgu ja neelu põletikulisele limaskestale mähkvalt, vaigistavad paikset ülemiste hingamisteede ägedat põletikku, reflektorselt vähenevad põletikunähud ka sügavamates hingamisteedes. Limad stimuleerivad ka vedela röga sekretsiooni, mis kaitseb limaskesta ärrituse eest ja vähendab ühtlasi kuiva köhaärritust. Lagritsajuur sisaldab peamiselt saponiine, glükosiide jt. toimeaineid. Nendel on resorptiivselt nõrk põletikuvastane ja desensibiliseeriv toime. Selle toimega vaigistavad nad põletikunähte hingamisteede limaskestas ja köha.

**Terapeutiline kasutamine.** Limasisaldusega drooge kasutatakse peamiselt mikstuurides ägeda farüngiidi, bronhiidi ja trahheiidi korral köhaärrituse vaigistamiseks. Samuti kasutatakse neid koos teiste rögalahustitega ägeda bronhiidi raviks.

Sekretolüütilise ja sekretomotoorse toimega ekspektoranside hulka kuuluvad ained, mis mitmesuguste toimemehhanismide abil veeldavad tihket, kuivat, hingamisteede limaskestale kleepuvat sekreeti (sekretolüütiline toime). Veeldunud sekreet muutub sellega kergemini väljaköhitavaks. Röga lukumist kergendab bronhide ripsepiteeli motoorika elavnemine. Osa veeldunud sekreeti resorbeerub. Sellist toimet avaldavad rögalahustitavad soolad, oksendamist esilekutsuvad reflektorse toimega ekspektoransid ja saponiinid.

Tabel 6-9

### Rögavastased droogid

Droog	Kasutamine
Radix Althaeae Folium Plantaginis Radix Glycyrrhizae Radix Polygalae Radix Primulae Radix Polemonii Herba Serpylli Fructus Anisi vulgaris	keedisena, leotisena 1:20 - 1:30 ehk 6,0...10,0 180 ml
Herba Thermopsisidis Radix Ipecacuanhae	keedisena, leotisena 1:400 ehk 0,5.200 ml

Ammooniumkloriid (*Ammonii chloridum*), ammooniumkarbonaat (*Ammonii carbonas*), naatriumvesinikkarbonaat (*Natrii hydrocarbonas*).

Farmakokineetika. Need soolad imenduvad seedetraktist kiiresti ja täielikult. Osa imendunud kogusest eritub muutumatult neerude kaudu, osa eritub karbamiidina ja süsinikdioksiidina. Sellega suureneb vere süsinikdioksiidisaldus ja uriini happesus.

Farmakodünaamika. Rõgalahtistavate soolade toimemehhanism on kompleksne, nad erituvad mõningal määral läbi bronhide limaskestast, ärritades seda suurendavad näärmete sekretsiooni; sellele lisandub mao limaskestast ärritusest tingitud reflektorne toime. Suurenenud süsinikdioksiidi sisaldus veres, stimuleerides hingamiskeskust, süvendab hingamist, elavnenud hingamisliigutused soodustavad röga liikumist hingamisteedes. Naatriumvesinikkarbonaat toimib aerosoolina manustamisel ka otseselt bronhide limaskestadesse, veeldades röga.

Oksejuur (*Radix Ipecacuanhae*), Brasiliast ja Kesk-Ameerikast kasvava taime *Uragoga ipecacuanhae* Baill juur sisaldab alkaloide emetiini, tsefaleiini jt aineid.

Termopsise ürt (*herba Thermopsisidis*), Kesk-Siberis kasvava termopsise (*Thermopsis lanceolata* R. Br.) kuivatatud ürt, sisaldab alkaloide termopsiini, pahhukarpiini ja metüülsütsiini, samuti saponiine ja eeterlikke õlisid.

Farmakodünaamika. Emetiin ja termopsise alkaloidid ärritavad tugevasti mao ja soole limaskestast. Emetiin puhtal kujul halvab kapillaare ja ärritab nahka, tekitades villilist põletikku. Mao ja soole limaskestast mõõdukas ärritus droogide väikeste annustega (50 mg) suurendab reflektorselt mitte ainult sulje, vaid ka bronhiaalnäärmete sekretsiooni. Suureneb vedela röga eritumine. See võimaldab välja köhida ka paksemat, bronhide seinte külge kleepunud röga. Maoärritusest tingitud kerge iiveldustunne aktiveerib utnärvi kaudu bronhide muskulatuuri motoorikat ja ripsepiteeli tööd. Emetiin lõõgastab bronhide silelihaskonna spasme.

Suurtes annustes (500 mg) põhjustavad droogid tugevat iiveldustunnet ja oksendamist.

Vahulillejuur (*radix Polygalae*) on Siberis kasvava vahulille *Polygala sibirica* L. kuivatatud juur. Sisaldab saponiine kuni 10%.

Nurmenukujuur (*radix Primulae*), hariliku nurmenuku (*Primula veris* L.) kuivatatud juur ja juurikad. Sisaldab 5...105% saponiine.

Siniladva juurikas (*rhizoma Polemonii coerulei*), hariliku siniladva *Polemonium coeruleum* L. kuivatatud juurikas ja juured. Sisaldab 20.. 300% saponiine.

Farmakodünaamika. Droogide toime põhineb peamiselt saponiinisaldusel. Seedetraktis avaldavad saponiinid nõrgalt ärritavat toimet ja suurendavad mao- ja soolenõre eritumist. Rõgalahtistav toime on arvatavasti reflektorne, tingitud seedetrakti limaskestast ärritusest ja mõõdukast iiveldustundest ning rakumembraanide permeaabluse suurenemisest saponiinide toimel. Ärritades neelu limaskestast, võivad saponiinid vallandada kõharefleksi.

• Terapeutiline kasutamine. Sekretolüütilise ja sekretomotoorse toimega

ekspektoreerivaid aineid kasutatakse peamiselt keedistena vähese rögaerituse või sitke kleepuva röga kulgevate aegade ning alaagedate hingamisteede katarride korral röga tekke soodustamiseks ja selle väljakõhimise kergendamiseks. Ekspektoreerivat toimet tugendab mikstuurides olev vesi. Ka rohke joomine soodustab rögaeritust.

Ärritava toimega ekspektoranside hulka kuuluvad peamiselt jodidid ja eeterlikke õlisid sisaldavate droogide valmistised

Kaaliumjodiid (*Kalii iodidum*), naatriumjodiid (*Natrii iodidum*), nõmme-liivateeürt (*herba Serpylli*), nõmmeluvatee (*Thymus serpyllum L.*) kuivatatud ürt. Sisaldab kuni 15 eeterlikku tuumianiõli.

Aniisiõli (*oleum Anisi*), aniisist (*Anisum vulgare Gaerth.*) saadav eeterlik õli Terpiinhüdraat (*Terpinum hydratum*), tärpentiniõlist (*oleum Terebinthinae*) saadav preparaat.

**Farmakokineetika.** Ärritava toimega ekspektoransid imenduvad kiiresti seedetraktist. Imendunud jodidid erituvad osaliselt limaskestade, sealhulgas ka bronhide limaskesta kaudu. Eeterlikud õlid imenduvad kergesti nii nahalt, limaskestalt kui ka seedetraktist ja erituvad muutumatult neerude ja kopsude kaudu.

**Farmakodünaamika.** Eritudes bronhide limaskesta kaudu, kutsuvad need ained seal esile hüperemia ja aktiveerivad kroonilist põletikku. Seejuures suureneb vedela röga produktsioon ja paraneb bronhide sekreedi resorptsioon. Lisandub mao ja soole limaskesta ärritusest tingitud reflektoorne ekspektoreeriv toime. Imendunud eeterlikud õlid ergutavad tsentraalselt hingamis- ja vereringekeskust. Aniisiõli toimib ka nõrgalt spasmolüütiliselt.

**Toksilisus.** Ägeda bronhiidi või bronhiolüüdi korral võivad ärritava toimega ekspektoransid aktiveerida põletikku ülemääraselt põhjustades protsessi ägenemise, mis raskemal juhul võib üle minna ägedaks bronhopneumooniaks ja kopsuõdeemiks. Eeterlikud õlid võivad ärritada ka neerusid. Ärritava toimega ekspektoransid on vastunäidustatud mao- ja soolekatarride ning neerukahjustuse korral.

**Terapeutiline kasutamine.** Ärritava toimega ekspektoransid on kasutusel peamiselt krooniliste, mädaste bronhiitide, kopsugangreeni jms korral rögaerituse parandamiseks. Mukolüütilise toimega ainete hulka kuuluvad peamiselt proteolüütilise aktiivsusega ained, mis, sattudes bronhidesse, lõhustavad röga hapusid mukopolüsahhariide ja sellega kergendavad sitke kleepuva röga väljakõhimist.

Broomheksiin (*Bromhexinum*), ambroksool (*Ambroxolum*), atsetüültsüsteiin (*Acetylcysteinum*), karbotsüsteiin (*Carbocysteinum*) Trüpsiin (*Trypsinum*) on tapaloomade pankreasest saadava proteolüütiline ensüümipreparaat.

**Farmakokineetika.** Broomheksiin imendub seedetraktist hästi ja kiiresti ning metaboliseerub maksas toimivaks ühendiks hüdrosümbroomheksiiniks e. ambroksooliks. Teised preparaadid seedetraktist ei imendu ja neid manustatakse lokaalselt (inhalatsioonina või intratracheaalse instillatsioonina). Atsetüültsüsteini

võib manustada ka lihastesse. Broomheksiini metaboliit eritub bronhide limaskestale, kus avaldab toimet.

Farmakodünaamika. Mukolüütilised ained oma proteolüütilise toimega depolümeriseerivad mukopolüsahhariide ja mukoproteiine rögas või nekrotiseerunud koes (mädas), veeldades neid. Sitke röga veeldamine kergendab selle eritumist ja vähendab köhäärritust.

Toksilisus. Need ained on üldiselt hästi talutavad. Broomheksiin võib kestva manustamisel põhjustada allergilisi lööbeid või riniiti, atsetüül- ja karbotsüsteiin – bronhospasmi. Trüpsiini kasutamisel võivad nekrootiliste kudede imendunud hüdroolüüsiproduktid anda allergilisi reaktsioone ja hüpertermiat. Mukolüütiliste ainete inhaleerimisel võib esineda hingamisteede ärritusnähte.

Terapeutiline kasutamine. Broomheksiini ja ambroksooli kasutatakse köhavaigistina ja ekspektoreeriva vahendina krooniliste bronhiitide ravis. Teisi mukolüütikume kasutatakse peamiselt sitke röga eemaldamiseks hingamisteedest mädade bronhiitide, bronhoektaasia, bronhiaalastma jms. korral. Neid kasutatakse ka välispidiselt lokaalselt nekrootilise koe eemaldamiseks põletuste, lamatiste, mädade haavade pinnalt.

## 6.2.2. Bronhe lõõgastavad ained

Bronhide silelihaskude reguleerib hingamisteede mahtu, olles seega üheks gaasivahetuse regulatsiooni mehhanismiks. Bronhide ahenemisel väheneb surnud ruum, mistõttu paraneb gaasivahetus alveoolides, kuid bronhide ahenemine raskendab õhu liikumist hingamisteedes. Bronhide laienemine toimib vastupidiselt. Nende kahe vastassuunalise mõju vahel valitseb optimaalseks gaasivahetuseks vajalik tasakaal. Inspiratsioonil suureneb bronhe ahendava muskulatuuri toonus, ekspiratsioonil väheneb. Bronhide lõõgastamist teostab adrenergiline innervatsioon. See on ergotroopne efekt, mis on seotud hingamise aktivatsiooniga ja organismi talitluse elavnemisega. Koliinergiline innervatsioon ahendab bronhe. See on adaptiivne kaitsemehhanism. Bronhide limaskesta ärritus põhjustab reflektorse bronhospasmi.

Bronhide ja bronhioolide spasm, eriti, kui protsess on ulatuslik, tekitab raskeid hingamishäireid, nagu näiteks bronhiaalastma korral. Sel juhul lisandub bronhide ahenemisest tingitud mehaanilisele hingamistakistusele veel bronhide limaskesta turse ja bronhiaalnäärmete viskoosse kleepuva röga suurenenud sekretsioon.

Bronhide muskulatuuri saab lõõgastada:

- beeta-adrenomimeetikumidega,
- antihistamiinsete ainetega,
- M-kolinoblokaatoritega,
- müotroopsete ainetega.

Lähemalt on neid aineid käsitletud vastavates peatükkides

## Beeta-adrenomimeetikumid

Epinefriinvesinikkloriid e. adrenaliinvesinikkloriid (*Epinephrini hydrochloridum s Adrenalini hydrochloridum*), isoprenaliin e. isadriin (*Isoprenalinum s Isadrinum*), ortsiprenaliinsulfaat (*Orciprenalini sulfas*), salbutamool (*Salbutamolium*), terbutaliin (*Terbutalinum*), fenoterool (*Fenoterolum*) jt on otsese toimega adrenomimeetikumid. Neist toimib adrenalini nii  $\alpha$ - kui  $\beta$ -adrenoretseptoritesse, isoprenaliin ja ortsiprenaliin nii  $\beta_1$ - kui  $\beta_2$ - ja salbutamool, terbutaliin, fenoterool peamiselt  $\beta_2$ -adrenoretseptoritesse. Kaudse toimega  $\alpha$ - ja  $\beta$ -adrenoretseptoritesse on efedriinvesinikkloriid (*Ephedrini hydrochloridum*) (vt. 3.4 1, 3 4 2)

Farmakodünaamika. Adrenaliini toime bronhidesse ilmneb preparaadi manustamisel lihasesse või naha alla. Ta lõõgastab kiiresti bronhospasmi. Bronhiaalastma korral vähendab adrenalini limaskesta turset, mis aitab samuti kaasa bronhide valendiku suurenemisele. Adrenaliini toime on aga lühiajaline ega hoia ära uut astmahoogu. Adrenaliini puuduseks on teised, nii alfa- kui ka beeta-adrenomimeetilised toimed, mis põhjustavad arteriaalse rõhu suurenemist ja tahhükardiat. Isoprenaliin toimib  $\beta_1$ - ja  $\beta_2$ -adrenoretseptoritesse. Tema bronhe lõõgastav toime on analoogiline adrenalini toimega, kuid on kestvam. Kõrvaltoimetest avaldab isadriin  $\beta$ -adrenomimeetilist toimet südamesse, põhjustades tahhükardiat. Valikulisemalt  $\beta_2$ -adrenoretseptoritesse toimivatel ainetel on väljendatum bronhe lõõgastav toime. Toime on kestvam ja tahhükardia vähem avaldunud.

Efedriin sarnaneb toimespektrilt adrenaliniiga, kuid erineb viimasest oma farmakokineetika ja toimemehhanismi poolest. Efedriini toime ilmneb nii parenteraalse kui ka enteralse manustamise korral ja on adrenaliini omast aeglasem, kuid kestvam. Ühtlasi stimuleerib efedriin hingamiskeskust, süvendades hingamist ja sellega kaudselt soodustades bronhide laienemist.

Beeta-adrenomimeetikume kasutatakse peamiselt inhalatsioonideks. Sellega saavutatakse valikulisem toime bronhidesse ilma oluliste süsteemsete toimeteta. Efedriini, isoprenaliini ja ortsiprenaliini kasutatakse ka tablettidena enteralselt.

## Antihistamiinsed ained

Allergilise bronhiaalastma geneesis on oluline tähtsus histamiini jt. mediaatorsete ainete vabanemine nuumrakkudest. Seetõttu on võimalik tekkivat bronhospasmi vältida ka antihistamiinsete ainetega.

Difenhüdramiin e. dimedrool (*Diphenhydraminum s. Dimedrolum*), prometasiin (*Promethazinum*) jt. on  $H_1$ -histaminoblokaatorid (vt. 3.6 2).

Nende efektiivsus allergilise bronhiaalastma korral on võrdlemisi väike, sest histamiin on haiguse patogeneesis vaid üks faktorid.

Naatriumkromoglükaat (*Natrii cromoglicae*), nedokromiil (*Nedocromilum*) on kromoglütsiinhappe (*Acidum cromoglicinicum*) derivaadid, ketotifeen (*Ketotifenum*) on erineva struktuuriga, kuid toimelt eelmistega sarnane ühend.

Farmakokineetika. Kromoglütsiinhappe derivaadid imenduvad oma suure

polaarsuse ja vähese lipofilsuse tõttu seedetraktist väga halvasti. Nad toimivad vaid lokaalselt bronhide limaskestasse. Selleks manustatakse neid mikroniseeritud pulbritena spetsiaalsete inhalaatorite abil või annustatud aerosoolidena. Ketotifeen imendub ka suu kaudu manustatult

Farmakodünaamika. Kromoglütsiinhape derivaadid kuhjuvad nuumrakkude membraanidesse ja hoiavad ära nuumrakkude degranulatsiooni ning histamiini jt. mediatoorsete ainete vabanemist rakust. Pikemaajalisel kasutamisel stabiliseeruvad nuumrakkude membraanid, väheneb neutrofiilsete ja eosinofiilsete granulotsüütide aktiivsus põletikukoldes, nõrgenevad ka trombotsüüte aktiveeriva faktori poolt indutseeritud reaktsioonid. Profülaktilisel kasutamisel hoiab kromoglütsiinhape ära histamiini osalusel toimuvat vahetut (brohhospasmi) ja leukotrieenide osalusel toimuvat allergilist hilisreaktsiooni. selline toime avaldub ainult osal patsientidest, osal jaab toime ära. Kromoglütsiinhape toime molekulaarne mehhanism ei ole selge

Ketotifeen toimib peale nuumrakkude ka H<sub>1</sub>-histamiinireseptoritesse antagonistlikult, kuid ka efektiivsus on nõrgem kui kromoglütsiinhappel.

Toksilisus. Kromoglütsiinhape kõrvaltoimetest on seni kirjeldatud vaid üksiku juhtudel tekkivaid hingamisteede ärritusnähte, harva bronhospasmi. Süsteemseid kõrvaltoimeid ei ole täheldatud.

Terapeutiline kasutamine. Kromoglütsiinhape derivaate kasutatakse ainult bronhiaalastma hoogude profülaktilikaks, juba väljakujunenud hoogu nad ei mõjusta. Kergemate astmahoogude korral võib ravi olla piisav, raskematel juhtudel on kromoglükaadid vaid abivahendiks.

## M-kolinoblokaatorid

Atropiinsulfaat (*Atropini sulfas*), ipratroopiumbromiid (*Ipratropii bromidum*), koerapöörirohu lehed (*folia Hyoscyami*), (vt. 3.3.1).

Farmakodünaamika. M-kolinoblokaatorite bronhe lõõgastav toime on mõõdukam, kuid kestvam kui adrenomimeetikumidel. Atropiin on bronhiaalastma korral vähetõhus, sest ta bronhe lõõgastavale toimele lisandub näärmete sekretsiooni pärssiv ja hingamisteede limaskesti kuivatav toime. See on ravi seisukohast mittesoovitav, sest põhjustab köhaärritust.

Skopolamiini sisaldavaid koerapöörirohu lehti kasutatakse peamiselt antiastmaatilise segu (*Species antiasthmatica*) või astmavastaste sigarettide koostises. Suitsu inhaleerimisel avaldab skopolamiin nii lokaalset kui ka resorptiivset toimet

## Müotroopse toimega ained

Teofüllin (*Theophyllinum*), aminofülliin e. efüülliin (*Aminophyllinum s. Euphyllinum*) jt. dimetüülksantiinid (vt. 6.1.2).

Farmakodünaamika. Kõik nimetatud puriini derivaadid toimivad müotroopsest mitte ainult bronhide, vaid kõikide elundite silelihastesse, olenemata nende innervatsioonist. Nad lõõgastavad bronhe, laiendavad veresooni, sealhulgas ka

sudame pärgartereid. Bronhospasmi lõõgastamiseks kasutatakse neid preparaate peamiselt intravenoosselt.

Terapeutiline kasutamine. Bronhe lõõgastavaid aineid kasutatakse peamiselt bronhiaalastma, samuti astmaatilise bronhüüdi ja teiste bronhospasmidega kulgevate protsesside sümptomaatilises ravis

### *6.3. Seedeelundesse toimivad ained*

Seedeelunditel eristatakse kahte olulist funktsiooni sekretsiooni-inkretsiooni ja mootorikat.

Mao limaskestas paiknevad põhinäarmete pearakud produtseerivad proteoluütilist ensüümi inaktiivse vormina (pepsinogeenina) ja parietaalrakud selle aktiveerimiseks vajalikku soolhapet. Uhtlasi eritavad nad ka vitamiin B<sub>12</sub> imendumiseks tarvilikku gastromukoproteiidi Mao puloorusenäärmed ja mao teiste osade limarakud produtseerivad peamiselt lima, millel on kaitsefunktsioon. Mao antraalosas leiduvad G-rakud, mis valmistavad hormoon gastrini.

Maosekretsioon on faasiline protsess. Maosekretsiooni neurogeenne faas realiseerub uitnärviga kaudu, M-kolinoretseptorite stimulatsioon atsetüülkoliiniga mao limaskestas kutsub esile põhinäarmete sekretsiooni ja soodustab gastrini vabanemist G-rakkudest.

Gastriin, jõudes vere kaudu parietaalrakkudeni, suurendab omakorda HCl sekretsiooni. Uitnärviga toonuse tõus põhjustab ka histamiini vabanemist nuumrakkudest, mis samuti suurendab HCl teket. Atsetüülkoliin, gastriin ja histamiin toimivad parietaalrakkudes igauks oma retseptorite (M-kolino-, H<sub>2</sub>-histamiini- ja gastrinireseptorid) kaudu.

Sekretsiooni humoraalne faas algab toidu jõudmisega antrumisse. Toidu otsene toime mao limaskestast ja uitnärviga toonuse tõus suurendavad gastrini paiskumist verre. Gastriin omakorda aktiveerib põhinäarmete sekretsiooni, uhtlasi soodustab ta pankrease ensüümide produktsiooni ja sapivoolust, mõjutades seedeaparaati ka peensooles. Mõlema faasi vältel toimub maosekretsioon, mille ajal maosisaldise pH langeb 3,5-ni või alla selle. Edasine pH alanemine pidurdab gastrini produktsiooni.

Maosekretsiooni kolmandaks faasiks on pidurdusfaas, mille käigus sekretsioon väheneb uuesti. Näarmete pidurdus toimub kaksteistsõrmiku limaskestast vabanevate hormoonide – sekretiini, koletsustokiniini, enteroglükagooni, somatostatiini jt. – toimel.

Maos ensüümide abil ettevalmistatud toidumass lugub edasi peensoole, kus leiab aset peamine osa toidu seedimisest ja imendumine. Seedimine peensooles toimub põhiliselt kõhunäärme sekreedi ensüümide ja sapi osavõtul. Peale seedimise on peensoolel ka inkretoorne funktsioon. Peensoole limaskestast rakud produtseerivad mitmeid peptiidhormoone, mis verre imendunult mõjustavad nii mao, pankrease, maksa kui ka teiste, seedimisega otseselt mitteseotud elundite talitlust. Nendest hormoonidest on enam uuritud sekretiini, mida valmistavad

peensoole limaskestast väikesed granulaarsed S-rakud Sekretuini produktsiooni soodustab kaksteistsõrmiku sisu hapustamine, gastrin ja saphapped. Sekretuini aktiveerib pankrease sekretsiooni ning vähendab maosekretsiooni ja mao, peen- ja jämesoole motoorikat. Kaksteistsõrmiku limaskestast on isoleeritud veel peptiidhormoon koletsustokiniin (pankreosümiin), mille produktsiooni soodustab toidumassi sattumine peensoolde. Koletsustokiniin stimuleerib pankrease ensüümide sekretsiooni, suurendab vesinikkarbonaatide ja insuliini vabanemist pankreasest, kutsub esile sapipõie kontraktsiooni, aktiveerib soole ja mao motoorikat. Koletsustokiniini tüüpi polüpeptiididel on peale selle oluline osa kesknärvisüsteemi funktsioonis, olles seal närviimpulsside sunaptilise ülekande modulaatoriteks. Soole limaskestast on leitud ka glükagooni taolist polüpeptiidi, enteroglükagooni, samuti teisi võimaliku hormonaalse aktiivsusega aineid, nagu peensoole ülaosa D-rakkude poolt produtseeritav somatostatiin, mao talitlust pärssiv polüpeptiid, vasoaktiivne soole polüpeptiid jt. Kõigi nende ainete füsioloogiline roll on veel lõplikult selgitamata.

Seedetrakti motoorne funktsioon seisneb peamiselt toidumassi segamises ja edasitranspordis. Mao ja soole motoorika allub nii neuronaalsele (M-kolinergilisele ja  $\alpha$ -adrenergilisele) kui ka humoraalsele regulatsioonile (gastrin, sekretuini, koletsustokiniin jt).

Vastavalt seedetrakti põhilistele funktsioonidele on otstarbekas jagada seedeelundesse toimivad ained sekretsiooni ja motoorikat mõjustavateks aineteks.

### 6.3.1. Maosekretsiooni mõjustavad ained

Maosekretsiooni mõjustavaid aineid võib jaotada maosekreedi hulka suurendavateks ja vähendavateks aineteks.

#### Maosekretsiooni soodustavad ained

Vastavalt toimemehhanismile võib eristada reflektorse toimega sekretsiooni soodustavaid aineid, mida kasutatakse peamiselt söögiisu parandamiseks ja otsese toimega aineid, mis on kasutusel diagnostiliseks otstarbeks.

**Mõruained (Amara).** Siia kuulub rida mõrumaitselisi tinktuure: emajuure-tinktuur (*tinctura Gentianae*), koirohutinktuur (*tinctura Absinthii*), võilille-tinktuur (*tinctura Taraxaci*), kiinapuutinktuur (*tinctura Chinae*) jt, samuti kulinaarias kasutatavaid vürtse: pipar, sinep, loorber jt.

**Farmakodunaamika.** Kõik mõruained toimivad lokaalselt suu ja keele limaskestast retseptoritesse. Maitseaineretseptorite ärritus vallandab maosekretsiooni reflektorse faasi, mille tõttu suureneb sülje ja maonõre hulk, ühtlasi suureneb söögiisu. Suuremal hulgal makku sattudes võivad mõruained ja vürtsid põhjustada limaskestast põletikulist kahjustust.

**Terapeutiline kasutamine.** Mõruaineid kasutatakse kas normaalse maonõruse suurendamiseks või funktsionaalse hüposekretsiooni korral. Manustatuna

## Söögiisu mõjustavad ained

Suurendavad	Vähendavad
Mõruained	Amfenidoon
Etanool	Deksamfetamiin
Insuliin	Fenmetrasiin
Somatotropiin	Fentermiin
Steroidhormoonid	Fenfluramiin
Sulfonüülkarbamiidid	Fepranoon
Antidepressandid, trankvillisaatorid	Kloorfentermiin
Tsuproheptadiin	Buformiin
Reserpiin	Metformiin
Kloortetratsükliin	Masindool

15 ..30 minutit enne sööki, suurendavad mõruained maosekretsiooni ja tekitavad isu (tabel 6-10).

Etanool (*Ethanolum s Spiritus aethylicus*) (vt. 4 9 3) Väikestes kontsentratsioonides (5...10%) soodustab etanool maonõre produktsiooni. See efekt on tingitud etanooli toimest maolimaskesta ja avaldub rohkem siis, kui alkoholi manustatakse koos toitarritajaga. Alkohool suurendab soolhappe sekretsiooni, mõjustamata oluliselt pepsiini eritust. Suuremas kontsentratsioonis (üle 10%) alkohol pärsib seedeensüümide aktiivsust ja veelgi suuremas kontsentratsioonis (50%) pärsib maosekretsiooni ja inaktiveerib seedeensüümid täielikult.

Kofeiin (*Coffeinum*) (vt. 4.5.2). Manustatuna enteralselt või parenteraalselt soodustab kofeiin maonäärmete funktsiooni, kusjuures suureneb nii vaba kui ka seotud soolhappe sekretsioon. Kofeiini maosekretsiooni stimuleeriv toime on peamiselt tsentraalse mehhanismiga ja kulgeb uitnärv keskuse erutuse kaudu. See toime ilmneb umbes 10 minuti möödudes ja kestab mõne tunni, on aga ebakindel.

Histamiin (*Histaminum*), pentagastriin (*Pentagastrinum*) on gastriini sünteetiline analoog, pentapeptiid. Parenteraalsel (naha alla) manustamisel stimuleerivad nii histamiin kui ka pentagastriin mao põhinäärmete pea- ja parietaalrakke. Histamiin toimib üle  $H_2$ -histamiini, pentagastriin üle gastriinireseptorite. Tulemusena suureneb nii pepsinogeeni kui ka soolhappe produktsioon. Toime on tugev, aga lühiajaline.

Terapeutiline kasutamine. Etanooli ja kofeiini on kasutatud prooviamena

selleks, et saada diagnostiliseks otstarbeks maonõret. Praegu kasutatakse selleks otstarbeks parenteraalselt histamiini või pentagastrüüni. Kui parast nende ainete sustimist ei järgne maonõre eritust, tuleb oletada mao fundusenaarmete täielikku atroofiat.

### Maonõret asendavad ained

**Lahjendatud soolhape** (*Acidum hydrochloricum dilutum*). Sisaldab 8,2 . 8,4% HCl

Suu kaudu manustatuna asendab lahjendatud soolhape hüpatsiidsuse korral mao puuduvat soolhapet. Ta aktiveerib maonõres leiduva proensüümi pepsinogeeni muutumist pepsiniks ja on vajalik viimase toimeks, ta soodustab pankrease nõre ning sapi sekretsiooni. Suuremal hulgal sisseviiduna pärsib soolhape maonõre eritust, seetõttu võib väljast sisseviidud soolhappega asendada ainult kuni 1/3 mao poolt produtseeritud soolhappest. Lahjendatud soolhapet kasutatakse tavaliselt hüpatsiidsuse korral 0,3 . 0,4%-lisena. Et vältida hambavaaba rikkumist mineraalhappe poolt, on soovitatav imeda seda kõrrega.

**Pepsiin** (*Pepsinum*). Maonõre proteolüütilist ensüümi sisaldav preparaat, mida saadakse sea, lamba või vasika mao limaskestast. Asendab maos produtseeritavat pepsüüni. Pepsüüni tarvitatakse tavaliselt koos soolhappega mikstuurides (nn kunstlik maonõre) kas vahetult enne sööki või söögi ajal mao vaeghappesuse korral.

**Loomulik maonõre** (*Succus gastricus naturalis*). Saadakse maofistuliga koertelt või teistelt koduloomadelt. Sisaldab 0,5% soolhapet ja pepsüüni. Tarvitatakse mao vaeghappesuse korral.

### Maosekretsiooni pärssivad ained

Maonäärmete sekretsiooni saab pärssida mitmesuguste mehhanismidega:

- M-kolinoblokaatoritega,
- H<sub>2</sub> - histaminoblokaatoritega,
- gastriinireseptorite antagonistidega,
- soolhappe teket pärssivate ainetega,
- prostaglandiinidega

Kõik need ained on kasutusel haavandtõve ravimitena (tabel 6-11)

### Kolinoblokaatorid (vt. 3.3.1)

**Atropiinsulfaat** (*Atropini sulfas*), **pirensepiin** (*Pirenzepinum*). M-kolinoretseptorite blokeerimine vähendab nii pepsinogeeni kui ka soolhappe produktsiooni. Atropiini toime avaldub annuste kasutamisel, millel on tugevalt väljendunud kõrvaltoimed: suu kuivus, akommodatsioonihäired, tahhükardia jt., ühtlasi pärsib atropiin ka mao limaskesta kaitsva mutsiini produktsiooni. Nende kõrvaltoimete tõttu kasutatakse atropiini või seda sisaldavaid preparaate (karumustikaekstrakt) maosekretsiooni mõjustamiseks harva.

\* Pirensepiin toimib peamiselt m<sub>1</sub>-muskariinireseptoritesse, oluliselt mõjusta-

## Haavandtõve ravis kasutatavad ained

Ainerühm	Toimemehhanism
M-kolinoblokaatorid	Blokeerivad M-(M <sub>1</sub> )-kolinooretseptoreid, vähendavad H <sup>+</sup> sekretsiooni
H <sub>2</sub> -histaminoblokaatorid	Blokeerivad H <sub>2</sub> -histamiinireseptoreid, vähendavad H <sup>+</sup> sekretsiooni
Gastriinireseptorite antagonistid	Blokeerivad gastriinireseptoreid, vähendavad H <sup>+</sup> sekretsiooni
Soolhappe teket takistavad ained	Inhibeerivad H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPaasi, vähendavad H <sup>+</sup> sekretsiooni
Prostaglandiinid	Inhibeerivad cAMP teket, vähendavad H <sup>+</sup> sekretsiooni
Antatsiidid	Neutraliseerivad H <sup>+</sup>
Sukralfaat	Kaitseb limaskesta

mata m<sub>2</sub>-retseptoreid Selle tõttu inhibeerib ta maosekretsiooni valikulisemalt. Tusistumata duodenaalhaavandi korral on pirensepiini efektiivsus võrreldav H<sub>2</sub>-histaminoblokaatorite omaga. Kõrvaltoimed on samad mis atropiinilgi, kuid vähem väljendunud. Toime valikulisuse tõttu on pirensepiin haavandtõve ravis eelistatum

### H<sub>2</sub>-histaminoblokaatorid (vt. 3.6.2)

Tsimetidiin (*Cimetidinum*), ranitidiin (*Ranitidinum*), nizatidiin (*Nizatidinum*), famotidiin (*Famotidinum*) jt

Farmakokineetika. H<sub>2</sub>-histaminoblokaatorid imenduvad seedetraktist kiiresti, nende biosaadavus on olenevalt preparaadist 40...70%. Organismis nad metaboliseeruvad ja erituvad peamiselt neerude kaudu. Poolväärtusaeg on 2...4 tundi.

Farmakodünaamika. H<sub>2</sub>-histaminoblokaatorid blokeerivad histamiinireseptoreid maolimaskesta parietaalrakkudes. Sellega nad pärsvad basaalset ja histamiinist stimuleeritud soolhappe sekretsiooni. Kaudselt vähendavad ka uitnärvi ja gastriini indutseeritud happesekretsiooni. Haavandtõvehaigel väheneb

valusümptom ja kiireneb haavandi paranemine. Toime on kõikidel  $H_2$ -histaminoblokaatoritel põhimõtteliselt sama ja erineb vaid tugevuse poolest.

**Toksilisus.** Kõrvaltoimed tekivad üldiselt harva ja on nõrgad (peavalu, peapööritus, iiveldus, kõhulahtisus või -kinnisus, liiges- ja lihasvalud, mööduv seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine). Tsimetidiin pärsib tsütokroom P-450 aktiivsust ja sellega takistab paljude ravimite (bensodiasepiinid, antikoagulandid, lidokaiin, fenütoin, teofülliin jt) biotransformatsiooni tugevdades nende toimet.

**Terapeutiline kasutamine.**  $H_2$ -histaminoblokaatorid on kasutusel haavanditõve ravis. Selle tulemuslikkus on pärast histaminoblokaatorite kasutuselevõttu oluliselt paranenud ja haavandite operatiivse ravi vajadus vähenenud. Vaatamata ainete suhteliselt lühikesele poolväärtusajale, piisab terapeutilise toime saamiseks ühekordsest (öhtuti) manustamisest.

$H_2$ -histaminoblokaatoreid kasutatakse ka mao- või duodenaalhaavandi retsidiivide profülaktikaks.

### Gastriinireseptorite antagonistid

**Proglumiid (*Proglumidum*).** Oletatakse, et proglumiid blokeerib parietaalrakkude gastriinireseptoreid ja sellega vähendab soolhappe produktsiooni. Selle toime olemasolu ja mehhanism ei ole üheselt kindlaks tehtud. Samuti on proglumiidi terapeutiline efektiivsus kaheldav.

### Soolhappe teket takistavad ained

Soolhappe sekretsiooni saab pärssida  $H^+/K^+$ -ATPaasi (prootonpumba) inhibeerimisega parietaalrakkudes

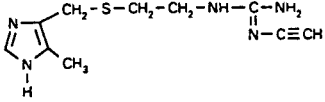
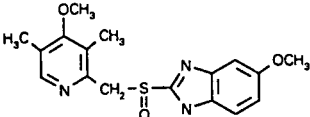
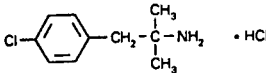
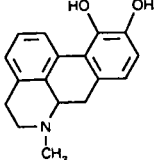
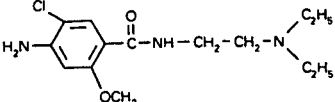
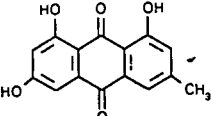
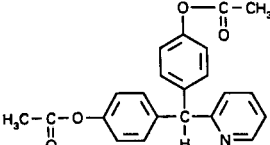
**Omeprasool (*Omeprazolom*)** (tabel 6-12). On eelravim, mis aktiveerub biotransformatsiooni käigus toimivaks ühendiks

**Farmakokineetika.** Omeprasool laguneb mao happelises keskkonnas, seetõttu manustatakse teda sooles lahustuvates kapslites. Bioaadavus on 30...60%. Osa imendunud omeprasoolist tungib mao limaskesta, ülejäänud metaboliseeritakse maksas ning eritub sapi ja uriiniga. Mao limaskesta parietaalrakkudes aktiveerub omeprasool tsükliliseks sulfeenamidiks.

**Farmakodünaamika.** Omeprasooli aktiveerumine toimub ainult happelises keskkonnas, seetõttu kuhjub omeprasool pH-st sõltuvalt mao parietaalrakkudesse  $pH \leq 4$  juures toimub aktivatsioon. Tekkinud tsükliline sulfeenamiid reageerib  $H^+/K^+$ -ATPaasiga, moodustades sellega disulfidsideme. See blokeerib ensüümi pöördumatult. Tulemusena väheneb või lakkab mao soolhappe produktsioon. Toime uletab tugevuselt see kolino- või histaminoblokaatorite toime.

**Toksilisus.** Kõrvaltoimetest on kirjeldatud peamiselt seedehäireid. Ensüümi pikaajalise inhibeerimisega võivad kaasuda hüpergastrineemia, hüp- või anatsiidsus, koos sellega mikroorganismide vohamine maos. Omeprasool konkureerib teiste ravimitega (bensodiasepiinid, antikoagulandid, fenütoin jt) tsütokroom P-450 suhtes ja võib nende ainete toimivust suurendada

## Seedeelundeisse toimivad ained

Nimetus	Struktuurvalem
Maosekretsiooni mõjustavad ained	
Tsimetidiin	
Omeprasool	
Anoreksigenseid ained	
Kloorfentermiin	
Oksendamist mõjustavad ained	
Apomorfiin	
Metoklopramiid	
Lahtistid	
Rabarriemodiin	
Bisakodüül	

Terapeutiline kasutamine. Omeprasooli kasutatakse edukalt akuutsete mao- või duodenaalhaavandite reflüksosofagüdi ja Zollinger-Ellisoni sündroomi ravis

## Prostaglandiinid

Misoprostool (*Misoprostolum*), sunteetiline PgE derivaat.

Farmakokineetika. Misoprostool imendub seedetraktist kiiresti, kuid lammutub samuti kiiresti. Ta poolväärtusaeg on 20–40 minutit. Metabolidid erituvad uriiniga. Misoprostool (ester) on eelravim, organismis muudetakse ta biotransformatsiooni käigus toimivaks misoprostoolhappeks.

Farmakodünaamika. Prostaglandiinid (E tüüpi) suurendavad mao mutsuini ja vesinikkarbonaatide sekretsiooni ning parandavad maolimaskestast verevarustust. Suuremates kontsentratsioonides pärsivad nad parietaalrakkudes adenulaadi tsüklaasi ja sellega vahendavad soolhappe produktsiooni.

Toksilisus. Misoprostool võib tekitada kõhulahtisust ja spasme seedetraktis, iiveldust, menstruatsioonihäireid. Rasedatel võib ta esile kutsuda emaka kontraktsioonid ja aborti.

Terapeutiline kasutamine. Vaatamata soodsatele toimetele mao limaskestast kaitsvate tegurite soodustamisele ja kahjustavate tegurite nõrgendamisele, on misoprostooli kliiniline efektiivsus väike. Haavandi paranemist soodustab vaid suurte annuste (0,8 mg päevas) kasutamine, mis põhjustavad ka kõrvaltoimeid, peamiselt kõhulahtisust.

## Maomahla happesust neutraliseerivad ained e. antatsiidid

Mao liihappesuse korral kasutatakse leeliseid, hapet neutraliseerivaid või adsorbeerivaid aineid.

**Naatriumvesinikkarbonaat** (*Natrii hydrocarbonas*), reageerides soolhappesega, neutraliseerib seda, kusjuures vabaneb süsinikdioksiid. 1 g naatriumvesinikkarbonaati vabastab 0,25 g ehk 270 ml süsihappegaasi.

Koos soolhappe neutraliseerimisega vaigistab naatriumvesinikkarbonaat ka valu, suuremates annustes põhjustab aga gaasi eritusest tingitud rõhuti. Mao-seina venitus tekkinud gaasist võib maohaavandi korral esile kutsuda verejooksu. Vabanev süsinikdioksiid omakorda stimuleerib maosekretsiooni. Neutraliseerimisest ülejäänud ja imendunud naatriumvesinikkarbonaat eritub neerude kaudu, neeruhaiguste korral võib tekkida alkaloos. Nende omaduste tõttu on naatriumvesinikkarbonaadi kasutamisest praktiliselt loobutud.

**Kaltsiumkarbonaat** (*Calcii carbonas*). Soolhappe neutraliseerimisel vabaneb samuti süsihappegaasi, kuid vähem kui naatriumvesinikkarbonaadist. Ülejäänud kaltsiumkarbonaat eritub soole kaudu, toimides seejuures nõrgalt kinnistavalt.

**Magneesiumoksiid** (*Magnesi oxydum*), **magneesiumhüdrosiid** (*Magnesi hydroxydum*), **magneesiumtrisilikaat** (*Magnesi trisilicas*). Magneesiumoksiidid neutraliseerivad soolhapet, moodustades magneesiumkloriidi. Üleannustamise korral muudavad magneesiumoksiidid maosisu leeliseks. Magneesiumtrisilikaat moodustab geeli, mis reageerib mao happelise nõrega. Neutraliseerimine toimub

## 1 g antatsiidse aine poolt neutraliseeritav 0,1 n HCl hulk

Preparaat	Neutraliseeritav HCl hulk (ml)
Naatriumvesinikkarbonaat	125
Kaltsiumkarbonaat	210
Magneesiumoksiid	500
Magneesiumtrisilikaat	155
Alumiiniumhüdrosiid	250

pikkamööda, kusjuures ei vabane gaasi ega järgne suurenenud maosekretsiooni. Kolloidne mass toimib mao limaskestale mähkivalt, kaitstes seda pepsumi ja soolhappe eest. Neutraliseerimisel tekkinud magneesiumkloriid muutub soole leeliseses keskkonnas aluseliseks magneesiumvesinikkarbonaadiks, mis toimib nõrgalt lahtistavalt.

**Alumiiniumhüdrosiid** (*Alumini hydroxydum*). Alumiiniumhüdrosiid neutraliseerib mao soolhapet, moodustades alumiiniumkloriidi. Selle reaktsiooni tulemusena suureneb pikkamööda maosisu pH 3,5.. 4,5-ni ja püsib sellel tasemel mõne tunni vältel. Kõrge pH vähendab maonõre proteolüütilist aktiivsust. Soole leeliseses keskkonnas moodustab alumiiniumkloriid alumiiniumfosfaadi jt. alumiiniumi sooli, vabastades klooriiooni. Viimased imenduvad, hoides ära alkaloosiohu

**Terapeutiline kasutamine.** Antatsiidse toimega aineid kasutatakse mao liig-happesuse või mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi korral lühese happe neutraliseerimiseks ja mao limaskesta ning -haavandi ärrituse vähendamiseks. Peale vahetu, maohapet neutraliseeriva toime omistatakse viimasel ajal antatsiididele ka sapp-happeid siduvat, prostaglandiinide sünteesi või vabanemist soodustavat ja lokaalset limaskesta kaitsvat toimet, mistõttu nad kuuluvad mao- ja duodenaalhaavandi ravikompleksi, olles tähtsusetult esikohal

**Vismuthüdrosiidnitraat** (*Bismuthi subnitras*). Ei neutraliseeri mao soolhapet, vaid adsorbeerib seda ja toimib mao limaskesta adstringeerivalt. Vismut toimib pärssivalt *Campylobacter* (*Helicobacter*) *pylori*'sse. Viimast peetakse haavandtõve tekkes üheks oluliseks faktoriks

Roisubakterite toimet vabaneb vismuthüdrosiidnitraadist nitrit, mis toimib mao silelihastes spasmolüütiliselt. See toime on aga ebakindel. Suured vismuti-soola annused võivad põhjustada mürgistust (entsefalopaatia, osteodüstroofia) Vismutisooli kasutatakse analoogiliselt antatsiididega haavandtõve ravis.

## Mao limaskesta kaitsvad ained

Mao limaskesta kaitseb soolhappe ja proteolüütiliste ensüümide sööitava toime eest mao limarakkude produtseeritud mutsiin. Prostaglandiinid (E) soodustavad muuhulgas mutsiini teket ja avaldavad seega mao limaskestale kaitsvat toimet (vt. misoprostool).

**Sukralfaat** (*Sucralfatum*), aluseline alumiinumsahharoosi sulfaat.

**Farmakodünaamika.** Sukralfaat toimib lokaalselt mao limaskesta. Mao happelises keskkonnas moodustab sukralfaat polimeriseerudes pasta, mis adsorbeerub mao või kaksteistsõrmikuhaavandi pinnale, tekitades seal kaitsekihi. Sukralfaat püsib haavandi pinnal tunde. Kaitsekihti difundeerunud prootonid neutraliseeritakse hüdroksüdioonidega, pepsiin, trüpsiin või sapphapped adsorbeeruvad. Neutralisatsioonil vabanevad alumiiniumioonid toimivad limaskesta adstringeerivalt. Haavandi pinda kaitsev toime soodustab ja kiirendab haavandi paranemist.

**Toksilisus.** Sukralfaat on üldiselt hästi talutav. Aluminiiniumioonid võivad põhjustada kõhukinnisust.

**Terapeutiline kasutamine.** Sukralfaati kasutatakse haavandtõve raviks (mitu korda päevas tühja kõhuga sisse võetuna) Samal ajal ei ole otstarbekas kasutada antatsiide, sest sukralfaadi polümerisatsioon toimub ainult happelises keskkonnas. Haavandi pinda kaitsev toime soodustab ja kiirendab haavandi paranemist. Haavandtõve raviks kasutatavate ainete toimemehhanism on toodud tabelis 6-12.

## Söögiisu pärssivad e. anoreksigeensed ained

Anoreksigeenseid aineid (*anorexia* 'isutus') kasutatakse peamiselt söögiisu vähendamiseks (tabel 6-10) alimentaarse rasvumise ravikompleksis.

**Amfenidoon** (*Amphenidonum*) (vt. 4.5.1.).

Enamik anoreksigeenseid aineid on keemiliselt ja toimelt sarnased amfetamiiniga. Ka amfetamiin vähendab söögiisu ja tekitab küllastustunde. See kergendab dieedi pidamist. Kuid amfetamiini tsentraalne stimuleeriv ja adrenomimeetiline toime, samuti tema võime kujundada ravimsooltumust, piirab tema kasutamist anoreksigeense preparaadina.

**Kloorfentermiin e. desopimoon** (*Chlorphenterminum s. Desopimonom*). Masindool (*Mazindolum*).

**Farmakodünaamika.** Kloorfentermiin on põhitoomelt adrenomimeetikum, masindool ja tsüproheptadiin toimivad aga serotoniinireseptoritesse. Söögiisu mõjutavad nad ühesuguselt. Võrreldes amfetamiiniga on nende ainete tsentraalne stimuleeriv toime nõrgem, anoreksigeenne tugevam. ½...1 tund pärast preparaadi sissevõtmist väheneb või kaob söögiisu. See toime on kompleksne. Esiplaanil on otsene stimuleeriv toime hüpotalaamilisse isukeskusesse, mille tõttu tekib küllastustunde. Sellele lisandub adrenomimeetilise toimega tekitatud hüperglukeemia, mis samuti soodustab küllastustunde tekkimist. Psüühika stimulatsioon aitab haigel üle saada näljatundest.

Vähenenud isu tõttu sööb inimene vähem ning pikapeale väheneb ka ta kehamassi Kehamassi vähenemine on tingitud mitte ainult vähesest söömisest, vaid ka sellest, et amfetamiin ja teised kaudse toimega adrenomimeetikumid stimuleerivad ensuüm adenulaadi tsüklaasi ( $\beta$ -adrenomimeetiline toime), mille tõttu intensivistub rakkudes glüko- ja lipoluus ning aktiveeruvad oksüdatiivsed protsessid. See viib põhiainevahetuse suurenemisele, ulekaalu saavad kataboolsed protsessid.

**Toksilisus.** Preparaadid avaldavad küllaltki palju ebasoovitavaid kõrvaltoimeid. Psuhhostimuleeriv toime põhjustab eufooriat, suurenenud erutatavust ja unetust, adrenomimeetiline toime arteriaalse rõhu kõrgenemist, eriti hüpertooniahaigetel, ja tahhükardiat. Kõik need preparaadid võivad tekitada suhteliselt kiiresti areneva ravimsoõltumuse. Seetõttu on pikaajaline anoreksi-geensete ainete tarvitamine ebasoovitav.

Mõnedel anoreksi-geensetel preparaatidel (mefolunil) on kirjeldatud ka teratogeenset toimet inimesele. Kuigi seda toimet eksperimendis ei ole täheldatud, on rasedatel anoreksi-geensete preparaatide kasutamine vastunäidustatud.

**Terapeutiline kasutamine.** Anoreksi-geenseid aineid kasutatakse koos kalori-vaese dieediga alimantaarse rasvumise korral Psuhhostimuleeriva toime tõttu ei ole neid otstarbekas manustada õhtupoolikul, neid ordineeritakse tavaliselt kaks korda päevas: enne hommiku- ja lõunasööki. Ravitakse arsti kontrolli all tavaliselt korduvate kuuridena. Efektiivsus sõltub eeskätt dieedi pidamisest

Tsentraalse toimega anoreksi-geensete ainete kõrval on kasutusel ka perifeerse toimega preparaadid. Need on seedetraktis punduvad, raskesti seeditavad ning mitteimenduvad ja seega seedetrakti täitvad ja küllastustunnet esilekutsuvad ained (metüültselluloos jt).

### 6.3.2. Sapisekretsiooni mõjustavad ained

Farmakoloogiliste vahenditega on võimalik mõjustada nii sapi moodustumist maksarakkudes kui ka sapiõie tühjenemist. Vastavalt sellele eristatakse sapi teket soodustavaid (*cholesecretica* s. *choleretica*) ja sapivoolust soodustavaid (*cholekinetica* s. *cholagoga*) aineid, kuigi need mõlemad toimed esinevad tavaliselt koos.

#### Sapi teket soodustavad ained

Sapi produktsiooni saab suurendada, toimides otseselt sapi moodustumisele maksarakkudes või mõjustades sapi tekke neurohumoraalset regulatsiooni. Sapi teket suurendab paljude ainete sattumine kaksteistsõrmikusse (maonõre ja teised happelised vedelikud, mineraalveed, munakollane, flavoonid, eeterlikud õlid jt.), mao mehhanoretseptorite ärritus, samuti sapi või sapphapete viimine soolde või verre.

Dehüdrokoolhape (*Acidum dehydrocholicum*), febuprool (*Febuprolum*). Sapi produktsiooni ja -vooluse soodustamiseks kasutatakse ka mitmeid

flavonoide, steriine ja eeterlikke õlisid sisaldavaid drooge ning nende ekstrakte, samuti vitamiini B<sub>2</sub> e. riboflaviini.

**Käokullaõied** (*flores Helichrysi arenarii*), maisi emakasuudmed (*stigmata Maydis*), kibuvitsamarjad (*fructus Rosae*), riboflaviin (*Riboflavinum*).

**Farmakokineetika.** Sapphapped imenduvad peensoolest ja erituvad maksa kaudu uuesti sapiga soolde.

**Farmakodünaamika.** Sapphapped ja nende preparaadid suurendavad sapiteket maksarakkudes, kolaatide ja kloriidide hulk sapis suureneb, suureneb ka sapi enese hulk. Maks sünteesib sapphappeid kolesteroolist, seega väheneb suurenenud sapiproduktiooni tõttu vere kolesteroolisisaldus. Toime on üldiselt vähe väljendunud.

Sapi uldhulga suurenemine, erikaalu ja viskoossuse vähenemine soodustavad sapivoolust. Ühtlasi kiirendavad need ained sapipõie tühjenemist ja avaldavad sapiteedes nõrka bakteritsiidset toimet. Eeterlike õlide sisalduse tõttu lõõgastavad nad sapiteede ja -põie silelihast ja soodustavad sapivoolust, avaldavad nõrka põletikuvastast toimet kolangiidi korral ning suurendavad diureesi.

**Toksilisus.** Enteraalse manustamise korral on sapphappete toksilisus minimaalne, veeni süstimisel põhjustavad nad hemolüüsi.

**Terapeutiline kasutamine.** Sapi teket soodustavaid aineid kasutatakse kollatõvega kulgeva parenhümatosse hepatiidi, kolangiidi ja kroonilise koletsüstüüdi, samuti sapikivitõve korral selleks, et soodustada sapi teket ja suurenenud sapivoolusega kergendada põletikulise eksudaadi ja väiksemate kivide eritumist sapiteedest.

Flavoone ja eeterlikke õlisid sisaldavaid preparaate kasutatakse keedistena või ekstraktidena koletsüstüüdi, kolangiidi ja sapierituse häiretega hepatiidi ravis.

### Sapivoolust soodustavad ained

Sapivoolust soodustavad ained, mis veeldavad sappi, lõõgastavad sapiteid või kutsuvad esile sapipõie kontraktsiooni ning Oddi sfinkteri lõõgastumise. See võib toimuda kolinergilise stimulatsiooni reflektorse mõjustamise kaudu peensoole limaskestalt või otsese müotroopse toimega ainete (nt. pituitriini) abil.

**Lahjendatud soolhape** (*Acidum hydrochloricum dilutum*). Suu kaudu manustamisel soodustab soolhape vedela sapi rohket eritumist. Seejuures kolaatide hulk sapis oluliselt ei suurene.

**Magneesiumsulfaat** (*Magnesi sulfas*). Kaksteistsõrmikusse viiduna lõõgastab magneesiumsulfaat sapipõie sulgurlihast ja põhjustab sapipõie tühjenemist. Magneesiumsulfaati kasutatakse sapi saamiseks diagnostilisel eesmärgil, samuti kolangiidi ja koletsüstüüdi korral sapivooluse suurendamiseks.

### Sapikive lahustavad ained

Sapikivitõbi on sagedasim sapiteede ja -põie patoloogia, eriti naistel. Kivi peamiseks tekkekohaks on sapipõis, harvem sapiteed. Olenevalt koostisest eristatakse kolesterool-, pigment- ja kaltsiumkarbonaatkive, samuti segakoostisega kive.

Kivide tekke põhjuseks peetakse hüperkolesteroolleemiat, sapipaisu või sapiteede põletikku. Medikamentoosne kivide lahustumine on võimalik vaid kolesteroolkivide ja funktsioonivõimelise sappõie korral

**Kenodeoksükoolhape** (*Acidum Chenodeoxycholicum*), **ursodeoksükoolhape** (*Acidum ursodeoxycholicum*) jt. Need ravimid parsvivad maksas kolesterooli sünteesi ja eritumist sappi Pikaajalise kasutamise korral (6-12 kuud) kolesteroolkivid lahustuvad. Kenodeoksükoolhape võib põhjustada kõhulahtisust ja mõõduvat seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Ursodeoksükoolhappel selline toime puudub.

**Terapeutiline kasutamine.** Sapikivide lahustamiseks on vajalik igapäevane ravimi kasutamine (10.. 15 mg/kg) pikema aja vältel. Seejuures ei ole terapeutiline efektiivsus kindel (umbes 60%). Põletikuliste protsesside korral sapiteedes, sapiteede obstruktsiooni, samuti maksa- või neerufunktsiooni häirete, sagedaste sapikoolikute korral ei tohi neid kasutada Rasedus on samuti vastunäidustuseks.

### 6.3.3. Pankrease sekretsiooni mõjustavad ained

Kõhunäärme ekskretoorne osa produtseerib nõret, mis sisaldab rohkesti ensüüme valkude, rasvade ja süsivesikute seedimiseks. Peamine proteoluütiline kõhunäärmeensüüm on trüpsiin, mis eritub inaktiivse trüpsinogeenina. Trüpsiinist vähem aktiivsed on kumotrüpsiinid A, B ja C Peale nende on pankreaseenõres veel teisi proteaase. kollageenaas, nukleaaasid, elastaas, peptidaas jt. Lipoluütilistest ensüümidest produtseerib pankreas peamiselt lipaasi. Ka seda eritatakse inaktiivsena ning ta aktiveerub kaksteistsõrmikus sapphapete toimel Süsivesikute seedimiseks eritab kõhunääre  $\alpha$ -amulaasi, laktaasi, invertaasi jt. ensüüme.

Pankrease alatalitluse korral kasutatakse pankreaseenõret asendavaid preparaate. Ägeda pankreatiidi korral esineva iseseedimise (autoluüsi) arahoidmiseks kasutatakse proteaaside inhibiitoreid.

**Pankreatiin** (*Pancreatinum*) Pankreatiin on tapaloomade kõhunäärmetest saadav ensüümpreparaat. Sisaldab trüpsiini, lipaasi ja amülaasi Pankreatiini aktiivsust väljendatakse bioloogilistes toimeühikutes, kusjuures 1 grammile preparaadile vastab 25 TÜ. Pankreatiin asendab puuduvaid seedeensüüme

**Kumotrüpsiin** (*Chymotrypsinum*), **pansünorm** (*Panzynorm*), **pankurmeen** (*Pancurmen*), **festaal** (*Festal*), **digestaal** (*Digestal*), **mesüüm** (*Mezym*) on tapaloomade kõhunäärmetest saadavad pankreatiini sisaldavad ensüümpreparaadid.

Kõik need ensüümpreparaadid on kasutusel kõhunäärme alatalitlusest tingitud sedehyäirete asendusravis.

**Aprotiniin e. trasülool** (*Aprotininum s. Trasylolum*). Aprotiniin on polüpeptiid molekulmassiga 11 600, mida saadakse veiste süljenäärmetest.

**Farmakodünaamika.** Aprotiniin on spetsifiline proteoluütiliste ensüümide inhibiitor. Parenteraalse manustamise korral pärsib kallikreini, trüpsiini, fibrinolüsiini jt. aktiivsust.

Ägeda pankreatiidi korral aktiveeruvad proteolüütilised ensüümid pankreasesiseselt, mis põhjustab näärmekoe iseseedimist (autolüüsi) ja koenekroosi Vähendades trüpsiini aktiivsust, avaldavad proteaaside inhibiitorid ägeda pankreatiidi korral ravitoimet.

Peale trüpsiini pärsvivad nad ka teisi proteolüütilisi ensüüme, millest olulisim on fibrinolüsiin. Ühtlasi takistavad nad profibrinolüsiini (proplasmüüni) aktiveerumist fibrinolüsiiniks (plasmüiniks). Selle mehhanismi kaudu takistavad nad fibrinolüüsi ja soodustavad trombide teket.

Proteaaside inhibiitorite aktiivsust väljendatakse bioloogilistes toimeühikutes, 1 TÜ proteaasi inhibiitorit inaktiveerib 0,8 mikrogrammi kristallilist trüpsiini.

Toksilisus. Preparaati talutakse üldiselt hästi, kuid korduval manustamisel veeni võivad tekkida flebiidid. Aprotiinun võib organismi sensibiliseerida ja allergilistel haigetel tuleb tema kasutamisega olla ettevaatlik.

Terapeutiline kasutamine. Proteaaside inhibiitoreid kasutatakse parenteraalselt ägeda pankreatiidi või kroonilise pankreatiidi ägenemise korral koos muu ravikompleksiga kõhunäärme nekrooside vältimiseks. Aprotiinüni kasutatakse ka vere suurenenud fibrinolüütilise aktiivsuse korral vere hüübimisvõime parandamiseks.

#### 6.3.4. Maomotoorikat mõjustavad ained

Maomotoorikat mõjustavatest ainetest on praktilise tähtsusega oksendamist esilekutsuvad ja oksendamist pärssivad ained.

Oksendamine on füsioloogiline kaitserefleks, mille ülesandeks on vabastada magu ärritavast või organismile mürgisest sisust. Okserefleksi tsentraalseks lüliks on oksekeskus, mis paikneb retikulaarformatsiooni lateraalses osas. Retseptorid asuvad perifeerias: neelu ja mao limaskestas, väikevaagnaelundite serooskestas, ja tsentraalselt: sisekõrvas ning aju IV vatsakese põhjas paiknevas *trigger*-tsoonis. Okserefleksi efektoorne osa kulgeb üle utnärvi. Okserefleks võib vallanduda paljude seisundite korral (mao- või sapipõie ärritus, krooniline pankreatiit, ureemia, maksakooma, koljusisese rõhu tõus, rasedustoksikoos, ägedad nakkused või intoksikatsioonid, tsütostaatikum- või kiiritusravi jpm.) Oksendamine on ka kinetooside (mere-, õhu- vms haiguse) põhüümptomiks.

#### Oksendamist esilekutsuvad ained

Oksendamist saab esile kutsuda, toimides tsentraalsetesse retseptoritesse *trigger*-tsoonis või perifeersetesse retseptoritesse mao limaskestas. Tsentraalsete retseptorite ärrituse kaudu kutsuvad oksendamist kõrvaltoimena esile paljud farmakonid: apomorfiin, morfiin, dihidroergotamiin, digitaalised glükosiidid jt. Praktilist kasutamist leiab nendest oksendamist esilekutsuva ravimina ainult apomorfiin.

**Apomorfiin (*Apomorphinum*).** On poolsünteesiline ühend, mida saadakse morfiinist. Erineb morfiinist molekuli piperidiiniringi ja hüdroksüülrühmade asetuse ning hapnikusilla puudumise poolest (tabel 6-13).

Farmakokineetika. Apomorfiin imendub naha alla manustatult kiiresti ja toime saabub mõne minuti möödumisel. Enteraalse manustamise korral imendub aeglasemalt ja ebauhtlasemalt. Apomorfiin lammutub organismis kiiresti ja täelikult.

Farmakodünaamika. Apomorfiin toimib aju IV vatsakese põhjas asuvasse *trigger*-tsooni dopamiinireseptoritesse, vallandades okserefleksi. Oksendamine on ühekordne või korduv, olenevalt annusest. Apomorfiinil puuduvad teised morfiinile omased toimed, ta ei vaigista valu ega pärsi hingamist. Enteraalse manustamise korral apomorfiin tavaliselt oksendamist esile ei kutsu, kull aga, põhjustades kergelt iiveldustunnet, suurendab sulje- ja bronhiaalnaärmete sekretsiooni. Sellega toimib apomorfiin rõgalahtistavalt. Apomorfiin on otsese toimega dopaminomimeetikum. Selle toime tõttu põhjustab ta suuremates annustes katseloomadel motoorikahäireid.

Toksilisus. Suuremates annustes põhjustab apomorfiin motoorset rahutust, stereotüüpseid liigutusi, psühhoosi, epileptilisi krampe ja surma südamelihase halvatusel tagajärjel.

Terapeutiline kasutamine. Vajadust oksendamist esile kutsuda esineb suhteliselt harva. Apomorfiini kasutatakse murgistuste korral annuses 1.. 5 mg naha alla mao tühjendamiseks juhul, kui mingil põhjusel ei ole võimalik teha maoloputust. Peamiselt kasutatakse apomorfiini tingitud okserefleksi väljatöötamiseks alkoholismi ravis.

Oksendamise esilekutsumiseks mao limaskestast retseptorite ärrituse kaudu on aegade jooksul kasutatud paljusid aineid, millel on praegusajal vaid ajalooline tähtsus. Nii on kasutatud oksejuure (*Radix Ipecacuanhae*) leotist, mis sisaldab maolimaskestast ärritavat alkaloidi emetiini. Samuti on tarvitatud tsinksulfaati (*Zinci sulfas*) ja vasksulfaati (*Cupri sulfas*) 0,3 .0,5-grammistes annustes. Sulfaadid kutsuvad esile oksendamise ilma eelneva iivelduseta.

## Oksendamisvastased ained

Oksendamist saab pärssida refleksikaare kõikide lülide mõjustamise kaudu. Vastavalt sellele eristatakse mitut toimemehhanismi.

Mao limaskestast retseptorite väljalülitamine. Selliselt toimivad paiksed tui- mastid: bensokaain (vt. 4.13.1), ka kloroformi vesilahus, jäätukikesed, validool, mentool jt. ained. Arusaadavalt vaigistavad need ained oksendamist ja vähenda- vad iiveldustunnet ainult juhtudel, kui see on tingitud mao limaskestast ärritusest.

Oksekeskuse või retikulaarformatsiooni pärssimine dopaminoblokaatoritega. Selle mehhanismiga avaldavad tugevat oksendamisvastast toimet neurolepti- kumid: kloorpromasiin, perfenasiin, promasiin, tioproperasiin, kloorprotikseen, haloperidool jt (vt. 4 1), antihistamiinid difenhüdramiin, prometasiin jt. (vt. 3 6 2) ja barbituraadid väikestes annustes (vt. 4.8 2). Need ained on efektiivsed igasuguse päritoluga oksendamise ja iivelduse korral ning neid kasutatakse sisekõrva haigestumise, mere- ja õhuhaiguse, rasedustoksikoosist tingitud oksendamise jms korral.

Okserefleksi efektoorse osa pärssimine. Selleks kasutatakse peamiselt M-kolinoblokaatoreid atropiini ja skopolamiini (vt. 3.3.1)

Metoklopramiid (*Metoclopramidum*), bromopriid (*Bromopridum*), tsisapriid (*Cisapridum*), domperidoon (*Domperidonum*) Oma toimelt on nad atüüpilised neuroleptikumid (vt. 4.1), kuid nende neuroleptiline toime on suhteliselt nõrk. Dopaminoblokeeriva toimega nad pärsivad *area postrema* retseptoreid ja kõrvaldavad okserefleksi. Nad ei mõjuta oluliselt maosekretsiooni, suurendavad aga mao ja peensoole motoorset aktiivsust, kiirendades mao tühjenemist. Neid kasutatakse tsentraalse ja perifeerse geneesiga, ka tsütostaatilise ja kiirtusraviga kaasneva iivelduse ja oksendamise ravis Üleannustamisel ja eriti lastel alla 14 aasta võivad nad põhjustada ekstrapüramidaalhaireid. Domperidooni veeni süstimise järel on kirjeldatud ka krampide teket ja südameseisakut.

Ondansetron (*Ondansetronum*) on serotoniniretsetorite blokaator.

Farmakokineetika. Ondansetron imendub seedetraktist ja ka parenteraalsel manustamisel kiiresti. Ta biosaadavus suu kaudu manustamisel on ligi 60%. Ta metaboliseerub maksas, vaid väike osa (5%) eritub uriiniga muutumatul kujul. Poolvaartusaeg on 3 tundi

Farmakodünaamika. Ondansetron toimib valikuliselt, blokeerides serotonini 5-HT<sub>3</sub>-retseptoreid. Oletatakse, et need retseptorid osalevad okserefleksi geneesis, kuid lähem toimemehhanism ei ole siiski veel selge. Ondansetroni toimel väheneb iiveldus ja vaibub oksendamine.

Toksilisus. Ondansetron võib mõnel isikul põhjustada kõhukinnisust, samuti peavalu, soojatunnet ja õhetust näos, veeni süstimisel ka mööduvat nägemise ähmastumist.

Terapeutiline kasutamine. Ondansetroni kasutatakse peamiselt pahaloomuliste kasvaja kemoterapiast põhjustatud või operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise kõrvaldamiseks

Aeroon (*Aeronum*), tabletid, mis sisaldavad skopolamunkamforaati 0,5 mg ja huostsüamiin- (atropiin-) kamforaati 0,4 mg. Aerooni toime baseerub skopolamiini ja atropiini tsentraalsel ja perifeersel M-kolinoblokeerival efektil. Aeroon vähendab peapööritust ning pärsib iiveldust ja oksendamist, mis on tingitud peamiselt sisekõrvaärritusest. Aerooni kasutatakse mere- ja õhuhaiguse profülaktikas ja ravis, samuti *Meniere*' sündroomi korral

### 6.3.5. Soolemotoorikat soodustavad ained e. lahtistid

Soolemotoorikat saab stimuleerida neurotroopsete ainetega. soole silelihaskonna toonust suurendavad ja peristaltikat aktiveerivad m-kolinomimeetilised (vt. 3.3.1) või antikoliinesteraasid ained (vt. 3.2.2). Kuid seda moodust lahtistava toime saavutamiseks meditsiinis ei kasutata

Soolemotoorika aktiveerimiseks ja soole passaaži kiirendamiseks kasutatakse lahtisteid (*laxantia*). Neid võib jagada olenevalt toimemehhanismist kahte põhirühma: mehhaanilise toimemehhanismiga ja neuromuskulaarse toime-mehhanismiga lahtistid.

## Mehhaanilise toimemehhanismiga lahtistid

Sua rühma kuuluvad ained, mis soolest ise ei imendu, kuid takistavad soolest vee imendumist, või punduvad sooles ja sellega suurendavad soolesisu mahtu. Sooleseina venitus kutsub reflektorselt esile peristaltika elavnemise ja soolepassaazi kiirenemise

Lahtistava toimega on peamiselt kahe- või kolmevalentsete hapete soolad, mis imenduvad seedetraktist halvasti

Magneesiumsulfaat e. mõrusool (*Magnesium sulfas*), naatriumsulfaat (*Natrii sulfas*), kunstlik karlsbadi sool (*Sal carolinum factitium*), vumane koosneb naatriumsulfaadist, naatriumvesinikkarbonaadist ja kaaliumsulfaadist

Farmakokineetika. Lahtistavad soolad imenduvad seedekanalist halvasti ja mittetäielikult Suurte annuste (üle 10 g) enteraalset manustamisel jääb suurem osa soolast imendumata ja eritub soole kaudu, seejuures seob ta endaga isosmootse koguse vett, takistades vee imendumist

Farmakodünaamika. Lahtistavaid sooli manustatakse küllalt suure hulga veega selliselt, et tekiks enamvähem isotooniline või kergelt hupertooniline lahus Sellisel juhul jääb manustatud vee kogus (100-200 ml) seedetraktist imendumata, sest osmootne rõhk takistab seda Imendumata vee arvel suureneb soolesisu maht ja sisu jääb vedelamaks Sooleseina venitus aktiveerib suurenenud mahu tõttu peristaltikat Lahtistav toime saabub 1-4 tunni järel, on kindel ja tugev Toime kestab seni, kuni kogu manustatud soola ja vee kogus on roojaga eritunud

Hupertoonilise või hupotoonilise lahuse manustamisel ei saabu lahtistav toime nii kiiresti, sest esimesel juhul on sooleseina venitus nõrgem, teisel juhul aga osa vett imendub.

Peale nimetatud mehhaanilise, soolesisu mahtu suurendava toime avaldavad sulfaadid ärritavat toimet soole limaskestast ja kiirendavad ka selle mehhanismiga peristaltikat. Soole limaskestast ärritus on tingitud sulfiididest, mis moodustuvad sulfaatidest soole mikrofloora redutseerival toimele.

Terapeutiline kasutamine. Lahtistavaid sooli, 15-30 g lahustatuna klaasitaies leiges vees, kasutatakse soole tühendamiseks mürgistuse korral, samuti ühekordse lahtistina kõhukinnisuse korral. Sulfaate sisaldavaid mineraalvesi antakse kroonilise kõhukinnisuse all kannatavatele isikutele soolemotoorika normaliseerimiseks. Lahtistavaid sooli kasutatakse ka roiskumisprotsesside vähendamiseks sooles, samuti maksakahjustuse, sapiteede põletikkude ja värativeeni paisu korral, sest nad kiirendavad vereringet värativeeni süsteemis.

Agar (*Agar-agar*). Agar on polüsahhariid, mida saadakse mitmesugustest vetikatest, peamiselt Valges meres ja Kaug-Idas kasvavast *Gymnogongrus Grifithsiae* ning Balti meres leiduva *Furcellaria* liikidest. Agar on kuivanud sültjas mass, mis seedetraktis pundub, kuid ei seedu ega imendu, suurendades roojamassi Suurenenud sooleseinavenitus aktiveerib reflektorselt soolemotoorikat.

Magus lehtadru (*Laminaria saccharina*), ligi 60% sültja massi moodustavaid

süsivesikuid, peale selle mineraale: joodi, broomi, kaaliumi, kaltsiumit. Toime on analoogiline agari omaga

Vedel parafiin (*Oleum Vaselini*), nafta utmisel saadav vedel mineraalõli. Vedel parafiin ei imendu seedetraktist ega seedu. Sooles ta pehmendab roojamassi ja kergendab soole tühjenemist. Vedelat parafiini kasutatakse kroonilise kõhukinnisuse korral 15...30 g korraga mitu korda päevas. Pikaajalisel kasutamisel häirib seedeprotsessi.

### Neuromuskulaarse toimemehhanismiga lahtistid

Riitsinusõli (*Oleum Ricini*) Riitsinuse (*Ricinus communis* L.) seemnetest saadud õli. Sisaldab kuni 60% hüdroksiöktadetsaehappe e. ritsinoolhappe triglutseriidi ja ligi 40% indiferentseid taimeõlisisid.

Farmakokineetika. Riitsinusõlisis olev ritsinoolhappe triglutseriid laguneb peensooles lipaasi toimel ja sarni juuresolekul ritsinoolhappeks ja glütserooliks. Osa ritsinoolhapet imendub, osa seebistub ja avaldab toimet. Suuremate annuste korral jääb osa riitsinusõlist lammutamata ja väljub roojaga, toimides sarnaselt parafiinõliga.

Farmakodünaamika. Peensooles vabanenud ritsinoolhappe ja tekkinud riitsinoolseep ärritab peensoole limaskestast ning suurendab reflektorselt näärmete sekretsiooni. Selle tulemusena peristaltika elavneb. Kullaldase annuse (15...30 g) korral saabub lahtistav toime 4-6 tunni möödumisel. Toime on tugev ja kindel juhul, kui rasvade seedimine ei ole häiritud. Lahtistav toime kestab seni, kuni suurem osa õlist on roojaga väljunud. Tugeva lahtistava toime ajal võivad reflektorselt suurened ka emaka kokkutõmbed.

Terapeutiline kasutamine. Riitsinusõli kasutatakse tugeva lahtistina kõhukinnisuse korral soole ühekordseks tühjendamiseks. Samuti on riitsinusõli näidustatud ägeda toksilise enteriidi või mürgistuse korral soole puhastamiseks, ärritavatest ainetest. Raseduse korral on riitsinusõli vastunäidustatud.

### Antraglükosiidide sisaldavad droogid

Rabarbrijuur (*Radix Rhei*), rabarbri (*Rheum palmatum* L., var. *tanguticum Maxim.*) kuivatatud juur ja juurikas. Paakspuukoor (*Cortex Frangulae*), paakspuu (*Rhamnus Frangula* L.) okste ja noorte tüvede kuivatatud koor. Tavaliselt on kasutusel vedelekstraktina. Aaloe (*Aloë*). Aaloe (*Aloë capensis* või *Aloë currasavica*) äralõigatud lehtedest väljanõrgunud ja kuivatatud mahl. Tavaliselt kasutusel kuivekstraktina. Sennaleht (*Folium Sennae*), kassia (*Cassia acutifolia Del.* või *Cassia angustifolia Vahl.*) kuivatatud sulgjas leheke.

Farmakokineetika. Droogid sisaldavad lahtistava toimega antraglükosiide. Rabarbrijuures on peale selle ka tannoglükosiide, mis lagunemisel vabastavad kinnistavalt toimiva parkhappe (tabel 6-12). Sooles antraglükosiidid hüdroolusuvad ja vabastavad emodiini. Emodiinidel enestel lahtistav toime puudub. Kolibakterite toimel muudetakse emodiinid toimivateks antranoonideks ja

antranoolideks. Osa metaboliite imendub ja eritub uruniga, värvides seda tumedamaks

Farmakodünaamika. Emodiinide aktiivsed metaboliidid blokeerides  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaasi, takistavad jämesooles naatriumi ja vee tagasiimendumist. Seetõttu jääb soolesisu püdelamaks ja vallandub defekatsioonirefleks.

Rabarbrijuures leiduvad tannoglükosiidid avaldavad väiksemate annuste korral (0,05 ..0,2 g) adstringeerivat toimet ja aeglustavad peristaltikat.

Toksilisus. Antraglükosiide sisaldavad droogid põhjustavad väikevaagnalundites hupereemiat ja emaka kontraktsioone. Seetõttu ei ole nende tarvitamine soovitatav raseduse ja menstruatsiooni ajal

Terapeutiline kasutamine. Antraglükosiide sisaldavaid drooge ja nende preparaate kasutatakse peamiselt kroonilise kõhukinnisuse korral pehmetoimeliste lahtistitena. Pika latentsiperioodi tõttu manustatakse neid tavaliselt õhtuti, rabarbrijuurt 0,5...2, paakspuukoort 0,2, aaloed 0,03...0,2 ja sennalehti 0,5.. 1 g-stes annustes.

Bisakodüül (*Bisacodylum*) on sünteetiline difenooli derivaat, sarnaneb praegu enam mittekasutatava fenoolftaleiiniga

Farmakokineetika. Suu kaudu manustamisel imendub osa bisakodüülist, osa jääb imendumata. Metabolism toimub nii maksas kui ka peensoole limaskestas. Maksas tekkinud metaboliidid erituvad glükuroniididena sapiga tagasi soolde. Jämesooles eraldub glükuroonhape ja vabaneb toimiv ühend – difenool

Farmakodünaamika. Toime saabumise kiirus oleneb manustamisviisist: suu kaudu manustamisel ilmneb toime 6 10 tunni möödumisel, rektaalsel manustamisel aga kiiremini, 30 ..60 minuti pärast, olenedes põhiliselt lokaalsest ärritusest. Kõrvaltoimed praktiliselt puuduvad

### 6.3.6. Soolemootorikat pärssivad ained

Soolemootorika pärssimiseks kiirenenud peristaltika ja kõhulahtisuse korral kasutatakse neurotroopse toime mehhanismiga M-kolinoblokaatoreid (3.3.1), müotroopse toimega spasmolüütikumide: papaveriini jt, ning lokaalse põletikuvastase toimega adstringeerivaid, mähkivaid ning adsorbeerivaid aineid (vt. 4.13.2 ja tabel 6-14).

Loperamiid (*Loperamidum*) on sünteetiline narkootilise toimega analgeetikum. Erinevalt teistest opiaatidest puudub tal oluline tsentraalne toime. Toimides soole opioidretseptoritesse stimuleerib ta soole pendellugutusi, pärssides samaaegselt soolesisu edasiviivat mootorikat. Ta vähendab ka vedeliku eritumist soolevalendikku. Toime tulemusena soolepassaaž aeglustub ja soolesisu muutub tahkemaks. Lastel on üleannustamisel täheldatud isegi subüleeuse teket. Väikelapsel võivad tekkida ka tsentraalsed morfiini omaga sarnased kõrvaltoimed, mis on antagonistitavad naloksooniga. Loperamiidi kasutatakse kinnistina mitteinfektsioosse kõhulahtisuse korral

## Soolemotoorikat pärssivad ained

M-kolinoblokaatorid (atropiin)  
 Ganglioblokaatorid (heksametoon)  
 Adstringeerivad, adsorbeerivad ained (tanniin, susi)  
 Müotroopsed spasmolüütikumid (papaveriin, moksaveriin)  
 Metuülksantüinid (teofulliin)  
 Prostaglandiin E (PGE<sub>2</sub>)  
 Nitritid, nitraadid  
 Antidepressandid (imipramiin)  
 Neuroleptikumid (kloorpromasiin, metoklopramid)  
 Antihistamiinsed ained (difenhydramiin, prometasiin)  
 Kaltsiumikanalite blokaatorid (verapamiil)  
 Alfa<sub>2</sub>- ja beeta<sub>1,2</sub>-adrenomimeetikumid (klonidiin, efedriin)  
 Prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid  
 Kinnistid (antatsiidid, optaadid)  
 Oksendamist pärssivad ained

## 6.4. Emakasse toimivad ained

Emaka ja teiste naissuguelundite arengule ning funktsioonile saab toimet avaldada naissuguhormoonidega ja muomeetriumi kontraktiilsust mõjustavate ainetega.

### 6.4.1. Naissuguhormoonid

Naissuguhormoonide produktsiooni regulatsioonist võtavad osa ajukoor, hüpotalamus, hüpofüüs ja ovaarium. Juhtiv osa on seksuaalkeskusel, mis asub hüpotalamuses vatsakeselähedases tuumade piirkonnas *tuber cinereum*'is.

Hüpotalamuse neurosekretoorsetes rakkudes produtseeritakse spetsiifilisi, hüpofüüsi hormoonide sekretsiooni soodustavaid riliisingfaktoreid (RF – *releasing factor* e liberiine) või pidurdavaid faktoreid (IF – *relese-inhibiting factor* e statiinid), mis valguvad hüpofüüsi varre kaudu adenohüpofüüsi.

Hüpofüüsi eessagaras produtseeritakse vastavate liberiinide toimel gonadotropine. follükuleid stimuleerivat hormooni (FSH e. follitropiin) ja luteiniseerivat hormooni (LH e. lutropiin). Follitropiin stimuleerib munasarjas sekundaarfollükuli arengut, lutropiin põhjustab follükuli lõpliku valmimise ja ovulatsiooni, seejärel stimuleerib kollakeha arengut. Ühtlasi stimuleerib

follitropiin koos lutropiiniga folliikulihormoonide e. östrogeensete hormoonide ning kollakehahormoonide e gestageensete hormoonide produktsiooni

Selles reguloorses süsteemis on tagasisidemehhanism. Veres tsirkuleerivad östrogeenid pidurdavad folliberiini ja soodustavad lülberüni produktsiooni. Gestageenid aga pärsvad viimase produktsiooni. Kui vere hormoonisisaldus väheneb, näiteks klimakteeriumis, suureneb reaktsioonina gonadotropiinide (FSH ja LH) sekretsioon, ja vastupidi, suguhormoonisisalduse suurenemine veres (väljast sisseviidud preparaate toimetel) pidurdab gonadotropiinide sekretsiooni.

## Östrogeensed hormoonid

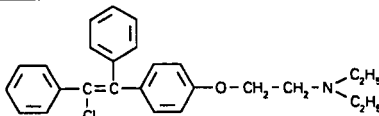
Östroon (*Estronum* s. *Oestronum*), östradioolmaleaat, -bensoaat (*Estradioli maleas*, *Estradioli benzoas*), östriool (*Estriolum*) on looduslikud steroidstruktuuriga östrogeensed hormoonid Etunüülöstradiool (*Ethinylestradiolum*), mestranool (*Mestranolum*) on sünteetilised steroidstruktuuriga preparaadid (tabel 6-15).

Dihüdroksüstilbeenist tuletatud sünteetilisest östrogeenidest (dietüülstilböstrool, dimöstrool jt.) on tänapäeval nende teratogeensuse tõttu loobutud.

Farmakokineetika. Looduslikud östrogeensed hormoonid imenduvad seedetraktist, kuid esmasel maksapassaažil lammutub neist 90%, seetõttu manustatakse neid parenteraalselt; sünteetilised (etuünrühma sisaldavad preparaadid

Tabel 6-15

### Östrogeensed hormoonid, nende sünteetilised asendajad ja antagonistid

Nimetus	Struktuurivalem	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Östroon	HO—	≡O
Östradiool	HO—	—OH
Etunüülöstradiool	HO—	$\begin{cases} \text{OH} \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{cases}$
Mestranool	CH <sub>3</sub> O—	—C≡CH
Klomifeen		

on stabiilsemad ja neid kasutatakse ka suu kaudu. Östrogeenide biotransformatsioon toimub peamiselt maksas, vähemal määral ka emakas ja kopsudes (östradiooli poolväärtusaeg on 50 min). Osa östrogeenidest eritub kiiresti neerude kaudu glükuroon- või väävelhappe estritena. Looduslike östrogeenide toime on suhteliselt lühiaegne, kestab mõni tund. Sünteetilised östrogeenid lammutatakse organismis aeglasemalt, seetõttu on nende toime looduslikega võrreldes kestvam.

Hormoonipreparaatide toime kestust saab pikendada, kasutades aeglasemalt imenduvaid õilahuseid või estreid.

Farmakodunaamika. Östrogeensete hormoonide produktsioon hakkab suurenema suguküpsuse saabumisega. Füsioloogiliselt soodustavad östrogeenid kasvuaegsetel suguelunditel (tupp, emakas, munajuhad, munasarjad) ja sekundaarsete sugutunnuste (rinnanäärde, kehaehitus, karvakasv jne.) arenemist. Puberteedieas põhjustavad nad epifuüsiplaadi sulgumise ja lõpetavad luude kasvu pikkuses, ühtlasi parandavad kaltsiumi imendumist ja ladestumist luudesse.

Östrogeenidel on nõrk anaboolne toime, mis avaldub nahaaluse rasvaladestuse suurenemises. Suguküpsuse ajal soodustavad östrogeensed hormoonid muomeetriumi kasvu ning stimuleerivad endomeetriumi ja näärmete arenemist proliferatsioonijärgus. Östrogeenid vähendavad emakakaelalima viskoossust. Seega valmistavad nad emakat ette viljastatud munaraku implantaatsiooniks. Raseduse ajal põhjustavad östrogeenid müomeetriumi hüpertroofiat, suurendavad verevarustust ja toniseerivad emakat sünnituse ajal, ühtlasi sensibiliseerivad emakat oksütotsiini suhtes. Valjast sisseviidud östrogeenid avaldavad samasugust toimet nagu endogeensed hormoonidki. Raseduse ajal manustatuna võivad nad esile kutsuda aborti. Suurtes annustes östrogeenid soodustavad verehübimist ja võivad põhjustada trombembooliat. Nad suurendavad ka naatrium- ja veepeetust organismis.

Terapeutiline kasutamine. Östrogeensete hormoonide peamiseks näidustuseks on suguline alaareng (infantilism). Samuti kasutatakse neid naistel klimakteeriumi ajal folliikulihormoonide vähenenud hulga kompenseerimiseks ja klimakteeriumi vaevuste leevendamiseks või ka munasarjade kirurgilise eemaldamise korral asendusteraapiana. Östrogeenseid hormone võib kasutada ka menstruaaltsükli dünaamikale. Peale nimetatud endokrinoloogiliste näidustuste kasutatakse östrogeene ka sünnitustegevuse soodustamiseks. Östrogeenide võimet maha suruda prolaktiini sekretsiooni on kasutatud laktatsiooni kiireks lõpetamiseks.

Östrogeensete hormoonide pärssivat toimet gonadotropiinide tekkel hüpofüüsis võib kasutada meestel prostatakartsinoomi korral. Sellisel juhul väheneb ka androgeensete hormoonide produktsioon.

Suured östrogeensete hormoonide annused on kasutusel ühekordse rasedumisvastase vahendina vahetult pärast suguühet. Östrogeenid suurendavad munajuhade ja emaka silelihase kontraktilsust ning seega takistavad viljastunud munaraku implantaatsiooni.

## Antiöstrogeenid

Östrogeenid toimivad mitte ainult emaka ja teiste elundite retseptoritesse, vaid ka ovaariumis hüpofüüsis ja hüpotalamuses paiknevatesse östrogeenireseptoritesse. Selle toime tagajärjel käivitub tagasisidemehhanism ning väheneb folliiberiini, lüliiberiini ning gonadotropiinide sekretsioon. See omakorda pidurdab folliikulite kasvu ja hoiab ära ovulatsiooni. Antiöstrogeenid, blokeerides need retseptorid, katkestavad selle mehhanismi ja soodustavad ovulatsiooni.

**Clomifeen (Clomifenum), tamoksifeen (Tamoxifenum)** on keemiliselt sarnased sünteetiliste östrogeenidega (tabel 6-15).

**Farmakokineetika.** Clomifeen imendub seedetraktist hästi ja kiiresti, ta eritub organismist aeglaselt, poolväärtusaeg 5 . 7 päeva

**Farmakodünaamika.** Clomifeen blokeerib tänu oma keemilisele sarnasusele östrogeenidega konkureerivalt ovaariumis, hüpofüüsis ja hüpotalamuses, tamoksifeen ka mõnedes pahaloomulistes kasvujates (rinnanäärmevähk jt) olevaid östrogeenireseptoreid. Tagasisidemehhanismi blokaadi tõttu suureneb liberiini ja gonadotropiinide sekretsioon, mis viib ovulatsioonile. Meestel suureneb spermatogenees. Retseptorite blokaad kasvajakoes pidurdab kasvaja arengut. Suuremates annustes pärsivad antiöstrogeenid ka gonadotropiinide sekretsiooni.

**Toksilisus.** Põhiliseks toksiliseks ilminguks on ovaariumi ülestimulatsioon gonadotropiinidega. Sellest tekivad valud allkõhus, östrogeenide üleproduktatsioon, ovaariumide suurenemine, menorraagiad. Võivad kaasuda düspeptilised nähud, allergilised lööbed, psühhasteenia, nägemishäired, vere hüübivuse suurenemine ja tromboosid.

**Terapeutiline kasutamine.** Antiöstrogeene kasutatakse peamiselt anovulatoorse sigimatuse ravis naistel ja oligospermia korral meestel. Tamoksifeeni kasutatakse eeskätt onkoloogias östrogeenireseptoritega seotud vähivormide ravis (vt. 10.2.1).

## Gestageensed hormoonid

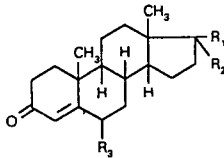
Gestageensed hormoonid ehk progesteriinid on peamiselt kollakeha produtseeritud steroidhormoonid.

**Progesteron (Progesteronum)** on sünteetiline loodusliku kollakehahormooni analoog.

**Noretisteron (Norethisteronum), etisteron (Ethisteronum), medroksüprogesteron (Medroxyprogesteronum), medrogestoon (Medrogestonum), allüül-östrenool (Allylestrenolum), lünestrenool (Lynestrenolum)** on sünteetilised steroidstruktuuriga gestageensete hormoonide analoogid (tab. 6-16).

**Farmakokineetika.** Progesteron laguneb kergesti mao soolhappe toimel ja suu kaudu toimet ei avalda. Hästi imendub nahaaluskoest ja lihastest, kuid lammutub kiiresti (poolväärtusaeg 20 minutit). Sünteetilised gestageenid imenduvad hästi ka seedetraktist ning metaboliseeruvad aeglaselt (poolväärtus-

## Gestageensed hormoonid ja nende sünteetilised asendajad



Nimetus	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Progesteroon	—H	—C(=O)—CH <sub>3</sub>	—H <sub>2</sub>
Noretisteroon	—C≡CH	—O—C(=O)—CH <sub>3</sub>	—H <sub>2</sub>
Medroksüprogesteroon	—C(=O)—CH <sub>3</sub>	—O—C(=O)—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>

aeg on üle 10 tunni). Gestageenide biotransformatsioon toimub peamiselt maksas, metaboliidid erituvad neerude kaudu uriiniga.

**Farmakodünaamika.** Gestageensed hormoonid valmistavad füsioloogiliselt emaka limaskesta ette viljastatud munaraku vastuvõtmiseks: nad põhjustavad prolifereerinud endomeetriumi üleminekut sekretsioonifaasi. Raseduse korral soodustavad platsenta arenemist ja suurendavad emaka massi. Pärssides gonadotroopse hormooni sekretsiooni hüpofüüsis, takistavad nad follikulite arengut munasarjas ja hoiavad ära ovulatsiooni. Gestageenide toimel emakakaelakanal aheneb, limaeritus väheneb ja lima viskoossus suureneb, gestageenid vähendavad emaka kontraktsioone raseduse ajal ja emaka tundlikkust öksütotsiini suhtes.

**Terapeutiline kasutamine.** Gestageenseid hormone kasutatakse koos östrogeenidega amenorröa ja düsmenorröa, endometriiotsi ravis, samuti kaugelearenenud emaka- või rinnavähi korral. Gestageene tarvitatakse ka spontaansete abortide ärahoidmiseks. Gestageenseid hormone kasutatakse aga ka ovulatsiooni pärssimiseks ja rasedumise vältimiseks.

### Hormonaalsed eostumisvastased ained

Hormonaalsed eostumisvastased e. kontratseptiivsed ained koosnevad tavaliselt kahest komponendist: östrogeensetest ja gestageensetest hormoonist. Enamikus eostumisvastastes tablettides kasutatakse östrogeenina etüüülöstradioli (harva

mestranooli), gestageenid on erisugused. noretisteroonatsetaat, norgestreel, levonorgestreel, lünestrool jt.

Peroraalseid kontratseptiive toodetakse väga mitmesuguste nimetuste all. Eesti Vabariigis on seni registreeritud järgmised: *Microgynon-28*, *Stediril 30*, *Minulet*, *Trinordiol 21*, *Triquilar-28*, *Progynova 21*, *Oestrofeminal*, *Depo-Provera*, *Cyclo-Progynova*, *Cyclo-Menorette* jt.

Farmakokineetika. Preparaatides sisalduvad sünteetilised hormoonid imenduvad hästi seedetraktist ja neid kasutatakse suu kaudu. Hormoonid lammuvad organismis aeglaselt ning uhekordse annuse toime püsib kuni 36 tundi

Farmakodünaamika. Gestageenne komponent takistab munasarjades folliculi küpsemist, mistõttu ei toimu ovulatsiooni, samuti on takistatud spermatooidi liikumine, munaraku viljastumine ja viljastatud munaraku implantatsioon. Sellega hoiab gestageen ära rasestumise. Östrogeenne komponent ei lase organismis tekkida östrogeensete hormoonide defitsiiti, ei lase suguelundel taandareneeda, hoiab alal sugutungit ja manustamise katkestamisel soodustab nn pseudo-menstruatsiooni tekkimist. Kontratseptiivide ärajätmisel taastub viljastumisvõime mõne nädala või kuu möödudes, on kirjeldatud ka varasemat rasestumist.

Toksilisus. Üldiselt peetakse hormonaalset kontratseptiooni suhteliselt vaheohtlikuks. Parast preparaate manustamise lõpetamist ovariaalfunktsioon tavaliselt taastub ja rasestumine on jälle võimalik. Preparaatide tarvitamise ajal aga võivad tekkida varajase raseduse puhustega sarnased nähud. iiveldus ja oksendamine, rindade pingsus, arteriaalse rõhu tõus, unehäired ja depressioon. Need nähud mööduvad. On kirjeldatud pigmentatsiooni teket näole. Vahel suurenevad söögiisu ja kehakaal. On kirjeldatud trombide tekke sagenemist veenilaiendite all kannatavatel naistel. Silma võrkkesta vereringehäiretest võivad areneda nägemishäired koos migreenitaoliste peavaludega.

Kantserogeenset toimet peroraalselt kasutatavatel kontratseptiividel ei ole seni kirjeldatud, kuigi see toime ei ole põhimõtteliselt välistatud. Samuti ei ole välistatud mõju loote arengule. Diskuteeritakse võimaliku funktsionaalse käitumusliku) teratogeense toime üle, mille puhul neid aineid kasutanud naise lastel tekivad puberteediaas sugulise käitumise halbed. Kindlalt seda tõestatud ei ole.

Terapeutiline kasutamine. Peroraalseid kontratseptiivseid preparaate kasutatakse peamiselt rasestumise ärahoidmiseks, kuid ka menstruatsioonihäirete, polü- ja hüpermenorröa, emakat ümbritsevate kudede põletike jms. ravis

Olenevalt kasutatud komponentidest ja nende annustest on kasutamiskeskemid erinevad

Ühefaasilised skeemid. Üheastmeline meetod. ühesuguse koostisega tablette kasutatakse 21 päeva järjest, seejärel peetakse 7 päeva vahet, mil tekib (pseudo)menstruaalverejooks

Kaheastmeline meetod: tabletid on kahesuguse koostisega: östrogeen väiksema gestageeniannusega ja östrogeen suurema gestageeniannusega, tsükli esimeses faasis (10...11 päeva) kasutatakse väiksema gestageenisaldusega, teises

faasis (10...11 päeva) suurema sisaldusega tablette, seejärel peetakse vahet 28. tsüklipäevani

Kolmeastmeline meetod: tabletid on kolmesuguse gestageeniannusega, neid kasutatakse järjestikku 6 päeva väiksema, 5...6 päeva keskmise ja 10 päeva suurema annusega, seejärel peetakse vahet 28 tsüklipäevani.

Kahefaasilise skeemi korral ei erine tabletid gestageeni annuse, vaid koostise poolest, tsükli alguspäevadel (8) kasutatakse vaid östrogeeni, hiljem östrogeeni koos gestageeniga. Ka sin peetakse tsükli lõpul 22 .28. päevani vahet

On kasutusel ka ainult gestageen (noretisteroon) monopreparaadina, mida tarvitatakse pidevalt kogu tsükli vältel, või östrogeen suures annuses ühekordselt pärast suguühet. Kasutatakse ka gestageeni depoopreparaadi (medroksuprogesteroonatsetaat, noretisteroonenantaat) lihastesse manustamist. Selle toime püsib 2...3 kuu vältel. Kuivõrd viimane meetod võib põhjustada jäävat ovulatsiooni lakkamist, on see kasutatav vaid erandjuhtudel.

#### 6.4.2. Emaka kontraktsioone ja toonust mõjutavad ained

Erinevate füsioloogiliste seisundite ja eaperioodide ajal on müomeetriumi tundlikkus keemiliste ainete suhtes erinev. Mittesünnitanu emakas on mürkide suhtes üldiselt vähem tundlik kui sünnitanu emakas. Raseduse algul on emakas väheaktiivne, raseduse vältel emaka kontraktsioonivõime pidevalt suureneb ja saavutab maksimumi raseduse lõpuks. Ühtlasi suureneb ka müomeetriumi tundlikkus hormonaalse mõjustuse ja farmakonide suhtes. Emaka kokkutõmmete mõjustamise vajadus tekib seoses sünnitusega kas sünnitustegevuse aktiveerimiseks, sünnitusjärgse verejooksu tõkestamiseks, emaka retraktsiooni soodustamiseks või hoopis enneaegse sünnitegevuse lõpetamiseks.

Emaka kontraktsioone ja toonust mõjustavad paljud erisuguse päritoluga ja keemilise struktuuriga ained. Võib eristada järgmisi põhilisi ainerühmi:

- hüpofüüsi tagasagara hormoonid,
- prostaglandiinid,
- ganglioblokaatorid,
- tungaltera alkaloidid,
- taimsed emakavahendid,
- emaka kontraktsioone vähendavad ained e. tokolüütikumid

#### Hüpofüüsi tagasagara hormoonid

Hüpofüüsi tagasagarast on isoleeritud kaks hormooni: emakaaktiivne oksütotsiin ning veresoontesse ja neerudesse toimiv vasopressiin e. antidiureetiline hormoon. Mõlemad hormoonid on nonapeptiidid. Neid hormone produtseeritakse hüpotalamuse tuumade (*nucleus supraopticus* ja *nucleus paraventricularis*) neurosekretoorsetes rakkudes. Sealt valguvad nad mööda supraoptikohüpofüsaartrakti aksoneid hüpofüüsi tagasagarasse. Nende hormoonide paiskumine verre toimub hüpotalamusest lähtuvate kolenergiliste impulsside toimel.

**Oksütotsiin (*Oxytocinum*).** Sünteetiline emakaaktiivne hupofüüsi tagasagara hormoon

**Pituitriin (*Pituitrinum pro injectionibus*).** Suurte tapaloomade hupofüüsi tagasagarast valmistatud vesiekstrakt. Sisaldab mõlemat hupofüüsi hormooni.

**Farmakokineetika.** Polupeptiidid lagunevad seedetraktis ega imendu. Parenteraalse manustamise korral imenduvad nad aga hästi ja kiiresti, naha alla manustamisel saabub toime 10. 12 minuti pärast. Oksütotsiin lammutub organismis kiiresti, ta poolvaartusaeg on mõni minut ning toime kestab ainult kummekond minutit.

**Farmakodünaamika.** Oksütotsiin kutsub esile emaka kiireid ja korraparaseid lõõgastustega vahelduvaid kokkutõmbeid ja aktiveerib sünnitegevust. Emaka tundlikkus oksütotsiini suhtes ei ole alati ühesugune, mitterase emakas on vahetundlik, ka raseduse algul on oksütotsiini toime nõrk. Raseduse valtei emaka tundlikkus oksütotsiini suhtes suureneb ja saavutab maksimumi sünnituse väljutusperioodil. Oksütotsiini toimel suureneb müomeetriumi rakkude membraanide läbilaskvus kaaliumioonide suhtes, vaheneb membraanide polarisatsioon ja suureneb müomeetriumi erutatavus.

Oksütotsiin suurendab prolaktiini (luteotroopse hormooni) sekretsiooni hupofüüsi eesagarast ja sellega soodustab piima produktsiooni. Ühtlasi ta soodustab rinnanäärme kontraktiilsete elementide kokkutõmbeid ja piima väljumist näärdest.

Pituitriinis sisalduv vasopressiin soodustab vee ja naatriumioonide tagasimendumist neerutorukestes, suurendab perifeersete veresoonte toonust ja tõstab lühiajaliselt arteriaalset rõhku.

**Terapeutiline kasutamine.** Oksütotsiini kasutatakse sünnituse väljutusperioodil sünnitegevuse stimuleerimiseks siis, kui emakakael on juba avanenud. Suuremates annustes (3...5 TÜ veeni või emakakaela) rakendatakse oksütotsiini või pituitriini sünnitusjärgse atoonilise verejooksu tõkestamiseks.

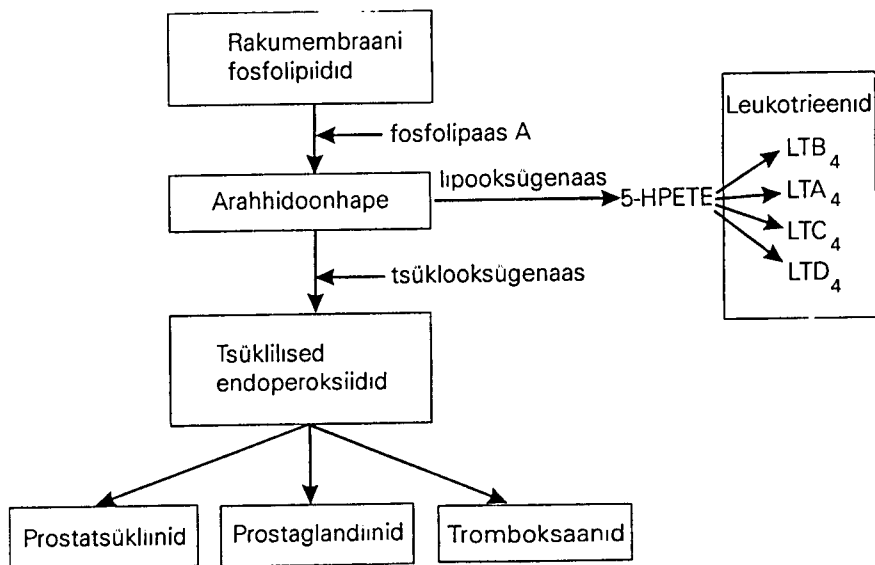
## Prostaglandiinid

Prostaglandiinid kuuluvad eikosanoidide hulka. Need ained on tuletatud 20 süsinikuaatomiga küllastamata rasvhapetest, peamiselt arahhidoonhappest. Arahhidoonhappest (eikosatetraeenhappest) moodustub kaks rühma aktiivseid aineid: prostaglandiinid (PG) ja leukotrieenid (LT).

Arahhidoonhape vabaneb rakumembraanide fosfolipiididest ensüümi fosfolipaas A toimel, mille aktiivsus määrabki eikosanoidide sünteesi kiiruse. Ensüüm tsüklooksügenaasi toimel tekivad arahhidoonhappest tsüklilised endoperoksiidid (PGG<sub>2</sub> ja PGH<sub>2</sub>). Need muudetakse olenevalt koest peamiselt trombotsüütides tromboksaan A<sub>2</sub>-ks (TXA<sub>2</sub>), veresoonte seinas prostatsükliiniks (PGI<sub>2</sub>), teistes kudedes prostaglandiinideks (PGE<sub>2</sub> ja PGF<sub>2α</sub>).

Ensüüm lipooksügenaasi toimel muudetakse arahhidoonhape hüdroksüperoksieikosatetraeenhappeks (HPETE) ja edasi leukotrieenideks (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>) (tabel 6-17).

## Eikosanoidid



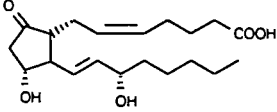
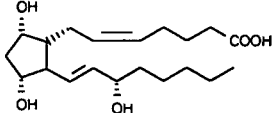
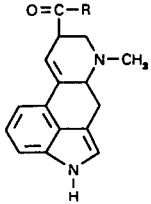

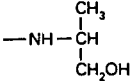
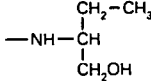
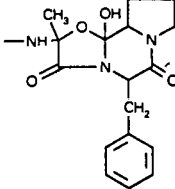
Tromboksaan ja prostatsükliinid osalevad trombotsüütide agregatsiooni regulatsioonis ja veresoonte toonuse määramisel (vt. 8.2.2). Prostaglandiinid on olulised valu, põletiku, palaviku (vt 4 10.2; 9.2.2) immuunsuse ja allergiliste reaktsioonide tekkes, silelihastoonuse ja -mootorika regulatsioonis (veresoontes, bronhides, emakas, munasarjades jm.), mediaatorite vabanemise moduleerimises ja paljudes teistes protsessides. Leukotrieene on leukotsüütides, neumrakkudes ja kopsukoos, nad moodustavad nn. *slow-reacting-substance of anaphylaxia* (SRS-A), osalevad põletikulises protsessis, allergilistes reaktsioonides jm.

Looduslikke prostaglandiine on isoleeritud mitukümmend. Vastavalt tsüklopentaanringi struktuurile eristatakse mitut prostaglandiinide rühma (PGE, PGF, PGA, PGB, PGC, PGD) ja alarühma, mida tähistatakse numbriga indeksis (number tähendab küllastamatuste arvu kulgahelas). Emakaaktiivsust omavad peamiselt PGF<sub>2α</sub> ja PGE<sub>2</sub>.

Dinoprost e. PGF<sub>2α</sub> (*Dinoprostum*), dinoprostoon e. PGE<sub>2</sub> (*Dinoprostoonum*), sünteetilised prostaglandiinid (tabel 6-18).

**Farmakokineetika.** Eksogeensed prostaglandiinid imenduvad hästi ja kiiresti, kuid lammutuvad kudedes, eriti kopsus, samuti kiiresti. Veeni manustatud prostaglandiinist lammutub üle 90% juba esmasel kopsu läbimisel. Nende poolväärtusaeg on minutites. Väljendunud toime saamiseks tuleb prostaglandiine

## Emakavahendid

Nimetus	Struktuurvalem
Dinoproston (prostaglandiin E <sub>2</sub> )	
Dinoprost (prostaglandiin F <sub>2α</sub> )	
Tungaltera alkaloidid	
	R
Lüsergiinhape	
Ergometriin	
Metuülergometriin	
Ergotamiin	

manustada amnioni või emakakaela, ka tilkinfusioonina veeni (kiirusega 0,25 µg/min). Dinoprostoni manustatakse ka suu kaudu (0,5 .1 mg iga tunni tagant).

Farmakodünaamika. Prostaglandiinide toime sõltub PG tüübist, kusjuures erinevate tüüpide toimed võivad olla vastassuunalised. Nad osalevad väga paljudes organismi funktsioonides. Prostaglandiinid osalevad põletiku tekkes ja kulus, silelihaste kontraktsioonimehhanismis, rakumembraanide funktsioonis ja närviimpulsside ülekandes.

Eriline osa on prostaglandiinidel sugufunktsioonides. Emakas tekkev või eksogeenne  $\text{PGF}_{2\alpha}$  avaldab luteolüütilist toimet, pärssides kollakeha funktsiooni ja vahendades vere progesteroonisisaldust; ovulatsiooni ta ei mõjuta.  $\text{PGF}_{2\alpha}$  soodustab munajuhade kontraktsiooni,  $\text{PGE}_2$  aga vastupidi, vähendab nende mootorikat. Oletatakse, et spermas leiduvad prostaglandiinid, imendudes naise tupe limaskestalt, soodustavad munaraku viljastumist, arvatavasti soodustades spermatoosoidide transporti.

Emakasiseste rasedumisvastaste vahendite efektiivsust seostatakse samuti vahendi ärrituse tõttu emakast vabanenud prostaglandiinide toimega munajuhade mootorikasse.  $\text{PGE}_2$  ja  $\text{PGF}_{2\alpha}$  stimuleerivad mitterasedat ja rasedat emakat, tõstes peamiselt emaka toonust, toonuse languse ajal ilmnevad ebakorrapärased kontraktsioonid. Oletatakse, et endogeenne  $\text{PGF}_{2\alpha}$  põhjustab emaka toonuse tõusu menstruatsiooni ajal ja ülemäärane  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sisaldus põhjustab valusid dusmenorröa näol.

Mitterasedasse emakasse toimib  $\text{PGF}_{2\alpha}$  kontraktsioone esilekutsuvalt,  $\text{PGE}_2$  aga lõõgastavalt. Kontraktsioonid on ilmsemad enne menstruatsiooni, lõõgastumine – tsükli keskel. Rase emakas reageerib nii  $\text{PGF}_{2\alpha}$  kui ka  $\text{PGE}_2$  toimele kontraktsiooniga, kontraktsioonide intensiivsus ja sagedus sõltuvad annusest. Emaka reaktsioon prostaglandiinidele tugevneb raseduse arenedes, kuigi vähemal määral kui oksütotsiinile. Tugevnenud emakakontraktsioonid raseduse algul põhjustavad aborti, raseduse lõpul – sünnitegevuse käivitumist või kiirenemist.

Prostaglandiinide emakat stimuleeriv toime ilmneb nii intravenoosse kui ka paikse manustamise korral emakaõõnde. Viimasel juhul püsib emaka mootorika aktivatsioon 3...6 tundi. Raseda emaka mootorika stimulatsioon põhjustab aborti juba raseduse esimestel päevadel.

Prostaglandiinid mõjustavad ka teisi silelihaseid.  $\text{PGF}_{2\alpha}$  tõstab veresoonte toonust ja arteriaalset rõhku ning põhjustab bronhospasmi,  $\text{PGE}_2$  lõõgastab silelihaseid.

Loomadel (veistel) põhjustavad prostaglandiinid indlemist.

Toksilisus. Prostaglandiinid on laia toimespektriga ained, mis avaldavad mitmesuguseid kõrvaltoimeid. Need on erinevad, olenedes prostaglandiini tüübist. Sagedasemateks kõrvaltoimeteks prostaglandiinide intravenoosel või emakasisesel manustamisel on seedetrakti mootorika elavnemine, mis avaldub oksendamises ja kõhulahtisuses.

Terapeutiline kasutamine.  $\text{PGE}_2$  ja  $\text{PGF}_{2\alpha}$  on kasutusel abordivahenditena kas veeni või emakakaela süstituna, samuti otse ekstra- või intraamniaalselt.

Raseduse esimeses kolmandikus on efektiivsus peaaegu 100%, raseduse hilisemal perioodil väiksem. Prostaglandiinid on kasutusel ka emakakaela laiendamiseks enne emakaõõne küretaazi. Prostaglandiine kasutatakse samuti sünnituse esilekutsumiseks ja kurendamiseks.

Veterinaarmeditsiinis on prostaglandiinid kasutusel veisefarmides lehmade indlemise ajastamiseks, mis võimaldab kunstliku seemendamise ja embrüosüdamise ratsionaalset organiseerimist.

## Ganglioblokeeriva toimega emakavahendid

Mõned ganglioblokaatorid avaldavad ka otsest stimuleerivat müotroopset toimet emaka silelihastesse. Sellele lisandub veel vegetatiivsete ganglionide blokaadist tingituna emaka autonoomsete kokkutõmmete aktiveerumine.

**Pahhükarpiin** (*Pachycarpini hydroiodidum*) on sooforast (*Sophora pachycarpa* C.A.M.) saadud optiliselt aktiivne paremale pöörav (+)alkaloid.

**Sfärofüsiinbensoaat** (*Sphaerophysini benzoas*), taimest *Sphaerophysa salsula* Pall, D.C saadav alkaloid.

**Farmakokineetika.** Preparaadid imenduvad enteraalse ja parenteraalse manustamise korral hästi. Lammutuvad organismis samuti kiiresti, nu et nende toime kestab kõigest 2...2,5 tundi.

**Farmakodünaamika.** Ganglioblokaatorid blokeerivad vegetatiivsetes ganglionides N-kolinireseptoreid ja sellega katkestavad tsentraalsete (beeta-adrenomimeetiliste) impulsside pääsu emakasse. Ühtlasi toimivad nad otseselt müotroopselt müomeetriumis ja suurendavad emaka tundlikkust oksütotsiini suhtes. Selle tulemusena kutsuvad nad esile emaka rütmilisi kontraktsioone. Emaka mootorika aktiveerumine ei põhjusta tavaliselt tetaanilist kokkutõmbumist, samal ajal lõõgastab emakakaela ja kergeneb sünnitus.

Need preparaadid laiendavad oma ganglioblokeeriva toimega veresooni ja alandavad arteriaalset rõhku.

**Toksilisus.** Üleannustamise korral võivad ganglioblokaatorid põhjustada kollapsit. Sfärofüsiin võib põhjustada ka emaka tetaanilise kokkutõmbe.

**Terapeutiline kasutamine.** Ganglioblokeeriva toimega emakavahendeid kasutatakse peamiselt sünnitustegevuse aktiveerimiseks, eriti hüpertoonia all kannataval sünnitajatel. Sageli kombineeritakse ganglioblokaatoreid pituitriiniga. Samuti kasutatakse neid emaka toniseerimiseks sünnitusjärgse atoonia ja verejooksude korral.

## Tungaltera alkaloidid

**Tungaltera** (*Secale cornutum*) on rukkiterades parasiteeriva seene (*Claviceps purpurea* Tul.) mütsel. Seen võib parasiteerida ka nisuterades. Tungaltera sisaldab 0,05...1% alkaloidide, peamiselt lüserginhappe derivaate, peale selle amiine: histamiini, türamiini, kolini, jt. aineid.

Tungaltera alkaloidide tuntakse üle 15. Nad on vähepüsivad, säilitamisel lagunevad valguse, õhuhapniku, temperatuuri jm. toimel. Alkaloidide jagatakse

kolme rühma. vesilahustuv ergometriin ning vees lahustumatud ergotamiin ja ergotoksiin. Vümane on tegelikult rea keemiliselt sarnaste alkaloidide (ergosüni, ergokristüini, ergokrüptüini ja ergokorniini) segu

Ergometriin (*Ergometrinum*), metüülergometriin (*Methylergometrinum*), ergotamiin (*Ergotaminum*) (tabel 6-18)

Farmakokineetika. Ergometriin imendub hästi ja kiiresti nii enteralse kui ka parenteraalse manustamise korral ning toime saabub suu kaudu manustamisel 8..10 minuti pärast. Ergotamiin ja teised tungaltera alkaloidid imenduvad seede-traktist aeglasemalt, nende toime saabub 20...30 minuti moodudes. Tungaltera alkaloidid lagunevad organismis kiiresti, kõige kauem püsib ergotamiini toime: mõni tund.

Farmakodünaamika. Tungaltera alkaloidid avaldavad mitut üksteisest sõltumatut toimet. Kõige tundlikum tungaltera alkaloidide suhtes on emakas, eriti raseduse lõpul ja pärast sünnitust. Tungaltera alkaloidid kutsuvad esile emaka rütmilisi kontraktsioone. Väikeste annuste korral vahelduvad kontraktsioonid lõdgastustega, suuremate annuste korral suureneb müomeetriumi toonus ja tekib emakaspasm, mis haarab ka emakakaela. Spasmi ajal surutakse emaka veresoone kokku. Kui emakaõõnes on loode, siis võib tekkida loote asfüksia või emakarebend. Ergometriini spasmi tekitav toime on nõrgemini väljendunud ja lühiajalisem kui ergotamiinil.

Tungaltera alkaloidid toimivad otseselt müotroopselt veresoonte silelihastesse, põhjustades arterioolide ja arterite spasme ning tõstes arteriaalset rõhku. Suureneb ka südame löögisagedus. Veresoonte spasm, eriti ravimi korduva manustamise korral, põhjustab jäsemetes-kudedes toitumishäireid ning võib esile kutsuda gangreeni. Tõuseb ka teiste silelihaselundite – sapi- ja kuseteede ning soole toonus.

Ergotamiin ning ergotoksiini rühma alkaloidid avaldavad ka  $\alpha$ -adrenoblokeerivat toimet, kuid müotroopse toime tõttu veresoontesse see toime ei ole praktiliselt kasutatav. Müotroopne toime kaob ja  $\alpha$ -adrenoblokeeriv toime ilmneb selgelt nende alkaloidide hüdreerimisel (vt. 3.5.1).

Lüsergiinhappe derivaadid võivad häirida kõrgemat närvitegevust ja esile kutsuda psühhoose (vt. 4.6).

Toksilisus. Tungaltera alkaloidide kasutamine sünnituse ajal võib põhjustada loote asfüksiat ja emakarebendit emaka spasmist. Kroonilist tungalteramürgistust (ergotismi) tuli ette minevikus seoses tungaltera sisaldava vilja tarvitamisega toiduks. Sel juhul esines kas gangrenoosne vorm jäsemete veresoonte spasmidega või konvulsivne vorm psühhoosi ja krampidega. Praegusajal ei ole ergotismi kirjeldatud.

Terapeutiline kasutamine. Tungaltera preparaate ja alkaloidide kasutatakse peamiselt sünnitusjärgse emakaatonia korral emaka kontraktsiooni esilekutsu-miseks ja verejooksu tõkestamiseks. Tungaltera alkaloidide ei või kasutada enne platsenta väljumist, samuti sünnituse ajal.

Tungaltera alkaloidide veresoonte toonust tõstvat toimet kasutatakse mig-

reeni ravis ajukelme veresoonte toniseerimiseks ja nende pulsatsiooni vähendamiseks

### Taimsed ekstraktid e. väikesed emakavahendid

Rahvameditsiinis on kasutatud emakaverejooksude tõkestamiseks paljusid taimi, nendest mõned on kasutusel sama näidustusega vedelekstraktidena või leotistena ka tänapäevameditsiinis.

Hiirekõrv (*Capsella bursa pastoris* L.), kukerpuu (*Berberis vulgaris* L., *Berberis amurensis*), lodjapuu (*Viburnum opulus* L.), mõruhein (*Polygonum hydropiper* L.) jt

Need taimed sisaldavad alkaloide, koliini, vitamiin K-d jt aineid

Farmakodünaamika. Suu kaudu sissevõetuna tõstavad need ained mõnevõrra emaka toonust ja tekitavad rütmilisi kontraktsioone. See toime on aga nõrk ja ebakindel. Ühtlasi toimivad nad otseselt veresooni ahendavalt ja emakaverejooksu tõkestavalt. Vitamiin K sisalduse tõttu soodustavad nad maksas protrombiini teket ja suurendavad vere hüübimisvõimet.

Terapeutiline kasutamine. Taimseid ekstrakte kasutatakse peamiselt väiksemate sünnitusjärgsete või ginekoloogiliste verejooksude korral verejooksu tõkestamiseks ja verehüübivuse soodustamiseks.

### Emakat lõõgastavad ained

Emaka kontraktsioonide parssimiseks ja toonuse langetamiseks tekib vajadus ähvardava aborti, emaka tetaanilise kontraktsiooni (ruptuuriõhu) või enneaegse sünnitegevuse alguse korral. Sel juhul on kasutatud paljusid erineva toimemehhanismiga aineid: üldanesteetikume, etanooli, gestageenseid hormone, opiaate, bensodiasepiini derivaate, histamiinoblokaatoreid, fenotiasüni derivaate, M-kolinoblokaatoreid jt. Praegu kasutatavatest ainetest rakendatakse peamiselt inhaleeritavaid beeta-adrenomimeetikume (fenoterool e partusisten (*Fenoterolum* s *Partusisten*), ritodriin (*Ritodrinum*) jt.) (vt. 3.4.1), harvem lokaalanesteetikume (prokaiini, lidokaiini) ja mittenarkootilisi analgeetikume (atsetüülsalitsüülhapet, indometatsiini jt.), viimaste toime põhineb prostaglandiinide sünteesi blokaadil. Kirurgi korras tuleb eelistada beeta-adrenomimeetikume, lokaalanesteetikume ja müotroopse toimega spasmolüütikume nitroglütseriini (vt 6.1.2).

## 7. AINEVAHETUST MÕJUSTAVAD AINED

Ainevahetusprotsesside füsioloogiline regulatsioon toimub põhiliselt neuoraalselt, humoraalselt ja vahetult rakkudes paiknevate reguloorsete mehhanismidega, kusjuures need teed on omavahel tihedalt seotud.

Ainevahetuse neuoraalse regulatsiooni kõrgemaks keskuseks peetakse hüpotalamuses paiknevaid tsentreid, kuigi need alluvad mõnevõrra ka kõrgemate ajustruktuuride kontrollile. Edasi osalevad ainevahetuse regulatsioonis ajutüve vegetatiivsed keskused ja vegetatiivne, eeskätt sümpaatiline närvisüsteem.

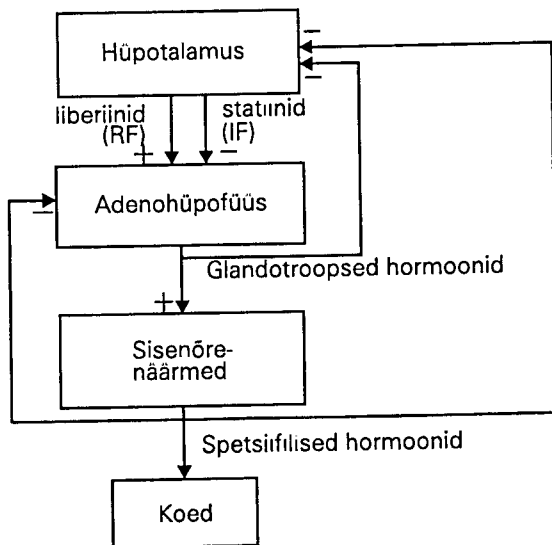
Peamiseks ja paremini uurituks tuleb pidada ainevahetuse humoraalselt regulatsiooni, milles osaleb praktiliselt kogu endokriinsüsteem.

Ka hormonaalse regulatsiooni juhtivaks keskuseks on hüpotalamus. Hüpotalamuse eesosa tuumades (*nucleus paraventricularis* ja *nucleus supra-opticus*) paiknevad neurosekretoorsed rakud valmistavad sekrete, mis valguvad hüpofüüsi tagasagarasse ja funktsioneerivad edasi kui hüpofüüsi tagasagara hormoonid (oksütotsiin ja vasopressiin). Hüpotalamuse teiste neurosekretoorsete rakkude neurosekreet sisaldab hüpofüüsi sekretsiooni stimuleerivaid hüpofüüsootroopseid e. liberiini (*releasing hormon*, RH) ja sekretsiooni pidurdavaid faktoreid statiini (*inhibiting hormon*, IH), mis jõuavad hüpofüüsi eessagarasse – adenohüpofüüsi. Nende hüpotalaamiliste faktorite toimetel produtseeritakse ajuripatsi eessagaras tropiine e. glandotroopseid hormoone. Adenohüpofüüsi glandotroopsete hormoonide toimetel valmistavad ja setserneerivad vastavad sise-sekretoorsed näärmed oma hormoone.

Kogu see süsteem allub kontrollile tagasisidestuse põhimõttel (joon 7-1), nii hüpofüüsi glandotroopsed hormoonid kui ka nende stimuleerival toimel tekkivad ja vabanevad endokriinsete näärmete hormoonid pidurdavad kõrgemate sekretoorsete keskuste (hüpotalamuse ja hüpofüüsi) funktsiooni, vahendades sellega liberiinide ja glandotroopsete hormoonide sekretsiooni. Mõned endokriinset näärmed (pankreaase Langerhansi saarekesed, kõrvalkilpnääre) funktsioneerivad ilma hüpotalamus-hüpofüüsi süsteemi otsese juhtimiseta. Nende näärmete sekretsioon allub otseselt vere kemismi muutustele. Sisenõrenäärmete spetsifilised hormoonid toimivad kudede ainevahetusprotsessidesse. Hormoonide põhilisemad ainevahetuslikud toimed on esitatud tabelis 7-1.

Rakusiseselt allub ainevahetus tsükliliste nukleotiidide (cAMP, cGMP), DNA ja RNA, ensüümide jm. kontrollile.

Farmakoloogiliste vahenditega on ainevahetust võimalik mõjustada kas



Joon. 7-1. Endokriinse regulatsiooni põhimõtteline skeem

Tabel 7-1

### Ainevahetuse hormonaalne regulatsioon

Sisenõrenääre	Hormoon	Põhiline mõjustatav ainevahetusobjekt
Hüpofüüsi tagasagar	Vasopressiin (antidiureetiline hormoon)	Elektrolüüdid ja vesi
Kilpnääre	Türoksiin ja trijoodtüroniin	Oksüdatiivsed protsessid
Kõrvalkilpnääre	Kaltsitoniin	Kaltsium ja fosfor
Neerupealiste säsi	Parathormoon	Kaltsium ja fosfor
Neerupealiste koor	Adrenaliin	Süsivesikud, oksüdatiivsed protsessid, lipiidid
	Desoksükortikosteron, aldosteron	Elektrolüüdid ja vesi
	Kortisool	Süsivesikud, valgud ja lipiidid
Pankrease Langerhansi saarekesed	Glükagoon	Süsivesikud
Sugunäärmed	Insuliin	Süsivesikud
	Androgeenid, östrogeenid	Valgud ja lipiidid

hormonaalse süsteemi kaudu hormoonidega, nende sunteetiliste analoogide või inhibiitoritega või toimides otseselt kudedesse ja elunditesse, aktiveerides või inhibeerides vastavaid ensüümisüsteeme.

Ainevahetust mõjustavaid aineid võib toime põhisuuna alusel jagada tinglikult põhiainevahetust, süsivesikuainevahetust, valguainevahetust, rasvaainevahetust, vee- ja elektrolüüdiainevahetust ning puriiniainevahetust mõjustavateks aineteks

## 7.1. Põhiainevahetust mõjustavad ained

### 7.1.1. Põhiainevahetust kiirendavad ained

Kudede oksüdatiivsed protsessid, mille intensiivsus määrab lõpptulemusena ka põhiainevahetuse, alluvad adrenergilisele regulatsioonile. See regulatsioon kulgeb üle  $\beta$ -adrenoretseptorite (adenülaadi tsüklaasi) aktivatsiooni ja cAMP-i sisalduse suurenemise rakus cAMP sisaldust suurendavad ka metuulksantiinid, blokeerides seda lammutavat ensüümi tsüklonukleotiidi diesteraasi (fosfodiesteraasi) ja aktiveerides kaudselt adenülaadi tsüklaasi cAMP aktiveerib rakus proteiini kinaase, nende kaudu glüko- ja lipoluüsi ning suurendab oksüdatiivsete protsesside intensiivsust, raku hapnikutarbimist ja termogeneesi.

Vastavalt sellele kiirendavad põhiainevahetust katehoolamiinid (vt. adrenaliin 3 4 1), adrenomimeetilised amiinid (vt. amfetamiin 4 5 1) ning tr<sub>1</sub>- ja dimetüülksantiinid (vt. kofeiin, teobromiin, teofülliin 4 5 2).

Kuigi nende ainete toimed organismi oksüdatiivsed protsessid tunduval määral intensiivistuvad, ei ole neid sel näidustusel võimalik kasutada, sest neil on rohkesti tsentraalseid ja perifeerseid kõrvaltoimeid.

Meditsiinis kasutatavateks põhiainevahetust intensiivistavateks aineteks on peamiselt kilpnäärmehormoonid.

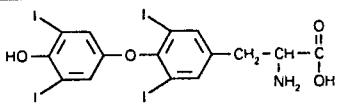
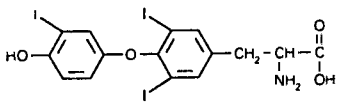
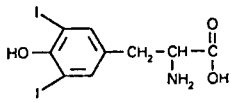
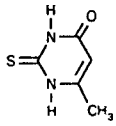

Türoksiin (*Thyroxinum*), levotüroksiin (*Levothyroxinum*) ja trijoodtüroniin (*Triiodothyroninum*) on kilpnäärmes produtseeritavad hormoonid. Türeoidiin (*Thyreoidinum*) on tapaloomade kilpnäärmest saadav hormoon, sisaldav preparaati.

Kilpnäärmehormoonid tekivad aminohappest türosiinist selle jodeerimisel ja jodeerimisproduktide kondensatsioonil. Jodeerimiseks kulub aktiveeritud jood tekib kilpnäärmes jodididest jodiidi peroksüdaasi toimed. Kahest dijoodtürosiini molekulist tekib kondensatsioonil türoksiin (tetrajoodtüroniin), ühest dijood- ja ühest monojoodtürosiinist tekib trijoodtüroniin (tabel 7-2).

Farmakokineetika. Kilpnäärmehormoonid ja neid sisaldavad kilpnäärme-ekstraktid imenduvad hästi nii enteralse kui ka parenteraalse manustamise korral. Hormoonid inaktiveeritakse peamiselt maksas, kus nad seotakse osaliselt glükuroonhappega. Hormoonide biotransformatsioonis vabanev jood eritub peamiselt sapiga soolde, osaliselt ka neerude ja süljenäärmete kaudu (tabel 7-3).

Farmakodünaamika. Kilpnäärmehormoonide toime on praktiliselt ühesugune, kuid trijoodtüroniini oma on tugevam, toimivad vaid levoühendid. Võib

## Põhainevahetust mõjustavad ained

Nimetus	Struktuurvalem
Turoksiin	
Trijoodturoniin	
Dijoodturosiin	
Metuultiouratsiil	
Tiamasool	

Tabel 7-3

## Kilpnäärmehormoonide farmakokineetika eutüroidisel inimesel\*

Hormoon	Suhteline annus mg-s	Bio-saadavus %	Toime		t <sub>1/2</sub> p	Toime poolväärtusaeg p
			saabub, mõõdub	maksimum		
Turoksiin	4	30..60	päevade	9 päeval	6,5	11 15
Trijoodturoniin	1	15	tundide	2. päeval	1.. 2	8

\*Hüpertüreoosi korral on poolväärtusajad lühemad, hüpotüreoosi korral pikemad

eristada toimet oksüdatiivsetesse protsessidesse ning organismi kasvu ja arengusse

Kilpnäärmehormoonid suurendavad kudede hapnikutarbimist ja soojusproduktiooni (kalorigeenne efekt) Oksüdatsiooniks kulutab organism süsivesi-kuud ja rasvu Pikemaajalisel toimimisel väheneb glükogeeni ja rasva hulk orga-nismis, suureneb ka valkude lammutumine ja tekib negatiivne lammastukubilanss Kõige selle tagajärjel väheneb kehakaal ning kolloidselt seotud vee ja elektrolüütide vabanemise tõttu suureneb diurees

Samaaegselt avaldavad kilpnäärmehormoonid adrenomimeetilist toimet: suureneb kesknärvisüsteemi erutatavus, tekivad unehäired, treemor, tahhükardia, arteriaalse rõhu tõus jt türeotoksikoosile iseloomulikud nähud

Kilpnäärmehormoonide täpne toimemehhanism ei ole lõplikult selgitatud Nad seonduvad rakusisesel retseptoriga ja selle kaudu mõjustavad transkriptsiooni-protseesse rakutuumas Türoksiin kuulub biokeemiliste lahutusfaktorite hulka, mis kutsuvad esile oksüdatiivse fosforüülmise lahkumise: oksüdatsioon hingamisahelas kestab, kuid fosforüülmist ei toimu, hingamisahelas vabanev energia ei salvestu enam makroergilistes fosforühendites, vaid eraldub soojusena Makroergiliste ühendite sunteesi sailitamiseks esialgsel tasemel intensiivistuvad kompensatoorselt oksüdatiivsed protsessid. Füsioloogilistes kontsentratsioonides kilpnäärmehormoonid stimuleerivad RNA ja valkude, seal-hulgas ka mitmete ensüümide sunteesi Glütserool-3-fosfaadi dehidrogenaasi sunteesi aktiveerumine mitokondrites suurendab omakorda hapnikutarbimist.

Intensiivistades oksüdatiivseid protseesse ka maksas, kiirendab türoksiin paljude hormoonide ja mürkide biotransformatsiooni ja vähendab nende toimivust

Kilpnäärmehormoonid soodustavad areneval organismil morfogeneesi Eksperimendis arenevad türoksiini toimel kiiremini konnakullesed, imetajatel toimub karvavahetus ja lindudel sulgimine

Toksilisus Kilpnäärmehormoonid on suhteliselt toksilised üleannustamise korral ja ka oma farmakodünaamilise toimega tekitavad nad türeotoksikoosi kõigi iseloomulike nähtudega tahhükardia, eksoftalm, treemor, erutatavus, unetus, kehatemperatuuri tõus, kõhnumine jt

Teiselt poolt, väljast sisse viidud türoksiin parsib hüpofüüsi türeotroopse hormooni sekretsiooni ja sellega vähendab endogeensete kilpnäärmehormoonide produktsiooni, põhjustades kilpnäärme taandarengut

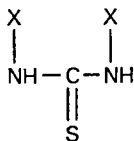
Terapeutiline kasutamine Kilpnäärmehormooni kasutatakse peamiselt substituutse teraapias hüpotüreooosi korral (sporaadiline kretinism ja muksodeem). Neid on kasutatud ka normaalse kilpnäärmetalitlusega isikutel liigrasvumise ravis, kuid suure toksilisuse tõttu ei saa nende kasutamist selle näidustusega pidada füsioloogiliselt põhjendatuks.

### 7.1.2. Põhiainevahetust aeglustavad ained

Põhiainevahetuse aeglustamiseks hüpertüreooosi korral kasutatakse kas kilp-näärmehormoonide moodustumist pärssivaid või hüpofüüsi türeotroopse hormooni sekretsiooni pärssivaid aineid.

## Kilpnäärmehormoonide moodustumist pärssivad ained

Antitüreoidne aktiivsus on tioureleenrühma sisaldavatel ainetel



See rühm võib olla seotud heterotsükklisse. Tioureleenrühma sisaldavad paljud ained, tiokarbamiid, tiouratsiil ja selle derivaadid, merkapto-imidasoolid, tiobarbituraadid jt, kuid kilpnäärme hormonaalse aktiivsuse pärssimiseks kõiki neid ei kasutata.

Metüülthiouratsiil (*Methylthiouracilum*), propüülthiouratsiil (*Propylthiouracilum*) on tiouratsiili derivaadid

Tiamasool e. merkasoliil (*Thiamazolium s. Mercazolium*), karbimasool (*Carbimazolium*) (tabel 7-2) on tiomidasooli derivaadid.

Farmakokineetika. Tiouhendid imenduvad seedetraktist kiiresti ja täielikult. Nad ei ladestu kilpnäärmesse, vaid jaotuvad organismis enam-vähem ühtlaselt. Biotransformatsioon toimub osaliselt kilpnäärmes, osaliselt maksas, kus nad muudetakse suhteliselt kiiresti sulfaatideks või tiosulfaatideks. Tiamasoolist eritub neerude kaudu metabolismidena 24 tunni jooksul üle 75% manustatud kogusest. Suhteliselt kiire eliminatsiooni tõttu püsib ühekordse annuse toime vaid mõne tunni. Tiouhendite poolväärtusaeg on 1...4 tundi, olenevalt aineist.

Farmakodünaamika. Tiouhendid pärssivad hormoonide sünteesi kilpnäärmes. Nad inhibeerivad jodiidi joodiks muutvaid peroksüdaase. Tulemusena ei teki kilpnäärmes vaba joodi ja pidurdub türosiini jodeerimine. Peale selle takistavad tiouhendid monojood- ja dijoodtürosiini konjugeerimist tri- ja tetrajoodtürosiiniks. Tiouhenditele omistatakse ka immuundepressivset toimet, mis on tähtis Basedowi tõve ravis.

Tiouhendite toimel väheneb veres kilpnäärmehormoonide sisaldus ja nende toime. Selle tõttu nõrgenevad ja kaovad türeotoksikoosinähud (v.a. eksoftalm) ja aeglustub põhiainevahetus. Selline toime areneb aeglaselt 10–20 päeva jooksul, sest türeotoksikoosi nähud püsivad esialgu olemasolevate kilpnäärmehormoonide arvel.

Vähenenud türosiinisaldus veres põhjustab hüpofüüsi türeotropse hormooni erituse suurenemist, see omakorda kilpnäärme hüperplaasiat ja struuma suurenemist.

Toksilisus. Tiouhendid on suhteliselt hästi talutavad, kuigi juba terapeutilistes annustes võivad nad põhjustada seedehäireid, palavikku, nahalööbeid. Raskemateks kõrvalnähtudeks on maksakahjustus koos kollatõvega ja agranulotsütoos. Tiouhendite kasutamine raseduse ajal võib põhjustada

vastsündinul hüpötüreoosi. Merkaptoimidasoolid on uldiselt paremini talutavad kui tiouratsiidid

Terapeutiline kasutamine. Tiourea uhendeid kasutatakse kõikide hüpertüreoosivormide ravis, kui struuma ei ole eriti väljendunud. Nende kasutamisel peab olema pidev arstlik kontroll. Mõnikord kombineeritakse neid türeotroopse hormooni produktsiooni pärssivate ainetega (dijoodtürosiin, jodidid) selleks, et neutraliseerida nende strumogeenset toimet.

Radioaktiivne jood, <sup>131</sup>I Organism ei tee vahet joodi isotoopide vahel. Radioaktiivne jood ladestub analoogiliselt tavalisele joodile kilpnäärmes ja teda kasutatakse samuti hormoonide sünteesis. Radioaktiivse joodi poolestusperiood on lühike: 8 päeva. Kilpnäärmesse ladestunud jood oma  $\beta$ - ja  $\gamma$ -kiirgusega kahjustab näärmeparenhüümi lokaalselt vähendades hormoonide produktsiooni. Seega ei ole radioaktiivse joodi kasutamine mitte farmakoterapeutiline, vaid radio-terapeutiline võte.

Radioaktiivse joodi kasutamine (tavaliselt naatriumjodiidina, Na <sup>131</sup>I) on suhteliselt ohtlik protseduur ja seda rakendatakse ainult erinäidustustel.

## Türeotroopse hormooni sekretsiooni pärssivad ained

### Dijoodtürosiin (*Diodtyrosinum*)

Farmakodunaamika. Dijoodtürosiin on türoksiini sünteesi vaheprodukt. Tal puudub iseseisev hormonaalne toime, kuid ta sarnasus türoksiini ja trijoodtürosiiniga on küllaldane selleks, et pärssida hüpofüüsi türeotroopse hormooni produktsiooni. Selle tõttu vähenevad ka kilpnäärme endokriinne funktsioon ja türeotoksikoosi nähud. Põhiahnevahetus ja puls aeglustuvad, psüühikahäired, treemor, eksoftalm jt vähenevad.

Pikaajalisel manustamisel nõrgeneb dijoodtürosiini türeotroopse hormooni produktsiooni pärssiv toime ja hüpertüreoosi nähud taastuvad.

Terapeutiline kasutamine. Dijoodtürosiini kasutatakse difuusse toksilise struuma ja teiste türeotoksikoosivormide ravis. Raskematel türeotoksikoosi juhtudel antakse seda koos kilpnäärmehormoonide sünteesi otseselt pärssivate tiouhenditega. Samuti rakendatakse dijoodtürosiini struumahaigete operatsiooniks ettevalmistamisel.

Dijoodtürosiini ei ole otstarbekas rakendada joodi üleannustamisest tingitud sekundaarse struuma raviks, kuna sel juhul ei ole ta tõhus.

Jood (*Iodum*), kaaliumjodiid (*Kalii iodidum*)

Farmakokineetika. Jodidid imenduvad hästi seedetraktist. Jood ise imendub hästi ka nahalt ja limaskestadelt, sest ta põhjustab manustamiskohal hüperemiat. Imendunud jood kuhjub suuremas koguses kilpnäärmes, teistes organismi kudedes ja vedelikes jaotub enamvähem ühtlaselt. Organismist eritub jood peamiselt sapiga, vähesel määral ka limaskestade ja süljenaärmete kaudu.

Farmakodunaamika. Jood toimib kilpnäärme talitlusse normaliseerivalt. Olles vajalik kilpnäärmehormoonide tekkeks, soodustab ta organismi joodivaeguse korral hormoonide sünteesi.

Hüpertureoosi korral parsib jood kilpnäärmehormoonide produktsiooni. Selle toime mehhanism ei ole lõplikult selge. Oluline osa on selles hüpoftüüsi türeetroopse hormooni sekretsiooni pärssimisel, analoogiliselt dijoodtürosiiniga. Jodiidide üleküllus inhibeerib ühtlasi ensüümi joodi peroksüdaas, mis jodeerib kilpnäärmes türosiini. Jodiidid inhibeerivad kilpnäärmes ka türeoglobuliinist hormoone vabastavat proteolüütilist ensüümi. Jodiidide toimel väheneb kilpnäärme vaskularisatsioon, rakkude mõõtmed ja kolloidi hulk vähenevad, seotud joodi hulk näärmes suureneb. Joodi türeostaatilise toime maksimum saabub 10-15. ravipäeval. Edasisel joodi manustamisel ta türeostaatiline toime nõrgeneb ja lõpuks võib kujuneda sekundaarne hüpertüreosis.

Seega võib joodi pidada nii põhiainevahetust suurendavaks kui ka pärssivaks aineks.

Toksilisus. Suu kaudu manustamisel on joodi akuutne toksilisus suhteliselt vaike. Katseloomadel põhjustab veeni süstitud (0,8-1 g/kg) joodi halvatus ja kopsuödeemi. Joodi pikaajalise manustamise korral kujunevad välja nn. jodismi nähud: limaskestapõletikud ja nahaloõbed, mis on osalt tingitud erituvast joodist, osalt allergilist päritolu. Raskemaks komplikatsiooniks on joodi üleannustamisel tekkiv hüpertüreosis.

Terapeutiline kasutamine. Joodi kasutatakse nii kilpnäärme alatalitluse kui ka hüpertüreoosi raviks. Samuti rakendatakse joodi toidulisandina (keedusoolale) endeemilise struuma profülaktikaks joodivaestes piirkondades. Jodide kasutatakse ka türeotoksikoosihaige ettevalmistamisel operatsiooniks.

## 7.2. Süsivesikuainevahetust mõjustavad ained

Süsivesikuainevahetust reguleerivad põhiliselt kaks sisenõrenäeret: kõhunäärmes insulaaraparaat ja neerupealsed. Nende hormoonide toime maksa ja lihaste glükogeenisaldusele ning vere glükoosisaldusele on esitatud tabelis 7-4.

Vastavalt vere glükoosisalduse muutusele eristatakse hüperglükeemilise ja antihüperglükeemilise ja hüperglükeemilise e. antihüperglükeemilise toimega aineid.

### 7.2.1. Hüperglükeemilise toimega ained

Hüperglükeemiat tekitavad peale glükagooni veel  $\beta$ -adrenomimeetikumid ja glükokortikosteroidid. Sel näidustusel ei ole neid aineid kasutatud ja hüperglükeemiline efekt on neil osaliselt mittesoovitavaks kõrvaltoimeks.

Glükagoon (Glucagonum) on pankrease Langerhans'i saarekeste A-rakkude toodetud hormoon. Samuti on seda leitud soole lihase- ja limaskestas. Oma struktuurilt on ta 29 aminohappest koosnev peptiidhormoon molekulaarsuurusiga 3500. Glükagooni füsioloogiline roll ei ole veel lõplikult selgitatud.

Farmakodünaamika. Glükagoon põhjustab suurenenud glükogenolüüsi maksas. Hüperglükeemiline toime baseerub arvatavasti adenülaadi tsüklaasi aktivatsioonil, kuid ei realiseeru üle  $\beta$ -adrenoretseptorite. Insuliniavaeguse korral

## Hormoonide mõju vere glükoosi- ja maksa glükogeenisaldusele

Sisesekretsiooninääre ja selle hormoonid	Glükoosi hulk veres	Glükogeeni hulk maksas
Neerupealiste koor, glükokortikoidid	suureneb	suureneb
Neerupealiste säsi, adrenaliin	suureneb	väheneb
Kõhunaäre, A-rakud, glükagoon	suureneb	väheneb
Kõhunaäre, B-rakud, insuliin	väheneb	suureneb

on glükagoon toimivam Glükagoon stimuleerib maksas inaktiivse fosforulaas B muutumist aktiivseks fosforulaas A-ks, mis on glükogenolüüsi võtmeensüümiks Lihastes glükagoon, vastupidi, soodustab analoogiliselt insuliniiga glükogeeni utiliseerimist Maksas stimuleerib glükagoon ka glükoosi sünteesi piimhapest (glükogeneesi). Olles insuliini antagonist, stimuleerib glükagoon ühtlasi insuliini sekretsiooni.

Peale toime süsivesikuainevahetusse avaldab glükagoon positiivset ino- ja kronotroopset toimet südamesse Glükagoon stimuleerib ka lipolüüsi

Terapeutiline kasutamine Glükagooni kasutatakse suhteliselt harva. Peamise näidustusena tuleb kõne alla insuliini üleannustamisest tingitud hüpoglükeemia kõrvaldamine, kuigi siin on efektiivsem adrenaliin. Sellisel juhul manustatakse glükagooni parenteraalselt, orienteeriv annus 1 mg. Glükagooni kasutatakse ka südamepuudulikkuse ravikompleksis.

### 7.2.2. Hüpoglükeemilise toimega ained

Hüpoglükeemiat põhjustavate ainete peamiseks kasutamisanidustuseks on suhkurtõbi (*Diabetes mellitus*). Seeparast nimetatakse neid ka diabeedivastasteks (antidiabeetilisteks) aineteks

Seos suhkurtõve ja kõhunäärme alatalitluse vahel avastati juba 1889 a (J V Mehring ja O Minkowski). Pankrease insulaaraparaadi hormooni insuliini õnnestus puhtal kujul isoleerida 1921...1922. a. kahel noorel Kanada teadlasel F G. Bantingil ja C. H. Bestil Nead olid ka esimesed, kes rakendasid insuliini suhkurtõve raviks (1922 a) 1951.. 1954. aastal selgitasid F. Sanger ja kaastöötajad insuliini aminohappelise järjestuse (primaarstruktuuri). 1964 a sünteesis P G Katsoyannis insuliini.

Sünteetilistest hüpo-glükeemiliselt toimivatest ainetest oli esimeseks guanidiin, mille toimet kirjeldati juba 1918. a Seda ei olnud aga võimalik tugevate kõrvaltoimete tõttu kasutada. Praktiliselt kasutatavad biguanidiid derivaadid võeti meditsiinis kasutusele 1957...1958. aastal Sulfoonüülamiidide hüpo-glükemiseerivat toimet rakendati diabeedi ravis 1955. a Esimeseks preparaadiks oli karbutamiid e nadisaan

Hüpo-glükeemilised ained võib vastavalt nende päritolule ja keemilisele struktuurile jagada kahte rühma: insuliini preparaadid ja sünteetilised diabeedivastase toimega ained

## Insuliini preparaadid

**Insuliin (*Insulinum*).** Insuliin on pankrease Langerhans'i B-rakkude poolt produtseeritav hormoon. Keemiliselt on ta polüpeptiid, mille molekul koosneb kahest kahe disulfiidsillaga seotud ahelast, A-ahel sisaldab 21, B-ahel 30 aminohapet

Insuliini molekulmass on ligi 6000. Insuliini aktiivsus määratakse bioloogilisel teel (küüliku vere suhkrusisaldust alandava toime järgi) ja väljendatakse toimeühikutes. 1 TŪ aktiivsus võrdub 0,0416 mg (s.o. 1/24 mg) puhta kristallilise insuliini toimivusega.

Insuliini saadakse tapaloomade (veise või sea) kõhunäärme ekstraherimisega ja sellejärgse kromatograafilise puhastamisega. Need insuliinid erinevad inimese omast vaid mõne aminohappe poolest, mis toimivust ei mõjusta, küll aga erinevad loomsete insuliinide mõningad antigeensed omadused. Humaaninsuliini saadakse kas poolsünteetiliselt seainsuliinist vastavate aminohapete asendamisega või *Coli*-bakteritest geenitehnoloogiliselt. Humaaninsuliin ei põhjusta antikehade teket ega sellest tingitud resistentsust insuliinipreparaatidele.

**Farmakokineetika.** Insuliin inaktiveerub seedetraktis ja suu kaudu manustamisel toimet ei avalda. Parenteraalse manustamise korral (naha alla või lihasesse) imendub insuliin, olenevalt preparaadist, erineva kiirusega. Veres ringleva insuliini seovad koed, kus ta avaldab ka oma toimet. Insuliin biotransformeerub kiiresti maksas ja neerudes proteolüütiliste ensüümide (insulinaasi) toimel. Insuliini enese poolväärtusaeg vereplasmas on 10 minutit. Tema toime püsib aga kauem, toime (bioloogiline) poolväärtusaeg on ligi 40 minutit.

Toime saabumise kiiruse ja kestuse alusel eristatakse normaal- ja depoo-insuliini preparaate, viimastest omakorda poolpika, pika ja ülipika kestusega insuline (*Insulinum semilente, lente, ultralente*). Toime pikenedamine saavutatakse mitmel teel: kasutades amorfseid või kristallsuspensioone, sidudes insuliini aluseliste proteiinidega (protamiiniga) või sünteetilise komponendiga, sidudes insulini tsiingiga või teiste võtetega. Depooinsuline tohib manustada vaid naha alla või lihasesse. Normaalinisulini võib süstida ka veeni.

Insuliinipreparaatide farmakokineetika erinevused on toodud keskmiste väärtustena tabelis 7-5.

## Insuliinipreparaatide toimivuse võrdlus

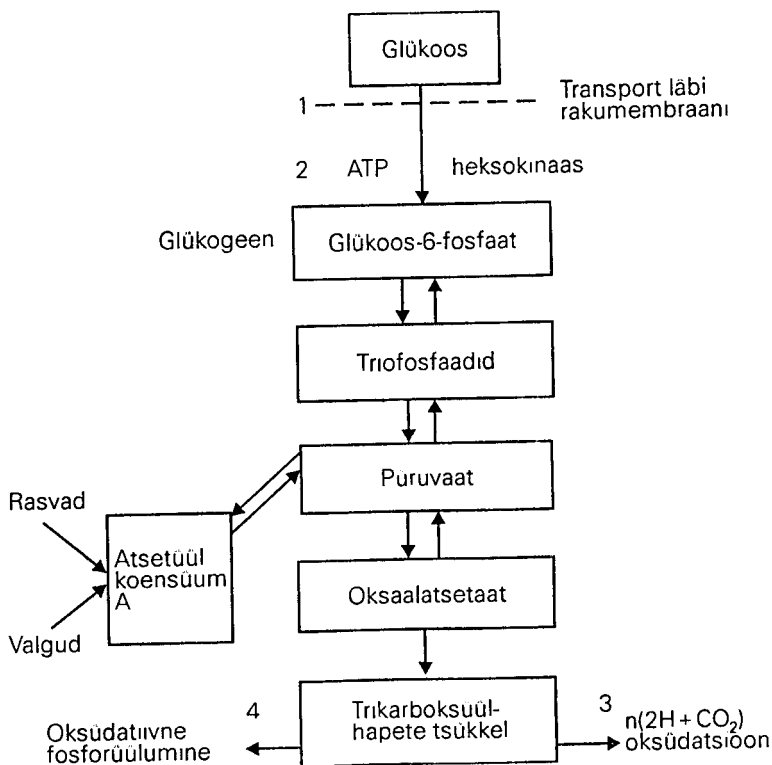
Toime kestus	Toime (tundides)	
	maksimum	kestus
Normaalne	1 . 2 s c., i m 0,5 i.v.	5 .7
Poolpikk	3.. 5	12...18
Pikk	4. 8	24
Ultpikk	6.. 10	36

**Farmakodunaamika.** Insuliin suurendab lihastes, maksas jt. elundites rakumembraanide permeaablust monosahhariidide, aminohapete ja rasvhapete suhtes, aktiveerib eriti lihastes ja erutrotsuütides glükoluusi ja pentoosfosfaadi tsükli, stimuleerib maksas glükogeeni sünteesi. Insuliin on vajalik ka valkude ja rasvhapete biosünteesis, ta stimuleerib paljusid ainevahetusprotsesse sõltumata tema toimest glükoosi transporti ja utilisatsiooni. Insuliin seondub rakumembraanides paiknevate insulini-retseptoritega. Tekkinud insulini-retseptorikompleks tungib rakku ja fosforüülib tsitoplasmias olevaid substraate, mille tulemusena aktiveerub süsivesiku-, valgu- ja rasvaainevahetus.

Insuliin soodustab glükoosi transporti läbi rakumembraanide. Rakusiseselt stimuleerib insuliin glükoos-6-fosfaadi moodustumist glükoosist heksokinaasi toimel, ka aktiveerib ta oksüdatsiooni trikarboksüülhapete tsükli ning makroergiliste fosforühendite – ATP, kreatiiniinofsaat jt – moodustamise reaktsioone (joon. 7-2).

Kõigi nende toimete tulemusena väheneb vere suhkruisaldus ning kujuneb hüpoglükeemia. Vere suhkruisalduse langemisel alla 1,6 mg/ml kaob ka glükoosuria. Vähenevad või normaliseeruvad kõik diabeedi korral häiritud ainevahetusprotsessid. suurenenud glükoneogenees laktaadist, glütseroolist ja aminohapetest, suurenenud glükogenolüüs, suurenenud lipolüüs ja hüperlipemia, ketokehade teke atsetüül-CoA-st, vähenenud rasvhapete süntees maksas jt. Rasvkoos ja maksas soodustab insuliin vabade rasvhapete omastamist ja triglütseriidide moodustumist, ühtlasi takistab ta lipolüüsi. Insuliini toimel paraneb kaaliumioonide sisenemine rakkudesse. Insuliin nõrgendab glükokortikosteroidide ja kilpnäärmehormoonide kataboolset toimet.

**Toxicilisus.** Suured insuliiniannused alandavad vere suhkruisaldust alla 0,35...0,7 mg/ml ja tekitavad hüpoglükeemiat kõigi iseloomulike nähtudega. Hüpoglükeemia tekke võimalus on tõenäosem prolongeeritud insuliiniprepara-



Joon 7-2 Insuliini toime ründepunktid (1, 2, 3, 4)

raatide kasutamise korral, eriti pikema toiduvahe püdamisel Hüpoglükeemia on kõrvaldatav glükoosi ja adrenaliini manustamisega

Prolongeeritud toimeajaga insulini preparaadid võivad oma koostisse kuuluvate lisanditega põhjustada organismi sensibilliseerumist ja allergianähte. Ka loomsete insuliinide suhtes võivad moodustuda antikehad, mis nõrgendavad insuliini toimivust. Humaaninsuliini suhtes antikehade teket ei ole kirjeldatud.

Terapeutiline kasutamine. Insuliini kasutatakse suhkurtõve korral substitutsiooniterapiiana koos vastava dieediga

Insuliini kasutatakse eeskätt I tüüpi (insuliinist sõltuva) diabeedi raviks, II tüüpi (insuliinist sõltumata) diabeedi korral vaid siis, kui dieedi või suukaudsete diabeedivastaste ravimite kasutamine ei anna piisavaid tulemusi. Atsidoosi, pre-kooma või kooma korral kasutatakse normaalinsuliini (ka veeni). Depoinsuliini kasutatakse vaid stabiilse diabeedi raviks. Insuliini annustatakse toimeuhikutes. Süstitakse naha alla, diabeetilise kooma korral ka tilkinfusioonina veeni Puhast

insuliini manustatakse 15..30 minutit enne sööki, depooinsuline üks kord päevas või ülepäeviti. Annustamine on individuaalne ja on olnud diediga saadavast süsivesikute hulgest.

Üldiselt arvestatakse, et endogeense insulini täieliku puudumise korral kulub toidus oleva 100...120 g suhkru omastamiseks 35...40 TÜ insuliini ehk 1 TÜ insuliini aitab organismil omastada 4..5 g glükoosi.

Insulini kasutatakse ka koos glükoosiga maksa glükogeenivarude suurendamiseks kurnatud ja kahhektistel haigetel või hepatiidi korral.

Insuliini hüpo-glükeemilist toimet rakendatakse ka psühhiaatrias skisofreenia jt. psühhoside ravis, nn. insulinišoki esilekutsumiseks.

### Sünteetilised diabeedivastased ained

Hüpo-glükeemilist toimet avaldavad mitmed sünteetilised preparaadid, sulfonüülkarbamüüdi ja biguaaniidi derivaadid.

Tolbutamiid (*Tolbutamidum*), glibenklamiid (*Glibenclamidum*), kloorpropamiid (*Chlorpropamidum*), karbutamiid (*Carb. amidum*), glütsükلامييد (*Glycylamidum*) on sulfonüülkarbamüüdi derivaadid.

Metformiin (*Metforminum*), buformiin (*Buforminum*) on biguaaniidi derivaadid (tabel 7-6).

**Farmakokineetika.** Preparaadid imenduvad seedetraktist kiiresti ning nende maksimaalne kontsentratsioon veres saabub 2..4 tunni möödumisel. Imendunud sulfonüülkarbamüüdi derivaadid erituvad suures koguses muutumatu sapiga soolde, kus nad imenduvad uuesti. Veres ringlevad nad osaliselt (50...60%) verevalkudega seotult. Glibenklamiidist seondub verevalkudega üle 90%.

Tabel 7-6

Süsivesikuainevahetust mõjustavad ained

Nimetus	Struktuurivalem	
	$R_1 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{NH} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{N} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{R}_2 \end{matrix}$	
Preparaat	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Karbutamiid	—NH <sub>2</sub>	—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
Tolbutamiid	—CH <sub>3</sub>	—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
Kloorpropamiid	—Cl	—C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
Metformiin	$\begin{matrix} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \end{matrix} \text{N} - \overset{\text{H}}{\parallel} \text{C} - \text{NH} - \overset{\text{H}}{\parallel} \text{C} - \text{NH}_2$	

Preparaatide detoksikatsioon toimub peamiselt maksas atsetuulimise ja karboksüülimisega. Metabolidid ja osaliselt ka muutumata preparaat erituvad neerude kaudu. Sulfonüülkarbamüüdide eliminatsioonikiirus on mitmesugune. Tolbutamüüdi poolväärtusaeg on 4..6, kloorpropamüüdi 30..60 tundi, teistel preparaatidel vahepealne; vastavalt sellele pusib preparaatide hüpoglükeemiline toime 12..14 tundi ja kauem.

**Farmakodünaamika.** Preparaadid alandavad vere suhkrusisaldust ja soodustavad glükogeeni sünteesi analoogiliselt insuliinile. Toimemehhanism on neil erinev.

Sulfonüülkarbamüüdid avaldavad hüpoglükeemilist toimet kaudse mehhanismiga, stimuleerides insuliini produktsiooni pankrease Langerhansi saarekestes B-rakkudes. Seepärast ei toimi nad pankrease insulaarparaadi täieliku atroofia korral, samuti loomadel, kellel kõhunaare on eemaldatud. Sulfonüülkarbamüüdide toime suureneb mitte ainult B-rakkude setserneeriv aktiivsus, vaid ka nende mitotoiline aktiivsus ja hulk. Selle tõttu toimivad nad kergematel diabeedijuhtudel mitte ainult sümptomaatiliselt, vaid ka ravivalt. Kestval kasutamisel võivad aga sünteetilised diabeedivastased ained põhjustada insulaarparaadi kurnatuse, mille tõttu nende toimivus väheneb. Peale toime insulaarparaadisse potentsierivad nad ekso- ja endogeense insuliini toimet maksa, soodustades sellega glükooosi muutumist glükogeeniks. Tolbutamüüdi on kirjeldatud mõningast insuliini antagonisti glükagooni teket pärssivat toimet pankrease Langerhansi saarekestes A-rakkudesse.

Biguanüüdid pärssivad ATP sünteesi rakus. Selle tulemusel pidurdub oksüdatiivne ainevahetus ja ka tsitraaditsükkel. Intensivistub anaeroobne glükoolus ja puruuvhappe redutseerimine piimhappeks. Piimhappe kuhjumine võib viia laktatsidoosini. Pidurdub glükoneogenees ja lipogenees. ATP vaegus takistab ka aktiivseid transpordiprotsesse, pidurdab glükooosi, aminohapete ja ioonide imendumist seedetraktist. Tulemusena väheneb diabeedihaiigel vere suhkrusisaldus, tervel inimesel aga hüpoglükeemiat ei teki. Adipoosel haigel võib vaheneda kehakaal.

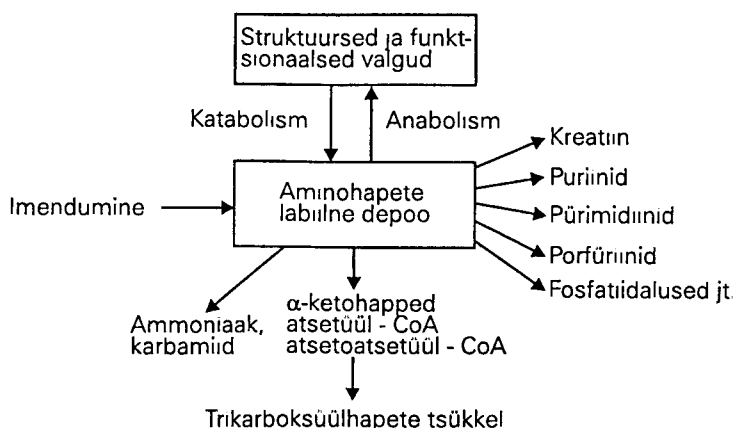
**Toksilisus.** Preparaadid võivad põhjustada peale hüpoglükeemia düspeptilisi nähte: iiveldust, harvem oksendamist. On kirjeldatud ka allergilisi nähte: lööbeid ja fotosensibilisatsiooni; närvisüsteemi talitlushäireid (depressiooni, polüneurii), nefroosi, kilpnäärmetalitluse pärssimist jne. Üldiselt on sulfonüülkarbamüüdid hästi talutavad. Biguanüüdid põhjustavad (eriti neerupuudulikkusega haigeil) eluohtlikku laktatsidoosi.

**Terapeutiline kasutamine.** Suu kaudu manustatavaid diabeedivastaseid ravimeid kasutatakse koos vastava dieediga peamiselt rasvumisele kalduvatel kesk- ja vanemaelastel diabeedihaigetel (diabeedi II tüüp), kellel ainuüksi dieediga ei ole võimalik terapeutilist toimet saavutada ja kellel ei ole ketoneemia kalduvust. Noores eas ilmnenud diabeedi (tüüp I), samuti pankrease insulaarparaadi tugeva atroofia korral on nad vähemõjusad ja vastunäidustatud. Biguanüüdi derivaate

kasutatakse nende kõrvaltoimete tõttu harva, vaid siis, kui haige ei talu sulfonüülkarbamiidi derivaate

### 7.3. Valguainevahetust mõjustavad ained

Valgud on elusaine lahutamatuks struktuuralseks ja funktsionaalseks komponendiks Täiskasvanud terves organismis valitseb valkude sünteesi (anabolismi) ja lammutumise (katabolismi) vahel tasakaal, mis avaldub tasakaalulises lämmastikubilansis. Seejuures on valgud dünaamilises seisundis toimub pidev spetsiifiliste valkude süntees ja samaaegne lõhustumine. Anaboolset protsessid on ülekaalus kasvuperioodil, samuti intensivistuvad nad spetsiifiliste valkude vajaduse suurenemisel reparatiivsete jms protsesside korral (joon 7-3)



Joon. 7-3. Aminohapete osa valguainevahetuses.

Valkude biosüntees toimub rakusiseselt ribosoomidel, selles osalevad nukleiinhapped (DNA ja RNA). Valkude sünteesi lähteproduktideks on toiduga saadud või organismi valkude lõhustumisel vabanenud aminohapped Nad moodustavad ekstra- ja intratsellulaarse labiilse depoo, millest moodustuvad valgud ning teised organismi koostisosad (joon 7-3) Aminohapete süsinik-skelett kasutab organism ka süsivesikute ja lipiidide sünteesiks ning energiaallikana substraadina.

Pidevate anaboolsete ja kataboolsete protsesside tagajärjel uuenevad kehavalgud, kusjuures üksikute valkude uuenumiskiirus on erinev. Näiteks maksa, vereplasma, sooleseina ja kõhunäärme valgud uuenevad keskmiselt kümne päevaga, seevastu hemoglobiin, naha ja lihase valgud ligi saja päevaga,

plasmavalkudest fibrinogeen jt. hüübimisest osavõtvad valgud ½ kuni 4 päevaga, globuliinid 20 päevaga

Tavalistes tingimustes sünteesib ja lammutab inimorganism ööpäevas umbes 400 g valku

Anaboolsete ja kataboolsete protsesside tasakaal organismis allub peamiselt hormonaalsele regulatsioonile. Ta on mõjustatav väljast sisseviidavate hormoonide või nende analoogidega. Vastavalt mõjustamise suunale võib eristada põhimõtteliselt kaht rühma valguainevahetust mõjustavaid aineid: anaboolse ja kataboolse toimega ained.

Neist on praktiline rakenduslik tähtsus vaid anaboolse toimega ainetel. Kataboolne toime esineb peamiselt mittesoovitava kõrvaltoimena mõningatel hormoonidel (vt kilpnäärme hormoonid 7.1.1, glükokortikosteroidid 9.2.1).

Anaboolse toimega on ained, mis põhjustavad positiivse lämmastikubilansi (soodustavad lämmastiku reteneerimist organismis). Samal ajal kutsuvad nad esile naatriumi-, kaaliumi- ja klooriioonide, vee, sulfaatide ja fosfaatide peetuse organismis, kõiki neid ioone kasutab organism valgu sünteesiks. Paranevad regeneratiivsed protsessid, suureneb lihaste ja siseelundite (maks, süda, neerude) mass.

Anaboolset toimet avaldavad mitmesugused ained: hüpofüüsi somatotroopne hormoon, meessuguhormoonid, sünteetilised anaboolsed steroidid jt. nukleiinhapete sünteesi mõjustavad ühendid (kaaliumorotaat, inosiid, kaltsiumglütserofosfaat, arseenipreparaadid). Nendest on kõige suurem rakenduslik tähtsus meessuguhormoonidel (androgeenidel) ja anaboolsetel steroididel.

### 7.3.1. Hormoonid

#### Hüpofüüsi hormoonid

**Somatropiin** e. somatotropiin (*Somatropinum* s. *Somatotropinum*), inimese hüpofüüsi eessagara somatotroopne hormoon.

Inimese somatotroopne hormoon on ühe ahelaga peptiidhormoon molekulmassiga 21 000, ta koosneb 191 aminohappe jäägist. Somatotropiin on liigspetsiifiline hormoon ja toimib ainult sama liiki indiviididel. Loomade hüpofüüsist saadud somatotropiin inimesel märkimisväärselt anaboolset toimet ei avalda. Inimese somatotropiini saadakse geenitehnoloogiliselt *Escherichia coli* bakterite kultuuridest, selline on preparaat *Humatrope*®.

**Farmakokineetika.** Somatotroopne hormoon laguneb seedetraktis ega imendu enteralse manustamise korral. Preparaati manustatakse lihasesse või naha alla üks kord päevas.

**Farmakodünaamika.** Füsioloogiliselt reguleerib somatotroopne hormoon teiste hormoonide (insuliin, türoksiin) manusel areneva organismi kasvu ja toimib anaboolselt. Hüpofüsaarse käabuskasvu korral suurenevad somatotroopse hormooni toimele kehamass ja -pikkus. Paraneb ka mineraaliainevahetus.

Somatotroopse hormooni toimemehhanism ei ole veel lõplikult selge. Somatotropiin toimib nii otseselt kui ka maksas tekkivate kasvufaktorite – somatomediinide kaudu. Otsese toimega soodustab ta rasvkoos lipoluusi ja sellega vahendab rasvkudet; soodustab glükogeneesi ja takistab glukoosi tungumist rakkudesse, tekitades hüperglükeemiat.

Somatomediinid soodustavad kõhr-, luu-, ja lihaskoe kasvu – kondrotsüütides paraneb anorgaanilise sulfaadi omastamine, noorukitel aktiveerub epifüsaarkõhre kasv ja luude kasv pikkusesse. Somatomediin C soodustab valgusünteesi kõikides keharrakkudes. Tal on ka luuhaegne insuluintaoline toime. Somatomediinid on efektiivsed vaid kilpnäärme, neerupealiste ja sugunäärmete normaalse hormooniproduktiooni korral.

Terapeutiline kasutamine. Somatotropiini rakendatakse peamiselt hüpofüsaarse kaabuskasvu raviks. Ravi on efektiivne niikaua, kui epifüsaarplaadid ei ole veel sulgunud.

## Androgeensed hormoonid

**Testosteroonpropionaat** (*Testosteroni propionas*), **testosteroonenantaat** (*Testosteroni enantas*) on testosterooni prolungeeritud toimega parenteraalselt manustatavad preparaadid.

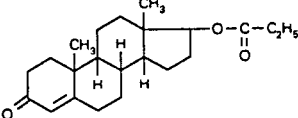
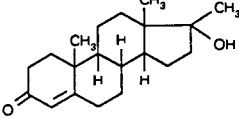
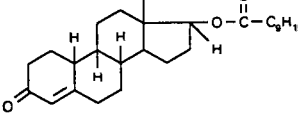
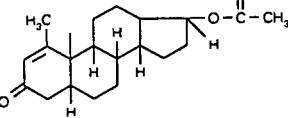
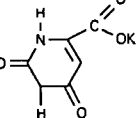
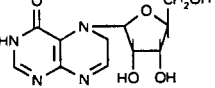
**Metüültestosteroon** (*Methyltestosteronum*) on sunteetiline enteriaalselt manustatav androgeenne hormoonpreparaat (tabel 7-7).

Meessuguhormoonid e. androgeensed hormoonid moodustuvad munandite interstitsiaalsetes (Leydigi) rakkudes, peale selle tekib neid ka neerupealise koores ja ovaariumis. Testiste peamiseks hormoonideks on testosteroon ja  $\Delta^4$ -androsteron-3,17-dioon, uriinis eritub androgeense toimega metaboliit androsteron.

Farmakokineetika. Testosteroon lammutub maksa esmase passaaži käigus ja on suu kaudu manustamisel väheaktiivne. Parenteraalse manustamise korral (lihasesse) imenduvad testosterooni preparaadid hästi ja täielikult. Testosteroonpropionaadi ühekordse annuse toime püsib ööpäeva piires, testenaadi oma aga 2-3 nädalat. Metüültestosteroon imendub hästi ka enteriaalse manustamise korral ega lammutu seedetraktis. Veelgi paremini imendub ta suu limaskestalt. Testosteroon lammutub maksas. Metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

Farmakodünaamika. Androgeensed hormoonid toimivad meessuguelundite arengusse ning funktsiooni ja mõjustavad meeste sekundaarsete sugutunnuste – karvakasvu, lihaskonna, hääl- jt arengut. Samaaegselt avaldavad nad ka anaboolset toimet. Nad stimuleerivad valkude sünteesi ja ladestumist. See toime ilmneb eriti lihastes. Füsioloogiliselt selline toime ongi isaste isendite arenenuma muskulatuuri põhjuseks. Seoses suurenenud valkude sünteesiga organismis toimub lämmastiku-, anorgaanilise fosfori, naatriumi- ja kaaliumipeetus ning organismi lämmastikubilans muutub positiivseks. Suureneb lihaste glükogeneeni-

## Anaboolse toimega ained

Nimetus	Struktuurvalem
Testosteroon-propionaat	
Metüül-testosteroon	
Nandroloondekanoaat	
Metenoolaatsetaat	
Kaaliumorotaat	
Inosiid	

kreatiiniinfosfaadi- ja ATP-sisaldus. Anaboolne efekt on tingitud hormoonide toimest transkriptsioonimehhanismi, mille tõttu intensivistub valgu suntees

Naistel põhjustavad androgeensed hormoonid hüpofüüsi gonadotroopse hormooni produktsiooni pärssimise ja sellega follikulaaraparaadi funktsiooni nõrgenemise, samuti piimanäärme sekretsiooni vähenemise või lakkamise. Androgeenide toimed arenevad naistel virilismi nähud.

Terapeutiline kasutamine. Androgeenseid hormone kasutatakse peamiselt meeste sugulise alaarengu substitutsiooniteraapias, samuti meeste sugu-funktsiooni funktsionaalsete häirete, oligospermia, meeste klimakteeriliste

vaevuste jms. ravis. Samuti on testosterooni preparaadid kasutusel prostata hupertroofia ravikompleksis.

Androgeenseid hormone kasutatakse ka naistel klimakteeriliste vaevuste vähendamiseks või nn. farmakoloogiliseks kastratsiooniks rinnanäärme või suguelundite pahaloomuliste kasvajate ravis

Androgeensete hormoonide anaboolset toimet kasutatakse suhteliselt harva, seda takistab nende tugev spetsiifiline androgeenne toime.

## Antiandrogeenid

Tsüprosteroon (*Cyprosteronium*) on progesterooni derivaat, flutamiid (*Flutamidum*) ei oma steroidstruktuuri.

Antiandrogeenid konkureerivad androgeenidega retseptoritel ja kõrvaldavad nende toime. Anaboolne toime neil puudub. Nad pärsivad sugutungi ja spermatogeneesi Tsüprosteroonil on peale selle väljendunud gestageenne toime Spermatogeneesi taastub 4 .6 kuu vältel pärast kasutamise lõpetamist.

Antiandrogeene kasutatakse peamiselt meeste suurenenud seksuaalsuse ja seksuaalhalvete, aga ka prostata kartsinoomi ravis, samuti poistel varajase puberteedi korral.

### 7.3.2. Anaboolsed steroidid

Androgeensetest hormoonidest lähtudes on sünteesitud rida preparaate, mille androgeenne toime on vähem, anaboolne aga rohkem väljendunud.

Nandrolondekanoaat (*Nandroloni decanoas*), metandriool e. metüül-androstendiool (*Methandriolum s Methylandrostendiolum*), metenoloon (*Metenololum*), testolaktoon (*Testolactonum*) (tabel 7-7).

Farmakokineetika. Anaboolsed steroidid imenduvad hästi nii seedetraktist kui ka lihaskoest. Kestvama toime saamiseks eelistatakse depoopreparaate (nandrolondekanoaati), mille toime kestab pärast ühekordset lihasesse manustamist 1 ..3 nädalat. Preparaadid lammutuvad organismis.

Farmakodünaamika. Anaboolsed steroidid toimivad analoogiliselt testosteroonile androgeenselt ja anaboolselt, kuid erinevalt testosterooniga on nende anaboolne aktiivsus tunduvalt (ligi 100 korda) tugevam. Seetõttu terapeutiliste annuste tarvitamisel androgeenne toime tavaliselt ei avaldu

Anaboolsete steroidide toimel lammastikueritus väheneb, samuti retineeruvad organismis kaalium, fosfor ja väävel. Nad soodustavad kaltsiumi ladestumist luudesse ja intensivistavad valgu sünteesi. Seetõttu suureneb anaboolsete steroidide kasutamisel võõrliha mass ja jõudlus, paranevad siseelundite, eriti müokardi, maksa ja neerude troofilised protsessid ning nende elundite mass suureneb. Kehakaal suureneb eeskätt lihasmassi suurenemise arvel. Kasvaval organismil kiireneb luude pikkuskasv. Anaboolse toime soodustab regeneratiivseid protsesse, kiireneb luumurdude ja haavade paranemine.

Retseptoriga ühinenud anaboolsed steroidid tungivad rakutuuma, aktiveerivad RNA-polümeraasi (RNA-nukleotüüdi transferaasi), mille tulemusena

suureneb iRNA ja rRNA biosüntees ja intensivistub transkriptsioon. Anaboolsed steroidid mõjustavad ka valkude biosünteesi: posttranskriptsiooni ja translatsioonistaadiumi, ribosoomide funktsioneerimist, aminohapete transpordisüsteemi

Olulist osa anaboolsete hormoonide toimes etendab ensüümide aktiivsuse mõjustamine – apoensüümi sünteesi induktsioon. Seda on tõestatud türosiini aminotransferaasi, trüptofaani 2,3-dioksügenaasi jaalaniini aminotransferaasi puhul. Nad toimivad ka süsivesikute ainevahetusesse, aktiveerides glükoneogeneesi, soodustavad glükogeemi ladestumist maksa ja alandavad vere suhkrusisaldust.

Toksilisus. Anaboolsed steroidid on suhteliselt vähe toksilised. Kõrvalnähud on tingitud peamiselt nende androgeensest hormonaalsest aktiivsusest. Hormonaalse toimega pärsivad nad hüpofüüsi gonadotroopse hormooni sekretsiooni ja sellega vähendavad endogeensete suguhormoonide produktsiooni.

Selle mehhanismiga võivad nad alandada meeste sugufunktsiooni, naistel aga põhjustavad vilislisi ja menstruaatsioonihäireid.

Kestev anaboolsete steroidide kasutamine võib põhjustada lüüsi kaltsiumi ladestumist luudes ja luude kasvu pidurdumist. Naatriumi retentsioon organismis võib mõjuda ebasoodsalt neerupuudulikkuse korral. Anaboolsete hormoonide kasutamise vastunäidustuseks on neerude äge haigestumine, äge ja krooniline prostatit, prostatahvähk, samuti rasedus ja imetamisperiood.

Terapeutiline kasutamine. Anaboolseid steroide kasutatakse ainevahetushäiretest või teistest põhjustest tingitud organismi kurnatuse ja nõrkuse korral, rekonvalesentsiperioodil pärast raskeid traumasid, operatsioone, nakkushaigusi jt. suurenenud valgukaoga kulgenud seisundeid.

Anaboolsed steroidid on näidustatud kardioloogias kroonilise koronaarpuudulikkuse korral, müokardiinfarkti, müokardiidi, reumaatilise pankardiidi jms. paranemisperioodil. Samuti kasutatakse neid mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi, kroonilise, suurenenud valgukaoga kulgeva neerupuudulikkuse ravis.

Neid preparaate kasutatakse ka osteoporoosi, halvasti paranevate luumurdude ja haavade paranemise soodustamiseks ning kombinatsioonis glükokortikosteroididega viimaste kataboolse toime neutraliseerimiseks. Pediaatrias on anaboolsed steroidid kasutusel kasvupeetuse ja toitumishäirete korral. Neid kasutatakse ka sportlastel koos vastava treeninguga lihase massi ja -jõudluse suurendamiseks (doping!)

Vaatamata preparaatide suhteliselt väikesele toksilisusele tuleb neid kasutada ainult kindla näidustusega ja pideva arstliku kontrolli tingimustes.

### 7.3.3. Mittesteroidsed anaboolse toimega ained

Inosiid e. riboksiin (*Inosidum s. Riboxinum*) on puriini nukleosiid, kaalium-orotaat (*Kalii orotas*), uratsiilkarboonhappe kaaliumisool, hüpoksantiini ribosiid (tabel 7-7)

Farmakodünaamika. Oroothappesest lähtudes toimub uridiinnukleotiidide biosüntees, viimased kuuluvad valkude sünteesi teostavate RNA-de koostisse

Mõlemad preparaadid avaldavad anaboolset toimet ja stimuleerivad organismis ainevahetusprotsesse, eriti valkude biosünteesi. Selline toime avaldub eeskätt müokardis.

Terapeutiline kasutamine. Neid preparaate kasutatakse peamiselt müokardiinfarkti, müokardidüstroofia ja kroonilise koronaarpuudulikkuse ravikompleksis. Kaaliumorotaati soovitatakse rakendada ka agedast või kroonilisest intoksikatsioonist tingitud hepatüdi ravis. Toime on nõrk ja ebakindel.

## **7.4. Lipiidiainevahetust mõjustavad ained**

Kuigi organismis leidub ja osaleb ainevahetuses rohkesti mitmesugustesse keemilistesse rühmadesse kuuluvaid lipide, on neist farmakoteraapia seisukohalt suurema tähtsusega kaks rühma: triatsüülgütseriidid (glütserüültriakarboksulaadid) e. neutraalarvad ja steroididest kolesterool e. kolesteriin.

Triglütseriidiainevahetuse häire avaldub põhiliselt lügses rasva ladestumises nahaaluses koes ja siseelundites (rasvtõvena) või rasvvaarastusena. Kolesterooli ja teiste lipiidide ainevahetuse patoloogia avaldub hüperlipideemias ja kolesterooli ladestumises veresoonte seintes (ateroskleroosina) kõigi sellest tulenevate nähtudega.

### **7.4.1. Triatsüülgütseriidiainevahetust mõjustavad ained**

Rasvtõve patogeneesis on peale rasvade ja energiavahetuse tsentraalse regulatsiooni häire tähtis eeskätt organismi poolt tarvitatava ja kulutatava energia düsproportsioon. Seetõttu ongi tänapäeval rasvtõve ravis kasutusel energia juurdevoolu (toidu kalorsuse) piiramine, organismi energeetiliste kulutuste suurendamine ja lipolüüsi aktiveerimine.

Farmakoloogilistest vahenditest aitavad energia juurdevoolu vähendada söögisu pärssivad e. anoreksiigense toimega ained (vt 6.3.1). Organismi energeetiliste kulutuste suurendamiseks on tarvitusel peamiselt ravikehahulkade ja füüsiline koormus, farmakoloogilistest ainetest aitavad seda teha ka põhiainevahetust kiirendavad ained. Lipolüüsi kiirendamiseks kasutatakse aineid, mis suurendavad cAMP hulka, kas aktiveerides adenülaadi tsüklaasi või inhibeerides 3',5'-tsüklonukleotiidi diesteraasi. Neid aineid on põhjalikumalt käsitletud teistes peatükkides. cAMP käivitab rakkude lipolüüsi, mille tulemusena suureneb veres rasvhapete hulk ja kiireneb rasvade katabolism. Peale selle aktiveeruvad rakkudes ka glükolüüs ja oksüdatiivsed protsessid ning suureneb termogenees.

Nendel anetel on aga tugevalt väljendunud spetsifilised toimed, mistõttu nende kasutamine lipolüüsi suurendamiseks on vägagi piiratud. Erandiks on adenohüpofüüsi somatotroopne hormoon.

Somatotroopne hormoon on liigispetsiifiline, s.t. kasvu soodustavalt ja anaboolset toimib inimeses vaid inimese somatotropiin (vt 7.3.1). Inimese somatotropiini saadakse peamiselt mikroobidele siirdatud inimese vastava geeni

abil. Inimese somatotropiini kasutatakse ainult endokrinoloogias hüpofüsaarse kääbuskasvu ravis. Lipolüüsi soodustamiseks inimesel kõlbab aga ka tapaloomade hüpofüüsidist saadud somatotropiin. Selliseks preparaadiks on adiposiin (*Adiposinum*) Parenteraalsel manustamisel aktiveerib see adenulaadi tsüklaasi stimulatsiooni kaudu lipolüüsi, avaldamata olulisi kõrvaltoimeid Seda preparaati on kasutatud konstitutsionaalse rasvumise korral koos anoreksigeensete ainetega ja kalorivaese dieediga

#### 7.4.2. Hüperlipideemiavastased ained

Sia rühma kuuluvad ained, mis normaliseerivad vere patoloogiliselt suurenenud lipiidisisaldust Neid aineid kasutatakse peamiselt ateroskleroosi ravis ja profülaktikas, nende toime on suunatud eeskätt kolesterooliainevahetuse normaliseerimisele Sellepärast nimetatakse neid aineid ka antisklerootilisteks või ka antihüperkolesteroleemilisteks aineteks

Atereskleroosi korral nad küll normaliseerivad vere kolesteroolisisaldust, kuid ei mõjusta olulisel määral veresoonte *t intima*'s kulgevaid protsesse. Seega on nimetus „antisklerootilised ained“ kasutatav vaid reservatsiooniga Mõningaks erandiks on püridinoolkarbamaat, millel antihüperlipideemiline toime on nõrk.

Vereplasmas ringlevad lipiidid (neutraalrasvad, fosfolipiidid, kolesterool, kolesterooli estrid ja vabad rasvhapped) seotuna apolipoproteiinidega (A, B, C, E), moodustades lipoproteine. Plasma elektrofooresil jagunevad lipoproteiinid fraktsioonidesse:

- kulomikronid,
- pre- $\beta$ -lipoproteiinid (VLDL – *very-low-density-lipoproteins*),
- vahepealse tihedusega lipoproteiinid (IDL – *intermediate-density-lipoproteins*)
- $\beta$ -lipoproteiinid (LDL – *low-density-lipoproteins*),
- $\alpha$ -lipoproteiinid (HDL – *high-density-lipoproteins*).

Lipiidide sisaldus nendes fraktsioonides on erinev (tabel 7-8).

Tabel 7-8

Lipiidide sisaldus lipoproteiini fraktsioonides

Lipoproteiin	Neutraalrasvad %	Vaba kolesterool ja kolesterooli estrid %	Fosfolipiidid %	Proteiin %
Kulomikronid	84	7	7	2
VLDL	50	24	18	8
LDL	11	46	22	21
HDL	8	20	22	50

Hüperlipoproteineemiat jagatakse, olenevalt prevaleerivatest lipiididest viide põhitüüpi:

- I - hüperkülomikroneemia (rohkenenud külomikronid),
- II<sub>a</sub> - hüper-β-lipoproteineemia (rohkenenud LDL),
- II<sub>b</sub> - hüper-β- ja hüperpre-β-lipoproteineemia (rohkenenud LDL ja VLDL),
- III - hüperkolesteroleemia ja hüpertriglütserideemia (rohkenenud IDL ja külomikronid),
- IV - hüperpre-β-lipoproteineemia (rohkenenud VLDL),
- V - hüperpre-β-lipoproteineemia ja hüperkülomikroneemia (rohkenenud VLDL ja külomikronid).

Kolesterool on VLDL triatsüülgütseriidi fraktsioonis. Ateroskleroosi patogeneesi seisukohalt on eriti olulised hüperlipemia II<sub>a</sub>, II<sub>b</sub>, III ja IV tuup, kusjuures viimase puhul ei ole vere kolesteroolisisaldus oluliselt kõrgenenud

Erinevad hüperlipemia vormid on üksikute preparaatide suhtes mõnevõrra erineva tundlikkusega, kuid seda on raske võtta antihüperlipemiliste ainete klassifikatsiooni aluseks. Toimemehhanismi alusel jagatakse antihüperlipemilised ained nelja rühma: kolesterooli imendumist pärssivad; kolesterooli biosünteesi pärssivad; lipiidide metabolismi ja eritumist kiirendavad ja antisklerootilise toimega ained.

### Kolesterooli imendumist pärssivad ained

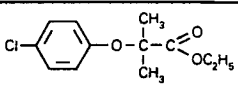
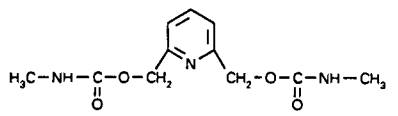
Kolestüramiin (*Colestyraminum s. Cholestyraminum*), kolestipool (*Colestipolum*) on sunteetilised anioonvahendajad vaigud

Polüsponiin (*Polysponinum*), jaapani dioskorea (*Dioscorea nipponica Makino*) juurtest ja juurikatest valmistatud kuvekstrakt, tribusponiin (*Tribusponinum*) taime *Tribulus terrestris L.* ürdist valmistatud preparaat. Sisaldavad vesilahustuvaid steroidse struktuuriga saponine (tabel 7-9)

Farmakokineetika. Suu kaudu manustatuna seedetraktist olulisel määral ei imendu ja erituvad kiiresti soole kaudu, toimides seal

Tabel 7-9

### Antihüperlipideemilised ained

Nimetus	Struktuurivalem
Klofiibraat	
Puridinool-karbamaat	

Farmakodünaamika. Steroidsed saponiinid, arvatavasti konkureerivalt, blokeerivad sooleseinas neid transpordimehhanisme, mis osalevad eksogeense kolesterooli ja ka sapphapete imendumisel. Kolestüramiin moodustab sooles sapphapetega kompleksühendi, mis eritub väljaheitega. Kuivõrd kolesterooli imendumine toimub sapphapete osavõtul, väheneb ka kolesterooli imendumine. Sapphapete tagasiimendumise vahenemine suurendab sapphapete sunteesi maksas, milleks organism kasutab endogeenset kolesterooli.

Selle tulemusena suureneb sapieritus ja veres väheneb  $\beta$ -lipoproteiidi- ning suureneb fosfolipiidsisaldus. Selline toime saabub alles preparaate mõnenädalase kasutamise järel.

Toksilisus. Preparaadid on uldiselt hästi talutavad. Ioonvahendajad põhjustavad kõhukinnisust ja häirivad rasvade imendumist, võib tekkida ka rasvlahustuvate vitamiinide vaegus. Saponiinid võivad põhjustada ülemiste hingamisteede katarre ja duspeptilisi nähte.

Terapeutiline kasutamine. Kolesterooli imendumist takistavaid aineid (kolestüramiini 12...16 g ja saponine 0,2 g ööpäevas) kasutatakse huperlipemia II, tuubi ja ateroskleroosi mitmesuguste vormide – üldise, tserebraalse, koronaarse – profulaktikas ja ravis.

Kullaldase terapeutilise efekti saamiseks tuleb neid aineid manustada pikema aja (kuude) vältel. Kuivõrd nad toimivad eeskätt ainult vere kolesteroolisisaldusele ja vahendavad hüperkolesteroleemiat, aga kolesterooli ladestumist veresoonte *t. intima*'sse oluliselt ei mõjuta, on nende antiaterosklerootiline efektiivsus väike.

## Kolesterooli biosünteesi pärssivad ained

Klofibraat (*Clofibratum*), etofibraat (*Etofibratum*), besafibraat (*Bezafibratum*), fenofibraat (*Fenofibratum*) on fenoksüisopropüülhappe derivaadid, gemfibrosiil (*Gemfibrozilum*) on mõnevõrra teistsuguse struktuuriga ühend.

Lovastatiin (*Lovastatinum*) on mikroorganismidest *Aspergillus terrestris* saadav toimeaine.

Farmakokineetika. Need ained imenduvad seedetraktist kiiresti, kuid alluvad esmase maksapassaaži toimele. Juba enne üldvereringesse jõudmist muutuvad nad vabadeks hapeteks, mis ongi tegelikult toime kandjad. Metaboliidid erituvad neerude kaudu glükuroniididena ja soole kaudu. Klofibraadi poolväärtusaeg on 12 tundi, lovastatiinil 1–2 tundi.

Farmakodünaamika. Organismis tekkinud aktiivsed metaboliidid vähendavad veres triglütseriidide ja kolesterooli sisaldust. Toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Klofibraat ja ta analoogid aktiveerivad lipoproteiini lipaasi (diatsüülglütserooli lipaasi), mille toimel muudetakse VLDL IDL-iks, LDL-iks. Seega väheneb vere triglütseriidsisaldus (30–50% võrra). Lovastatiinil ei ole see toime väljendunud.

Toimet kolesteroolisisaldusele seostatakse rakkude võime suurendamisega omastada kolesterooli. Need ained pärssivad hüdroksümetüülglutarüül-koensüüm

A reduktaasi (HMG-CoA reduktaas), mis on kolesterooli biosünteesi võtmeensuum Ensüümi pidurdamise tõttu väheneb kolesterooli suntees ja sisaldus rakkudes. See omakorda suurendab tagasisidemehhanismi kaudu raku LDL retseptorite hulka. Rohkenenud retseptorite toimel seotakse veres rohkem kolesterooli ja seal väheneb LDL ja uldkolesterooli sisaldus (klofibraadi ja analoogide toimel ~10%, lovastatiini toimel 20-40% võrra). Samas suureneb veres HDL sisaldus. Antihüperlipemilise toime kõrval vähendab klofibraat vere hüübimisvõimet, suurendades vere fibrinolüütilist aktiivsust ja potentsierib antikoagulantide toimet. Uhtlasi vähendab ta trombotsüütide agregatsiooni. Kõigi nende toimete abil parandab klofibraat tsirkulatsiooni skleroseerunud veresoontes. Teised sama rühma ühendid toimivad analoogiliselt, ainult tugevamalt.

**Toksilisus.** Preparaadid on uldiselt hästi talutavad, üksikjuhtudel võivad tekitada düspeptilisi nähte. On kirjeldatud lihassündroomi (vöötlhaste jäikus ja nõrkus, müalgia jt.) teket, mille aluseks on lihaskonna kreatiini fosfokinaasi aktiveerumine. Kolesterooli ja sapphapete suurenenud sisaldus sapis võib suurendada sapikivide tekke ohtu. Maksa- ja neeruhaguste, diabeedi korral, raseduse ajal, samuti kombinatsioonis antikoagulantidega tuleb nende preparaatide kasutamisel olla ettevaatlik.

**Terapeutiline kasutamine.** Klofibraat ja lovastatin on näidustatud kõikide hüperlipemiaga kulgevate ateroskleroosivormide raviks ja profülaktikas, eriti III ja IV tüüpi hüperlipemia korral. Ravi kestab pikka aega mitmekuuliste korduvate kuuridena.

Nagu teisi hüperlipemilise toimega aineid kasutatakse neid preparaate vaid kompleksis teiste ateroskleroosivastaste ravivõtete ja nad toimivad vaid sümptomaatiliselt, ateroskleroosi ei kõrvalda.

## Lipiidide metabolismi ja eritumist kiirendavad ained

Lipiidide metabolismi mõjustavad paljud erisuguse toimemehhanismiga ja päritoluga ained: nikotiinhape, (dekstro)türoksin, hepariin, insuliin, küllastamata rasvhapped, vitamiinid E, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> jt

**Nikotiinhape** (*Acidum nicotinicum*) ja selle analoogid

**Farmakokineetika.** Nikotiinhape imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult. Maksas konjugeeritakse nikotiinhape glütseriiniga nikotinuurhappeks, mis eritub uriiniga. Poolväärtusaeg on 1-5 tundi.

**Farmakodünaamika.** Nikotiinhape vähendab annusest sõltuvalt vereplasma vabade rasvhapete, triglütseriidide ja kolesteroolisisaldust. Tavaliselt avaldub toime kolesteroolisisaldusse alles pärast triglütseriidide taseme alanemist. Toime põhineb arvatavasti lipoluüsi pidurdamisel triglütserüdi lipaasi inhibeerimise tõttu. Väheneb ka VLDL süntees maksas ja LDL moodustumine. Aktiveerub lipoproteiini lipaas. Toime saamiseks on vaja küllaltki suuri annuseid (3-6 g päevas), kusjuures annust saab suurendada vaid järkjärgult.

**Toksilisus.** Nikotiinhape laiendab veresooni, tekitab õhetus, arteriaalse rõhu

alanemine, nahasügelus. Need nähud kaovad ravimi korduval kasutamisel Pikaajalisel kasutamisel võib nikotiinhape kahjustada maksafunktsiooni, väheneb ka glukoositaluvus. Nikotiinhape võib süvendada hüperurikeemiat.

**Terapeutiline kasutamine.** Nikotiinhapet kasutatakse loetletud kõrvaltoimete tõttu vaid raskete lipiidiainevahetushäirete ravis: enamiku hüperlipoproteineemiate, eriti V tüübi korral.

**Dekstrotüroksiin (*Dextrothyroxinum*)** on kilpnäärmehormooni türoksiini D-isomeer (vt 7 1.1)

**Farmakodünaamika.** Dekstrotüroksiin on kilpnäärmehormoonist tunduvalt nõrgema toimega. Esikohal on vere kolesteroolisisalduse vähendav toime, mis on hormooni omast vaid kumme korda nõrgem, teised hormonaalsed toimed on aga veelgi nõrgemad (kuni 40 korda). See võimaldab kasutada dekstrotüroksiini valikulisemalt lipiidiainevahetuse mõjustamiseks.

Dekstrotüroksiin kiirendab LDL lammutamist ja soodustab kolesterooli oksüdeerimist sapphapeteks. Toime areneb aeglaselt ja selle maksimum saabub mitmenädalase manustamise järel.

**Toksilisus.** Dekstrotüroksiini kõrvaltoimed põhinevad kilpnäärmehormoonidele omastel toimetel: tekivad hüpertüreooosi nähud.

**Terapeutiline kasutamine.** Kõrvaltoimete ohu tõttu kasutatakse dekstrotüroksiini vaid erandjuhtudel.

**Hepariin (*Heparinum*)** (vt 8 2.2).

**Farmakodünaamika.** Peale otsese toime vere hüübismehhanismidesse aktiveerib hepariin selginemiskfaktorit, mistõttu vereplasma selgineb alimenteraarsest hüperlipoemiast. Hepariin aktiveerib lipoproteiini lipaasi, mis katalüüsib triglütseriidide hüdrolyüsi kilomikronites ja VLDL-s. Heparini toimel väheneb ka vere kolesteroolisisaldus, selle toime mehhanism on ebaselge. Analoogilist toimet avaldavad ka teised hepariinitaolised ained: dekstraansulfaat, sulfateeritud pektiin, saponiinid, tanniin, algiinhape jt. heparinoidid.

**Terapeutiline kasutamine.** Heparini kasutatakse hüperlipoproteineemia I ja IV, harvem II, III ja V tüübi ravis (tabel 7-10).

Tabel 7-10

### Antihüperkolesteroleemiliste ainete valik

Hüperlipoproteineemia tüüp	Valikravim
I	Erilist ravi ei vaja.
II <sub>a</sub>	Kolestüramiin, dekstrotüroksiin
II <sub>b</sub>	Nikotiinhape, klofibraat
III	Klofibraat, dekstrotüroksiin, nikotiinhape
IV	Klofibraat, nikotiinhape
V	Nikotiinhape, klofibraat, hepariin

## Skleroosivastase toimega ained

Eespool kirjeldatud preparaadid, vähendades ühel või teisel viisil vere suurenenud lipiidisisaldust, kõrvaldavad sellega ühe ateroskleroosi faktori Veresoonte juba väljakujunenud ateroskleroosilise muutusi nad aga oluliselt ei mõjosta Seega on nad mõjusad peamiselt ateroskleroosi profülaktikas ja kui protsessi edasist arenemist takistavad vahendid. Sklerootilise veresoone seinas kulgevaid protsesse otseselt mõjustavaid ja sellega ateroskleroosi ravivaid aineid on seni vähe. Olulisem nendest on puridinoolkarbamaat (tabel 7-9).

**Puridinoolkarbamaat e. parmidiin** (*Pyridinolcarbamatum s Parmidinum*). On tuntud ka nimetuse all anginiin (*Anginin*) ja prodektiin (*Prodectin*).

**Farmakokineetika.** Preparaat imendub hästi seedetraktist, inaktiveeritakse maksas.

**Farmakodünaamika.** Puridinoolkarbamaat avaldab vaid nõrka hüpolipeemilist toimet, kuid ta takistab kolesterooli ladestumist veresoonte *t. intima*'s ja toimib seega antisklerootiliselt Eksperimendis kaitseb veresoonte *t. intima*'t väga paljude ateroskleroosi soodustavate ainete (bradükiniini, kolesterooli, nikotiini, adrenaliini, serotoniini, angiotensini, atsetoäädikhappe, beetaoksuvõihappe jt.) kahjustava toime eest

Kaasuva toimena vähendab puridinoolkarbamaat trombotsüütide agregatsiooni, parandab kudedes mikrotsirkulatsiooni, vähendab veresoonte endoteeli põletikku ja turset. Kõigi nende toimete tulemusena paraneb verevarustus skleroseerunud veresoontega elundites muokardis, ajus

Parmidiini toimemehhanism ei ole selge Seda seostatakse preparaadi anti-bradükiniinse aktiivsusega, aga ilmselt on toime komplekssem.

**Toksilisus.** Puridinoolkarbamaadi talutus on üldiselt hea Üksikuhtudel võib põhjustada allergilisi reaktsioone, iiveldust, peavalu, uimasust Need nähud mööduvad tavaliselt annuse vähendamisel.

**Terapeutiline kasutamine.** Puridinoolkarbamaadi terapeutiline efektiivsus on nõrk ja ebakindel. Teda on kasutatud koronaar-, aju- ja perifeersete veresoonte ateroskleroosi ravis, samuti skleroseerunud veresoonte põletikkude (*thromboangitis obliterans* jt.) või ka osteoartroosi, reuma, reumatoidartriidi jms. raviks kui põletikuvastast vahendit

## 7.5. Vee- ja elektrolüüdiainevahetust mõjustavad ained

Terve inimese organism sisaldab ligi 60% vett (45 .50 l), mis jaotub kolme ruumi vahel: põhilise osa (35 l) moodustab rakusisene vesi, 10 .13 l paikneb rakkudevahelises ruumis ja 3,5...4 l vereringesüsteemis Kõigi nende ruumide vahel toimub pidev vee ja elektrolüütide vahetus, eriti kiire on see vere ja interstitsiaalruumi vahel kapillaaride suure uldpinna tõttu vahetub 1...1,5 min jooksul kogu plasma vesi ja elektrolüütide hulk. Põhiliseks regulaatoriks veeainevahetuses on teiste elektrolüütide hulgas naatrium Vee- ja elektrolüüdiainevahetuse

regulatsiooni põhiprotsessi eesmärgiks on naatriumiooni kontsentratsiooni säilitamine rakuvälises ruumis (140 mEqv/l). Rakuvälise ruumi vedeliku hulk nii normis kui ka tursete korral sõltub organismis oleva naatriumi ja sellega seotud anioonide hulgast. Turse esinemisel on alati tegemist naatriumi retentsiooniga ning vee kogunemine rakuvälisesse ruumi on tavaliselt sekundaarne protsess.

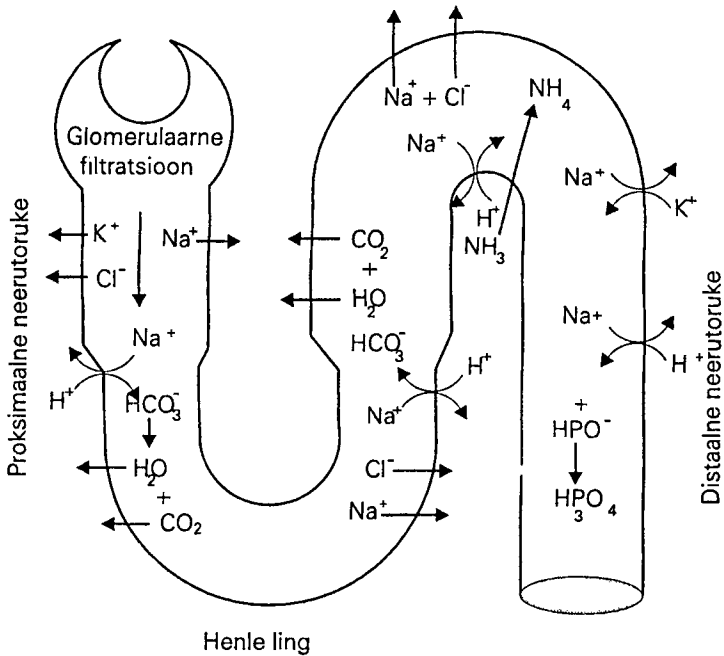
Vee- ja elektrolüüdiainevahetus allub neuroendokriinsele kontrollile (neerupealise koore hormoonid aldosteroon, desoksükortikosteroon ja hüpofüüsi tagasagara antidiureetiline hormoon e. vasopressiin, südame atriaalne natriureetiline faktor ANF jt.). Ained, mis mõjustavad vee ja elektrolüütide hulka organismis (diureetikumid, hormoonid), toimivad kas neisse regulatsioonimehhanismidesse või vahetult nefronis toimuvatesse protsessidesse. filtratsiooni, reabsorptsiooni ja sekretsiooni.

Filtratsioon sõltub vererõhust neerukapillaarides ja lakkab täielikult keskmise arteriaalse rõhu langemisel 40 mmHg-ni. Filtratsioon on passiivne protsess ega allu oluliselt diureetikumide toimele. Ööpäevas filtreerub 150...200 liitrit (110..125 ml/min) isotoonilist esmasuriini, milles on ligi 1,2 kg naatriumi, samuti teisi elektrolüüte, kusiainet, aminohappeid, glükoosi, orgaanilisi happeid jt. ainevahetuse lõpp-produkte. Plasmamahu 3 l korral läbib veri neerusid ligi 60 korda ööpäevas. Ainetega, mis soodustavad neerude verevarustust, saab esmasuriini ööpäevast hulka suurendada vaid vähesel määral.

Uriini moodustumise põhiprotsess on reabsorptsioon, millega kindlustatakse vee ja elektrolüütide tasakaal organismis (joon. 7-4). Esmasuriinust reabsorbeerub 99%. Sekundaarse uriini ööpäevane hulk moodustab ainult 1,5 l (sisaldab 5.. 6 g naatriumi). Elektrolüütide reabsorptsioon on aktiivne protsess, see toimub vastu kontsentratsioonigradiendi ja tagatakse ATP-lt saadava energiaga, mis vabaneb ATPaaside toimel ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPaas,  $\text{HCO}^-$ -ATPaas). Selles protsessis osalevad ka teised ensüümid. Naatriumi reabsorptsioon koos anioonidega toimub naatriumi vahetusega vesinik-, osalt ka kaaliumioonide vastu. Vee reabsorptsioon on põhiliselt passiivne protsess, mis toimub vastavalt elektrolüütide tagasimendumisest tingitud osmootse rõhu muutustele.

Paralleelselt filtratsiooniga ja reabsorptsiooniga toimub nefronis ka ekskretsioon. Nii viiakse välja ainevahetuse lõpp-produktid ja paljud ravimid (penitsilliin, sulfonüülamiidid jt.) või nende metaboliidid.

Aineid, mis reguleerivad vee- ja elektrolüüdiainevahetust, võib jagada vee ja elektrolüütide organismist väljumist soodustavateks aineteks (diureetikumid, higieritust soodustavad ained) ning vee ja elektrolüütide väljaviimist takistavateks aineteks (antidiureetiline hormoon, neerupealise koore hormoonid). Need ained mõjustavad mitte ainult vee ja elektrolüütide hulka organismis, vaid suurel määral ka puhversüsteeme ja happe-leelise tasakaalu.



Joon. 7-4 Elektrolüüdivahetus neerukanalikeses

### 7.5.1. Uriini teket soodustavad ained e. diureetikumid

Diureetikumid on uriini kogust suurendavad ained. Kui diureesi suurenemine toimub elektrolüütide suurenenud erituse arvel, nimetatakse neid aineid salureetikumideks (e. diureetikumid kitsamas mõttes).

Diureetikumid ei ravi neerude haigestumisi, ei paranda neerufunktsiooni ega kõrvalda neerupuudulikkust. Enamik diureetikume võib hoopis vähendada glomerulaarfiltratsiooni ja lämmastikueritumist, süvendades sellega neerupuudulikkust.

Diureetikumid on oma põhitoomelt tursevastased vahendid. Diureetikumid soodustavad mitmesuguste mehhanismide kaudu elektrolüütide eritumist organismist ja vähendavad sel teel rakuvälist (interstitsiaalset) veekogust kuivõrd tursete tekkepõhjused, s.t. naatriumi eritumise takistus ja interstitsiaalse vee koguse suurenemine, võivad olla mitmesugused, võib turseid ravida ka põhihaigusevastaste ravimitega. Südame kroonilisest nõrkusest tingitud tursete korral on diureetikumide kõrval näidustatud südameglükosiidid; kui turseid põhjustab hupoproteineemia, siis on neid võimalik kõrvaldada plasmavalkude

kontsentratsiooni korrigeerimisega, neeurpealiste koore puudulikkusest tingitud turseid saab ravida kortikosteroididega jne

Diureetikumid jagunevad toimemehhanismilt: osmootsed diureetikumid, happeid moodustavad diureetikumid, neerutuubulite ensüümsüsteemide inhibitorid, kaalumisäästvad diureetikumid, kudede hüdrofiilsust vähendavad ained ja eeterlikud õlid. Nendest on praegusel ajal suurem tahtsus vaid ensüümsüsteemide inhibitoritel tiasiididel ja lingudiureetikumidel ning kaalumisäästvatel diureetikumidel (tabel 7-11). Teiste tahtsus on rohkem ajalooline.

## Osmootsed diureetikumid

Mannitool (*Mannitolium*), puhas kusiaine (*Urea pura*), kaaliumatsetaat (*Kalium acetat*).

Farmakokineetika. Mannitooli kasutatakse 10..20% lahusena ja kusianet 30% lahusena veeni süstimiseks. Nad erituvad esmasuriini, kust nad tagasi ei resorbeeru. Mannitool ja kusiaine erituvad normaalse arteriaalse rõhu ja neerufunktsiooni korral muutumatult neerude kaudu 10-14 tunni jooksul. Senikaua kestab ka nende diureetiline toime.

Kaaliumatsetaati kasutatakse enteraalset lahusena, mis sisaldab 33...35% kaaliumi. Imendudes verre, läheb kaaliumi katioon üle esmasuriini ja sekreteerub ka kanalikeste distaalses osas. Manustatud kaalium elimineerub täielikult 2-3 tunni jooksul, mõjustamata (tervete neerude korral) organismi kaaliumisisaldust.

Farmakodünaamika. Esmasuriini filtreerunud diureetikum tagasi ei imendu, vaid kanalikeste distaalses osas toimub veel nende täiendav sekretsioon. Organism püüab kiiresti vabaneda osmootset tasakaalu häirivast aineist. Uriini suurenenud osmootne rõhk takistab vee tagasimendumist, mistõttu diurees suureneb. Elektrolüütide eritumine oluliselt ei muutu. Veekadu on küllalt suur ja võib tekkida eksikoosi oht. Osmootsete diureetikumide hüpertooniliste lahuste manustamine põhjustab vereplasma osmootse rõhu olulise tõusu, mis tingib rakuvälise vee ja naatriumi liikumise verre ja koos diureetikumidega neerude kaudu esmasuriini. Seega on osmootsetel diureetikumidel tugev kudesid dehüdreeriv toime. Kuna kusiaine läbib halvasti hematoentsefaal- ja silmabarjääri, alandab ta koljusisest ja silma siserõhku. Osmootsed diureetikumid stimuleerivad mõnel määral antidiureetilise hormooni produktsiooni, kuigi see ei avalda toimet.

Terapeutiline kasutamine. Kaaliumatsetaati kasutatakse enteraalset peamiselt vereringehäiretest tingitud tursete korral 5-10 g päevas. Samuti võib teda kasutada organismi kaaliumidefitsiidi vähendamiseks hüpokaleemia korral.

Mannitooli ja kusianet kasutatakse aku- või kopsuturse kõrvaldamiseks ja profülaktikaks. Neid kasutatakse ka silma siserõhu alandamiseks ägeda glaukoomihoo korral. Üldiste tursete puhul on osmootsete diureetikumide toime väheefektivne. Mannitooli kasutatakse ekstrakorporaalse vereringe korral neerude isheemia vältimiseks, samuti mõnede mürkide (barbituraatide) eliminatsiooni kiirendamiseks. Osmootsed diureetikumid on neerukahjustuste korral vastunäidustatud.

## Happed moodustavad diureetikumid

Ammooniumkloriid (*Ammonii chloridum*).

Farmakokineetika. Ammooniumkloriid imendub soolest kiiresti ja täielikult. Imendunud ammooniumkloriidi dissotsieerumisel vabanenud ammoniaak seotakse maksas põhiliselt kusiaineks, imendunud klooriioonid elimineeritakse neerude kaudu põhiliselt naatriumisoolana.

Farmakodünaamika. Diureetiline toime põhineb organismis vabaneval klooriioonil, mis eritudes uriiniga võtab kaasa naatriumi, see omakorda viib organismist välja suurema hulga vett.

Ammooniumkloriidi natriureetiline toime on lühiaegne ja komplitseerub selle tõttu, et organism püüab vastukaaluks diureetikumi tugevale atsidootilisele toimele säilitada ja taastada leelisreservi. Naatriumile tuleb kloori iooni sidumisel appi rakusisene kaalium ja neerukanalikestes ka vesimikuiioon ning ammoniaak (joon 7-4). Ammooniumkloriidist vabanenud aniooni neutraliseerimiseks kasutab organism naatriumi ainult esimeste annuste manustamisel (esimesel päeval), korduval kasutamisel suureneb kaalium- ja ammooniumkloriidi eliminatsioon, kusjuures väheneb diureetiline toime ja naatriumi eliminatsioon võib väheneda alla normi. Ammooniumkloriidi sage ja kestav kasutamine põhjustab atsidoosi ja hüpokaleemiat. Neerupuudulikkuse korral tekib atsidoos kiiresti.

Terapeutiline kasutamine. Ammooniumkloriidi kasutatakse lühemate kuuridena (2-3 päeva) sudamepuudulikkusest tingitud tursete korral ja sageli koos hüpokloreemiat põhjustavate diureetikumidega. Neeru- ja maksakahjustuse korral on vastunäidustatud. Ammooniumkloriidil on ka rögalahustav toime ning ta leiab kasutamist bronhiidi ja kopsupõletiku korral kas puhtal kujul või mikstuuride koostises.

## Neerutuubulite ensüümisüsteemide inhibiitorid

Esmasuriini filtreerunud naatrium imendub uriini edasise formeerumise kaigus tagasi. Kuivõrd naatrium on osmootselt aktiivne, imendub koos temaga tagasi ka vesi. Naatriumi tagasimendumine on aktiivne protsess ja toimub mitmete ensüümisüsteemide ja transpordimehhanismide kaasabil (joon. 7-5)

Proksimaalses torukeses on oluline ensüüm karboanhüdraas, mille toimel vabanenud  $H^+$  vahetavad välja uriinis oleva  $Na^+$ . Tulemusena imendub tagasi kuni 60% naatriumist ja veest. Henle lingus imendub tagasi ligi 30% naatriumist ja ainult 10% veest. Sellest suureneb interstitsiumis osmootne rõhk.  $Na^+$  tagasimendumises osaleb  $Na^+/K^+$ -pump ja  $Na^+/K^+/2Cl^-$  kotranspordisüsteem. Distaalse torukese proksimaalosas ja kogujatorukeses imendub tagasi 8% naatriumist ja 10...20% veest. Selles protsessis osaleb  $Na^+/Cl^-$  kotranspordisüsteem. Torukeste distaalses osas reguleerib naatriumi tagasimendumist ka hormoon aldosteroon. Siin toimub ka  $Na^+$  vahetus  $K^+$  vastu

## Diureetikumide toimemehhanism

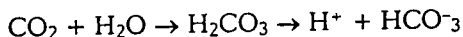
Diureetikumi rühm	Toime	
	koht	mehhanism
Karboanhüdraasi inhibiitorid	Proksimaalne tuubul	Karboanhüdraasi inhibeerimine
Tiasiidid	Distaalse tuubuli algosa	Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> transpordi mehhanismi inhibeerimine
Lingudiureetikumid	Henle ling	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /2Cl <sup>-</sup> transpordimehhanismi inhibeerimine
Aldosterooni antagonistid	Distaalse tuubuli lõpuosa kogujatoruke	Aldosteroonireseptorite blokaad

Nende ensüümisüsteemide inhibeerimine takistab naatriumi (ja vee) tagasiimendumist ja suurendab diureesi. Kuivõrd esmasuriinist imendub tagasi praktiliselt 99%, siis tagasiimendumise vähendamine juba 1% ulatuses kahekordistab diureesi.

Atsetasoolamiid e diakarb (*Acetazolamidum s Diacarbum*) (tabel 7-12).

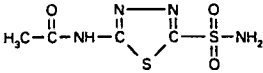
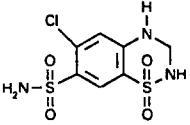
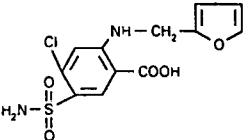
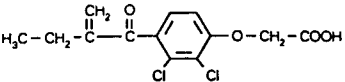
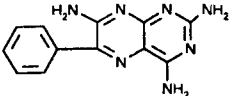
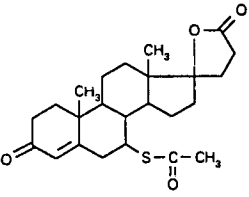
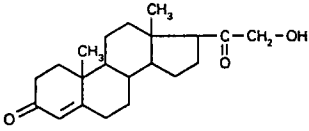
**Farmakokineetika.** Atsetasoolamiid imendub kõigi manustamisviiside korral täielikult. Enteraalsel kasutamisel saabub kõrgeim kontsentratsioon plasmas 1,5..2 tunni pärast Atsetasoolamiid jaotub organismis ühtlaselt, läbides ka hematoentsefaalbarjääri. Eritub osaliselt lammutatuna neerude kaudu 12...16 tunni jooksul.

**Farmakodünaamika.** Atsetasoolamiid pärsib karboanhüdraasi aktiivsust neerukanalikestes. Karboanhüdraas katalüüsib reaktsiooni (joon 7-5)



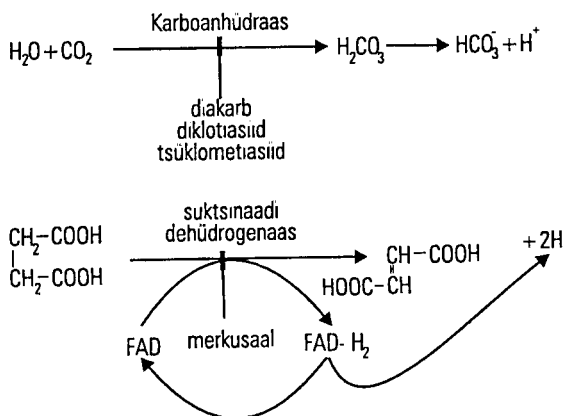
Proksimaalse tuubuli epiteelis tekkinud H<sup>+</sup> läheb üle urini ja vahetab välja Na<sup>+</sup>, mis imendub tagasi. Ensüümi inhibeerimine vähendab H<sup>+</sup> ja HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> vabanemist ega lase naatriumi- (ja kaaliumiioonidel) piisavalt esmasuriinist tagasi imenduda. Reabsorbeerumata naatrium ja kaalium väljuvad karbonaatidena ja fosfaatidena neerude kaudu isosmootse veekogusega, mille tagajärjel suureneb diurees. Atsetasoolamiid, kutsudes esile vesinikkarbonaatse (NaHCO<sub>3</sub>) diureesi, muudab uriini reaktsiooni leeliseseks ning põhjustab korduval kasutamisel veres hüperkloreemilise atsidoosi. Tema diureetiline toime püsib ainult seni, kuni veres on küllaldaselt päsmakeste filtraati üleminevaid HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> anioone. Atsetasoolamiidi põhjustatud atsidoos möödub ja vere ja interstitsiaalkoe HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sisaldus normaliseerub 18..24 tunni möödumisel. Seega on maksimaalse diureetilise efekti

## Vee- ja elektrolüüdiainevahetust mõjustavad ained

Nimetus	Struktuurvalem
Atsetasoolamiid	 <chem>CC(=O)NC1=NC=NC(S1)=S(=O)(=O)N</chem>
Hidroklorotiasiid	 <chem>NC1=NC(=C(C=C1)C(=O)N)S(=O)(=O)N2C=CC(Cl)=C2</chem>
Furosemiid	 <chem>CC1=CC=C(O1)NC2=CC(Cl)=C(C(=O)O)S2(=O)=O</chem>
Etakrüühape	 <chem>CCOC(=O)C1=CC(Cl)=C(C(=O)O)C1=O</chem>
Triamteren	 <chem>NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N</chem>
Spirolaktoon	 <chem>CC(=O)SC12CCC3C(C1)C(=O)CC4(C)CC5(C)CC(=O)O5C32</chem>
Desoksükortikosteron	 <chem>CC(=O)OCC12CCC3C(C1)C(=O)CC4(C)CC(=O)O32</chem>

saavutamiseks otstarbekas manustada atsetasoolamiidi üks kord päevas või harvem. Atsidoosi korral manustatakse veeni NaHCO<sub>3</sub> lahust.

Atsetasoolamiid pörsib ka silma ripskeha ja arahnoidea karboanhudraasi, mille



Joon. 7-5 Karboanhüdraasi ja suktsinaadi dehüdrogenaasi poolt katalüüsitud reaktsioonid (vesinikuioonide ja hydrokarbonaadiioonide vabastamine).

tõttu vähendab silma- ja ajuvedeliku hulka, alandades silma siserõhku ja koljusisest rõhku

Atsetasoolamid, soodustades aju CO<sub>2</sub>-sisalduse suurenemist, toimib ka krambivastaselt kõikide langetõve vormide korral

Terapeutiline kasutamine. Atsetasoolamidi kasutatakse südamepuudulikkusest tingitud tursete korral. Kasutatakse ka epilepsia ravikompleksis ning glaukoomi ravis. Efektive on ta hüpertooniatõve ravikompleksis, eriti hüpertooniliste peavalude korral

Hüdroklorotiasiid e. diklotiasiid (*Hydrochlorothiazidum* s. *Dichlothiazidum*), trikloormetasiid (*Trichlormethazidum*) on bensotiadiasiinid, klopamiid (*Clopamidum*), kloortalidoon (*Chlortalidonum*) on tiasiidide analoogid (tabel 7-12).

Farmakokineetika. Tiasiidid imenduvad soolest hästi, maksas nad biotransformatsioonile oluliselt ei allu. Erituvad peamiselt muutumatul kujul glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse sekretsiooni teel proksimaalses tuubulis, kusjuures kõrgeim kontsentratsioon moodustub neerukanalikeste epiteelrakkudes. Osa tiasiidide eritub sapiga soolde, kust nad imenduvad uuesti ja väljuvad neerude kaudu. Toime saavutab maksimumi 2-3 tunni pärast ja kestab 8-12 tundi

Farmakodünaamika. Tiasiidid, blokeerides Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> kotranspordimehhanismi distaalse tuubuli algas, suurendavad peamiselt naatrium- ja klooriooni ekvivalentsete hulkade, vahemal määral vesinikkarbonaatide ja kaaliumi ning magneesiumi eritumist. Kaltsiumi ja fosfaadi eritumist nad aga vähendavad. Glomerulaarfiltratsioon tiasiidide toimel väheneb. Pikaajalisel manustamisel

tiasiidide diureetiline toime nõrgeneb reniini ja aldosterooni erituse adaptiivse suurenemise tõttu.

Furosemiid (*Furosemidum*), bumetaniid (*Bumetanidum*), etakrüünhape (*Acidum etacrynicum*) jt. kuuluvad nn. lingudiureetikumide rühma.

Farmakokineetika. Suu kaudu manustamisel imendub furosemiid kiiresti, aga mittetäielikult. Ta biosaadavus on 60%. Metaboliseerub vaid vähesel määral ja eritub peamiselt muutumatult filtratsiooniga ja tubulaarse ekskretsiooniga proksimaalsesse tuubulisse. Ta poolväärtusaeg on ligi 1 tund

Farmakodünaamika. Lingudiureetikumide toime on suhteliselt lühiaegne, aga tugev, ületades teiste diureetikumide toime. Suureneb naatriumi, kloriidi ja vee eritus. Suureneb ka kaaliumi ja magneesiumi, samuti kaltsiumi eritus. Erinevalt teistest diureetikumidest ei vähenda lingudiureetikumid glomerulaarfiltratsiooni.

Furosemiidi toime aluseks on  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  transpordimehhanismi blokaad Henle lingu ülenevas jämedas osas. Etakrüünhappe toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Oluliseks peetakse siin membraani ATPaaside SH-rühmade blokaadi proksimaalses tuubulis, Henle lingu ülenevas osas ja distaalse tuubuli algosas

Toksilisus. Tiasiidid ja lingudiureetikumid on üldiselt hästi talutavad. Põhilised ja ohtlikumad kõrvaltoimed tulenevad nende põhitomest. Üledoseerimisel võib tekkida eksikoos, eriti lingudiureetikumide toimel. Suureneb vere viskoossus ja südametegevuse häired. Kui preparaate kasutatakse üle viie päeva, tuleb kasutada kaaliumirikast dieeti või manustada kaaliumisooli (kaaliumkloriidi, kaaliumatsetaati). Endolümfis elektrolüüdisalduse muutus võib põhjustada kuulmisnõrkust. Et vältida kõrvaltoimeid ja toksilisust, ei ole otstarbekas rakendada neid diureetikume sagedamini kui kord päevas.

Tiasiidid avaldavad diureetilise toime kõrval ka väljendunud hüpotensiivset toimet. Selle toime mehhanism ei ole lõplikult selge, kuid see ei ole seotud otseselt diureetilise toimega

Terapeutiline kasutamine. Tiasiidide kasutatakse südame- ja neerupuudulikkusest tingitud tursete, samuti rasedustoksikooside korral dehüdreerivaks raviks. Tiasiidide kasutatakse ka hüpertooniatõve ravis, kus neil on lisaks diureetilisele veel veresooni laiendav ja hüpotensiivne toime. Lingudiureetikume kasutatakse peale nende näidustuste ka kopsu- ja ajuturse ravis (veeni süstituna)

## Kaaliumisäästvad diureetikumid

Kõigil eespoolkäsitletud diureetikumidel on ühine see, et peale naatriumi- ja kloriidierituse nad suurendavad ka kaaliumieritust. Kaaliumieritust mitte-suurendavad e. kaaliumisäästvad diureetikumid toimivad antagonistlikult aldosteroonile või teiste mehhanismide abil. Nende diureetiline toime on teiste diureetikumide omast nõrgem, sest nad toimivad distaalse tuubuli lõpuosas ja

kogujatorukeses. Selles nefroniosas on aga naatriumi tagasiimendumine peaaegu lõpetatud.

Aldosteroon on neerupealiste koore mineralotroopne hormoon (mineraalkortikosteroid). Ta osaleb vee- ja elektrolüüdiainevahetuses, soodustab naatriumioonide ja vee reabsorptsiooni neerukanalikestes ning kaaliumi ekskretsiooni. Aldosteroon ületab desoksükortikosterooni mineraalkortikoidse aktiivsuse 25 korda ja hüdrokortisooni oma 300 korda. Seisundite korral, kus aldosterooni tekib liigselt (neerupealiste kasvajak) või on pärsitud aldosterooni inaktiivatsioon maksas (tsirroos, paismaks), tekib naatriumi ja vee peetus, arenevad tursed, tõuseb arteriaalne rõhk. Neid seisundeid võib ravida aldosterooni antagonistidega.

Spirolaktoon (*Spirolactonum*) on sünteetiline steroid, mis sarnaneb struktuurilt aldosteroonile

Farmakokineetika. Spirolaktoon imendub seedetraktist hästi ja kiiresti. Ta metaboliseerub maksas kiiresti. Üks metaboliitidest – kanrenoon – toimib samuti. Metaboliidid erituvad neerude kaudu

Farmakodünaamika. Spirolaktooni toime areneb 2-3 päeva jooksul. Diureetiline toime on tagasihoidlikum kui neerude ensüümisüsteeme blokeerivatel ainetel. Toimemehhanismilt on spirolaktoon aldosterooni konkureeriv antagonist distaalsete tuubulite lõpuosas ja kogujatorukeses. Ta takistab aldosterooni seondumist tsütoplasmaatilise retseptoriga, mistõttu aldosteroon ei saa tungida rakutuuma ja soodustada aldosterooni indutseeritud proteiini (AIP) vabanemist. AIP avab rakumembraanis naatriumkanalid ja soodustab naatriumi tagasiimendumist. Toime tulemusena suureneb naatriumi eritus ja kaaliumi tagasiimendumine (tabel 7-13).

Toksilisus. Hiliseks kõrvalnähuks on hüperkaleemia, eriti neerupuudulikkusega haigel. Võivad tekkida seedetrakti ärritusnähud, eksanteemid, hormonaalsed nähud. Meestel günekomastia ja potentsihäired, naistel amenorröa, häälemuutus. Spirolaktoon on vastunäidustatud ägeda nefriidi, neerupuudulikkuse ja vere jääklämmastiku hulga suurenemise korral.

Terapeutiline kasutamine. Spirolaktooni kasutatakse maksatsirroosist, südamepuudulikkusest, nefroosist, peamiselt hüperaldosterooneemiast tingitud tursete korral. Samuti võib ta osutada kasulikuks hüpertooniatõve dehüdreerivas ravis, kuigi ta enda hüpoteensivne toime on ebapüsiv. Spirolaktooni kombineeritakse edukalt tiasiidide, furosemiidi või etakrüünhappega. Spirolaktoon on eriti näidustatud hüpokaleemia korral ja selle vältimiseks glükosiidravi ajal.

Amiloriid (*Amiloridum*), triamtereen (*Triamterenum*).

Farmakokineetika. Need ained imenduvad seedetraktist kiiresti, kuid mittetäielikult. Amiloriiidi bioaadavus on 15...30%. Diureetiline toime saavutab 3...4 tunni pärast maksimumi. Amiloriid olulisel määral ei metaboliseeru, triamtereen muudetakse aga samuti toimivateks metaboliitideks hüdroksütriamtereeniks ja selle väävelhappestriks. Poolväärtusaeg on amiloriidil 18...20, triamtereenil 4.. 6 tundi. Mõlemad ained erituvad neerude kaudu.

## Diureetikumide toime võrdlus

Diureetikum	Ekskretsioon					Uriini pH	Võimalikud kõrvaltoimed
	H <sub>2</sub> O	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		
Osmootsed diureetikumid	++++	++	+	++	+	6,5	-
Ammooniumkloriid	++	+	++	+	±	6,0	Hüpokaleemia, atsidoos
Atsetasoolamiid	++	++	+++	±	+++	8,2	Atsidoos (metaboolne)
Hüdroklorotiasiid	+++	+++	++	+++	++	7,4	Hüpokaleemia, jääklammastiku hulga suurenemine
Furosemiid	++++	+++	++	+++	±	6,0	Hüpokaleemia, hüponatreemia, dehüdratsioon
Spironolaktoon	++	++	-	++	±	6,0	Hüperkaleemia
Teofülliin	+	+	+	++	±	6,5	-

Farmakodünaamika. Amiloriid ja triamtereen ei ole aldosterooni antagonistid. Nad blokeerivad distaalse tuubuli lõpuosas ja kogujatorukestes naatriumikanaleid. Oletatakse, et peale selle blokeerivad nad ka naatriumi prootonite vahetusmehhanismi. Suureneb naatriumi ja vee eritus, kaaliumeritus oluliselt ei muutu (tabel 7-13). Diureetiline toime on, võrreldes tiasiididega, nõrgem.

Kõrvaltoimed ja kasutamishäidustused on neil ainetel samad mis spironolaktoonil. Sageli kombineeritakse neid kaaliumisaastvaid diureetikume tiasiididega, vältimaks hüpokaleemia teket.

### Kudede hüdrofiilsust vähendavad ained

Selle rühma moodustavad peamiselt dimetuülksantiimid, kuna tri- ja tetrametuülksantiimid (kofeiin, metüülkofeiin) avaldavad ainult nõrka diureetilist toimet.

Teofülliin (*Theophyllum*), aminofülliin e eufülliin (*Aminophyllum s. Euphyllum*), teobromiin (*Theobrominum*). Ksantiini derivaadid imenduvad nii enteraalse kui parenteraalse manustamise korral. Suurem osa imendunud preparaatidest lammutub organismis.

Farmakodünaamika. Nõrk diureetiline toime avaldub nii ekstrarenaalse kui ka renalse mehhanismi kaudu. Ksantiini derivaadid vähendavad valkude pundumist ja nende veesidumisvõimet, suurendavad vaba vee hulka veres ning tekitavad hüdreemiat. Suureneb ringleva vere juurdevool südamesse ning seetõttu väheneb reflektorselt antidiureetilise hormooni sekretsioon. Dimetuülksantiimid suurendavad neerudes vere voolu. Neerusäsi parem läbivoolutus vähendab interstiitsiumis osmootset rõhku, mistõttu väheneb vee tagasiimendumine ja suureneb diurees. Dimetuülksantiimide toksilisus on väike, kuid ka diureetiline toime ebakindel.

Terapeutiline kasutamine. Dimetuülksantiine kasutatakse peamiselt kardiaalsete ödeemide korral. Neid manustatakse tihti koos südameaktiivsete glükosiididega. Neerukahjustusest tingitud tursete korral on nende diureetiline toime nõrk.

### Eeterlikud õlid

Kadakamari (*Fructus Juniperi*), leesikaleht (*Folium Uvae ursi*), põldosja ürt (*Herba Equiseti*). Eeterlike õlide diureesi tekitava toime mehhanism ei ole lahendatud. Katseliselt on tõestatud kadakamarja ja leesikalehe diureetiline toime. Neid drooge kasutatakse kas teena või keedisena. Mitmete droogide (põldosi, kaseleht, pohlalehed j.) uriini moodustumist soodustav toime põhineb kaalumi- ja saponiinisisaldusel. Tee diureetiline toime sõltub osaliselt ka joodud veest. Leesikalehtedes olev glükosiid arbutiin hüdrolüüsib urüüsi hüdrokinooni, millel on mikroobivastane toime.

Taimsed diureetikumid turseid ei vähenda (va põldosjaürt). Neid kasutatakse peamiselt kuseteede põletikkude ja neerukivivõve ravis kuseteede läbilõputamiseks.

## 7.5.2. Vee ja elektrolüütide väljaviimist takistavad ained

Uriini moodustumist pärsib hüpofüüsi tagasagara antidiureetiline hormoon e vasopressiin, mis sisaldub neurohüpofüüsi preparaatides

**Pituitriin** (*Pituitrinum*), vasopressiini ja oksütotsiini sisaldav hüpofüüsi tagasagara ekstrakt; **lüpressiin** (*Lypressinum*), sigade hüpofüüsiist saadav lüsiinvasopressiin; **desmopressiin** (*Desmopressinum*), vasopressiini desaminoderivaat

**Farmakokineetika.** Vasopressiin on üheksast aminohappest koosnev peptiidhormoon. Enteraalsel kasutamisel lammutub ta seedetraktis, seepärast manustatakse seda kas naha alla või lüpressiini ja desmopressiini nina limaskestale. On ka lihasesse süstitavaid depoopreparaate. Imendunud vasopressiin lammutub peptidaaside toimel kiiresti, poolväärtusaeg on kümme minutit. Seetõttu süstitud pituitriini toime püsib vaid kümnekond minutit, nina limaskestalt toimuva aeglasema imendumise tõttu on toime kestvam. mõni tund

**Farmakodünaamika.** Antidiureetilise hormooni produktsiooni reguleerib hüpotalamuse osmoreseptoritelt lähtuv impulsatsioon. Vere elektrolüütide hulga suurenemise ja osmootse rõhu tõusu korral antidiureetilise hormooni sekretsioon suureneb, hormooni toimel soodustub vee reabsorptsioon neerukanalikestes, ka vee hulk organismis suureneb

Vasopressiin muudab nefroni kogujatorukeste epiteeli vett läbilaskvamaks. Seega pääseb vesi hüperosmootsesse interstitsiumi, uriini kogus väheneb ja uriin kontsentreerub. *Diabetes insipidus*'e korral väheneb polüuuria ja kaovad teised haigusnähud.

**Toksilisus.** Vasopressiin suuremates annustes ahendab veresooni ja tõstab silelihaselundite toonust, tõuseb arteriaalne rõhk, soole, sapi ja kusetee toonus. Soodustab ka vere hüübimisfaktor VIII produktsiooni. Pituitriinis sisalduv oksütotsiin põhjustab kõrvaltoimena silelihaselundite (veresoonekonna, emaka jt) spasme.

**Terapeutiline kasutamine.** Antidiureetilist hormooni sisaldavaid preparaate kasutatakse *Diabetes insipidus*'e korral asendusteraapiana, samuti lastel öise kusepidamatuse korral.

Diureesi pärssiv ja naatriumi retentsiooni soodustav toime on ka neerupealise koore mineralotroopsetel steroidhormoonidel. aldosteroonil ja desoksükortikosteroonil, neist aldosteroon oma sünteesi keerukuse ja kalliduse tõttu ei ole meditsiinipraktikas kasutamist leidnud. Kasutatakse desoksükortikosteroonatsetaati, harva mineraalkortikoidide sisaldavaid neerupealise hormoonpreparaate.

**Desoksükortoon e. desoksükortikosteroon** (*Desoxycortone s. Desoxycorticosteronum*) (tabel 7-12).

**Farmakokineetika.** Desoksükortooni kasutatakse 1.. 3 korda nädalas parenteraalselt. Lihasesse süstituna imendub aeglaselt. Imendunud desoksükortikosteroon lammutub maksas ja eritub neerude kaudu

**Farmakodünaamika.** Desoksükortoon avaldab aldosterooni omaga sarnast mineraalkortikoidset toimet, on aga viimasest nõrgem. Soodustab naatriumi ja vee reabsorptsiooni neerukanalikeste distaalses ja kogujatorukestes ning

kaaliumi- ja vesinikuioonide eritumist. Diurees väheneb, kudede hüdrofiilsus suureneb, suureneb interstitsiaalvedeliku ja vereplasma hulk, tõuseb arteriaalne rõhk, lihastoonus ja vastupidavus füüsilise koormusele. Desoksükortikosterooni glukokortikoidne aktiivsus on tühine.

Kestvama kasutamisel põhjustab desoksükortoon AKTH vabanemise pärssimise tõttu neerupealise koore atroofia.

Terapeutiline kasutamine. Desoksükortoon leiab põhiliselt kasutamist neerupealise koore puudulikkuse ja Addisoni tõve korral. Samuti rakendatakse teda neuroloogias muasteenia raviks

### 7.5.3. Kusihaape ja kuseteede konkrementide väljutamist soodustavad ained

Terve inimese veres on kusihaape kontsentratsioon 5..6,5 mg% (0,3.. 0,4 mmol/l) piires. Puriinainevahetuse häire (podagra) korral suureneb vere uraasisaldus 9-14 mg%-ni ja uraadid ladestuvad kristallidena sidekoes (liigestes, lihastes, neerudes). Tekivad põletikulised protsessid liigestes, moodustuvad neeruvaagna ja kuseteede konkrementid. Ägeda põletiku korral on kõige tõhusamad põletikuvastased ained kolhitsiin, mittesteroidsed ja steroidsed põletikuvastased ravimid. Spetsiifilist protsessi peetavalt toimivad kusihaape moodustumist pärssivad või selle ekskretsiooni soodustavad ained.

Allopurinool (*Allopurinolum*) on struktuurilt analoogiline hüpoksaantiiniga.

Farmakokineetika. Allopurinool imendub seedetraktist hästi. Organismis metaboliseerub allopurinool kiiresti (poolväärtusaeg ~40 min) samuti toimivaks metaboliidiks oksüpurinooliks, mille poolväärtusaeg on ligi 14 tundi.

Farmakodünaamika. Allopurinool ja oksüpurinool konkureerivad puriinidega ensüümi ksantüni oksüdaasi suhtes, mis osaleb kusihaape tekkes. Selle tulemusena väheneb kusihaape süntees ja kuhjuvad hüpoksaantiin ja ksantüin (urikostaatiline toime). Nende metaboliitide vesilahustuvus on hea ja nad erituvad neerude kaudu. Kusihaape hulk organismis väheneb ja lakkab tema ladestumine sidekoesse, aga väheneb ka puriinnukleotiidide süntees.

Probenetsiid (*Probenecidum*), sulfiinpüraasoon (*Sulfinpyrazonum*)

Farmakodünaamika. Probenetsiid ja sulfiinpüraasoon pärssivad kusihaape tagasiimendumist proksimaalsest neerutorukesest ja suurendavad sellega kusihaape eritumist uriinis (urikosuuriline toime). Väheneb vere kusihaape sisaldus ja selle ladestumine sidekoes, juba väljakujunenud podagraõlmed resorbeeruvad. Mõlemad ained blokeerivad aga ka happeliste ühendite aktiivset sekretsiooni distaalsetes torukeses, selle toimega võivad nad ravi algul, eriti väikeste annuste kasutamisel, provotseerida podagrahoogu.

Kuivõrd nende ainete toimel suureneb uraatide eritumine uriinis, suureneb omakorda uraativide tekke oht kuseteedes. Preparaatide kasutamisel on otstarbekas juua rohkelt leelistatud vett (boržommi, naatriumvesinikkarbonaadi-lahust).

Terapeutiline kasutamine. Preparaate kasutatakse esmase ja teisese podagra, hüperurateemia korral. Manustatuna rohke leelistatud veega on uhendid mõjusad neerukivitõve (uraatkivide) korral.

Kuseteede konkrementide korral sõltub terapeutiline mõju uriini pH-st ning tekkinud kivide koostisest. Leelise uriini korral sadestuvad välja fosfaatide ja karbonaatide kristallid, happelise uriini korral uraatide ja oksalaatide kristallid. Konkremeente võivad põhjustada ka ravimid (sulfonüülamiidid happelise uriini korral). Ravi käigus tuleb vastavalt muuta uriini pH-d kas happelises (boorhape, ammoniumkloriid) või leeliseses suunas (naatriumvesinikkarbonaadi lahus, mineraalveed).

Moodustunud konkrementide korral on oluline manustada ka spasmo-lüütikume.

#### 7.5.4. Kaltsiumi- ja fosforiainevahetust mõjustavad ained

Kesknärvisüsteemi, südame, vöotlihaste, silelihaste, skeleti ning vere hüübimissüsteemi normaalseks funktsioneerimiseks on vajalik kaltsiumi pusinivoo vereplasmas (10 .12 mg%). Täiskasvanud organism tarbib ööpäevas 10 mg/kg kaltsiumi, arenev lapse organism 4.. 5 korda rohkem. Kaltsium reguleerib rakumembraanide läbitavust naatriumi- ja kaaliumioonide suhtes. Kaltsiumi hulga suurenemine takistab sunaptiliste membraanide depolarisatsiooni naatriumioonide aeglasema rakku tungimise tõttu. Südametegevuses on kaltsiumioon kaaliumi antagonistiks. Kaltsiumi puudusel areneb iseloomulik haigus – tetaania, mis väljendub krampides, silelihastoonuse muutustes (spasmid), südametegevuse häiretes. Sellise seisundi raviks kasutatakse eelkõige kaltsiumipreparaate (kaltsiumkloriid, kaltsiumglükonaat jt.).

Kaltsiumi ja fosfori ainevahetust reguleerib kilpnäärme hormoon türeokaltsitonin (kaltsitonin), kõrvalkilpnäärme parathormoon ja vitamiin D e. kaltsiferool (tabel 7-14).

**Kaltsitonin (*Calcitoninum*), türeokaltsitonini preparaat.**

Türeokaltsitonin on 32 aminohappejaagist koosnev peptiidhormoon (molekulmass ligikaudu 3500), mida produtseerivad kilpnäärme erilised mitokondriirikad rakud. Ta lammutub kiiresti seedeensüümide toimel, kasutatakse intramuskulaarselt. Hormooni bioloogiline ulesanne on kaltsiumi ja fosfaatide hulga alandamine veres. Ta soodustab kaltsiumi ladestumist fosfaatidena luukoosse ja takistab kaltsiumi resorptsiooni, ühtlasi soodustab selle eritumist uriiniga. Selles on türeokaltsitonin parathormooni antagonist. Hüperkaltseemia põhjustab parathormooni suurenenud produktsiooni, hüperkaltseemia (ka alimentaarne) aga türeokaltsitonini produktsiooni.

Kaltsitonini kasutatakse raskekujulise hüperkaltseemia korral, *osteodystrophia deformans*'i (*M. Paget*), Sudecki sündroomi II ja III staadiumi, osteoporoosi raviks.

**Paratüriin e. paratüreoidiin (*Parathyrinum* s. *Parathyreoidinum*)** on kõrvalkilpnäärme hormooni (parathormooni) vesilahus. Selle peptiidhormooni

## Kaltsiumi- ja fosforiainevahetust mõjustavate ainete toime

Näitaja	Kaltsioniin	Paratüriin	Vitamiin D
Ca sisaldus veres	-	+	+
P sisaldus veres	-	-	+
Ca ladestumine luudes	+	-	-
P ladestumine luudes	+	-	-
Ca imendumine soolest	-	+	+
Ca eritumine uriinis	+	-	-
P eritumine uriinis	+	+	-
Vitamiin D teke neerudes	0	+	0

molekulmass on 9000, ta laguneb kiiresti seedemahlade toimel ning teda kasutatakse ainult parenteraalselt. Imendunud parathormoon lammutub organismis aeglaselt. Toime maksimum saabub 15.. 20 tunni pärast.

**Farmakodünaamika** Parathormoon soodustab kaltsiumi imendumist seedetraktist. Kaltsiuminivoo vähenemise korral mobiliseerib ta luudest kaltsiumi ja fosfori. Ta soodustab ka fosfaatide eritumist, takistades nende tagasiumendumist neerukanalikestes. Neerukoos ta soodustab kaltsiferooli moodustumist. Hormooni üleannustamise korral tekivad hüperparatüroidismi nähud: vere kaltsiumisisaldus suureneb 18..20 mg%-ni. Esialgu intensiivistub diurees kaltsiumi ja fosfaatide eritumise suurenemise tõttu, korduval kasutamisel tekib aga oliguuria ja anuuria kaltsiumi väljaladestumisest neerudes. Tekib luude dekalsineerumine, kaltsium ladestub lihaskoesse, veresoontesse, kopsukoosse.

Paratüroidiini toimeühikuks on väikseim annus, mis suurendab koeral veres kaltsiumikontsentratsiooni 30% võrra.

Terapeutiliselt rakendatakse paratüroidiini (harva) koos kaltsiumiga ägeda tetaania raviks, samuti asendusteraapiana kõrvalkilpnäärme kahjustuse järgselt. Sama toimet saadakse ka vitamiin D preparaatidega.

**Ergokaltsiferool** (*Ergocalciferolum*), kolekaltsiferool (*Colecalciferolum*), dihüdrotahhüsterool (*Dihydrotachysterolum*) vitamiin D<sub>1</sub> preparaadid Vitamiin D on rasvlahustuv, teda on rikkalikult kalade ja loomade maksas, võis, munakollases jm, tavaliselt koos vitamiin A-ga. Inimese ja loomade nahas olev provitamiin 7-dehüdrokolesterool muutub ultraviolettkiirguse toimel D<sub>3</sub>-vitamiiniks e. kolekaltsiferooliks. Pärmis ja teistes seentes tekib D<sub>2</sub>-vitamiin e. ergokaltsiferool.

Vitamiin D imendub nii enteraalse kui parenteraalse manustamise korral, organismis salvestub maksas ja paljudes teistes kudedes, kus püsib kaua Eritub aeglaselt ja muutumatuna.

Farmakodunaamika. Päevast vajadust katvad vitamiin D hulgad (400 ..600 TÜ) ei avalda nähtavat farmakoloogilist toimet. Vitamiin D osaleb kaltsiumi- ja fosforiainevahetuse regulatsioonis. Ta soodustab kaltsiumi imendumist seedetraktist, suurendades tema kontsentratsiooni ekstratsellulaarruumis. Kui aga vere kaltsiumisisaldus ületab taluvuse läve, siis ei takista ta kaltsiumi eritumist neerude kaudu. Vitamiin D soodustab luustumiseks vajaliku kaltsiumfosfaadi tekkimist ja selle ladestumist kasvavas luus. Vitamiin D on koensüümina ensüümisüsteemides, mis osalevad fosforiühendite tekkes ja kõhre luustumises Vitamiin D puudumine või vähesus põhjustab väikelastel rahhiiti ja täiskasvanul luude pehmenemist – osteomalaatsiat, seepärast nimetataksegi vitamiin D-d antirahhitiliseks vitamiiniks.

Vitamiin D üleannustamisel (60 000 150 000 TU) ilmneb ohtlikke mürgistusnähte veres suureneb kaltsiumi- ja fosforisisaldus, kaltsium ladestub veresoonte seintes, neerudes jt. kudedes, tekib luude hõrenemine, väsimus, seedehaired, jääklämmastiku hulga suurenemine veres

Terapeutiline kasutamine. Vitamiin D on näidustatud rahhiidi, osteomalaatsia, osteoporoosi, artropaatia, tetaania, juuste väljalangemise ja haavade, samuti allergianähtudega kulgevate nahahaiguste raviks. Vitamiin D üleannustamine (üle 2000.. 5000 TU päevas) on ohtlik ja kahjulik (tabel 7-14).

## 8. VERD MÕJUSTAVAD AINED

### 8.1. Vereloomet mõjustavad ained

Vere rakkelementide eluiga on lühike, erutrotsüütidel 110–120 päeva, leuko- ja trombotsüütidel mõni päev. Nende arvu säilitamiseks füsioloogilisel tasemel toimub luuudis pidev vererakkude regeneratsioon.

Vereloomet nii nagu teisedki regeneratiivsed protsessid, moodustab biokeemiliste reaktsioonide ahela, mille keskseks lülks on nukleinhapete süntees. Vereloomet mõjustavad ained kas soodustavad nukleinhapete sünteesi ning sellega stimuleerivad vererakkude loomet ja teisi regeneratiivseid protsesse või pärssivad nukleinhapete teket ja blokeerivad rakkude paljunemismehhanismi. Vastavalt toime lokalisatsioonile ja suunale eristatakse kolme ainerühma: 1) punaste vereliblede teket soodustavad ained, 2) valgete vereliblede teket soodustavad ained ja 3) vereloomet pärssivad ained.

Vereloomet pärssivad ained toimivad mittespetsiifiliselt, pärssides kõikide rakkude paljunemist. Neid aineid on käsitletud pahaloomuliste kasvujate vastaste ainete peatükis.

#### 8.1.1. Erütropoeesi soodustavad ained

Erütropoeesi stimuleerivad ained on tõhusad ainult aneemia kindla tüübi korral. Erütropoeesi häirete kliiniline klassifikatsioon on küllaltki komplitseeritud. Farmakoterapia seisukohalt on olulised kolm põhilist aneemiatüüpi.

Neljanda vormina tuleb nimetada renaalset tüüpi aneemiat, mille puhul on tegemist erütropoetiini (kasvufaktori) puudusega neerukahjustuste korral. Erütropoetiini (hemopoetiini) puudus võib esineda ka viirusvastase ja kasvavastase kemoterapia tagajärjel. Sel puhul on raviks inimese rekombinantne erütropoetiin (r-huEPO) ehk epoetiin-alfa. Erütropoetiin suurendab retikulotsüütide arvu nii tervetel inimestel kui neerukahjustustega haigetel, reumahaigetel, allogeense luuüdi transplantatsiooni ja tsütostaatikumide kasutamise järgselt. Suurenenud erütropoesiga paralleelselt võib esineda ka trombotsütoos. Soovitav on paralleelselt manustada rauapreparaate.

Normoblastilisele rauavaegusaneemiale on iseloomulik vähese hemoglobiinisaldusega küpsete erutrotsüütide arvu vähenemine (hüpokroomne aneemia). Sellise aneemia põhjuseks on organismi rauavaegus kas raua defitsiidist toidus, raua imendumise häirumisest seedetraktis, suurenenud rauavajadusest raseduse

ajal, rauakaotusest verejooksude korral vm Normoblastilise aneemia ravis kasutatakse rauapreparaate

Megaloblastilise aneemia korral esineb erütropoeesi kvalitatüivne häire. Normaalsete erütrotsüütide asemel ilmuvad verre suurenenud hemoglobiinisaldusega suuremöödulised megaloblastid (hüperkroomne aneemia). Selline vereloome tüüp sarnaneb embruonaalsega. Megaloblastiline ja makrotsütaarne aneemia on tingitud B<sub>12</sub>-vitamiini- või foolhappevaegusest ja on ravitavad nende preparaatidega

Hemoluütilist aneemiat iseloomustab erütrotsüütide suurenenud hävimine, kusjuures erütropoees ise ei ole häiritud. Põhjuseks on kas hemoluütilised mürgid (plu, fenuülhüdrasün jt.), erütrotsüütidevastaste autohemaglutiniinide teke organismis või teised tegurid. Hemoluütilise aneemia korral erütropoeesi stimuleerimine olulist raviefekti ei anna.

Taandatud raud (*Ferrum reductum*), raud(II)laktaat (*Ferri lactas*), raud(II)sulfaat (*Ferrosi sulfas*), on kahevalentse raua ühendid, ferkoveen (*Fercovenum*), ferbitool (*Ferbitolum*) on kolmevalentse raua parenteraalselt manustatavad preparaadid.

Farmakokineetika. Kahevalentset rauda sisaldavaid preparaate manustatakse suu kaudu, kolmevalentset parenteraalselt. Maos taandub kolmevalentne raud kahevalentseks, mis imendub. Mao vaeghappesuse korral on see protsess takistatud ja toidus oleva kolmevalentse raua imendumine väheneb. Raud imendub peamiselt peensoolest. Soole limaskestas oksüdeerub raud kolmevalentseks ja ühineb erilise valguga – apoferritiiniga, mis võimaldab raual läbida limaskesta. Imendub ainult osa toidus olevast rauast (keskmiselt 1 mg toiduga manustatavast 12–15 mg-st), imendunud rauahulga määrab organismi vajadus, seda reguleerib apoferritiini aktiivsus. Suurte annuste korral imendub raud ka ilma apoferritiinita. Lihastest imendub raud hästi ja kiiresti.

Veres ühineb raud globuliini fraktsiooni valguga – transferritiiniga ja moodustab ferrotransferrini. Ferrotransferrin kantakse elunditesse, kus raud seotakse koe apoferritiiniga ning kasutatakse hemoglobiini ja ensüümide sünteesis või deponeeritakse maksas, põrnas, luuüdis jt. retikuloendoteliaalsüsteemi rakkudes ferritiini ja hemosideriiniina.

Rauda eritab organism vaid vähesel määral (normaalselt kuni 1 mg päevas), peamiselt deskvameeruvate epiteelirakkudega. Parenteraalselt manustatud raua ülejääk eritub neerude kaudu uriiniga ainult osaliselt.

Raua biosaadavus oleneb suurel määral preparaadist (tabel 8-1).

Farmakodünaamika. Raud on organismile elutegevuseks vajalik element, kuuludes heemi koostises hemoglobiini, müoglobiini ja paljude kudede hingamisensüümide (tsütokroomi, tsütokroomoksüdaasi, peroksüdaasi, katalaasi jt.) koostisse. Organismi üldine rauasisaldus on ligi 4000 mg, sellest 60% asub veres hemoglobiini koostises, 20% kudedes müoglobiinis ja ensüümides ning 20% deponeerituna maksas, põrnas jt. elundites. Deponeeritud rauda (ligi 1000 mg) kasutab organism vajaduse korral hemoglobiini ja ensüümide sünteesiks

## Raua sisaldus preparaadis ja omastamise määr

Preparaat	Raua sisaldus (%)	Omastamise määr (%)
Taandatud raud	90...96	0,5 2
Raudlaktaat	19,4	7 . 9
Raudaskorbiinhape	22,5	5 7
Raudsulfaat	20,1	12 16
Raudglukonaat	15,8	16 .35

Erütrotsuutide hukkumisel vabanev raud (ööpäevas kuni 25 mg) kasutatakse uuesti ära uute erütrotsuutide moodustamisel. Toiduga saadav ja seedetraktist imendunud raud kulub vaid organismi rauakadude katteks. Naiste rauakadu on suurem kui meestel. Menstruatsiooniga kaotab naise organism 10–15 mg rauda ööpäevas, raseduse ajal tarvitatakse osa naise organismis olevast rauast loote hemoglobiini ja ensüümide sünteesiks. Normaalselt vajab mehe organism rauakao kompenseerimiseks 1–2 mg ja naise ning kasvuaes lapse organism ligi 15 mg rauda ööpäevas. Selle koguse saab ta toiduga. Ainult verejooksust põhjustatud suurenenud rauakao korral, pikaajalise piimadieedi, raua imendumishäirete, mao vaeghappesuse tõttu jms. kujuneb organismis raua defitsit ja hüpokroomne aneemia.

Rauavaegusaneemia korral rauapreparaadid, asendades puuduvat rauda, soodustavad hemoglobiini sünteesi ja avaldavad aneemiavastast toimet. Aneemia teiste vormide korral on rauapreparaadid vaheefektiivsed. Peale erütropoeesi stimulatsiooni intensiivistavad rauapreparaadid ka organismi anevahetusprotsesse, soodustades teiste rauda sisaldavate ensüümide teket.

**Toksilisus.** Raua (eriti kolmevalentse) preparaadid võivad suu kaudu manustamisel ärritada mao-soole limaskest. Rauapreparaadid võivad põhjustada kõhukinnisust. See toime põhineb raua võimel siduda sooles väävelvesinikku ja vähendada sellega soole limaskesta füsioloogilist ärritativust. Veeni manustatavad rauapreparaadid põhjustavad üleannustamisel ebameeldivaid kõrvalnähte: näo ja kaela hüperemeiat, surumistunnet rinnus, valusid nimmepiirkonnas jt. Need nähud on kõrvaldatavad atropiiniga. Väikelastel on suurte rauaannuste manustamisel kas suu kaudu või eriti parenteraalselt võimalik ägeda rauamürgistuse väljakujunemine, mida iseloomustavad äge gastroenterokoliit, sooleverejooksud, atsidoos. Krebse tsükli häirest, kollaps.

**Terapeutiline kasutamine.** Rauapreparaate kasutatakse hüpokroomse aneemia raviks. Raua paremaks imendumiseks antakse rauapreparaate tavaliselt koos lahjendatud sool- või askorbiinhappega. Imendumise soodustamiseks rakendatakse suuri (3..5-grammiseid) annuseid ööpäevas. Terapeutilise efektiivsuse

suurendamiseks kombineeritakse mõnikord rauda väikeste vase- või koobalti-annustega. Rauapreparaate manustatakse üldjuhul suu kaudu, vaid erijuhul parenteraalselt. Parenteraalse manustamise korral minnakse soolelimaskesta raua imendumist reguleerivast funktsioonist mööda ja üleannustamise oht on suurem.

**Tsüanokobalamiin e. vitamiin B<sub>12</sub> (Cyanocobalaminum), hüdroksükobalamiin (Hydroxycobalaminum)** Oma struktuurilt sarnaneb tsüanokobalamiin mõningal määral heemi molekuliga, kuid raua asemel sisaldab ta koobaltit ja sellega seotud tsüanürhüma. Tsüanokobalamiini sünteesivad loomade ja inimese seedetraktis elutsevad mikroorganismid. Inimene saab tsüanokobalamiini liha- ja piimatoiduga, munadega jt. toiduainetega. Inimese jämesoole mikroobide produtseeritud vitamiin B<sub>12</sub> ei imendu.

Tsüanokobalamiini imendumishäirete korral (mao limaskesta atroofia, sooleparasüüdid jne.) kujuneb välja megaloblastiline hüperkroomne aneemia e. pahaloomuline kehvveresus.

**Farmakokineetika.** Tsüanokobalamiin imendub sooles ainult seotuna mao ja kaksteistsõrmiku limaskesta produtseeritud gastromukoproteiiniga (glükoproteid molekulmassiga 50 000) e. Castle'i sisemise faktoriga. Tsüanokobalamiin imendub vabal kujul halvasti. Mao limaskesta atroofia või mao täieliku reseksiooni korral gastromukoproteiini ei teki ja toidus olev tsüanokobalamiin ei imendu. Parenteraalselt manustatud tsüanokobalamiin imendub hästi ja kiiresti. Imendunud tsüanokobalamiin kandub verega kõikidesse kudedesse ja on ensüümide koostises igas rakus. Suuremas koguses ladestub maksas. Maks sisaldab teda koguses, millest piisab katmaks organismi 2..3 aasta vajadusi. Suurte vitamiiniannuste manustamisel eritub ülelign tsüanokobalamiin neerude kaudu.

**Farmakodünaamika.** Tsüanokobalamiin asendab organismis puuduvat vitamiin B<sub>12</sub>. Tsüanokobalamiin muudab juba pärast mõnepäevast manustamist megaloblastilise vereloome normoblastiliseks, makrotsüüdid asenduvad normotsüütidega, suureneb erütrotsüütide arv ja hemoglobiini hulk. Verenäitajad normaliseeruvad mõne kuuga, kaovad ka teised pahaloomulise kehvveresuse nähud.

Tsüanokobalamiini füsioloogiline roll organismis ei ole lõplikult selgitatud. Ta on vajalik organismi normaalseks kasvuks ja ainevahetuse kulgemiseks. Tsüanokobalamiin on koensüümiks ensüümsüsteemides, mis sünteesivad nukleotiidide puriin- ja pürimidiinialustest. Ta on vajalik nukleinhapete moodustumises. Tsüanokobalamiinist tekivad organismis toimivad metüülkobalamiin ja 5'-desoksüadenosüülkobalamiin. Need ühendid moodustavad vitamiin B<sub>12</sub>-koensüüme, mis osalevad puriin- ja pürimidiinialuste sünteesis, ribonukleotiidtrifosfaatide redutseerimises desoksüribonukleotiidtrifosfaatideks, metüülmalonüül-CoA muutmises suksinüül-CoA-ks, samuti on nad vajalikud müeliini moodustumiseks närvisüsteemis. Seega osaleb tsüanokobalamiin vereloomes, epiteelirakkude proliferatsioonis, müeliiniainevahetuses, närvisüsteemis ja mujal.

Nukleiinhapped ja valgud moodustuvad eriti intensiivselt regenereeruvates ja prolifereruvates kudedes. Seetõttu võib tsüanokobalamiini pidada mitte üksnes erütropoeesi, vaid üldiseks regeneratsiooniprotsesside stimulaatoriks.

**Toksilisus.** Tsüanokobalamiini toksilisus on väike, harva kirjeldatakse vere hüübimisvõime suurenemist, erütro- ja leukotsütoosi.

**Terapeutiline kasutamine.** Tsüanokobalamiini kasutatakse megaloblastilise aneemia ravis (pahaloomuline kehvveresus, maoreseksioonijärgne aneemia, laiuss-aneemia jt.). Teda manustatakse parenteraalselt, sest tsüanokobalamiini imendumine seedetraktist on nendel juhtudel takistatud. Tsüanokobalamiini ei ole mõtet kasutada hüpokroomsete ja hemolüütiliste aneemiade ravis.

Peale erütropoeesi stimuleerimise rakendatakse tsüanokobalamiini veel maksa haigestumise (Botkini tõve, hepatiidi) korral regeneratiivsete protsesside kiirendamiseks. Tsüanokobalamiini kasutatakse ka närvisüsteemi troofiliste ja põletikuliste protsesside ravis, samuti paljude teiste empiiriliste näidustuste korral (rekonvalescentsperiodel, kiirtustõve korral jms.), kuigi nende näidustuste põhjendus on küsitav.

**Foolhape (*Acidum folicum*), pterouülglutamiinhape, kaltsiumfolinaat (*Calcii folinas*).** Foolhapet leidub taimede lehtedes, samuti aedviljades, loomade maksas ja neerudes. Toiduainetes on foolhape seotuna mitme glutamiinhappe jäägiga. Organismis vabaneb foolhape ensüüm glutamaadi  $\gamma$ -karboksüpeptidaasi ja tsüanokobalamiini abil. Seega kujuneb tsüanokobalamiinivaeguse korral ka foolhappe defitsiit.

**Farmakokineetika.** Toiduga või ravimina antud foolhape imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult. Osa imendunud foolhapest muudetakse organismis aktiivseks tetrahüdrofoolhappeks, osa eritub neerude kaudu.

**Farmakodünaamika.** Foolhapest organismis tekkinud tetrahüdrofoolhappe osaleb nukleiinhapete moodustamiseks vajalike puriin- ja pürimidiinialuste sünteesis (puriinide süntees, pürimidiinnukleotiidide biosüntees desoksüürüdüülhappe metüülimisega tümidüülhappeks). Kuuludes koensüümide koostisse, kannab foolhape üle ühesüsikulisi oksümetüül- ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ) ja formüül- ( $-\text{CHO}$ ) rühmi ja koos vitamiinidega  $B_6$  ja  $B_{12}$  muudab aminohappeid (seriini glütsiini, histidiini glutamiinhappeks, homotsüsteiini metioniiniks). Foolhappe ja tsüanokobalamiini toimed kattuvad osaliselt ja täiendavad üksteist, mõlemad on olulised nukleiinhapete ja valkude sünteesis.

Pahaloomulise aneemia korral lisandub tsüanokobalamiini puudusele ka foolhappe defitsiit. Foolhappe hüpvitamiinipuuduse korral kujunevad välja tsüanokobalamiini vaeguse puhusega sarnased vereloomehäired: mõned alimenteraalset megaloblastilised aneemiad, maoreseksioonijärgsed aneemiad, rasedate megaloblastiline aneemia, spruu ja ka leukopeenia.

Nende aneemiade korral normaliseerib foolhape vereloomet, taastab normaalse erütrotsüütide arvu ja hemoglobiinisisalduse. Foolhape ei väldi ega kõrvalda hävitava kehvveresusega kaasnevat närvisüsteemi degeneratiivset protsessi.

Terapeutiline kasutamine. Foolhapet (10 ..50 mg päevas) kasutatakse foolhappe hüpovitaminoosist tingitud megaloblastiliste aneemiade, samuti tsuanokobalamiinraviresistentsete aneemiavormide ravis Foolhapet rakendatakse ka leukopeenia ja granulotsütopeenia korral Foolhappe toimet soodustada kolinaainevahetust kasutatakse ka maksatsirroosi ravis.

### 8.1.2. Leukopoeesi soodustavad ained

Leukopeenia ja agranulotsütoos võivad olla põhjustatud paljudest teguritest. Sagedasemad on infektsioon, luuüdi toksiline või allergiline kahjustus mürkide või ravimitega, ioniseeriva kiirguse toime, leukotsüütide suurem hukkumine organismis leukoaglutiniinide tekke tõttu (allergiline agranulotsütoos) jt.

Luuüdikahjustus on sagedane ravimite kõrvaltoime. Selles suhtes on ohtlikumad tsütostaatikumid, pürasolooni derivaadid, fenotiasiini derivaadid, epilepsiaavastased preparaadid, sulfonüulamudid jt.

Leukopoeesi stimuleerimiseks kasutatakse peamiselt nukleinhapete derivaate või nende metaboliite (naatriumnukleinaat, metüüluratsil, batilool, tesaan, leukogeen jt.). Organismi viiduna stimuleerivad nad leukopoeesi ning aktiveerivad kõiki regeneratiivseid protsesse (haavade paranemist, mao limaskestast ning maksakoe regeneratsiooni jms.) ja valgusünteesi. Samuti soodustavad nad antikehade teket. Toime on aga nõrk ja ebakindel.

Nende ainete toimemehhanism ei ole selge. Sarnanedes ise nukleinhapetega, stimuleerivad nad nukleinhapete teket, arvatavasti tagasisidemehhanismi kaudu.

**Molgramostiim (*Molgramostimum*).** Molgramostiim on inimese granulotsüütide ja makrofaagide tüvirakkude teket stimuleeriva faktori (rHuGM-CSF) preparaat, koosneb 127 aminohappe jäägist, molekulmass 14477 daltonit. Seda saadakse *E. coli* kultuurist geenitehnoloogilisel meetodil, kusjuures bakterisse on sisestatud inimese GM-CSF geen.

Farmakokineetika. Molgramostiimi saab manustada vaid parenteraalselt. Naha aluskoest imendub aeglaselt, maksimaalne kontsentratsioon veres saabub 2 . 3 tunni pärast. Lammutub organismis kiiresti, poolväärtusaeg 1...3 tundi

Farmakodünaamika. Molgramostiim stimuleerib inimese granulotsüütide ja makrofaagide tüvirakke. Sellega suureneb veres granulotsüütide, monotsüütide/makrofaagide ja T-lümfotsüütide arv. B-lümfotsüütide paljunemine oluliselt ei suurene. Toime areneb 2...4 päeva jooksul

Toksilisus. Seniste andmete alusel on rasked kõrvaltoimed kirjeldatud vähe: peamiselt allergilised nähud, üksikjuhtudel on ägenenud autoimmuunhaigused, on ette tulnud pleuriiti või perikarditi.

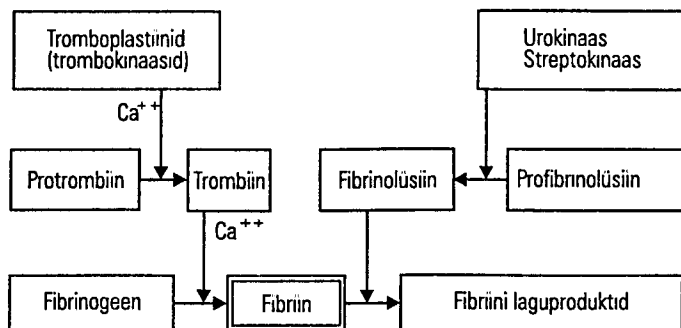
Terapeutiline kasutamine. Molgramostiimi kasutatakse granulotsütopeenia, aplastilise aneemia ja müelodispeptilise sündroomi ravis eri skeemide alusel ja eriarsti range kontrolli all.

## 8.2. Vere hüübimist mõjustavad ained

Tanapäevaste ettekujutuste alusel võtab vere hüübimise mehhanismist osa mitukümmend faktorit, millest osa soodustab hüübe teket, osa aga lahustab tekkinud hüüvet.

Vere hüübimine ja fibrinolüüs moodustavad ühtse ensümaatilisel juhitava proteolüütilise reaktsiooni ahela. Mõlemat protsessi teostavad ensüümid on normaalses veres inaktiivsel kujul, vajaduse tekkimisel nad aktiveeruvad ja vajaduse lõppemisel inaktiveeruvad (seda teevad spetsifilised aktivaatorid ja inhibitorid).

Vere hüübimisel muutub plasmas olev lahustunud fibrinogeen ensüüm trombiini toimel lahustumatuks fibriniks. Trombiin moodustub inaktiivsest protrombiinist. Viimase aktivatsioon toimub protrombiini aktivaatorite e tromboplastiinide (trombokinaaside) abil (joon. 8-1). Need moodustuvad kas rakkudega seotud koelipoproteiinide vabanemisel vigastuse korral ja nende reageerimisel kindlate plasmaproteiinidega või veres leiduvate mitmete verehüübimisfaktorite ja trombotsüütidest vabaneva fosfolipiidi omavahelisel reageerimisel.



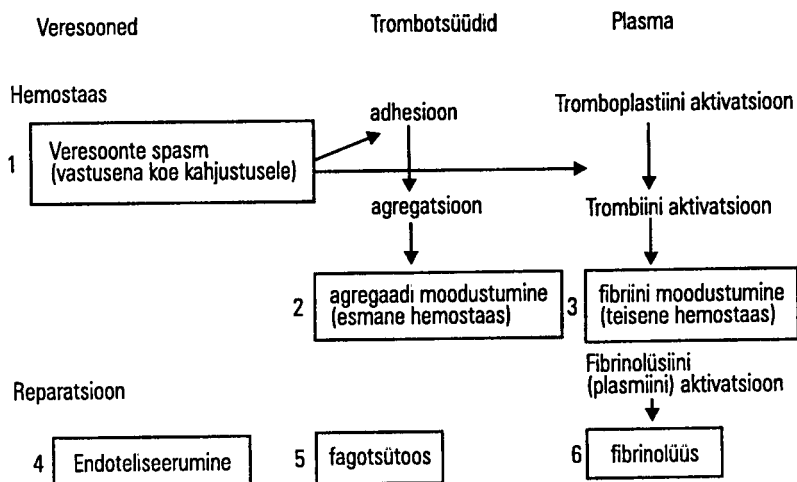
Joon. 8-1. Verehüübimise ja fibrinolüütilise süsteemi põhimõtteline skeem (ülevaatlükuse mõttes ei ole kõik faktorid esitatud).

Fibrinolüüsil fibrin lammutub. Normaalne ringlev veri ei avalda fibrinolüütilist toimet. Fibrinolüüsis osalev proteolüütiline ensüüm plasmiin (fibrinolüsiin) esineb veres inaktiivse plasminogeenina (profibrinolüsiinina). Teatud füsioloogiliste või patoloogiliste tingimuste korral aktiveerub plasminogeen spetsifiliste aktivaatorite (kinaaside) toimel. Kinaasid on veres või vabanevad kudedest (tabel 8-2).

Vere hüübimise ja fibrinolüüsi protsess on põhimõttelisel kujul esitatud joonisel 8-2.

## Vere hüübimisfaktorid

Faktor	Nimetus	Tekkekoht
I	Fibrinogeen	Maks
II	Protrombiin	Maks
III	Koetromboplastiin (koetrombokinaas)	Kudede rakud
IV	Kaltsiumi ioonid	
V (VI)	Proaktseeriin (ACG)	Maks (peamised)
VII	Prokonvertiin (PCV)	Maks
VIII	Antihemofiilne globuliin A (AHG)	Maks, põrn, RES
IX	Antihemofiilne globuliin B (Christmas'i faktor)	Maks
X	Stuart-Prower'i faktor (autoprotrombiin C)	Maks
XI	Plasma-tromboplastiini eelfaktor (PTA-faktor, Rosenthal'i faktor)	?
XII	Hageman'i faktor (HF)	?
XIII	Fibriini stabiliseeriv faktor (FSF, Laki-Lorand'i faktor)	Maks
TF <sub>3</sub>	Trombotsüütide faktor 3 (TF1, 2, 3, 4)	Trombotsüüdid



Joon. 8-2. Organismi vastus kahjustusele.

### 8.2.1. Vere hüübimist soodustavad ained

Verejooksu saab tõkestada mitmel viisil. Kapillaarsete verejooksude korral võib veritsemist peatada lokaalse veresoonte ahendamisega alfa-adrenomimeetikumide (vt 3 4 1) abil. Vaiksemat verejooksu saab peatada, kalgendades adstringeerivate ainetega (vt. 4 13 2) kõik vereplasma valgud.

Vere hüübimist võib aktiveerida paikselt trombiiniga või süsteemselt fibrinogeeni, kaltsiumiioonide, protrombiini sünteesi soodustavate, fibrinolüütilist süsteemi pärssivate või trombotsüütide agregatsiooni suurendavate ainete manustamisega.

**Trombiin (*Thrombinum*).** On kuv ensüüm, mida saadakse inimese vereplasmast isoleeritud protrombiini aktiveerimisel tromboplastiini ja kaltsiumiioonidega.

Farmakodünaamika. Trombiin asendab loomulikku ensüümi ning kutsub esile veres leiduva fibrinogeeni polümerisatsiooni fibriniks ja verehübe tekke. Trombiin eraldab fibrinogeeni molekulist fibrinopeptiidid A ja B. Tekkinud nn fibrinmonomeerid omandavad sellega elektrostaatilise laengu, mis võimaldab nende polümerisatsiooni lahustumatuks fibriniks.

Süsteemse manustamise korral põhjustab trombiin laialdast trombidete teket ja infarkte elutähtsates elundites.

Terapeutiline kasutamine. Trombiini kasutatakse ainult paikselt parenhümaatoossete verejooksude korral. Temaga immutatud tampoon või fibrinikäsnaakesi asetatakse mõneks minutiks veritsevale kohale. Söögitoru või mao verejooksu korral kasutatakse trombiini ka seepidiselts pärast maohappe eelnevat neutraliseerimist.

**Fibrinogeen (*Fibrinogenum*).** Fibrinogeeni saadakse inimese vereplasmast. Peale fibrinogeeni sisaldab preparaati veel antihemofiilset globuliini ja mõningaid teisi valke. Fibrinogeen kuulub globuliinide fraktsiooni, ta on glükoproteiidimolekulmassiga 340 000.

Farmakodünaamika. Fibrinogeen asendab loomulikku vereplasma fibrinogeeni. Ta soodustab vere hüübimist eriti juhtudel, kui veres on loomuliku fibrinogeeni defitsit. Selline olukord tekib fibrinogeeni sünteesi vähenemisel maksa haigestumise, suurte verekaotuste, fibrinolüütilise süsteemi aktivatsiooni jms korral. Fibrinogeen polümeriseerub fibriniks trombiini ja kaltsiumiioonide toimel.

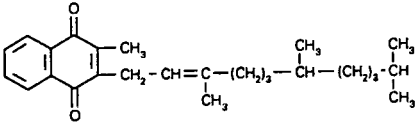
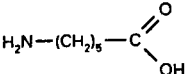
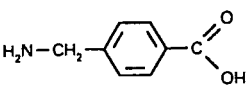
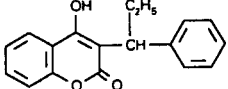
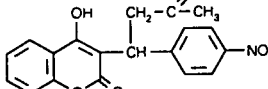
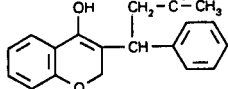
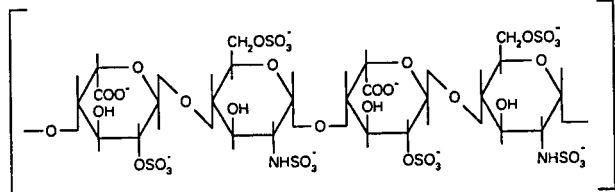
Terapeutiline kasutamine. Fibrinogeeni *ex tempore* valmistatud lahust manustatakse tilkinfusioonina veeni ägeda fibrinolüüsi korral, mis võib tekkida fibrinolüüsi aktivaatoreid rohkesti sisaldavatel elunditel (kopsud, pankreas, prostata, kilpnäär ja.) tehtava operatsiooni käigus. Samuti rakendatakse fibrinogeeni günekoloogiliste verejooksude, traumaatilise, termilise ja transfusioonišoki, kiirituskahjustuse, samuti maksaparenhüümi haigestumisest tingitud hüpo-fibrinogeenemia korral.

## Protrombiini sünteesi soodustavad ained

Fütomenandioon e. vitamiin K<sub>1</sub>. (*Phytomenandionum*) (tabel 8-3), leidub roheliste taimede – lutserni, spinati, kapsa, nõgese jt. lehtedes. Vitamiin K<sub>1</sub> on ka nn. väikestes emakavahendites (vt 6.4.2), mille toime verehübimisse põhinebki vitamiini sisaldusel

Tabel 8-3

### Verehübimist mõjustavad ained

Nimetus	Struktuurvalem
Fütomenandioon (vitamiin K <sub>1</sub> )	
Amino- kapronhape	
Paraamino- metüül- bensoehape	
Fenpro- kumoon	
Atseno- kumarool	
Varfariin	
Hepariin	

Menahinon e. vitamiin K<sub>2</sub> (*Menachinonum*) tekib bakterite toimet roiskukas kalas ja inimese seedetraktis. Saadakse ka sunteetiliselt. Oma toimele on ta vitamiin K<sub>1</sub>-st nõrgem.

Menadioon e. vitamiin K<sub>3</sub> (*Menadionum*), tekib sooles mikroobide toimet fütomenandioonist.

Farmakokineetika. Vitamiinid K on rasvlahustuvad ja imenduvad peensoolest vaid sapi juuresolekul. Sapisekretsiooni häirete korral nad ei imendu. Vitamiin K õlilahused imenduvad lihastest hästi. Vitamiin K saatuse kohta organismis andmed puuduvad.

Farmakodünaamika. Vitamiin K kuulub koensüümi koostisse, mis osaleb protrombiini ja prokonvertiini sünteesis maksas. Seega on vitamiin K vajalik vere normaalseks hüübimiseks. Tavalistes tingimustes vitamiin K vaegust ei ole ja veres on alati küllaldane hulk protrombiini, vitamiin K imendumishäirete korral soolest (hepatiidi, maksatsirroosi, sapiteedepõletiku, -sulguse jms. korral) väheneb vere protrombiinisaldus ja kujuneb välja hemorraagiline diatees.

Vitamiin K preparaadid suurendavad 2...3 päeva möödumisel pärast manustamise algust vere protrombiini- ja prokonvertiinisaldust. Hüpoprotrombineemiast tingitud hemorraagilise diateesi korral paraneb ka vere hüübimine. Protrombiini küllaldase hulga korral vitamiin K preparaadid vere hüübimist ei soodusta, nad ei toimi ka *in vitro*.

Toksilisus. Looduslike K-vitamiinide toksilisus on minimaalne. Vikasool võib aga põhjustada düspeptilisi nähte või üleannustamisel esile kutsuda erütrotsüütide arvu ja hemoglobiini hulga vähenemist ning vere hüübimise kiirenemist.

Terapeutiline kasutamine. Vitamiin K preparaate kasutatakse kõikide hüpoprotrombineemiatega kulgevate veritsemiste raviks. Kui hüpoprotrombineemia on tingitud vitamiin K imendumishäiretest seedetraktist, tuleb rasvlahustavaid preparaate kombineerida sapphapetega. Vitamiin K preparaadid on näidustatud ka protrombiini sünteesi pärssivate antikoagulantide üleannustamisest tingitud hemorraagia korral.

## Kaltsiumi preparaadid

Kaltsiumkloriid (*Calcii chloridum*), kaltsiumglükonaat (*Calcii glyconas*).

Farmakokineetika. Kaltsiumisoolad imenduvad seedetraktist ebaühtlaselt ja mittetäielikult. Kaltsiumi imendumine paraneb vitamiin D ja fosfaatide lisamisel. Kiirema ja täpsema toime saamiseks manustatakse kaltsiumisooli veeni. Kaltsiumkloriid ärritab ja nekrotiseerib kudesid ning teda ei või manustada lihasesse ega naha alla. Kaltsiumglükonaadil see toime puudub. Veres püsib ioniseeritud kaltsium vaid lühikest aega, ta seotakse kudede poolt. Kaltsiumi kontsentratsioon veres langeb lähteväärtusemi (0,1 mg/ml) 1...2 tunniga. Suurem osa manustatud kaltsiumist eritub neerude kaudu.

Farmakodünaamika. Kaltsium osaleb vere hüübimisprotsessis. Ta aktiveerib tromboplastiini, soodustab protrombiini muutumist trombiiniks ja fibrinogeeni polümerisatsiooni fibriiniks. Peale selle tihendab kaltsium kapillaaride seina ja

osaleb veresoonte kontraktsioonis. Kõige selle tõttu vahendab ta veritsemist ja soodustab verehüübe teket.

Kaltsium on tähtis ainult kaltsiumidefitsiidist tingitud veritsemiste korral, vere normaalse kaltsiumisisalduse korral väljast sisseviidud kaltsiumisoolad vere hüübimist ei paranda

**Terapeutiline kasutamine.** Kaltsiumisoolade verehüübimist soodustavat toimet kasutatakse peamiselt suurte konservvere hulkade ülekandmise korral. Konservveres sisalduva tsitraadi liig seob retsiipiendi kaltsiumi ja vahendab vere hüübimisvõimet. Selle toime neutraliseerimiseks manustatakse kaltsiumkloriidi veeni. Samuti rakendatakse kaltsiumi parenhümatoossete elundite verejooksude korral, kuigi kaltsiumi verehüübimist soodustav toime on sel juhul ebakindel.

### Trombotsüütide agregatsiooni soodustavad ained

Trombi tekkele eelneb trombotsüütide agregatsioon. Füsioloogiliselt allub see protsess eikosanoidide tromboksaan-prostatsükliin-süsteemi regulatsioonile. Nii tromboksaan kui ka prostatsükliin tekivad arahhidoonhappest moodustunud endoperoksiididest (vt. 6.4.2). Tromboksaan  $A_2$  ( $TXA_2$ ) suurendab trombotsüütide agregatsioonivõimet, pärssides adenülaadi tsüklaasi nung vähendades cAMP sisaldust trombotsüütides, ja ahendab veresooni. Seega ta soodustab trombide teket. Samuti soodustavad agregatsiooni veresoone seina kollageen, trombiin, ADP, serotoniin, prostaglandiin  $E_2$  jt, ained. Prostatsükliin ( $PGI_2$ ) toimib vastupidiselt, takistades trombotsüütide agregatsiooni ja laiendades veresooni. Ta takistab ka trombotsüütide adhesiooni veresoone endoteelile. Prostatsükliin tekib peamiselt veresoone endoteeli rakkudes ja tsirkuleerib veres. Peale adenülaadi tsüklaasi stimulatsiooni ja cAMP hulga suurenemise trombotsüütides, pärssib prostatsükliin fosfolüpaasi ja tsüklooksügenaasi aktiivsust trombotsüütides, vähendades tromboksaani sünteesi. Trombotsüütide agregatsiooni soodustamiseks ja verejooksude tõkestamiseks kasutatakse serotonini ja loomset želatiini.

Serotoniinadipinaat (*Serotonini adipinas*), 5-hüdroksütrüptamiin (vt. 3.6.3). Želatiin (*Gelatina medicinalis*), kollageeni osalise hüdrolüüsi produkt, mida saadakse tapaloomade kõõlustest ja luudest.

**Farmakodünaamika.** Nii serotonin kui ka želatiinis leiduv kollageen toimivad füsioloogiliste trombotsüütide agregatsiooni soodustavate faktoritena. Selle toime tagajärjel suureneb vere hüübivus ja kergeneb trombide moodustumine. Serotoniin ahendab ka otseselt veresooni ja võib tõsta arteriaalset vererõhku.

**Terapeutiline kasutamine.** Mõlemat ainet kasutatakse verehüübimisvõime suurendamiseks kopsu-, seedetrakti verejooksude või teiste hemorraagiliste seisundite korral. Serotoniini manustatakse peamiselt veeni, harva lihastesse, želatiini veeni, naha alla, kuid seda võib manustada ka suu kaudu.

### Fibrinolüüsi pärssivad ained

Kui fibrinolüüs on elavnenud, siis vaatamata normaalsele fibrini moodustumise protsessile vere hüübismehhanismi tõhusus väheneb, tekkinud fibrinüüdid

lahustuvad ja veri ei hüübi. Generaliseerunud fibrinolüüs võib olla põhjustatud paljudest teguritest, nendest tähtsamad on lüsokinaaside suurenenud vabane-mine kopsukoe, neerude, näärmete või veeniseinte laialdase vigastuse tagajärjel ning mikroobsete toksiinide ja streptokinaaside tüüpi ensüümide verre sattumise septitseemia korral.

Fibrinolüüsi pärssimiseks kasutatakse aminohappeid, milles karboksüül- ja aminorühma vaheline kaugus on 0,7 nm (ligikaudu 5 metüleenrühma). Sellisteks aminohapeteks on epsilon-aminokapronhape ja paraaminometüülbensoehape.

Aminokapronhape (*Acidum aminocapronicum*), paraaminometüülbensoehape (*Acidum aminomethyl-benzoicum s. PAMBA*) (tabel 8-3).

**Farmakokineetika.** Mõlemad preparaadid imenduvad seedetraktist hästi, sel juhul saavutab nende kontsentratsioon veres maksimumi 2...2½ tunni möödumisel, lihasesse süstimise korral 30...60 minuti pärast. Preparaadid elimineeruvad neerude kaudu kiiresti ja üle 70...80% manustatud annusest eritub organismist esimese ööpäeva jooksul.

**Farmakodünaamika.** Need ained blokeerivad konkureeriva mehhanismiga plasminogeeni aktivaatori ensümaalse tsentri ja sellega takistavad plasminogeeni muutumist plasmiiniks (fibrinolüsiiniks). Olemasoleva plasmiini aktiivsust pidurdavad nad vähe, mistõttu fibrinolüüs pidurdub alles mõne tunni pärast. Toime kestab 4...6 tundi. Fibrinolüüsi pärssivad ained soodustavad vere hüübimist vaid selliste verejooksude korral, mis on tingitud fibrinolüüsi suurenemisest. Teistest põhjustest tingitud hemorraagiatega korral ei ole nad mõjusad.

**Aprotiniin e. trasülool (*Aprotininum s. Trasylolum*).** Aprotiniin on tapaloomadest saadav antiproteolüütiline preparaat, 58 aminohappest koosnev polüpeptiid. Ta lammutub organismis kiiresti, poolväärtusaeg 0,5...1 tundi. Veeni manustamise järel inhibeerib ta proteolüütilisi ensüüme: plasmiini, kallikreini, trüpsiini jt., katkestades sellega ka fibrinolüüsi. Aprotiniini annustatakse toimeühikutes.

**Terapeutiline kasutamine.** Fibrinolüüsi pärssivaid aineid kasutatakse suurenenud fibrinolüüsist põhjustatud eluohtlike verejooksude tõkestamiseks. Need manustatakse olenevalt preparaadist kas suu kaudu või kiire toime vajadusel ka veeni. Aprotiniini kasutatakse ka ägeda pankreatiidi ravis.

Fibrinolüüsi pärssivad ained on valikulise toimega ja praktiliselt kõrvaltoimeteta.

### 8.2.2. Vere hüübimist pärssivad ained

Vere hüübimist pärssivaid aineid võib vastavalt toimemehhanismile jagada viide rühma: trombiini aktiivsust vähendavad ained e. otsese toimega antikoagulandid; protrombiini teket takistavad ained e. kaudse toimega antikoagulandid; fibrinolüüsi soodustavad ained; kaltsiumioonide siduvad ained e. vere stabilisaatorid; trombotsüütide agregatsiooni takistavad ained.

Trombiini aktiivsust vähendavad ained e. otseste toimega antikoagulandid  
 Hepariin (*Heparinum*) on organismis pidevalt leiduv hüübimist takistav aine. Hepariin on happeline mukopolüsahharid molekulmassiga 6000 .30 000. Hepariini molekul koosneb glükuroonhappe ja glükoosamiini jääkidest, glükoosamiini OH- ja aminorühmaga on seotud väävelhappe jäägid, need annavad hepariini tugeva negatiivse laengu Hepariini valmistavad Ehrlichi nuumrakud kopsudes, maksas ja teistes elundites Hepariini saadakse põhiliselt kopsukoest. Annustatakse toimeühikutes.

Farmakokineetika. Seedetraktis hepariin laguneb ega avalda toimet. Parenteraalsel manustamisel imendub hepariin hästi, kuid naha alla või lihasesse süstimisel ärritab kudesid Tavaliselt süstitakse hepariini veeni. Hepariin lammutub organismi kudedes, peamiselt maksas, hepariini lüaasi (heparinaasi) toimel Toime püsib 3..5 tundi. Hepariini laguproduktid erituvad neerude kaudu aeglaselt. On ka hepariini depoopreparaate, mille toime püsib 1 ..2 päeva

Farmakodünaamika. Hepariin pärsib vere hüübimist *in vivo* ja *in vitro* Hepariin on üks happelisemaid organismus leiduvaid aineid ning hüübimisvastast toimet seletatakse ta negatiivse laenguga. Oma negatiivse laengu tõttu reageerib hepariin positiivselt laetud verefaktoritega Selle mehhanismiga takistab hepariin protrombiini aktivaatori tromboplastiini teket, sidudes proaktseleriini (V faktor) ja Christmasi antihemofiilse (IX)) faktori. Ühtlasi inhibeerib hepariin trombiini toimet, aktiveerides antitrombiin III ( $\alpha$ -globuliin) Peale nende toimete on hepariinil fibriini monomeeride polümeerisatsiooni ja trombotsüütide agregatsiooni takistav toime. Samal ajal soodustab hepariin fibrinolüüsi, arvatavasti blokeerides fibrinolüüsi inhibiitoreid.

Peale otseste toime vere hüübimisse mõjustab hepariin ka teisi organismi protsesse Ta vähendab hüaluronoglükoosaminidaasi (hüaluronidaasi) aktiivsust, vähendab vereseerumi kolesteroolisisaldust, parandab koronaarvereringet (tabel 8-4).

Toksilisus. Üleannustamisel põhjustab hepariin hemorraagiaid. Hepariini toime kõrvaldamiseks rakendatakse protamüülsulfaati. Selle molekulidel on tugev positiivne laeng, mis neutraliseerib hepariini negatiivseid laenguid ja taastab vere

Tabel 8-4

### Hepariini toimed

Pärsib	Ergutab
trombiini moodustumist	fibrinolüüsi
fibrinogeeni muutumist fibriiniks	mikrotsirkulatsiooni
trombotsüütide agregatsiooni	histamiini lammutumist
aldosterooni sünteesi	külmikronite lahustumist

hüübimisvõime. Hepariini ei tohi kasutada kestvalt, see põhjustab hüübimisfaktorite (proaktseerini, protrombiini) sünteesi kompensatoorse intensiivistumise maksas. Seega võib ravi katkestamisel vere hüübimine kurenda.

**Terapeutiline kasutamine.** Hepariini kasutatakse trombemboolia profülaktikaks ja raviks müokardiinfarkti, veresoonte ja sudameoperatsioonide, kopsu- ja ajuveresoonte trombemboolia, jäsemete tromboflebiti jms korral. Hepariini kasutatakse ka otsese vereülekannde, ekstrakorporaalse vereringe ja vere dialüüsi korral vere hüübimise vältimiseks. Heparin ei läbi platsentaarbarjääri. Selle tõttu võib teda kasutada ka rasedatel. Heparini kasutatakse laialdaselt laboratoorses uurimistöös vere hüübimisvõime kõrvaldamiseks *in vitro*.

### Protrombiini teket pärssivad ained e. kaudse toimega antikoagulandid

Sua rühma kuuluvad vitamiin K konkureerivad antagonistid (antivitamiinid). Keemiliselt sarnanevad nad 1,4-naftokinoonile, olles 4-hüdroksükumariini derivaadid (tabel 8-3).

**Dikumariin (*Dicoumarinum*),** kollases mesikas (*Melilotus officinalis Desr.*) bakteriaalsete ensüümide toimel tekiv toimeaine Dikumariini saadakse ka sünteetiliselt.

**Atsenokumarool (*Acenocoumarolum*), fenprokumoon (*Phenprocoumonum*), varfariin (*Warfarinum*)** on sünteetilised ühendid.

**Farmakokineetika.** Suu kaudu manustamisel imenduvad need preparaadid hästi. Seonduvad verevalkudega ligi 99%. Biotransformatsioon toimub maksas hüdroksüülimise, glükuroniseerimise, sulfateerimise teel erineva kiirusega.

Fenprokumooni poolvaartusaeg on 150, atsenokumaroolil 24 ja varfariinil 10 tundi. Eliminatsiooni kiirus varieerub ka individiti.

**Farmakodünaamika.** Kaudse toimega antikoagulandid on vitamiin K antagonistid. Nad takistavad selle vitamiini osalusel toimuvat glutamühappe karboksüülmist hüübimisfaktorite eelastmeteks, sealhulgas ka deskarboksüprotrombiini muutumist protrombiiniks. Põurdub II, VII, IX ja X vere hüübimisfaktori süntees.

Varem sünteesitud faktorid püsivad veres 1.. 3 päeva (faktor VII ühe päeva, protrombiin kolm päeva), seetõttu saabub protrombiini hulga vähenemine veres ja vere hüübimise nõrgenemine alles mõnekümne tunni möödudes, kuid kestab mõne päeva pärast preparaadi ärajätmist. Selle rühma preparaadid erinevad üksteisest peamiselt toime saabumise kiiruse, kestuse ja toime tugevuse poolest.

**Toksilisus.** Kaudse toimega antikoagulantide üleannustamisel tekivad vere hüübimisvõime vähenemisest, limaskestade ja õoneselundite veritsemised ning nahaaluses koes verevalumid. Üleannustamise korral rakendatakse vereülekannt ja vitamiin K.

Kumariinide manustamine koos teiste ravimitega võib anda olulisi kõrvalnähte. Tõrjudes kumariine valguseosest välja või põurdades nende biotransformatsiooni suurendavad allopurinool, klooramfenikool, klofibrat ja selle

analoogid, sulfonüülamiidid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, tolbutamid jt. antikoagulantide toimivust ja verejooksude tekkevõimalust.

**Terapeutiline kasutamine.** Kaudse toimega antikoagulante kasutatakse vere hüübimisvõime vähendamiseks ja trombide tekke profülaktikaks tromboflebiidi, südame isheemiatõve, aju- ja müokardiinfarkti ohu või infarkti korral. Samuti kasutatakse neid oblitereeriva endarteriidi korral. Nende preparaatide kasutamisel on oluline jälgida haigel protrombiinaega ja -indeksit. Optimaalseks peetakse protrombiiniindeksi säilitamist 50...40% piires. Samuti tuleb kontrollida teisi vere hüübimise näitajaid.

Neid preparaate ei manustata hemofiilia, veritsevate mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite, pahaloomuliste kasvajate korral, samuti menstruatsiooni ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

## Kaltsiumiioone siduvad ained e. vere stabilisaatorid

**Naatriumtsitraat (*Natrii citras*).**

**Farmakokineetika.** Verre viidud naatriumtsitraadist enamik metaboliseeritakse trikarboksüülhapete tsuklis, kuni 20% tsitraadist elimineeritakse neerude kaudu

**Farmakodünaamika.** Naatriumtsitraat nii nagu teisedki kahe- ja kolmevalentsete hapete naatriumisoolad (naatriumoksalaat), dissotsieerub veres kergesti. Happe anioon seob vereplasmas oleva kaltsiumi halvastidissotsieeruvaks ühendiks. Selle tõttu väheneb veres kaltsiumioonide kontsentratsioon. Kaltsiumioonide puudumisel ei moodustu tromboplastiini ega toimu protrombiini aktiveerimist trombuniks ning vere hüübimine aeglustub; samuti ei toimu fibrinopolümeeri üleminekut geelvormi. Selline veri püsib hüübimatuna nädalaid.

**Toksilisus.** Konservvere suurte, üle 500 ml-liste koguste ülekandmisel võib selles sisalduv naatriumtsitraadi ülejääk siduda kaltsiumi ka retsiipiendi organismis, häirida südametegevust ning vähendada vere hüübimist. Selle ärahoidmiseks manustatakse haigele täiendavalt kaltsiumkloriidilahust

**Terapeutiline kasutamine.** Naatriumtsitraati kasutatakse vere hüübimatuks muutmiseks vere konserveerimisel. Selleks lisatakse igale 100 ml verele 10 ml 4% naatriumtsitraadilahust (nii et lõppkontsentratsioon oleks 0,4%).

## Fibrinolüüsi soodustavad ained

**Fibrinolüsiin e. plasmiin (*Fibrinolysinum*)** saadakse inimese vereplasmast plasminogeeni aktiveerimisel trüpsiini või streptokinaasiga. Preparaadi toimivust väljendatakse bioloogilistes toimeühikutes.

**Urokinaas (*Urokinasum*),** inimese neerurakkude kultuurist saadav proteiin molekulmassiga 54 000.

**Streptokinaas e. streptoliaas (*Streptokinasum s. Streptoliasum*)**  $\beta$ -hemolüütilise streptokoki kultuurist saadav streptokinaas, peptiid molekulmassiga 47 000. Aktiveerib veres olevat plasminogeeni fibrinolüsiiniks (plasmuniks).

Farmakokineetika. Fibrinoluüsi aktivaatoreid manustatakse veeni tavaliselt tilkinfusioonina

Farmakodunaamika. Fibrinolüsiin (plasmiin) on proteoluütiline ensüüm, mis lahustab tekkinud fibrinüüsi, takistades sellega trombid moodustumist, ning soodustab värskest tekkinud trombid kadumist; vanadele trombidetele fibrinolüsiin erilist toimet ei avalda. Samasugune toime on ka teistel proteoluütilistel ensüümidel, näiteks trüpsiinil. *In vitro* lõhustab fibrinolüsiin ka fibrinogeeni, verehüübimise V ja VIII faktorit ning protrombiini, kuid organismis see toime ei oma tähtsust ja vere hüübimisprotsessi fibrinolüsiin oluliselt ei mõjuta. Urokinaas ja streptokinaas aktiveerivad plasmínogeeni üleminekut plasmiiniks ja soodustavad sellega fibrinoluüsi. Et samaaegselt vähendada vere hüübimisvõimet, lisatakse fibrinolüsiinile tavaliselt otsese toimega antikoagulant – hepariini

Toksilisus. Fibrinolüütilised ensüümid oma valgulise struktuuriga võivad esile kutsuda immunobioloogilisi reaktsioone vastuseks kehavõõrale valgule. Need reaktsioonid väljenduvad näo hüperemias, valudes manustamiskohal ja rinnaku taga, külmavärinates, kehatemperatuuri tõus, nahalöövetes jms

Terapeutiline kasutamine. Fibrinolüütilisi aineid rakendatakse tromboosi profülaktikas ja (eriti) juba tekkinud trombid kõrvaldamiseks. Neid preparaate kasutatakse kopsu- ja ajuarterite trombooside, perifeersete veresoonte trombooside, värske müokardinfarkti, tromboflebiidi jms raviks

## Trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ained e. antiagregandid

Arterites tekivad trombid on põhiliselt agregattrombid, mis moodustuvad trombotsüütide agregatsioonist. Seega on trombotsüütide agregatsiooni pärssimisel oluline profülaktiline tähtsus selliste trombooside (müokardinfarkt) ärahoidmisel.

Atsetüülsalitsüülhape (*Acidum acetylsalicylicum*) (vt 4.10 2), dipüridamool (*Dipyridamol*) (vt 6 1 2), sulfiinpirasoon (*Sulfipyrazonum*) (vt. 7.5 3)

Atsetüülsalitsüülhappe, arvatavasti ka teiste antiagregantide toime põhineb ensüüm tsüklooksügenaasi inhibeerimisel ja tromboksaani sünteesi vähendamisel, dipüridamoolil arvatavasti adenosini aktiivsuse tõusul ja cAMP hulga suurenemisel. Trombotsüütide tsüklooksügenaas on tundlikum kui endoteelirakkudes, seetõttu pärssib atsetüülsalitsüülhape eeskätt tromboksaani, vähemal määral prostatsükliini sünteesi. Trombotsüütide tsüklooksügenaasi aktiivsus enam ei taastu ning toime püsib mitu päeva kuni uute trombotsüütide moodustumiseni. Endoteeli tsüklooksügenaas taastub mõne tunniga. Suurte atsetüülsalitsüülhappe annuste kasutamisel pidurdub ka prostatsükliini süntees ja antiagregantne toime nõrgeneb.

Terapeutiline kasutamine. Antiagregante kasutatakse peamiselt trombooside (koronaar- ja ajuarterite) profülaktikaks ja raviks.

## 9. ORGANISMI KAITSEREAKTSIOONE MÕJUSTAVAD AINED

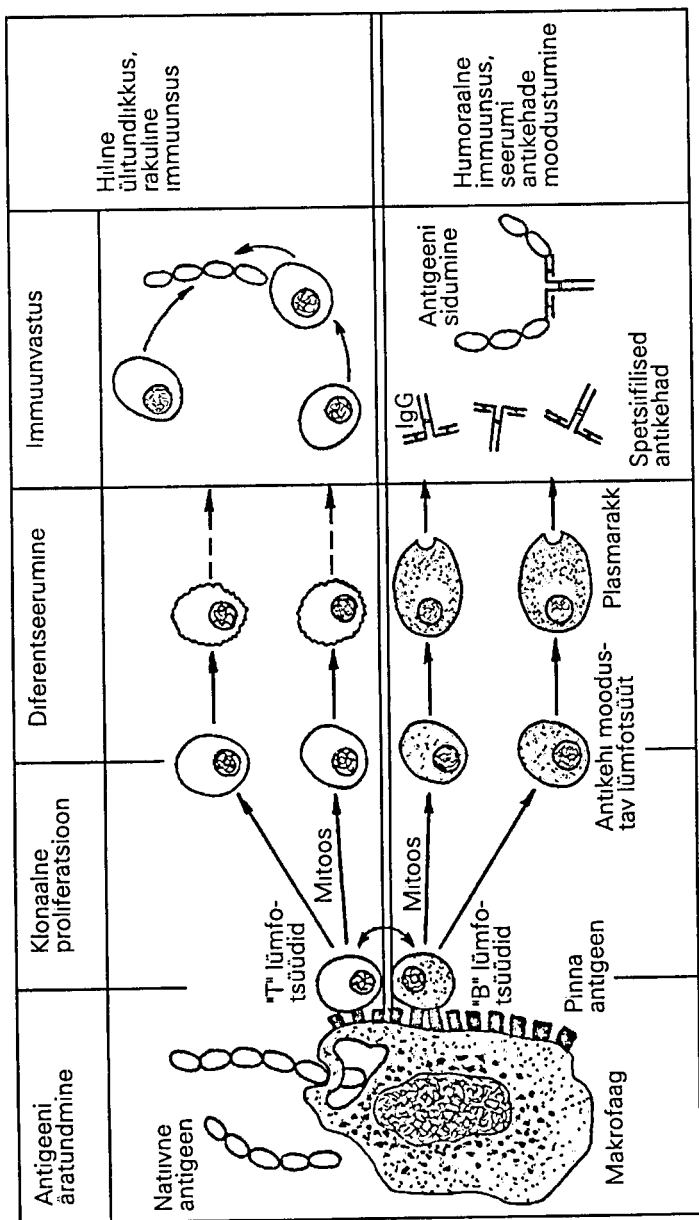
### 9.1. Immuunsust mõjustavad ained

Antigeeni (valgud, polüsahhariidid, haptendid) sattumisele organismi, nakatumisele mikroorganismidega, kehavõõra koe või elundi transplantatsioonile reageerib lümfoidne kude immuunsuse kujunemisega. Üldiselt eristatakse kahte liiki immuunsust: humoraalset ja rakulist. Humoraalse immuunsuse korral on kaitsefaktoriks veres tsirkuleerivad immunoglobuliinid, rakulise immuunsuse korral tekivad erilised spetsiifilised transplantaati hävitavad, hilistüüpi ülitundlikkust realiseerivad rakud. Antigeeni sattumisel organismi kujunevad mõlemad immuunsuse liigid, kuid olenevalt antigeenist ja tingimustest saavutab üks neist ülekaalu. Transplantaadi irdumise reaktsioonis, autoimmuunsete protsesside ning kasvajate korral domineerib rakuline immuunsus, valgulise või polüsahhariidse antigeeni korral humoraalne immuunsus.

Immuunsuse teke on seotud erisuguste lümfotsüütide populatsioonidega. Nii on rakuline immuunsus seotud peamiselt nn. T- e. tüümusest sõltuvate lümfotsüütidega (T-*thymus*), humoraalne aga peamiselt B- e. tüümusest mittesõltuvate lümfotsüütidega (B - *bursa Fabricii*, eriline lümfoidne organ lindudel). Bursa analoog inimesel ja imetajatel on GALT süsteem (*gut associated lymphoid tissue*). Selle süsteemi rakud arenevad ja diferentseeruvad vahetult luuüdist.

Luuüdis paiknevatest tüvirakkudest tekivad erütrotsüütide, müelotsüütide ja megakarüotsüütide kõrval ka monotsüüdid ja lümfotsüüdid. Osa lümfotsüüte satub tüümusesse, peetub seal ja muutub T-lümfotsüütideks. Teine lümfotsüütide populatsioon peetub peensoole lümfoidsetes naastudes, ussjätkes ja tonsillides, samuti kõigi teiste õnesorganite seina solitaarsetes ja agregeerunud lümfifolliikulites, kujunedes B-lümfotsüütideks (joon. 9-1).

Immuunsuse kujunemise detailses mehhanismis on veel palju ebaselget. Lihtsustatult võib protsessi ette kujutada järgmiselt. Antigeeni kui kehavõõra faktori esmane äratundmine toimub ilmselt mononukleaarse fagotsüüdi (veres monotsüüdi, koes makrofaagi) tasemel, mis annab informatsiooni edasi lümfotsüütidele. Lümfotsüüdi rakumembraanil paiknevate retseptorite sidumise tõttu antigeeniga aktiveerub lümfotsüüdi paljunemismehhanism ja järgneb



Joon 9-1. Rakulise ja humoraalse immuunsuse kujunemine.

tormiline klonaalne proliferatsioon, 3...4 päevaga suureneb lümfotsüütide üldhulk organismis ligi 30% võrra. Juba mõne pooldumise järel hakkavad B-lümfotsüütidest arenenud plasmarakud sünteesima spetsiifilisi antikehi (immunoglobuliine) ja T-lümfotsüüdid seni veel identifitseerimata faktoreid, mis hävitavad kehavõõraid rakke, või mõjustavad teiste lümfotsüütide funktsiooni (*T-effector*, *T-helper*, *T-suppressor*).

Immuunsus on äärmiselt oluline kaitseseisund e. kaitsvõime, ilma milleta organism ei saa eksisteerida. See kaitses organismi nakkuste või organismi sattunud kehavõõraste valkude, polüsahhariidide, muude ainete, ka farmakonide eest, suurendab resistentsust kasvajalise protsessi suhtes jm. Patoloogiline immuunsusreaktsioon avaldub allergia tekkes. Immuunvastus võib olla patoloogiline ka juhul, kui see kujuneb keha enese valkude suhtes (autoimmuunsus). Sel juhul tekivad antikehad organismi enese "kehavõõraks" muutunud kudede vastu, toimub pidev antigeen-antikeha-reaktsioon, mis viib lõpuks elundi või koe hävimiseni.

Autoimmuunseid haigusi võib jagada mitmesse gruppi: mitmed silmaläätse, kilpnäärme, närvisüsteemi jt. haigused, äge glomerulonefriit, hepatiit, sidekoe immunoloogiline kahjustus, mis võib avalduda reumatismina, reumatoidartriidina, süsteemse *lupus erythematoses'*ena, sklerodermiana, nodoosse periarteriidina, dermatomüosiidina jt. nn. kollageentõve vormidena; immunoloogilised verekahjustused: omandatud hemolüütiline aneemia, trombotsütopeeniline purpura, allergiline aneemia, agranulotsütoos jt.

Immuunsust mõjustavad ained võib jagada olenevalt toimesuunast:

1. immuunsust soodustavad ained e. immunostimulaatorid;
2. immuunsust pärssivad ained e. immunodepressandid.

### 9.1.1. Immunostimulaatorid

Immuunsüsteemi aktivatsiooniks tekib vajadus selle süsteemi nõrkuse, krooniliste infektsioonide, pahaloomuliste kasvajate jm. korral. Vaatamata immunostimuleeriva toime suurele praktilisele tähtsusele, ei ole efektiivseid preparaate seni veel välja töötatud.

Organismi üldise vastupanuvõime, mittespetsiifilise ja spetsiifilise immuunsuse soodustamiseks kasutatakse mitmesuguse päritoluga ja toimega aineid. Need ained võivad toimida kas neuroendokriinse süsteemi erinevatesse lüliksesse või vahetult immunokompetentsetesse rakkudesse. Nii näiteks on adrenergilist innervatsiooni aktiveerivad ained (adrenomimeetikumid, M-kolinoblokaatorid jt.) suutelised vähendama mitmete bakteriaalsete toksiinide toimet. BCG-vaktsiin, interferonogeenid (gripi polüvaksiin A<sub>2</sub>B), pürogenaal jt. mikroobirakkudest valmistatud preparaadid aktiveerivad mittespetsiifiliselt T- ja B-lümfotsüüte, makrofaage, komplemendi süsteemi jt. mehhanisme. Nakkusvastaste antikehade teket saab kiirendada nukleiinhapete sünteesi soodustavate ainete (naatriumnukleinaat, metüüluratsiil jt.), immunostimuleeriv toime on neil suhteliselt nõrk, kuid nende eelisteks on vähene toksilisus.

Spetsiifilist T- ja B-lümfotsüütide stimuleerimist võib teha vaktsiinidega, mõningate mikroobialsete, samuti kasvajarakkude antigeenidega jm. (tuberkulun, UI-antigeen kõhutüüfuse tekitajatest jt). Kõikide nende ainete toimel mobiliseeruvad immunokompetentsed rakud ja produtseeritakse spetsiifilised antikehad

Kaudselt võib immunostimulaatorite hulka arvata ka aineid, mida kasutatakse mittespetsiifilises ärritusteraapias. Teatavasti häirib iga farmakon suuremal või vähemal määral organismi homöostaasi. See aktiveerib organismi rikunud homöostaasi taastamisele suunatud kaitsemehhanisme, mis ühtlasi suurendab organismi üldist vastupanuvõimet. Selleks otstarbeks kasutatakse väga mitmesuguseid vahendeid: vähetoksilisi preparaate või tugevatoimeliste ainete väikseid annuseid (mesilas- ja maomürk, bakteriaalsed lipopolüsahhariidid jt.). Omaette ainete grupi moodustavad biogeensed stimulaatorid. Need on eelnevalt jahutatud või pimedas hoitud elusatest kudedest (aalo, platsenta) või turbast, meremudast jm valmistatud ekstraktid (tabel 9-1). Immunostimulaatorite kasutamine põhineb peamiselt empiiril. Neid kasutatakse mitmesuguste loiult kulgevate krooniliste protsesside aktiveerimiseks ja paranemisprotsesside kiirendamiseks: mitme silmahaiguse (progresseeruv lühinägelikkus, retiniit, blefarit, kera-

Tabel 9-1

## Immunomodulaatorid

### 1. Immuunsüsteemi mediaatorid (tsütokiinid)

- Kolooniastimuleeriv faktor (CSF e. KSF)
- Tuumuse hormoonid
- Interleukiinid
- Tuumori nekroosi faktor (TNF)
- Interferoonid

### 2. Immunostimulaatorid

- Vaktsiinid, interferonogeenid
- Bakterid, nende ekstraktid, osised (BCG, *Escherichia coli*, streptokokid, stafülokokid, klebsiellad jt., lipopolüsahhariidid, muramüülidipeptiid)
- Taimsed ekstraktid (aalo jt.) jms. taimsed preparaadid
- Loomsed preparaadid (tuumusest, põrnast, platsentast, klaaskehast, kõhrest, verest jne.)
- Levamisool, inosiin, alkuüllipiidid
- Maomürkide ja mesilasproduktide preparaadid
- Turbast, meremudast valmistatud preparaadid (humisool jt.)

tuit, iriit jt.), mao- ja soolehaavandtõve, radikulidi, neuridi, reumatoidartriidi, polüartriidi, raskestõparaneva troofilise haavandi jms. ravis.

Raseduse, südame, neerude ja maksa haigestumiste korral neid ei kasutata.

Levamisool (*Levamisolum*). Preparaat on kasutusel kui efektiivne ümarussidevastane preparaat, 1971. a. kirjeldati ta toimet immuunsusreaktsioonidesse ning teda hakati kasutama immuunpatoloogiliste seisundite ravis.

Farmakokineetika. Levamisool imendub hästi suu kaudu manustamisel. Edasine saatus organismis on teadmata.

Farmakodünaamika. Levamisoolil on kirjeldatud nii immuunreaktsioone stimuleerivat kui ka pärssivat toimet. Toime iseloom sõltub osaliselt eelnevast immuunsusseisundist, samuti preparaadi manustamise ajast antigeeni suhtes. Kui manustada levamisooli enne kokkupuutumist antigeeniga, on täheldatud antikehade produktsiooni pärssimist, samaaegne manustamine aga soodustab antikehade teket. Levamisooli manustamine koos vaktsiiniga soodustab katseloomadel immuunsuse teket. Pahaloomuliste kasvajatega haigetel ta taastab või tugevdab immuunreaktsioone ja stimuleerib makrofaagide aktiivsust. Levamisool suurendab organismi kasvajatevastast immunoreaktiivsust, pikendades remissiooni või elukestust bronhide kartsinoomi, rinnakartsinoomi jt. pahaloomuliste kasvajate opereeritud ja inoperaablite vormide korral (vt. 10.2.). Annab soodsat efekti ka mitmete autoimmuunsete haigestumiste ja teiste immunodefitsiitsete seisundite ravis.

Arvestades levamisooli kahesugust toimet immuunsusreaktsioonidesse on preparaadi toimet iseloomustatud kui immunomoduleerivat.

Levamisooli toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Ta toime ei baseeru sensibiliseeritud lümfotsüütide uue populatsiooni tekkel, sest levamisooli toime eksperimendis ja anergilistel haigetel saabub väga kiiresti (24..48 tunniga). Oletatakse, et levamisool aktiveerib nii *T-helper-* kui ka *T-suppressor-* lümfotsüüte ja sellega moduleerib immuunvastust, soodustades T- ja B-lümfotsüütide koöperatsiooni. Väidetakse, et levamisool toimib vahetult makrofaagidesse, stimuleerides nende fagotsütoosivõimet, selle toime aluseks peetakse fosfo-diesteraasi aktiveerimisest tingitud tsüklilise AMP hulga vähenemist rakkudes.

Levamisool on üldiselt hästi talutav, kuigi võib põhjustada söögiisu nõrgenemist, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, närvilisust, peavalu, lööbeid. Viimasel ajal kasutatakse järjest rohkem spetsiifilise toimega tsütokiine (tabel 9-2). Interleukiinidega on võimalik spetsiifilisemalt suunata immuunsüsteemi rakulist ja humoraalset mehhanismi.

### 9.1.2. Immunodepressandid

Immuunsusreaktsiooni saab nõrgendada mitmesuguste vahenditega:

- füüsikalistega: ioniseeriva kiirgusega,
- mehhaanilistega: tümektoonia, splenektoonia, *ductus thoracicus*'e dreenaaz, retikuloendoteliaalsüsteemi blokaad jt.;



- keemilistega. kortikosteroidid, tsütostaatikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ained;
  - bioloogilistega: antilümfotsütaarne seerum või globuliin, ribonukleasid.
- Nendest keemilised ja bioloogilised vahendid kuuluvad immunodepressantide e. -supressantide hulka.

Eristatakse viit põhilist immuunsuse kujunemise faasi.

1. Induktsiooni- e. antigeeni äratundmise faas:
    - antigeeni transport ja vastuvõtmine makrofaagi või monotsüüdi poolt,
    - sensibiliseeritud rakkude aktiveerumine, antigeeni üleminek immuno-kompetentsetele lümfotsüütidele.
  2. Lümfotsüütide proliferatsiooni faas, nende diferentsumine antikehi produtsseerivateks rakkudeks, immunoglobuliinide süntees, sensibiliseeritud T-lümfotsüütide teke.
  3. Immuunsusfaas, sensibiliseeritud T-lümfotsüütide või immunoglobuliinide tsirkuleerimine veres
  4. Antigeen-antikeha-reaktsiooni faas
  5. Kudede vastuse faas antigeen-antikeha-reaktsioonile, kudede kahjustus.
- Enamus immunodepressante toimib lümfotsüütide proliferatsiooni ja immunoglobuliinide sünteesi faasis (2).

Suuremat osa immunodepressante on käsitletud õpiku teistes peatükkides (vt. 9.2.1; 10 1; 9.2.2).

### Glükokortikosteroidid (vt. 9.2.1)

Prednisoloon (*Prendisololum*), deksametasoon (*Dexamethasonum*) jt.

**Farmakodünaamika.** Glükokortikosteroidid toimivad mitmesse immuunsusreaktsiooni faasi (vt. tabel 9-3). Nad takistavad antigeeni äratundmist makrofaagi poolt, takistavad lümfotsüütide proliferatsiooni, stabiliseerides rakkude lüso-somaalseid membraane, vähendavad kudede kahjustust immuunsusreaktsiooni lõppetapil. Põhiline on siiski toime lümfotsüütidesse, juba pärast ühekordset preparaadi annust väheneb lümfotsüütide hulk perifeerses veres. Lümfotsüütide

Tabel 9-3

#### Immunodepressantide toime immuunsuse väljakujunemise faasidesse

Anerühmad	Toime faasidesse
Glükokortikosteroidid	1.2.5
Tsütostaatikumid	1.2
Antilümfotsütaarne globuliin	1 2
Rh <sub>0</sub> (D) immunoglobuliin	1
Mittesteroidsed põletikuvastased ained	5

proliferaatsioon väheneb mitoositsükli kõikide faaside pikenemise arvel. Glükokortikosteroidid toimivad enamvähem võrdselt T- ja B-lümfotsüütidesse.

Väheneb sensibiliseeritud T-rakkude teke ja immunoglobulini süntees plasmarakkudes. Nõrgeneb ka retikuloendoteliaalsüsteemi fagotsütaarne aktiivsus.

Kortikosteroidide abil pole võimalik saavutada täielikku immunodepressiooni, selleks oleks neid vaja kasutada liiga suurtes annustes. Immunodepressiivne toime avaldub selgemalt siis, kui preparaati manustada proliferatsioonifaasi alguses või enne antigeeni sattumist organismi (enne transplantatsiooni vms).

Pikaajalise ravikuuri korral ilmnevad sageli kõrvalnähud, mis on põhjustatud eeskätt preparaatide hormonaalsest toimest: Cushingi sündroom, haavandid ja verejooksud seedetraktist, kataboolne jt. ainevahetuslikud toimed, AKTH produktsiooni pärssimine jne. Nende nähtude kõrval ilmnevad ka tüüpilised immunodepressioonist tingitud kõrvalnähud.

Terapeutiline kasutamine. Glükokortikoide kasutatakse mitmesuguste autoimmuunsete haiguste korral. autoimmuunne hemolüütiline aneemia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, süsteemne *lupus erythematodes*, autoimmuunsed türeoidiidid jt. Eriti laialdaselt kasutatakse glükokortikoide elundite ja kudede siirdamisel kudede sobimatusreaktsiooni mahasurumiseks.

### Tsütostaatikumid (vt. 10.1; 10.2; 10.3)

Asiatiopriin e. imuraan (*Azathioprinum s. Imuranum*), merkaptopuriin (*Mercaptopurinum*), metotreksaat (*Methotrexatum*), kuuluvad toimemehhanismilt antumetaboliitide hulka Tsüklofosfamiid (*Cyclophosphamidum*), kloorambutsiil (*Chlorambucilum*) jt. on alküüliva toimega kasvajatevastased ained. Daktinomiitsiin (*Dactinomycinum*) on tsütostaatilise toimega antibiootikum.

Farmakodünaamika. Tsütostaatikumide immunodepressiivne toime seisneb rakkude pooldumise ja diferentsumise pidurdamises, mõjus DNA-le ja selle replikatsioonile. Tsütostaatikumid on aktiivsed ka manustamisel pärast antigeene, sest nad blokeerivad antigeeni aktiveeritud rakkude proliferatsiooni ja diferentsumist (tabel 9-3).

Peale DNA sünteesi häirimise vähendab asiatiopriin antigeeni äratundmist immunotsüüdi poolt, olles interleukiinide antagonist. Asiatiopriin toimib enamvähem ühesuguselt nii rakulisse kui ka humoraalsesse immuunsusse. Esmast immunoloogilist vastust blokeerib ta tugevamini kui teisest. Preparaat on efektiivsem, kui seda manustatakse immuunsuse algfaasis (induktsioonifaasis), proliferatiivses faasis manustatuna võib ta, kuigi harva, isegi stimuleerida immuunvastuse kujunemist.

Toksilisus. Tsütostaatikumide nii nagu kõikide immunodepressantide toime on vähevalikuline, mistõttu nende kasutamisel on hulk ohtlikke kõrvaltoimeid. Nad suruvad maha olemasoleva mikroobidevastase immuunsuse ja takistavad selle teket. See võib põhjustada latentsete infektsioonide aktiveerumise ja generaliseerumise (tuberkuloos, seennakkused, viirusnakkused jt.).

Rakkude proliferatsiooni pärssimise tõttu immunodepressandid, eriti tsütostaatikumid, kõikidesse prolifererivatesse rakkudesse. Mida intensiivsemalt rakud paljunevad, seda tundlikum on kude preparaate suhtes. Kõige tundlikum on vereloomeelundkond, mille pärssimine põhjustab neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat, see omakorda vähendab veelgi resistentsust nakkuste suhtes Mao ja soole limaskestast regeneratsioonivõime pärssimine põhjustab düspeptilisi nähte ja ka haavandite tekkimise. Kahjustav toime avaldub ka neerudes ja maksas, võib tekkida toksiline hepatiit koos kollatõvega Tsütostaatikumidel on tugev muta- ja teratogeenne toime, mistõttu nad on raseduse korral absoluutselt vastunäidustatud. On kirjeldatud ka kantserogeenset toimet, mis võib olla tingitud kasvajakavastase immuunsuse mahasurumisest.

**Terapeutiline kasutamine.** Tsütostaatikumide immunodepressiivset toimet kasutatakse elundite (neerude, luuüdi jt.) siirdamise korral transplantatsioonireaktsiooni vältimiseks. Autoimmuunsete hemolüütiliste aneemiatega, kollagenooside, reumatoidartriidi, ägeda glomerulonefriidi, kroonilise aktiivse hepatiidi jms. ravis kasutatakse tsütostaatikume juhtudel, kui haigus ei allu kortikosteroididele või kui nende kasutamine on kõrvaltoimete tõttu vastunäidustatud.

### Interleukiinide antagonistid

Tsüklosporiin (*Ciclosporinum*) on hüdrofoobne tsukhliline 11 aminohappe jäägist koosnev polüpeptiid, mida saadakse seene *Tolypocladium inflatum* söötmevedelikust.

**Farmakokineetika.** Tsüklosporiin imendub seedetraktist mittetäielikult (biosaadavus 35%). Ta metaboliseerub organismis ning metaboliidid erituvad sapiga soolde. Poolväärtusaeg on ligi 24 tundi.

**Farmakodünaamika.** Tsüklosporiin surub maha nii humoraalse kui ka rakulise immuunsuse reaktsioonid. Toimemehhanismiks peetakse interleukiin-1 monotsüütidest vabanemise ja interleukiin-2 *T-helper*-lümfootsüütidest vabanemise pidurdamist immuunvastuse varajases faasis. Interleukiinide vaegus takistab T-lümfootsüütide muutumist tsütotoksilisteks rakkudeks RES rakkude fago-tsütoosivõimet tsüklosporiin praktiliselt ei mõjuta, seetõttu mikroobidevastane kaitsevõime oluliselt ei vähene.

**Toksilisus.** Tsüklosporiin kahjustab juba terapeutilistes annustes neerufunktsiooni, samuti, kuigi vähemal määral, maksa. Võivad tekkida ka treemor, igemete turse ja hüpertroopia, hirsutism. Lastel võib tsüklosporiin põhjustada hüpertooniat või krampe.

**Terapeutiline kasutamine.** Tsüklosporiini kasutatakse transplantaadi irdumisreaktsiooni vältimiseks neerude, samuti teiste elundite siirdamise korral. Tema eeliseks teiste immunodepressantide ees on see, et ta ei mõjuta oluliselt mikroobidevastast immuunsust ega luuüdi funktsiooni. Tsüklosporiini nefrotoksilisus eeldab, et tema kasutamisel jälgitaks kontsentratsiooni plasmas.

Tsüklosporiini omaga sarnase toimega on ka tsütostaatikum asatiopriin.

## Immunodepressiivsed seerumid ja globuliinid

Muromonab-CD3 sisaldab hiirte immuniseerimisel saadud inimese T-lümfotsüütide T3 antigeeni vastaseid antikehi. Need, seondudes T-lümfotsüütide pinnaretseptoritega, blokeerivad lümfotsüütide aktiivsust. Muromonab-CD3 on kasutusel neeru-, südame- ja maksasiirdamise korral tõrjereaktsiooni mahasurumiseks. Preparaati manustatakse veeni 10...14 päeva vältel. Kõrvaltoimetest võivad tekkida palavik, külmavärinad, hingamisraskused, valud rinnus ja kõhus. Võivad kujuneda ka hiirevalgu vastased antikehad.

Antilümfotsütaarseid seerumeid saadakse suurte loomade (hobuste), anti-lümfoliini küülikute immuniseerimisel inimese lümfotsüütidega või inimese harknäärmega. Saadud seerumist isoleeritakse IgG fraktsioon, mille aktiivsust teimitakse bioloogiliselt.

Antilümfotsütaarsed antikehad toimivad peamiselt väikestesse kuaelavatesse perifeersetesse lümfotsüütidesse, mis tsirkuleerivad vere ja lümfi vahel. Antikehad seostuvad T-lümfotsüüdi pinnale, hävitades raku. Sellise valikulise toime tõttu pärssub peamiselt hilistüüpi ültundlikkusreaktsioon ja rakuline immuunsus, humoraalne immuunsus oluliselt ei kannata. Toime sarnaneb efektiga, mida saadakse kestval *ductus thoracicus*'e drenaažil.

Kõrvaltoimed on tüüpilised hobuseseerumi sustetele, sagedasem on lokaalne valulikkus ja punetus süstekohal. Kuivõrd humoraalse immuunsuse mehhanism jääb kahjustamata, võivad tekkida ka antigeenid loomse päritoluga IgG vastu. On kirjeldatud ka seerumtõve ja anafülaktiliste reaktsioonide, samuti lümfoomi teket.

**Terapeutiline kasutamine.** Antilümfotsütaarsed seerumid leiavad kasutamist peamiselt elundite (neerude) siirdamisel transplantatsioonireaktsiooni mahasurumiseks. Neid kombineeritakse tavaliselt glükokortikosteroididega ja asatiopriiniga. Antilümfotsütaarne seerum on oma valikulise toime tõttu T-lümfotsüütidesse väga perspektiivikas, kuid suhteliselt paljude kõrvaltoimete ja ebatäpse annustamise tõttu seni veel katsetamisejärgus.

Inimese  $Rh_0(D)$  immunoglobuliin ( $Rh_0GAM$ ), on kõrge erütrotsüütide  $Rh_0(D)$  antigeenivastase tiitriga inimese IgG kontsentreeritud (15%) lahus. IgG saadakse korduvat reesuskonflikti labiteinud  $Rh_0(D)$ -negatiivsete naiste veresplasmast. Selle immunoglobuliini kasutamine  $Rh_0(D)$ -negatiivsetel ja Du-negatiivsetel naistel annab hea profülaktilise efekti ja hoiab ära reesuhemolüütilise aneemia tekke vastündinutel (tabel 9-4).

## Allergiavastased ravimid

Allergilise reaktsiooni, autoimmuunsuse patoloogia vältimiseks ja transplantatsioonireaktsiooni ravis kasutatakse mitmesuguseid preparaate.

Vahetu allergilise reaktsiooni mahasurumiseks kasutatakse:

- histamiini ja teiste bioloogiliselt aktiivsete ainete vabanemist takistavaid ravimeid: glükokortikosteroidid, AKTH, kromoglükaat, proteaaside inhibitorid,

## Immunodepressantide kasutamise efektiivsus

Haigus	Kasutatavad preparaadid	Efektiivsus
Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura	Prednisoloon, merkaptopuriin, asatiopriin	Üldiselt hea
Autoimmuunne hemoluutiline aneemia	– " –	– " –
Äge glomerulonefriit	– " –	– " –
Vastsündinute isoimmuunne hemoluutiline aneemia	tsüklofosamiid, busulfaan Inimese Rh <sub>0</sub> (D) immunoglobuliin	Väga hea
Sirdamine neerud	Tsüklosporiin, asatiopriin, prednisoloon, antilümfotsütaarne seerum	Üldiselt hea
süda ja maks luuüdi	– " – Tsüklofosamiid, prednisoloon, antilümfotsütaarne seerum	Mitterahuldav – " –

- histamiinireseptorite blokaatoreid;
- allergilisi reaktsioone (anafülaktilist šokki) sümptomaatiliselt kõrvaldavaid aineid: adrenomimeetikumid, bronhe lõõgastavad ained.

Hilistüüpi allergiliste reaktsioonide korral kasutatakse: immunodepressante, immunomodulaatoreid, mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (mitte-narkootilised analgeetikumid).

Auto- ja isoimmuunsuse patoloogia ja transplantatsioonireaktsiooni maharumiseks rakendatakse: immunodepressante, immunomodulaatoreid.

## 9.2. Põletikuvastased ained

Põletik on üks põhilisemaid ja üldisemaid organismi reaktsioone, mis osaleb peaaegu kõikides patoloogilistes protsessides. Oma olemuselt on põletik kaitsereaktsioon kahjustava teguri – trauma, nakkuse, toksilise mõjustuse jne. vastu. Ta füsioloogiliseks ülesandeks on lokaliseerida protsess, likvideerida kahjustav faktor ja kahjustus.

Põletikulisest protsessist võtab osa hulk humoraalseid ja neuraalseid mehhanisme. Kahjustuskoldes vabanevad bioloogiliselt aktiivsed ained: histamiin, bradükiniin, atsetüülkoliin, serotoniin jt., mis prostaglandiinide osavõtul aktiveerivad lokaalselt protsessi. Protsessist võtavad osa vere rakulised elemendid, veresoonkond ja retikuloendoteliaalsüsteem, samuti sidekoeelemendid. Lokaalset protsessi reguleerib kesknärvisüsteem, peamiselt hüpotalamus, osalt üle vegetatiivse innervatsiooni, aga peamiselt humoraalselt üle hüpofüüsi ja neerupealiste koore. See kontroll võib olla põletikku stimuleeriv (mineraalkortikosteroidid) või pärssiv (glükokortikosteroidid).

Põletik on organismile vajalik ja kasulik reaktsioon, seda on mõtet maha suruda vaid juhtudel, kui protsess ise muutub haigele kurnavaks ja ohtlikuks, ja ainult siis, kui on võimalik kõrvaldada põletikku esilekutsuv tegur.

Põletikuvastast toimet avaldavad paljud erineva päritoluga ja toimemehhanismiga ained, millest paljusid on käsitletud eespool. Põletikku on võimalik mõjustada, toimides kas otseselt põletikulise protsessi või põletikku reguleerivatesse neurohumoraalsetesse mehhanismidesse.

Põletikulist protsessi otseselt mõjustavatest ainetest on kõige suurema tähtsusega steroidid ja mittesteroidid põletikuvastased ained.

### 9.2.1. Steroidid põletikuvastased ained

Nendeks on neerupealiste koore glükotroopse toimega steroidhormoonid e. glükokortikosteroidid ja nende sunteetilised analoogid. Neerupealiste koorest on isoleeritud üle 40 erisuguse steroidse struktuuriga aine. Bioloogilise aktiivsuse põhjal jagatakse neid nelja põhilisse rühma:

- glükokortikosteroidid, mis mõjustavad eeskätt süsivesikuainevahetust (kortisoon jt.);
- mineraalkortikosteroidid, mis mõjustavad peamiselt elektrolüüdi- ja veeainevahetust (aldosteroon, desoksükortikosteroon);
- androkortikosteroidid, androgeense aktiivsusega (androsteron);
- östrokortikosteroidid, östrogeense aktiivsusega (östroon jt.)

Tegelikult avaldab iga kortikosteroid peale oma spetsifilise toime vähemal määral ka teiste rühmade hormoonidele omast toimet.

Põletikuvastast toimet avaldavad glükokortikosteroidid. Mineraalkortikosteroidid, vastupidi, stimuleerivad põletikulist protsessi, andro- ja östrokortikosteroidid põletikulist protsessi olulisel määral ei mõjusta.

Glükokortikosteroidide toimet võib saada kas stimuleerides hormoonide loomulikku sekretsiooni neerupealistes või manustades looduslikke ja sunteetilisi glükokortikosteroidide organismi väljastpoolt. Neerupealise hormoonide sekretsiooni soodustamiseks kasutatakse hüpofüüsi adrenokortikotroopset hormooni (vt. 9.2.4).

Kortisoon (*Cortisonum*) ja hüdrokortisoon e. kortisool (*Hydrocortisonum s. Cortisolum*) on tähtsamad looduslikud glükokortikosteroidid. Neid hormoone sünteesitakse neerupealise koore pidevalt, valmis hormoone neerupealise koor

ei varu. Sünteesi intensiivsus varieerub olenevalt organismi seisundist ja hormoonide vajadusest. Täiskasvanud inimese neerupealise koor produtseerib ööpäevas 18...60 mg kortisooli. Hormoonide sünteesi aktiivsus allub ka ööpäevasele rütmile: vere hormoonisisalduse maksimum esineb varajastel hommikutundidel enne ärkamist. Kortisooni ja hüdrokortisooni saadakse ka sünteetiliselt.

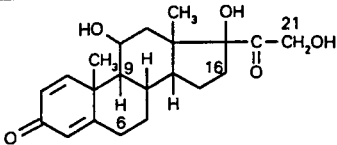
Prednisoon e. dehüdrokortisoon (*Prednisonum*), prednisoloon (*Prednisolonum*), deksametasoon (*Dexamethasonum*), triamtsinoloon (*Triamcinolonum*), flumetasoon (*Flumethasonum*) jt. on sünteetilised glükokortikosteroidid (tabel 9-5)

Keemiliselt on kõik need preparaadid sarnased, kortisoon ja kortisool erinevad sünteetilisest prednisoonist ja prednisoloonist vaid selle poolest, et neil puudub kaksiksida C<sub>1</sub> ja C<sub>2</sub> vahel.

**Farmakokineetika.** Glükokortikosteroidid imenduvad seedetraktist ja kudedest hästi. Suu kaudu manustamisel jääb osa preparaati imendumata, seetõttu on enteralsed glükokortikosteroidide annused parenteraalsetest suuremad. Paksse manustamise korral glükokortikosteroidid tavaliselt resorptiivset toimet ei avalda. Preparaadi lahustuvus ja imendumiskiirus sõltub C<sub>21</sub> juures esteritud ja järgist. Fosfaadid, hemisuktsinaadid, glütsinaadid ja tetrahüdroftalaadid on üldiselt hea vesilahustuvusega ja imenduvad parenteraalse manustamise korral kiiresti, atsetaadid ja atsetoniidid moodustavad suspensioone

Tabel 9-5

### Glükokortikosteroidid

Prednisoloon				
Preparaat	C <sub>6</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>16</sub>	C <sub>21</sub>
Metüülprednisoloon	... CH <sub>3</sub>			
Deksametasoon		-F	...CH <sub>3</sub>	
Betametasoon		-F	-CH <sub>3</sub>	
Triamtsinoloon		-F	...OH	
Fluotsinoloon	-F	-F	...OH	
Parametasoon	-F	-F		atsetoniid
Fluokortoloon	...F		...CH <sub>3</sub>	

ja parenteraalse manustamise korral annavad depoeefekti. Nii toimib kortisoon ühekordsel suu kaudu manustamisel 6.. 8 tundi, kortisoonatsetaadi lhasesse süstimise korral saabub toime alles 8. 12 tunni möödumisel ja kestab kuni ööpäev.

Glükokortikosteroidide manustatakse, olenevalt vajadusest, suu kaudu, lihasesse, veeni või lokaalselt.

Glükokortikosteroidid biotransformeeritakse peamiselt maksas, vähemal määral neerudes jt. kudedes. Kortisoon muutub kudedes kõigepealt toimivaks hüdrokortisooniks. Eritumine toimub neerude kaudu, osalt lammutunud kujul, osalt glükuronidina ja sulfaadina.

Sünteesilised glükokortikosteroidid elimineeruvad aeglasemalt: hüdrokortisooni poolväärtusaeg organismis on ligi 100 minutit ja toime kestus 6...8 tundi, prednisolooni ja deksametasooni poolväärtusaeg on 200 ja triamtsinolooni oma 300 minutit.

Farmakodünaamika. Glükokortikosteroidide toimespekter on lai, nad avaldavad nii farmakodünaamilist kui ka hormonaalset toimet. Suures osas põhineb nende toime valgu-, sealhulgas ensüümivalgu, sünteesi pärssimisel (kataboosel toimel) ja ka rakkude proliferatsiooni pidurdamisel. Mõlema toime aluseks on sekkumine RNA funktsiooni. Ülevaatlikkuse mõttes võib tinglikult eristada põletikuvastast, antiallergilist ja immunodepressiivset, ainevahetust mõjustavat toimet ja kõrvaltoimeid, kusjuures need osaliselt kattuvad.

Põletikuvastane e. antiflogistiline toime. Glükokortikosteroidid kõrvaldavad põletikunähte nii resorptiivsel kui ka lokaalsel manustamisel. Antiflogistilise toime aluseks on glükokortikosteroidide rakumembraane stabiliseeriv toime. Sellega vähendavad nad veresoonte permeaablust ja põletikulist eksudatsiooni. Glükokortikosteroidid inhibeerivad rakumembraanides fosfolipaas A, mistõttu väheneb arahhidoonhappe vabanemine membraanideks ja leukotrieenideks. Veresoonte sein permeaabluse vähenemist seostatakse glükokortikosteroidide hüaluronidaasi (hüaluronoglukoosaminidaasi) aktiivsust pärssiva toimega, mille tõttu aeglustub hüaluroonhappe hüdrolyüs.

Glükokortikosteroidid pidurdavad põletikus osalevate rakuliste elementide aktiivsust: väheneb granulotsüütide migratsioon, nõrgeneb granulo- ja monotsüütide fagotsütoosivõime, lümfotsüütide tsütoplasma hulk väheneb ja rakkude mitootiline aktiivsus langeb. Eriti tundlikud on kortikoidide suhtes koheva sidekoe fibroblastid. Glükokortikosteroidid pärssivad nende ainevahetust.

Selle toime tulemusena vähenevad kõik põletikunähud. põletikuline hüperemia, eksudatsioon, turse ja valulikkus, samaaegselt väheneb ka põletiku kaitsefunktsioon: hukkunud rakuosakeste, mikroobide ja võõrkehade fagotsütoos, sidekoe proliferatsioon ja ka immuunsuse väljakujunemine. Selle tõttu võib põletikulise protsessi poolt lokaliseeritud nakkus ravi toimel generaliseeruda.

Glükokortikosteroidide põletikuvastane toime on tugev, nendega võib

põhimõtteliselt maha suruda igasugust põletikulist reaktsiooni ja viia organism areaktiivsusseisundisse

Antiallergiline ja immunodepressiivne toime. See toime on tihedalt seotud põletikuvastase toimega ja baseerub peamiselt glükokortikosteroidide rakumembraane stabiliseerival ja lümfotsüütide aktiivsust vähendaval toimel. Glükokortikosteroidid ei mõjosta antigeen-antikeha-reaktsiooni kulgu ennast, vaid rakumembraanide tundlikkuse vähenemine reaktsioonil vabanevate histamiini ja histamiinisarnaste ainete suhtes nõrgendab nende ainete kahjustavat toimet rakkudesse ja sellest tingitud allergilisi nähte veresoonte permeaabluse suurenemist, turseid, bronhospasmi, arteriaalse rõhu langust jms.

Lümfotsüütide elutegevuse pärssimine glükokortikosteroidide toimel tingib antikehade produktsiooni vähenemise. Antikehade hulga vähenemine omakorda kajastub antigeen-antikeha-reaktsiooni intensiivsuses ja nõrgendab allergilisi, eriti hilist tüüpi, reaktsioone.

Antikehade produktsiooni vähenemine takistab immuunsuse kujunemist ja nõrgendab olemasolevat immuunsust. Glükokortikosteroidide toimel nõrgeneb immuunsus mitte ainult mikrobialsete antigeenide, vaid ka kehavõõra koe suhtes ning seoses sellega paraneb heterotransplantaatide implantaatsioon.

Ainevahetust mõjustavad toimed. Glükokortikosteroidid toimivad süsivesiku-, valgu-, mineraali- ja rasvaainevahetusse. Need toimed on põhimõtteliselt olemas kõikidel preparaatudel, kuid nende intensiivsus on eri ühenditel mõnevõrra erisugune.

Peamine hormonaalne toime on süsivesikuainevahetuse mõjustamine. Glükokortikosteroidid stimuleerivad glükoneogeneesi, glükogeeni ladestumist maksa, suurendavad glükoos-6-fosfataasi aktiivsust ja organismi resistentsust insulini suhtes. Pikaajalisel glükokortikosteroidide manustamisel suureneb vere suhkrusisaldus ja tekib glükosuuria (steroidne diabeet). Viimane kaob glükokortikosteroidide ärajätmisel.

Valguainevahetusse toimivad glükokortikosteroidid kataboolselt ja tekitavad negatiivset lämmastikubilanssi. Vereplasmas suureneb vabade aminohapete sisaldus, osa nendest eritub uriiniga, osa desamiinub ja neid kasutatakse glükoneogeneesis. Valkude sünteesi vähenemine kajastub organismi kasvus, ka kudede regeneratsioonis. Lastel tekib kasvupeetus, täiskasvanul osteomalaatsia ja osteoporoos. Veresoone muutuvad hapraks, tekivad veritsemised ning verevalumid, haavade ja luumurdude paranemine aeglustub, transplantaatide kinnikasvamine pidurdub, lihaskond atrofeerub. Glükokortikosteroidide pikaajalisel paikselt manustamisel tekib naha atroofia.

Toime rasvaainevahetusse on nõrgemini väljendunud ja ilmneb peamiselt suurte annuste kestval kasutamisel. Areneb välja maksa rasvinfiltatsioon, rasv ladestub ka nahaaluses koes, eriti näol (täiskuunägu), seljal, kõhul. Üldine rasvumine esineb harva.

Toime mineraalainevahetusse sarnaneb mineraalkortikosteroidide (vt. 7.5.2) omaga, kuid on sellest tunduvalt nõrgem. Suski peetuvad glükokortikosteroidide

toimel organismis naatrium ja vesi ning suureneb kaaliumi eritus. Triamtsinooloonil, deksametasoonil ja betametasoonil see toime praktiliselt puudub. Naatriumi ja vee peetuse tagajärjel tekivad tursed, mõnel juhul võib kujuneda arteriaalne hüpertoonia

Glükokortikosteroidid erinevad üksteisest peamiselt toimete intensiivsuse vahekorra poolest. Glükokortikosteroidide toimet on võrreldud tabelis 9-6.

**Toksilisus.** Glükokortikosteroidide toimespekter on lai, nad avaldavad palju kõrvaltoimeid, eriti pikaajalisel kasutamisel.

Eriti ohtlik komplikatsioon on haige enese neerupealise koore atroofia, tingituna AKTH produktsiooni pärssimisest glükokortikosteroidide kestva kasutamise tagajärjel. Sellest tingitud neerupealiste koore puudulikkus võib ilmnedda kohe pärast ravi ärajätmist ja põhjustada haiguse ägenemist (ärajätunähud) või ilmnedda mõne kuu või aasta möödumisel mingi kurnava seisundi – nakkuse, operatsiooni, stressi – korral. Selline seisund nõuab substituutsiooni korras uut kortikosteroidide manustamist. Ilma ravita on neerupealise koore puudulikkus eluohtlik.

Glükokortikosteroidide ainevahetust mõjustavad toimed sõltuvad mõningal määral valitud preparaadist. Kataboolne toime on omane kõikidele preparaatele. Samuti vähendavad kõik glükokortikosteroidid organismi immuunsust ja põhjustavad latentsete infektsioonide ägenemist ning lokaliseeritud infektsioonide (tuberkuloos, viirus- ja seennakkused jt.) generaliseerumist. Sageli viib pikaajaline glükokortikosteroidide kasutamine hüperkortitsismi (Cushingi sündroomi) kujunemisele.

Peale eespool nimetatud toimete avaldavad glükokortikosteroidid veel mitmeid ebasoovitavaid ja ohtlikke kõrvaltoimeid. Pikaajaline glükokortikosteroidide kasutamine, olenemata manustamisviisist, võib põhjustada mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi teket ja verejooksu ning perforatsiooni. Selle toime

Tabel 9-6

### Glükokortikosteroidide tõhusus

Preparaat	Toime			Võrdefektiivsed annused (mg)
	põletiku- vastane	glüko- troopne	mineralo- troopne	
Hüdrokortisoon	1	1	1	20
Kortisoon	0,8	0,6	1	25
Prednisoloon	3...4	3...5	0,8	5
Metüülprednisoloon	3...4	10...16	0	4
Triamtsinoloon	3...4	15...36	0	4
Deksametasoon	30	17...35	0	0,75

mehhanism on tihedalt seotud põletikuvastase toimega (prostaglandiinide sünteesi pärssimine). Nad avaldavad südamesse negatiivset inotropset toimet ja kutsuvad esile muutusi EKG-s. Suureneb vere hüübimisvõime ja tekivad trombid. Kestev kasutamine võib põhjustada hüpertooniat. Mõnel isikul tekitavad glükokortikosteroidid eufooriat, ka maniakaalset seisundit või depressiooni, harva võivad ilmned epileptiformsed krampid.

Terapeutiline kasutamine. Glükokortikosteroidide hormonaalset toimet kasutatakse substitutsiooniteraapias neerupealise koore puudulikkuse (Addisoni tõve) korral. Sel näidustusel on kasutusel peamiselt kortisoon ja hüdrokortisoon, sageli kombineeritult mineraalkortikosteroididega.

Peamiseks glükokortikosteroidide kasutamise näidustuseks on äge ja krooniline põletik, allergiline seisund, kõrgenenud immunoreaktiivsus

Glükokortikosteroide, peamiselt sünteetilisi, rakendatakse aktiivse reumatismi ning difuusse kollagenoosi ravis, samuti mitteinfektsioosse polüartriidi korral. Sagedaseks kasutusnäidustuseks on ka allergilised haigestumised (bronhiaalastma, haavanduv koliit jt.), äge leukoos, krooniline lümfoleukeemia jt vereloomeelundite haigestumised (autoantikehadest tingitud hemolüütiline aneemia, immunoloogiline trombotsütopaatia ja -peenia jt), parenhümatoosete elundite põletikud (hepatit), anafülaktiline šokk.

Ägedate, organismi hüperergilise reaktsiooniga kulgevate nakkushaiguste korral kasutatakse glükokortikosteroide vaid mõjusa kemoterapeutikumiga kombineeritult. Paikselt rakendatakse glükokortikosteroide mitmesuguste dermatoloogiliste haigestumiste – dermatiidi, erütrodermia, ekseemi jt. ravis.

Glükokortikosteroidide kasutamisel tuleb arvestada, et nende toime on eeskätt sümptomaatiline, harva patogeneetiline. Nad vähendavad põletikuähte, kuid ei kõrvalda põletikku esilekutsunud põhjust ja nõrgendavad organismi kaitsevõimet. Etioloogilise teguri kahjustava toime vältimiseks tuleb rakendada lisaabinõusid.

### 9.2.2. Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVR)

Selle rühma peamiseks esindajateks on mittenarkootilised analgeetikumid: fenüülkarboksüülhapete, pürasoolooni ja indooli derivaadid (vt. 4.10.2). Paraminofenooli derivaatidel põletikuvastane toime puudub. Mittenarkootiliste analgeetikumide põletikuvastase toime mehhanism on kompleksne. Peamiselt on see toime seotud sama mehhanismiga kui analgeetiline toimegi. Need ained inhibeerivad nii tsüklo- kui ka lipooksügenaasi, takistades prostaglandiinide ja leukotrieenide sünteesi. Nende kahe põletiku geneesis osaleva ainerühma defitsiit põletikukoldes põhjustab põletikunähtude vaibumist. Peale selle vähendavad nad teiste flogogeensete ainete, eriti bradükiniini, vabanemist, pärsivad lüsoosomaalsete ensüümide aktiivsust ning aktiveerides hüpopüsaar-adrenaalsüsteemi soodustavad glükokortikosteroidide sekretsiooni.

Mittenarkootilisi analgeetikume kasutatakse laialdaselt mitmesuguste krooniliste mitteinfektsioosete põletike ravis: reumaatilised põletikud,

mittereumaatilised polüartriidid, osteoartrit jt Kõrvaltoimeid on kirjeldatud eespool

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete hulka kuuluvad ka mõned kinoliini derivaadid (klorokviin), kullapreparaadid ja teised ained

**Auranofiin** (*Auranofinum*), aurotioglükosoom (*Aurothioglucosum*) jt

Kullapreparaadid kuuluvad reumavastase baasravi kompleksi, mis peab mõjustama soodsalt haiguse patogeneesi. Peamiselt kasutatakse ühevalentset kulda, mis on seotud sulfhüdrüülrühmadega. Kullapreparaatide täpne toimemehhanism ei ole selge. Oletatakse, et kuld pärsib kollageeniainevahetust, immuunkompleksfagotsütoosi ja stabiliseerib lüsosoomaseid membraane.

Soodne toime ilmneb alles 2...4 kuud kestnud ravi järel. Kõrvaltoimed tekivad 20...30%-l juhtudest. Tähtsamad on leuko- ja trombopeenia, eksanteemid, dermatiidid, stomatiit, gingiviit, maksanekroos, kolestaatiline ikterus, hematuuria ja proteinuuria.

### 9.2.3. Eeterlikud õlid

Paljud eeterlikke õlisisid (asuleene) sisaldavad droogid: kummeliõied, nõmm-luvatee, ristiköomen, aniis jt., avaldavad paiksel kasutamisel põletikku vaigistavat toimet. Nendest kasutatakse sagedamini kummelit.

**Kummeliõied** (*flores Chamomillae*) on teekummeli (*Matricaria chamomillae* L.) kuivatatud õisikud. Kummeliõied sisaldavad eeterlikku õli hamasuleeni, apigeniini, glükosiide jt. aineid. Asuleene on vähemal määral veel teistes taimedes: harilikus raudrohus (*Achillea millefolium* L.) jt., samuti saadakse neid sünteetiliselt.

**Farmakodünaamika.** Hamasuleen toimib nõrgalt põletikuvastasel. See toime ilmneb peamiselt paikse manustamise korral. Toimemehhanism on kompleksne. asuleenid pärsivad histamiini vabanemist, uhtlasi nad suurendavad leukotsüütide aktiivsust ja soodustavad regeneratsiooniprotsesse, sellele lisandub kummeli nõrk adstringeeriv toime. Resorptiivselt avaldavad kummeliõied, soodustades mõningal määral AKTH vabanemist, nõrka antiallergilist ja organismi desensibiliseerivat toimet. Eeterlikud õlid soodustavad ka higieritust. Apigeniin toimib nõrgalt spasmolüütiliselt. Sissevõetuna vaigistab kummeliõie leotis seedetraktis põletikku ja motoorikat, vähendab spasmidest tingitud valu ja, pärsides sooles käärimisprotsesse, toimib puhitusevastasel.

**Terapeutiline kasutamine.** Kummeliõisi kasutatakse peamiselt leotisena välispidiselt limaskestapõletike ravis. Samuti tarvitatakse kummeliõite leotist seespidiselt kõhulahtisus-, spasmide- ja puhitusevastase vahendina või higistamise esilekutsumiseks.

### 9.2.4. Kaudse toimega põletikuvastased ained

Põletikulise protsessi kulgu saab mõjustada kaudselt mitmesuguste mehhanismidega. Neist on tähtsamad:

- neerupealise koore funktsiooni aktiveerimine ja endogeensete glukokortikosteroidide sekretsiooni suurendamine hüpofüüsi adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) manustamisega või täiendava lokaalse põletiku esilekutsumisega paiksetl ärritavate ainete abil (vt. 4.13.3);
  - põletikulise protsessi nõrgendamine neuraalse impulsatsiooni vähendamisega paiksetl tuimastavate ainete abil (vt. 4.13.1);
  - põletikukoldes vabaneva histamiini ja kiniinide põletikku aktiveeriva toime nõrgendamine antihistamiinsete ainetega (vt. 3.6.2);
  - põletikku esilekutsunud etioloogilise teguri kõrvaldamine kemoterapeutikumiga (vt. 11);
  - põletikulise limaskestal ärrituse vähendamine mähkivate ja adsorbeerivate ainetega (vt. 4.13.2);
  - põletikulise naha muutunud reaktsiooni normaliseerimine puhverlahusega.
- Suuremat osa põletikulist protsessi kaudsetl mõjustavatest ainetest on käsitletud teistes peatükkides.

**Kortikotropiin e. adrenokortikotroopne hormoon e. AKTH** (*Corticotropinum*). AKTH on hüpofüüsi eessagara basofiilsete rakkude hormoon, 39 aminohapest koosnev polüpeptiid. Saadakse tapaloomade (veised, sead, lambad) hüpofüüsist. Ta aktiivsust väljendatakse bioloogilistes toimeühikutes Kortikotropiini on ka sünteesitud. Kortikotropiini omaga analoogilist toimet avaldavad sünteetilised peptiidid, mis koosnevad vähemast arvust (24 või 28) aminohapetest.

**Farmakokineetika.** Kortikotropiin lammutub seedetraktis ja suu kaudu manustamisel toimet ei avalda. Teda süstitakse lihasesse, harvem manustatakse tilkinfusioonina veeni. Lihasesst imendub AKTH hästi, kuid lammutub organismis kiiresti. Lihasesse süstimise korral kestab toime 6.. 8 tundi. Kestvama toime saamiseks kasutatakse ka AKTH depoo-preparaate, mille toime kestab 24..36 tundi.

**Farmakodünaamika.** AKTH on füsioloogiline neerupealise koore sekretsiooni stimulaator. AKTH enese sekretsioon allub nii neurogeensele kui hormonaalsele regulatsioonile. Tugevate ärritajate (jahtumine, hapnikuvaegus, trauma, nakkus, allergiline reaktsioon, emotsionaalsed tegurid) esilekutsutud stressi korral AKTH produktsioon suureneb. Hormonaalselt on hüpofüüsi funktsioon tagasisidemes neerupealistega, kortikosteroidide vaegus stimuleerib ja küllus pidurdab AKTH sekretsiooni.

AKTH toimel suureneb kõikide neerupealiste koore hormoonide produktsioon, suureneb nii glükokortikoidide kui ka mineraalkortikosteroidide sisaldus veres. Seega avaldab kortikotropiin glükotroopset ja põletikuvastast ning ka mineralotroopset toimet. Pikaajaline kortikotropiini manustamine põhjustab neerupealiste koore hüpertroofiat.

Kortikosteroidide produktsiooni suurendamise kõrval aeglustab kortikotropiin kortisooli lammutumist organismis ja pikendab selle toimet.

Toksilisus. Kortikotropiinravi ärajätmisel võib endogeense AKTH produktsiooni vähenemise tõttu tekkida neerupealiste koore alafunktsioon ja mahasurutud haigusnähud võivad uuesti aktiveeruda.

Suurte kortikotropiiniannuste pikaajalise kasutamisega võidakse neerupealiste koor välja kurnata, mistõttu preparaadi annuse suurendamisega ei saa toimivust suurendada. On kirjeldatud allergilisi reaktsioone vastuseks kortikotropiinile.

Terapeutiline kasutamine. Kortikotropiini kasutatakse neerupealise alatalitluse (Addisoni tõve) korral. Harva kasutatakse kortikotropiini põletikuvastast toimet reumaatiliste ja mittereumaatiliste polüartriitide (podagra jt.), samuti allergiliste protsesside ravis. Oma tõhususelt on kortikotropiin nõrgem kui glükokortikosteroidid, ka on tal rohkem kõrvaltoimeid.

## 10. PAHALOOMULISTE KASVAJATE VASTASED AINED

Kasvajavastased e. antiblastomatoossed ained takistavad kasvajakrakkude paljune- mist. Seni kasutatavad preparaadid ei toimi kasvajakrakkudesse valikuliselt, vaid mõjustavad kõiki paljunevaid rakke organismis. Rakud on ravimi suhtes seda tundlikumad, mida intensiivsemalt nad paljunevad. Antiblastomatoossed ained mõjustavad kõigepealt kasvajakrakke, samuti vereloomeelundite rakke, seejärel epiteel- ja sugunäärmete rakke ning arenevat loodet. Seetõttu on nad suhteliselt efektiivsemad vereloomeelundite kasvajaliste protsesside korral, kõikide teiste kasvajate korral kahjustavad nad juba terapeutilistes kontsentratsioonides vereloomet ja avaldavad rohkesti kõrvaltoimeid.

Seniste antiblastomatoossete ainete kitsa terapeutilise laiause ja toime vähese valikulisuse tõttu on need ained näidustatud iseseisva ravina vaid vereloome- elundite neoplastiliste seisundite korral. Primaarset kartsinoomi või sarkoomi ei ole seni ainuüksi farmakoteraapiaga õnnestunud ravida, küll on aga saadud positiivseid tulemusi metastaaside ravi pärast kasvaja operatiivset eemaldamist. Selle tõttu on kasvajate farmakoteraapia tänapäeval onkoloogias vaid täiendavaks ravivõtteks kasvajate kirurgilise ja radioloogilise ravi kõrval. Kasvajate farmakoteraapiat kasutatakse peamiselt juhtudel, kui teisi ravimeetodeid ei saa mingil põhjusel kasutada.

Kasvajavastased ravimid jagatakse toimemehhanismilt kahte gruppi:

- raku pooldumist takistavad ained e. tsütostaatikumid,
- organismi kasvajatevastast reaktiivsust mõjustavad ained (hormoonid, immuunsüsteemi mõjustajad jt.).

Rakkude pooldumises osaleb hulk fundamentaalseid bioloogilisi protsesse. Nende käigus peab raku geneetiline materjal (DNA) igas pooldumistsükls ilma vigadeta kopeeruma. Selleks vajab rakk küllaldasel hulgal puriin- ja purimidiin- nukleotiidide, ensüümi DNA polümeraasi ja intaktset DNA matriitsi. DNA on ühtlasi matriitsiks komplementaarse RNA loomisel, milles osaleb ensüüm RNA polümeraas. RNA alusel toimub edasine valgusüntees ribosoomides. Nukleo- tiidide järjestust määrab informatsiooni-RNA, aminohapete kindlas järjekorras ehitatavasse valgumolekulisse paigutumises osaleb transpordi-RNA. DNA replikatsiooni järel kahekordset geneetilist materjali omav rakk läbib mitoosifaasid (pro-, meta-, ana- ja telofaas), mis kindlustavad materjali ühtlast jaotumist kahe tütaraku vahel. Sellist pooldumisprotsessi saab mõjustada

mitmesuguste mehhanismidega. Eristatakse mitut erineva toimemehhanismiga tsütostaatikumide gruppi:

Alküülivad ained, sisaldavad suure reaktsioonivõimega alküülradikaale, mis seostuvad DNA matriitsiga ja/või seovad DNA kaksikspiraali harusid omavahel, takistades replikatsiooni.

Antimetaboliidid, sekkuvad eri etappidel puriin- ja pürimidiinnukleotiidide sünteesi, näiteks metotreksaat sekkub foolhappe funktsiooni, merkaptopuriin puriinaluste sünteesi, fluorouratsiil pürimidiinaluste sünteesi, tsütaraabiin inhibeerib DNA polümeraasi, hüdroksüurea takistab ribonukleotiidide muutmist desoksüribonukleotiidideks, nitrosouurea takistab süsinikaatomite sisestamist puriiniringi jne.

Antibiootikumid, seovad DNA-d, mis takistab RNA formeerimist (daktinomiitsiin, daunorubitsiin, doksorubitsiin) või asuvad moodustuvate polüpeptiidide ahelatesse mõne aminohappe asemele (puromütsiin).

Mitoosimürgid, alkaloidid vinblastiin, vinkristiin, kolhamiin, takistavad mitoosi metafaasi, sidudes mitootilise käävi mikrotuubuleid.

Organismi reaktiivsuse muutmiseks kasutatakse hormone: östro- ja androgeene ning glükokortikosteroide. Nende ainete intiimne toimemehhanism on veel ebaselge. Samal eesmärgil on kasutusel ka immuunsüsteemi aktiveerivad ained – levamisool, tüümuse preparaadid (tümosiin), interferoon jt.

## 10.1. Tsütostaatikumid

Kasvajakude sisaldab kolmes seisundis rakke;

- poolduvad kasvajakud (rakud pooldumistsüklis);
- puhkavad, momendil mittepoolduvad rakud (rakud  $G_0$  faasis);
- mittepoolduvad, hävimisele määratud rakud.

Poolduvad rakud läbivad mitoosifaasi (M) ja interfaasi, mis koosneb postmitootilisest ( $G_1$ -), DNA-sünteesi (S-) ja premitootilisest ( $G_2$ -) faasist. Tsütostaatikumid toimivad ainult poolduvasse rakkudesse. Olenevalt toimimise ajast eristatakse tsüklisse toimivaid (olenemata faasist) ja kindlasse faasi ( $G_1$ -, S- $G_2$ - või M-) toimivaid tsütostaatikume.

Antimetaboliidid toimivad peamiselt S-faasis olevatesse rakkudesse ja nende tsütostaatiline efektiivsus on proportsionaalne momendil S-faasis olevate rakkude arvuga. Alküüliljad ja antibiootikumid toimivad olenemata faasist, kuid oletatavasti on nad efektiivsemad rakkudes, mis alustavad DNA replikatsiooni. Puhkeolekus ( $G_0$ -faasis) olevad rakud ei ole tsütostaatikumide suhtes tundlikud, pärast tsütostaatilise ravi lõppu võivad need rakud hakata poolduma ja põhjustada kasvaja retsidiivi.

Eri kasvajavormides on tsüklis ja  $G_0$ -faasis olevate rakkude vahekord erisugune, see tingib kasvajavormi erineva tundlikkuse tsütostaatikumide suhtes. Näiteks Burkitti tuumoris on enamuse rakke tsüklis, mistõttu see on kemoterapia

suhtes tundlik. Seevastu soliidsetes tuumorites on ülekaalus G<sub>0</sub>-faasis rakud ja nad on reeglina tsütostaatikumidega raskesti mõjutatavad.

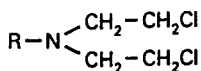
### 10.1.1. Alkүүлivad ained

Alkүүлivad ained reageerivad DNA-sse või RNA-sse kuuluvate nukleotiididega, muutes sellega puriin- ja pürimidiinaluste lämmastiku kvaternaarseks, sidudes alküülühmi või põhjustades nukleotiidide kondensatsiooni. Selle toimega takistavad nad rakkude pooldumist kõikides kiiresti paljunevates kudedes. Rikkudes rakkude pärilikuse mehhanismi võivad nad avaldada ka mutageenset ning teratogeenset toimet või põhjustada ise kasvajat protsessi. Alkүүлivate ainete toime sarnaneb üldjoontes radioaktiivse kiirituse toimega, seepärast nimetatakse neid ka radiomimeetilisteks aineteks. Alkүүлivat toimet avaldavad mitmesuguse keemilise struktuuriga ained: (di)klooretüülamiinid, etüleenimiinid, alküülsulfonaadid jt. ühendid.

#### Klooretüülamiinid ja etüleenimiinid

Klooretüülamiinid on sarnased keemilisele ründaainele ipriidile, milles väavli asemel on lämmastik (lämmastikulised ipriidid), ka nende farmakodünaamiline toime on põhimõtteliselt sarnane.

Tsüklofosfamiid (*Cyclophosphamidum*), trofosfamiid (*Trofosfamidum*), melfalaan (*Melphalanum*), kloorambutsiil (*Chlorambucilum*) on dikloor-etüülamiinid (tabel 10-1).



klooretüülamiinide üldvalem

**Farmakokineetika.** Kui R on aminohape, pürimidiinalus või mõni muu organismile omane rühm, on ühendi ärritavad omadused nõrgalt väljendunud ning teda võib manustada enteralselt (peamiselt siiski veeni).

Verre sattunud klooretüülamiinid seotakse kiiresti verevalkudega ja nad ringlevad veres vabal kujul lühikest aega. Mõned klooretüülamiinid (tsüklofosfamiid) seotakse kasvajakoe poolt, kus nad biotransformatsiooni käigus muudetakse aktiivseteks ühenditeks. Eliminatsioon toimub aeglaselt ning preparaadi toimiv kontsentratsioon püsib üle ööpäeva.

Alkүүлijad erinevad üksteisest peamiselt võime poolest tungida valikuliselt kasvajakudedesse. Alkүүлiv ühend peab enne seostumist retseptoriga – rakutuuma DNA-ga, läbima rakumembraani, tsütoplasma ja tuumamembraani. See võimaldab mõningal määral suunata aine toimet. Palju sõltub molekuli sellest osast, millega on seotud alkүүлiv rühm. Sellele püütakse anda niisugused omadused, et ta sattuks valikuliselt pahaloomulisse raku ning toimiks ainult selle raku DNA-sse. Diklooretüülamiini ühendites on funktsionaalse rühma kandjateks erinevad ained, mis on võimelised kasvajakudedes kergemini

ladestuma. Samuti on klooretüülamiinide sünteesis kasutatud aminohappeid ja peptiide, mis läbivad vähiraku membraani 4..5 korda kergemini kui terve raku membraani ja võivad vähirakus kumuleeruda. Tsüklofosfamiid hüdrolüüsib kasvajaraku fosfataaside toimet märksa intensiivsemalt kui tervetes rakkudes, seega vabaneb kasvajarakkudes preparaadi aktiivset vormi palju rohkem.

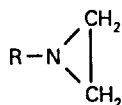
**Farmakodünaamika.** Klooretüülamiinid toimivad tsütostaatilisel ja tsütotoksiliselt, takistades rakkude mitoosi paljunevates kudedes, ühtlasi pärsivad nad ainevahetusprotsesse – glükoosi, valgu- ja nukleiinhapete sünteesi ka teistes rakkudes.

Alküülivate ühendite suur bioloogiline aktiivsus on tingitud nende omadustest dissotsieeruda vesilahustes, tekitades katioone, mis reageerivad aktiivselt valkude ja nukleiinhapete nukleofiilsete gruppidega DNA molekulide alküülimine viib mitoosi blokeerimisele, rakkude tasakaalustamata kasvuni ning hukkumiseni. Nukleiinhapete alküülimine blokeerib rakus geneetilise informatsiooni levikut, RNA blokeerimine põhjustab valgusünteesi pidurdust, ensüümide aktiivsuse vähenemine – raku metabolismi vähenemist. Eriti tundlik on klooretüülamiinide suhtes lümfo- ja granulopoees, vähemal määral erutropoees. Sellega on nad efektiivsed eeskätt lumfaatilise koe kasvajaaluste protsesside korral (lumfaatiline leukeemia, lümfogranuloom, lümfosarkoom jt.). Terapeutiline efekt saabub aeglaselt: 24 tunni või pikema aja möödudes manustamisest hakkab leuko- ja lümfotsüütide arv perifeerses veres vähenema. Preparaatide manustamisel peab pidevalt kontrollima verepilti.

Lümfotsüütide proliferatsiooni pärssimisel põhineb ka alküülivate immuunodepressiivne toime.

Melfalaan, tsüklofosfamiid jt. klooretüülamiinid on peale selle efektiivsed mitmete teiste kasvajaaluste (rinnanäärme- ja prostatakartsinoom, seminoom jt.) korral (tabel 10-3). Peale kõigile tsütostaatikumidele omaste kõrvaltoimete avaldavad klooretüülamiinid veel teisi spetsiifilisi süsteemseid kõrvaltoimeid. Veeni süstimisel annavad nad atsetüülkoliini toime taolisi nähte, põhjustades näärmete sekretsiooni suurenemist, müoosi, bradükardiat jne. Suurte annuste korral tekitavad nad kesknärvisüsteemi erutusnähte, krampe koos järgneva halvatusena.

Etüleenamiinid erinevad klooretüülamiinidest oma mõnevõrra valikulisema toime ja seoses sellega ka suhteliselt väiksema toksilisuse poolest. Nende funktsionaalseks rühmaks on etüleeniminorühm:



Tavaliselt sisaldab molekul mitut (2...3) sellist rühma, peale selle sageli fosforit ja väävlit, harvem fluori.

Tiotepa e. tiofosfamiid (*Thiotepa* s. *Thiophosphamidum*) (tabel 10-1).

Farmakokineetika. Etüleenimiinid imenduvad hästi nii seedetraktist kui ka kudedest, kuid limaskesti kahjustava toime tõttu manustatakse neid eelistatult veeni, harvem lihasesse või suu kaudu. Etüleenimiinid tungivad kiresti kudedesse ning kaovad verest ruttu, kuid toime püsib pikemat aega. Nende saatus kohta organismis on andmed vasturaakivad.

Farmakodünaamika. Toimemehhanismilt sarnanevad etüleenimiinid kloor- etüülamiinidega, takistades rakkude pooldumist kõikides prolifereerivates kudedes. Nende suhtes on tundlik peamiselt lümfoidne, vähem müeloidne kude. Etüleenimiinid on mõningal määral efektiivsed ka munasarja, emakakaela ja rinnavähi ning nende metastaaside korral

### Mitmesugused ühendid

Busulfaan e. müelosaan (*Busulfanum* s. *Myelosanum*), prokarbasiin (*Procarbazinum*).

Karmustiin (*Carmustinum*), lomustiin (*Lomustinum*), nimustiin (*Nimustinum*) on nitrosouurea derivaadid.

Tsisplatiin (*Cisplatin*) – cis-diaminodikloorplatiin.

Farmakokineetika. Müelosaan ja prokarbasiin imenduvad seedetraktist, neid seotakse verest kudedele poolt kiiresti. Teisi manustatakse veeni

Farmakodünaamika. Busulfaan on efektiivne peamiselt müeloidse koe neoplastiliste protsesside korral. Terapeutilistes annustes ei mõjuta oluliselt lümfoidset ega teisi paljunevaid kudesid. Prokarbasiin on efektiivne peamiselt lümfoidse koe kasvajate korral (lümfogranulomatoos, lümfosarkoom, retikulo-sarkoom jt.). Nitrosouurea derivaadid ja tsisplatiin toimivad ka mitmete vähi- ja sarkoomivormide ning nende metastaaside korral (kopsu-, emaka-, testise-, prostata-, luu-, rinnavähk ja rinnasarkoom).

Toimemehhanismilt kuuluvad need ained alküülhete hulka, kuigi intiimses toimemehhanismis on ka erinevusi.

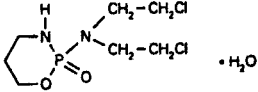
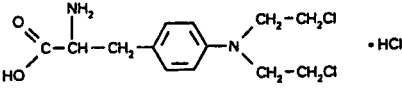
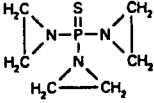
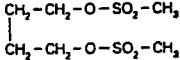
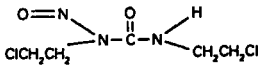
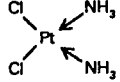
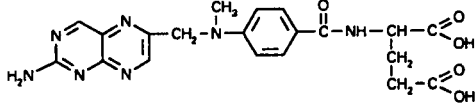
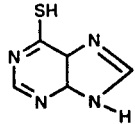
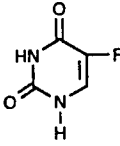
### 10.1.2. Antimetaboliidid

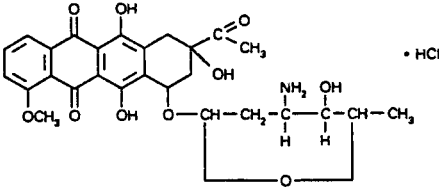
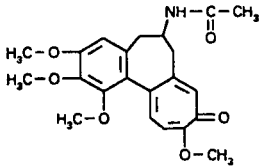
Antimetaboliidid on ained, mis oma keemiliselt struktuurilt sarnanevad vitamiinidele, koensüümidele või metabolismi normaalsetele vaheproduktidele. Samas on erinevus küllalt suur, et lülitudes nende asemel ainevahetusse, toimida kui metabolismi konkureerivad inhibiitorid. Tagajärjeks on nukleiinhapete sünteesi häirumine rakus, mis omakorda viib kasvajakude kasvu kängumisele.

Raku normaalseks kasvuks on vajalik foolhappe olemasolu, mis võtab osa puriini, pürimidiini, lõppkokkuvõttes nukleiinhapete sünteesist. Pahaloomuliste kasvujate ravis kasutataksegi foolhappe, puriini ja pürimidiini antagonistide.

Puriin- ja pürimidiinilaste ja nende nukleotiidide sünteesi võivad inhibeerida ka teised ühendid, mis otseselt ei ole antimetaboliidid. Hüdroksüüurea pidurdab ribonukleotiidi muutmist desoksüribonukleotiidiks, nitrosouurea derivaadid takistavad süsinikfragmente ühinemist puriiniringi, prokarbasiin inhibeerib DNA, RNA ja valgu biosünteesi. Kasvajakude biokeemilised protsessid

## Kasvajatevastased ained

Nimetus	Struktuurivalem
<b>Alküülivad ained</b>	
Tsüklofosfamiid	
Melfalaan	
Tiotepa	
Busulfaan	
Karmustin	
Tsisplatiin	
<b>Antimetaboliidid</b>	
Metotreksaat	
Merkaptopuriin	
Fluorouratsiil	

Nimetus	Struktuurvalem
<b>Antibiootikumid</b>	
Daunorubtsiin	
<b>Alkaloidid</b>	
Kolhitsiin	

erinevad normaalsete rakkude omast vaid vähesel määral, seetõttu häirivad seni kasutatavad antimetaboliidid analoogiliselt alküülivate ainetega ka normaalsete organismi rakkude paljunemist. Siiski peetakse antimetaboliitide kasutamist kasvaja kemoterapias perspektiivseks.

Metotreksaat (*Methotrexatum*), on foolhappe antagonist Merkaptopuriin (*Mercaptopurinum*) on puriinaluse adeniini antagonist Fluorouratsiil (*Fluorouracilum*), tsütarabiin (*Cytarabinum*) on pürimidiinaluste antagonistid (tabel 10-1).

**Farmakokineetika.** Metotreksaat ja merkaptopuriin imenduvad seedetraktist hästi ja kiiresti ning neid kasutatakse peamiselt suu kaudu, metotreksaati ka veeni. Fluorouratsiili manustatakse ainult veeni, sest ta imendub seedetraktist halvasti. Antimetaboliitide biotransformatsioon toimub maksas ja kudedes loomulikele metaboliitidele omaste ensüümisüsteemide poolt. Eliminatsioon verest toimub kiiresti: metotreksaadi poolväärtusaeg on 2 ja merkaptopuriinil 1½ tundi. Fluorouratsiil muutub biotransformatsiooni käigus kasvajarakkudes aktiivseks ühendiks. Eritub neerude kaudu osalt muutumatu kujul.

**Farmakodünaamika.** Metotreksaat blokeerib ensüümi folaadi reduktaasi ja takistab foolhappe muutmist tetrahüdrofoolhappeks, mis on vajalik rakkudele nukleotiidide sünteesis. Keemilise sarnasuse tõttu adeniini (6-aminopuriin) ja hüpoksaantiiniga (6-oksipuriin) lülitub merkaptopuriin puriinaluste ainevahetusse ja takistab nukleotiidide sünteesi Fluorouratsiilist kasvajarakkudes

tekinud 5-fluor-2-desoksüüridiin-5'-monofosfaat blokeerib konkureeriva mehhanismiga ensüümi tümidüni süntetaasi, mis osaleb DNA sünteesis Tsütarabiin inhibeerib ka DNA polümeraasi. Nende mehhanismide abil takistavad antimetaboliidid rakkude pooldumist kõikides kudedes. Eriti metotreksaaditundlikud on müeloidse koe kasvajalised protsessid, teised kasvavad on vähem tundlikud. Metotreksaadi suhtes on valikuliselt tundlik ka koorionepiteloom. Fluorouratsüüliga on saadud soodsaid tulemusi ka mao-, soole- ja bronhikartsinoomi korral (tabel 10-3).

### 10.1.3. Kasvajatevastased antibiootikumid

Kasvajatevastast toimet avaldavad mõned kiirikseentest isoleeritud antibiootikumid. aktinomütsiinid.

**Daktinomütsiin** (*Dactinomycinum*) on *Streptomyces parvullus*'est saadav antibiootikumide segu. **Daunorubitsiin** (*Daunorubicinum*), *Actinomyces coeruleorubidus*'est saadav antibiootikum. **Dokсорubitsiin** e. **adriamütsiin** (*Doxorubicinum* s. *Adriamycinum*) on *Streptomyces pencetius* var. *caesius*'est saadav antibiootikum. **Bleomütsiin** (*Bleomycinum*), *Streptomyces verticillus*'est saadav antibiootikum.

Keemiliselt on aktinomütsiinid kromopeptiidid ja koosnevad kromofoorist (aktinotsüümist), mille küljes on kaks peptidahelat. Nad erinevad üksteisest peamiselt peptidahelat moodustavate aminohapete poolest.

**Farmakokineetika.** Aktinomütsiinid imenduvad seedetraktist üldiselt halvasti ja neid manustatakse veeni. Naha alla manustamisel ärritavad nad kudesid ja tekitavad infiltraate. Veres püsivad aktinomütsiinid vaid lühikest aega ja difundeeruvad kiiresti kudedesse: süljenaärmetesse, maksa ja neerudesse. Ligi 50% manustatud hulgast eritub sapiga, kuni 10% muutumatult neerude kaudu.

**Farmakodünaamika.** Aktinomütsiinid reageerivad rakkude DNA-ga, moodustades selle koostisse kuuluvate guaniinidega komplekse. Tulemusena muutuvad DNA füüsikalised-keemilised ja bioloogilised omadused, sekundaarselt väheneb RNA süntees. DNA omaduste muutus põhjustab paljunevate rakkude mitoosi katkemist interfaasis (S-faasis).

Sellist toimet avaldavad aktinomütsiinid lümfaatilise, retikuloendoteliaalse ning pigmentkoe kasvajate rakkudesse. Samuti toimivad nad emaka või munandite koorionepiteloomi, aga ka normaalsetesse, kiiresti paljunevatesse kudedesse. Peale makroorganismi rakkude on antibiootikumide suhtes tundlikud ka grampositiivsed bakterid ja mõned viirused.

### 10.1.4. Tsütostaatilised alkaloidid

**Kolhitsiin** (*Colchicinum*) on sügislilles (*Colchicum speciosum* Stev.) leiduv alkaloid.

**Vinblastiin** (*Vinblastinum*) ja **vinkristiin** (*Vincristinum*) on igihalis (*Vinca rosea* Linn.) esinevad alkaloidid.

**Farmakokineetika.** Kolhitsiin imendub hästi läbi limaskestade ja naha. Ta lammutub maksas aeglaselt ja võib kumuleeruda. Kolhitsiini kasutatakse ainult paikse toime saamiseks. Igihali alkaloidid imenduvad samuti hästi ja lammutuvad organismis aeglaselt. Nende toime kestab pärast ühekordset manustamist ligi nädal. Vinblastiini ja vinkristiini manustatakse ainult veeni.

**Farmakodünaamika.** Tsütostaatilised alkaloidid takistavad rakkude pooldumist igas paljunevas koes. Nad pärsvivad mikroituubulite funktsiooni, mille tõttu rakkude mitoos katkeb metafaasis, kromosoomipaarid jäävad kokku, kromosoomid deformeeruvad ja valguvad laiali ning lõpuks rakk hävib. Eriti tundlikud on nende alkaloidide suhtes mueloidse ja lumfaatilise koe rakud. Toime vahese valikulisuse tõttu ei saa kolhitsiini kasutada süsteemselt, vaid teda rakendatakse lokaalselt kasvajatele, mis on suhteliselt kergesti kättesaadavad: nahavähk, emaka tupeosa vähk, ka söögitoru ja mao ülemise osa vähk. Viimastel juhtudel manustatakse kolhitsiini suu kaudu. Vinblastiin ja vinkristiin on valikulisema toimega ja neid saab kasutada süsteemselt peamiselt lumfaatilise koe kasvajate korral (tabel 10-3).

**Toksilisus.** Tsütostaatikumide tsütostaatiline toime on tugev, kuid vaatamata sellele on nende terapeutiline efektiivsus väike. See on tingitud nende preparaatide mittevalikulisest toimest ja suurest toksilisusest.

Tsütostaatikumid pärsvivad mitoosi igas paljunevas koes, vahet tegemata organismi omade ja kasvajakoe rakkude vahel. Mida intensiivsemalt rakud paljunevad, seda tundlikum on kude tsütostaatikumide suhtes. Sellest on tingitud ka toksilised kõrvaltoimed (tabel 10-2)

Tabel 10-2

### Tsütostaatikumide sagedasemad toksilised toimed

Kude või elund	Toime
Luuüdi	Leukopeenia ja lumfotsütopeenia, immuunsuse nõrgenemine, nakkuste tekke ja olemasolevate nakkuste ägenemise oht, trombotsütopeenia – veritsemised, aplastiline aneemia
Seedetrakt	Haavandite teke suu limaskestal, mao- või soolehaavandi teke, kõhulahtisus, stomatiit, glossiit, gingiviit
Juustenäapsus	Juuste ja karvade väljalangemine, alopeetsia
Sugunaärmed	Menstruatsioonihäired, amenorröa, spermatogeneesi pidurdumine, steriilsus
Paljunevad koed	Kasvupeetus, reparatsiooniprotsessi pidurdumine
Loode	Embrüotoksilisus, teratogenees, fetötoksilisus

Terapeutiline kasutamine. Tsütostaatikume kasutatakse peamiselt juhtudel, kui kasvajat protsessi ei saa ravida operatiivselt või kiiritusega. Lokaliseeritud tuumorite puhul ei asenda nad tavalisi ravivõtteid. Generaliseeritud kasvajakvormide puhul on nad aga ainuvõimalikeks ravivahenditeks: peamiselt vereloome ja retikuloendoteliaalsüsteemi kasvajatiste protsesside korral. Tsütostaatikume kasutatakse ka pärast kasvaja operatiivset eemaldamist metastaaside arengu pidurdamiseks. Kuivõrd tsütostaatikumid nõrgendavad organismi immunoloogilist reaktiivsust, muuhulgas ka kasvajalise protsessi suhtes, on sellise näidustuse otstarbekus küsitav. Tsütostaatikume rakendatakse ka inoperaablitel juhtudel palliatiivse ravivõttena

Tsütostaatikumide efektiivsus erinevate kasvajakvormide puhul on esitatud tabelis 10-3 Efektiivsuse tõstmiseks ja kõrvaltoimete vähendamiseks kasutatakse kasvajate farmakoterapias erisuguse toimemehhanismiga tsütostaatikume kas samaaegselt või kindlas järjestuses nn. polükemoterapiana. Pikemaajalisel tsütostaatikumide kasutamisel kujuneb välja kasvajarakkude resistentsus preparaadi suhtes.

Tsütostaatikume kasutatakse ka immunodepressantidena (vt. 9 l.) krooniliste autoallergiliste põletikkude ravis ja kudede sobimatusreaktsiooni mahasurumiseks elundite siirdamise korral.

## **10.2. Organismi kasvajatevastast reaktiivsust muutvad ained**

Kasvajalise protsessi etioloogilised faktorid ei ole veel täielikult selgitatud. Sellele vaatamata võib väita, et tervel organismil on küllaldaselt kaitsemehhanisme selleks, et vastu seista kantserogeensete faktorite toimele ja takistada muteerunud rakkude paljunemist. Antiblastilise immunoloogilise kaitsemehhanismi olemasolu tõendavad rohked kliinilised ja eksperimentaalsed tähelepanekud, kuid selle mehhanismi olemus on veel lõplikult selgitamata. Vaatamata sellele on mõningate farmakonidega võimalik aktiveerida organismi reaktiivsust ja muuta organismi sisekeskkond kasvajalisele protsessile ebasoodsaks

Organismi kasvajatevastast reaktiivsust suurendavatest ainetest on kasutusel suguhormoonid, glükokortikosteroidid, mõned ensüümid ja immuunsust stimuleerivad ained. Oma terapeutiliselt efektiivsusest jäävad senikasutatavad ravimid tsütostaatikumidest maha, kuid erinevad neist soodsalt nõrgemate kõrvaltoimete ja vähema toksilisuse poolest.

### **10.2.1. Suguhormoonid ja nende antagonistid**

Nende kasutuselevõtu tingis tähelepanek, et kastratsioon vähendab mõnede kasvajakvormide: meestel prostatakartsinoomi, naistel rinnanäärmevähi, ja nende metastaaside arenemist juhul, kui kasvajakoes on östrogeeni (androgeeni-)

## Mõningate antiblastomotoosete ainete toimivus

Kasvaja vorm	Alkütülvad ained					Antimetaboliidid			Antibiootikumid		Alkaloidid		Organismi reaktiivsust muutvad ained		
	Kloor-ambut-sil	Tsüklo-fosfa-miid	Tiotepa	Busul-faan	Meto-treksaat	Mer-kapto-puriin	Fluoro-uratsiil	Daktino-mütsiin	Dauno-rubtsiin	Vinblas-tiin	Vinkris-tiin	Andro-geenid	Östro-geenid	Glükokortiko-steroidid	
														+	+
Äge müeloidne leukoos	+				++	++			++		++			+	
Äge lümfaatiline leukoos	+		+		+++	+++					+++			+++	
Krooniline müeloidne leukeemia	+		+++												
Krooniline lümfaatiline leukeemia	++		+								+				++
Polütüteemia	+		+					+							+++
Lümfogranuloom	++		+							++	++				++
Lümfosarkoom	++		+							+	++				+
Retikulo-sarkoom	+								+						
Bronhiaalkartsinoom															
Rinnakartsinoom			+												
Prostata-kartsinoom			+												++
Teised kartsinoomid			+												
Neuroblastoom															
Koorionepiteliom					+++			++				+++			

Märkus: + + + tugev; ++ mõõdukas, + nõrk

retseptorid. Farmakoloogiliseks kastratsiooniks kasutatakse vastassugupoole hormone, mis pärivad hüpotalamuses liberiinide ja hüpofüüsis gonadotropiinide produktsiooni ning sellega põhjustavad suguhormoonide sekretsiooni vähenemise ning lakkamise. Oletatakse ka vastassugupoole hormoonide spetsiifilist toimet kasvajakoesse.

Gosereliin (*Goserelinum*) on sünteetiline gonadoliberiini analoog. Fosfestrool (*Fosfestrolum*), klorotrianiseen (*Chlorotrianisenum*) on östrogeenide analoogid. Medroksüprogesteroonatsetaat (*Medroxyprogesteroni acetat*) on gestageeni analoog. Testolaktoon (*Testolactonum*) on androgeeni analoog.

Farmakodünaamika. Eelistatud on suu kaudu manustatavad, prolongeeritud toimega ja väheväljendunud hormonaalse toimega ühendid. Need ained vähendavad tagasiside- või muu mehhanismiga endogeensete suguhormoonide produktsiooni või hormoonireseptorite tundlikkust kasvajakoes.

Östrogeensed hormoonid takistavad primaarse prostatavähi arenemist meestel, samuti aeglustavad nad selle metastaaside kasvu. Androgeensed hormoonid toimivad analoogiliselt naistel rinnanäärmevähi ja selle metastaaside kasvasse.

Histoloogiliselt võib täheldada kasvajakude mõõtmete vähenemist, vakuolisatsiooni ja mitooside arvu vähenemist. Suguhormoonid ei põhjusta kasvajakude hävimist ega kasvajalise protsessi taandarenemist, küll aga paraneb haigete üldseisund. Ajutiselt kaovad valud, paraneb toitumus ja enesetunne. Need preparaadid ei väldi letaalsel lõppu, aga pikendavad mõnevõrra haige eluiga.

Terapeutiline kasutamine. Suguhormoone kasutatakse peamiselt metastaseerunud inoperaablitel prostata- ja rinnanäärmevähi juhtudel protsessi pidurdamiseks ja haige seisundi kergendamiseks.

Tamoksifeen (*Tamoxifenum*) on antiöstrogeen (vt. 6.4.1).

Farmakokineetika. Tamoksifeen imendub suu kaudu manustamisel hästi, eritub organismist aeglaselt. Ta poolväärtusaeg on 5...7 päeva.

Farmakodünaamika. Tamoksifeen seostub östrogeenireseptoritega hüpotalamuses, ovaariumis ja arvatavasti ka kasvajakoes. Hüpotalamuse retseptorite pärssimine antiöstrogeeni väikeste annustega soodustab tagasiside mehhanismi alusel gonadotropiinide sekretsiooni, mis aktiveerib ovulatsiooni, suurtes annustes ta pärssib ka gonadotropiinide sekretsiooni. Östrogeenireseptoreid sisaldavate kasvajate (mõned rinnanäärmevähi vormid) ja nende metastaaside kasvu pärssiv toime põhineb arvatavasti östrogeenireseptorite blokaadil. Kõrvaltoimena võib esineda munasarja hüperstimulatsioon: valud allkõhus, menorraagia, munasarja mõõtude ja östrogeenide produktsiooni suurenemine. Samuti põhjustavad nad düspeptilisi nähte.

Terapeutiline kasutamine. Antiöstrogeenide põhiliseks kasutamiskäitumiseks on anovulatoorne sigimatus naistel ja oligospermia meestel. Selle kõrval kasutatakse tamoksifeeni vanemaealiste naiste rinnanäärmevähi ja selle metastaaside raviks. Hormoonravi kombineeritakse tavaliselt tsütostaatikumidega

### 10.2.2. Glükokortikosteroidid

Glükokortikosteroidide preparaate ja nende farmakodünaamilist toimet on kirjeldatud eespool (vt. 9.2.1).

Lümfotsüütide mitooset pärssiva toimega avaldavad glükokortikosteroidid soodsat terapeutilist efekti laste akuutse leukeemia ja pahaloomuliste lümfoomide, samuti kroonilise lümfotsütaarse leukeemia korral. Nad võivad anda kliinilise paranemise ja hematoloogilise remissiooni 30...50%-l juhtudest kestusega 2 nädalast 2 kuuni. Pikaajalisel kasutamisel aga kujuneb resistentsus. Teiste kasvaja liikide puhul – rinnanäärme kartsinoom jt., on glükokortikosteroidide toime ebakindel.

Glükokortikosteroidide kasutatakse ka koos kiiritusteraapiaga tekkivate põletikunähtude mahasurumiseks.

### 10.2.3. Ensüümid

Asparaginaas (*Asparaginasum*). *E. coli* kultuurist saadav ensüümpreparaat.

Farmakokineetika. Asparaginaasi saab manustada ainult veeni. Ta elimineerimise kohta andmed puuduvad.

Farmakodünaamika. Asparaginaas (asparagiini aminohüdrolaas) metaboliseerib asparagiini, arenev asparagiinivaegus kahjustab leukoosirakkude membraane ja nende paljunemine soikub. Sellega avaldab asparaginaas märgatavat leukoosivastast toimet. Kõrvalnähtudest võib sama mehhanismi alusel areneda maksa ja pankrease parenhüümi kahjustus. Väheneb ka vere hüübimisvõime, võivad kaasuda düspeptilised ja allergilised nähud.

Terapeutiline kasutamine. Asparaginaasi kasutatakse koos teiste ravimitega ägeda leukoosi kõikide vormide, hematosarkoomi jt. ravis.

### 10.2.4. Immuunsust stimuleerivad ained

Organismi pahaloomulise kasvaja vastase kaitsevõime suurendamiseks on kasutusel ka mõned immunostimulaatorid ja -modulaatorid. Mõningat soodsat metastaaside kasvu aeglustavat, taandarengut põhjustavat ning ravikuurnjärgset remissiooni pikendavat toimet on saavutatud levamisooli (vt. 9.1.1) ja interferooni (vt. 14.3) rakendamisega.

## 11. MIKROOBIVASTASED AINED

Farmakonide toime mikroorganismidesse võib avalduda kahel viisil. Bakteriitsidse toime korral hävitab farmakon kokkupuutel mikroorganismiga viimase, selle toime mehhanism on mitmesugune aine võib kahjustada rakuseina või rakumembraani, muuta nende läbilaskvust, pindpinevust, denatureerida membraani või tsütoplasma valgud, inhibeerida mikroobile elutähtsaid ensüümisüsteeme jne., kusjuures need toimed on mikroorganismile hukatuslikud. Selline toime on mittespetsifiline kõikidesse mikroorganismidesse, kuigi mõned liigid võivad olla teistest tundlikumad, samuti on vegetatiivsed vormid eostest tundlikumad. Desinfitseerivad ja antiseptilised (bakteriitsidsed) ained toimivad ka makroorganismi rakkudesse, seetõttu on nad kasutatavad mikroorganismide hävitamiseks peamiselt väljaspool makroorganismi või nahapinnal ja haavades (tabel 11-1).

Bakteriostaatilise toime korral kaotavad mikroobid paljunemisvõime ning alluvad kergemini makroorganismi kaitsemehhanismide toimele, kuid mikroobid ei hävi, vaid võivad bakteriostaatilise aine eemaldamisel jätkata uuesti elutegevust ja paljunemist. Selline toime võib lokaliseeruda erinevalt. Bakteriostaatilised ained võivad takistada mikroobiseina moodustumist või toimida kahjustavalt tsütoplasmaatilisse membraani. Nendel juhtudel avaldavad nad suuremates kontsentratsioonides ka bakteriitsidset toimet. Bakteriostaatilised ained võivad inhibeerida valgu- või nukleiinhapete sünteesi mikroorganismis, pärssides sellega mikroorganismide paljunemist. Bakteriostaatiline toime on valikuline. Ühe või teise bakteriostaatilise aine suhtes on tundlikud ainult kindlad mikroobiliigid. Nende mikroobide loetelu, millesse farmakon toimib, nimetatakse bakteriostaatilise toime spektriiks. Mikroorganismidesse toime vahkulisus võimaldab kasutada neid aineid süsteemselt kindlate nakkuste raviks.

Kemoterapeutikume kasutatakse nakkuste ravis kas süsteemselt või lokaalselt. Kemoterapia mõiste tõi meditsiini 20. sajandi algul saksa teadlane Paul Ehrlich (1854...1915), kes mõistis selle all nakkushaiguste ravi keemiliste ainetega, vastandades seda seroterapiale. Kemoterapeutikumi toime peab olema valikuline ja ta ei tohi toimida makroorganismi. Toimemehhanismilt on enamuse kemoterapeutikume bakteriostaatilised. Kemoterapia mõistet kasutatakse ka pahaloomuliste kasvajate ravis, vastandades seda teistele ravimeetoditele: operatiivsele, kiiritus- ja hormoonravile. Antud juhul on kemoterapeutikumide toime suunatud pahaloomuliste kasvajakudede hävitamisele.

## Desinfitseerivate, antiseptiliste ja kemoterapeutiliste ainete võrdlus

Näitaja	Desinfitseerivad ja antiseptilised ained	Kemoterapeutilised ained
Põhiline toimemehhanism	Valgu denatureerimine, mittespetsiifiline toime rakumembraani, ensüümide inhibeerimine	Ensüümreaktsioonide spetsiifiline inhibeerimine
Aktiivsus	Suhteliselt väike, toimivad lahjendused 1:100–1·10 000	Suur, toimivad lahjendustes 1:1 000 000 ja enam
Toimespekter	Lai	Toime valikuline kindlatele mikroobilikudele
Toime iseloom	Enamuses bakteritsiidne	Enamuses bakteriostaatiline
Toksilisus makroorganismile	Tavaliselt suur	Tavaliselt väike
Kasutamiseviis	Paikne, harva resorptiivne	Resorptiivne, ka paikne
Mikroobiresistentsuse kujunemine	Harva, ei oma praktilist tähtsust	Kujuneb välja kergesti

### 11.1. Antibiootikumid

Antibiootikumideks nimetatakse mikroobide, seente, loomsete ja taimsete organismide produtseeritavaid aineid, millel on tugev antibakteriaalne või antimükootiline, osaliselt ka viirus- ja kasvajavastane toime. Termin „antibiootikum“ pakkus välja A. Waksman 1942. a. Antibioos on looduses laialt levinud, evolutsiooniliselt organismide olemusvõitluses kujunenud liigi keemilise kaitse süsteem.

Terapeutiliselt toimelt kuuluvad antibiootikumid etioloogiliste ainete rühma.

Ideaalne antibiootikum peab olema valikulise tugeva antibakteriaalse toimega ja terapeutilistes annustes haigete organismile kahjutu. Siiski pole paljud antibiootikumid ideaalsed kemoterapeutilised ained, vaid põhjustavad ka antibakteriaalsetes annustes kestvamal kasutamisel toksilisi kõrvaltoimeid, muudavad immuunsüsteemi talitlust või kutsuvad esile düsbakterioosi. Valikulise bakteriostaatilise ja bakteritsiidse toime ning väga madala toksilisuse poolest on ideaalse ühendi nõuetele kõige lähemal penitsilliin G (bensüülpenitsilliin). See pärssib strepto- ja stafülokokkide mõnede tüvede kasvu juba kontsentratsioonil 1:600 000 000, samal ajal kui vererakkude (nt. leukotsüütide) kahjustus tekib alles kontsentratsioonil 1:100, letaalne annus pole täpselt määratav. Käesoleval ajal on meditsiinipraktikas kasutusel üle 100 antibiootilise aktiivsusega ühendi.

Enamik antibiootikume avaldab ainult bakteriostaatilist toimet, s.t. kasutatavates kontsentratsioonides pärsib mikroobirakkude paljunemist, nõrgestab nende elutegevust, kuid otseselt ei hävita neid. Seega pole antibiootikumide efektiivsuse aluseks mitte ainult bakteriostaatiline toime, vaid ka organismi aktiivne kaitsereaktsioon: fagotsütoos. Kui puuduvad leukotsüüdid ja immuunsüsteem on tugevalt pärstitud, pole bakteriostaatiliste antibiootikumidega võimalik nakkustekitajat hävitada. Mõned antibiootikumid avaldavad suuremates kontsentratsioonides lisaks bakteriostaatilisele ka bakteriitsiidset toimet, mis leiab terapeutilist rakendust (penitsilliinid, tsefalosporiinid, imipenem, astreonaam, aminoglükosiidid, fosfamütsiin, polümüksiinid, nitrofuräänid). Kui organismi kaitsejõud on nõrgestatud, tuleb rakendada eelkõige bakteriitsiidse toimega antibiootikume.

Antibiootikumid-makroliidid (erütromütsiin jt), laia toimespektriga ühendid klooramfenikool, tetratsükliinid, linkomütsiin, sulfonüülamiidid jt. on seevastu ainult bakteriostaatilise toimega ning nende kontsentratsiooni suurendamine vereplasmas ei kiirenda terapeutilist toimet, vaid suurendab ainult toksilisust.

Antibiootikumide jaotus toimemehhanismi järgi on toodud tabelis 11-2.

Kõige toksilisemad on nukleiinhapete sünteesi inhibeerivad ained, kuna nad pärsivad seda ka makroorganismi rakkudes. Neid kasutatakse vähe, põhiliselt kasvjavastaste vahenditena või lokaalselt (viirus- ja uroinfektsioonide korral) või molekulaarbioloogilises uurimistöös analüüsimaks nukleiinhapete struktuuri ja sünteesi mehhanisme.

Antibiootikumide jaotus toimemehhanismi järgi ei kõnele veel täpselt nende toimespektrist, küll aga võimalikust toksilisusest, bakteriitsiidsest või ainult bakteriostaatilisest toimest.

Toimespektri järgi jaotatakse antibiootikumid järgmistesse rühmadesse:

- põhiliselt grampositiivsesse mikrofloorasse toimivad;
- põhiliselt gramnegatiivsesse mikrofloorasse, osaliselt ka happekindlatesse mükobakteritesse toimivad;
- laia toimespektriga, nii grampositiivsesse kui gramnegatiivsesse mikrofloorasse toimivad;
- põhiliselt seentesse toimivad;
- kasvjavastased.

Antibiootikumide annuseid määratakse nii kaaluliselt kui ka toimeühikutes. Suure osa antibiootikumide 1 TÜ = 1 µg, seega 1 000 000 TÜ = 1 g. On erandeid, näiteks bensülpenitsilliinnaatriumi 1 TÜ = 0,6 µg. Järjest rohkem on üle mindud kaaluühikutele.

### 11.1.1. Peamiselt grampositiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid

#### Penitsilliinid

Penitsilliinide rühma kuulub praegu suur hulk aineid, millest osa on biosünteesi-

## Antibiootikumide jaotus toimemehhanismi järgi

### 1. Raku seina sünteesi inhibeerivad ained (toimemehhanismilt bakteritsiidsed):

beeta-laktaam antibiootikumid: penitsilliinid, tsefalosporiinid  
astreonaam, imipeneem

ristomutsiin  
vankomütsiin  
batsitratsiin  
fosfomütsiin  
tsükloseriin  
imidasoolirea antimükootikumid

### 2. Raku membraani funktsiooni häirivad ained (toimemehhanismilt bakteritsiidsed):

polumüksiinid (polumüksiin B jt.)  
kolistiin  
batsitratsiin  
antimükootikumid-polüeenid (nüstatiin, amfoteritsiin B jt.)  
aminoglükosiidid (streptomütsiin jt.)  
nitrofuraanid (nitrofurantoiin jt.)

### 3. Mikroobi valgu sünteesi inhibeerivad ained (toimemehhanismilt bakteriostaatilisest):

klooramfenikool  
tetratsükliinid  
makroliidid (erütromütsiin, josamütsiin jt.)  
aminoglükosiidid (streptomütsiin, gentamütsiin jt.)  
klindamütsiin  
linkomütsiin  
para-aminosalitsüülhape  
sulfonüülamiidid  
trimetopriim

### 4. Mikroobi nukleiinhappe metabolismi mõjustavad ained (bakteriostaatilisest):

rifampitsiin  
kinoloonid (nalidiksiinhape, ofloksatsiin jt.)  
nitroimidasoolid (tinidasool jt.)

### 5. Nukleiinhappe sünteesi inhibeerivad ained:

viirustevastased ained (atsükloviir)  
tsütostaatikumid (daktinomütsiin, mitomütsiin jt.)

lised, suur osa aga sünteetilised, saadud 6-aminopenitsillaanhappe aminorühma vesiniku asendamisel mitmesuguste radikaalidega.

Looduslikke penitsilliine produtseerivad mitmed rohelise hallitusseene liigid (*Penicillium notatum*, *Penicillium crustosum*, *Penicillium chrysogenum*). Põhjalkumalt tegi *Penicillium notatum*'i antibioosi stafülo- ja streptokokkide suhtes kindlaks A. Fleming juba 1928. a. Esimesed preparaadid osutusid ebapuhasteks, toksilisteks. Kasutamiskõlbliku bensüülpenitsilliini said A. Fleming, H. W. Florey ja E. B. Chain 1940. a. Penitsilliinid sisaldavad tiasolidiinitsükli ja  $\beta$ -laktaamtuuma, mis koosneb dimetüülsüsteiinist ja atsetüülseriinist ning viimasega ühenduses olevast vabast aminorühmast. Rohelise hallitusseene *Penicillium*'i liigid produtseerivad mitut looduslikku penitsilliini:

- 1 bensüülpenitsilliin (penitsilliin G, ligi 90% üldproduktsioonist), suhteliselt pusiv ja väga tugeva antibakteriaalse aktiivsusega,
- 2 pentenüülpenitsilliin, nõrga bakteriostaatilisega ja vähepusiv,
- 3 oksubensüülpenitsilliin, põhiliselt streptokokkidesse bakteriostaatiliselt toimiv ja vähepusiv,
- 4 heptüülpenitsilliin, millel ei ole kure lammutumise tõttu samuti praktilist tähtsust.

Biosünteetiline on veel praktiliselt kasutatav happekindel enteraalset kasutatav fenoksümetüülpenitsilliin (penitsilliin V), mis saadakse *Penicillium chrysogenum*'i kultuurist, lisades sinna fenoksüaadikhapet

Kõik penitsilliinid on orgaanilised happed ja moodustavad kergesti sooli leelismetallidega (Na, K) ja komplekse aluselistega orgaanilistega ühenditega (prokaiin, dibensüületüleendiamiin jt.) Viimased, prokaiin-penitsilliin (novotsilliin) ja bitsilliin-1 on depoopreparaadid.

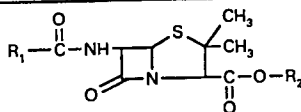
Sünteetiliste penitsilliinide hulka kuuluvad ühendid, mis saadakse *Penicillium*'i kultuurist või sünteetiliselt toodetava 6-aminopenitsillaanhappe vaba aminorühma vesiniku asendamisel mitmesuguste radikaalidega. Bioloogilise aktiivsuse määrab 6-aminopenitsillaanhappe struktuuri intaktsus.  $\beta$ -laktaamtuuma ensümaatilisel lagundamisel mikroobide  $\beta$ -laktamaasid (penitsillinaasid) muudavad ühendi toimetuks. Olenevalt radikaalst muutuvad sünteetilistel penitsilliinidel mõned farmakokineetilised omadused (happekindlus, lõhustuvus penitsillinaaside poolt) ja antibakteriaalse toime spekter

Tabelites 11-3, 11-4 ja 11-6 on toodud tähtsamad praegu kasutusel olevad penitsilliinid. Lisaks penitsilliinidele on sünteetiliselt võimalik saada (muutes tiasolidiinitsükli struktuuri) peneeme, karbapenaame, karbapeneeme, oksapenaame, oksapeneeme jne. (tabel 11-5)

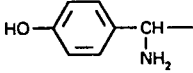
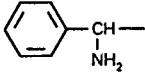
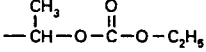
Bensüülpenitsilliin e. penitsilliin G (*Benzylpenicillinum-natrium s. kalium, s. Penicillinum G*), fenoksümetüülpenitsilliin e. penitsilliin V (*Phenoxyethylpenicillinum s. Penicillinum V*), fenoksüetüülpenitsilliin e. fenetitsilliin (*Phenoxyethylpenicillinum s. Pheneticillinum*), fenoksüpropüülpenitsilliin e. propitsilliin (*Phenoxypropylpenicillinum s. Propicillinum*), dimetoksüfenüülpenitsilliin e. metitsilliin (*Dimethoxyphenylpenicillinum-natrium s. Methicilli-*

## Penitsilliinid (bensüül-, isoksasolüül- ja aminopenitsilliinid)

6-aminopenitsillaanhape

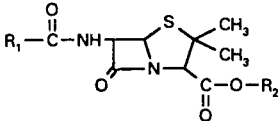


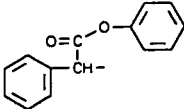
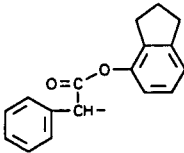



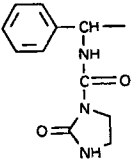
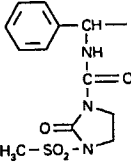
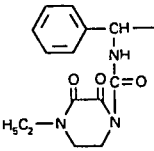
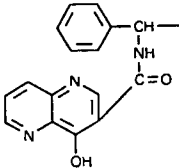
Nimetus	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Bensüülpenitsilliin -naatrium -kaalium		- Na - K
Fenoksümetüülpenitsilliin		- H
Metitsilliin-naatrium		- Na
Oksatsilliin-naatrium		- Na
Fluklosatsilliin-naatrium		- Na
Dikloksatsilliin-naatrium		- Na
Kloksatsilliin-naatrium		- Na
Ampitsilliin		- H

Nimetus	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Amokitsilliin		- H
Bakampitsilliin		

Tabel 11-4

**Atsetüülaminopenitsilliinid ja  
karboksü-(atsetüülureido-)penitsilliinid**

6-aminopenitsillaanhape		
Nimetus	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>Karboksüpenitsilliinid</b> Karbenitsilliin-dinaatrium		- Na
Titsartsilliin-dinaatrium		- Na
Karfetsilliin-naatrium		- Na
Karindatsilliin-naatrium		- Na
Temotsilliin-dinaatrium (6-metoksütitsilliin)		- Na (6) - OCH <sub>3</sub>

Nimetus	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Atsüülaminopenitsilliinid Aslotsilliin-naatrium		- Na
Meslotsilliin-naatrium		- Na
Piperatsilliin-naatrium		- Na
Apaltsilliin-naatrium		- Na

*num-natrium*), prokaiin-bensüülpenitsilliin (*Procainum-benzylpenicillinum*), bensatiin-bensüülpenitsilliin e. bitsilliin-1 (*Benzathinum-benzylpenicillinum s Bicillinum-1*).

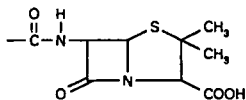
Bitsilliin-3 (*Bicillinum-3*), koosneb võrdsetest osadest bensüülpenitsilliini naatriumi- (kaalumi) soolast, bensüülpenitsilliini prokaiinisoolast ja bensüülpenitsilliini N,N'-dibensüületüleendiamiinisoolast (bitsilliin-1) Suspensiooni lihasesse manustamise järel komplekssooladest vabaneva bensüülpenitsilliini toimiv kontsentratsioon püsib veres 10 ..14 päeva

Bitsilliin-5 (*Bicillinum-5*), sisaldab ühe osa bensüülpenitsilliini prokaiinisoola ja neli osa bensüülpenitsilliini N,N'-dibensüületüleendiamiinisoola (bensatunbensüülpenitsilliin, bitsilliin-1). Bitsilliin-1 toimeaine aeglase vabanemise tõttu püsib bensüülpenitsilliini terapeutiline kontsentratsioon organismis 2 ..3 nädalat.

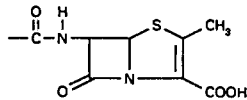
Naftsilliin (*Nafacillinum-natrium*), oksatsilliin (*Oxacillinum natrium*), kloksatsilliin (*Cloxacillinum-natrium*), dikloksatsilliin (*Dicloxacillinum-*

## Muudetud tiasolidiintsükliga 6-penitsilliinaanhappe struktuurid

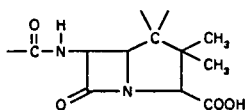
Penaamid (näit. penitsilliinid)



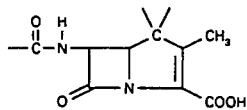
Peneemid



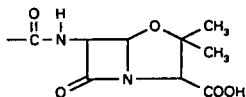
Karbapenaamid



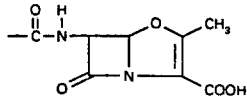
Karbapeneemid (näit. imipeneem)



Oksapenaamid (näit. klavulaanhape)



Oksapeneemid

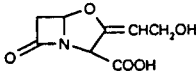
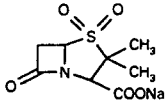
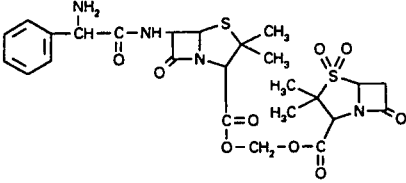
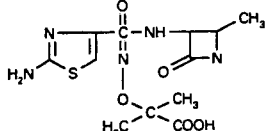
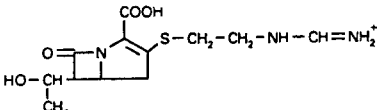
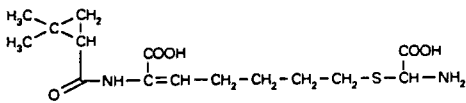


*natrium*), flukloksatsilliin (*Flucloxacillinum-natrium*), amoksitsilliin (*Amoxicillinum-natrium*), ampitsilliin (*Ampicillinum-natrium*), bakampitsilliin (*Bacampicillinum*), karbenitsilliin (*Carbenicillinum-dinatricum*), karfetsilliin (*Carfecillinum-natrium*), karindatsilliin (*Carindacillinum-natrium*), aslotsilliin (*Azlocillinum-natrium*), meslotsilliin (*Mezlocillinum-natrium*), piperatsilliin (*Piperacillinum-natrium*).

**Farmakokineetika.** Lüofiliseeritult (kuivanena) ampullides säilivad penitsilliinid kaua, lahustatuna aga lagunevad kiiresti, kaotavad aktiivsuse 20°C juures 12.. 24 tunniga, lahused valmistatakse *ex tempore*. Suur osa penitsilline on tundlikud kõrge temperatuuri, alkoholi, hapete, aluste, raskmetallisoolade, glütseriini, fenooli, formaliini jne suhtes ning nendega kokku puutudes lagunevad. Kõik oksüdeerivad ained lammutavad penitsilline. Suhteliselt happekindlamad, enteralselt kasutatavad on fenoksümetüülpenitsilliin, (penitsillium V), etitsilliin, propitsilliin, naftsilliin, oksatsilliin, kloksatsilliin, dikloksatsilliin, flukloksatsilliin, amoksitsilliin ja ampitsilliini preparaadid, nad ei lammutu mao happelises keskkonnas (tabel 11-7).

Bensüülpenitsillini soolad, ka bitsilliinid, metitsilliin, karbenitsilliin, karfetsilliin, titsartsilliin, aslotsilliin, piperatsilliin jt. on kasutatavad ainult parente-

$\beta$ -laktamaasi inhibiitorid

Nimetus	Struktuurivalem
Klavulaanhape	
Sulbaktaam	
Sultamitsilliin (ampitsilliini ja sulbaktaami kombinatsioon)	
Monobaktaamid Astreonaam	
Impineem	
Tsilastatiin	

raalselt: lihasesse või veeni. Depoobensülpenitsilliinide suspensioone (prokaiinbensülpenitsilliin, bitsillun-1, 3, 5) võib manustada ainult lihasesse. Penitsilliinide paikse kudesid ärritava toime tõttu on injektsioonid valulikud, naha alla manustamine põhjustab nekroosi, kõrge kontsentratsiooniga lahuse veeni süstimine flebiiti. Viimase vältimiseks kasutatakse suuremates lahendustes aeglast infusiooni. Lihasesse süstimisel esineva valu vähendamiseks lahustatakse penitsilliine (ka paljusid teisi antibiootikume) 0,25...0,5% prokaiinilahuses. Ekslik on arvamus, et prokaiinilahus pikendab penitsilliini püsimist organismis. Lahuses bensülpenitsilliini naatriumi- või kaaliumisool prokaiiniga kompleks-

**Penitsilliinide võimalikud manustamisviisid ja  
resistentsus penitsillinaasi suhtes**

Preparaat	Happe- kindlus	Penitsillinaas- resistentsus	Manustamine		
			per os	i.m.	i.v.
Bensüülpenitsilliin-Na <sup>+</sup> (-K <sup>+</sup> ) (Penitsilliin G)	-	-	-	+	+
Prokaiin-penitsilliin	-	-	-	+	-
Bitsilliin-1, 3, 5	-	-	-	+	-
Fenoksümetüülpenitsilliin (Penitsilliin V)	+	-	+	-	-
Fenoksüetüülpenitsilliin (Fenetsilliin)	+	-	+	-	-
Metitsilliin-naatrium	-	+	-	+	+
Naftsilliin-naatrium	+	+	+	+	+
Oksatsilliin-naatrium	+	+	+	+	+
Kloksatsilliin-naatrium	+	+	+	+	+
Dikloksatsilliin	+	+	+	-	-
Flukloksatsilliin-naatrium	+	+	+	+	+
Amoksitsilliin	+	-	+	-	-
Bakampitsilliin	+	-	+	-	-
Ampitsilliin-naatrium	+	-	+	+	+
Karbenitsilliin-dinaatrium	-	-	-	+	+
Titsartsilliin-naatrium	-	-	-	-	+
Karfetsilliin-naatrium	-	-	-	-	+
Karindatsilliin-naatrium	+	-	+	-	-
Aslotsilliin-naatrium	-	-	-	-	+
Meslotsilliin-naatrium	-	-	-	-	+
Piperatsilliin-naatrium	-	-	-	-	+
Apaltsilliin-naatrium	-	-	-	-	+

soola ei moodusta ja bensüülpenitsilliini imendumine ei aeglustu. Suspensioonina manustatud novotsilliin (bensüülpenitsilliini prokaiinisool) dissotsieerub aeglaselt ning aeglasema imendumise tõttu püsib bensüülpenitsilliini kontsentratsioon veres kauem (10...14 t) terapeutilisel tasemel. Penitsilliinid imenduvad ka terve naha kaudu ja eriti limaskestadelt. Penitsilliinide lokaalsel limaskestadele manustamisel tuleb alati arvestada üldtoimega. Lihastest imenduvad bensüülpenitsilliini, metitsilliini, karbenitsilliinide, ampitsilliini, oksatsilliini jt. naatriumi- (kaaliumi-) soolad kiiresti ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 15 .20 minuti jooksul, mille järel see

kiiresti langeb Happekindlate penitsilliinide (penitsilliin V, ampitsilliini, oksatsilliini jt) enteraalsel manustamisel imendub manustatud annusest ainult 30..50%. Kui neid manustada söögi ajal, väheneb imendumine veelgi. Selle tõttu tuleb manustada penitsilliini suu kaudu vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki ja enteraalset kasutatav annus peab olema 2..3 korda suurem lihasesse manustatavast kogusest. Kui on vaja saavutada suuremat penitsilliinide kontsentratsiooni organismis, manustatakse neid tavaliselt (tilk)infusioonina veeni (5..50 g või 10.75 miljonit toimeühikut bensüülpenitsilliini naatriumisoola ööpäevas). Suurte penitsilliinide korral tuleb alati manustada naatriumisooli, sest suurem kaaliumikogus on mürgine.

Penitsilliinid seostuvad osaliselt vereplasma valkudega (tabel 11-8), mis vähendab plasmas sisalduva vaba penitsilliini toimivat kontsentratsiooni, pikendades mõnel määral aga toime aega. Et bakteriostaatiline või bakteritsiidne toime kindlasti avalduks, tuleb raviskeem koostada selliselt, et vaba penitsilliini tase plasmas oleks 0,5..10 TÜ/ml e. 0,3..6 µg/ml. Bensüülpenitsilliini, metitsilliini või ampitsilliini annus annab kaks korda suurema vaba ühendi kontsentratsiooni vereplasmas kui samasuur annus oksa- või dikloksatsilliini, kuna viimased seostuvad suures osas (80...95%) plasmavalkudega. Vaatamata plasmavalkudega siduvuse astmele ei muutu oluliselt penitsilliinide jaotumine kudedesse ja eliminatsioonikiirus (tabel 11-8).

Verest jaotuvad penitsilliinid kiiresti kudedesse, ka lümfi, intratsellulaarruumi, seroosvedelikesse ja liigesõnde, kuid ei tungi kesknärvisüsteemi. Penitsilliinide kontsentratsioon ajurvedelikus ja silmas on 10...1000 ja rohkem korda madalam kui vereplasmas. Ajukelmepõletiku korral hematoentsefaalbarjääri läbitavus mõnevõrra suureneb, kuid piisavat terapeutilist kontsentratsiooni on ikkagi raske saavutada ka annustes 50..70 miljonit TÜ ööpäevas veeni, küll aga võivad tekkida krambid. Penitsilliinid on tugevad krambimürgid (GABA antagonistid) ja nende otsese manustamisega ajurvedelikku tuleb olla ettevaatlik. Ka platsentaarbarjääri läbivad penitsilliinid halvasti.

Penitsilliinide poolväärtusaeg plasmas on kiire eliminatsiooni tõttu lühike, enamikul preparaatidel lihasesse manustamisel 30...60 minutit (tabel 11-8), veeni manustamisel ligi poole lühem. Penitsilliinide enteraalset manustamisel või nende naatriumisoolade lihasesse süstimise järel langeb toimiva vaba ühendi kontsentratsioon plasmas kriitilise piirini (0,2...2 µg/ml) juba 3...4 tunni jooksul (tabel 11-8). Seetõttu näeb enamik skeeme ette penitsilliinide lihasesse manustamise iga 3...6 tunni, enteraalset manustamise iga 4...5 tagant ja veeni infusiooni iga 2..4 tunni järel. Üldiselt annab penitsilliinide annuse suurendamine 5...10 korda (0,3 grammilt 1,5...3 grammile) küll esialgse kõrge kontsentratsiooni 1. 1,5 tunni jooksul, kuid pikendab kontsentratsiooni vähenemist minimaalse toimivani ainult 1...1,5 tunni võrra.

Kiire eliminatsioon on tingitud penitsilliinide tubulaarsekretsioonist neerudes, kusjuures sekretsiooni suurus korreleerub penitsilliinide kontsentratsiooniga plasmas. Ainult 10...15% penitsilliini viiakse välja glomerulaarfiltratsiooniga,

ulejaanud 85...90% aktiivse tubulaarsekretsiooniga. Taiskasvanud tervete neerudega inimesel elimineeritakse kuni 2 g (3 000 000 TÜ) penitsilliini tunnis. Kui ööpäevane bensülpenitsilliini annus on 4.. 6 g (6 10 miljonit TÜ on selle kontsentratsioon uriinis 500.. 3000 µg/ml. Penitsilliinide tubulaarsekretsiooni on püütud pärssida probenetsiidiga, ekmolüniga jt. ühenditega, mis aga pole piisavalt ohutu neerude tubulaarsekretsiooni funktsioonile. Depoopreparaatide prokain-penitsilliini (novotsilliini), bitsilliinide kasutamine tuleb arvesse siiski ainult krooniliste infektsioonide ravimisel või profülaktilise manustamisena reumahoogude vältimiseks.

Penitsilliin eritub ka suljega, rinnapiimaga (imikule kahjulik), osa uhendeid lammutub maksas (naftsilliin, amptsilliin)

Farmakodünaamika. Kõigil penitsillünidel on ühtne toimemehhanism. Nad pärssivad valikuliselt mikroobiraku seina sünteesi. Erinevalt paljurakulistest organismidest on mikroobidel peale protoplasmamembraani veel komplitseeritud ehitusega välissein, mis võimaldab mikroobil säilitada kuju ja sisekeskkonna külalalki kõrge osmootse rõhu. Grampositiivsetel mikroobidel on rakuseina ehituse täiuslikkuse tõttu sisekeskkonna osmootne rõhk 3.. 5 korda kõrgem kui gramnegatiivsetel mikroorganismidel. Rakuseina kahjustus, näiteks lüsoosumaalsete ensüümide poolt või selle moodustumise pärssimine põhjustab raku lüüsumise. Kui kahjustatud mikroobid paigutada hüpertoonilisse lahusesse, tekivad neist sfäärilised proto- või sfäroblastid, mida kaitseb ainult õrn tsütoplasmamembraan. Tavalises või hüptoonilises keskkonnas need rakud lõhkevad. Kirjeldatud mehhanism on ka penitsilliinide bakteritsiidse toime aluseks. Penitsillünid pärssivad mikroobiraku seina ühe põhikomponendi peptidoglukaani (mukopeptiidi mureini) sünteesi. See koosneb polüsahhariididest ja nendega täpselt risti paiknevast polüpeptiidiahelast. Polüsahhariidid sisaldavad aminosuhkruid. N- atsetuulglükoosamiini ja atsetüülmuraamhapet, viimane on omane ainult mikroobidele. Aminosuhkrutega seostuvad pentapeptiidahelad ja rakuseina riiidus („korsett“) tagataksegi peptiidahelate täpse ristiasetusega pentaglütsiinsidemete kaudu. Selles nn transpeptidatsiooni protsessis osaleb vähemalt kaks ensüümi endopeptidaas ja glükosidaas, mis ongi penitsilliinide ründepunktsiks. Endopeptidaas on transferaasse aktiivsusega ja glükosidaas osaleb rakuseina polüsahhariidihela sünteesis. Penitsillün pärssib juba väikestes kontsentratsioonides endopeptidaasi aktiivsuse, mukopeptiidkesta tekivad lõhed, penitsillün tungib edasi raku. Kahjustatud mukopeptiid laguneb autolüütiliselt lüsoosumaalsete ensüümide toimel, moodustuvad seinata proto- või sfäroblastid, mis enam ei paljune. Suurem penitsilliinide kontsentratsioon pärssib ka glükosidaasi aktiivsuse ja mõlema ensüümi inhibitsiooni tagajärjel mikroobirakk lüüsub – avaldub penitsilliinide bakteritsiidne toime. Penitsillünide peptidoglukaani sünteesi pärssiv toime on eriti tugev, kui rakud on kiire kasvu ja paljunemise järgus ning rakuseina süntees intensiivne. Kui näiteks pärssida mikroobide paljunemine bakteriostaatiliste antibiootikumidega (tetratsüklinid, erütromütsiin, klooramfenikool jt.) või sulfonuulamiididega, siis penitsilliini toime lakkab või nõrgeneb järsult.

## Penitsilliinide farmakokineetilised põhiomadused

Preparaat	Annus (g)	Manustamine	t <sub>½</sub> (min)	Seondumine plasmavalkudega (%)	Kontsentratsioon vereseerumis µg/ml							Ekskretsioon neerude kaudu (%)	Päevane annus (g-s)
					1 tund	2 t	3 t	4 t	6 t	8-12 t			
Bensüülpenitsilliin-naatrium (Penitsilliin C)	0,6	i.m.	30-40	50-60	4-6	1-3	1,2	0,5-0,8	0,2	0,03	50	1-5	
	0,6	i.v.	15-20	60	20-30	2-5	0,8	0,4	0,1	0,01	70	2-10	
Fenoksümetüülpenitsilliin (Penitsilliin V)	0,5	p.o.	30-40	50	2,2	0,9-1	0,4	0,1	0,02	0	50	4-6	
	1,0	p.o.	30-40	40-60	2-4	1-2	0,6	0,2	0,03	0	60		
Fenoksümetüülpenitsilliin (Fenetsilliin)	0,5	p.o.	30-40	35-40	2-4	1-2		0,2	0,03	0	60	3-6	
	1,0	p.o.	30-60	35-40	3-5	2-3	0,5	0,3	0,05	0	65		
Metsilliin-naatrium	1,0	i.m.	30	35-40	10-15	4-5	2-3	0,8-1,0	0,1	0	68		
Oksatsilliin	1,0	p.o.	20-25	95-95	5-7	1-2,5	0,3	0,2	0,01	0	20		
Oksatsilliin-naatrium	0,5	i.m.	20-30	90-95	4-6	1-3	1	0,2	0,1	0	42		
Dikloksatsilliin	1,0	p.o.	45	80-90	26	18	10	3-5	1-2	0,1	60	4-6	
Dikloksatsilliin-naatrium	1,0	i.m.	35-45	80-90	16-20	12-15	5-10	4-5	0,5-1	0,02	80	4	
Ampitsilliin	1,0	p.o.	40-60	20-50	3-5	4-5	4-5	1-3	0,2	0,01	40	3-4	
Ampitsilliin-naatrium	1,0	i.m.	30-40	20-40	9-10	7-8	3-5	2-3	0,5	0,01	50	2-3	
Amokitsilliin	0,5	p.o.	60-90	50	7-10	10-12	5-8	2-3	0,5-1	0	62	2-4	
Bakampitsilliin	0,5	p.o.	40	50	5-6	2-3	1	0,4-0,6	0,3	0	70		
Prokain-penitsilliin (Novotsilliin)	0,5	i.m.	6-8 t	50	1	1	0,6	0,6	0,5	0,3	>40		
Bitsilliin-1	1,0	i.m.	7-8 p.	50	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	>20		

(120 t järel 0,03)

Tabel 11-8 järg

Preparaat	Annus (g)	Manus- tamine	t <sub>1/2</sub> (min)	Seondu- mine plasma- valkudega (%)	Kontsentratsioon vereseerumis µg/ml						Eskret- sioon neerude kaudu (%)	Päevane annus (g-s)
					1 tund	2 t	3 t	4 t	6 t	8-12 t		
Karbentsiiliin	1,0	i m.	60-90	50	30	15	10	3-4	0,05-0,2	80		
	1,0	i v.	40-60	50	50-60	30	10	0,3-0,4	0,3	0,1	80	
Titsartsiliin	1,0	i m.	70	45	20-25	17	11	7-8	6-7	1-2	72	
	1,0	i v.			32-40	17	5-7	2-2,5	0	0	83	
Piperatsiliin	1,0	i m.	65	20	10-12	6-8	3,5	1,8	0,7	0,08	60	
	1,0	i v.			10	3	1	0,05	0	0	75	
Meslotsiliin	1,0	i v.	60	30	7-8	3	1,5	0,9	0,1	0	60	
Sulbentsiiliin	1,0	i m.	40		18	8		2-3	0,01	0	68	
Aslotsiliin	2,0	i v.	50-65	30	45	20	10	4	1	0,05	70	
Karfetsiliin	1,0	p o.	50-70		15	11-14	6	2,5-3	0,4	0,01	42	
Karndatsiliin	1,0	p o.	150	98	16	14	7-9	4-5	0,8	0,1	44	
Sultamitsiliin	0,375	p o.	50-60	60	2	1-2		0,35	0,1	0	66	
	0,750	p o.			8	6		0,7	0,2	0	48	
Sulbaktam	1,0	i v.	60-70	40	23-25	8-10		3-4	0,5-0,7	0,05	90	
Klavulaanhape	0,1	i v.	60	20	2,6	1-1,2		0,3	0,06	0	48	
	0,2	i v.	60	20	5,5	2-2,7	1	0,6-0,7	0,2	0,01	48	
	0,125	p o.	60	20	3,5	1,8	0,5	0,25	0,05	0	40	

Ensuümide inhibeerimisel penitsilliinide poolt on konkurendiks aminohapped, eelkõige D-alanin. Penitsilliinide (ka tsefalosporiinide) struktuur meenutab atsetüül-alanüül-alaniini ruhma. Peale alaniini vahendavad penitsilliinide toimivust nukleinhapped, aminohapped tsüsteiin, glutatioon, mille abil ensüümid vabanevad penitsilliinist. Penitsilliini bakteriostaatilist (-tsidset) toimet ei vähenda vere või mäda lisand keskkonnas. Kuna grampositiivsetel mikroobidel on peptidoglükaani süntees intensiivne ja -sein paks, alluvad eelkõige need penitsilliini kahjustavale toimele. Gramnegatiivsetel mikroorganismidel on peptidoglükaanisein õhuke, nad on vähem tundlikud osmootse rõhu muutuste suhtes ja seetõttu enamik gramnegatiivseid mikroorganisme ei allu bensüülpenitsilliini kahjustavale toimele.

Mikroobitüved, mis produtseerivad penitsilliin lammutavaid  $\beta$ -laktamaase (penitsillinaase) ei allu samuti bensüülpenitsilliini toimele, samuti mikroorganismid, mis produtseerivad penitsilliiniga konkureerivaid aromaatsid aminohappeid. Mikroobiraku penitsillinaasid lammutavad kürestis bensüülpenitsilliini, fenoksumetuülpenitsilliini, fenoksüetuülpenitsilliini, propitsilliini, ampitsilliini, karbenitsilliinid, ei lammuta penitsillinaasresistentseid metitsilliini, oksatsilliini, kloksatsilliini, naftsilliini (tabel 11-7). Seetõttu on viimased efektiivsed penitsillinaasi produtseerivate stafülokokkide tüvede puhul, kus bensüülpenitsilliin või penitsilliin V on kaotanud toime. On kasutusel ka spetsifilised  $\beta$ -laktamaasi inhibitorid sulbaktam, tasobaktam, klavulaanhape (tabel 11-6), mis pärsvad pöördumatult plasmiidide vahendatud  $\beta$ -laktamaasid, ise aga antibakteriaalset toimet ei oma. Neid manustatakse koos amino- ja karboksüpenitsilliinidega.

Mõned bakterid (ka *E. coli* tüved) produtseerivad ensüümi amidaasi, mis hüdrolüüsib penitsilliini külghela aminorühma juures, ja seega samuti inaktiveerivad penitsilliin – need bakterid on samuti penitsilliiniresistentsed.

Penitsilliinid võivad indutseerida resistentsuse enda suhtes, kromosoomse penitsillinaasi või amidaasi sünteesi induktsiooni mikroobirakus, mis põhjustab ravimresistentsuse.

Penitsilliinide vähene toksilisus soojaverelistele ongi seotud spetsifilise, ainult mikroobiraku seinale omase peptidoglükaani sünteesi pärssimisega. Kuna makroorganismi rakud ei moodusta ja neis puudub mikroobides olev aminosuhkur atsetüülmuraanhape, ei toimi penitsilliinid toksiliselt makroorganismi rakkudes.

**Toimespekter.** Penitsilliinide toimespekter on seotud eelkõige grampositiivsete mikroorganismidega (tabel 11-9). Penitsilliin G ja V bakteriostaatilise (-tsiidne) aktiivsus grampositiivsetesse mikroorganismidesse on 5–10 ja rohkem korda tugevam kui uemate sünteetiliste penitsilliinide aktiivsus, seetõttu on ka viimaste minimaalsed pärssivad kontsentratsioonid (MPK) ja ka annused suuremad. Grampositiivsetest mikroorganismidest on bensüülpenitsilliini suhtes tundlikud  $\beta$ -laktamaasi mitteprodutseerivad stafülokokitüved, eriti tundlikud on streptokokid (peale *Streptococcus faecalis*'e) (tabel 11-9). Samuti on tundlikud

gonokokid, meningokokid, spiroheedid. Bensiülpenitsillün ei toimi soolek pikesse, klebsiellasse, brutselladesse, prooteusesse, salmonellasse, šigellasse jt gramnegatiivsetesse mikroorganismidesse, samuti tuberkuloosi- ja leep rakteitajatesse, klamüüdiatesse, virustesse, algloomadesse. Seega on bensiu lpenitsilliin, samuti penitsilliin V, fenetitsillün, propitsilliin ja oksatsillünid näidustatud eelkõige angiini, sarlakite, kokilise sepsise, otiidi, kopsupõletiku, haavainfektsiooni, septilise kardüüdi, osteomüelüüdi, roosi, furunkuloosi jt nahamädanike, flegmoonide, abstsessi, meningiüüdi, süüfilise, gonorröa, kuseteede infektsioonide, teetanuse, siberi katku, difteeria, aktinomükoosi jt haiguste korral Enamiku mädarek itajate kokkide, sealhulgas penitsillinaasnegatiivsete stafülokokkide põhjustatud infektsioonide korral on penitsilliinid jäänud valikulisteks ravimiteks Seda võimaldab nende suur efektiivsus, väga valkuline toime mehhanism ja -spekter ning eelkõige väike toksilisus.

**Ampitsilliinil** ja teistel aminopenitsillünidel (amoksitsillün, talampitsilliin, bakampitsilliin, pivampitsilliin) on mõnevõrra laiem toimespekter. nad pärsvad lisaks eelnimetatud mikroorganismidele ka soolek pikese, salmonella, šigella, mõnede prooteuse-, hemofiilusetüvede ja teiste gramnegatiivsete mikroobide paljunemist, avaldavad ka bakteritsiidset toimet. Seetõttu nimetatakse aminopenitsilliine ja liitpreparaati ampioksi (ampitsillün + oksatsillün) ka laia toimespektriga penitsilliinideks või laia toimespektriga antibiootikumideks. Kuna aminopenitsilliinid on tundlikud  $\beta$ -laktamaasi lammutava toime suhtes, on nende efektiivsus grampositiivsete mikroorganismide põhjustatud infektsioonide korral väiksem penitsilliin G ja V, samuti oksa-, dikloksa-, flukloksatsillünide efektiivsusest. Ampitsilliini ja amoksitsilliini, samuti nende estreid kombineeritakse ka  $\beta$ -laktamaasi inhibiitoritega (sulbaktam, klavulaanhape)

Laia toimespektri tõttu kasutatakse ampitsilliini ja tema derivaate edukalt mitmesuguste sooleinfektsioonide, peritonüüdi, sapiteede ja kuseteede infektsioonide ravimisel. Ampitsilliini toime mehhanismi eripära pole lõplikult selgitatud. Arvatakse, et ta pärsvib peale müreüüni sünteesi ensüümide ka teisi ensüüme, mis osalevad gramnegatiivsete mikroorganismide transmembraanses ainevahetuses.

Kolmanda põlvkonna penitsillünidel, kuhu kuuluvad karboksüpenitsilliinid (karbenitsilliin, tirtsartsilliin, temotsilliin, karfetsilliin, karindatsilliin) ja atsüülaminopenitsillünid (aslotsilliin, meslotsilliin, piperatsilliin, apaltsilliin), on suhteliselt tugev antibakteriaalne toime gramnegatiivsetesse mikroorganismidesse. Efektiivsus on suur pseudomonaste, indoolpositiivsete, prooteuste, kolibakterite, hemofiiluste, klebsiellade, šigellade, salmonellade, enterokokkide jt poolt põhjustatud infektsioonide korral (tabel 11-10): neeruvaagna, kuseteede ja günekoloogilised infektsioonid, sapipõie põletik, rasked segainfektsioonid (septikeemia, endokardüüdi, peritonüüdi, meningiit) Tavaline kasutus on veeni manustamine 2-6 g päevas Kuna kõik need penitsillünid on tundlikud  $\beta$ -laktamaaside suhtes (peale temotsilliini e. 6-metoksüirtsartsillün) sus kombineeritakse neid sageli kas spetsiifiliste  $\beta$ -laktamaasiinhibiitoritega (sulbaktam,

Penitsilliinide antimikroobse toime spekter ja minimaalsed pãrssivad kontsentratsioonid (MPK) võrreldes tetratsükliinidega

Mikroorganism	Minimaalne pãrssiv kontsentratsioon (MPK) µg/ml						Tetratsükliinid
	Bensüülpenitsilliin	Ampitsilliin	Karben-silliin	Oksatsilliin	Dikloksat-silliin		
<u>Grampositiivsed:</u>							
<i>Staphylococcus aureus</i> (penitsillinaasi produtseeriv)	25–160	25–200	25–150	0,3–6,2	0,05–0,1	0,25	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (penitsillinaasi mitteprodutseeriv)	0,006–0,3	0,05–0,1	0,5–2,5	0,1–3,0	0,05–0,5	0,25	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,004–0,03	0,01–0,02	0,15–0,25	0,01–0,4	0,02	0,25	0,25
<i>Streptococcus viridans</i>	0,004–0,06	0,04–0,2	1,25	0,1–3,1	0,1–0,3		
<i>Streptococcus faecalis</i>	1,5–3,0	0,4–3,0	5–50	12,5–50	1,25	1,3–15,0	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,006–0,06	0,006–0,01	0,15–0,5	0,04–0,8	0,05		
<i>Bacillus anthracis</i>	0,02–0,3						
<i>Clostridium tetani</i>	0,02–0,3	0,25–1,0					
<i>Clostridium septicum</i>	0,03	1,0–3,0					
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,02–0,3						
<i>Actinomyces israelii</i>	0,06–0,3						

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK) µg/ml					
	Bensüülpenitsilliin	Ampitsilliin	Karbenitsilliin	Oksatsilliin	Dikloksatsilliin	Tetratsükliinid
<u>Gramnegatiivsed:</u>						
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,02–0,3	0,25	0,02	0,12–6,2	0,05	2,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,006–1,5	0,02	0,05	0,4–12,5	0,05	0,05
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,3–3,0	0,1–0,5	0,5	25–100	0,5	0,5–1,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>100	5–30	100	50	40–50	1,25
<i>Proteus mirabilis</i>	25–100	5,0	2,5–5		>50	25
<i>Proteus vulgaris</i>	25–100	6,0	5–12,5	25–75	>50	5–50
<i>Salmonella spp.</i>	>100	0,6	5	75–100	50	2,5
<i>Shigella spp.</i>	25–75	0,2–1,0	5	75–100	10–60	1,25–5,0
<i>Treponema pallidum</i>	0,1					
<i>Escherichia coli</i>	>20	0,8–5,0	5–25	75	>20	1,3–5,0

## Penitsilliinide toimespektrid

Tekitaja	Penitsilliin G ja V	Isoksasolüülpenitsilliinid (Dikloksatsilliin)	Aminopenitsilliinid (Amoksisilliin)	Karboksüpenitsilliinid (Karfetsilliin)	Amidopenitsilliinid (Piperatsilliin, meslotsilliin)	Imipeneem
<i>Staphylococcus aureus</i> β-lact.–	+++	++	+	++	0	+++
<i>Staphylococcus aureus</i> β-lact. +	0	+++	0	0	0	++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+++	+	+	++	0	+++
<i>Streptococcus faecalis</i>	+	0	++	++	0	+++
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	+++	+	++	++	0	++
<i>Neisseria meningitidis</i>	+++	+	++	++	++	+++
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+++	+	++	++	+++	+++
<i>Corynebacterium diphth</i>	+++	++	++	++	0	++
<i>Clostridium tetani</i>	+++	++	++	+++	0	+++
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	0	+++	0	++
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	+	+++	+++	0	++
<i>Bordetella pertussis</i>	0	+	+	0	0	+
<i>Shigellae</i>	0	0	++	++	++	++
<i>Salmonellae</i>	0	0	++	++	+++	++
<i>Klebsiellae</i>	0	0	0	++	+	+
<i>Enterobacter</i>	0	0	0	++	+	+
<i>Escherichia coli</i>	0	0	++	++	++	+++
<i>Serratiae</i>	0	0	0	+	0	+
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	+	+	+++	+++
<i>Proteus indol+</i>	0	0	0	++	+	++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	++	0	++
<i>Mycobacterium tuberc.</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Treponemae</i>	+++	+	+	+	0	++
<i>Mycoplasmae</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Rickettiae</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Actinomycetae</i>	+++	++	++	++	0	+++
<i>Chlamydiae</i>	0	0	0	0	0	0

tasobaktaam, klavulaanhape) või isoksasolüülpenitsilliinidega (oksatsilliin, dikloksatsilliin, flukloksatsilliin jt.), annuseid vastavalt vähendades, silmas pidades penitsilliinide üldannust. Kolmanda põlvkonna penitsilliinid on ebaefektiivsed enamuse grampositiivse mikrofloora tekitatud haiguste korral (stafülo-, strepto-, pneumo- jt. kokid).

**Toksilisus.** Üldiselt on penitsilliinid vähe toksilised, enamiku preparaatide surmav annus katseloomadele on üle 10 g/kg. Ülisuurtes annustes, eriti uriini happelisuse ja oliguuria korral, võivad nad põhjustada neerude tubulaaraparaadi kahjustust. Paikset ärritava toime tõttu tekitavad suuremad annused tugevat valulikkust ja nekrootilisi koldeid, eriti tuleb vältida kolmanda põlvkonna preparaatide lihasesse süstimist, samuti võib kõrge kontsentratsiooniga lahuse süstimine veeni põhjustada (trombo)flebiiti. Enteraalsel manustamisel avaldavad suuremad annused mao limaskestasse ärritavat toimet, põhjustades nõrkustunnet, kõhulahtisust, iiveldust jne. Aminopenitsilliinid ja atsetüülaminopenitsilliinid põhjustavad seedekulglas düsbakterioosi. Kesknärvisüsteemi nähtudest võivad suured penitsilliinannused esile kutsuda krampe.

Kõige sagedamini esineb kõrvaltoimetest allergilisi nähte: sügelemine, nahalööve, tursed, hingamisraskused, tahhükardia, seedetrakti limaskesta turse, seedehäired, ka anafülaktiline šokk. Penitsilliinide kasutamisel ilmneb allergilisi nähte 10-15%-l haigetest, sageli ei avaldu need kohe, vaid 2...3. ravinädalal. Penitsilliinid annavad ristuva allergia omavahel ja tihti ka tsefalosporiinidega. Kui on ülitundlikkus penitsilliinide suhtes, tuleb üldiselt vältida ka tsefalosporiinide rakendamist ja vastupidi. Prokaiini- (novokaiini-) lahuse süstimine võib samuti põhjustada allergilisi nähte isikutel, kes on tundlikud lokaalanesteetikumide suhtes. Prokaiini lammutumisel tekkiv paraaminobensoehape on mikroobidele foolhappe ja nukleinhapete sünteesi substraadiks, kõrvaldab sulfonüülamiidide antibakteriaalse toime.

Bensüülpenitsilliinkaaliumi suuremate annuste manustamine põhjustab hüperkaleemia nähtudega mürgistust. Neerupuudulikkuse korral võivad nii  $K^+$  kui ka  $Na^+$  liig penitsilliinist põhjustada mürgistuspihti, turseid, süvendada neerukahjustust.

Võimalikud on superinfektsioonid (eriti ampitsilliini ja atsetüülaminopenitsilliinide korral).

**Imipeneem (*Imipenemum*)** on N-formimidooül-tienamütsiin, meropeneeem (*Meropenemum*), biapeneem (*Biapenemum*), astreonaam (*Azthreonamum*) on uuemad  $\beta$ -laktaamantibiootikumid, mis struktuurilt erinevad nii penitsilliinidest kui tsefalosporiinidest, kuid nende toimespekter on viimastele lähedane.

Imipeneem on kiirikseene *Streptomyces cattleya* produtseeritava tienamütsiini N-formimidooüllderivaat. Ta ei imendu seedekulglast. Parenteraalsel manustamisel hüdrolüüsub imipeneem dipeptidaasi toimel proksimaalsetes neerutuubulites ja toimiva aine kontsentratsioon on uriinis madal. Teda kasutatakse koos dipeptidaasi inhibiitori tsilastatiiniga (*Cilastatinum*). Mõlema

poolväärtusaeg on 60 minutit, koos manustatuna elimineerub 70% imipeneemist neerude kaudu muutumatult

Meropeneem ja biapeneem ei lammutu dipeptidaasi (dehüdropeptidaasi) toimel ja neid ei pea manustama koos tsilastatiiniga. Nii imipeneem kui bia- ja meropeneem on mikroobi rakuseina sünteesi inhibiitorid, avaldavad juba väikeses kontsentratsioonis tugevat bakteritsiidset toimet grampositiivsetesse ja negatiivsetesse mikroobidesse: pseudomoonased, enterokokid, listeriad, serraatsiad, enterobakterid, hemofiilused, bakteroidesed, antikomütseedid, klostriidiumid. Meropeneem toimib imipeneemist tugevamini pseudomoonaste tüvedesse, strepto- ja stafülokokkidesse on nende toime lähedane. Biapeneemil on tugev pseudomoonasevastane, aga nõrk stafülokokkvastane toime.

Astreonaam kuulub monobaktaamide hulka, tal on struktuuris tseftasidiimi külghel, pärsib rakuseina sünteesi. Ta on väga resistentne gramnegatiivsete mikroobide  $\beta$ -laktamaasi suhtes ja toimib tugevalt pseudomoonastesse, serratsiatesse, entero- ja tsitrobakteritesse, ei toimi aga anaeroobidesse ega praktiliselt ka grampositiivsetesse mikroorganismidesse. 70% eritub muutumatult uriiniga, poolväärtusaeg on ca 100 min, ajurvedelikkul oluliselt ei tungi.

Kõiki neid antibiootikume kasutatakse kuseteede infektsioonide korral, kui tekitajaiks on pseudomoonased või muud gramnegatiivsed mikroorganismid, annused 1...2 g 4 korda päevas. Kõrvaltoimed samad mis penitsilliinidel, ka ristuv allergia.

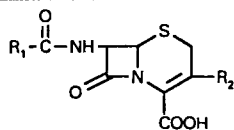
## Tsefalosporiinid

Looduslikud tsefalosporiinid isoleeriti juba 1948. a (G. Brotzu) Sardiinia ranniku merest avastatud seenest *Cephalosporinum acremonium*. Seenekultuuri ekstrakt pärssis stafülokokkide kasvu ja ravis inimesel kokiinfektsiooni ja tüüfust. Struktuurilt ja toimespektrilt meenutavad penitsilline: nende struktuuri aluseks olev 7-aminotsefalosporaanhape (tabel 11-11) sisaldab nagu 6-aminopenitsillaanhapegi  $\beta$ -laktaamtuumat, kuid tsefalosporiinidel on viimane ühendatud dihidrotiasiinitsükliga (mitte tiasolidiinitsükliga nagu penitsilliinidel). Isoleeriti kolm looduslikku tsefalosporiini. C, N ja P, mis praeguseks on kaotanud tähtsuse. Ka 7-aminotsefalosporaanhape  $\beta$ -laktaamring allub  $\beta$ -laktamaaside (mitte aga spetsiifilise penitsillinaasi) lammutavale toimele. Tsefalosporiinide toimespekter on bensüül- ja fenoksüpenitsilliinidele lähedane, veidi laiem penitsillinaase produtseerivate grampositiivsete kokkide ja ka gramnegatiivsete mikroorganismide osas (aminopenitsilliinide spekter). Praegu meditsiinipraktikas rakendatud tsefalosporiinid on kõik sünteetilised, saadud biosünteetilise 7-aminotsefalosporaanhape vesiniku asendamisel (kahes kuni neljas positsioonis) mitmesuguste radikaalidega. Praegu looduslikke tsefalosporiine enam ei kasutata, sünteetilised on efektiivsemad, omavad farmakokineetilisi eeliseid looduslike ees, kuid on ka tunduvalt kallimad.

Põhilised tsefalosporiinide struktuurid on toodud tabelites 11-11; 11-12; 11-13). Tsefalosporiine jaotatakse nelja „põlvkonda”, lähtudes kasutuselevõtu

## Tsefalosporiinid

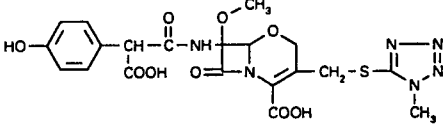
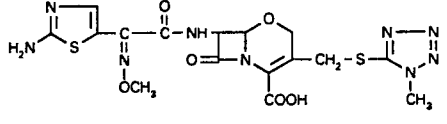
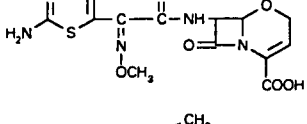
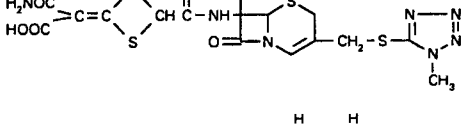
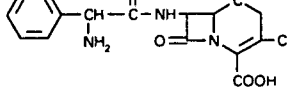
7-aminotsefalosporaanhape



Nimetus	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Tsefalotiin		$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
Tsefoksitiin		$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
Tsefasoliin		$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(\text{S})(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{N}$
Tsefaleksiin		$-\text{CH}_3$
Tsefakloor		$-\text{Cl}$
Tsefuroksiim		$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
Tseftriaksoon		$-\text{H}_2\text{C}-\text{S}-\text{C}(\text{N}(\text{H}_3)\text{N}(\text{Na})\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O}))$
Tseftasidiim		$-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_5)$

ajast. Tsefasoluni, tsefradiini, tsefadroksiili, tsefalotiini ja tsefaleksiini kutsutakse esimese põlvkonna tsefalosporiinideks. Neile on iseloomulikud kiire eliminatsioon, lähedane toimespekter ja lammutumine mikroobide  $\beta$ -laktamaaside (tsefalosporinaaside) toimel. Nimetatud ühenditest on tsefaleksiin, tsefradiin ja

## Oksatsefeemid, tsefamütsiinid ja karbatsefeemid

Nimetus	Struktuurvalem
Latamoksef (oksatsefeem)	
Tsefmenoksiim	
Tseftisoksiim	
Tsefotetaan (tsefamütsiin)	
Lorakarbef (karbatsefeem)	

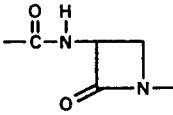
tsefadroksiil happekindlad ja enteraalselt kasutatavad. Teise põlvkonna preparaadid on tsefoksitiin, tsefamandool, tsefakloor, tsefuroksiim, tsefotetaan, tseforaniid. Nendest tsefoksitiini ja tsefakloori kasutatakse enteraalselt ja nad on osaliselt resistentsed tsefalosporinaaside lammutava toime suhtes. Teise põlvkonna preparaatidele on iseloomulik suhteliselt aeglasem eliminatsioon, mis on tingitud nende ulatuslikumast seondumisest vereplasma albumiinidega.

Kolmanda põlvkonna tsefalosporiinide hulka kuuluvad tseftriaksoon, tsefoperasoon, tseftasidiim, tseftisoksiim jt, kõik ainult parenteraalseks kasutamiseks. Nende eliminatsioon on mõnevõrra aeglasem kui esimese põlvkonna preparaatidel (tabel 11-14) ja toimespekter on nihkunud grampositiivsest osast nihkunud gramnegatiivsesse. Neid nimetatakse ka pseudomonasevastasteks tsefalosporiinideks

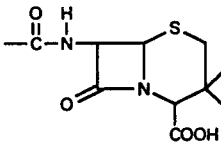
Viimasel ajal on uute tsefalosporiinide otsinguil pandud erilist rõhku enteraal-

## Tsefalosporiinide (tsefeemide) võimalikud keemilised analoogid ja derivaadid

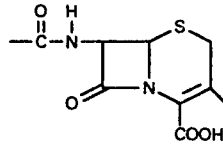
Monobaktaamid (astreonaam)



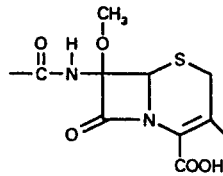
Tsefaamid



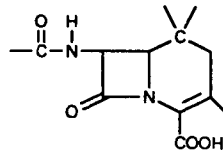
Tsefeemid e. tsefalosporiinid



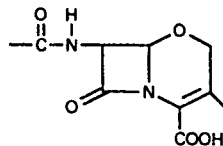
Tsefamütsiinid  
(näit. tsefoksitiin, tsefotetaan)



Karbatsefeemid (lorakarbef)



Oksatsefeemid  
(tseftasidiim, tsefotetaan)



selt kasutatavate ainete juurutamisele, mida võiks nimetada ka neljanda põlvkonna esindajaiks. Keemiliselt on paljud neist oksatsefeemid (tabel 11-12): latamoksef, tseftisoksiim, tsefotetaan jt.

Farmakokineetika. Tsefalosporiinid on happed, moodustavad sooli leelis-

Tabel 11-14

## Tsefalosporiinide farmakineetilised parameetrid

Preparaat	Annus (g) manustamine	t <sub>1/2</sub> (tundides)	Seondumi- ne plasma- valkudega (%)	Kontsentratsioon plasmas µg/ml						Ekretsioon neerude kaudu (%)	Ööpäevane annus grammides
				1	2	3	4	6	8		
Tsefasoliin	1,0 i.m.	2,0	80	18	17	14	9	5	2,5	70-90	6-8
Tsefalotrin	1,0 i.m.	0,5	65	15	7,5	2	0,4	-	-	60-70	6-12
Tsefaleksiin	1,0 p.o.	0,9	30-50	10	8	4	1,3	0,2	-	80-85	4-6
Tsefradiin	1,0 p.o.	0,8	10	28	20	8	3,4	1,1	-	85-90	4-8
Tsefadrokstiil	0,5 p.o.	1,3	20	15	13	10	5,5	2	-	80-90	2-4
Tsefoksitiin	1,0 i.v.	0,8	60-70	12	4,2	0,5	-	-	-	80-90	10-12
Tsefamandool	1,0 i.m.	0,8	65	20	15	12	4,5	1,1	-	80-85	8-12
Tsefakloor	0,5 p.o.	0,7	25	5	2	0,9	0,1	-	-	50-60	4
Tsefuroksiim	0,25 p.o.	1,5	40	3,5	4	2	1,2	0,5	-	80-90	6-9
Tseforaniid	1,0 i.m.	3-4	60	70	65	55	43	28	16	30	2-4
Tsefotaksiim	1,0 i.v.	1,2	40	16	5,5	3,5	1,2	0,3	-	50	6-10
Tseftriaksoon	1,0 i.v.	8,0	95	115	90	85	70	54	45	50-60	2-4
Tsefoperasoon	1,0 i.v.	2,0	90	80	45	35	19	9	6,5	25-30	6-12
Tseftasidiim	0,5 i.m.	1,8	10	23	18	14	8	4	1,5	85-90	6
Tsefotetaan	0,5 i.m.	3,3	85	40	34	28	21	16	11	70	4-6
	1,0 i.v.	3,3	85	95	70	53	43	26	16	78	4-6
Tseftoksosiim	1,0 i.v.	1,5	30	32	15	10	5,5	2,1	0,8	85	8-12
	0,5 i.m.	1,8	30	15	10	8	4	1,5	-	85	8-12
Tsefmenoksiim	0,5 i.m.	1,3	60	10	6	4	2	0,7	-	75-80	4-6

metallidega. Süstelahused valmistatakse *ex tempore*, seismisel lahused tumenevad preparaate lagunemise tõttu. Enteraalselt kasutatakse neid kapslites, kuna suur osa tsefalosporiine pole happeskindlad.

Lihasesse manustamine on valulik, kuid olulisi nekroose ei tekita. Lihastest imenduvad preparaadid täielikult, andes maksimaalse kontsentratsiooni veresplasmas esimese kahe tunni jooksul. Alates teisest tunnist langeb paljude tsefalosporiinide kontsentratsioon kiiresti ümberjaotumise tõttu kudedesse ja kiire eliminatsiooni tõttu (tubulaarsekretsioon) neerude kaudu (tabel 11-14). Esimese ja teise põlvkonna preparaatide poolväärtusaeg on 0,5...2 tundi (35...90 min), teise ja kolmanda põlvkonna preparaatidel (tseforamiid, tsefotetaan) kuni 4 tundi, seega penitsilliinidest tunduvalt pikem. Tsefasoliin, tsefalotiin, tsetfradiin, tsefaleksiin, tsefoksitiin, tsefuroksiim elimineeruvad põhiliselt muutumatult neerude kaudu tubulaarsekretsiooni teel ja preparaate kontsentratsioon uriinis võib ulatuda 0,5...10 mg/ml (kindel bakteritsiidne kontsentratsioon uroinfektsioonide korral). 10...30% preparaatidest deatsetüülub organismis esteraaside toimel. Toimub ka hüdroksüülumine ja laktooni moodustumine tiasiin tsüklijuures. Kolmanda põlvkonna preparaadid elimineeruvad samuti suures osas muutumatult, põhiliselt glomerulaarfiltratsiooni teel. Neerupuudulikkuse korral aeglustub tsefalosporiinide eliminatsioon järsult ja kasutatavaid annuseid tuleb mitmekordselt vähendada. Vastsündinutel ja vanemaelistel on tsefalosporiinide eliminatsioon, eriti tubulaarsekretsiooni protsess aeglustunud. Sapis annavad suurema kontsentratsiooni tsefoperasoon, tsefotetaan, tseftriaksoon, mida kasutatakse sapiteede infektsioonide korral.

Ajuvedelikku tungivad tsefalosporiinid halvasti: 2...20% vereplasma vaba ühendi kontsentratsioonist, suhteliselt paremini tsefuroksiim, tsefotoksiim, tseftüaksoon. Nabaveenis võib kontsentratsioon ulatuda 40...60%-ni kontsentratsioonist ema vereplasmas.

**Farmakodünaamika.** Tsefalosporiinid pärsvivad mikroobiraku seina sünteesi penitsilliinide omaga sarnase mehhanismiga: seostudes mikroobiraku seinas spetsiifilise proteiiniga (tavaliselt mitu sidumiskohta) häirivad nad rakuseina komponendi peptidoglükaani sünteesi. Peptidoglükaani sünteesi pärstakse selle protsessi kolmandas (viimases) astmes transeptidaasi inhibeerimise tõttu. Diipeptiid D-alanuül-D-alaniin ei lülitu peptidoglükaani, mikroobiraku seina struktuur ja läbilaskvus muutuvad. Väiksemad tsefalosporiinide annused avaldavad bakteriostaatilist toimet, suured (500...1500 korda kõrgemad kontsentratsioonid) kutsuvad esile mikroobikesta lüüsumise ja bakteritsiidse efekti. Sama mehhanismi kaudu pärstakse ka gramnegatiivsete mikroorganismide kasv, kuigi siin on vaja suuremaid tsefalosporiinide kontsentratsioone. Mikroobide  $\beta$ -laktaamaaside (tsefalosporinaaside) suhtes on resistentsed tsefomandool, tsefoperasoon, tsefotoksiim, tsefasiidum, tseftisoksiim, tseftriaksoon, tsefuroksiim.

**Toimespekter.** Tsefalosporiinide minimaalsed bakteriostaatilised kontsentratsioonid (MPK) grampositiivsete mikroorganismide juures on tunduvalt kõrgemad bensüülpenitsilliini bakteriostaatilise nivoost. Kuna nende

bakteritsiidne toimemehhanism on penitsilliinide omaga sarnane, siis ka toimespekter. Tsefalosporiinid avaldavad bakteriostaatilist toimet ka penitsillinaasi produtseerivatesse stafülo- ja streptokokkidesse (tabel 11-15), kuid mitte metitsilliinresistentsetesse stafülokokkidesse. Põhiline esimese põlvkonna tsefalosporiinide toimespekter on seotud grampositiivsete patogeensete mikroorganismidega: stafülo-, strepto-, pneumokokid, gaasangreeni-, siberi katku, difteeriategitajad jt. Gramnegatiivses osas on esimese põlvkonna tsefalosporiinid efektiivsed gonorröa-, meningiiditekitajate suhtes. Suuremates kontsentratsioonides pärsvivad teise põlvkonna tsefalosporiinid (tsefamandool, tsefoksitiin, tsefotaksiim jt.) ka soolekepikeste, klebsiella, enterobakteri, serraatsiate ja mõnede prooteusetüvede kasvu. Kuna viimased on tihti uroinfektsioonide tekitajad ja tsefalosporiinid elimineeruvad suures osas muutumatult uriiniga, siis kasutatakse tsefalosporiine edukalt kuseteede infektsioonide ravis. Tubulaarsekretsiooni tõttu annavad tsefalosporiinid uriinis kõrge kontsentratsiooni (500..10 000 µg/ml). Esimese ja teise põlvkonna tsefalosporiinid ei toimi pseudomonastesse, indoolpositiivsetesse prooteusetüvedesse, viirustesse, algloomadesse, happekindlatesse bakteritesse, seentesse. Kolmanda põlvkonna tsefalosporiinid on spetsiifiliselt aktiivsed pseudomonaste, prooteuste, serraatsiate suhtes (nt. tseftasidiim, tseftriaksoon). Viimastel ei ole aga olulist toimet grampositiivsetesse mikroorganismidesse.

Tsefalosporiinid on sarnaselt ampitsilliiniga efektiivsed seedetraktiinfektsioonide korral (tüüfus, düsenteeria) (tabel 11-15). Soolekepikeste, enterobakterite, serraatsiate, pseudomonaste ja mõnede teiste gramnegatiivsete mikroobide resistentsus tsefalosporiinide suhtes areneb kestmaval kasutamisel kiiresti.

Tsefalosporiinide bakteriostaatiline toime on optimaalne leeliseses keskkonnas (pH 7,5...8,5), nõrgalt happelises keskkonnas (pH 6,0...6,5) nõrgeneb toime 4..5 korda. Viimast asjaolu tuleb eriti arvestada uroinfektsioonide ravimisel: uriini tuleb püüda leelistada, mis omakorda suurendab happeliste omadustega tsefalosporiinide ekskretsiooni uriini, bakteritsiidset kontsentratsiooni.

Tsefalosporiinid ei toimi metitsilliinresistentsetesse stafülokokkidesse, enterokokkidesse, legionelladesse, kampülobakterisse, seentesse, pseudomonastesse.

**Toksilisus.** Ligi 5%-l tsefalosporiine saavatest haigetest arenevad allergiainähud: palavik, eosinofiilia, urtikaaria, nahalööbed, anafülaktiline šokk. Kuigi otsest ristuvat allergiat penitsilliinide ja tsefalosporiinide vahel pole, on paljud penitsilliinitalundlikud haiged allergilised ka tsefalosporiinide suhtes. Ka varem penitsilliin saanud haigete seas on allergiliste reaktsioonide sagedus tsefalosporiinidele suurem.

Harva on tsefalosporiinid põhjustanud neerukahjustust. Kahjustuste sagedus suureneb, kui tsefalosporiine kombineerida aminoglükosiididega (gentamütsiiniga). On kirjeldatud nii tubulaarset nekroosi kui ka interstitsiaalset nefriiti.

## Tsefalosporiinide toimespekter

Tekitaja	1. põlvkond Tsefaleksiin	2. põlvkond Tsefa- mandool	3 põlvkond Tseftisoksiim	4 põlvkond Tseftasidiim	Tsefa- mütsiinid, oksatse- feemid
<i>Staphylococcus aureus</i> β-lact.-	+++	+	(+)	(+)	+++
<i>Staphylococcus aureus</i> β-lact +	++	+	+	+	+++
<i>Streptococcus</i> <i>pyogenes</i>	++	++	+	++	+++
<i>Streptococcus faecalis</i>	+	+	+	++	+
<i>Diplococcus</i> <i>pneumoniae</i>	+	+	-	-	+++
<i>Neisseria meningitidis</i>	++	++	+	+	++
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+++	++	++	++	+++
<i>Corynebacterium</i> <i>diphth</i>	++	++	++	++	++
<i>Clostridium tetani</i>	++	++	+	+++	+++
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	+	+	++
<i>Haemophilus</i> <i>influenzae</i>	++	++	+	+++	+++
<i>Bordetella pertussis</i>	0	0	0	++	++
<i>Shigellae</i>	++	+++	++	++	+++
<i>Salmonellae</i>	+	++	+	++	++
<i>Klebsiellae</i>	+	+	+++	+	+
<i>Enterobacter</i>	++	++	+	++	++
<i>Escherichia coli</i>	+	+	++	++	++
<i>Serratiae</i>	0	0	+	++	++
<i>Proteus mirabilis</i>	+	+	++	++	++
<i>Proteus indol</i> +	+	++	++	++	++
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	0	+	+	+++	0
<i>Mycobacterium tuberc.</i>	0	0	0	0	0
<i>Treponemae</i>	0	0	0	0	0
<i>Mycoplasmae</i>	0	0	0	0	0
<i>Rickettiae</i>	0	0	0	0	0
<i>Actinomycetae</i>	+++	+	+	0	++
<i>Chlamydiae</i>	0	0	0	0	0

## 1. põlvkonna tsefalosporiinide minimaalsed ja toimivad kontsentratsioonid

Mikroorganism	Minimaalne pärsiv kontsentratsioon (MPK) µg/ml			
	Tsefaloridiin	Tsefalotiin	Tsefasoliin	Tsefaleksiin
<i>Staphylococcus aureus</i> (bensüülpenitsilliini suhtes mittetundlikud, penitsilliiniga produtseerivad)	0,1-50	0,1-1,0	0,5-1,0	1,6-6,2
<i>Staphylococcus aureus</i> (bensüülpenitsilliini suhtes tundlikud, penitsilliiniga mitteprodutseerivad)	0,01-0,1	0,05-0,1	0,05-0,5	0,8-3,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,001-0,05	0,002-0,05	0,005-0,8	0,4-3,1
<i>Streptococcus viridans</i>	0,12-1,0	0,1-0,6	1,0-5,0	0,5-5,0
<i>Streptococcus faecalis</i>	6-50	5-25	10-50	>50
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,02-0,04	0,02-0,04	0,2-0,4	0,8-3,1
<i>Bacillus anthracis</i>	0,1-1,0	0,1-1,0	0,2-2,0	1,0-3,1
<i>Clostridium spp.</i>	0,1-1,0	0,1-0,5	0,5-2,0	0,6-5,0
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,5-1,0	0,5-1,0	1,0-2,0	1,25
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,8-5,0	0,8-5,0	0,25-1,0	0,8-1,6
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,1-0,4	0,1-0,5	1,0-2,0	3,1-12,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	3,0-12,5	0,1-10	5-10	1-3,1
<i>Klebsiella spp.</i>	5->25	5->25	2->25	3,1-12,5
<i>Proteus spp.</i>	>100	>100	>100	>100
<i>Salmonella spp.</i>	2-10	0,8-5,0	10	6,2-12,5
<i>Shigella spp.</i>	1-10	1-10	10	3,1-12,5
<i>Escherichia coli</i>	>50	>50	25	1-3,1

Tetrasoolitsükliit sisaldavad ühendid (tsefoperasoon, tseforamiid, tsefotetaan, tsefamandool) pärsivad alkoholi metabolismi ja vereloomet.

Tugeva paikse ärritava toime tõttu võivad tekkida flebiit, tromboos, steriilne abstsess, valulikud infiltraadid lihastes. Kui võimalik, tuleks lihasesse manustamisele eelistada veeni manustamist.

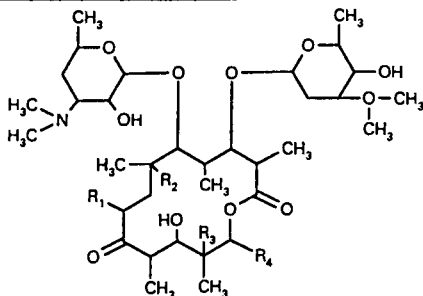
On täheldatud ka ajutist seerumi transaminaaside ja leelise fosfataasi aktiivsuse suurenemist, mõningaid närvisüsteemi kahjustusi (nüstagm, entsefalopaatia, hallutsinatsioonid) ainetega, mis tungivad paremini läbi hematoentsefaalbarjääri (tsefuroksiim, tseftriaksoon jt.).


## Makroliidid

Selle rühma antibiootikumide molekulis on mitmesuguste suhkrutega seotud makrotsükliiline laktooniring (tabel 11-17). Siia kuuluvad erütromütsiin, oleandomütsiin, spiramütsiin, josamütsiin, rosamütsiin jt. Kuna makroliidstruktuuri on kerge sünteesida, on kasutusele tulnud uusi selle rühma ühendeid: roksitromütsiin, klaritromütsiin, fluritromütsiin jt. Kõik selle rühma preparaadid põhjustavad omavahel ristuva resistentsuse. Põhiliselt kuuluvad nad penitsilliinide asenduspreparaatide hulka, kui viimaste suhtes on allergia või mikroorganismide resistentsus. Neil on lisaks suhteliselt valikuline toime legionellade, klamüüdiate, bordetella ja kampülobakteri põhjustatud infektsioonidesse.

Tabel 11-17

### Makroliidide struktuurvalemid



Nimetus	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Erütromütsiin	CH <sub>3</sub> -	- OH	- OH	- CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>
Oleandomütsiin		- H	- H	- CH <sub>3</sub>
Roksitromütsiin	CH <sub>3</sub> -	- OCH <sub>3</sub>	- OH	- CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>

Erütromütsiini (*Erythromycinum*, *Erythromycini phosphas*, e. *stearas*, e. *estolas*) produtseerivad kiirkseened *Streptomyces erythreus*, isoleeriti 1952 a., saadakse ka sünteetiliselt Makroliidid on keemilistelt omadustelt alused, moodustavad hapetega sooli, leeliseses keskkonnas (pH 8,0) küllaltki püsivad, happelises keskkonnas (pH 6,0) lagunevad kergesti. Mao happelise keskkonna eest kaitsmiseks manustatakse kaetud tablettides või kapslites, mis tagavad imendumise sooles. Erütromütsiini soolad orgaaniliste hapetega (erütromütsiinstolaat, -propionaat, -stearaat) on maohappele vastupidavamad ja imenduvad täielikult. Täiskasvanule 0,25...0,5 g annuse manustamisel püsib minimaalne terapeutiline kontsentratsioon vereseerumis 4...6 tundi. Et saada püsivamat kontsentratsiooni kuni 0,5 .2 µg/ml, tuleb preparaati manustada iga 4 tunni tagant. Lihasesse (suure valulikkuse tõttu) ei manustata. Verest jaotub kudedesse suhteliselt ühtlaselt, ainult hematootsefaalbarjääri ei läbi (liikvoris ainult 0,04...0,08 µg/ml). Tungib hästi rakkudesse, ka leukotsüütidesse, mistõttu on klamüüdiavastase toimega. Kuna preparaat seotakse maksas, siis 20...30% annusest eritub sapiga soolde, neerude kaudu elimineeritakse 12...15% (tabel 11-18). Maksakahjustuste korral preparaadi eliminatsioon aeglustub oluliselt ja annuseid tuleb vähendada.

**Farmakodünaamika.** Erütromütsiini toimemehhanism on seotud valgu sünteesi inhibeerimisega ribosoomi 50 S alaühikul, samas konkureerib ta levomütsetiiniga, mistõttu nende kombineerimisel toime nõrgeneb. Toimega ribosoomi 50 S alaühiku tasemel pärsitakse polümeriseeritud homopeptiidide süntees. Väikemolekulaarsete peptiidide süntees ei häiru. Grampositiivsed mikroorganismid seovad erütromütsiini 100 korda rohkem kui gramnegatiivsed.

Kuna erütromütsiini antimikroobne toimespekter kattub oluliselt penitsilliinide spektriga, siis on nende kasutusnäidustused paljus sarnased: mitmesuguse etioloogiaga bronhiidid ja pneumooniad, sarlakid, sepsis, tonsilliidid, mädased otiidid, difteeria, gonorröa jt. Spetsiifilisteks kasutusnäidustusteks on läkaköha, samuti hemofiilus-, legionella- ja klamüüdiainfektsioonid. Efektiivsus on suurem ägeda infektsiooni korral. Kroonilise infektsiooni korral põhjustab erütromütsiini tihti mikroorganismi kiire resistentsuse: nukleiinhapped tõrjuvad erütromütsiini konkureerivalt ribosoomi 50 S alaühikult välja, valgu süntees jätkub.

Kõrvalnähtudest on põhilised seedetrakti ärritusnähud, osaliselt düsbakterioosist (iiiveldus, valud, oksendamine). Tuleb ette allergilisi nahanähte. Kuna preparaat seotakse maksas, on karta maksakahjustuse süvenemist.

Erütromütsiini kasutatakse ka salvina paiksete nakkuste korral. On ka erütromütsiini ja oksütetratsükliini kombinatsioonpreparaat erütsükluin (*Erycyclinum*) kapslites enteraalseks manustamiseks.

Oleandomütsiin (*Oleandomycini phosphas*) isoleeriti 1954. a. kiirkseenest *Streptomyces antibioticus*, on alus ja meditsiinis kasutatakse põhiliselt fosfaadina. Happekindel, enteraalset hästi kasutatav. Seedetraktist imendub suurem osa annusest, 50...60% seotakse ajutiselt vereplasma albumiinidega. Suu kaudu manustatuna püsivad terapeutilised kontsentratsioonid vereseerumis 4 ..6 tundi,

## Makroliidide farmakokineetika ja kasutamiskeemid

Preparaat	$t_{1/2}$ tundides	Manustamis viis	Ööpäevane annus grammides	Üksikannuste intervallid tundides	Eliminatsiooni- organ
Erütromütsiin	1,5	p.o.	1,0-2,0	4-6	maks (neerud)
Erütromütsiinstolaat	1,5	p.o.	1,0-2,0	6	maks (neerud)
Erütromütsiinfosfaat	1,5	i.v.	0,5-1,0 (20 mg/kg)	4-8	maks (neerud)
Oleandomütsiinfosfaat	2-3	p.o.	1,0-2,0 (20-30 mg/kg)	4-6	maks (neerud)
Erütüklüin (erütromütsiini ja oksütetratsükliini kapslis võrdselt 0,125)	2-3 (8)	p.o.	1,0-2,0	4-6	maks
Oletetrin (oleandomütsiini ja tetratsükliini tabletid vahekorras 1:2)	3-9	p.o.	1,0-2,0	4-6	maks
Josamütsiin	1,5-2	p.o.	2	6	maks
Roksitromütsiin	3-5	p.o.	0,3-0,6	12	maks
Klaritromütsiin	3-5	p.o.	0,5	12	maks

mis määrab manustamise sageduse (tabel 11-18). Vajalikuks terapeutiliseks kontsentratsiooniks on 3...5  $\mu\text{g/ml}$ . Veeni manustades saavutatakse lühiajaliselt ka 30.. 60  $\mu\text{g/ml}$ , millel aga eeliseid ei ole, sest oleandomütsin (kõik makroliidid) on ainult bakteriostaatilise toimega.

Josamütsiin (*Josamycinum*), roksitromütsiin (*Roxithromycinum*), klaritromütsiin (*Clarithromycinum*) on sünteetilised preparaadid, püsivad organismis kauem (tabel 11-18). Nad inhibeerivad valgu sünteesi samuti ribosoomi 50 S alaühiku tasemel ja seega ei ole soojaverelistele oluliselt toksilised.

Neid kasutatakse penitsilliinide või esimese põlvkonna tsefalosporiinide asendajana, kui viimaste suhtes on ülitundlikkus, või penitsilliiniresistentsete mikroobide põhjustatud haiguste raviks (kopsupõletikud, bronhiidid, mädased pleuriidid, otiidid, tonsilliidid, farüngiidid, larüngiidid, kuseteede infektsioonid, nahamädanikud, haavamädanikud). Suurtes annustes rakendatakse mõnede algloomade, leptospiirade, toksoplasma, klamüüdiate ja riketsiate esilekutsutud nakkuste vastu. On ka oleandomütsiini ja tetratsükliini kombineeritud preparaate: oletetrin ja tetraoleaan.

Allergilisi nähte on harva, sagedamini seedetrakti ärritusnähud. Üksikjuhtudel on kirjeldatud ka vere patoloogiat, maksakahjustusi.

### Mitmesuguse keemilise struktuuriga stafülokokivastased antibiootikumid

Siaa kuuluvad mitmesuguste keemiliste struktuuridega antibiootikumid, neid ühendab põhiliselt ühine toimespekter patogeensete grampositiivsete mikroorganismide suhtes. Toimemehhanismilt on nad nii bakteriostaatilised kui bakteritsiidsed.

Linkomütsiin (*Lincomycini hydrochloridum*) isoleeriti 1962. a. kirikseenest *Streptomyces lincolniensis*, keemiliselt struktuurilt kuulub antibiootikumide-püranosiidide (linkosamiidide) rühma. Klindamütsiin (*Clindamycini hydrochloridum*, *Clindamycini palmitas*, *Clindamycini phosphas*) on 7-klooridisoksi-linkomütsiin. Mõlemad on alused, moodustavad hapetega sooli.

Farmakokineetika. Linkomütsiin ja klindamütsiin imenduvad nii suu kaudu kui lihasesse manustamisel. Enteraalsest annusest imendub 25...40%, klindamütsiinil kuni 80%. Imendumise suurendamiseks tuleb preparaate manustada kaks tundi enne sööki. Tavalise raviskeemi korral peavad suukaudsed annused olema kaks korda suuremad lihasesse või veeni manustatavatest. Optimaalne terapeutiline kontsentratsioon (1..3  $\mu\text{g/ml}$ ) nii enteraalsel kui parenteraalsel manustamisel püsib kuni kaheksa tundi ja kauem (tabel 11-20). Preparaadid tungivad verest hästi kudedesse, 30...70% seondub plasma albumiinidega, seroossetesse (pleura-, peritoneumi-) vedelikesse ja ajuvedelikku tungivad rahuldavalt, 20..40% kontsentratsioonist vereplasmas. Kontsentratsioon lootes ulatub 60...70%-ni, rinnapiimas 90...100%-ni kontsentratsioonist ema veres. Elimineeruvad aeglaselt, 24 tunni jooksul 30% uriiniga. Linkomütsiini veeni manustamisel ulatub kontsentratsioon uriinis 30...80  $\mu\text{g/ml}$ , enteraalsel kasutamisel väiksem. Toime optimum kuseteede infektsioonide puhul

## Klindamütsiin, fusidiinnaatrium ja rifampitsiin

Nimetus	Struktuurivalem
Klindamütsiin	
Fusidiin-naatrium	
Rifampitsiin	

saavutatakse urini leelistamisega (pH 8,0). Enteraalselt tarvitatakse tavaliselt iga 6 tunni järel, lihasesse ja veeni iga 8–12 tunni järel

**Farmakodünaamika.** Linkomütsiin ja klindamütsiin pärsivad mikroobiraku valgusünteesi, inhibeerides peptiidsidemete teket, seostudes ise ribosoomi 50 S alaühikuga. Sellega takistavad nad transpordirRNA-ga seotud aminohapete translatsiooni ribosoomis. Kestvama linkomütsiini manustamisel on leitud kuni 20% resistentseid stafülokokitüvesid. Toime on ainult bakteriostaatiline ja vereplasmas piisab terapeutiliseks efektiiks 1,5–3 µg/ml vaba linkomütsiini sisaldusest. Annuste suurendamine efektiivsust ei tõsta.

**Toimespekter ja kasutamine.** Linkomütsiin pärsib stafülo- ja streptokokkide paljunemist, gramnegatiivsetesse mikroobidesse oluliselt ei toimu (tabel 11-21).

**Toksilisus.** Enteraalsel kasutamisel põhjustab linkomütsiin seedehäireid, iiveldust, kõhulahtisust, düsbakterioosist tingituna võib tekkida pseudomembranoosne kolit. Harva tekib leukopeenia, trombotsütopeenia, võib suureneada vere bilirubiinisaldus, allergilistest reaktsioonidest nõgestõbi, eksfoliatiivne dermatit,

Mitmesuguste, põhiliselt grampositiivsete mikroorganismide vastaste  
antibiootikumide farmakokineetilised parameetrid

Antibiootikum	Manustamine	Annus (g)	Kontsentratsioon vereseerumis µg/ml					t <sub>1/2</sub>
			2 t	4 t	6 t	8 t	12 t	
Linkomütsiivsesinikloriid	p.o.	0,5	2-3,5	2-3,5	1,7-2,5	1,3-2	0,3-1	5
	i.m.	1,0	3-10	2,2-4	1-3	1-2,5	0,3-1,8	
	i.v.	0,2	3,8	3	2,5	2	0,5	
Klindamütsiivsesinikloriid -fosfaat	p.o.	0,6	8-12	5-10	5	3,5-8	3-6	4
	i.v.	0,3	12	6	4	2	1,3-2	
		0,6	12-16	6	1,7-6	2-4	1-2	
Vankomütsiivsesinikloriid	p.o.	0,25	2-3	1-2	0,3-1,5	0,5-1	0,1-0,3	2-4
	i.v.	0,5	5-6	3,5	2,5	1	0,5-1	
		0,5	6-10	3-5	2-4	1	0,5-1,8	
		1,0	25-40	10	5-10	5	3	

## Linkomütsiini ja klindamütsiini toimespekter

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK) µg/ml	
	Linkomütsiin	Klindamütsiin
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,4–12,5	0,06–0,2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,04–0,2	0,01–0,1
<i>Streptococcus viridans</i>	0,06–0,5	0,005–0,1
<i>Streptococcus faecalis</i>	16,5–100	12,5–100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,06–0,5	0,005–0,03
<i>Bacillus anthracis</i>	0,25–8	0,1–10
<i>Clostridia spp.</i>	2–10	1–4
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1–10	1–10
<i>Neisseria meningitidis</i>	32	0,5–10,0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	25	0,5–2,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,25–25	0,5–5,0
<i>Klebsiella spp.</i>	>100	>100
<i>Proteus spp.</i>	>100	>100
<i>Salmonella spp.</i>	>100	>100
<i>Shigella spp.</i>	>100	>100
<i>Pseudomonas spp.</i>	>100	>100
<i>Escherichia coli</i>	>100	>100
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1–6,2	>50

angioneurootiline turse, anafülaktiline šokk. Kiirel veeni manustamisel võib tekitada vereringe- ja hingamishäireid. Tuleb vältida kasutamist raseduse korral, raskete neeru- ja maksakahjustustega haigetel.

Klindamütsiini kasutatakse enteriaalselt (vesinikkloriidina või palmitaadina) ja parenteraalselt (fosfaadina). Toimemehhanism ja toimespekter on linkomütsiini sarnased. Põhiliselt avaldab bakteriostaatilis toimet, kuid võib grampositiivsete kokkide korral, kontsentratsioonides 2...4 µg/ml, avaldada bakteritsiidset toimet ka *in vivo*. Erinevalt linkomütsiinist ja maktolüididest toimib klindamütsiin pärssivalt *Bacteroides fragilis*'e tüvesse ja teistesse spooride mittemoodustavatesse anaeroobsetesse bakteritesse, mis annab talle anaeroobse infektsiooni korral eelise. Klindamütsiin ja linkomütsiin on penitsilliinirea antibiootikumide reservpreparaadid.

Vankomütsiin (*Vancomycini hydrochloridum*) isoleeriti kiirkseenest *Streptomyces orientalis* 1956. a Keemiliselt keeruka struktuuriga kõrgmolekulaarne ühend, mis sisaldab süsivesikuid, fenoole, atüüpilisi aminohappeid jne.

**Farmakokineetika.** Seedetraktis lammutub. Vankomütsiinvesinikkloriidi manustatakse ainult veeni. Veeni manustamisel säilib terapeutiline kontsentratsioon (1...5 µg/ml) 8..12 tundi. Sõltuvalt annusest manustatakse 2. 3 korda päevas, s.t. iga 12 või 8 tunni tagant. Suur osa (90%) eritub neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel. Ohguuria korral tuleb annust oluliselt vahendada. Kontsentratsioon uriinis ulatub 100-300 µg/ml, mida mõnikord rakendatakse uroinfektsioonide raviks.

Toimemehhanismilt on vankomütsiin bakteritsiidne antibiootikum, kahjustab mikroobiraku seinu, peptidoglukaani moodustumisel konkureerib D-alanüül-D-alaniin fragmendiga. Mikroobid luusuvad põhiliselt paljunemise momendil. Seega vahendavad bakteriostaatilised kemoterapeutikumid oluliselt vankomütsiini efektiivsust, tuleb kasutada monoterapiana.

Toimespektrilt kuulub grampositiivsete mikroorganismide vastaste reservantibiootikumide hulka (tabel 11-22). Peale kokkide hävitab ta siberi katku, difteeriategitajaid, aktinomütseete, klostridume, ei toimi gonorröa ja meningiidi tekitajasse. Resistentus areneb aeglaselt, seni on vahe taheldatud. Kasutatakse ainult ohtlike stafülokokiliste infektsioonide korral, mis teistele antibiootikumidele (penitsilliinid, tsefalosporiinid, makroliidid) ei allu.

Oopäevane annus täiskasvanule on 2-3 g, lastele 40 mg/kg, mis jaotatakse 2-3 (4) annuseks. Veeni viiakse suures lahjenduses (0,2-0,4% lahusena).

**Toksilisus.** Veeni manustamisel võivad tekkida tromboflebiidid, veeniseina tihenemised. Preparaadi kumuleerumisel avaldub oto- ja nefrotoksilisus. Allergilisi nähte esineb 4-5%-l haigestest, anafülaktiline šokk harva.

**Fusidiin-naatrium (*Fusidinum-natrium*)** Fusidiinhapet produtseerib seen *Fusidium coceinum* ja selle naatrium- ning teisi sooli kasutatakse antibiootilises ravis. Isoleeriti 1962. a. Väikemolekulaarne ühend (molekulmass 516,7), põhistruktuur sarnaneb steroidtuumale (tabel 11-19).

**Farmakokineetika.** Fusidiinhape imendub seedetraktist aeglaselt, mis põhjustab kontsentratsiooni ebakindluse veres. Terapeutiline tase (2-8 µg/ml) püsib 12..24 tundi. Enteraalsel manustamisel püsib kontsentratsiooni maksimum 2-4 tundi (tabel 11-23), sagedasel manustamisel preparaati kumuleerub. Kui ordineerida 0,5 g kaks korda päevas, kumulatsiooni ei teki, küll aga 1-grammist annuste korral. Süs suureneb kontsentratsioon veres 60..100 µg/ml, mis on lähedane toksilisele. Kuna toime on bakteriostaatiline, siis kontsentratsiooni tõus efektiivsust ei suurenda. Kudedesse ja seroossetesse vedelikesse, lümfisüsteemi tungib hästi, ajju halvasti. Tungib ka lootesse ja rinnapiima. Fusidiin lammutub maksas, metaboliidid ja osa muutumatu preparaati eritub sapiga soolde. Neerude kaudu väljutatakse ainult 0,1% annusest, mis annab uriinis kontsentratsiooni ainult 0,3..0,8 µg/ml. 10-15% väljutatakse muutumatuult roojaga. Veeni manustatakse harva.

Vankomütsiini *in vitro* antibakteriaalne aktiivsus

Mikroorganism	MPK ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Staphylococcus aureus</i> $\beta$ -laktamaas-	0,031–20
<i>Staphylococcus aureus</i> $\beta$ -laktamaas+	0,2–12,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,05–> 16
<i>Staphylococcus epidermidis</i> $\beta$ -laktamaas+	0,39–12,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,005–2,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,156–3,1
<i>Streptococcus viridans</i>	0,03–> 10
<i>Enterococcus</i>	0,2–> 200
<i>Streptococcus bovis</i>	0,25–> 5
<i>Clostridium spp</i>	0,39–12,5
<i>Clostridium difficile</i>	0,5–16
<i>Corynebacterium spp</i>	0,5–5,0
<i>Diphtheroides</i>	0,04–3,1
<i>Listeria monocytogenes</i>	5
<i>Lactobacillus spp</i>	0,078–> 320
<i>Bacillus spp.</i>	0,77
<i>Bacillus cereus</i>	2,2
<i>Bacillus anthracis</i>	0,5–5,0
<i>Neisseria spp.</i>	0,5–5,0
<i>Actinomyces spp</i>	2–50

**Farmakodünaamika.** Toime on bakteriostaatiline. Fusidiin pärsib mikroobiraku valgusünteesi, inhibeerides peptütsidemetekke ja seega transpordi-RNA-poolse aminohapete ülekande ribosoomidele. DNA ja RNA süntees pärssub sekundaarselt. Fusidiinil on väljendunud sunergism makroliididega.

Fusidiin on aktiivne põhiliselt grampositiivsete mikroorganismide suhtes (tabel 11-24). Fusidiinhapet kasutatakse stafülokokkide, põhiliselt penitsilliinresistentsete tüvede korral. Fusidiinhapet kasutatakse ka paikselts mädanike, haavade, osteomüeliidi, infitseerunud põletuste raviks, kusjuures ta resorbeerub läbi naha ja haavade kiiresti, andes samuti toimiva kontsentratsiooni vereplasmas. Paikselts ärritavat toimet ei ole.

**Toksilisus.** Fusidiinhape pole eriti mürgine. Enteraalsel kasutamisel tekivad

## Fusidiinhappe ja rifamütsiini põhilised farmakineetilised parameetrid

Preparaat	Manustamine	Annus (g)	Kontsentratsioon vereseerumis µg/ml						t <sub>1/2</sub>
			2 t	4 t	8 t	12 t	24 t		
Fusidiinnaatrium	p o	0,25	2	6	4	1	0	4-5	
		0,5	28	31	11	8	2		
		1,0	10	15-40	20	10	6		
Rifamütsiinvesnikloriid	i m	0,25	1,5-2	0,1-0,6	0,05-0,2	0	0	2	
		0,5	2-3	1,4-2,5	0,1-0,6	0	0		
Rifamid	i.m.	0,25	0,6-1,4	0,4-0,5	0	0	0	2	
		0,5	1,9-3,5	0,8-1,8	0,3-0,5	0	0		
Rifampitsiin	p.o.	0,15	1,9	1,2	0,4	0	0	4	
		0,3	5,7	3,5	1,6	0,4	0		
		0,45	7,9	6,8	5,4	2,1	0,1		
		0,9	28	23	15	8	1,6		

Põhiliselt gram-positiivsesse mikrofloorasse toimivate  
antibiootikumide toimespekter

Tekitaja	Makro- lolid Erütro- mütsiin, klaritro- mütsiin	Linko- mütsiin, klinda- mütsiin	Vanko- mütsiin	Fosfo- mütsiin	Fusidiin- hape	Rifampit- siin
<i>Staphylococcus aureus</i> β-lact-	++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Staphylococcus aureus</i> β-lact.+	++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+++	++	+++	+	+	++
<i>Streptococcus faecalis</i>	++	0	++	+	+	++
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	+++	++	+++	+	+	+++
<i>Neisseria meningitidis</i>	++	0	0	++	++	+++
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+++	0	0	++	++	+++
<i>Corynebacterium diphth</i>	+++	++	+++	0	++	+
<i>Clostridium tetani</i>	++	++	+++	0	++	+++
<i>Bacteroides fragilis</i>	++	++	0	0	0	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	++	0	0	++	0	+++
<i>Bordetella pertussis</i>	+++	0	0	+	0	0
<i>Shigellae</i>	0	0	0	++	0	0
<i>Salmonellae</i>	0	0	0	++	0	0
<i>Campylobacter</i>	+++	0	0	++	0	+
<i>Klebsiellae</i>	0	0	0	+	0	0
<i>Enterobacter</i>	0	0	0	+	0	++
<i>Escherichia coli</i>	0	0	0	+	0	0
<i>Serratiae</i>	0	0	0	++	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	++	0	+
<i>Proteus indol+</i>	0	0	0	+	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	+	0	0
<i>Mycobacterium tuberc.</i>	0	0	0	0	0	+++
<i>Treponemae</i>	++	0	0	0	0	0
<i>Mycoplasmae</i>	+++	0	0	0	0	0
<i>Rickettiae</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Actinomycetae</i>	+++	+	0	0	0	+
<i>Chlamydiae</i>	+++	0	0	0	0	+++

ebatud ja haired põhiliselt seedeelundite poolt (rõhatused, raskustunne epigastriumis, iiveldus, oksendamise, kõhulahtisus). Allergilised nahud avalduvad harva.

Kuigi fusidiinhape lammutatakse peaaegu täielikult maksas, pole seni maksakahjustusi kirjeldatud.

Fosfomütsiin (*Phosphomycinum*) on epoksüpropüülfosforhappe ester, isoleeritud mitmetest kiirikseentest Lihtsa struktuuri tõttu sünteesitakse. Kuna seedekulglast imendub vähe (25..40%) kasutatakse parenteraalselt (lihasesse, veeni) fosfomütsiini dinaatriumsoolana 6–10 g päevas, mis jaotatakse kaheks või kolmeks annuseks (iga 8..12 t tagant). Kuna suures osas elimineerub neerude kaudu muutumatu, kasutatakse kuseteede infektsioonide raviks

Toimemehhanismilt on bakteritsiidne, mikroobiraku seina kahjustav, põhjustab lüüsumist Kuna fosfomütsiin on struktuurilt lähedane fosfoenoolpüruvaadile, blokeerib rakku sattudes pöördumatult N-atsetüülglukoosamiini-3-fosfoenoolpüruvaadi transferaasi, mis katalüüsib N-atsetüülmonoaminihappe sünteesi N-atsetüülglukoosamiinist ja fosfoenoolpüruvaadist. Mikroobiraku seina strooma degeneereerub, rakk lüüsub

Toimespekter on lai (tabel 11-24), fosfomütsiin on efektiivne nii grampositiivsete kui -negatiivsete mikroorganismide põhjustatud nakkuste korral: kokid, neisseeriad, hemofiilused, prooteused, salmonellad, šigellad

Kõrvaltoimetest avalduvad sageli seedetrakti kaebused, haired, peab jälgima ka maksa- ja neerufunktsiooni.

Rifamütsiinid (A, B, C, D, E, F jne.) isoleeriti kiirikseentest *Streptomyces mediterranei* 1957. a., nad on tugeva mukobakterivastase toimega antibiootikumid. Biotehnoloogia taustamisel õnnestus saada uusi antibiootikume rifamütsiini SV, rifamüdi, rifatsiini ja rifampitsiini (tabel 11-19). Rifamütsiinid on happed, vees halvasti lahustuvad, kasutatakse nende naatriumsooli.

Rifamütsiin SV (*Rifamycini hydrochloridum*, *Rifamycinum-natrium*) on vees halvasti lahustuv ja seetõttu kasutatakse rifamütsiinnaatriumi lahustatuna 10...15% polüvinüülpirrolidoonilahuses. Rifamiid (*Rifamidum*) on vees lahustuv. Rifamütsiini ja rifamiidi manustatakse ainult lihasesse, seedetraktist imenduvad halvasti

Lihasesse manustatuna annab rifamütsiin kõrgeima kontsentratsiooni vereplasmas 1...3 tunni jooksul, poolväärtusaeg on 2 tundi (tabel 11-23). Annuses 0,5 g püsib vajalik terapeutiline kontsentratsioon (0,2...0,6 µg/ml) kuni 8 tundi, seetõttu tuleb ööpäevane üldannus 1...2 grammi jagada 3 üksikannuseks. Veeni manustatuna kaob terapeutiline kontsentratsioon 3..4 tunni jooksul Ajju ei tungi.

Suur osa rifamütsiinist elimineeritakse maksa kaudu – sapiga satub soolde 60...90% rifamütsiini üldkogusest, mis annab sapis kontsentratsiooni 500...1000 µg/ml Maksakahjustuste korral on preparaadi eliminatsioon aeglustunud ja kontsentratsioonid veres tunduvalt kõrgemad. Rifamütsiinid pärivad mikroorganismides DNA-sõltuva RNA-polümeraasi, mis põhjustab

RNA sünteesi inhibeerimise Toime avaldub ainult mikroorganismidesse ja mitte inimese kudede RNA sünteesi Toime on bakteriostaatiline, kuid paljunemisfaasis mikroorganismidesse ka bakteritsiidne.

Põhiliselt kasutatakse rifamütsiini stafülokokkinfektsioonide, vähem tuberkuloosi raviks (tabel 11-25). Rifamütsiin ei ole oluliselt efektiivne streptokokk-, küll aga enterokokknakkuste korral. Kuulub reservantibiootikumide, penitsillini asendajate hulka stafülokokkinfektsiooni puhul (abstsessid, sepsis, osteomüeliit, koletsüstit, kolangit, endokardit jne.).

Toksilisus on väike, põhiliselt tuleb karta allergilisi reaktsioone ja maksakahjustuste süvenemist. Veeni manustatuna võib põhjustada tromboflebiti.

Tabel 11-25

### Fusidiinhape ja rifamütsiinide toimivad kontsentratsioonid

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK) µg/ml		
	Fusidiinhape	Rifamütsiin	Rifampitsiin
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,04–0,1	0,005–0,1	0,001–0,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4–16	0,005–0,1	0,001–0,1
<i>Streptococcus faecalis</i>	3,2–25	0,1–5,0	0,01–10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5–25	0,01–1,0	0,01–0,1
<i>Bacillus anthracis</i>		0,05–0,25	0,1–1,0
<i>Clostridia spp</i>	0,02–0,5	0,05–1,0	0,002–0,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,6–1,0		0,001–1,0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,4–1,5		0,001–0,1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,004–0,05	1–10	1–5
<i>Haemophilus influenzae</i>			0,02–1,0
<i>Bacteroides spp.</i>			1–5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			10
<i>Salmonella spp.</i>	>100	>100	5–20
<i>Shigella spp.</i>	>100	>100	5–20
<i>Proteus spp</i>	>100	>100	1–20
<i>Escherichia coli</i>	>100		1–20
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,5–1,6	0,02–5,0	0,005–5,0
<i>Mycobacterium leprae</i>			0,1–0,3
<i>Chlamydia psittaci</i>			0,002–0,2
<i>Chlamydia trachomatis</i>			0,01–5,0

Rifampitsiin (*Rifampicinum*) on eelmisest tunduvalt aktiivsem nii grampositiivsete kokkide ja bakterite suhtes kui ka tuberkuloosi, leepra-, psitakoosi- ja trahhoomitekitaja elutegevuse pärssimisel (tabel 11-25). Toimemehhanismilt pärssib RNA sünteesi mikroobides, mitte makroorganismi kudedes.

Farmakokineetiliselt on rifampitsiin organismis eelmisest püsivam (tabel 11-23), kasutatakse enteriaalselt, põhiliselt tuberkuloosi ravis. Paljunevatesse tuberkuloosikepikestesse toimib bakteritsüdselt. Toimib ka mittepaljunevatesse mükobakteritesse.

Gramitsidiin (*Gramicidinum*, *Gramidinum*, *Gramoderm*) isoleeriti 1942 a. *Bacillus brevis*'est. Keemiliselt kuulub antibiootikumide – polüpeptiidide, türotriitsiinide hulka, molekulmass 1100. Vees lahustumatu, meditsiinis kasutatakse 2% piirituslahust.

Türotriitsiin (*Tyrottricinum*) sisaldab gramitsidiini kui türotsidiini, kasutatakse samuti piirituslahusena või salvina. Mõlemaid tarvitatakse ainult paiksetl Avaldavad stafülo- ja streptokokkidesse, gono- ja meningokokkidesse bakteriostaatilist ning bakteritsüdsset toimet (tabel 11-26) Bakteritsüdselt toimivad kontsentratsioonid on 5...30 µg/ml. Kasutatakse lokaalselt lahustena, limmentidena ja salvadena nahale määrimiseks, ka tablette suulimaskestapõletiku vastu. Limaskestadele ei soovitata üldiselt apltseerida, kuna imendudes avaldavad tugevat toksilist toimet. Põhikasutus on naha pindmised kokilised mädainfektsioonid. Nahale asetatud mähiseid vahetatakse kord päevas

### 11.1.2. Peamiselt gramnegatiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid

Gramnegatiivse mikrofloora kasvu pärssivad valikuliselt antibiootikumid polümüksiinid. Suhteliselt aktiivsed gramnegatiivse mikrofloora pärssijad on ka aminoglükosiidid. Kuna viimased pärssivad suurtes kontsentratsioonides ka grampositiivsete kokkide kasvu, nimetatakse neid tihti laia toimespektriga antibiootikumideks. See pole aga päris õige, kuna tõelistest laia toimespektriga antibiootikumidest klooramfenikoolist ja tetratsükliinidest on nad kitsama antimikroobse spektriga (tabel 11-26).

Polümüksiinid (*Colistinum s. Polymyxinum E*, *Polymyxini M sulfas*, *Polymyxini B sulfas*) kuuluvad struktuurilt peptiidsete ühendite hulka, mis koosnevad peptütsidemetega seotud aminohapete jääkidest. Valkudest erinevad nad tsükliilise struktuuri, heterotsükliite sisalduse, väikese molekulmassi (umbes 1200) ja ka haruldaste D-aminohapete, N-metüülaminohapete, β-aminohapete sisalduse poolest. Polümüksiine produtseerib eoseid e. spore moodustav mullas elunev batsill: *Bacillus polymyxa*. Looduslikult produtseeritakse polümüksiine A, B, C, D, E jne Polümüksiin E e. kolistiin isoleeriti 1947 a. Omavahel erinevad nad põhiliselt füsikokeemiliste ja farmakokineetiliste omaduste ning toksilisuse poolest, toimespektrilt aga ebaoluliselt. Praktikas kasutatakse polümüksiini B, polümüksiini M ja polümüksiini E (kolistiini), põhiliselt sulfaadina või metaansulfonaadina, viimast parenteraalselt.

Peptiidsete antibiootikumide (polümüksiinid, batsitratsiin, gramitsidiin, türotritsiin) ja aminoglükosiidide toimespekter

Tekitaja	Polümüksiinid	Batsitratsiin	Streptomütsiin	Neo- ja kanamüt-siin	Genta-mütsiin	Gramitsiidiin Türotritsiin
<i>Staphylococcus aureus</i> β-lact-	0	++	++	++	++	+++
<i>Staphylococcus aureus</i> β-lact. +	0	++	++	++	++	+++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	+++	++	0	+	+++
<i>Streptococcus faecalis</i>	0	++	0	0	0	
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0	++	++	0	++	++
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	++	++	+	+	+++
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	++	+	+	++	++
<i>Corynebacterium diphth</i>	0	++	+	+	++	
<i>Clostridium tetani</i>	0	0	0	0	+	
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	0	0	0	
<i>Haemophilus influenzae</i>	++	++	++	0	+	
<i>Bordetella pertussis</i>	++	++	++	0	++	
<i>Shigellae</i>	+++	0	++	++	++	
<i>Salmonellae</i>	++	0	+	++	++	
<i>Klebsiellae</i>	++	0	+	++	++	
<i>Enterobacter</i>	+++	0	+	++	++	
<i>Escherichia coli</i>	+++	0	++	++	++	
<i>Serratiae</i>	++	0	0	0	+	
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	++	++	+	
<i>Proteus indol+</i>	0	0	+	++	+	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	++	0	+	0	+++	
<i>Mycobacterium tuberc.</i>	0	0	+++	+	+	
<i>Treponemae</i>	0	0	+	0	0	
<i>Mycoplasmae</i>	+	0	+	+	+	
<i>Rickettiae</i>	0	0	0	0	0	
<i>Actinomycetae</i>	0	0	+	0	0	
<i>Chlamydiae</i>	0	0	0	0	0	

Farmakokineetika. Preparaadid on lahuses pH 2,0...6,0 juures püsivad, leelises keskkonnas (pH 8,0...9,0) säilivad ainult mõne tunni. Polümüksiine kasutatakse enteraalset. Lihasesse ja veeni manustatakse harva, äärmisel vajadusel, sest nad põhjustavad allergilisi reaktsioone. Enteraalsel manustamisel taotletakse lokaalset toimet seedetrakti patogeensesse mikrofloorasse, kuna taiskasvanul imenduvad halvasti, imikutel ja väikelastel paremini. Lihasesse manustamisel imenduvad kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon püsib 1-3 tundi ja langeb kriitilise väärtuseni 6-7 tunni jooksul. Seetõttu on õige manustada 6-8 tunni tagant. Veeni manustatuna langeb polümüksiinide kontsentratsioon kiiresti, 4 tunni pärast säilib 0,5...1 µg/ml, manustada tuleb iga 4-5 tunni tagant või pidevinfusioonina. Poolväärtusaeg on 3,5 tundi.

Labi hematoentsefaalbarjääri ja seroosõonte vedelikesse tungivad halvasti ega anna süsteemsel manustamisel vajalikku kontsentratsiooni. Vere plasmavalkudega oluliselt ei seondu.

Polümüksiinid erituvad neerude kaudu, andes uriinis 20...30 korda kõrgema kontsentratsiooni kui vereseerumis. Polümüksiinid on rakendatavad gramnegatiivse mikrofloora tekitatud uroinfektsioonide korral. Toime optimum uriinis on pH 6,2-7,5 juures. Neerupuudulikkuse korral polümüksiinid kumuleeruvad ja võivad anda raskeid nefro- ja neurotoksilisi nähte. Oluline on teada ravitavate haigete neerufunktsiooni. Viimastel aastatel on polümüksiinide süsteemisest kasutamisest loobutud, kuna on vähem toksilisi antibiootikume.

Farmakodünaamika. Polümüksiinid mõjustavad mikroobiraku tsütoplasma-membraani omadusi. Nad adsorbeeruvad membraani fosfolipiididele, vähendavad membraani läbitavust raku ainevahetusproduktidele ja suuremates kontsentratsioonides toimivad bakteritsiidset. Kahevalentsed katioonid ( $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Fe^{++}$ ) vähendavad oluliselt polümüksiinide aktiivsust. Rakusiseste mikroorganismideni nad oluliselt ei tungi ja bakteritsiidset toimet ei avalda.

Mõned *Escherichia coli* (5-10%) ja *Pseudomonas aeruginosa* (10-20%) tüved on polümüksiinide suhtes primaarselt resistentsed.

Toimespekter on toodud tabelis 11-26. Polümüksiine kasutatakse gramnegatiivsest mikrofloorast (soolekepike, pseudomonas, enterobakter, klebsiella, šigella jt.) tingitud enteraalsete nakkuste vastu, harva sepsise või abstsesside puhul. Rakendatakse ka paikset haavadele või kehaõõntesse, kuid ainult väikeses annuses vältimaks resorptsioonist tekkivat üldtoksilist toimet.

Proteused, grampositiivsed ja -negatiivsed kokid, klostridid, difteeria- ja tuberkuloositekitajad on polümüksiinide suhtes resistentsed.

Toksilisus. Suu kaudu kasutamisel kõrvaltoimeid praktiliselt ei ole, kui mitte arvestada mao ärritusnähte (iiveldus, isu langus jm.). Polümüksiinidel on nefrotoksiline ja neurotoksiline toime, mis avaldub eriti suuremate annuste kestvalmal rakendamisel. Ohtlik on manustada suuri polümüksiinide koguseid endolumbaalselt, intratekaalselt, intraperitoneaalselt või veeni

## Aminoglükosiidid

Aminoglükosiidide rühma kuuluvad streptomütsiinid, kanamütsiin, neomütsiin, monomütsiin, gentamütsiin, tobramütsiin, netilmütsiin, sisomütsiin, amikatsiin. Nendest neo-, mono- ja kanamütsiin kuuluvad (suure uldtoksilisuse tõttu) lokaalselt kasutatavate antibiootikumide hulka.

Aminoglükosiide produtseerivad paljud kurkseente ja batsillide tuved. Bioloogiline toime, bakteriostaatiline (-tsiidse) toime mehhanism, toimespekter ja kõrvaltoimed on neil kõigil lähedased.

**Streptomütsiin** (*Streptomycini sulfas*) ja **kanamütsiin** (*Kanamycini sulfas*) Streptomütsiini isoleeris S. Waksman 1943 a., meditsiinis rakendati alates 1944. 1946. See oli bensüülpenitsilliini rakendamise kõrval suurim saavutus, eriti streptomütsiini tuberkuloosivastase toime ja efektiivsuse tõttu enamiku gramnegatiivsete patogeensete mikroobide suhtes, millesse penitsilliin ei toiminud. Neomütsiin (1949), kanamütsiin (1955), monomütsiin (1959), gentamütsiin (1962) jt laiendasid oluliselt aminoglükosiidide toimespektrit ja kasutusalasid.

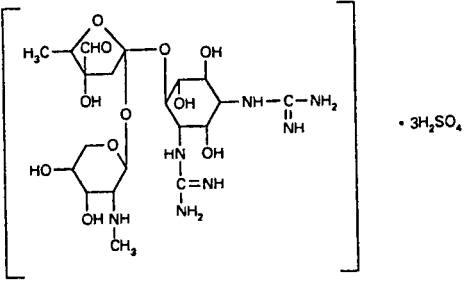
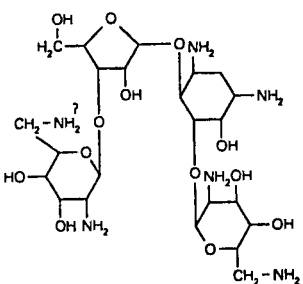
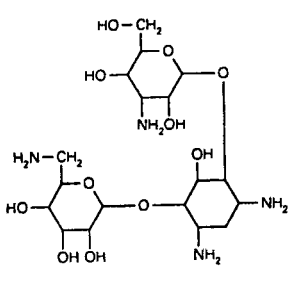
Keemiliselt ehituselt kuuluvad aminoglükosiidid glükosuülrühmadega aminotsükliitoolide hulka (tsükloheksaani vesinikud on asendatud hüdroksüül-, amino- või guanidiinradikaalidega (tabel 11-27)).

**Farmakokineetika.** Aminoglükosiidid on alused, moodustavad sooli hapete anioonidega, lahustuvad hästi vees ja halvasti lipiidides. Halva lipiidlahustuvuse tõttu läbivad bioloogilisi membraane aeglaselt ja peaaegu ei imendu seedetraktist, ei läbi hematoentsefaalbarjääri. Mitmed aminoglükosiidid (streptomütsiin, kanamütsiin, amikatsiin) on tuberkuloosivastase toimega.

Streptomütsiini ja kanamütsiini preparaate kasutatakse kas parenteraalselt, põhiliselt lihasesse (tabel 11-28) ja lokaalselt (kehaõntesse, infektsioonikoldekses, endolumbaalselt). Streptomütsiini veeni üldiselt ei manustata, kui, siis tilkinfusioonina. Seedetraktis seotakse ja inaktiveeritakse, ei imendu oluliselt ja seetõttu suu kaudu ei kasutata, välja arvatud seedekulga infektsioonide korral. Ajuvedelikus on lihasesse manustamise korral streptomütsiini kontsentratsioon 2...3% vereseerumi kontsentratsioonist. Seroosõntesse tungib hästi, samuti läbib vabalt platsenta, on toksiline lootele. Enamikus kudedes on kontsentratsioon 25...40% ühendi nivoost vereseerumis. Elimineerub neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel. Neerukahjustuste korral kumuleerub streptomütsiin kiiresti, poolväärtusaeg pikeneb kuni 100 tunnini (normaalselt 2...2,5 t.). Streptomütsiini ühekordse annusega (0,5...1 g e. 500 000...1 000 000 TÜ) saavutatakse vereseerumis toimiv kontsentratsioon 8...24 tunniks (tabel 11-29).

**Farmakodünaamika.** Aminoglükosiidid on toimemehhanismilt valgu sünteesi inhibiitorid ribosoomides. Antibiootikum ühineb mikroobiraku ribosoomivalgu 30 S alaühikuga, takistades transpordi-RNA ja ribosoomivalgu uhinemist (aminohapete ülekannet), mis põhjustab defekti informatsiooni-RNA koodis ja ebaõigete aminohapete lülitumise peptiidahelasse. Geneetilise koodi moonutus translatsioonistaadiumis toob kaasa matriitsi koodonitele võõra aminohappe

## Antibiootikumid aminoglükosiidid

Nimetus	Struktuurivalem
Streptomütsiinsulfaat	
Neomütsiin	
Kanamütsiin	

lulitumise sünteetivasse polüpeptidi. Tuupiline on siin fenüülalaniini asendamine isoleutsiiniga või seriiniga, tekib defektne valk. Antibiootikum transporditakse mikroobiraku membraanstruktuuriga ühinemise, anioonidega komplekside moodustumise kaudu. On otsene seos bakteriraku anioonisalduse ja mikroobi tundlikkuse vahel aminoglükosiidide suhtes. Kaltsiumi, magneesiumi ja naatriumi katioonid nõrgendavad toimet. Streptomütsiini toime muutub tsütoplasmamembraani läbitavus ja aminoglükosiidid soodustavad kaaliumiioonide,

## Streptomütsiini- ja kanamütsiini preparaadid ning manustamine

Preparaat	Manustamine	t <sub>½</sub> tundides	Manustamise intervall tundides	Täiskasvanu ööpäevane annus (g)
Streptomütsiinsulfaat	lihasesse, lokaalselt, õõntesse, kolletesse	2-3	12-24	1,0-2,0
Streptosulmütsiinsulfaat	lihasesse	3	12-24	1,0-2,0
Streptomütsiin koos kaltsiumkloriidiga	endolumbaalselt		24	0,1-0,15
Kanamütsiinsulfaat	lihasesse	2-2,5	8-12	1,0
Amikatsiinsulfaat	lihasesse	2,3	12	1,0
Netilmütsiin	lihasesse	1,5-2	8	0,2-0,3
Gentamütsiinsulfaat	lihasesse	1,5-2	8	0,25
Tobramütsiinsulfaat	lihasesse	1,5-2	8	0,25

Tabel 11-29

Streptomütsiini, kanamütsiini ja amikatsiini kontsentratsioon vereseerumis  
1-12 tundi pärast lihasesse manustamist

Preparaat	Annus (g) i m.	Antibiootikumi kontsentratsioon (µg/ml) inimese vereseerumis				
		1-2 t	3-4 t	5-7 t	8-10 t	11-12 t
Streptomütsiin	0,25	8-12	3-6	0-4	-	-
	0,5	20-30	9-15	5-8	3-5	2-3
	1,0	30-40	15-27	5-22	7-18	5-10
	1,5	35-60	18-35	8-22	6-16	5-10
Kanamütsiin	0,25	10-12	8-10	3-4	1-2	0,2-0,4
	0,5	15-20	12-16	5-8	3-5	1-2
	1,0	30-35	20-25	10-15	5-8	1-2
Amikatsiin	0,25	9-12	5-7	2-3	0,3-2	-
	0,5	18-20	9-14	2-5	2-3	0,5-1
Tobramütsiin	0,08	4	2,4	0,6	0,1	-
Gentamütsiin	0,04	3	1,8	0,5	-	-
	0,08	5	3,1	0,6	0,2	-

aminohapete ja nukleotiidide difusiooni mikroobirakust ümbritsevasse keskkonda, mis põhjustab raku lüüsumise Arvatakse, et nukleotiidide difusiooni-protsess on põhjustatud RNA sünteesi blokaadist ja suurenenud lagunemisest. Esimesena vabanevad rakust sunteesitud nukleotiidid, seejärel RNA lagu-produktid, aminohapped ja katioonid Tsütoplasmamembraani permeaabluse häire tõttu tungib mikroobirakku suurem kogus antibiootikumi, mis ühineb täiendavalt aminohapetega ja teiste aminoonsete retseptoritega. Rakumembraani häire tõttu kutsuvad aminoglükosiidide suuremad kontsentratsioonid esile raku lüüsumise. Seega kuuluvad aminoglükosiidid bakteritsiidsete antibiootikumide hulka. Väiksemates kontsentratsioonides toimivad nad ribosoomivalgu sünteesi inhibeerumise tõttu kindlalt bakteriostaatiliselt. Aminoglükosiidide rakumembraani kahjustav toime ja penitsillini ning tsefalosporiinide rakukesta kahjustav toime potentseerivad kliiniliselt teineteist ja seetõttu on penitsillini (tsefalosporiinide) ja aminoglükosiidide kombinatsioon segainfektsioonide korral üks efektiivsemaid.

Kõigil aminoglükosiididel on sarnane toimemehhanism See, et nad ei anna olulist ristuvat resistentsust, näitab, et primaarse antibiootikum-retseptor-reaktsiooni molekulaarmehhanism on antibiootikumide erisuguse struktuuri tõttu samuti erinev. Streptomütsiniresistentsed stafülokokkuvud ja gramnegatiivsed mikroobid on tavaliselt tundlikud teiste aminoglükosiidide suhtes. Esimese põlvkonna aminoglükosiidide (streptomütsin, kanamütsin, neo- ja monomütsin) suhtes resistentseks kujunenud mikroorganismid on tundlikud gentamütsini, amikatsiini, tobra- ja sisomütsiini suhtes. Gentamütsiniresistentsed mikroobid on aga tavaliselt resistentsed ka strepto-, kana-, neo- ja monomütsiini suhtes Streptomütsiniresistentsed tuberkuloosibakterid on tavaliselt tundlikud kanamütsiini suhtes.

Toimespekter. Aminoglükosiidide toimespekter on toodud tabelites 11-26, 11-30. Peale tuberkuloosi kasutatakse neid mitmete grampositiivsete ja gramnegatiivsete mikroobide põhjustatud nakkuste korral

Kanamütsinmonosulfaati kasutatakse enteraalset düsenteeria, bakteriaalse enterokolidi, salmonellooside ja teiste gramnegatiivsete mikroobide põhjustatud infektsioonide korral. Samuti kasutatakse kanamütsiini suuri annuseid enteraalset seedetrakti mikrofloora pärssimiseks operatsioonide eel. Kanamütsin-sulfaadi parenteraalse kasutamise näidustused on samad mis streptomütsiinil. Kanamütsiini suhtes on tuberkuloositekitajad vähem resistentsed kui streptomütsiini suhtes Kanamütsiini ja amikatsiini farmakokineetilised parameetrid ja seetõttu ka kasutuskeemid on lähedased.

Toksilisus. Streptomütsin, mono- ja kanamütsin avaldavad nefro-, neuro-, kardio- ja hematotoksilist toimet. Mono- ja kanamütsin on streptomütsiinist oluliselt toksilisemad, ohtlikum on nende ototoksiline toime: kuulmisnärvi ja sisekõrva kahjustus, mis võib kujuneda pöördumatuks Neerukahjustuste korral on vastunäidustatud või annused mitu korda väiksemad tavalistest. Võivad põhjustada ka vereloome häireid ja närvi-lihasulekande pidurdust, südame

Aminoglükosiidide toimespekter minimaalsete pärssivate kontsentratsioonide alusel

Mikroorganism	Minimaalsed pärssivad kontsentratsioonid (MPK) µg/ml						
	Streptomütsiin	Neomütsiin	Kanamütsiin	Gentamütsiin	Tobramütsiin	Sisomütsiin	
<i>Staphylococcus aureus</i>	5-10	0,4-10	0,8-10	0,1-16	0,05-1,6	0,01-0,5	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10-25	2,5-100	2-20	0,5-25	3-20	0,3-0,6	
<i>Streptococcus viridans</i>	5-10	5-100	10->100	6,2-12,5	12,5-25	5-25	
<i>Streptococcus faecalis</i>	10-50	10-100	10-50	1-100	3-25	1-12,5	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-50	2,5-100	10-50	3-25	3-25	0,06-0,3	
<i>Bacillus anthracis</i>	1-5	0,5-10	1-5				
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	5-20	0,5-10	0,4	2-5			
<i>Actinomyces israelii</i>		10-200	1-10				
<i>Clostridium spp.</i>	100	10-100	>100	>100	>100	>100	
<i>Listeria monocytogenes</i>	2-10	0,1-10					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5-10	5-10	2-10	1-6,2			
<i>Neisseria meningitidis</i>	2-10	1-50	2-50	3-25			
<i>Escherichia coli</i>	1-5	1-10	2-15	1,6-10	0,3-2,5	0,5-4	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	25-50	0,5-30	5	0,6-50	0,3-5	0,1-50	
<i>Brucella spp.</i>	2-5	3-50	3-5				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10-50	3-100	25-100	1-16	1-25	0,3-25	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3-10	0,5-50	1-5	0,2-2	1-5	0,5-1	
<i>Salmonella spp.</i>	2-10	0,5-10	2,5-10	0,5-6	1-10	0,5-2	
<i>Shigella spp.</i>	0,5-5	0,2-10	2-10	1-5	0,5-2,5	0,5-5	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1-10	1-10		1,6-6,2	0,5-3	0,5-2	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1-10	0,2	2-15	3-5			

kontraktilsuse langust. Neerukahjustust soodustab samaaegne vankomütsiini, amfoteritsiini, tsefalotüni kasutamine, samuti furosemiid jt diureetikumid.

**Neomütsiinsulfaat** (*Neomycini sulfas*). Antibiootikumikompleksi neomütsiini A, B, C, D, E, F produtseerivad kiirikseened *Streptomyces fradiae*. Neomütsiini-kompleksis on põhikomponendiks (üle 90%) neomütsiin B, mis on ka tugevaima antimikroobse aktiivsusega. Neomütsiinsulfaadilahus on pH 2,0...9,0 juures väga püsiv. 1 mg preparaati võrdub 640...680 toimeühikuga. Suu kaudu kasutamisel annab neomütsiin kõrge kontsentratsiooni seedetraktis (väljaheites kuni 10 mg/g), sest imendub halvasti. Vereplasmas kontsentratsiooni üle 1 µg/ml selle manustamisviisiga ei saa. Lihasesse manustamisel imendub täielikult ja annab veres kõrge kontsentratsiooni, mis olenevalt annusest säilib 8.. 12 tundi.

Kuna neomütsiin on väga toksiline neerudele ja eriti sisekõrvale, teda parenteraalselt ei kasutata. Põhiline kasutus on lokaalne: enteraalne, salvina ja lahustena nahale, limaskestadele, kaasa arvatud kõrva-nina-kurguhaiguste, silmahaiguste, günekoloogiliste haiguste ravis. Manustatakse ka lahusena paiksetl seroosõontesse, liigestesse, ka aerosoolina hingamisteedesse. Serooskelmetele manustamisel peab arvestama kiire imendumisega ja üle 0,25 g annused võivad anda raskeid toksilisi reaktsioone. Neomütsiin on küllaltki laia toimespektriga antibiootikum (tabel 11-30), märkimist väärneb gramnegatiivse mikrofloora vastane toime (kolibakter, düsenteeriategitajad, salmonellad, prooteused).

**Monomütsiin** (*Monomycini sulfas*) kuulub samuti aminoglükosiidide hulka, teda produtseerib kiirikseen *Streptomyces circulares var. monomycini*. Reaktsioonilt alus, vees hästi lahustuv, hügrokoopne. Happelises keskkonnas laguneb kiiresti, vastupidav leelistele

Manustatakse enteraalsetl ja paiksetl. Suu kaudu manustamisel annab kõrge kontsentratsiooni seedetraktis, kuid imendub halvasti. Annustes 4...6 g enteraalsetl annab veres kontsentratsiooni 2..3 µg/ml. Uriiniga elimineerub ainult 0,2.. 1% suu kaudu manustatud annusest. Lihasesse ja serooskelmetele manustatuna imendub kiiresti ja annab veres piisavalt kõrge terapeutilise nivoo (5..10 µg/ml), mis säilib sõltuvalt annusest 6...8 tundi. Suure toksilisuse tõttu praegu lihasesse ja veeni ei manustata. Kasutatakse salvides koos glükokortikosteroididega.

Monomütsiin on efektiivne stafülokokkide, kolibakteri, düsenteeriategitajate, brutselloositegitajate, salmonellade, klebsiella, enterobakterite jt. põhjustatud seedetraktinakkuste puhul. Ei toimi streptokokkidesse, pseudomonastesse. Põhiliselt kasutatakse kolienteriitide, toksilise düspepsia, düsenteeria ja salmonelloosi korral.

**Toksilisus.** Neomütsiin ja monomütsiin on aminoglükosiididest kõige toksilisemad. Nende kõrge oto- ja nefrotoksilisus piirab kasutamist. Eriti ohtlikud on nad neerukahjustuste (oliguuria) korral. Kuulmine nõrgeneb 10..15%-l ravitava-test haigetest. Seedetrakti ärritusnähte ja allergiat tuleb harva ette. Ravikuurid ei tohi olla pikad ja kahe kuuri vahet peaks olema vähemalt 3.. 4 nädalat. Rasedatel ja väikelastel ei tohi neo- ja monomütsiini üldse kasutada.

Gentamütsiin, tobramütsiin, sisomütsiin, amikatsiin kuuluvad teise põlvkonna aminoglükosiidide hulka, seetõttu pole mikroobide resistentsus nende suhtes veel laialdane. Gentamütsiin võeti kasutusele 1961...1962., tobramütsiin 1967...1969., sisomütsiin 1970. a. Nimetatud preparaate toimivad kontsentratsioonid (tabel 11-30) ja vastavalt ka annused on 10..20 korda madalamad kui esimese põlvkonna aminoglükosiididel. Kõrvuti suurema antibakteriaalse efektiivsusega on genta-, tobra- ja sisomütsiinil ka suurem toksilisus. Kõrvaltoimed on praktiliselt samad mis esimese põlvkonna aminoglükosiididel. Reastades aminoglükosiidid toksilisuse vähenemise suunas, saame rea sisomütsiin > gentamütsiin > tobramütsiin > monomütsiin > neomütsiin, kanamütsiin ja streptomütsiin. Toksilisemaid teise põlvkonna preparaate tuberkuloosse infektsiooni korral kasutada on ohtlik.

**Gentamütsiinsulfaat** (*Gentamycini sulfas*) on seene *Micromonospora purpurea seu echinospora* produtseeritav aminoglükosiidse struktuuriga antibiootikum. Bioloogiliselt eksisteerib vähemalt 16 gentamütsiini, millest põhilised on 5 (A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> ja D). Gentamütsiinsulfaat on C<sub>1</sub> ja C<sub>2</sub> segu. Gentamütsiin on lahuses suhteliselt püsiv pH väärtustel 2,0..9,0 ja seega enteraalselt hästi kasutatav. Seedetraktist aga ei imendu. Ka annustes 1,2..1,5 g elimineerub neerude kaudu ainult 0,1..0,3%. Lihastest imendub kiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas avaldub 0,1..1,5 tunni jooksul ja langeb kriitilise piirini 6..8 tunni jooksul (tabel 11-29). Tavalised annused lihasesse on 0,5..2 mg/kg. Veeni manustatud gentamütsiini kontsentratsioon langeb samuti 6..8 tunni jooksul kriitilise piirini. 0,5..1 µg/ml. Optimaalne kasutuskeem täiskasvanule on 40..80 mg iga 6..8 tunni järel lihasesse või veeni. Väikelastel ja neerupuudulikkusega haigetel on eliminatsioon oluliselt aeglasem. Gentamütsiin elimineerub parenteraalsel kasutamisel neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooniga. Kesknärvisüsteemi tungib halvasti.

Gentamütsiini toimespekter on lai (tabel 11-30), suhteliselt tundlikumad on stafülokokid, kolibakter, klebsiella, enterobakter, proteused. Tuberkuloositekutaja kasvu pärssimiseks on vaja suuri kontsentratsioone, mis *in vivo* pole rakendatavad. Gentamütsiini kasutatakse kuseteede infektsioonide (püelonefriit, tsüstiit, uretriit), pneumoonia, pleuriidi, peritoniidi, empuëemi, kopsuabstsessi, sepsise, nahainfektsioonide, harvem meningiidi ravis. Nende infektsioonide korral tuleb gentamütsiini pidada reservantibiootikumiks.

**Tobramütsiin** (*Tobramycinum*) on kiirikseene *Streptomyces tenebrarius*'e kultuurist isoleeritud üks komponente. Tugev alus, praktikas kasutatakse sulfaadina. Toimemehhanismilt aminoglükosiid, farmakokineetiliselt, toimespektrilt ja kasutamisaäidustustelt lähedane gentamütsiinile (tabel 11-29, 11-30).

**Sisomütsiinsulfaat** (*Sisomycini sulfas*) on seene *Micromonospora inyoensis*'e produkt, struktuurilt lähedane gentamütsiin C<sub>1</sub>-le. Farmakokineetilised parameetrid samad mis gentamütsiinil, samuti toimespektri põhiosa (tabel 11-30). Sisomütsiini toimivad kontsentratsioonid (MPK) on vimmastest väiksemad stafülo- ja streptokokkide, enterobakterite, klebsiella ja mõnede proteuse-

tüvede juures, kuid samal ajal on sisomütsiin ka genta- ja tobramütsiinist toksilisem Amikatsiin (*Amikacini sulfas*) sarnaneb enamuse parameetrite poolest sisomütsiiniga (tabelid 11-29, 11-30).

Toksilisus. Gentamütsiini, tobramütsiini ja sisomütsiini toksilisus on tuupiline aminoglükosiididele: ohtlikumaid toimeid on tugev ototoksilisus. Kuulmisnärvi ja sisekõrva kahjustus tekib kergesti ka antenataalselt, vastündinutel, väikelastel ja neerupuudulikkusega haigeil, kellel preparaadid kumuleeruvad Nefrotoksilisus väljendub proteiinuurias, asoteemias, ka oliguurias Nähud on ohtlikud ja kohustavad preparaadi tarvitamist katkestama. Tuleb ette ka maksaensüümide aktiivsuse muutusi. Aminoglükosiidide kasutamisel on kirjeldatud ka südame erutusjuhtehäireid ja neuromuskulaarset blokaadi (kuraaretaoline toime). Neuromuskulaarse blokaadi kõrvaldamiseks kasutatakse neostigmüni, kaltsiumkloriidi. Võimalikud (harva) on mitu tüüpi ültundlikkusreaktsioonid.

### 11.1.3. Laia toimespektriga antibiootikumid

Laia toimespektriga antibiootikumide rühma kuuluvad ühendid, mis päršivad mikroobi valgusünteesi selle põhilulis: aminohapete ülekannet t-RNA-lt ribosoomidele. Selle tõttu ei tee nad mikroobirakku tungides vahet eri lukidel või tüvedel, vaid päršivad väga paljude patogeensete ja mittepatogeensete mikroorganismide kasvu. Peale ribosoomivalgu sünteesi päršivad nad järgmises staadiumis nukleinhapete sünteesi. Neid antibiootikume ühendavad järgmised omadused: esiteks, kõik toimivad ainult bakteriostaatilisel, ka suurtes kontsentratsioonides ei avalda bakteriitsiidset toimet Teiseks, tulenevalt universaalsest laiast toimespektrist on nad, võrreldes beetalaktaamsete ja aminoglükosiidsete antibiootikumidega, suhteliselt toksilisemad ka peremeesorganismi kiiresti paljunevate kudede suhtes, eelkõige vereloomele. Kolmandaks, laia toimespektri tõttu põhjustavad need antibiootikumid ka düsbakterioosi palju sagedamini kui valikuliselt gramnegatiivsetesse või grampositiivsetesse mikroorganismidesse toimivad ühendid. Sellesse rühma kuuluvad klooramfenikool ja tetratsükliinid. Kuigi paljudes käsiraamatutes nimetatakse laia toimespektriga antibiootikumideks ka aminopenitsilliine, teise ja kolmanda põlvkonna tsefalosporiine ja mitmeid aminoglükosiide, pole see päriselt õige. Viimastel on toimespekter suski konkreetse mikrofloora osas valikuline, toksilisus väiksem ja düsbakteriostaatilised kõrvaltoimed harvemad.

#### Klooramfenikool (levomütsetiin)

Klooramfenikool (*Chloramphenicolum*, *Chloramphenicoli stearas*, *palmitas*, *succinas solubile*) isoleeriti 1947. a. kiirikseene *Streptomyces venezuelae* kultuurist ja on esimene laia toimespektriga antibiootikum. Lihtsa struktuuri tõttu (lähedane fenüülalaniinile) on ta kergesti sünteesitav, hinnalt väga odav. Klooramfenikool on alus, vees halvasti lahustuv, injektsioonideks kasutatakse naatriumsuktsinaati (*Chloramphenicoli succinas solubile*). Nii klooramfenikool

alusena kui ka tema stearaat ja palmitaat on ainult enteraalseks või paikseks kasutamiseks.

**Farmakokineetika.** Klooramfenikool on happekindel, enteraalset hästi kasutatav. Leelises keskkonnas (pH 8,5...10,0) lammutub kiiresti, kaotab aktiivsuse. Suu kaudu imendub kuni 90%, maksimaalne kontsentratsioon veres saavutatakse 2.. 4 tunni möödumisel ja annustes 15...20 mg/kg püsib toimiv kontsentratsioon kuni 8 tundi. Seega on tavaline kasutamiskeem 0,5. 1g iga 6...8 tunni järel enteraalset, või sama annus naatriumsuksinaati lihasesse (veen) iga 6 .8 tunni järel. Poolväärtusaeg on 3...3,5 tundi. Organismis jaotub ühtlaselt, tungib hästi läbi hematoentsefaalbarjääri, andes ajurvedelikus 30 50% taseme kontsentratsioonist vereseerumis. Seetõttu on klooramfenikool hästi rakendatav meningiidi või entsefaliidi korral. Ka seroos- ja liigesõõntesse, lootesse ning rinnapiima tungib 50. 80% kontsentratsioonist plasmas. Terapeutiliseks kontsentratsiooniks on plasmas vaja säilitada vähemalt 3 5 (10)  $\mu\text{g/ml}$ , mis pärsib enamiku tundlike mikroobide kasvu. Parenteraalselt (lihasesse, veeni) kasutatakse klooramfenikoolnaatriumsuksinaati ainult juhtudel, kui enteraalne kasutus osutub võimatuks seedetrakti kahjustuste, teadvuseta seisundi jms. tõttu. Kasutatakse ka rektaalset manustamist. Klooramfenikool inaktiveerub suures osas maksas, glükuronüüli transferaasi abil, metaboliidid elimineeruvad neerude kaudu. Muutumatuult eritub neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel ainult 7. .10% annusest. Seega on maksakahjustuste korral võimalik preparaadi kumuleerumine, mille vältimiseks tuleb manustada väiksemaid annuseid 12...24-tunniste intervallidega. Kui klooramfenikooli kontsentratsioon üleannustamise või neeru- ja maksakahjustuse tõttu ohtlikult suureneb ja püsib plasmas 20...150  $\mu\text{g/ml}$ , areneb kiiresti vereloome kahjustus. Manustades enteraalset annuses 30 mg/kg (täiskasvanule 1,5...2g korraga) elimineerub roojaga muutumatuult ainult 1...2%, andes seal kontsentratsiooni 0,3...2  $\mu\text{g/g}$ .

**Farmakodünaamika.** Klooramfenikool inhibeerib valgu sünteesi mikroobirakkudes ribosomaalse 50 S alaühiku tasemel. Ta inhibeerib peptidüüli transferaasi ja seega aminohapete ülekande aminoatsüül-transpordi-RNA-lt ribosoomidele. Ribosoomivalgu sünteesi pärsitakse nii paljunevates kui ka soikeseisundis mikroobides. Toime on ainult bakteriostaatiline. Vaatamata ribosoomivalgu sünteesi pärssimisele jätkub nukleiinhapete süntees, moodustuv DNA on inaktiivne, RNA moonutunud struktuuriga ja seetõttu ebastabiilne ning mikroobide paljunemine lakkab.

**Toimespekter.** Klooramfenikool pärsib nii grampositiivsete kui gramnegatiivsete mikroobide paljunemist (tabel 11-31). Lisaks mädadekitavatele kokkidele pärsib ta ka riketsiate, hemofiiluste, spiroheetide, klamüüdiide, kolibakteri, enterobakterite, klebsiellade, prooteuste elutegevust. Tavaliselt siiski ampicillün-, tetratsükliin-, aminoglükosiidresistentsed mikroobitüved on resistentsed ka klooramfenikooli suhtes. Puhangute korral (tüüfus, düsenteeria) areneb võrdlemisi kiiresti ka salmonellade ja šigellade resistentsus. Resistentsuse tekke põhjuseks on mikroobide produtseeritav ensüüm atsetüüli transferaas, mis

## Laia toimespektriga antibiootikumide ja sulfonüülamiidide toimespekter

Tekitaja	Tetratsükliin	Klooramfenikool	Sulfonüülamiidid	Trimetoprim	Kotrimoksasool
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+	+++
β-lact.- <i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+++
β-lact. + <i>Streptococcus pyogenes</i>	+++	++	+++	+	+++
<i>Streptococcus faecalis</i>	+++	+	+	+	+
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	++	++	++	+	+++
<i>Neisseria meningitidis</i>	++	+++	++	0	++
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+++	++	+	0	++
<i>Corynebacterium diphth</i>	++	++	+	+	++
<i>Clostridium tetani</i>	++	+	0	0	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	+	++	0	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	++	+++	+	+	+++
<i>Bordetella pertussis</i>	++	++	0	+	+
<i>Shigella spp</i>	++	+++	++	++	+++
<i>Salmonella spp.</i>	++	+++	+	++	+++
<i>Serratia spp</i>	0	++	0	+	+
<i>Klebsiella spp</i>	+	+	+	+	++
<i>Enterobacter</i>	+	+	+	+	++
<i>Escherichia coli</i>	+++	++	++	++	++
<i>Proteus mirabilis</i>	0	+	++	+	++
<i>Proteus indol. +</i>	0	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	0
<i>Mycobacterium tuberc.</i>	+	0	0	0	0
<i>Treponema spp</i>	+++	+	0	0	0
<i>Mycoplasma spp</i>	++	+	0	0	0
<i>Rickettsia spp</i>	++	++	0	0	0
<i>Actinomyces</i>	++	+	++	0	++
<i>Chlamydia spp.</i>	+++	++	+	0	+

**Laija toimespektriga antibiootikumide (klooramfenikooli ja tetratsükliinide)  
antimikroobse toime spekter**

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK) µg/ml			
	Klooramfenikool	Tetratsükliin	Metatsükliin	Minotsükliin
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5–5,0	0,1–1,6	0,4–1	0,2–1,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5–2,0(> 15)	0,05–>10	0,1–>5	0,1–1
<i>Streptococcus viridans</i>	0,5–5,0(> 15)	0,1–>10	0,2–>10	0,1–25
<i>Streptococcus faecalis</i>	0,5–5(> 30)	0,1–>100	3,1–>100	1,6–>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25–5(> 10)	0,05–3,1	0,05–0,1	0,04–0,1
<i>Bacillus anthracis</i>	1–20	0,1–5	0,1–5	0,2–5
<i>Clostridium spp</i>	5–>20	0,2–5	0,2–5	0,3–5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		0,5–15	0,5–15	0,5–15
<i>Actinomyces spp</i>	0,5–>10	0,3–10	0,2–5	0,2–5
<i>Peptococcus spp.</i>	0,1–8,0	1–25	1–25	1–25
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,5–5,0	0,1–5	0,1–5	0,1–5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,01–3,0	0,4–6,2	0,1–3,1	0,2–3,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,2–5(> 10)	0,3–12,5	0,8–3,1	1,6–6,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,5–10(> 25)	1–>100	>100	>100
<i>Proteus spp.</i>		10–>100	10–>100	10–>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2,5–5(> 25)	2–>100	6,2–>100	6,2–12,5
<i>Salmonella spp.</i>	0,5–5(> 20)	0,5–10	0,5–10	0,5–5
<i>Shigella spp.</i>	2,5–10(> 30)	1–10	1–10	1–10
<i>Brucella abortus</i>	0,1–10	0,1–2	0,5–2	1–5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10–>250	>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i>	0,5–1(> 50)	0,5–>50	3,1–>50	3,1–>50
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		0,2	0,4	0,6
<i>Bacteroides spp</i>	0,5–16,0			
<i>Rickettsia spp.</i>	2–5	1–10	1–10	1–10
<i>Vibrio cholerae</i>	>25	0,1–1	0,2–8	0,2–10
<i>Listeria monocytogenes</i>		0,3–1,5	0,3–1,5	0,3–1,5

inaktiveerib antibiootikumi. Valikuliselt on klooramfenikooli suhtes tundlikud paljud anaeroobsed mikroorganismid: peptokokid, peptostreptokokid, bakteroidid, fusibakterid jt. samuti klamüüdiad: trahhoomi-, psitakoosi, veneerilise lümfogranuloosi tekitajad (tabel 11-31, 11-32). Klooramfenikool kombinatsioonides bakteritsiidsete antibiootikumidega (penitsilliinid, tsefalosporiinid, aminoglükosiidid) nõrgestab viimaste toimet. Pole otstarbekas kombineerida

klooramfenikooli teiste kemoterapeutikumidega, vaid kasutada ainult monoterapiana. Klooramfenikooli kasutati varem tüüfuse, paratüüfuse, düsenteeria, brutselloosi, tulareemia, läkaköha, kopsupõletiku, tähnilise tüüfuse, gonorröa, meningiidi, osteomüeliidi, septitseemia, abstsesside, trahhoomi, psitakoosi, kokiliste jt. haiguste raviks. Praegu on ta põhiliselt reservantibiootikum. Levomütsetiini manustatakse suu kaudu 50...60 minutit enne sööki, täiskasvanule optimaalselt 0,5 g neli korda ööpäevas. Üle 3 grammi ööpäevas ja üle 20...25 g ravikuuri kohta ei tohi manustada vereloomekahjustuse, düsbakterioosi ja teiste kõrvaltoimete arenemise tõttu. Sama skeem kehtib ka lihasesse ja veeni manustamise korral.

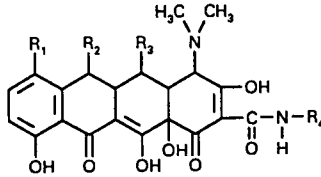
**Toksilisus.** Seedetrakti limaskestast ärritava toime ja düsbakterioosi tõttu esineb iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, võib tekkida ka anorektaalne sündroom, koliit, proktiit, sügelemine. Ohtlikumaid kõrvaltoimeid on vereloome (luuüdi) kahjustus, leukopeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, trombopeenia. See on tingitud valgu sünteesi inhibeerimisest kiiresti paljunevates rakkudes, eelkõige klooramfenikooli konkurentsist aminohappe L-fenüülalaniiniga. Suuremates kontsentratsioonides pärsib klooramfenikool ka hemoglobiini sünteesi ja raua ringkäiku organismis. Aplastiline aneemia ja aleukia võivad lõppeda surmaga. Eriti ohtlik on kasutada teda koos teiste hematotoksiliste ravimitega (sulfonüülamidid, arseenühendid, aminoglükosiidid, tsütostaatikumid, fenotiasiinid jt). Kuna klooramfenikool tungib vabalt ka lootesse, on ta ohtlik raseduse korral nii võimaliku teratogeense kui fetotoksilise toime tõttu. Närvisüsteemi häired tekivad klooramfenikooli kasutamisel ka lastel ja täiskasvanutel: teadvuse häired, hallutsinatsioonid, mälu nõrgenemine, nägemisnärvide neurit jne. Hemato- ja neurotoksilises toimes omavad tähtsust kindlasti ka klooramfenikooli lagunemisel tekkivad nitrogruppi kandvad ühendid (toksiline toime sarnaselt nitrofenoolidega). Klooramfenikoolravi korral võivad tekkida ka südamevereringesüsteemi häired, hüpotoonia, akuutne kollaps, tsüanoos, ekstrasüstolid.

## Tetratsükliinid

Tetratsükliinide rühma kuulub rida looduslikke ja sünteetilisi, struktuurilt lähedasi antibiootikume. Neil on mitu ühist tunnust. 1) struktuuri aluseks on küllastatud tetratsükkel; 2) toimemehhanism ja -spekter on kõigil sarnaselt lai, haarates suure osa grampositiivseid ja -negatiivseid mikroobe; 3) nad annavad täielikult ristuva resistentsuse ja ristuva allergia; 4) neil on sarnased toksilised kõrvaltoimed. Erinevused tetratsükliinide vahel on füsikokeemilistes ja farmakokineetilistes omadustes ning sellest tulenevalt antibakteriaalses ja toksilises kontsentratsioonis, manustamisviisis, kasutamisskeemis. Esimene preparaat, kloortetratsükliin (tabel 11-33), isoleeriti juba 1945. a. *Streptomyces aureofaciens*'i kultuurist. Oksütetratsükliin saadi 1949. a. *Streptomyces rimosus*'e kultuurist, tetratsükliin 1952. a. sünteetiliselt kloortetratsükliini dehalogenseerides. Tetratsükliini produtseerivad samuti *Streptomyces aureofaciens*'i tüved, kust seda saab biosünteetiliselt koos kloortetratsükliiniga. Lisaks loodus-

## Klooramfenikool ja tetratsükliinid

Nimetus	Struktuurivalem
Klooramfenikool	



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Tetratsükliin	- H		- H <sub>2</sub>	- H
Kloortetratsükliin	- Cl		- H <sub>2</sub>	- H
Morfotsükliin	- H		- H <sub>2</sub>	
Metatsükliin	- H	= CH <sub>2</sub>	- OH	- H
Oksütetratsükliin	- H		- OH	- H
Demeklotsükliin	- Cl		- H <sub>2</sub>	- H
Doksütsükliin	- H		- OH	- H
Minotsükliin	- N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	- H <sub>2</sub>	- H <sub>2</sub>	- H

likele antibiootikumidele on sünteesitud hulk karboksamiid-, aminometüül- ja metüülaminotetratsükliine, samuti 6-desoksütetratsükliine (rolitetratsükliin, minotsükliin, morfotsükliin, metatsükliin, doksütsükliin). Viimaseid nimetatakse ka teise põlvkonna preparaateks, nad seonduvad suuresti vereplasma albumiinidega, elimineeruvad aeglaselt, andes väikestes annustes organismis püsiva kontsentratsiooni (kuni 24 t.). Tetratsükliinidel on amfoteersed omadused, nad

moodustavad sooli nii hapetega kui ka leeliste ja leelismetallidega, samuti moodustavad nad kergesti lahustumatuid komplekse kahe- ja rohkemavalentsete metallide katioonidega (Fe, Ca, Mg, Al, Cu, Zn jt.). Viimased seovad tetratsükliinid seedetraktis inaktiivseks kompleksiks, samuti seonduvad kaltsiumiga hammastes ja luustikus. Ravi korral tuleb vältida kaltsiumi- ja rauarikast toitu (piim, liha), samuti katioone (Al) sisaldavaid antatsiide. pH väärtuste muutuste suhtes (pH 2,0...8,5) on tetratsükliinid vastupidavad ja happesusele tõttu enteraalset hästi kasutatavad.

**Farmakokineetika.** Sagedasim on suu kaudu manustamine, tetratsükliin kasutatakse ka paikset haavadele, õõntesse või parenteraalselt lihasesse, veeni. Et säilitada vajalikku terapeutilist vaba ühendi tase vereplasmas (1,5–3,5 µg/ml), on tetratsükliin ja oksütetratsükliin (esimese põlvkonna preparaate) vaja manustada täiskasvanule 0,5 g iga 6 tunni tagant. Optimaalne ööpäevane annus on 2 g. Selle ületamine toimet ei tugevda, küll aga toksilisust, sest tetratsükliinid toimivad ainult bakteriostaatilisel. Enteraalsel manustamisel jääb osa tetratsükliin (30...50%) imendumata ja erituvad roojaga, kus on küllalt kõrge kontsentratsioon. Suu kaudu tuleb tetratsükliin manustada 0,5 g 1 tund enne sööki. Söögi ajal ja järel manustades imendumine oluliselt väheneb, preparaati seotakse toidus olevate katioonidega. Parenteraalsel manustamisel saab preparaatide toimivaid kontsentratsioone täpsemini reguleerida. Veeni ja lihasesse manustamisel püsib tetratsükliinide terapeutiline tase kuni 8 tundi, suuremates annustes manustamisel kuni 12 tundi (tabel 11-34). Parenteraalselt on optimaalne ordneerida 0,1–0,25 g iga 8 tunni tagant. Ka lokaalsel manustamisel haavadesse, limaskestadele või seroosõõntesse tuleb arvestada tetratsükliinide imendumisega, mistõttu ühekordne annus paiksel manustamisel ei tohiks ületada 0,25 g. Ajuvedelikus annavad tetratsükliinid ainult 5...10% kontsentratsioonist vereplasmas, meningiidis korral barjääri läbitavus suureneb. Kontsentratsioon seroossetes vedelikes on 25.. 75% nivoost plasmas, astsiidi- ja sünoviaalvedelikus ulatub tase 100%-ni. Loolesse tungib tetratsükliin vabalt – kontsentratsioon nabaveenis on 25...50% nivoost ema plasmas, rinnapiimas kuni 100% sisaldusest plasmas. Tetratsükliinid kogunevad luudesse, hammastesse (seob Ca<sup>++</sup>), põrna, kopsu, maksa, neerudesse, ka sapis annavad suure kontsentratsiooni. Glomerulaarfiltratsiooni teel eritub uriiniga muutumatult 25..70% parenteraalselt ja 10...25% enteraalset manustatud tetratsükliinidest. Neeru- ja maksakahjustuse korral aeglustub tetratsükliinide eliminatsioon 5...20 korda. Sünteetilised teise põlvkonna tetratsükliinid morfotsükliin, metatsükliin, doksitsükliin ja minotsükliin erinevad looduslikest tetratsükliinidest selle poolest, et imenduvad seedetraktist täielikumalt ja kiiremini (85...95%), püsivad kauem organismis (tabel 11-34). Maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse 2...5 tunni kestel. Rolitetra- ja metatsükliin annavad bakteriostaatilise tase vähemalt 12 tunniks, doksü- ja minotsükliin kuni 24 tunniks. Vastavalt sellele manustatakse neid 1...2 korda päevas ja annused on tunduvalt väiksemad: ühekordsed 0,1...0,2 g, ööpäevane 0,2...0,6 g. Kontsentratsioon uriinis on 4...22 µg/ml

Tetratsükliinide preparaadid ja põhilised farmakokineetilised parameetrid

Preparaat	Manus- tamisviis	Annus (g)	Seonduvus plasma- valkudega (%)	t <sub>1/2</sub> (tundi- des)	Kontsentratsioon vereseerumis (µg/ml)					
					2 t	4 t	6 t	8 t	12 t	24 t
Tetratsükliin	p o.	0,25 0,5 1,0	30 40 50	8-10	1 2-3 3,5	1,5 3 3,5	1 2 3,5	0,5 1,5 3	0,3 1,5 1-2	- - -
Tetratsükliinvesinikloriid	i.m. i v	0,25 0,25	50 50	8-10	3,5 5	3 4	2 4	2 2	1 1-2	0,5 0,2
Oksütetratsükliinidrüdraat	p o	0,25 0,5	30 40	8-10	1,5 3	1,5 2-3	1,5-2 2-3	1 2	0,5 1	- -
Oksütetratsükliinvesinikloriid					Kasutatakse lokaalselt salvina ja aerosoolina					
Klooritetratsükliinvesinikloriid	p o i v.	0,5 0,1	50 30	5-6 8-10	2-3 2	3 1-2	2 1,5	1-2 0,5-1	1-1,5 0,3	0,2 -
Rolitetratsükliin	i v.	0,15	90	7-9	3	2-3	2	1-2	1,5	0,2-0,6
Metatsükliinvesinikloriid	p.o. i.v.	0,3 0,15	90	14-16	2 3-4	1,5 3	1,5 2-3	1 2	0,5-1 1-2	0,3 0,5
Doksütsükliinvesinikloriid	p o	0,2	96	12-18	2-4	1,5-2	1,5-2	2	1,5	0,5-1
Minotsükliinvesinikloriid	p o.	0,2	80	12-18	3	3,5	2-4	2-4	2-2,5	1-1,5

Farmakodünaamika. Tetratsükliinid pärsvivad ribosoomivalgu sünteesi, aminohapete lülitumist peptiidahelasse. Nad seostuvad spetsiifiliselt ribosoomi 30 S alauhikuga ja ensüümid, mis katalüüsivad aminoatsüül-transport-RNA seostumist ribosomaalsete aktseptoritega, pärstakse. Seega on toimemehhanism klooramfenikoolile lähedane ja avaldub tugevamini paljunevatesse bakteritesse. Ühendus ribosoomi 30 S alauhiku retseptoritega on ajutine, reversiibel. Bakteritsiidset toimet tetratsükliinidel *in vivo* ei ole. Tetratsükliinide toimemehhanismi seletatakse ka nende aktseptoorse toimega kahevalentsetesse katioonidesse (Fe, Ca, Mg, Mn) ja helaatide moodustamisega: katioonid eemaldatakse ensüümidest, mis kaotavad aktiivsuse. Põhiline on rakkude paljunemise pärssimine. Suuremates kontsentratsioonides avaldavad nad sama mehhanismi kaudu toksilist toimet ka makroorganismi rakkudesse: lakkavad mitoosid vereloomeorganeis, seedetrakti limaskestas, loote kudedes

Toimespekter. Tetratsükliinid tungivad vabalt mikroorganismidesse, ribosoomivalgu sünteesi inhibeerimise tõttu on neil lai toimespekter (tabel 11-32). Tetratsükliinid pärsvivad suure osa patogeensete grampositiivsete ja gramnegatiivsete mikroobide elutegevust kontsentratsioonides 0,5–5 µg/ml, samuti trahhoomi-, veneerilise lümfogranuloomi, psitakoositekitajate (klamuüdiad) paljunemist, kuigi suuremates kontsentratsioonides ja kestvamate kuuride korral. Mikroorganismide tetratsükliiniresistentsus areneb aeglaselt. Praeguseks on suski kuni 70% *Staphylococcus aureus*'e tuvedest nende suhtes resistentsed. Teiste mikroorganismide resistentsus ei ole üle 50% uuritud tuvedest. Tetratsükliine tuleb arvata reserv-antibiootikumide hulka. Otseseid näidustusi on neil vähe. tulareemia, koolera, trahhoom, lümfogranuloom, psitakoos. Penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide asendajana kasutatakse tetratsükliine angiini, otuidi, bronhiidi, mädase pleuriidi, peritoniidi, kopsupõletiku, meningiidi, alaägeda septilise endokardiidi, koleüstüidi, bakteriaalse düsenteeria, kõhutiifuse, brutselloosi, siberi katku, kuseteede infektsioonide, süüfilise, gonorröa jt. haiguste korral (tabel 11-32). Tetratsükliine kasutatakse ka lokaalselt. Raseduse korral ja alla 7...8-aastastele lastele ei soovitata manustada tetratsükliine nende suure toksilisuse tõttu hammastumisele ja skeletile. Nii oleandomütsiin kui ka tetratsükliinid on valgu sünteesi inhibiitorid ja ainult bakteriostaatilise toimega. Oleandomorfotsükliini (1:1,5) kasutatakse nii enteriaalselt kui parenteraalselt. Kombineeritud preparaadil on tugevam toime grampositiivsesse mikrofloorasse, sellist kombinatsiooni kasutatakse segainfektsiooniga mädapõletike korral.

Toksilisus. Kui tetratsükliine tarvitatakse lühiaegselt, mõõdukates annustes, siis on nad suhteliselt vähe toksilised. Kestvam kasutamine kutsub esile ohtlikke kõrvaltoimeid, mis tulenevad tetratsükliinide valgusünteesi inhibeerivast toimemehhanismist.

Tetratsükliinid põhjustavad maksa suurenemist, bilirubineemiat. Maksa kahjustuse oht suureneb neerupuudulikkuse foonil. Võib areneda maksa rasväärasus. Seedetrakti poolt avaldub ärritusnähte, düsbakterioose, seente

vohamist, limaskestakahjustusi (stomatit, põletustunne suus, neelupõletik, kõhulahtisus, iiveldus). Dusbakterioosi ja antimütootilise toime tõttu põhjustavad tetratsükliinid alates ravi 4...7. päevast tihti genitorektaalse sündroomi (kolit, proktiit, vulvovaginiit, veris-limane väljaheide, sügelus). Kuna tetratsükliinid seovad kaltsiumi, ladestuvad nad luudes, hammastes, küüntes jt. kudedes. Tetratsükliinid kahjustavad loote luustikku ja vereloomet, raseduse ajal ei tohi üldse manustada. Samuti võivad nad kahjustada rinnapiima kaudu imikut. Hammastikku kahjustava toime tõttu ei soovitata kasutada tetratsükliine enne jäävhammaste kujunemist.

Allergilisi nähte on tetratsükliinide kasutamisel erinevatel andmetel 0,2.. 5%-l ravitustest. Tekivad ekseemid, dermatiidid, hüperergilised limaskestapõletikud, naha sügelemine, villiline põletik jms. Anafülaktilist šokki on väga harva, kuid esimesel parenteraalsel manustamisel peab selleks valmis olema.

## 11.2. Sünteetilised laia toimespektriga kemoterapeutikumid

### 11.2.1. Sulfonüülamiidid

Sulfonüülamiidi sisaldavad asovärvained sünteesiti Saksamaal selle sajandi esimesel aastakümnel ja kasutati riidetööstuses 1933. a näitas farmakoloog G. Domagk, et asovärvaine – sulfamiid-diaminoasobensool e. prontosil – väldib hemolüütilise streptokoki surmavat toimet hiirtel ning rakendas esimesena seda preparaati meditsiinipraktikas. Edaspidi näidati, et prontosiil (nn punane streptotsiid) ei toimi terve molekulina, vaid metaboliseerub organismis, vabastades kemoterapeutiliselt aktiivse paraaminobenseensulfoonamüüdi e. sulfonüülamüüdi (valge streptotsiid).

Käesolevaks ajaks on sünteesitud tuhandeid sulfonüülamüüdi, millest mõnikümme leiab kasutamist kemoterapias. Sulfonüülamiidid olid esimesteks laia toimespektriga kemoterapeutilisteks preparaatideks kuni 1940. aastate keskpaigani.

Keemiliselt on sulfonüülamiidid sulfonüülhappe amüüdi derivaadid (tabel 11-35). Selle ühendi amüürorühma vesinike asendamine süsinikradikaalidega annab efektiivseid, kestvatoimelisi ühendeid, aminorühma vesinikkude asendamine aga halvendab imendumist seedetraktist ja nõrgendab bakteriostaatilist toimet.

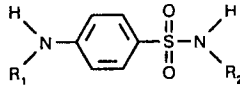
Kemoterapias kasutatavaid sulfonüülamüüdi jaotatakse vastavalt nende farmakokineetilistele omadustele ja kasutamisanäidustustele süsteemselt ja paikseks kasutatavateks preparaatideks.

#### 1. Süsteemselt kasutatavad sulfonüülamiidid

- Kiiresti erituvad sulfonüülamiidid

Sulfadimidiin e. sulfadimesiin (*Sulfadimezinum*), sulftisoksasool (*Sulftisoxazolium*), urosulfaan (*Urosulfanum*), sulfatsüül (*Sulfacylum*), sulfatiasool

## Sulfonüülamiidid (sulfoonamiidid, sulfamiidid, sulfonüülhappe amiidid)



Nimetus	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Sulfaniilamiid (streptotsiid)	H -	- H
Sulfatiasool (norsulfasool)	H -	
Sulfamoksool	H -	
Sulfadimidiin (sulfadimesiin)	H -	
Urosulfaan	H -	
Sulfatsetamiid (sulfatsüül)	H -	
Sulfadiasiin	H -	
Sulfametoksüpüridasiin (sulfapüridasiin)	H -	
Sulfadimetoksiin	H -	
Ftalasool		
Sulfasalasiin (salasosulfapüridiin)		
Sulfametoksasool	H -	

- e. norsulfasool (*Sulfathiazolum s. Norsulfazolum*), sulfadiasiin e. sulfasiin (*Sulfadiazinum s. Sulfazinum*), sulfametoksasool (*Sulfamethoxazolum*)
- Aeglaselt erituvad e. prolungeeritud toimega sulfonüülamiidid.  
Sulfametoksüpüridasiin e. sulfapüridasiin (*Sulfamethoxyypyridazinum s. Sulfapyridazinum*), sulfametoksüdiasiin (*Sulfamethoxydiazinum*), sulfadimetoksiin (*Sulfadimethoxinum*), sulfaleen (*Sulfalenum*), sulfadoksiin (*Sulfadoxinum*).

## 2. Paikselt kasutatavad sulfonüülamiidid

- Soolenakkuste korral kasutatavad sulfonüülamiidid.  
Ftalasool (*Phthalazolum*), disulformiin (*Disulforminum*), salasosulfapüridiin (*Salazosulfapyridinum*) jt.
- Välispõltselt kasutatavad sulfonüülamiidid.  
Sulfatsetamiid e. sulfatsüül-naatrium (*Sulfacetamidum-natrium s. Sulfacylum-natrium*), sulfaniilamiid e. streptotsiid (*Sulfanilamidum s. Streptocidum*)

Farmakokineetika. Sulfonüülamiidide imendumine seedetraktist oleneb sellest, kas aminorühma vesinikud on asendatud radikaalidega või mitte. Vaba aminorühmaga para-asendis preparaadid imenduvad kiiresti ja täielikult maost ning peensoolest, andes maksimaalse kontsentratsiooni veres 2...3 tunni, prolungeeritud toimega sulfonüülamiidid 8 .12 tunni pärast, radikaale sisaldava aminorühmaga preparaadid imenduvad seedetraktist halvasti ning toimivad peamiselt lokaalselt sooles.

Imendunud sulfonüülamiidid ringlevad veres osaliselt seotuna plasmavalkudega. Verevalkudega seondumise aste on üksikutel sulfonüülamiididel erinev, varieerudes 20%-st (streptotsiidil) 90%-ni (sulfadimetoksünil). Verevalkudega mitteseotud sulfonüülamiidid tungivad hästi kudedesse ja kehavedelikusse, läbivad hematoentsefaal- ja platsentaarbarjääri, pleura-, peritoneaal-, sünoviaal- ja silmavedelikes võib nende kontsentratsioon ulatuda 50 80%-ni kontsentratsioonist veres.

Sulfonüülamiidide peamiseks biotransformatsiooni teeks on para-aminorühma atsetüülmise maksas, vähemal määral teised biotransformatsiooni reaktsioonid (hüdrosuulimine, glükuroniseerimine). Atsetüülmise toimub olenevalt preparaadist ja inimese genotüübist erineval määral ja erineva kiirusega.

Sulfonüülamiidid erituvad neerude kaudu filtratsiooniga ja tubulaarse sekretsiooniga nii aktiivse vormina kui ka atsetüülitult. Aktiivne vorm, eriti prolungeeritud toimega sulfonüülamiididel, imendub tagasi neerutuubulitest, mis pikendab preparaadi bakteriostaatilise kontsentratsiooni püsimist veres. Atsetüülitud sulfonüülamiidid neerudest tagasi ei imendu ja väljuvad uriiniga. Neutraalses või happelises uriinis on atsetüülitud sulfonüülamiidide lahustuvus halb ning nad võivad tuubulites välja sadestuda, põhjustades kristalluuriat.

Resorptiivselt toimivate sulfonüülamiidide terapeutiline kontsentratsioon veres (50...100 µg/ml) püsib erinevat aega, olenevalt preparaadist. Kiiresti

## Tähtsamate sulfonüülamüidide farmakokineetika

Preparaat	Seondumine valkudega (%)	Bioasaadavus (%)	Tubulaarne resorptsioon (%)	Atsetüü- lumine (%)	Poolväärtus- aeg (t)	Keskmine ühekoradne annus (g)	Interval manustamise vahel (t)
Sulfaniilamiid	10-15	60	ei toimu	10-30	10	1	4-6
Sulfatiasool	80-85	90	ei toimu	12-25	4	1	4-6
Sulfadimidin	85-90	>90	ei toimu	15-80	3-5	2	4-6
Sulfamoksool	75-90	>90	ei toimu	15-25	7	1	4-6
Sulfatsetamiid	15-70		ei toimu	10-30	8	0,5-1	4-6
Sulfametoksasool	60-70	80-90	50	70-85	10	0,5-1	8-12
Sulfadiasiin	40-60	>90	50	45-70	10	1	12
Sulfametoksüüpüridasiin	80-95	>90	80-90	40-85	35	0,5	24
Sulfadimetoksiin	90-99	>90	80-96	5-25	40	0,5	24
Sulfaleen	30-50	>90	80-90	2-77	65	2	1 nädal
Sulfadoksiin	80-90	>90	90-95	5-10	200	1,5	1 nädal
Sulfasalasiin							
Trimetopriim	65	>90	50	40	12	0,04-0,16	12
Tetrooksopriim	50-70	>90	50	50	6	0,05-0,08	8
Pürimetamiin	80	>90	80-90	5-10	100	0,075	1 nädal

Ei resorbeeru seedekulglast, lammutub sulfapüridiiniks ja 5-aminosalitsüülhappeks

erituvatel preparaatidel püsib see kontsentratsioon kuni 6 tundi, prolongeeritud toimega ühenditel aga 12...24 tundi või rohkem (tabel 11-36).

Terapeutilise kontsentratsiooni säilitamise vajadus pikema aja vältel tingib preparaadi kindla manustamissageduse. Püskontsentratsioon saavutatakse 2...3-päevase manustamisega

**Farmakodünaamika.** Sulfonüülamiidid toimivad bakteriostaatilisel paljudesse mikroobiliikidesse, eriti aga pneumo-, meningo- ja gonokokkidesse, samuti mõnedesse hemolüütilise streptokoki tüvedesse ja düsenteeriategitajasse (tabelid 11-31, 11-37).

Kuivõrd sulfonüülamiidide toimivus *in vitro* sõltub väga paljudest asjaoludest, kaasa arvatud mikroobikultuuri suurus, siis tavaliselt sulfonüülamiidide minimaalseid pärssivaid kontsentratsioone (MPK) eri mikroobiliikidele ei näidata. Need on *in vivo* keskmiselt 50.. 100 µg/ml.

Toimemehhanismilt on sulfonüülamiidid antimetaboliidid, mis takistavad foolhappe sünteesi mikroobirakkudes. Foolhape on vajalik nii makro- kui ka mikroorganismi rakkude elutegevuseks. Makroorganismi rakud ise ei ole suutelised foolhapet sünteesima ja organism saab seda toidust. Foolhappe transport läbi rakumembraani toimub aktiivsete transpordimehhanismide abil. Paljudel

Tabel 11-37

### Sulfonüülamiidide suhtes tundlikud mikroobiliigid

Väga tundlikud	Keskmise tundlikkusega	Resistentsed
<i>Streptococci</i> (grupp A)	<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Haemophilus pertussis</i>
<i>Staphylococci</i> (mõned tüved)	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Eberthelia typhosae</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	<i>Aerobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Treponema recurrentis</i>
<i>Pasteurella pestis</i>	<i>Pasteurella tularensis</i>	<i>Leptospira spp.</i>
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Brucella</i>	<i>Rickettsia spp</i>
<i>Shigellae</i>		<i>Fungi</i>
<i>Vibrio cholerae</i>		
<i>Haemophilus ducreii</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Chlamydia spp</i>		
<i>Mycoplasma spp</i>		
<i>Actinomycetes</i>		

mikroorganismidel selline transpordisüsteem puudub ja nad sünteesivad ise foolhapet. Sulfonüülamiidide suhtes ongi tundlikud ainult foolhapet ise sünteesivad mikroorganismid.

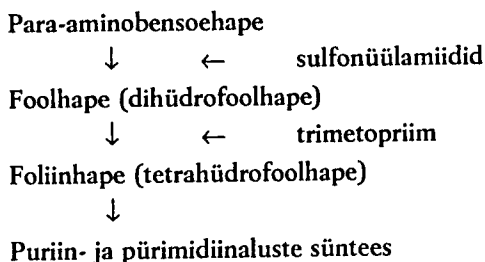
Foolhappe osaleb koensüümna tümidiini, puriinaluste ja mõningate aminohapete sünteesis, mis on omakorda vajalikud DNA, RNA ja valkude moodustumiseks. Foolhappe defitsiidi korral katkeb nende raku kasvuks ja paljunemiseks vajalike komponentide teke ning ilmneb bakteriostaatiline toime.

Sulfonüülamiidid on keemiliselt lähedased para-aminobensoehappega (PAB), mis kuulub ka ise foolhappe koostisse. Oma keemilise sarnasuse tõttu PAB-ga võivad sulfonüülamiidid lühtuda PAB asemele sünteesitavasse foolhappesse, muutes selle koensüümna inaktiivseks. Selliseks toimeks peab, olenevalt mikroobi liigist, sulfonüülamiidi kontsentratsioon rakuvälises keskkonnas ületama mitukümmend kuni mitutuhat korda PAB kontsentratsiooni.

See toime on pöörduv, sulfonüülamiidi kontsentratsiooni vähenemisel või PAB kontsentratsiooni suurenemisel taastub foolhappe süntees mikroobirakus. Et tagada efektiivne bakteriostaas, tuleb kogu ravikuuri vältel kindlustada küllaldane sulfonüülamiidi kontsentratsioon, üle 50 µg/ml vaba ühendit plasmas.

Sulfonüülamiidide suhtes tundlike mikroorganismide populatsioonides võivad tekkida resistentsed mutandid, mis mittetäisväärtusliku sulfonüülamiidravi käigus võivad selekteeruda. Resistentsuse põhjusi võib olla mitu: mikroorganismid hakkavad kasutama eksogeenset foolhapet, ise produtseerima suuremat PAB kogust, lammutama sulfonüülamiide vm. Nii on sulfonüülamiidide laialdane kasutamine kogu maailmas välja selekteerinud sulfonüülamiidiresistentsete gonokokkide, beetahemolüütiliste streptokokkide, meningokokkide jt. tüvesid. Selle tagajärjel on esialgne sulfonüülamiidide suur terapeutiline efektiivsus vähenenud.

Sulfonüülamiidide ründepunkt on näidatud järgnevas skeemis:



**Toksilisus.** Sulfonüülamiidid on üldiselt vähe toksilised, kuid nõuetekohasel kasutamisel suurtes annustes ja pikema aja vältel võivad nad siiski põhjustada ebasoovitavaid kõrvaltoimeid. Sulfonüülamiidide põhjustatud kõrvalnähte on umbes 5%-l haigetest, sagedamini esinevad nad prolongeeritud preparaate kasutamisel ja lühitoimelistega kestva (üle 7...10 p.) ravi korral. Kõrvalnähtudest esinevad düspeptilised nähud: iiveldus, oksendamine, raskus- (valu)tunne maos,

kõhulahtisus), peavalud, nõrkus, kesknärvisüsteemi häired (segasus, depressivsus), allergilised nähud (lööbed, konjunktiviit, palavik, harvem agranulotsütoos, aplastiline või hemolüütiline aneemia, hepatiit). Nad põhjustavad ka tsüanoosi ja uimasust mõõduka methemoglobineemia tõttu.

Väheste diureesi korral võivad sulfonüülamiidid ja eriti nende atsetüülitud metabolidid uriinist välja sadestuda, põhjustades neerude ärritust, kristalluuriat, hematuuriat, halvemal juhul anuuriat. Selle komplikatsiooni vältimiseks on vaja hoolitseda küllaldase diureesi eest (täiskasvanul vähemalt 1,5 l uriini ööpäevas) ning muuta uriini reaktsioon leeliseks.

Terapeutiline kasutamine. Sulfonüülamiidide monoterapeutiline tähtsus on seoses resistentsete mikroobitüvede tekkimisega ja uute efektiivsemate kemoterapeutikumide kasutuselevõtuga järk-järgult vähenenud.

Sulfonüülamiidide on kasutatud suu kaudu resorptiivselt üldnakkuste, (pneumooniad, bronhiidid, tonsilliidid, farüngiidid, mädased otiidid, kuseteede mädainfektsioonid, düsenteeria, enterokoliidid, sapiteede infektsioonid, mädased meningiidid jt.), ka kuseteede nakkuste ning suu kaudu lokaalselt seedetrakti infektsioonide ravis. Samuti on nad kasutusel kirurgiliste infektsioonide profülaktikas ja ravis. Kasutuskeemid on toodud tabelis 11-36. Väehspidisel kasutatakse lahustuvaid sulfonüülamiidide konjunktividi, mittelahustuvaid mädaste haavade ravis.

Seedetrakti infektsioonide korral manustatakse soolest halvasti imenduva sulfonüülamiidide koos mõne resorptiivselt toimiva sulfonüülamiidiga

Tänapäeval kasutatakse sulfonüülamiidide põhiliselt kombinatsioonis diaminopürimidunderivaatidega (trimetopriim, tetroksopriim, pürimetamiin).

### 11.2.2. Diaminopürimidiini derivaadid

Trimetopriim (*Trimethoprimum*), tetroksopriim (*Tetroxoprimum*), pürimetamiin (*Pyrimethaminum*), on tavaliselt käibel kombineeritult sulfonüülamiidiga (sulfametoksasooliga, sulfadiasiiniga, sulfametrooliga, sulfadoksiiniga) (tabel 11-38).

Kombineeritud preparaatidel on mitmeid nimetusi:

Sulfametoksasool + trimetopriim (5:1) = kotrimoksasool e. biseptool e. baktriim (*Cotrimoxazolium*), manustatakse kaks korda päevas.

Sulfametrool + trimetopriim (5:1) = kosoltriim (*Cosoltrimum*), manustatakse kaks korda päevas.

Sulfadiasiin + tetroksopriim (5 : 1) = kotetroksatsiin (*Cotetroxacinum*).

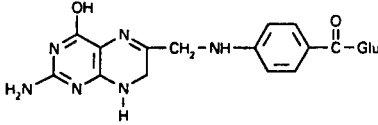
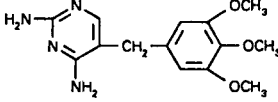
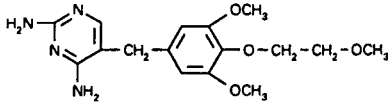
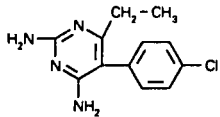
Sulfadiasiin + trimetopriim (5:1) = kotrimasiin (*Cotrimazinum*).

Sulfadoksiin + pürimetamiin (20:1 e. 75 mg : 1500 mg) = fansidaar (*Fansidarum*). Viimast kasutatakse eranditult malaaria ravis ja profülaktikas, on kestva toimega (kuni 1 nädal) deпоoppreparaat.

Diaminopürimidiini derivaatide farmakokineetika on toodud koos sulfonüülamiididega tabelis 11-36.

Farmakokineetika. Trimetopriim imendub enteralsel kasutamisel peaaegu

## Dihüdrofoolhape ja diaminopürimidiinide struktuurid

Nimetus	Struktuurivalem
Dihüdrofoolhape	
Trimetopriim	
Tetroksopriim	
Pürimetamiin	

täielikult, kiiremini kui sulfametoksasool, maksimaalne kontsentratsioon (3.. 4  $\mu\text{g/ml}$ ) saabub 2 tunni jooksul, vajalik tase plasmas on vähemalt 2  $\mu\text{g/ml}$ .

Koos trimoksasooliga (800 mg) manustatuna annab trimetopriim (160 mg) plasmas suhte 20 :1 ehk 40 ..45  $\mu\text{g/ml}$  . 2  $\mu\text{g/ml}$ .

Kombineeritud preparaat kotrimoksasool imendub suu kaudu manustamisel hästi, andes veres maksimaalse kontsentratsiooni 2.. 3 tunni möödudes. Toimivad kontsentratsioonid püsivad veres 7.. 12 tundi sõltuvalt annustest Eritub peamiselt neerude kaudu väheselt (5%) atsetüüliltul.

Farmakodünaamika. Trimetopriim pärssib dihüdrofoolhape reduktaasi, blokeerides sellega dihüdrofoolhape üleminekut tetrahüdrofoolhappeks (vt. skeem). Kotrimoksasooli toime on bakteritsiidne nii sulfonüülamiidide suhtes tundlikesse kui ka mittetundlikesse mikroorganismidesse Kotrimoksasool toimib foolhape sünteesi kahes lülis, nii dihüdrofoolhape kui tetrahüdrofoolhape sünteesi, mis tugevdab toimet ja laiendab toime spektrit.

Kotrimoksasool on efektiivne enamuse patogeensete grampositiivsete ja -negatiivsete mikroorganismide: streptokokkide, stafülokokkide, pneumokokkide, difteeria, düsenteeria ja kõhutüüfuse tekitajate, klebsiellade, enterobakterite, soolekepikese, prooteuste, brutsellade jt., suhtes. Pseudomonasid ja bakteroidid on tavaliselt kotrimoksasooli suhtes tundetud.

Kõrvaltoimed on sarnased sulfonüülamiidide omadele – düspeptilised nähud, allergia, vereloome kahjustus.

Terapeutiline kasutamine. Kotrimoksaasool jt. kombinatsioonid (kosoltriim, kotetroksatsiin, kotrimasiin) on näidustatud eeskätt hingamisteede infektsioonide ravis, nagu ägedad ja kroonilised bronhiidid, empüeem, bronhoekstaasia, kopsuabstsess, pneumoonia. Samuti on nende näidustuseks kuseteede nakkused: uretriidid, tsüstiidid, põeliidid, krooniline põelonefriit, prostatit jt., seedekulgla, kirurgilised infektsioonid ja teised nakkused (tabel 11-31). Kotrimoksaasooli manustatakse suu kaudu tablettidena, mis sisaldavad kas 200, 400, 800 või 1600 mg sulfonüülamiidi ja 40, 80, 160 või 320 mg trimetopriimi, iga 12 tunni tagant 6.. 14 päeva vältel.

### 11.2.3. Nitrofuraani ja nitroimidasooli derivaadid

Furaani derivaatide bakteriostaatiliseks toimeks on vajalik viies asendis nitrorühma ja kahes asendis küllastamata lämmastikku sisaldava ahela olemasolu.

Nitrofuraal e. furatsiliin (*Nitrofuralem s. Furacilinum*), furasolidoon (*Furazolidonum*), nitrofurantoiin e. furadoniin (*Nitrofurantoinum s. Furadoninum*) (tabel 11-39) on kollakad peenkrallilised vees ja alkoholis halvasti lahustuvad pulbrid.

Farmakokineetika. Nitrofuraani derivaadid imenduvad seedetraktist hästi, jaotudes enamvähem ühtlaselt kudedes. Suuremas osas nad lammutuvad maksas nitrorühma redutseerimise teel.

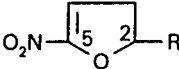
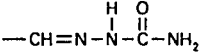
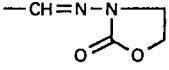
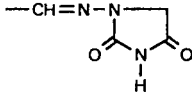
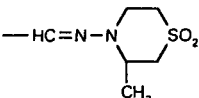
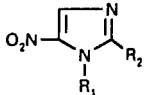
Nitrofurantoiin eritub neerude kaudu peamiselt muutumatul kujul, andes urineis toimiva kontsentratsiooni, teised nitrofuraani derivaadid erituvad metabolitidena.

Farmakodünaamika. Nitrofuraani derivaadid toimivad peamiselt bakteriostaatiliselt, omades küllalt laia toimespektrit, toimides ka seentesse ja ainuraksetesse. Nitrofuraani derivaatide bakteriostaatilise toime mehhanism ei ole lõplikult selge. Peamiseks peetakse nitrorühma, mis taandub aminorühmaks. Seega on need preparaadid vesinikuaktseptoreiks. Nitrofuraani derivaadid pärsivad selle mehhanismiga rakkude hingamist ja mikroorganismide kasvuks ja arenguks vajaliku energia akumulereerumist. Nad takistavad elektroni ülekannet flaviinensüümilt tsütokroomile, pidurdavad ka sidrunhappe teket oksaaläädikhapest ja häirivad Krebse tsükli kulgu. Mikroorganismide nitrofuraaniresistentsus areneb väga aeglaselt.

Suurtes kontsentratsioonides toimivad nitrofuraani derivaadid bakteritsiidiselt.

Toksilisus. Nitrofurantoiin on suhteliselt hästi talutav, kuid võib tekkida ka kõrvaltoimeid: düspeptilised ja allergilised reaktsioonid, methemoglobineemia, trombotsüütide agregatsiooni vähenemine ja veritsemised, menstruaaltsükli häired, neerude kahjustus. Nitrofuraani derivaadid avaldavad ka embrüotoksilist toimet.

## Nitrofuraani ja nitroimidasooli derivaadid

Nitrofuraan		
Nimetus	R	
Nitrofuraal		
Furasolidoon		
Nitrofurantoiin		
Nifurtimoks		
Nitroimidasool		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Metronidasool	- CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> OH	- CH <sub>3</sub>
Tinidasool	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - SO <sub>2</sub> - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	- CH <sub>3</sub>

**Terapeutiline kasutamine.** Nitrofuraani derivaate kasutatakse peamiselt antiseptiliste vahenditena nahale, haavadele ja limaskestadele, ka soole ja kuseteede infektsioonide korral soole ja kuseteede antiseptikumidena.

Nitrofuraali kasutatakse välispidiselt haavade desinfitseerimiseks, kehaõõnte loputuseks, naha mädaste protsesside korral 0,02% vesi-, 0,066% alkoholilahusena või 0,2% salvina. Ta on efektiivne grampositiivsete ja gramnegatiivsete mikroorganismide nakkuste korral. Ei ärrita kudesid ega pärsi granulatsiooni-protsesse.

Furasolidooni rakendatakse eeskätt sooleinfektsioonide ravis seespidiselt. Ta on efektiivne düsenteeria-, paratüüfuse-, salmonelloosi-, kooleratekitaja suhtes. Toimib ka lambliaesse ja trihhomoonastesse.

## Kinolonide, nitrofuraani ja nitroimidasooli derivaatide toimespekter

Tekitaja	Kinolonid e gúraasi inhibiitorid (tsiprofloks- satsiin)	Nitro- furaanid (nitro- furantoin)	Nitroimida- soolid (metro- nidasool)	Taurolidiin
<i>Staphylococcus aureus</i> β-lact.–	+	++	0	+
<i>Staphylococcus aureus</i> β-lact. +	+	++	0	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	++	0	+
<i>Streptococcus faecalis</i>	+	++	0	+
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	++	++	0	0
<i>Neisseria meningitidis</i>	++	++	0	+
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+++	++	0	+
<i>Corynebacterium diphth.</i>	+	++	0	+
<i>Clostridium tetani</i>	0	0	0	+
<i>Bacteroides fragilis</i>	+	0	++	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	++	0	0	0
<i>Bordetella pertussis</i>	+	0	0	0
<i>Shigella spp.</i>	++	++	0	+
<i>Salmonella spp</i>	+++	++	0	++
<i>Serratia spp.</i>	++	0	0	++
<i>Klebsiella spp.</i>	+++	+	0	++
<i>Enterobacter</i>	+++	+	0	++
<i>Escherichia coli</i>	++	++	0	+
<i>Proteus mirabilis</i>	++	+	0	+++
<i>Proteus indol+</i>	+++	+	0	++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	++	0	0	++
<i>Mycobacterium tuberc.</i>	+	0	0	+
<i>Treponema spp.</i>	0	0	0	0
<i>Mycoplasma spp.</i>	++	0	0	0
<i>Rickettsia spp.</i>	+	0	0	0
<i>Actinomyces</i>	+	0	0	0
<i>Chlamydia spp.</i>	++	0	0	0

Neerude kaudu erituvad nitrofurantoiini rakendatakse kuseteede infektsioonide (püeliidi, püelonefriidi ja tsüstiidi) ravis. Samuti kasutatakse teda sapi- teede nakkuste ravis, sest ta eritub küllaldasel määral ka sappi.

Nitroimidasooli derivaadid metronidasool (*Metronidazolium*), tinidasool (*Tinidazolium*), nimorasool (*Nimorazolium*) on põhitoomelt trihhomoniasii-, balantidiaasi-, lambliooosi- ja amööbivastased ained, juurutatud alates 1965. aastast. Hiljem (1975. a.) leidsid nad kasutuse ka soole anaeroobse mikrofloora pärssimisel Metronidasooli rakendatakse spetsiifiliselt ka m. Crohni korral, lähtudes nii anaeroobe pärssivast kui ka immunodepressiivsest toimest.

Metro- ja tinidasool lahustuvad vees hästi, enteraalset manustamisel imendub kuni 80%, kontsentratsioonid plasmas on veeni- ja suu kaudu manustamisel lähedased, poolväärtusaeg metronidasoolil 6...8 tundi, tinidasoolil 10...12 tundi, seonduvad plasmavalkudega kuni 20%. Väikemolekulaarsete ühenditena tungivad hästi läbi membraanide, jaotuvad kudedes ühtlaselt, peritoneaal- ja vaginaalsekreedis on nad toimivas antibakteriaalses kontsentratsioonis, neerude kaudu eritub muutumatult 10...18%. Suur osa metaboliseerub maksas, metaboliidid erituvad sapiga soolde. Maksakahjustuste korral suureneb kontsentratsioon veres oluliselt, neerupuudulikkuse korral mitteoluliselt.

Nitroimidasoolid ei toimi põhistruktuuriga, vaid tungides rakkudesse, mikroobidesse, algloomadesse, redutseerub nende nitrorühmi nitroreduktaaside toimel. Redutseerunud nitroimidasooli metaboliidid seostuvad DNA-ga, põhjustades oma aktiivsete aminorühmadega aminohapete ja nukleotiidide vaheliste sildade, kaksikspiraali arengukahjustuse. Selle toimemehhanismi tõttu avaldavad nad ka mutageenset toimet, on raseduse korral vastunäidustatud.

Metronidasool ja tinidasool on näidustatud *Trichomonas vaginalis*'e, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* ja ka obligatoorselt anaeroobsete mikroorganismide infektsiooni korral. Aeroobid ja fakultatiivsed anaeroobid on resistentsed. Tavaline annus on 2...2,5 g päevas enteraalset, jagatuna 2-3 manustamiskorraks.

Kõrvalnähtudest põhjustavad kestmamal (üle 5...10 päeva) manustamisel seedehäireid, peavalu, paresteesiaid. Kuna pärssivad aldehyüdi oksüdaasi, on alkoholi tarbimine ravi ajal vastunäidustatud.

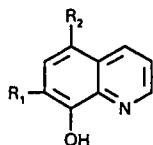
#### 11.2.4. Hüdroksükinioliini derivaadid

Mikroobivastast toimet avaldavad 8-hüdroksükinioliini halogeen- või nitro- derivaadid.

Hinoliinool s hinosool (*Chinololum*), kliokvinoool e. enteroseptool (*Clioquinolum*), hiniofoon (*Chiniofonum*), intestopaan (*Intestopanum*), nitroksoliin e. 5-NOK (*Nitroxolinum*) (tabel 11-41).

Farmakokineetika. Hüdroksükinioliini derivaadid imenduvad seedetraktist üldiselt halvasti, välja arvatud nitroksoliin. Suurte annuste või pikaajalisel enteraalset kasutamisel nad siiski imenduvad ja põhjustavad kõrvaltoimeid. Imendunud hüdroksükinioliini derivaadid erituvad muutumatult neerude kaudu, andes uriinis toimiva antibakteriaalse kontsentratsiooni.

## Hüdroksükinoliini ja kinolooni derivaadid



Nimetus	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Hinoliinool (hinosool)	- H	- H
Kliokvinool (enteroseptool)	- I	- Cl
Hiniofoon	- I	- SO <sub>3</sub> H
Nitroksoliin	- H	- NO <sub>2</sub>
Nalidiksiinhape		
Oksoliinhape		
Pipemiidhape		
Tsiprofloksatsiin		

**Farmakodünaamika.** Hüdroksükinoliini derivaatide mikroobivastane toime põhineb valgusünteesi häirumises mikroobirakus. Hüdroksükinoliini derivaadid

seovad helaatidena mikroobide ensüümisüsteeme aktiveerivad metallioone, samuti häirivad DNA ja RNA sünteesi.

Bakteriostaatilise toime spekter on hüdroksükiniini derivaatidel küllaltki lai. Nad toimivad peamiselt gramnegatiivsetesse, vähemal määral grampositiivsetesse mikroorganismidesse. Toimivad ka ainuraksetesse düsenteeria amööbidesse, lambliaesse, trichomonastesse ja balantiidiumidesse Paiksel kasutamisel nad ei ärrita kudesid.

**Toksilisus.** Hüdroksükiniini derivaatide toksilisus on imendumise korral ja kestval kasutamisel küllaltki suur. Nad võivad, eriti nende suhtes tundlikel indiviididel, põhjustada perifeerse närvisüsteemi kahjustusi: neuriite, müelopaatiad, nägemisnärvide kahjustust jms.

**Terapeutiline kasutamine.** Hinolinooli kasutatakse peamiselt välispisidelt naha, mädaste haavade, haavandite jms. desinfitseerimiseks 0,05 .0,1% lahuse, 10% puistepulbrina või 5 .10% salvina

Enteroseptooli ja seda sisaldavaid preparaate (meksaform (*Mexaform*), meksaas (*Mexase*) jt.) samuti hiniiofoni ja intestopaani kasutatakse eeskätt soole antiseptikumidena soolenakkuste raviks. Nad on efektiivsed batsillaarse ja amööbse düsenteeria, lamblioose, haavanduva koludi, suurenenud roiskumis- või käärimisprotsesside jms. korral sooles.

Neerude kaudu erituvat preparaati nitroksoliini kasutatakse peamiselt kuseteede infektsioonide korral. Ta on väga aktiivne stafülo-, strepto- ja enterokokkide, paljude grampositiivsete ja -negatiivsete bakterite ning patogeensete seente (*Candida albicans*) suhtes. Kire eritumise tõttu on preparaat suhteliselt vähe toksiline, kuid kestval tarvitamisel võib siiski põhjustada kõrvaltoimeid ega ole soovitatav väikelastele.

### 11.2.5. Kinolooni derivaadid

Nalidiksiinhape e. nevigramoon (*Acidum nalidixanicum*).

Oksoliinhape e. gramuriin (*Acidum oxolinicum*), pipemiidhape (*Acidum pipemidicum*) ja teise põlvkonna preparaadid fluorokinoloonid: tsiprofloksatsiin (*Ciprofloxacinum*) ofloksatsiin (*Ofloxacinum*), norfloksatsiin (*Norfloxacinum*), temafloksatsiin (*Temafloxacinum*) jt (tabel 11-41).

**Farmakokineetika.** Kõik need ühendid imenduvad seedetraktist kiiresti ja täielikult. Nalidiksiinhape metaboliseerub aktiivseks hüdroksünalidiksiinhappeks 1/3 ulatuses. Veres tsirkuleerivad metaboliidid on seotud verevalkudega ega avalda antibakteriaalset toimet. Kudedesse, v.a. neerudesse, nad ei tungi. Hüdroksünalidiksiinhape eritub neerude kaudu, kontsentreerudes uriinis. Terapeutiline annus (0,5 g) annab toimiva kontsentratsiooni uriinis 10...150 µg/ml. Selline kontsentratsioon tekib ka neerupuudulikkuse korral. Oksoliinhape tungib kudedesse paremini ja võib sellega seoses anda kõrvalnähte. Fluorkinoloonid tungivad ka kudedesse. Kinoloonide tähtsamad farmakokineetilised näitajad on toodud tabelis 11-42.

## Kinoloonide farmakokineetika

Nimetus	Bioasaadavus (%)	Seondumine verevalkudega (%)	Toimiv ühend uriinis (%)	Poolväärtusaeg (t)	Keskmine ööpäevane annus täiskasvanule (mg)
Nalidiksiinhape	80-90	60/97	12-20	1,5-2	4 x 1000
Oksoliinhape	50	77-85	9-20	2,5-3	2 x 1000
Rosoksatsiin	hea	70	4-5	3,4	1 x 300
Piromiidhape	-	10	5-15	-	2 x 1000
Pipemiidhape	90	30	90	3	2 x 400
Tsinoksatsiin	90	43	30-60	1,1-3	2 x 500
Norfloksatsiin	35-40	14	20-35	4-6	2 x 400
Enoksatsiin	90	40	50	3,5-6	2 x 200 ..2 x 600
Pefloksatsiin	95	26-30	30-35	7-15	2 x 400
Ofloksatsiin	90-95	6-10	90-95	5,5	2 x 100 ..2 x 400
Tsiprofloksatsiin	60-80	20-40	45	3,5-6,5	2 x 250 ..2 x 750

Farmakodünaamika. Ühendid avaldavad bakteritsiidset toimet. Pärssides mikroobiraku DNA-güraasi A-alaühikut häirivad nad DNA funktsioone: replikatsiooni, transkriptsiooni, rekombinatsiooni, reparatsiooni protsesse (nn güraasi inhibiitorid). Ei mõjusta RNA ja valgu sünteesi.

Farmakokineetika ja toime iseärasuste alusel eristatakse esimese ja teise põlvkonna kinoloone. Esimesse kuuluvad nalidiksiinhape, oksoliinhape, tsinoksatsiin, pipemiidhape. Nendega saab mikroobivastaseid kontsentratsioone luua vaid uriinis. Nad toimivad peamiselt gramnegatiivsesse floorasse, v a. pseudomonase lugud.

Teise põlvkonda kuuluvad fluorokinoloonid: norfloksatsiin, tsiprofloksatsiin, ofloksatsiin, enoksatsiin. Nad annavad toimivaid kontsentratsioone ka veres ja kudedes. Toimespekter on neil lai, hõlmates ka pseudomonase liike, grampositiivseid mikroobe, ka mükoplasmata, klamüüdiidid, legionellasid, samuti mükobaktereid. Seentesse, viirustesse ja anaeroobsetesse bakteritesse nad praktiliselt ei toimi.

Toksilisus. Tuupilisemad kõrvaltoimed on düspeptilised nähud, on kirjeldatud ka allergilisi reaktsioone. Nalidiksiinhape põhjustab naha fotosensibilisatsiooni, mis võib kujuneda villiliseks põletikuks. Seetõttu tuleb vältida otsest paikesevalgust. Võivad tekkida ka mööduvad nägemishäired. diploopia, valguskartus, värvitaju muutus. Oksoliinhape võib anda kõrvalnähte kesknärvisüsteemi poolt: rahutus, unetus, provotseerida krampihoo epilepsiahaigetel. Lastel on kirjeldatud koljusisese rõhu tõusu. On kirjeldatud ka vereloome häireid, hemolüütilist aneemiat ja paisikterust.

Neid aineid ei manustata alla kaheaastastele lastele ja rasedatele või imetavatele emadele. Teise põlvkonna güraasi inhibiitorite toksilisus on väiksem.

Terapeutiline kasutamine. Nalidiksiinhapet ja oksoliinhapet kasutatakse peamiselt neerude ja kuseteede infektsioonide raviks, samuti infektsioonide profülaktikaks urogenitaaltrakti operatsioonide korral. Teise põlvkonna preparaadid tsiprofloksatsiin, ofloksatsiin, norfloksatsiin, enoksatsiin on laiemas toimespektoriga ja kasutatavad süsteemselt peaaegu kogu grampositiivse ja gramnegatiivse mikrofloora, samuti pseudomonaste, prooteuste, salmonellade, mükoplasmade, klamüüdiate, legionellade vastu, toimivad mõningal määral ka tuberkuloositekitajasse. Ained annavad ristuva resistentsuse omavahel, mitte esimese ja teise põlvkonna preparaatide vahel.

### 11.3. Mükobakteritesse toimivad ained

Tähtsamad patogeensed mükobakterid on tuberkuloositekitaja *Mycobacterium tuberculosis* ja leepratekitaja *Mycobacterium leprae*. Neist on meie oludes suu-rem praktiline tähtsus esimesel. Mükobakterid alluvad kemoterapeutikumidele halvemini kui teised mikroorganismid. Üheks põhjuseks on bakterite tihedam, lipiidirikkam kest, mis takistab kemoterapeutikumi tungimist raku. Tuberkuloosi ja eriti leepri korral on raskendatud ka ravimi pääs verest

haiguskindesse, sest põletikulise ja tihenend koe verevarustus on vähenend. Sageli paiknevad bakterid kapseldatud nekrootilises koldes, kus praktiliselt puudub verevarustus. Kõige selle tõttu tungib mikroobidemi vaid väike osa veres ringlevast kemoterapeutikumist.

Haiguse algfaasis, kui barjäärid ei ole veel välja arenend, annab kemoterapia häid tagajärgi. Vaatamata sellele tuleb ägeda tuberkuloosi korral kasutada kemoterapeutikume pidevalt 6...9...12 kuu vältel, kroonilise tuberkuloosi korral kauem.

Sellise kestva ravi korral on suur tähtsus mikroobide resistentsuse kujunemisel. Põhimõtteliselt võib resistentsus kujuneda kõigi mükobakterivastaste ainete suhtes, mõnede suhtes areneb see kiiresti (streptomütsiin), teiste suhtes aeglaselt (naatriumparaaminosalitsülaat). Resistentsuse vältimiseks kasutatakse tuberkuloosi ravis samaaegselt 2.. 4 preparaati.

Ravitaktika seisukohalt eristatakse esimese ja teise rea preparaate. Esimesse ehk põhiritta kuuluvad aktiivsed ning vähemtoksilised preparaadid, mida kasutatakse esmajärjekorras. Efekti mitteilmnemisel minnakse üle teise e reservrea preparaatide kasutamisele, kuhu kuuluvad vähemefektivesed ja toksilised ühendid. Kombineerimisel kasutatakse tavaliselt antibiootikume koos sünteetiliste preparaatidega.

Toimespekter on preparaatidel erinev. Antibiootikumide spekter on lai, spetsiifilised kemoterapeutikumid toimivad aga valikuliselt tuberkuloositektajasse ja mõned ka leepratektajasse.

Mükobakterivastase toimega paralleelselt avaldavad need ained kõrvaltoimeid, mis võivad osutada küllaltki ohtlikuks. Tähtsamad kõrvaltoimed on toodud tabelis 11-46.

### 11.3.1. Tuberkuloosivastased antibiootikumid

Mükobakteritesse toimivaid antibiootikume ei ole palju. Ka neist leiavad tuberkuloosi ravis kasutamist vaid vähesed: streptomütsiin, rifampitsiin, tsükloseriin, florimütsiin, kanamütsiin jt.

Tabel 11-43

Tuberkuloosivastaste ainete klassifikatsioon

Preparaadi päritolu	I rea preparaadid	II rea preparaadid
Antibiootikumid	Streptomütsiin Rifampitsiin	Tsükloseriin Kanamütsiin Kapreomütsiin
Spetsiifilised kemoterapeutikumid	Isoniasiid Pürasiinamiid Etambutool	Tioatsetasoon Etioonamiid Protioonamiid Naatriumparaaminosalitsülaat

Neist streptomütsiin ja rifampitsiin kuuluvad I rea preparaatide hulka ja on tuberkuloosi ravis põhilised, ülejäänud on aga, oma vähema aktiivsuse või suurema toksilisuse tõttu, II rea preparaadid, mida rakendatakse vaid siis, kui I rea preparaadid on mükobakterite resistentsuse tõttu väheefektiivsed või kui haige ei talu neid.

**Streptomütsiin** (*Streptomycinum*) kuulub aminoglükosiidse struktuuriga antibiootikumide hulka (vt. 11.1.2). On varajase aktiivse tuberkuloosi ravis põhilisim ja efektiivsem. Streptomütsiinravi kestel võivad selekteeruda streptomütsiin-resistentsed või isegi streptomütsiinist sõltuvad mükobakteri tüved. Resistentsuse tekke vältimiseks tuleb streptomütsiini kombineerida teiste tuberkuloosivastaste ainetega. On valmistatud ka kombinatsioonpreparaate. **pasomütsiin** (*Pasomycinum*) e. dihidrostreptomütsiini paraaminosalitsülaat ja **streptohünpaskaat** (*Streptohync-pascatum*) e. streptomütsulideen-isonikotinoüülhüdrasooni paraaminosalitsülaat. Erilisi eeliseid individuaalsete ainete kombinatsioonide ees neil aga ei ole.

**Rifamütsiin** (*Rifamycinum*), **rifampitsiin** (*Rifampicinum*) (vt. 11.1.1). Tuberkuloosi ravis kasutatakse peamiselt suurema aktiivsusega ja suu kaudu manustatavat rifampitsiini

**Farmakokineetika.** Rifampitsiin imendub seedetraktist hästi, seejuures paraaminosalitsülaadid halvendavad imendumist. Maksimaalne kontsentratsioon veres saabub 2..4 tunni pärast. Ta läbib hästi kudede, sealhulgas ka hematentsefaalbarjääri. Rifampitsiini poolvaartusaeg on 2...5 tundi, terapeutiline kontsentratsioon püsib veres 8...12 tundi. Rifampitsiin metaboliseerub maksas. Ta eritub sapiga, uriiniga ja vähemal määral bronhiaal- ja pisaranäärmete kaudu. Eritumisel värvib uriini ja sekreedi punaseks.

**Farmakodünaamika.** Rifampitsiin toimib nii bakterioostaatiliselt kui ka bakteritsüdselt tuberkuloositektajasse, samuti grampositiivsetesse bakteritesse ja stafülokokkidesse.

Mükobakterivastase toimivuse poolest on rifampitsiin võrreldav isonikotiinhappe hüdrasiididega. Rifampitsiini suhtes kujuneb küllalt kiiresti välja mükobakterite resistentsus.

**Terapeutiline kasutamine.** Rifampitsiin kuulub I rea tuberkuloosivastaste preparaatide hulka ja on kasutatav tuberkuloosi kõikide vormide raviks. Resistentsuse tekke vältimiseks kombineeritakse teda teiste tuberkuloosivastaste ainetega: paraaminosalitsülaatidega, etambutooliga. Isonikotiinhappe hüdrasiididega kombineerimine on küll efektiivne, aga koos kasutamine suurendab preparaatide hepatotoksilisust.

**Tsükloseriin** (*Cycloserinum*). Antibiootikum, mida saadakse mitmetest kiirikseene liikidest (*Actinomyces orchidaceus*, *A. garyphalus*, *A. lavendulae*). Saadakse ka sünteetiliselt. Bioloogiliselt aktiivne on D-tsükloseriin.

**Farmakokineetika.** Tsükloseriin imendub seedetraktist hästi ja annab maksimaalse kontsentratsiooni veres 2...4 tunni möödudes. Vereplasma valkudega oluliselt ei seondu, läbib hästi bioloogilisi barjääre, mistõttu ta

kontsentratsiooni laskumise on lähedane kontsentratsioonile plasmas. Tsükloseriini metabolismeerub organismis osaliselt (30%), metaboliidid ja muutumatu antibiootikum erituvad neerude kaudu kiiresti.

**Farmakodünaamika.** Tsükloseriini on lai bakteriostaatilise toime spekter. On efektiivne ka rakusiseste tuberkuloositekitajate suhtes, kuid on nõrgem kui isonikotiinhappe hüdrasiidid, rifampitsiin ja streptomütsiin. Teistesse mikroorganismidesse toimib nõrgemini.

Toimemehhanism seisneb mikroobikesta moodustumise takistamises. Seda seostatakse D-tsükloseriini struktuurse sarnasusega D-alaniniga. Selle tõttu inhibeerib tsükloseriini konkureerivalt ensüümide D-alaniini ratsemaasi ja D-alaniini süntetaasi aktiivsust. Tulemusena häirub dipeptiidi D-alanüül-D-alaniini süntees, mis on vajalik mikroobikesta peptidoglükaani moodustumiseks. Mükobakterite tsükloseriiniresistentsus areneb suhteliselt aeglaselt

Kõrvaltoimetest on sagedasemad närvisüsteemi häired: peavalud, pööratus, treemor, krampid, psühhiline erutus või depressioon, aga ka psühhoosid. Harvem esinevad düspeptilised nähud või allergiline reaktsioon

**Terapeutiline kasutamine.** Tsükloseriini on tuberkuloosi raviks II rea preparaat. Teda kasutatakse juhtudel, kui haige ei talu põhilisi tuberkuloosivastaseid aineid või kui need on vähe efektiivsed. Ravi edukuse suurendamiseks kasutatakse tsükloseriini koos teiste I või II rea tuberkuloosivastaste kemoterapeutikumidega.

**Viomütsiin e. florimütsiin** (*Viomycinum* s. *Florimycinum*). Antibiootikum, mida produtseerivad mitmed kiirikseente liigid (*Actinomyces floridae* jt.). Keemiliselt on florimütsiin polüpeptiid.

**Farmakokineetika.** Florimütsiin imendub seedetraktist halvasti ja teda manustatakse parenteraalselt. Lihastesse süstimise järgselt imendub ta kiiresti, andes maksimaalse kontsentratsiooni veres 1...2 tunni pärast. Ta tungib liigveresse ja kehaõõntesse halvasti. Eritub aeglaselt neerude kaudu

**Farmakodünaamika.** Peale tuberkuloositekitaja toimib florimütsiin ka mõnedesse grampositiivsetesse ja gramnegatiivsetesse mikroorganismidesse. Toimib ka teiste tuberkuloosivastaste ainete suhtes resistentsesse mükobakteritüvedesse. Oma toime tugevusest on florimütsiin streptomütsiinist nõrgem. Florimütsiini suhtes kujuneb resistentsus välja nii nagu teiste vahendite suhtes. Oma toksilisusest sarnaneb florimütsiin streptomütsiini ja kanamütsiiniga, kahjustades nii närvisüsteemi kui ka neerusid (neuro- ja nefrotoksiline toime).

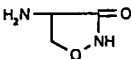
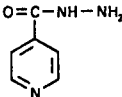
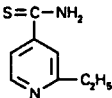
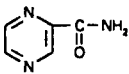
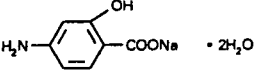
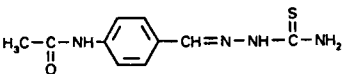
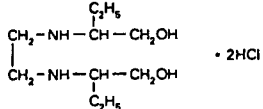
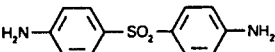
**Terapeutiline kasutamine.** Florimütsiin on II rea tuberkuloosivastane preparaat. Arvestades tema suhteliselt suurt toksilisust, kasutatakse teda harva.

**Kanamütsiin** (*Kanamycinum*). Kanamütsiin kuulub aminoglükosiidide struktuuriga antibiootikumide hulka (vt. 11.1 2). Toimelt sarnaneb streptomütsiiniga, on aga sellest toksilisem.

### 11.3.2. Isonikotiinhappe hüdrasiidid

Isoniasiid (*Isoniazidum*), isonikotiinhappe hüdrasiid, salusiid (*Saluzidum*) (tabel 11-44).

## Mükobakteritesse toimivad ained

Nimetus	Struktuurvalem
Tsükloseriin	
Isoniasiid	
Etioonamiid	
Pürasiinamiid	
Naatriumparaaminosalitsülaat	
Tioatsetasoon	
Etambutool	
Dapsoon	

Kõige aktiivsem on isoniasiid, teised on temast nõrgema toimega ja kasutatakse vaid siis, kui haige mingil põhjusel ei talu isoniasiidid.

**Farmakokineetika.** Isoniasiid imendub seedetraktist hästi. Maksimaalne kontsentratsioon veres saabub 1...2 tunni möödudes. Ta jaotub suhteliselt ühtlaselt kudede vahel ja läbib kergesti koebarjääre. Bakteriostaatiline kontsentratsioon tekib ka seljaajuvedelikus ja seroosõontes. Preparaat tungib ka makrofaagidesse, toimides seal intratsellulaarsetesse mükobakteritesse.

Hüdrasiidid biotransformeeruvad atsetüülumise teel maksas. Ensüümi atsetüüli transferaasi aktiivsus sõltub genotüübist. Dominantse geeni olemasolul toimub atsetüülmise kiiresti, retsessiivse geeni korral homosügoolil – aeglaselt.

Tuberkuloosi- ja lepratekitajaise toimivate ainete farmakokineetika

Preparaat	Imendumine enteraalset manustamisel	Poolväärtusaeg (t)	Seondumine plasmavalkudega (%)	Kontsentratsioon liikvoris (% tasemest plasmas)	Metaboli-seerumise %	Ööpäevane annus mg/kg
Streptomütsiin	<5					15-20
Rifampitsiin	>95	2-12	65-80	10	80	10-15
Kapreomütsiin	<2	2-10	0	0	0	15-30
Viomütsiin	<5	3-5	50	<10	0	12-20
Tsükloseriin	>90	8-15	0	50-80	30-35	12-15
Isoniasiid	80-100	1,5-7	20-30	20-30	50-90	5-10
Etambutool	80	4-5	40	50	10-15	20-25
Etioonamiid	0	2-4	0	50-80	95	20-25
Pürasiinamiid	>90	4-10	50	0	>70	30-35
Protioonamiid	90	2-4	<10	0	>80	5-7,5
PASH	>90	1-5	50-60	50	65-85	50-80

Vastavalt sellele eristatakse kiireid ja aeglasid atsetüülhappe Kiresti atsetüülhappel alaneb isoniasiidid kontsentratsioon veres 6 tunni möödumisel pärast 4 mg/kg sissevõtmist väärtuseni alla 0,2 µg/ml, sel ajal kui aeglaselt atsetüülhappel see püsib üle 0,8 µg/ml

Atsetüülamine aeglustub ka paraaminosalitsüülhappe või sulfonüülamidide samaaegsel kasutamisel Erinevus isoniasiidid inaktiveerimise kiiruses võib mõjustada ravi efektiivsust Isoniasiidid eritub neerude kaudu vaba vormina, atsetüülhappel ja hüdrosioonina

Farmakodünaamika Isonikotiinhappe hüdrasiidid toimivad mükobakteritesse bakteritsüütiliselt ja bakteriostaatiliselt. Toimet seostatakse põhiliselt kahe mehhanismiga. Oluliseks peetakse isonikotiinhappe konkureerimist nikotiinhappel NAD-NADH<sub>2</sub> ensüümisüsteemi moodustumisel Pärast isonikotiinhappe derivaadi tungimist mikroobirakku vabaneb peroksüdaasid ja vesinikperoksiidid toimel isonikotiinhappe, selle küllaldase kontsentratsiooni korral tekib vale-ensüüm. isonikotiinamiidadeniindinukleotiid (INAD), mis ei saa täita oma funktsiooni elektroni transpordis See omakorda põhjustab oksüdatsiooniprotsesside ümberlülituse flaviiniteele, mille tõttu rakus tekib palju vesinikülhappendit, häirub lipiidide ainevahetus, vigastub rakkest, katkeb mükobakteri pooldumine ja bakter degradeerub.

Teiseks oluliseks mehhanismiks on mükobakteri püridoksiinainevahetuse häirumine. Rakusiseselt seostub hüdrosiinirühm (-NH-NH-) fosforidoksaaliga, mis kuulub paljude dekarboksüülivate ja transaminivate ensüümide aktiivsentrü koostisse. Selle toime tagajärjel häirub aminohapete metabolism ja pidurdub valgusüntees. Tulemuseks on mükobakterite pooldumise ja kasvu pidurdus. Mikroobide resistentsus isoniasiidid suhtes areneb aeglasemalt kui antibiootikumide - streptomütsiin ja rifampitsiin suhtes

Toksilisus. Hüdrasiidid inhibeerivad makroorganismis palju tähtsaid ensüümisüsteeme: monoamiini oksüdaasid, püridoksaalid kinaasid, glutamaadi dekarboksülaasid, maksa oksüdaasid jt., põhjustades kõrvaltoimeid Aeglaselt atsetüülhappel on nende teke sagedasem. Sagedasemad närvisüsteemi nähud on unetus, rahutus (MAO inhibeerimine), lihastõmbused (GABA-sünteesi häire). Raskemad tüsistused on neuriidid, sealhulgas nägemisnärvi neuriidid ja pühhoosid. Nende nähtude raskust saab vähendada püridoksiini samaaegse manustamisega. Maksa oksüdaaside inhibeerimine aeglustab teiste ravimite inaktiivsiooni ja tõstab nende toksilisust.

Üksikujuhtudel põhjustavad hüdrasiidid maksa kahjustust: hepatiiti, harva ka surmaga lõppevat maksa nekroosi. Maksa kahjustuse oht on suurem vanematel isikutel. Allergilisi nähte on suhteliselt harvem.

Terapeutiline kasutamine. Isoniasiidid kasutatakse kõikide tuberkuloosivormide ravis I rea preparaadina. Manustatakse eeskätt suu kaudu, samuti rektaalselt, parenteraalselt ja lokaalselt seroosõontesse

### 11.3.3. Tioisonikotiin- ja pürasiinkarboonhappe amiidid

Etioonamiid (*Ethionamidum*) protioonamiid (*Protionamidum*), pürasiinamiid (*Pyrazinamidum*) (tabel 11-44).

Farmakokineetika. Preparaadid imenduvad seedetraktist hästi ja kiiresti ning annavad maksimaalse kontsentratsiooni veres 2. .3 tunni möödudes Nad läbivad hematoentsefaalbarjääri küllaldasel määral. Biotransformatsioon toimub maksas, erituvad põhiliselt metaboliitidena neerude kaudu Etioonamiid elimineerub pürasiinamiidist ligi kaks korda kiiremini.

Farmakodünaamika. Need ained toimivad teiste kemoterapeutikumide suhtes resistentsetesse mükobakteritesse Pürasiinamiid avaldab oma toimet *in vitro* vaid nõrgalt happelises keskkonnas Oma mükobakteriostaatilise toime tugevusest ületavad nad paraaminosalitsüülhapet ja tsükloseriini, kuid on nõrgemad isoniasiidist Nende ainete suhtes kujuneb küllaltki kiiresti mikroobide ristuv resistentsus. Bakteriostaatilise toime mehhanism ei ole selge. Võimalik, et keemilise sarnasuse tõttu nikotiinhappega on neil isoniasiidiga omaga analoogiline toimemehhanism, kuigi selle vastu räägib nende toimivus isoniasiidresistentsetesse mükobakteri tüvedesse. Võimalik on ka bakterite raudsüüldavate ensüümide inhibeerimine.

Toksilisus. Kõrvaltoimetest ärritab etioonamiid kuni 50%-l juhtudest seedetrakti ja põhjustab düspeptilisi nähte. Võivad tekkida ka allergilised reaktsioonid. Harvem tekib hepatiit, ortostaatiline kollaps, ka kesk- ja perifeerse närvisüsteemi häired Protioonamiid on üldiselt paremini talutav Pürasiinamiidi kõrvaltoimetest on ohtlikum maksakahjustus, mille tekkimine nõuab preparaadi kohest ärajätmist. Pürasiinamiidi toime häirub kusihaapeainevahetus, mis võib avalduda ägeda podagrahoona.

Terapeutiline kasutamine. Tioisonikotiinhappe amiide kasutatakse II rea preparaatidena alati kombinatsioonis teiste tuberkuloosivastaste ainetega Kõrvaltoimete vähendamiseks lisatakse püridoksiini (vit. B<sub>6</sub>).

### 11.3.4. Paraaminosalitsüülhappe derivaadid

Naatriumparaaminosalitsülaat (*Natrii paraaminosalicylas*), bepask (*Bepascum*), kaaliumparabensoüülaminosalitsülaat. Paraaminosalitsüülhappe soolad olid koos streptomütsiiniga esimesteks tuberkuloosivastasteks kemoterapeutikumideks, nad võeti kasutusele 1946. a. Rootsis

Farmakokineetika. Paraaminosalitsülaadid imenduvad seedetraktist hästi, kuid bakteriostaatilise toime saavutamiseks on vaja 10...12-grammiseid päevaannuseid Paraaminosalitsüülhappe tungib kudedesse ja kehaõntesse, kuid ei läbi hematoentsefaalbarjääri Eritumine toimub kiiresti neerude kaudu osalt muutumatul kujul, osalt atsetüülitult, ta poolväärtusaeg on 1 tunni piires. Bepask annab veres püsivama kontsentratsiooni

Farmakodünaamika. Paraaminosalitsüülhappe toimib tuberkuloositekitajasse bakteriostaatiliselt. Ta toimemehhanism on analoogiline sulfonüülamiididega, juba kontsentratsioonis 1 µg/ml konkureerib ta paraaminobensoehappega, mis on

ka mükobakteritele vajalik kasvuks ja paljunemiseks (vt. sulfonüülamiidid). On võimalik ka konkureerimine teiste, mükobakteritele eluliselt vajalike ainetega: biotiini ja pantoteenhappega. Paraaminosalitsüülhape toimib efektiivsemalt rakuväliselt paiknevatesse tuberkuloositekitajasse. Toime on valikuline: teistesse mikroorganismidesse paraaminosalitsüülhape ei toimi. Vaatamata toime valikulisusele on paraaminosalitsüülhappe tuberkuloostaatiline toime nõrgem kui teistel I rea preparaatidel Kombinatsioonis teiste tuberkuloosivastaste ainetega takistab ta aga mükobakteri resistentsuse kujunemist nende suhtes.

Toksilisus. Suured annused põhjustavad sageli düspeptilisi vaevusi: iiveldust, oksendamist, valusid kõhu piirkonnas, kõhulatisust, isutust. Need nähud võivad pikapeale nõrgeneda, aga sageli põhjustavad haigel vastikuse preparaadi sissevõtmise vastu.

Sagedasteks kõrvalnähtudeks on ka allergilised reaktsioonid, mis võivad kulgeda raskelt, ka palavikureaktsiooniga. Harva tekib agranulotsütoos, hepatiit, kristalluuria (tabel 11-46).

Paraaminosalitsüülhape mõjustab joodiainevahetust kilpnäärmes ja mõnekuuse kasutamise järel võib tekitada hüpertüreooosi ja struumat.

Terapeutiline kasutamine. Paraaminosalitsüülhappe preparaate kasutatakse kombinatsioonis teiste I või II rea tuberkuloosivastaste preparaatidega tuberkuloosi kõikide vormide ravis.

### 11.3.5. Tiosemikarbasoonid

Tiosemikarbasooni derivaadid võeti tuberkuloosi ravis kasutusele juba 1946. aastal. Kuigi neil preparaatidel on küllaltki suur tuberkuloosivastane aktiivsus, kasutatakse neid ohtlike kõrvaltoimete tõttu tänapäeval võrdlemisi vähe. Selle rea preparaatidest on kasutusel tioatsetasoon e. tiboon.

Tioatsetasoon (*Thioacetazonum*), para-atsetaminobensaldehüüdi tiosemikarbasoon, imendub seedetraktist hästi ja tungib kudedesse, kuhjudes maksa, neerudesse ja lümfaatilisse koesse. Inaktiveerub maksas ja eritub metabolitidena ja ka muutumatul kujul neerude kaudu uriiniga juba esimese ööpäeva vältel. Ta toimiv kontsentratsioon veres püsib 4...6 tundi. Tiosemikarbasoonid toimivad nii mikroobidesse kui ka viirustesse. Tioatsetasooni suhtes on kõige tundlikum tuberkuloositekitaja, vähemal määral ka leeprotekitaja. Oma tuberkuloosivastase toime tugevuse, aga ka toksilisuse poolest ületab tioatsetasoon paraaminosalitsüülhappe preparaate, kuid jääb maha isoniasiidid, streptomütsiin ja rifampitiin toimivusest.

Tioatsetasooni resistentsus kujuneb välja aeglaselt. Preparaat on toksiline: põhjustab allergilisi nähte, kahjustab vereloomeelundeid (aneemia, leukopeenia, agranulotsütoos), neerusid (albuminuuria, silinderuuria) ja maksa (kuni ägeda kollase maksaatroofiani). Seepärast tuleb tioatsetasooni kasutamisel kontrollida pidevalt nende elundite funktsiooni.

Terapeutiline kasutamine. Tioatsetasoon on tuberkuloosi ravis reservpreparaat. Teda on kasutatud koos teiste tuberkuloosivastaste ainetega peamiselt

Tuberkuloosivastaste ainete tähtsamad kõrvaltoimed

Aine	KNS nähud	Veresüs- teemi kah- justused	Vestibu- laarhäired	Kuulmis- häired	Nägemis- häired	Neuriidid	Maksa- kahjustus	Neeru- kahjustus	Allergilised nähud	Super- infektsioon
Streptomütsiin			+	+		+		+	+	+
Rifampitsiin	+	+				+		+	+	+
Kapreomütsiin		+	+	+			+	+	+	
Tsükloseriin	+	+			+	+			+	
Kanamütsiin	+		+	+		+		+	+	+
Viomütsiin			+	+		+		+	+	
Isoniasiid	+	+				+			+	
Naatriumpara- aminosaltsülaad	+	+					+	+	+	
Protioonamid	+						+			
Etioonamiid	+						+		+	
Etambutool	+				+		+		+	
Pürasiinamiid	+	+					+	+	+	

kopsuvälise tuberkuloosi (limaskestade ja serooskelmete, lumfisõlmede jms.) ravis. Tioatsetasooni on kasutatud ka leepra ravis. Teisi tiosemikarbasooni derivaate on kasutatud ka viirushaiguste ravis ja profülaktikas

### 11.3.6. Muud sünteetilised tuberkuloosivastased ained

Etambutool (*Ethambutolum*)

Farmakokineetika. Etambutool imendub seedetraktist ebauhtlaselt (umbes 80%), kuid küllaldaselt terapeutilise efekti saamiseks. Maksimaalne kontsentratsioon veres saabub 2–4 tunni möödudes, püsides toimival tasemel ligi 8 tundi. Ta tungib hästi kudedesse ja koevedelikesse, läbib ka hematoentsefaalbarjääri, eriti kuhjub ta erütrotsüütidesse. Eritub suuremalt osalt muutumatu (90%) peamiselt neerude, osalt ka soole kaudu.

Farmakodünaamika. Etambutool toimib valikuliselt tuberkuloositekitajasse, mõjustamata teisi mikroorganisme. Ta toimib ka isoniasiid- ja streptomütsin-resistentsetesse mükobakteri tüvedesse. Tema enese suhtes kujuneb resistentsus välja aeglaselt. Etambutooli bakteriostaatilise toime mehhanism ei ole selge, seda seostatakse peamiselt RNA sünteesi inhibeerimisega. Oma toime tugevusest on etambutool võrreldav isoniasiidiga ja streptomütsiniga.

Etambutool on üldiselt hästi talutav päevaannustes alla 25 mg/kg. Mürgisusel on kirjeldatud dermatiite, valusid liigestes, düspeptilisi nähte, valusid kõhus jms. Harva võib esineda desorientatsioon ja isegi hallutsinosis. Suuremate annuste (25...50 mg/kg) korral on küllaltki tüüpiline 2...6-kuuse ravi järel nägemisnärvi retrobulbaarne neurüüdi teke, mis põhjustab nägemishäireid, eriti värvitaju kadumist. Preparaadi õigeaegsel ärajätmisel need nähud tavaliselt mööduvad.

Terapeutiline kasutamine. Etambutool kuulub I rea tuberkuloosivastaste ainete hulka, soovitakse kombineerida isoniasiidiga ja rifampitsiiniga eelkõige kopsutuberkuloosi destruktiivsete vormide ravis.

### 11.3.7. Leepratekitajasse toimivad ained

Leepra e-pidalitõbi on pikaldase kuluga krooniline raske nakkushaigus. Praegusel ajal on Baltimaades vaid üksikuid leeprahaigeid, küll aga on leepra aktuaalne paljudes arengumaades.

Leepravastaseid preparaate jaotatakse analoogiliselt tuberkuloosivastastega põhi- ja abipreparaatideks.

Põhiravimid on: rifampitsiin, sulfoonid (diafenüülsulfoon), tiokarbamiidi derivaadid (tiambutosin, etoksiid), klofasimiin.

Abiravimid on: hüdno-karpöli

Sulfoonid on orgaanilised ühendid üldstruktuuriga  $R-SO_2-R_1$ . Kemoterapeutiliselt toimivad vaid ühendid, mille R ja  $R_1$  on aromaatsed tuumad. Sulfoonid pärssivad paljude mikroorganismide (strepto- ja pneumokokid, tuberkuloosi- ja leepratekitaja) kasvu ja paljunemist, kuid neid kasutatakse ainult leepra ravis.

Dapsoon e. diafenüülsulfoon (*Dapsonum* s. *Diaphenylsulfonum*), solusulfoon (*Solusulfonum*)

Farmakokineetika. Dapsoon imendub seedetraktist peaaegu täielikult, sulfoonid hüdrolüüsuvad maos diafenüülsulfooniks, mis imendub. Seejuures läheb kaduma kuni 80% solusulfooni annusest. Solusulfoon imendub aga hästi parenteraalsel manustamisel. Sulfoonid pusivad organismis pikemat aega, diafenüülsulfooni poolvaartusaeg on 48...72 tundi. Eritub neerude kaudu diasovormina, osalt eritub ka soole kaudu ja rinnapiimaga. Preparaat kumuleerub neerudes, maksas, samuti nahas ja lihastes.

Farmakodünaamika. Sulfoonid toimivad bakteriostaatiliselt. Oma mehhanismilt on nad lähedased sulfonüülamiididele. Nad konkureerivad paraaminobensoehappega, tõrjudes seda välja mikroobiraku ensüümisüsteemidest ja pärsides sellega foolhappe sünteesi. Oletatakse, et nad on ka võimelised lõhustama mikroobi kesta. Sulfoonid toimivad ka makroorganismi, põhjustades toksilisi nähte. Nad kahjustavad erütropoeesi, tekitavad hepatiiti, dermatiite ja psühhoose.

Terapeutiline kasutamine. Sulfoone rakendatakse peamiselt leepira raviks, kas suu kaudu või naha alla ja lihastesse 2...3 korda nädalas järjest suuremates annustes. Ravikuur kestab kuni kuud.

Diafenüülsulfooni kasutatakse ka nahatuberkuloosi mõnede vormide raviks.

Klofasimiin (*Clofaziminum*) toimib bakteriostaatiliselt nii leepratekitajasse kui ka atüüpilistesse mukobakteritesse (*M. ulcerans*, *M. asiim*) rakusiseselt. Olulist resistentsuse arengut pole täheldatud.

Tiaambutosiin (*Thiaambutosinum*) on kasutusel nendel leepirahaigetel, kes ei talu diafenüülsulfooni. Annused on 1,5 . 3 g päevas, paari aasta jooksul areneb oluline resistentsus.

Hüdnokarp- e tõolmuugraõli (*Oleum Hydnocarpi s. Oleum Chaulmoograe*), õli, mida saadakse paljudest hüdnokarpuse liikidest (*Hydnocarpus wightiana*, *H. anthelmintica*, *Taraxogenos Kurtzii*), sisaldab küllastamata rasvhappeid: tõolmuugra- ja hüdnokarphapet. Mugrool (*Mugrolum*) on tõolmuugra- ja hüdnokarphappe etülestrite segu.

Sulfoonide kasutuselevõtmiseks kasutati hüdnokarpõli ja selle preparaate leepiraraviks laialdaselt, kuigi nad ei andnud täielikku kliinilist tervenemist.

Praegu on nad abistavateks vahenditeks kombineeritult sulfoonidega või sulfoonravi vaheaegadel. Hüdnokarpõli ja selle preparaadid võivad ärritada kudesid ja nende parenteraalne manustamine on valulik. Nad annavad ka teisi kõrvalnähte: pööratust, palavikku, isutust, valusid rinnaku taga, neerufunktsiooni häireid.

## ***11.4. Kemoterapeutikumide kasutamise üldprintsipiibid***

Tänapäeva meditsiinis kasutatakse suurt hulka kemoterapeutikume: looduslikke antibiootikume, nende sünteetilisi derivaate, puhtsünteetilisi aineid, nagu sulfonüülamiidid, nitrofuraanid, nitroimidasoolid, hüdroksükiniinid, fluorokinoloonid jt. antiseptikumid, spetsiifilisi ühendeid tuberkuloosi, malaaria,

suguhaiguste, uroinfektsioonide, algloomade ja viiruste põhjustatud nakkuste vastu Antibiootikumide ja teiste kemoterapeutikumide kasutamine on laialdane, mitmes riigis ravimite kasutuse üldhulgal esikohal.

Kahjuks kasutatakse antibiootikume ka ebaõigetel näidustustel, rakendatakse ebaõigeid kombinatsioone. Sagenevad sensibilisatsiooninähud. Samuti progresseerub mono- ja polüresistentsete patogeensete mikroobide väljakujunemine, mis nõuab juba ka monoinfektsiooni korral antibiogrammi määramist.

Saadud kogemuse alusel on välja töötatud kemoterapeutikumide, eeskätt antibiootikumide ratsionaalse kasutamise üldprintsibid, millest kinnipidamine võimaldab säästa nii antibiootikume, haigete tervist kui ka vältida ravivigu.

Lühidalt on kemoterapeutikumide kasutamise printsibid järgmised:

- täpse kasutusala määramine,
- ratsionaalne antibiootikumi (kemoterapeutikumi) valik vastavalt haigustekitaja tundlikkusele: pidevalt suureneb haigustekitajate resistentsete tüvede arv, mistõttu efektiivne antimikroobne ravi eeldab antibiogrammi tegemist,
- õige annustamine, raviskeemist täpne kinnipidamine;
- küllaldane ravikuuri kestus,
- põhjendatud kemoterapeutikumide kombinatsiooni valik;
- antibiootikumide farmakokineetika, toimespektri ja kõrvaltoimete täpne tundmine.

1. Antibiootikumide kasutusala piirdub mikrobiaalse nakkusega (kokid, bakterid, spiroheedid, seened, algloomad), nad ei toimi viirusnakkuste korral, mil avaldavad üldjuhul ainult kahjustavat, organismi vastupanu nõrgestavat toimet. Viirusnakkuste korral pole nad ka profülaktiliselt (võimaliku bakteriaalse protsessi ärahoidmiseks) näidustatud. Seega pole temperatuuri tõus, külmetusest või viirusnakkusest põhjustatud nohu, köha jne. antibiootikumide rakendamise näidustuseks. Profülaktiline antibiootikumide rakendamine on põhjendatud ainult üksikjuhtudel:

- reumat või bakteriaalset endokardiiti põdenud isikutel bensüülpenitsilliinikuur 1...2 korda aastas, eriti angiini või katarridesse haigestumisel (penitsilliin G või V, prokaiinpenitsilliin või bitsilliin 3)
- ohtlike nakkuste (koolera, katk jt.) esinemisel kollektiivis või pärast suguhaigega (gonorröa, süüfilis) kontaktis olemist.
- komplitseeritud vigastustega traumade, siseorganite perforatsioonide, lahtiste luumurdude, ulatuslike põletushaavade jne. korral infektsiooni ennetamiseks,
- ulatuslikumate seedetraktioperatsioonide korral, kus postoperatiivselt võivad areneda peritoniit, abstsessid, mõnikord manustatakse kemoterapeutikume ka plaaniliste seedekulglaoperatsioonide eel seedetrakti mikrofloora pärssimiseks või hävitamiseks;
- kiiritustõve, kasvajate kemoterapia tagajärjel või teistel põhjustel tekkinud aleukia puhul, mil rakendatakse põhiliselt vähem toksilisi bakteritsiidseid antibiootikume (beeta-laktaamantibiootikumid, fluorokinoloonid).

2. Ratsionaalne kemoterapeutikumi valik bakteriaalse infektsiooni korral sõltub

Mikroobivastaste ainete ratsionaalse kasutamise näidiseid  
 Kindla mikrofloora korral jaotatakse preparaadid põhi-, asendus- ja reservpreparaatideks

Tekitaja mikroob	Haigus	Põhiantibiootikum	Asenduspreparaat	Reservpreparaat
<i>Staphylococcus aureus</i>	endokardit, sepsis, abstsess, osteomüeliit jt	Penitsilliin G Oksatsilliin	Eritromütsiin Kotrimoksaasool Tsisiprofloksatsiin	Vankomütsiin Klindamütsiin Tsefalosporiinid Rifampitsiin
<i>Streptococcus pyogenes</i>	färingiit, otit, roos jt	Penitsilliin G Penitsilliin V	Eritromütsiin Tsefalosporiinid	Vankomütsiin Klooramfenikool
<i>Enterococcus</i>	kuseteede põletik, bakteremia	Gentamütsiin + amprintsilliin	Vankomütsiin	Tsisiprofloksatsiin Norfloksatsiin
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	gonorröa	Amoksisilliin	Tsefttraksoon Tetratsükliin	Nitrofurantoiin Eritromütsiin Tsisiprofloksatsiin
<i>Bacillus anthracis</i>	siberikatk	Penitsilliin G	Eritromütsiin Tetratsükliin	Spektinomütsiin Tsefalosporiinid Klooramfenikool
<i>Clostridium tetani</i>	teetanus	Penitsilliin G	Tetratsükliin	Eritromütsiin
<i>Escherichia coli</i>	kuseteede põletik	Ampitsilliin + gentamütsiin	Aminoglükosiid Astreonaam	Nitrofurantoiin Tetratsükliin Kotrimoksaasool
<i>Proteus mirabilis</i>	kusepeede põletik	Ampitsilliin Amoksisilliin	Aminoglükosiid	Tsefalosporiin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	kuseteede põletik, pneumoonia	Aslotsilliin Titsartsilliin	Tsefalosporiin + aminoglükosiid	Astreonaam Impineem

diagnoosist ja tekitaja tundlikkusest. Valiku hõlbustamiseks on välja töötatud tabelid, süstematiseerides kemoterapeutikumid valikulisteks, asendus- ja reservpreparaatideks. Valikpreparaadiks on kõige efektiivsem (toimiv väiksemas kontsentratsioonis), vähem toksiline ja ka odavam preparaat (sotsiaalne aspekt) Nii on enamiku kokuliste nakkuste korral valikpreparaadiks bensüülpenitsilliin. Asendusantibiootikum võetakse kasutusele, kui põhiantibiootikumi suhtes on ülitundlikkus (allergia) või ilmneb mikroobitüve resistentsus Madatekitavate kokkide korral on bensüülpenitsilliini asendavateks preparaatideks erütromütsiin, sulfonüülamiidid, oksatsilliin ja reservpreparaatideks tetratsükliinid, tsefalosporiinid, klooramfenikool, gentamütsiin, linkomütsiin, vankomütsiin. Viimaseid kasutatakse siis, kui mikroob on asenduspreparaatide suhtes resistentne või haige ülitundlik. Tavaliselt on reservpreparaadid toksilisemad, nõuavad suuremaid kontsentratsioone ja enamasti ka kallimad. Selline preparaatide jaotamine (ratsionaalse valiku printsiibist kinnipidamine) võimaldab saada terapeutilisi tulemusi väiksemate kõrvaltoimetega, efektiivselt, odavamalt ning kiiret mikroobide resistentsuse arengut vältida uuemate antibiootikumide suhtes. Uued antibiootikumid pole alati paremad vanadest, kauakasutatutest.

Üldjuhul on kitsama toimespektriga antibiootikumidel minimaalne mikroobikasvu pärssiv kontsentratsioon (MPK) 10 ..1000 ja enam korda väiksem kui laia toimespektriga antibiootikumidel Ravile eelnev antibiogrammi määramine peaks olema kohustuslik alaägedate ja krooniliste infektsioonide korral (bronhopneumoonia, kuseteede põletikud, keskkõrvapõletik, sepsis, osteomüeliit jt.), samuti on oluline määrata antibiogramm polüinfektsioonide korral.

3. Õige kemoterapeutikumi annustamine ja raviskeemist kinnipidamine garanteerib ühendi vajaliku kontsentratsiooni. Ravi antibiootikumidega ja kemoterapeutikumidega üldse peab olema energiline, mitte loid. Annused ja manustamise sagedus tulenevad kemoterapeutikumi farmakokineetilistest omadustest. Vaba (mitteseotud) antibiootikumi kontsentratsioon vereplasmas peab olema vähemalt kolm korda kõrgem minimaalsest mikroobikasvu pärssivast kontsentratsioonist (MPK) antud haigustekitaja korral. Järgmine annus tuleb manustada vähemalt üks tund enne terapeutilise kontsentratsiooni piirväärtuseni langemist. Bakteriostaatiliste antibiootikumide kontsentratsiooni tõstmine 2.. 4 korda üle MPK on otstarbetu ja ohtlik, sest terapeutiline toime ei süvene, küll aga suureneb toksilisus. Bakteriitsidseid antibiootikume (penitsillünid, tsefalosporünid jt.), mis on vähem toksilised, võib teatud juhtudel rakendada ülisuurtes annustes, saavutamaks kindlat bakteriitsidset kontsentratsiooni, näiteks mädaste meningiitide, sepsise, endokardiidi jms. korral. Manustamise sagedusest tuleb ööpäev ringi rangelt kinni pidada. Enteraalsel ja lihasesse manustamisel on süsteemse toime saavutamiseks vajalikud samad annuste intervallid Veeni tuleb paljusid antibiootikume manustada ligi kaks korda sagedamini kui lihasesse Kuresti elimineeruvaid preparaate on otstarbekas manustada veeni pidevinfektsioonina.

Raviskeemid muutuvad oluliselt neerukahjustuste (oliguuria, anuuria) või maksakahjustuste korral (maksas inaktiveeruvate preparaatide korral). Sellistel

juhtudel tuleb annust ja manustamise sagedust tihti 2..10 ja rohkem korda vähendada.

4. Küllaldane ravikuuri kestus määrab samuti ravi efektiivsuse. Nii liiga lühike kui ka liiga pikk (venitatud) ravikuur on teraapia seisukohalt halvad ja küllalt sagedased ravivead. Nende vigade tõttu tekivad haiguse retsidiivid või arenevad resistentsed mikroobitüved. Ravi peab kogu kuuri ajal olema ühtlaselt aktiivne, annuseid ja skeeme ei tohi muuta olulise vajaduseta. Ravi seisukohalt pole õige jagada infektsioone kergeteks ja rasketeks või ravi algul raskeks ja efekti arenedes kergeks. On ainult infektsioonid ja raviskeem peab kogu kuuri vältel tagama antibiootikumi terapeutilise kontsentratsiooni.

On levinud seisukoht, et ägeda infektsiooni korral tuleb ravi jätkata 3..5 päeva pärast haigusümptomite kadumist, seega tavaliselt on kogu kuuri kestus 7..10 päeva.

Krooniliste infektsioonide korral peaks ravikuur jätkuma vähemalt 2 nädalat pärast sümptomite taandumist, seega kokku 4..6 nädalat. Kroonilise infektsiooni korral on oluline määrata antibiogramme korduvalt.

5. Põhjendatud kemoterapeutikumide kombinatsiooni valik määrab samuti nii ravikuuri efektiivsuse kui ka ohutuse.

Kahe või enama kemoterapeutikumi koos kasutamine on põhjendatud 1) kindla segainfektsiooni korral, 2) eluohtliku infektsiooni korral, 3) suurendamiseks bakteritsiidset toimet, 4) vähendamaks antibiootikumi annust kõrvaltoimete vältimise eesmärgil, vältimaks mikroobi resistentsuse teket kindlatel tüvedel. Kombineerimise põhjenduseks võib tuua veel aleukia ja seedekulgla vigastused.

Kõige otstarbekamad antibiootikumide kombinatsioonid on suunatud toimespektri avardamisele. Seega on kõige levinum ühe grampositiivsetesse ja teise põhiliselt gramnegatiivsetesse mikroobidesse toimiva antibiootikumi kombineerimine. Levinumad kombinatsioonid on (üks) penitsilliin + (üks) aminoglükosüd, tsefalosporiin + aminoglükosiid, erütromütsiin + aminoglükosüd, josamütsiin + tetratsükliin; harvemad on aminoglükosiid + sulfonüülamidid (nt katku korral valikuline kombinatsioon). Segainfektsioonide korral, kui on tegemist laialdase gramnegatiivse mikroflooraga, määratakse ka kombinatsioone aminoglükosiid + linkomütsiin; tsefalosporiin + metronidasool (või tinidasool), rifampitsiin + kortimoksasool (*Serratia spp.* infektsiooni korral); linkomütsiin + tetratsükliin. Viimaseid kombinatsioone rakendatakse põhiliselt mädases abdominaalkirurgias ja siseelundite abstsesside ravimisel. Nimetatud kombinatsioonide korral antibakteriaalne toime summeerub või potentseerub.

On aga ka ebasobivaid ja ohtlikke kombinatsioone. Pole õige kombineerida bakteritsiidset ja bakterioostaatilist antibiootikumi (nt penitsilliin + tetratsükliin, erütromütsiin, vankomütsiin või klooramfenikool) või sama rühma antibiootikume omavahel. Eriti ohtlikud on sama kõrvaltoimega antibiootikumide omavahelised kombinatsioonid: näiteks ototoksilised antibiootikumid omavahel, nefrotoksilised preparaadid omavahel, hematotoksilised omavahel jne. (tabel 11-48).

## Antibiootikumide ja sulfonüülamiidide kahjustavad toimed

Antibiootikumide rühmad	Allergiline reaktsioon	Ärritav toime	Toksilised kahjustused					Düsbakterioos	
			Maksa-kahjustus	Neeru-kahjustus	Vereloomekahjustus	Närvistüsteemi kahjustus	VIII närvikahjustus		Teratogeenne toime
Penitsilliinid	+	+		+	+			+	+
Tsefalosporiinid	+	+		+					+
Makroliidid	+	+							+
Aminoglükosiidid	+	+	+	+	+	+		+	+
Tetratsükliinid	+	+	+		++				+++
Klooramfenikool	+	+	+		+++				++
Polümüksiinid	+	+		+					+
Sulfonüülamiidid	+	+		+		±			+
Isoniasiid	+		+				+		
Pürasiinamiid	+		+		+		+		+
Rifamütsiinid	+		+				+		
Nitroimidasoolid	+								+
Oksüküinoliinid		+	+				+		+

Õigesti rakendatud antibiootikumide kombinatsiooni korral võib saavutada mitte ainult toimivuse suurenemist, antimikroobse spektri laienemist, vaid olulise kõrvaltoimete sageduse ja ohtlikkuse vähenemist. Viimane – toksiliste kõrvaltoimete vähenemine – on tingitud kombinatsioonides kasutatavate üksikpreparaatide annuste vähenemisest.

## 12. AINURAKSETEST PÕHJUSTATUD NAKKUSTE VASTASED AINED

Inimese jaoks on patogeneetiline tähtsus neljal ainuraksete klassi kuuluval mikroorganismil:

- juurjalgsed (*Rhizopoda*) – *Entamoeba histolytica*,
- viburloomad (*Flagellata*) – *Trichomonas*, *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Giardia*, *Trypanosoma* ja *Treponema* liigid;
- eosloomad (*Sporozoa*) – *Plasmodium* liigid,
- ripsloomad (*Infusoria*) – *Balantidium coli*

Need ainuraksed põhjustavad mitmesuguse esinemissagedusega ja raskusega haigusi. süüfilist, malaariat, amööbiaalset düsenteeriat, trihhomoniasia, tokso-plasmoosi, leišmanioosi

Algloomavastased ained kuuluvad mitmesse erinevasse keemilisse rühma ning nende toimemehhanism on erinev: DNA sünteesi takistamine (kinolini derivaadid), ensüümide ATPaaside ja dehüdrogenaaside inhibeerimine (kloorfenüüli, nitrorühmi, arseeni, vismutit või antimoni sisaldavad ühendid) jt.

Praktilisel kaalutlusel on otstarbekas ainuraksevastaseid ained jagada vastavalt tekitajale ja haigusele kolme põhilisse rühma:

- treponeemi- ja trüpanosoomivastased,
- malaariavastased
- teiste algloomade vastased ained.

### 12.1. Treponeemi- ja trüpanosoomivastased ained

Treponeemid (*Treponema pallidum*, *Treponema recurrentis*) ja trüpanosoomid (*Trypanosoma gambiense*) kuuluvad viburloomade klassi. Nende mikroorganismide esile kutsutud haigustest on olulisim kahkja spiroheedi (*Treponema pallidum*) tekitatav suguhaigus süüfilis. Trüpanosoomide põhjustatud unetõbi esineb troopilistes maades ja meie kliimaatilistes tingimustes praktilist tähtsust ei oma. Taastuvat soetõbe on samuti harva.

Süüfilis on nakkushaigus, mis levib peamiselt suguuhte teel Ravimata jäädes võib ta põhjustada invaliidistumist ja surma spetsiifilistest granuloomidest (gummadest) või närvisüsteemi kahjustusest. Süüfilis antakse edasi lootele ning võib esineda kaasasündinud vormina.

Juba 15. sajandil hakati süüfilise raviks kasutama elavhõbedat ja selle ühen-

deid. Vaatamata vähesele efektiivsusele ja suhteliselt suurele toksilisusele, olid elavhõbeda preparaadid praktiliselt ansateks süüfilise ravivahenditeks kuni meie sajandi algusaastateni. Olulise pöörde süüfilise ravisse tõid saksa teadlase Paul Ehrlichi uuritud arseeni orgaanilised ühendid. arsenobensoolid. Neist esimene oli (1909...1910. a. kasutusele võetud) salvarsaan. Need ühendid olid tunduvalt efektiivsemad ja vähem toksilised Kummekond aastat hiljem võeti täiendavalt kasutusele vismuti ja joodi preparaadid. Bensüülpenitsillüün ja teiste antibiootikumide kasutuselevõtt tõrjus aga kõik varem tarvitavad preparaadid tagaplaanile.

Süüfilise ravi on pikaajaline, nõuab täpset annustamist ja järjekindlust. Käesoleval ajal on ravi reglementeeritud ning toimub kindlate raviskeemide alusel.

Süüfilise ravis on põhiantibiootikumiks bensüülpenitsilliin (vt. 11.1.1), mida manustatakse vesilahusena iga 3 tunni tagant Preventiiv- või järelraviks kasutatakse ka bensüülpenitsilliini depoopreparaate: prokaiin-bensüülpenitsilliini, bensatiin-bensüülpenitsilliini Annused, kuuri kestus ja kuuride kordus on täpselt reglementeeritud. Annus on 50 000 ..300 000 TÜ/kg bensüülpenitsilliini päevas mitme nädala vältel Penitsilliini mittetaluvuse korral tarvitatakse erütromütsiini või tetratsükliini. Sünteetilised penitsilliinid treponeemidesse ei toimi

## 12.2. Malaariavastased ained

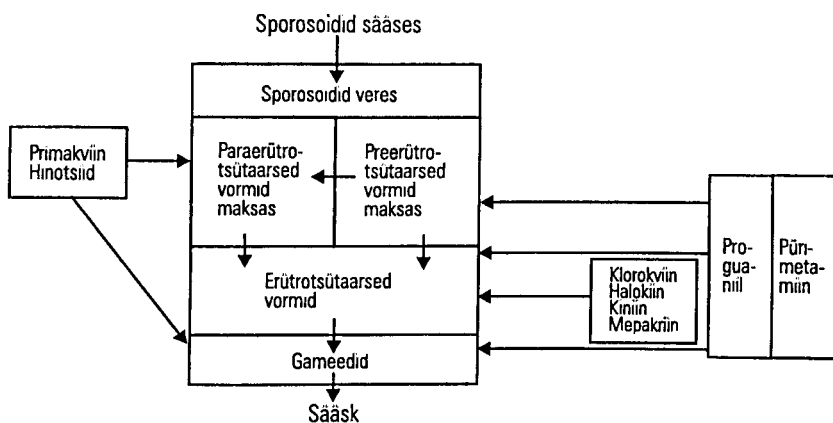
Malaaria on levinumaid nakkushaigusi, mida põevad miljonid inimesed aastas. Viimastel aastakümnetel on tervishoid teinud malaaria tõrjes suuri edusamme, mille tagajärjel malaaria levik Euroopas ja Põhja-Ameerika maades on muutunud haruldaseks. Troopilistes ja subtroopilistes maades on malaaria aga jäänud veel väga tõsiseks probleemiks Olulisema efekti malaariatõrjes on andnud hallasääsevastane võitlus insektitsiidsete ainetega ja teiste sanitaarabinõudega.

Esimeseks malaaria ravi preparaadiks oli kiinapuu (*Cinchona succirubra*) koor, mida hakati tarvitama üle 400 aasta tagasi. 19. sajandi keskel isoleeriti sellest alkaloid kiniin. Sünteetilisi malaariavastaseid aineid hakati looma alles selle sajandi 20. aastatel, eelkõige lähtudes kiniini struktuurist.

Malaariat tekitab malaariaplasmoosium Inimesele on patogeensed *Plasmodium vivax*, *P. falciparum* ja *P. malariae*, harva ka *P. ovale*. Nakatutakse hallasääse (*Anopheles*) pistel sääse süljes olevate parasiitidega. Palavikuhoogude esinemissagedus sõltub tekitaja elutsüklist: *P. vivax* põhjustab palavikuhooge ülepäeviti (kolmandapäevitine malaaria e. *malaria tertiana*), *P. falciparum* pahaloomulist troopilist malaariat ja *P. malariae* neljandapäevitist malaariat (*malaria quartana*)

Sääsk nakatub haige inimese verest, mis sisaldab plasmoodiumi sugulisi vorme gameete. Sääse maos emasgameet viljastub ja tekib sügoot Edasi väljub parasiit läbi maoseina ja hakkab poolduma, kuni areneb ootsüst, mis sisaldab tuhandeid sporosoidi. Ootsusti lõhkemisel satuvad sporosoidid sääse kehaõõnde ning migreeruvad süljenäärmetesse. Järgmise piste korral satuvad sporosoidid koos

sääse süljega inimese verre. Verest rändavad sporosoidid maksa parenhüümi rakkudesse. Rakus nad poolduvad, moodustades eksoerütrotsütaarse (preerütrotsütaarse) skisondi, milles on arvukaid merosoide. Selles järgus kulgeb haigus ilma sümptomiteta. Latentsiperioodi möödudes kahjustatud maksarakud purunevad, vabastades merosoide verre. Osa merosoididest tungib uuesti maksarakkudesse, tekitades sekundaarseid paraerütrotsütaarseid skisonte. Enamik merosoide tungib aga erütrotsüütidesse, kus nad paljunevad. Küps erütrotsütaarne skisont puruneb, hävitades erütrotsüüdi Vabanevad uued merosoidid ja ka pürogeensed ained, mis põhjustavad palavikuhooogu. Merosoidid tungivad uuesti erütrotsüütidesse, põhjustades tsükli kordumise. Mõned merosoidid poolduvad veres ja tekitavad isas- ja emasgameete, mis on võimelised nakatama sääske (joon. 12-1)



Joon. 12-1. Malariai plasmoosiumi ringkäik inimese ja sääse organismis ning ravimite toime plasmoosiumi elutsükli eri vormidesse.

Plasmoosiumi elutsükli eri vormid on farmakonide suhtes erisuguse tundlikkusega. Seetõttu on malaria raviks vaja kasutada mitut preparaati samaaegselt.

Malaariavastased ained klassifitseeritaksegi vastavalt nende suhtes tundlikele plasmoosiumi vormidele.

- erütrotsütaarsetesse vormidesse toimivaiks ja
- eksoerütrotsütaarsetesse vormidesse toimivaiks aineteks.

Selline jaotus on otstarbekas ainete terapeutilise kasutamise seisukohalt. Keemiliselt kuuluvad malaariavastased ained põhiliselt kinoliini, akridiini, biguaaniidi ja pürimidiini derivaatide hulka.

### 12.2.1. Plasmooidiumi erütrotsütaarsetesse vormidesse toimivad ained

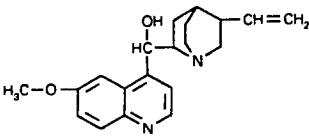
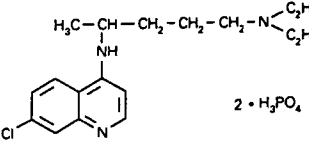
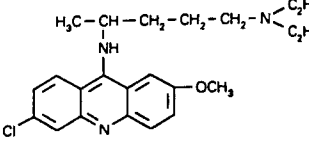
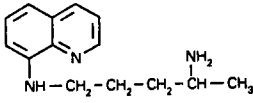
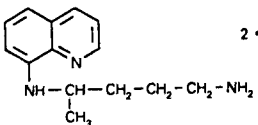
Plasmooidiumi erütrotsütaarsetesse vormidesse toimivad peamiselt 4-aminokino-  
liini ja akridiini derivaadid, mille heterotsükli paraasendis on radikaal (tabel  
12-1).

Kiniin (*Chininum*) Kiinapuu (*Cinchona succirubra*) kooses esinev alkaloid.  
Kiinapuu koor oli esimeseks efektiivseks malaariavastaseks ravimiks, mida kasu-  
tati ligi 400 aasta vältel. Praegu on kiniin teiste efektiivsemate ja vähemtoksiliste  
ainete poolt praktiliselt välja tõrjutud ja kasutusel vaid resistentsete plasmoo-  
idiumitüvede (*Pl. falciparum*) korral. Kiniini kasutatakse divesinikkloriidina või  
sulfaadina (*Chinini dihydrochloridum*, *Chinini sulfas*).

Klorokviin e. hingamiin (*Chloroquinum s Chingaminum*), sünteetiline  
4-aminokinoliini derivaat. Mepakriin e. akrihhiin (*Mepacrinum s Acrichinum*)  
on akridiini derivaat.

Tabel 12-1

#### Malaariavastased ained

Nimetus	Struktuurivalem
Kiniin	
Klorokviin	 <p style="text-align: right;">2 · H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></p>
Mepakriin	
Hinotsiid	 <p style="text-align: right;">· HCl</p>
Primakviin	 <p style="text-align: right;">2 · H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></p>

Farmakokineetika. Preparaadid imenduvad seedetraktist hästi ja annavad veres maksimaalse kontsentratsiooni 1...3 tunni möödumisel. Veres seonduvad nad 40...60% ulatuses plasmavalkudega. Preparaadid tungivad kudesse aeglaselt ja ained püsivad veres tunde. Klorokviini poolväärtusaeg on 3 ..6 päeva. Erituvad peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu ja ka sapiga. Seejuures võib sapiga soolde sattunud preparaat korduvalt tagasi imenduda. Osa eritub metaboliitidena. Mepakrüün tungib ka nahka ja limaskestadesse, värvides need kollaseks.

Farmakodünaamika. Kõige tundlikumad nende ainete suhtes on malaariaplasmodiumi erütrotsütaarsed vormid, vähem tundlikud on sugulised ja eksoerütrotsütaarsed vormid. Klorokviin toimib ka amööbidesse. Malaariavastaste ainete plasmodiotsiidse toime mehhanism ei ole lõpuni selgitatud. On näidatud, et klorokviin inhibeerib plasmoodiumis RNA ja valgu sünteesi. Selle toime aluseks peetakse võimet seonduda DNA puriinalustega (adeniini ja guaniiniga), mille tõttu on takistatud DNA funktsioon. Malaariavastased ained seonduvad ka makroorganismi rakkude DNA-ga, kuid selleks on vaja suuremaid (ligi 100 korda) kontsentratsioone.

Peale kemoterapeutilise avaldavad kinoliini ja akrüüüni derivaadid terve rea süsteemseid toimeid. Neil on palavikku alandav, põletikuvastane (eriti klorokviinil), immunodepressiivne, antiarütmiline toime, mis kõik leiavad kasutamist ka kliinikus.

Toksilisus. Kõige rohkem kõrvaltoimeid on kiniiinil. Ta võib põhjustada kohinat kõrvus ja kurtust, nägemishäireid, düspeptilisi nähte. Suuremates annustes pärsib südame erutustekke- ja -juhtesüsteemi, avaldab negatiivset inotropset toimet, põhjustab veresoonte laienemist, veeni süstümise korral ka kollapsit. Kiniiin kutsub esile ka emaka kontraktsiooni ja raseduse korral võib põhjustada aborti.

Klorokviin on suhteliselt hästi talutav. Pikaajalisel kasutamisel (näiteks kollagenooside ravis) suurtes annustes võib põhjustada dermatite, düspeptilisi nähte, peeringlust. Raskeks tüsistuseks on nägemishäired, mis võivad viia jäädava pimedaksjäämiseni. Nende põhjuseks on retinopaatia klorokviini seondumisest võrkkesta melaniiniga. Harva esinevad leukopeenia ja maksafunktsiooni häired.

Mepakrüüni talutakse paremini kui kiniiini, kuigi mõnedel haigetel võib ta avaldada tsentraalset toimet: põhjustada psüühilist ja motoorset erutust, harva psüühooosi. Mepakrüün värvib naha ja limaskestad kollakaks, kuid see värvus kaob pärast ravimi ärajätmist.

### 12.2.2. Plasmoodiumi eksoerütrotsütaarsetesse vormidesse toimivad ained

Plasmoodiumi eksoerütrotsütaarsetesse vormidesse toimivad 8-aminokinoliini, biguanüüdi ja pürimidiüüni derivaadid (tabel 12-1)

Hinotsiid (*Chinocidum*) ja primakviin (*Primaquinum*) on 8-aminokinoliini derivaadid. Proguaniil e. bigumaal (*Proguanilum s. Bigumalum*) on biguanüüdi

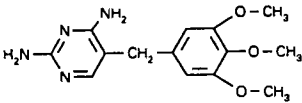
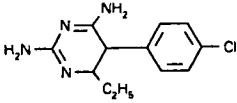
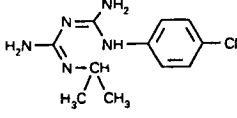
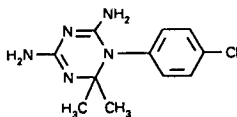
derivaat. Pürimetamiin e. kloridiin (*Pyrimethaminum* s. *Chloridinum*) on pürimidiini derivaat.

**Farmakokineetika.** Need ühendid imenduvad seedetraktist enamvähem täielikult, andes maksimaalse kontsentratsiooni veres 4..6 tunni möödumisel. Veres ringlevad osaliselt seotuna plasmavalkudega (proguanil kuni 75% ulatuses). Metabolism toimub maksas, kusjuures 8-aminokinoliini derivaatidest tekivad malaariavastase toimega metabolidid. Primakviin annab näiteks prima profülaktilise efekti manustamisel mitte 4..6 tundi (mil ta kontsentratsioon veres on maksimaalne), vaid 12 tundi enne nakatumismomenti. Ka proguanilist tekib maksas aktiivne metabolit (tabel 12-2). Pürimetamiin toimib põhistruktuurina. Enamus preparaate, välja arvatud pürimetamiin, ei deponeeru kudedes ja eritub muutumatul kujul või metabolitidena neerude, vähemal määral ka jämesoole kaudu, juba esimesel ööpäeval. Pürimetamiin deponeerub kudedesse, mistõttu ta püsib organismis kauem (poolväärtusaeg kuni 4 ööpäeva), säilitades pärast ühekordset annust toimivat kontsentratsiooni organismis 2 nädala vältel. Pürimetamiin eritub ka rinnapiimaga ja annab imiku veres toimiva kontsentratsiooni.

**Farmakodünaamika.** 8-aminokinoliini derivaadid hindsid ja primakviin erütrotsütaarseesse vormidesse ei toimi, küll aga toimivad paraerütrotsütaarseesse vormidesse ja gameetidesse. Proguanil ja pürimetamiin toimivad peale

Tabel 12-2

### Dihüdrofolaadi reduktaasi inhibiitorid

Nimetus	Struktuurivalem
Trimetopriim	
Pürimetamiin	
Proguanil	
Proguanili aktiivne metabolit	

erütrotsütaarsete vormide veel preerütrotsütaarsetesse skisontidesse ja ka gameetidesse. Gameete need ühendid ei hävita, vaid takustavad nende küpsemist ja sääse organismi sattumisel sporogooniat. Pürimetamiin toimib ka toksoplasmoosi tekitajasse. 8-aminokinoliini derivaatide malaariavastase toime mehhanism ei ole lõplikult selge. Omades 4-aminokinoliini derivaatidega analoogilist struktuuri seonduvad nad samuti DNA molekulidega. Oletatakse, et toimides mitokondrite tasemel, takistavad nad valgusünteesi plasmoodiumis.

Proguaanil ja pürimetamiin kuuluvad dehüdrofolaadi reduktaasi inhibiitorite hulka. Pürimetamiinil on trimetopriimi omaga analoogiline struktuur (tabel 12-2), ka proguaanidi molekulist tekib maksas metabolismi käigus analoogiline struktuur. Dihüdrofolaadi reduktaas osaleb foolhappe muutmisel tetrahüdrofoolhappeks (folinhappeks) ja sellega nukleiinhapete sünteesis. Plasmoodiumi kõik vormid vajavad seda ensüümi, mis seletab ka nende preparaatide laia malaariavastase toime spektrit. Malaariavastaste preparaatide toime valikulisus põhineb asjaolul, et plasmoodiumi ensüüm seob inhibiitoreid tuhandeid kordi tugevamini kui makroorganismi rakkude ensüüm, ensüümi inhibeerimiseks 50% ulatuses plasmoodiumis ja inimeses on vaja vastavalt 0,5 ja 1800 nM pürimetamiini või 70 ja 300 000 nM trimetopriimi. Vaatamata sellele võib eriti pürimetamiini pikaajalisel tarvitamisel tekkida vereloomehäireid. Ka trimetopriim avaldab plasmoodiumivastast toimet, kuid ta toime mikroobidesse on efektiivsem.

Dihüdrofolaadi reduktaasi inhibiitorite suhtes kujuneb plasmoodiumidel küllalt kiiresti resistentsus.

Toksilisus. Need ained võivad põhjustada valusid kõhu piirkonnas, düspeptilisi nähte, valusid südame piirkonnas, nõrkust ja tsüanoosi (methemoglobineemia tõttu), vereloome häireid. Kinoliini derivaadid, nii nagu paljud teised ravimid (sulfonülamidid, sulfoonid, klooramfenikool) võivad glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi kaasasündinud defektiga isikutel põhjustada rasket hemolüütilist aneemiat.

Pürimetamiinil on embrüotoksiline ja teratogeenne toime, mistõttu teda ei saa kasutada raseduse esimese kolmandiku vältel. Väikelastel võib kloridiin põhjustada leukopeeniat või megaloblastilist hüperkroomset aneemiat. Proguaanili talutakse ses suhtes paremini.

Terapeutiline kasutamine. Malaaria ravi toimub kombineeritult kindlate skeemide alusel. Erütrotsütaarsetesse vormidesse toimivad ained ravivad malaariapalaviku hoogusid, kuid ei väldi nakatumist ega retsidiivide teket. Plasmoodiumi preerütrotsütaarsetesse vormidesse toimivad ravimid avaldavad profülaktilist efekti, paraerütrotsütaarsetesse vormidesse toimivad ained aga väldivad malaariaretsidiivide teket (tabel 12-3).

Preparaatide kombineerimine võimaldab toimida plasmoodiumidesse mitme mehhanismi kaudu samaaegselt.

Kasutatavaim preparaat on klorokviin, seda rakendatakse kõikide malaariavormide ravis, samuti amöbiaasi korral. Klorokviini kasutatakse ka immuno-depressandina kollagenooside (*lupus erythematoses*, reumatoidartriit jt.) raviks.

## Malaariavastaste ainete valik

Malaaria tekitaja	Ravi eesmärk	4-amino-kinoliinid	8-amino-kinoliinid	Proguaniil, purimetamiin
<i>P. falciparum</i>	individuaalne profülaktika	-	-	-
	ravi	+	-	+
	epidemioloogiline profülaktika	-	+	-
<i>P. vivax</i> <i>P. ovale</i>	individuaalne profülaktika	-	-	±
	ravi	+	-	+
	epidemioloogiline profülaktika	-	+	-

Märkus: + efektiivne; ± vähe efektiivne; - ei toimi

Kinini on suhteliselt vähem efektiivne, kuid ta eeliseks on toime kure arenemine. Kinini tarvitamist piirab ta suhteliselt suurem toksilisus. Mepakriini kasutatakse praegusel ajal malaariaravis harva, tema peamiseks näidustuseks on leišmanioos, lamblioos ja mõningad helmintoosid.

### 12.3. Teiste ainuraksetest põhjustatud nakkuste vastased ained

Suurema etioloogilise tähtsusega on *Entamoeba histolytica* (amöbiaas), *Trichomonas vaginalis* (trihhomonias), *Balantidium coli* (balantidiaas), *Giardia lamblia* (lamblioos), *Toxoplasma gondii* (toksoplasmoos), *Leishmania donovani*, *L. tropica* (leišmanioos)

#### Amöbiaas

- Amöbiaas on troopilistes maades laialt levinud nakkus. Sagedamini esineb ta jämesooles, põhjustades amööbset düsenteeriat. Amööbid lokaliseerivad sel pu-

## Ainuraksete tundlikkus kemoterapeutikumide suhtes

Patoloogia	Efektiivsed kemoterapeutikumid
Amöbiaas	Metronidasool, tetratsükliinid, emetiin
Trihhomonias	Metronidasool, furaltadoon
Balantidiaas	Metronidasool, tetratsükliinid
Lambliios	Metronidasool, furaltadoon, mepakriin, purimetamiin
Leišmanioos	Naatriumstiboglükonaat, pentamidüin
Toksoplasmoos	Sulfadimidüin, pürimetamiin

hul nii soole valendikus kui ka sooleseinas Tuleb ette ka soolevälist amöbiaasi hepatiiti, maksaabstsesse, harvem abstsesse kopsudes või teistes elundites Praegusajal on valikravimiks jäänud metronidasool või teised nitroimidasooli derivaadid. Talumatuse korral kasutatakse selle asemel klorokviini (vt. 12.2).

### Trihhomonias

Trihhomonias (kolpidid, kolüidid, tsüstiidid jt.) ravis kasutatakse nii resorptiivselt kui ka lokaalselt toimivaid aineid. Peamiselt kasutatakse nitroimidasooli derivaate, näiteks metronidasooli

### Lambliios, toksoplasmoos ja balantidiaas

Nende nakkuste ravis kasutatakse põhiliselt samu kemoterapeutikume, mis eespoolmainitud haigustegi korral. Nii on lambliioosi puhul kasutusel metronidasool, mepakriin (vt. 12.2), furaltadoon (vt.11.2.3); toksoplasmoosi ravis pürimetamiin (vt. 12.2), sulfonüülamiidid (vt. 11 2 1), balantidiaasi ravis metronidasool, tetratsükliinid (vt 11.1.3) jt.

### Leišmanioos

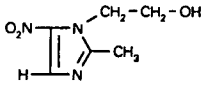
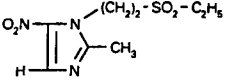
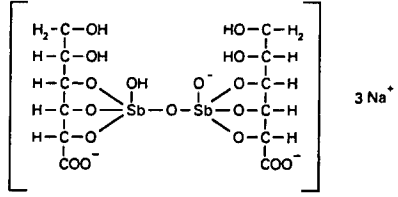
Naha leišmanioosi ravis kasutatakse peamiselt pentamidüini ja kinoliini derivaate. mepakriin, akrihiin, ning antibiootikume – aminoglükosiide.

Vistseraalse leišmanioosi e. *kala-azar*'i ravis on kõige efektiivsemad antimoni preparaadid, samuti pentamidüin.

Metronidasool (*Metronidazolom*), tinidasool (*Tinidazolom*), nimorasool (*Nimorazolom*) on nitroimidasooli derivaadid (tabel 12-5).

**Farmakokineetika.** Metronidasool imendub seedetraktist hästi, andes veres maksimaalse kontsentratsiooni 3 tunni möödudes 200 mg annus annab kontsentratsiooni veres ligi 5 mg/l. Metronidasool eritub osalt muutumatult

## Algloomavastased ained

Nimetus	Struktuurvalem
Metronidasool	
Tinidasool	
Naatriumstiboglükonaat	

(15...60%), osalt glükuroniidina ja teiste metaboliitidena neerude kaudu ja kaob 18 tunniga verest. Poolväärtusaeg on 8 tundi. Tekkiva pigmendi tõttu võib uriin värvuda punakaspruuniks.

**Farmakodünaamika.** Nitroimidasoolid toimivad mikroorganismidesse, kes pesitsevad halva hapnikuvarustusega kudedes. Nad toimivad bakteritsiidsetl obligatoorselt anaeroobsetesse mikroobidesse (v. a. aktinomütseedid) ja ainuraksetesse (düsenteeriaamöob, trihhomoonased, lambliosisetkitaja). Aeroobsed ja fakultatiivselt anaeroobsed mikroobid on nitroimidasoolresistentsed Toime mehhanismis peetakse oluliseks nitrorühma redutseerumist amiiniks, mis toimub peamiselt anaeroobide organismis. Tekkinud aminoimidasoolid lõhustavad mikroorganismi DNA molekuli ja blokeerivad selle sünteesi. Toime avaldub küllaltki suurtes lahjendustes (*in vitro* 1...3 mg/l 24 tunni jooksul). Makroorganismi metronidasool terapeutilistes annustes märkimisväärset toimet ei avalda.

Trihhomoniaasi korral on metronidasooli efektiivsus naistel 70...85%, meestel kuni 90%. Suure efektiivsuse ja väikese toksilisuse tõttu on ta trihhomoniaasi ravis valikpreparaadiks. Teda kasutatakse 200 mg annustes 3 korda päevas 5...10 päeva vältel enteralselt ja lokaalselt tuppe. Metronidasooli rakendatakse ka lambliosis ravis.

Naatriumstiboglükonaat (*Natrii stibogluconas*), viievalentse antimoni ühend (tabel 12-5).

**Farmakokineetika.** Preparaati manustatakse veeni, lihasesse või naha alla. Antimon eritub kiiresti neerude kaudu.

Farmakodünaamika. Antimoni ühendid seovad ensüümide sulfhüdrüülrühmi. Tiolensüümide blokaad inhibeerib oksüdatiivseid protsesse, mis takistab haigustekitaja paljunemist ja elutegevust.

Toksilisus. Naatriumstiboglükonaat on teistest antimonühenditest vähem toksiline ja paremini talutav, ka laste poolt. Kõrvaltoimena võivad esineda nõrkustunne, peavalud, oksendamine, lööbed, igemete veritsemine, harva agranulotsütoos. Mürgistusnähtude kõrvaldamiseks kasutatakse unitiooli või teisi sulfhüdrüülrühmi sisaldavaid antidoote (dimerkaprooli).

Terapeutiline kasutamine. Ravimit kasutatakse vistseraalse leišmanioosi ravis kindla skeemi järgi. Ravi efektiivsus on suur.

Pentamidiin (*Pentamidinum*) on aromaadne diamidüün.

Farmakokineetika. Pentamidiin imendub suu kaudu manustamisel vaid vähesel määral. Veeni manustamise järgselt jaotub ta kudedesse, inhalatsiooni korral jääb kopsukoosse. Kudedest väljub ta tagasi verre aeglaselt, mistõttu elimineerub aeglaselt. Eritub muutumatul kujul neerude kaudu

Farmakodünaamika. Pentamidiin toimib surmavalt *Pneumocystis carini*'sse, trüpanosoomidesse, leišmanioositekitajatesse, seentesse. Toimemehhanism on ebaselge. Kõrvaltoimena häirib pentamidiin süsivesikuainevahetust, tekitades kas hüpo- või hüperglükeemiat.

Terapeutiline kasutamine. Pentamidiini kasutatakse põhiliselt *pneumocystis*'e tekitatud pneumoonia ravis inhalatsioonina, leišmanioosi ravis peamiselt veeni.

## 13. SEENEVASTASED AINED

Patogeensed seened võivad põhjustada nii pindmisi kui ka süsteemseid mükooose. Pindmiste mükoooside korral lokaliseerub protsess nahas, nahamanustes (juustes ja küüntes) või limaskestades (epidermo-, trihho-, onuhhomükoos jt.), süsteemse mükooosi korral on kahjustatud siseelundid või esineb septitseemia.

Peale tabelis 13-1 nimetatute põhjustavad süsteemseid mükooose veel *Coccidides*, *Sporotrichon*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Nocardia* jt. seened.

Pindmiste (dermato-) mükoooside ravis on peale otseselt seentesse toimivate ainete kasutamisel veel keratoluütilised ained. Viimase l, soodustades nakatunud nahaosade irdumist, tugevdavad terapeutilist efekti. Kergematel juhtudel piisab ka ainult nendest ainetest. Juustega kaetud naha mükoooside ravi kergendamiseks eemaldatakse eelnevalt juuksed depileerivate ainetega (talliumatsetaat, sulfiidid jt.), küunte haigestumisel (onuhhomükoos) eemaldatakse eelnevalt küüs kirurgiliselt või farmakoloogiliste vahenditega (baariumsulfid jt.).

Mükooosivastased ained võivad avaldada seentesse kas fungistaatilist (mükostaatilist) või fungitsiidset (mukotsiidset) toimet, nende toimespekter võib olla kitsas, pürdudes ainult seentega või lai, hõlmates ka teisi mikroorganismide liike.

Keemiliselt kuuluvad mükooosivastased kemoterapeutikumid mitmesugustesse ainerühmadesse.

### 13.1. Seenevastased antibiootikumid

Enamust antibiootikume produtseerivad mitmesugused seened, seega on arusaadav, et seened on tavaliste antibiootikumide suhtes küllaltki resistentsed, ainult mõned antibiootikumid toimivad ka patogeensetesse seentesse.

Keemiliselt kuuluvad need antibiootikumid erinevatesse rühmadesse, suurem rühm on polüeenstruktuuriga antibiootikumid.

Polüeenstruktuuriga antibiootikume produtseerivad mitmed *Streptomyces*'e liigid, nad sisaldavad mitme küllastamatusega makrolüüdringi, mis annab neile ka nimetuse. Tähtsamad polüeenstruktuuriga antibiootikumid on nüstatiin ja amfoteritsiin.

Nüstatiin (*Nystatinum*), *Streptomyces noursei* produtseeritav antibiootikum, amfoteritsiin B (*Amphotericinum B*), üks kahest *Streptomyces nodosus*'e produtseeritud antibiootikumist (teine on preparaadina mittekasutatav amfoteritsiin A).

Farmakokineetika. Nüstatiin imendub seedetraktist väga halvasti ja avaldab

## Tähtsamad patogeensed seened ja nendest tekitatud mükoosid

Tekitaja	Mukoos
	<b>Pindmised mükoosid (dermatomükoosid)</b>
<i>Epidermophyton</i> liigid	Epidermofüütia
<i>Trichophyton</i> liigid	Trihhofüütia
<i>Microsporon</i> liigid	Mikrospooria
<i>Achorion</i> liigid	Lubiraig e faavus
<i>Candida</i> , <i>Torula</i> ja <i>Saccharomyces</i> liigid	Naha ja limaskestade pärmseente kahjustused
	<b>Sügavad e. süsteemsed mükoosid</b>
<i>Actinomyces</i> liigid	Aktinomükoos, meduromükoos, mukoromükoos
<i>Blastomyces</i> liigid	Blastomükoos
<i>Candida albicans</i>	Kandidoos

enteraalsel manustamisel vaid lokaalset toimet limaskestadesse. Nüstatiin ei imendu ka nahalt või limaskestadelt. Imendunud nüstatiin eritub neerude kaudu. Parenteraalselt nüstatiini ei manustata.

Amfoteritsiin B imendub samuti seedetraktist halvasti, kuid veeni manustamise korral annab veres terapeutilise kontsentratsiooni. Kudedesse tungib amfoteritsiin halvasti ega läbi hematoentsefaalbarjääri. Amfoteritsiini poolväärtusaeg on üle 24 tunni. Amfoteritsiin eritub neerude kaudu aeglaselt, teda on uriinis veel 7...8 nädalat pärast ravikuuri lõppu.

**Farmakodünaamika.** Polüeenstruktuuriga antibiootikumid toimivad nii fungistaatiliselt kui ka fungitsiidiselt paljudesse patogeensetesse seentesse: *Candida*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporon*, *Coccidioides* jt. (tabel 13-2) liikidesse. Nad seonduvad rakumembraani steroididega, suurendades membraani läbilaskvust, mistõttu tsütoplasmast väljuvad paljud väikemolekulaarsed ained. See viib raku hukkumisele. Polüeenid toimivad ainult rakkudesse, mille membraan sisaldab steroide: seened, vetikad, ainuraksed, lameussid ning ka makroorganismi rakud. Viimasel põhineb nende antibiootikumide kullaltki suur toksilisus.

Nüstatiin on vähetoksiline, sest ta ei anna resorptiivset toimet. Kõrvalnähud piirduvad peamiselt limaskestade ärritusega, oksendamise või kõhulahtisusega, siiski tuleb nüstatiini kasutamisest maksa- või neerupatoloogia, allergiliste seisundite, raseduse puhul hoiduda.

Nüstatiini, amfoteritsiin B ja griseofulviini  
patogeensete seente vastane toimespekter

Mikroorganism	Minimaalne pärssiv kontsentratsioon (MPK) µg/ml		
	Nustatiin	Amfoteritsiin B	Griseofulviin
<i>Aspergillus fumigatus</i>	6,25	0,3 1	
<i>Blastomyces dermatidis</i>	1,6	0,2 ..1	
<i>Candida albicans</i>	1 .3	0,5 2	10
<i>Candida crusei</i>	6,2	1 . 2	10
<i>Candida paracrusei</i>		1	
<i>Candida stellatoidea</i>	3,1		
<i>Coccidioides immitis</i>	1,5 6,2		10
<i>Cryptococcus spp.</i>	0,5 4	0,03 2	10
<i>Epidermophyton floccosum</i>	1 .10	0,9	0,3 ..0,6
<i>Goutrichum lactis</i>	6,2...15		
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1,6 .4	0,05 . 1	10
<i>Microsporon spp.</i>	2...20	2	0,3...0,5
<i>Penicillium notatum</i>	3,1		
<i>Rhizopus nigricans</i>	3,1		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3,1		
<i>Schizosaccharomyces ostosporus</i>	3,1		
<i>Sporotrichum schenekii</i>	13	0,1...0,5	
<i>Trichophyton mentagraphytes</i>	6,25	15	0,2 ..0,3
<i>Trichophyton spp</i>	3 ..10	5...40	

Amfoteritsiin, kuivõrd seda kasutatakse parenteraalselt, on tunduvalt toksilisem. Suhteliselt sageli võib ta põhjustada raskeid ülitundlikkuse reaktsioone. anafülaksiat, trombopeeniat, generaliseeritud valu, krampe, samuti kulmavärinaid, hüperpüreksiat, flebiite, peavalu, aneemiat, isutust ja kahjustab neerude ning maksa funktsiooni, mõõdukaid mõõduvaid neerufunktsiooni häireid täheldatakse kuni 80%-l juhtudest.

**Terapeutiline kasutamine.** Nüstatiini kasutatakse pindmiste (peamiselt kandidamükoosi, kaasa arvatud ka seedeelundite limaskesta) mükooside ravimiseks tablettidena, salvidena, suspensioonidena jt. ravimivormidena.

Nüstatiini kombineeritakse ka laia toimespektriga antibiootikumidega selleks, et profülaktiliselt vältida seedekulglu kandidoosi kujunemist. Selle mooduse efektiivsus ei ole aga tõestatud.

Amfoteritsiin on kasutusel süsteemsete, raskelt kulgevate mükooside korral. Seks otstarbeks manustatakse amfoteritsiini veeni järkjärgult suuremates annustes. Ta annab head terapeutilist efekti blastomükoosi ja koktsidioidomükoosi ägeda kopsu- ja dissemineeritud vormi, histoplasmoosi kroonilise kavernoosse ja dissemineeritud vormi, koktsidioidoosi, samuti pleura, peritoneumi, kopsu, silma, kusepõie, dissemineeritud kandidoosi jms korral. Amfoteritsiini suure toksilisuse tõttu ravitakse statsionaaris haige seisundit pidevalt kontrollides.

**Griseofulviin** (*Griseofulvinum*), *Penicillium*'i liikidest (*P. griseofulvum*, *P. janczewski*, *P. nigricans* jt) saadav antibiootikum (tabel 13-3).

**Farmakokineetika.** Griseofulviin imendub seedetrakti ülemisest osast, andes veres maksimaalse kontsentratsiooni 4 tunni möödudes. Imendumata griseofulviin eritub soole kaudu. Imendunud griseofulviin ladestub nahka ja nahamanustesse (keratiini), muutes neid resistentseteks seente suhtes. Griseofulviin püsib nahas (sarvkühis) 12..19 päeva vältel ja eritub deskvameeruvate rakkudega või kasvavate küunte ja karvadega. Griseofulviini eritub ka uriiniga.

**Farmakodünaamika.** Griseofulviin toimib valikuliselt dermatofüütidesse (*Microsporon*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Achorion*), mõjustamata pärmi- ja kiirkseeni (tabel 13-2).

Griseofulviini toime on fungistaatiline. Reageerides RNA-ga inhibeerib ta valgusünteesi seenerakus, seondub ka rakumembraani lipiididega. Terapeutiline efekt põhineb peamiselt noore pealekasvava epidermise, küunte ja karvade resistentsuse suurenemisel seennakkuse vastu ja haigestunud nahaosade järkjärgulisel eemaldumisel. Griseofulviini toksilisus ei ole suur. Sagedasem kõrvaltoime on peavalu, harvem esinevad teised närvisüsteemi nähud: neurüidid, meeltesegadus, tasakaaluhäired, nägemishäired. Griseofulviini kasutamise järel on kirjeldatud ka seedetrakti ärritusnähte, maksa vereloomeelundite (leukopeenia, basofiilia, monotsütoos) ja neerude (albuminuuria, silinderuuria) kahjustust. Võivad ilmneda ka allergilised nähud. Griseofulviinil on aga kirjeldatud ka teratogeenset toimet.

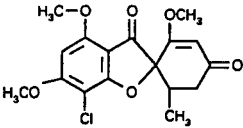
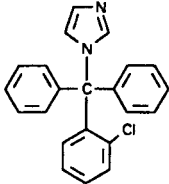
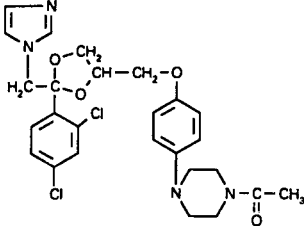
**Terapeutiline kasutamine.** Griseofulviini peamiseks näidustuseks on dermatomükoosid. Preparaati kasutatakse 2..3-nädalaste kuuridena koos samaaegse järgneva kahjustatud epidermise, küunte või juuste eemaldamisega.

## 13.2. Muud seenevastased ained

Seennakkuse ravis on kasutatud paljusid erineva struktuuriga ja toimemehhanismiga aineid:

- fungitsiidse ja fungistaatilise toimega antiseptikumid (jood, fenoolid, salitsüülhape, hüdroksüküinoliinid, pindaktiivsed ained);
- väävlühendid;

## Seenevastased ained

Nimetus	Struktuurivalem
Griseofulviin	
Klotrimasool	
Ketokonasool	

- värvained (gentsiaanviolett, briljantroheline, fuksiin);
- rasvhapped (undetsüleenhape) jt.

Nüüdisajal on nad praktiliselt uute sunteetiliste ühendite poolt kasutuselt välja tõrjutud.

Klotrimasool (*Clotrimazolium*), ekonasool (*Econazolium*), mikonasool (*Miconazolium*), ketokonasool (*Ketoconazolium*) jt. on asooli derivaadid (tabel 13-3).

**Farmakokineetika.** Klotrimasool imendub seedetraktist ebaühtlaselt. Ta indutseerib maksas teda ennast metaboliseerivaid ensüüme, seetõttu on ta süsteemne toime ebakindel ja teda kasutatakse vaid lokaalselt. Mikonasooli saab manustada veeni. Poolväärtusaeg on 20 tundi. Ketokonasool on seni ainus asooli derivaat, mida saab manustada ka suu kaudu. Seondub verevalkudega 99% ulatuses, metaboliseerub maksas. Poolväärtusaeg on 9 tundi.

**Farmakodünaamika.** Need ühendid toimivad nii lokaalselt kui ka süsteemselt fungistaatiliselt, suurtes kontsentratsioonides *in vitro* ka fungitsüdselt. Nende seenevastase toime spekter on lai, hõlmates praktiliselt kõiki patogeenseid seeni. Toimemehhanism põhineb ergosterooli biosünteesi inhibeerimisel seeneraku

membraanides Nad inhibeerivad ensüümi lanosterooli demetülaasi. Ergosterooli sünteesi häirimine kahjustab seeneraku membraani ja avaldab fungistaatilist toimet. Peale selle muudavad nad rakumembraani struktuuri, suurendades selle permeaablust. Blokeerivad ka ensüüme mitokondrites, põhjustades peroksiidide kuhjumist rakus.

Toksilisus. Süsteemsel manustamisel avaldavad asoolid rea kõrvaltoimeid: tromboflebiit süstekohas, seedetrakti ärritusnähud ja talitlushaired, palavik, allergilised reaktsioonid. Suu kaudu manustamisel on raskem kõrvaltoime maksakahjustus (hepatiit), see tekib küll harva, on aga eluohtlik. Loomkatsetes on asoolid teratogeensed, seega rasedatele vastunäidustatud.

Terapeutiline kasutamine. Asoole kasutatakse nii pindmiste kui ka süsteemsete mükooside ravis. Olenevalt preparaadist kasutatakse neid lokaalselt 1-2% salvi, kreemi või lahusega, süsteemsete kasu veeni või suu kaudu.

Naftiliin (*Naftilinum*), tolnaftaat (*Tolnaftatum*), sarnanevad oma toimelt asoolidega, kuid blokeerivad ergosterooli sünteesi selle varajasemas faasis: inhibeerides ensüümi skvaleeni epoksüdaasi, takistavad skvaleeni muutumist lanosterooliks. Neid ühendeid kasutatakse ainult paikset dermatomükooside ravis.

Flutsütosiin (*Flucytosinum*) Flutsütosiin imendub suu kaudu manustamisel hästi. Tungib hästi kudedesse ja ka närvisüsteemi. Eritub muutumatult neerude kaudu, poolväärtusaeg 3...6 tundi.

Farmakodünaamika. Flutsütosiini seenevastane toimespekter on suhteliselt kitsas (*Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*). Tema suhtes on tundlikud vaid tsütosiini desaminaasi produtseerivad seened. See ensüüm metaboliseerib seenerakku tunginud flutsütosiini 5-fluoruratsiiliks, mis on pürimidiiniliste antimetaboliit (vt 10.1.2). Ka inimese rakkudes leidub tsütosiini desaminaasi.

Toksilisus. Flutsütosiin on suhteliselt hästi talutav. Võivad tekkida iiveldus, oksendamise, kõhulahtisus, samuti ekseem, suuremate annuste kasutamisel ka leuko- ja trombotsütopeenia. Flutsütosiin on teratogeenne ja raseduse ajal vastunäidustatud.

Terapeutiline kasutamine. Flutsütosiini kasutatakse kandidoosi, krüptokokoosi ja kromomükoosi ravis, ka süsteemset.

## 14. VIIRUSVASTASED AINED

Viirused on obligatoorselt rakusisesed parasiidid, mis paljunevad ainult peremeesorganismi rakkudes, kasutades raku DNA või RNA sünteesi mehhanismi. Neid võib jaotada inimese, loomade, bakterite, algloomade, seente ja taimede viirusteks. Meditsüünis on tähtsus viirustel, mis tsirkuleerivad inimeste vahel, paljunevad valikuliselt inimese kudedes, või loomade viirustel, mis inimesel võivad põhjustada zoonoosi (suu- ja sõrataudi, vesikulaarse stomatiidi viirused, mõned arboviirused).

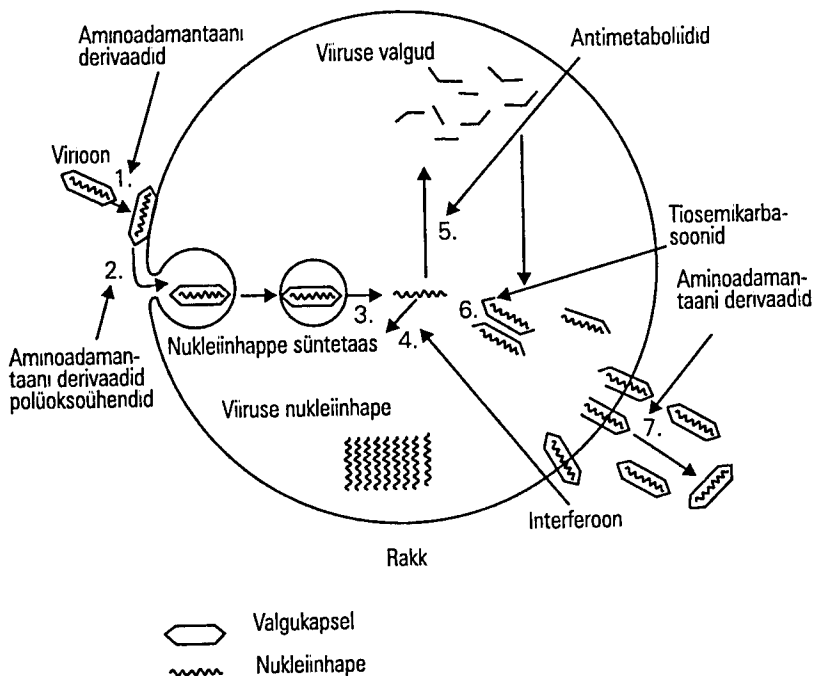
Vaiksemaid viirusi on enteroviirused, suu- ja sõrataudi viirus (15...20 nm), suuremaid rõugeviirused diameetriga ligi 400 nm. Oluliseks viiruste omaduseks on see, et neil on struktuuris ainult üks nukleiinhape (RNA või DNA), mille alusel neid eristatakse teistest mikroorganismidest. Näiteks mükoplasmasid, riketsiaid, klamüüdiidid (trahhoomi-, lümfogranulomatoosi-, ornitoositekitajaid) jt. väikesi mikroorganisme eristab viirustest just see, et nad sisaldavad struktuuris nii RNA kui DNA.

Peale nukleiinhappe sisaldavad viirused valku, kõrgemalt organiseeritud viiruse ka lipiide, süsivesikuid ja aminosuhkruid. Mõnede viiruste väliskestl on ensüüme, mis soodustavad nende tungimist raku. Viiruse (viriooni) nukleiinhappe molekul on ümbritsetud valgumolekulidest koosnevatest kapsomeeridest.

Kuigi viiruste bioloogia on paljuski selgitatud, puuduvad käesoleva ajani efektiivsed otsese toimega viirust hävitavad kemoterapeutikumid, mis oleksid ohutud. Viirusspetsiifilise nukleiinhappe sünteesi inhibeerimine keemiliste ühenditega põhjustab ka peremeesorganismi kudede nukleiinhapete sünteesi pärssimise.

Viiruse paljunemises (viirusnakkuste tekkes) eristatakse järgmisi staadiume (joon. 14-1).

1. Viiruse (viriooni) adsorptsioon rakupinnale, mis toimub viriooni ja rakupinna retseptorite omavahelise reaktsioonina. Poliomüeliidi-, herpese- ja arboviiruste puhul on raku retseptori struktuuris lipoproteiid. Viirus on koespetsiifiline (epiteliotroopne, adenotroopne, neurotroopne jt.) ja adsorbeerub isegi ühe koe ainult teatud tüüpi rakkudele.
2. Viiruse penetratsioon raku läbi rakumembraani, tavaliselt pinotsütoosi teel. Rakk, haarates ümbritsevast keskkonnast toitained, soodustab pinotsütoosi.
3. Organisatsioonifaas. Raku sisesse tunginud virioon teeb läbi mitmesuguseid biokeemilisi muutusi. Tema nukleiinhape vabaneb valgulisest kestast kapsiidist ja vastavalt oma geneetilisele koodile lülitab raku valguainevahetuse ümber viirusspetsiifiliste nukleiinhapete ja valgumolekulide sünteesiks. Edasi



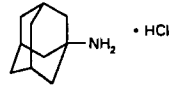
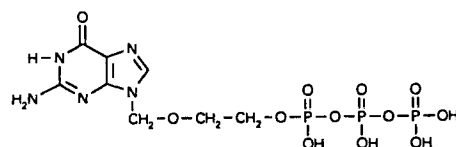
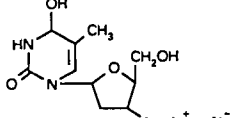
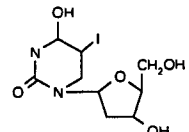
Joon 14-1. Viiruse paljunemine: 1. Adsorptsioon, 2. Penetratsioon, 3. Viriooni desintegratsioon, 4. Viiruse ensüümi nukleiinhapete süntetaasi moodustumine, 5. Viiruse struktuurivalkude süntees, 6. Nukleiinhappe ja viirusvalgu ühinemine, 7. Viiruse vabanemine.

toimub viirusspetsiifiliste nukleiinhappe, valkude, lipiidide, aminosuhkrute sünteesiks vajalike ensüümide moodustumine ja induktsioon. Eriti oluline on viirusspetsiifiliste polümeraaside e replikaaside induktsioon. Peremeesraku ainevahetus häirub ja tavaliselt rakud hukuvad.

4. Maturatsiooni- e. küpsemisfaas, mis seisneb uute virioonide rakusiseses sünteesis.
5. Liberatsiooni- e. vabanemisfaas, kus virioonid väljuvad rakust ja tungivad uutesse sama koe rakkudesse. Viiruste paljunemise tsükli kiirus sõltub suurel määral vastava koe raku tavalisest nukleiinhapete ja valgu sünteesi kiirusest. Seega on kiirete mitoosidega kudedes (limaskesta epiteel, näärmerakud) viiruste paljunemine kiire ja haiguste lõimetusperiood lühike. Neurotroopsete viirusnakkuste (marutõbi, entsefalit, poliomüeliit) lõimetusperiood on aga pikk, kuna nukleiinhapete süntees neuronites on aeglane.



## Viirusvastased ained

Nimetus	Struktuurvalem
Amantadiinvesinik- kloriid	
Atsükloviir	
Zidovudiin	
Idoksuriidiin	

Terapeutiline kasutamine. Amantadiini kasutatakse (annuses kuni 200 mg ööpäevas) gripiinfektsiooni profülaktikaks. Mõningaid tulemusi on saadud ka herpes zoster'i ravis.

## Antimetaboliidid

Atsükloviir (*Aciclovirum*), alfaatset rühma sisaldav guaniini ühend.

Farmakokineetika. Suu kaudu manustamisel imendub atsükloviir vaid 20% ulatuses. Ta tungib kudedesse hästi, eritub neerude kaudu. Poolväärtusaeg on 3 tundi.

Farmakodünaamika. Atsükloviir peab rakkudes eelnevalt fosforüüluma, seda teostab viirusomane tümidiini kinaas. Viirusest nakatunud rakkudes tekkinud ühend moodustab atsüklo-GTP, mis konkureerides füsioloogilise GTP-ga, püüab viiruse DNA polümeeri ja viiruse DNA moodustumist.

Toksilisus. Atsükloviir võib neerude kaudu eritudes neerutuubulites välja kristalliseeruda ja põhjustada neerutalitluse häireid. Ta võib tekitada ka kesknärvisüsteemi häireid, peavalu ja allergilisi nähte. Vaatamata sellele on atsükloviir seni üks paremini talutavaid viirusvastaseid ravimeid.

Terapeutiline kasutamine. Atsükloviiri kasutatakse raskekujuliste *herpes simplex* ja *herpes zoster* -infektsioonide ravis. *Herpes Simplex*'i korral on terapeutiline kontsentratsioon kuni 0,5 µg/ml, *herpes zoster*'i korral 0,8.. 1,2 µg/ml. Teda manustatakse parenteraalselt 5...10 mg/kg iga 8 tunni tagant, harvem suu kaudu 6 korda päevas (20 mg/kg) või lokaalselt Viirustel kujuneb kiiresti atsükloviirresistentsus, seetõttu ei ole kergemate viirusnakkuste korral tema kasutamine otstarbekas

Zidovudiin (*Zidovudinum* s. *Azidothymidinum*), tümidüini derivaat

Farmakokineetika. Zidovudiini biosaadavus suu kaudu on 70%. Tungib hästi kudedesse ja ka seljaajuvedelikku Maksas glükuroniseerub ja eritub neerude kaudu. Poolväärtusaeg on ligi 1 tund.

Farmakodünaamika. Zidovudiin toimib vaid RNA (retro) viirustesse, mille tähtsaim esindaja on inimese immuunpuudulikkuse viirus HIV. Rakkudes moodustub zidovudiin-5'-trifosfaat, mis asub kujunevas DNA ahelas tümidüini asemele ja tänu asidorühmale lõpetab ahela edasise pikendamise. Tulemusena pidurdub reversiivse transkriptaasi funktsioon ja DNA transkriptsioon retroviiruse RNA-st. HIV reversiivse transkriptaasi suhtes on zidovudiin ligi 100 korda afiinssem kui imetajarakkude DNA polümeraaside suhtes, see seletab ka ta toime valikulisuse. Pidurdub HIV-viiruste paljunemine, haigussümptomid võivad taandareneda ja AIDS-i haigete elulemus mõnevõrra suureneda. Siiski täht tervenemist ei saabu, aeglustub vaid haiguse kulg. On kirjeldatud HIV resistentsuse teket. Kasutatakse ka kombinatsioonis atsükloviiriga, kuigi olulist efektiivsuse suurenemist pole märgata

Toksilisus. Kergematest kõrvalnähtudest tekitab zidovudiin peavalu, oksendamist, lihasvalusid ja unehäireid. Ohtlik on luuüdi pärssimine, mis võib põhjustada kuni 25%-l haigetest aneemiat, ka üldine leukopeenia.

Terapeutiline kasutamine. Zidovudiini kasutatakse HIV-infektsiooni manifesteerunud vormide – AIDS-i ja ARC-i (*AIDS-related complex*) – ravis Ravitakse küllalt suurte annustega 250 mg iga 4...6 tunni tagant kuni 15 mg/kg päevas

Vidarabiin (*Vidarabinum*), gantsükloviir (*Ganciclovirum*) on puriinaluste analoogid. Süsteemsel kasutamisel pärssivad antimetabolitidena viiruse DNA polümeraasi ja DNA sünteesi. Toimivad tsütostaatilisel ka makroorganismi rakkudes, seetõttu kasutatakse neid vaid eluohtlike herpeetiliste infektsioonide raviks.

Idoksuridiin (*Idoxuridinum*), jodeeritud tümidüini derivaat. Idoksuridiin takistab DNA sünteesi, olles pürimidiinaluste antimetabolit. Süsteemsel kasutamisel toimib tsütostaatilisel ja mutageenselt, seetõttu võib teda kasutada vaid lokaalselt.

Idoksuridiini kasutatakse silma herpeetiliste nakkuste paikseks raviks

## Interferoonid

Interferoonid on rakkudes moodustuvad glükoproteiinid molekulmassiga ligi 30 000. Eristatakse kolme peamist interferoonide tüüpi.  $\alpha$ -,  $\beta$ - ja  $\gamma$ -interferoon.

**$\alpha$ -interferoon (*INF $\alpha$* )** moodustub lümfaatilise süsteemi rakkudes. On teada üle 15 seda tüüpi interferooni.

**$\beta$ -interferoon (*INF $\beta$* )** moodustub fibroblastides ja epiteelirakkudes. Mõlemat tüüpi interferooni produktsiooni rakkudes indutseerib viirusnakkus, vähemal määral mikroob- või seennakkus.

**$\gamma$ -interferoon (*INF $\gamma$* )**, immuuninterferoon, moodustub lümfotsüütides antigeeni toimel vallandunud interleukiin-2 toimel.

Interferoonid on ligispetsiifilised. inimesel toimib vaid inimese rakkudes produtseeritud interferoon. Interferoonid toimivad viirusevastaselt, rakkude proliferatsiooni takistavalt ja immuunmoduleerivalt. Nad pidurdavad paljude viiruste paljunemist, kuigi erineval määral. See toime on kaudne ja põhineb viirusvalgu sünteesi blokeerivate rakuensüümide aktivatsioonis.

Interferooni produktsioon rakus algab viirusest vabanenud nukleiinhappe toimel ligi üks tund pärast viiruse sissetungi. Interferoon toimib veel infitseerimata naaberrakkudes. Seal ta, toimides retseptoritesse, stimuleerib spetsiifilise valgu (*TIP translation inhibitory protein*) sünteesi, mis pärsib viirusvalgu sünteesiks vajaliku m-RNA translatsiooni. Seetõttu ei saa viirus nendes rakkudes paljuneda. Viiruse poolt juba infitseeritud rakkudes interferoon ei toimi.

Praegu praktikas kasutusel olev interferoon on isoleeritud inimese leukotsüütidest ja leiab kasutamist gripi ja respiratoorsete viirusnakkuste profülaktikas ja ravis. Interferoonilahust manustatakse nina limaskestast kaudu. Seedetraktis ta lammutub ega imendu. Parenteraalselt põhjustab ta palju kõrvaltoimeid, peamiseks põhjuseks olemasoleva preparaadi ebapiisav puhtus. Sünteetilist interferooni praegu ei toodeta.

Praegu tegeldakse intensiivselt interferooni produktsiooni induktorite otsinguga. Praktikasse oli juurutatud tiloroon, preparaat polüdaan (polüadenüüluridüülhape), mille lokaalne või süsteemne manustamine soodustab interferoonide väljatöötamist kudede poolt. Tilorooni kasutamine lõpetati toksilisuse tõttu.

Sellega praktiliselt piirdubki viirusinfektsioonide spetsiifiline kemoterapia. Põhiliseks on seni jäänud immuunprofülaktika ja immuunterapia.

## 15. USSNUGILISEVASTASED AINED

Ussnugilised e helmindid on looduses laialt levinud parasiidid, kes võivad parasiiteerida taimede, kalade, lindude ja imetajate organismis

Ülemaailmse statistika andmetel põeb ligi 1/3 maakera elanikkonnast mõnda nugiussidest põhjustatud nakkust – helmintoosi, eriti massiliselt on helmintoose troopilistes maades

Inimese helmintoose võib põhjustada üle 150 ligi nugiusse.

Ussnugilised kuuluvad kolme helmintide hõimkonda: lameussid (imi- ja paelusside klass), ümarloomad (ümarusside ja kidakärsete klass) ja rõngasussid (kaanide klass)

Tähtsamad meie oludes inimese sooles parasiiteerivad lameussid on laiuss (*Diphyllobothrium latum*), nookpaeluss (*Taenia solium*), nudipaeluss (*Taeniarhynchus saginatus*) ja kääbuspaeluss (*Hymenolepis nana*), ümarussidest solge (*Ascaris lumbricoides*), naaskelsaba (*Enterobius vermicularis*), piuglane (*Trichocephalus trichiurus*), ankulostoom (*Ankylostoma duodenale*) jt. Väljaspool seedetrakti kudedes parasiiteerivatest ümarussidest on peamiselt troopilistes maades levinud filaaria (*Wuchereria bancrofti*).

Imiussidest on olulisemad maksakakssuulane (*Fasciola hepatica*), kassi kakssuulane (*Opisthorchis felineus*), hiina kakssuulane (*Clonorchis sinensis*), skistosoom (*Schistosoma mansoni*) jt.

Helmindid kahjustavad organismi mitmel viisil. Nad sensibiliseerivad haiget ja kutsuvad esile allergilisi reaktsioone. Parasiitide ainevahetusproduktid toimivad toksiliselt kesknärvisüsteemi, maksa ja teistesse elundisüsteemidesse. Parasiit võib tekitada kudede mehhaanilist kahjustust: paelussid vigastada sooleseina nookude või iminappadega, askarüdid põhjustada soole topistuse või perforatsioon, ankulostoomid, kahjustades soole seina, võivad põhjustada kroonilist verejooksu. Laiuss oma elutegevusega põhjustab endogeenset vitamiin B<sub>12</sub> defitsiiti ja aneemiat. Retseptorite ärritus helmindi poolt vallandab sageli vistserovistseraal-seid reflekse teistes elundites jne.

Anthelmintikumid e. ussnugilisevastased ained peavad toimima valikuliselt parasiitidesse, mõjustamata peremeesorganismi. Helmindi organismis on põhiliselt kaks farmakonide suhtes valikuliselt tundlikku mehhanismi: energiat genereerivad metaboolsed reaktsioonid ja parasiidi motoorne aktiivsus.

Seega on tähtsamad anthelmintilise toime mehhanismid:

- glükoluüsi aktivatsioon ja tsitraaditsükli blokaad suksinaadi dehüdrogenaasi tasemel, mille tagajärjel suureneb laktaadi sisaldus parasiidis (niklosamiid, levamisool);

- glükoosi utiliseerimise blokaad järgneva mootorika halvatusesega ümarussidel (ditiasaniin);
- fosfofruktokinaasi valikuline inhibeerimine ümarussidel (antimoni ühendid);
- neuromuskulaarse ülekande blokaad (piperasiin, püranteel);
- polüsahharüüdide sünteesi vähendamine parasiidi kesta ning sellega kesta resistentsuse nõrgendamine soole proteolüütiliste ensüümide suhtes (ditiasaniin, pürviin, niklosamiid)

Soolesiseste parasiitide vastu võib kasutada ka ussidesse mittevalikuliselt toimivaid aineid. Kui nende ainete imendumine seedetraktist on takistatud, on võimalik luua sooles küllaldasi vermitsiidseid kontraktsioone (sõnajalajuure toimeained, heptüülresortsiin jt.).

Anthelmintikumide jaotatakse vastavalt helmintoosile soolesiseste usside vastasteks ja sooleväliste usside vastasteks aineteks. Esimene grupp jaguneb lameussidesse ja ümarussidesse toimivateks anthelmintikumideks.

## 15.1. Soolesiseste usside vastased ained

### 15.1.1. Lameussidesse toimivad ained

Niklosamiid e. fenasaal (*Niclosamidum s. Phenasalum*).

Aminoakrihhiin (*Aminoacrichinum*), mepakriin (*Mepacrinum*) on akridiini derivaadid (tabel 15-1)


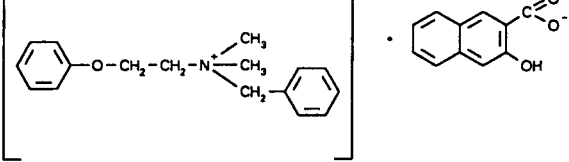
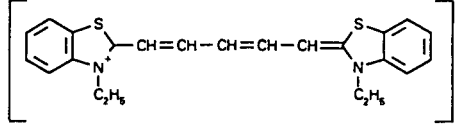
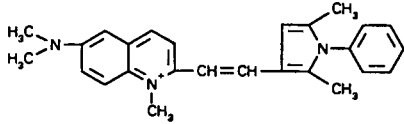
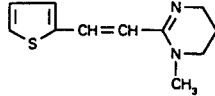
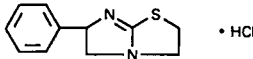
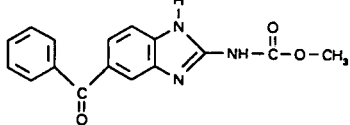
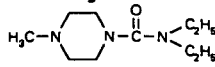
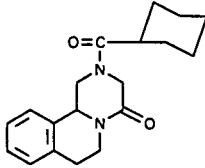
Sõnajalajuure paksekstrakt (*Extractum Filicis maris spissum*) on sõnajala (*Dryopteris filix mas L., Schott*) juurikatest valmistatud eeterlik paksekstrakt. Sisaldab kolmest butüülfilitsiinhappesest koosnevat kompleksi fiilikshapet ja neljast - filmarooni. Need toimivad kompleksid ei ole püsivad, vaid preparaadi säilitamisel lagunevad toimetuteks komponentideks.

Farmakokineetika. Suu kaudu manustamisel niklosamiid ei imendu ning annab seedetraktis kõrge kontsentratsiooni.

Tabel 15-1

### Nugisussivastased ained

Nimetus	Struktuurivalem
Niklosamiid	
Aminoakrihhiin	

Nimetus	Struktuurivalem
Piperasiin	
Befeen- hüdrosünaftaat	
Ditiasaniin	
Pürviin	
Püranteel	
Levamisool (tetramisool)	
Mebendasool	
Dietüülkarbamasiin	
Prasikvanteel	

Akridiini derivaadid imenduvad seedetraktist hästi, andes veres kõrge ja püsiva kontsentratsiooni. Preparaadid elimineeruvad aeglaselt neerude kaudu ning on pärast manustamist sedastatavad organismis veel mitme (10...12) nädala vältel. Mepakriin läbib ka hematoentsefaal- ja platsentaarbarjääri ning esineb loote kudedes peaaegu samades kontsentratsioonides kui ema vereski.

Sõnajala toimeained imenduvad seedetraktist halvasti ning terapeutilise annuse kasutamisel resorptiivset toimet ei anna. Suuremate annuste korral või preparaadi pikemaajalisel vubimisel sooles võivad nad süski imenduda. Imendunud toimeained lammutatakse maksas. Biotransformatsioon toimub aeglaselt mitme nädala vältel. Metaboliidid erituvad neerude kaudu.

**Farmakodünaamika.** Niklosamiid inhibeerib lameussi organismis anorgaanilise fosfaadi anaeroobse sidumise ATP-ks. Soolesisesed lameussid saavad energiat peamiselt süsivesikute anaeroobse metabolismi käigus, seetõttu on nad väga tundlikud nende protsesside häire suhtes. Niklosamiidi toimel parasiit hävib ning allub seedetrakti proteolüütilistele ensüümidele. Parasiitide segmentidest vabanevad munad säilitavad aga eluvõime. Nookpaelussi munadest võivad inimeses areneda vastsed – onkosfäärid, mis tungivad verre ja kudedesse, sageli silma või aju, põhjustades eluohtlikku tsüstitserkoosi. Teiste paelusside munadest inimese organismis vastseid ei teki.

Akridiini derivaadid toimivad peale malaaria plasmooodiumi erutrotsitaarsete vormide ka sooles parasitseerivatesse lameussidesse. Nad seostuvad DNA-ga ja inhibeerivad valgusünteesi rakkudes. Võrreldes niklosamiidiga on akridiini derivaadid vähema efektiivsusega ja suurema toksilisusega. Sarnaselt niklosamiidiga võivad nad nookpaelussi invasiooni korral põhjustada tsüstitserkoosi. Sõnajalajuure toimeained halvavad parasiidi iminappade silelihast, mistõttu uss kaotab võime fikseeruda sooleseina külge ja väljutatakse soole peristaltika abil. Toime möödub.

**Toksilisus.** Niklosamiid seedetraktist praktiliselt ei imendu, seetõttu on ta toksilisus väike. Üksikjuhtudel ärritab seedetrakti ja põhjustab oksendamist.

Akridiini derivaadid võivad põhjustada seedetrakti ärritusnähte, iiveldust ja oksendamist. Ladestumise tõttu nahasse annavad nahale ja limaskestadele kollaka varjundi. Raskemad kõrvalnähud on peavalud, uimasus, harvem toksilised psühhoosid, aneemia ning üksikjuhtudel ekfoliativne dermatiit. Seetõttu on akridiini derivaadid vastunäidustatud psühhoosi põdenutel, psoriaasigaigetel, maksapatoloogia ja raseduse korral.

Lameussivastastest preparaatidest kõige toksilisemad on sõnajalajuure toimeained, kuid neid praegu praktiliselt ei kasutata.

**Terapeutiline kasutamine.** Niklosamiidi kasutatakse kas iseseisvalt või koos sõnajalajuure preparaatidega või aminoakrihiiniga difullobotriooosi, teniarühnoosi ja hümenolepidoosi korral. Nookpaelussi invasiooni korral on niklosamiid tsüstitserkoosi tekke ohu tõttu vastunäidustatud. Niklosamiidi manustatakse tavaliselt ühekordselt öhtul (2 g korraga), harvem seitsmepäevaste kuuridena. Kuivõrd niklosamiid surmab parasiidid ja ise ei imendu, ei ole vaja tarvitada

Lameussidesse toimivate ainete kasutamisinäidustused

Helmintoos	Niklosamiid	Aminoakrihhiin	Sõnajala preparaadid
Difüllobotrioos ( <i>Diphyllobothrium latum</i> )	+	+	+
Tenioos ( <i>Taenia solium</i> )	-	-	+
Teniarünhoos ( <i>Taeniarhynchus saginatus</i> )	+	+	+
Humenolepidoos ( <i>Hymenolepis nana</i> )	+	+	+

lahtistit. Manustamisel koos sõnajalajuure preparaatidega või akridiini derivaatidega on aga lahtisti kasutamine hädavajalik

Akridiini derivaate kasutatakse difüllobotrioosi, teniarünhoosi ja hümenolepidoosi raviks tavaliselt kombineeritult niklosamidiga. Preparaati manustatakse üks kord päevas hommikul (0,3–0,4 g). Eelneval õhtul ja tingimata pärast akridiini derivaatide manustamist ordineeritakse lahtistit. Ravikuur kestab tavaliselt kolm päeva ning kuuri korratakse 3–4 korda kuuepäevaste vaheaegadega. Peale ussnugiliste väljutamise on akridiini derivaadid kasutusel ka malaaria, trihhomoniasis jt. algloomadest põhjustatud nakkuste raviks

### 15.1.2. Ümarussidesse toimivad ained

Piperasiin (*Piperazinum*), piperasiinadipinaat (*Piperazini adipinas*) Befeen e. naftamoon (*Bephenii hydronaphthoas*), ditiasaniin (*Dithiazaninum*), pürviinpamoaat (*Pyrvini pamoas*) on kvaternaarse ammoniumi ühendid. Kaks viimast on tsüanuurvärvid.

Püranteel (*Pyrantelum*) on tetrahüdropirimidiini derivaat

Levamisool (*Levamisolum*) on imidasotiasooli derivaat, ratseemiline segu on tuntud tetramisooli nime all.

Mebendasool (*Mebendazolum*), bensimidiasooli derivaat (tabel 15-1).

**Farmakokineetika.** Piperasiin imendub seedetraktist. Osa imendunud piperasiinist lammutub maksas, ülejäänud eritub muutumatult neerude kaudu. Kvaternaarseid lämmastikke sisaldavad ühendid – befeen, ditiasaniin, pürviin – terapeutilistes annustes seedetraktist olulisel määral ei imendu. Ditiasaniin värvib roojamassi siniseks, pürviin punaseks. Uriini värvumine viitab preparaadi imendumisele seedetraktist. Püranteel imendub mõningal määral seedetraktist ning metaboliseerub maksas. Üle poole manustatud kogusest eritub muutumatul kujul roojaga. Levamisool imendub suu kaudu manustamisel hästi

Farmakodünaamika. Piperasiin ja selle soolad toimivad valikuliselt, halvates ümarusside silelihast. Toime mehhanism ei ole päris selge, kuid toimet seostatakse neuromuskulaarse ulekande blokaadiga. Eriti piperasiintundlikud on askariidid ja naaskelsabad. Piperasiin aktiveerib ühtlasi soolemotoorikat, toimides kerge lahtistina. Seetõttu väljuvad halvatud parasiidid soolest sooleperistaltika tagajärjel ning pole vaja manustada täiendavat lahtistit. Kuigi piperasiin imendub seedetraktist, ei avalda ta makroorganismile märgatavaid kõrvaltoimeid.

Befeen kutsub esile ümarusside silelihase kontraktsiooni järgneva halvatusesga. Parasiidid kaotavad sellega fikseerimisvõime sooles ja viiakse fekaalmassidega välja.

Tsüaniinvärvained ditiasaniin ja pürviin inhibeerivad valikuliselt hapniku omastamist parasüdi organismis, mõjustamata makroorganismi ainevahetust. Peale selle takistavad need värvid glükoosi transporti parasüdi rakkudesse ega võimalda ussil kasutada eksogeenseid süsivesikuid. Süsivesikuarude lõppemisel ussi organismis parasit hukkub ja viiakse soolest välja. Värvainete suhtes on eriti tundlikud naaskelsabad ja stronguloidid ning nende väljutamiseks piisab ühekordsest preparaadi annusest.

Püranteel inhibeerib parasüdi organismis neuromuskulaarset ulekannet ja tekitab parasüdil spastilist halvatusi. Halvatus parasüdi väljutab soolest makroorganismi loomulik peristaltika. Halvava toime mehhanismi poolest erineb püranteel piperasiinist. Püranteel tekitab isoleeritud lihaspreparaadil depolarisatsiooni, piperasiin hüperpolarisatsiooni. Katsetingimustes on need preparaadid teineteise antagonistideks. Kõige püranteelitundlikumad on naaskelsabad, askariidid ja ankülostoomid.

Levamisool on väga aktiivne askaridoosivastane preparaat, teistesse ümarussidesse toimib nõrgemini. Levamisool blokeerib parasüdi suksinaadi dehidrogenaasi ja parasüdi bioenergeetilisi protsesse. Pärast esialgset halvatusi parasit hukkub. Levamisoolil on ka resorptiivne toime makroorganismisse, mõjustades immunoloogilist reaktiivsust (vt 9.1.1). Mebendasool pärsib parasüdil glükoosi omastamist.

Toksilisus. Piperasiini terapeutiline laus on suur. Suuremates annustes võib ta põhjustada düspeptilisi nähte: iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, samuti peavalu, valusid kõhu piirkonnas. Epilepsiahagetel võib aga piperasiin soodustada krampihogude teket.

Befeeni toksilisus on minimaalne. Väikelastel võib ta põhjustada düspeptilisi nähte. Tsüaniinvärvained on halva imendumise tõttu üldiselt hästi talutavad, kuid ditiasiin võib imendumise korral kahjustada neerusid. Samuti võivad esineda düspeptilised nähud, uimasus. Mao ja sooletrakti ärritusel, samuti neerude ja maksa patoloogia korral on tsüaniinvärvid vastunäidustatud. Püranteelil, levamisoolil ja mebendasoolil märkimisväärseid kõrvalnähte peale düspeptiliste kaebuste kirjeldatud ei ole.

Terapeutiline kasutamine. Ümarussivastaste ainete toimespekter on toodud tabelis 15-3. Piperasiini peamiseks näidustuseks on askaridoos. Piperasiini

Ümarussidese toimivate ainete kasutamisaändustused

Helmintsoos	Piperasiin	Befeen	Ditiasaniin	Purviin-pamoaat	Püranteel	Levamisool	Mebenda-sool
Askaridoos ( <i>Ascaris lumbricoides</i> )	+	+	-	-	+	+	+
Enterobioos ( <i>Enterobius vermicularis</i> )	+	+	-	+	+	+	+
Triihotsefalooos ( <i>Trichouris trichiura</i> )	-	+	+	-	-	-	+
Ankuloostomidoos ( <i>Ankylostoma duodenale</i> )	-	+	-	-	+	+	+
Stronguloidoos ( <i>Strongyloides stercoralis</i> )	-	-	+	+	-	+	+

kasutamine kaks korda päevas 1,5.. 2 g korraga kahe päeva vältel annab terapeutilist efekti 90%-l juhtudest Enterobioosi korral on vaja kestvamaid (7 päeva) kuure, oma efektiivsuse poolest enterobioosi korral jääb piperasiin purviin-pamoaadist maha.

Befeeni toimespekter on kõige laiem. Ta on valikpreparaadiks ankülostomidoosi ravis, on efektiivne ka askaridoosi, trihhotsefaloosi jt ümarussinvasioonide korral Befeeni (kuni 5 g korraga) manustatakse tavaliselt ühe päeva vältel. Vajadus taiendava lahtisti järele puudub

Ditiasiin on efektiivne trihhotsefaloosi ja strongüloidoosi korral, teda kasutatakse kuuridena suurenevates annustes 0,1 0,6 g 5 10 päeva vältel Suhteliselt suurema toksilisuse tõttu võib ditiasianiini kasutada ainult statsionaaris. Uriini värvumine siniseks viitab preparaadi imendumisele ja nõuab ditiasianiini manustamise katkestamist.

Pürviin toimib eriti efektiivselt enterobioosi korral ning annab hea terapeutilise efekti (90 ..100%) juba ühekordsel (5 mg/kg) manustamisel Vajadusel korraldatakse manustamist kahe nädala moodudes, strongüloidoosi puhul tuleb pürviini kasutada 7 päeva vältel Teiste ümarussnakkuste korral (askaridoos, trihhotsefaloos) on pürviin vaheefektiivne

Puranteeli toimespekter on laiem, ta toimib enterobioosi korral ligi 95%-l haigetest juba ühekordse annuse (10 mg/kg) kasutamisel Askaridoosi korral on ühekordse annuse efektiivsus 85. .100%. Ligilähedaselt sama efektiivne on ta ankülostomidoosi korral (90%). Puranteeli eeliseks on ka ta kõrvaltoimete vähesus.

Levamisooli ja tetramisooli kasutatakse ainult askaridoosi ravis. Sel puhul annab ühekordne 150 mg manustamine sama efektiivsuse kui kahepäevane piperasiinikuur. Levamisooli rakendatakse ka ankülostomidoosi, enterobioosi ja strongüloidoosi korral

Mebendasool on eriti efektiivne enterobioosi korral, siis kasutatakse seda 0,1 g ühekordse annusena, trihhotsefaloosi ja segainvasiooni korral manustatakse 2...3 päeva järjest.

## 15.2. Sooleväliste usside vastased ained

Dietüülkarbamasiin e ditrasiin (*Diaethylcarbamazinum s. Ditrazinum*). Prasikvanteel (*Praziquantelum*). Ivermektiin (*Ivermectinum*), makrotsükiline laktoon

Farmakokineetika. Dietüülkarbamasiin imendub seedetraktist kuresti, andes maksimaalse kontsentratsiooni veres 3...4 tunni pärast. Preparaat jaotub kudede vahel uhtlaselt. Suurem osa ravimist eritub uriiniga 48 tunni jooksul muutumatul kujul või metaboliitidena. Prasikvanteel imendub suu kaudu manustamisel ja tungib hästi kudedesse, ka närvisüsteemi. Ta metaboliseerub maksas ja eritub metaboliitidena neerude kaudu. Poolväärtusaeg on 1. .1,5 tundi. Ivermektiin imendub samuti hästi, tungib kudedesse, kuid ei läbi hematoentsefaalbarjääri.

**Farmakodünaamika.** Dietüülkarbamaasiin on valikpreparaadiks filarioosi ravis. Ta surmab täiskasvanud parasiidid. Juba mõni minut pärast ravimi veeni süstimist kaovad verest mikrofilaariad, hukkunud parasiidid satuvad retikuloendoteliaalsüsteemi, kus nad fagotsüteeritakse makrofaagide poolt. *Onchocerca volvulus*'e nakkuse korral on dietüülkarbamaasiin vähem efektiivne. Ta toimemehhanism ei ole selge. Prasikvanteel toimib lameussides sooles ja tsüstitserkoosi korral kudedes, samuti toimib ta teistesse soolevälistesse parasitidesse, eriti *Schistosoma*'sse. Ta põhjustab parasiidi lihastes motoorse lõpp-plaadikese püsiva depolarisatsiooni ja sellega kutsub esile ussi lihaskonna spastilise halvatuses. Suuremates annustes surmab usse. Ivermektiin toimib ainult umarussidesse, soodustades GABA vabanemist perifeerses närvisüsteemis ja sellega halvates ussi lihaskonda. Lame- ja imiussidel GABA närviimpulsi ulekandes ei osale.

**Toksilisus.** Dietüülkarbamaasiin on terapeutilistes annustes suhteliselt hästi talutav, kuid võib põhjustada üveldust, oksendamist, peavalu, nõrkustunnet. Suhteliselt sagedased on hävinud filariatest põhjustatud allergilised (Herxheimeri tüüpi) reaktsioonid, mis võivad olla kullaltki raskekujulised. Nende reaktsioonide raskus sõltub parasiidist (kõige raskekujulisemad võivad olla nad *Onchocerca volvulus*'e, kõige nõrgemad *Wuchereria bancrofti* nakkuse korral) ja mikrofilariate hulgast veres. Ilmnevad hüperpureksia, peavalu, tahhükardia, kõha, hingeldus, üveldus, oksendamine, lugesevalud, lööbed, lumfisõlmede turse, leukotsütoos, eosinofiilia. Nähud võivad kesta 3–7 päeva ning nõuavad annuse vähendamist või kuuri katkestamist.

Prasikvanteel ja ivermektiin on üldiselt hästi talutavad, võivad tekkida peavalud, unisus, seedetrakti häired, allergilised reaktsioonid.

Tabel 15-4

### Sooleväliste nugiussivastaste ainete kasutamisinäidustused

Helmintoos	Dietüülkarbamaasiin	Prasikvanteel	Ivermektiin
Filarioos ( <i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Onchocerca volvulus</i> jt.)	+		+
Skistosomatoos ( <i>Schistosoma mansoni</i> jt.)		+	
Fastsiooloos ( <i>Fasciola hepatica</i> )		+	
Tsüstitserkoos ( <i>Taenia solium</i> )		+	
Klonorhioos ( <i>Clonorchis sinensis</i> )		+	
Paragonimoos ( <i>Paragonimus westermani</i> )		+	

Terapeutiline kasutamine. Preparaatide toimespekter on toodud tabelis 15-4. Dietüülkarbamaasiini kasutatakse filarioosi ravis seepidiselt 10-päevase kuurina annuses 1 mg/kg kolm korda päevas. Olenevalt vajadusest korratakse kuuri 3...5 korda 10...12-päevaste vaheaegadega.

Prasikvanteeli kasutatakse soolesiseste lameusside väljutamiseks annuses 10..15 mg/kg ühekordselt. Tsüstitserkoosi, skistosomatoosi jt. sooleväliste ussnakkuste ravis kasutatakse suuremaid annuseid: 40...60 mg/kg olenevalt parasiidist kas ühekordselt või mõne nädala vältel.

Ivermektiini kasutatakse filarioosi, eriti *Onchocerca volvulus*'e nakkuse ravis annuses 0,15 mg/kg ühekordselt. Ravi korratakse aastaste vaheaegadega.

## 16. DESINFITSEERIVAD JA ANTISEPTILISED AINED

Desinfitseerivaid aineid kasutatakse patogeensete mikroorganismide hävitamiseks ruumides, instrumentidel või ka nahapinnal. Toimemehhanismilt on nad enamasti bakteritsiidse toimega. Antiseptilisi aineid kasutatakse nahapinnal, haavades, kehaõontes, jm. seedekulglas olevate mikroorganismide hävitamiseks. Toimemehhanismilt on nad kas bakteritsiidsed või bakteriostaatilised ained. Teravat piiri nende kahe ainegrupi vahel ei ole ja valkulisema toimega desinfitseerivaid aineid rakendatakse sageli ka antiseptikumidena.

Bakteritsiidse toime mehhanismid võivad olla mitmesugused.

- Membraanivalkude denatureerimine desamiinimise või aminorühmade muutmiseks kloramiinirühmadeks (kloramiinid, halogeenid), aluseliste rühmadega reageerimisega (formaldehüüd, orgaanilised happed, fenoolid), oksüdeerimisega (hapnik, osoon, vesinikperoksiid, kaaliumpermanganaat), dehüdreerimisega (alkoholid), SH-rühmadega reageerimisega (raskmetallid)
- Mikroobiraku membraani läbilaskvuse suurendamine, sellele järgneva ensüümide või substraatide väljavooluga rakust (detergendid).
- „Oligodunaamiline toime“ spetsiifilise adsorbeerumisega rakumembraanile (Ag, Cu jt.).
- Reageerimine mikroobiraku hapude nukleotiididega (akridiinvärvained).

Desinfitseerivatele ja antiseptilistele ainetele esitatakse praktikas hulk nõudeid, neist tähtsamad.

- täielik ohutus inimesele, loomale või taimedele, ärritava ja söövitava toime puudumine nahasse ja limaskestadesse, toime puudumine töödeldavasse materjali: metall, riie, kummi jne.;
- lai, kõiki patogeenseid mikroorganisme hõlmav toimespekter, efektiivsus võimalikult väikeste kontsentratsioonide ja lühikese aja jooksul;
- toime stabiilsus olenemata orgaaniliste või teiste ainete manulusest, temperatuurist jt. faktoritest;
- sügav toime, tungimine pragudesse, õntesse;
- lihtne kasutatavus, odavus, hea säilivus.

Desinfitseerivaid ja antiseptilisi aineid võib klassifitseerida nende keemilise struktuuri alusel: fenoolid, kloori äraandvad ained, pindaktiivsed ained, alkoholid ja aldehüüdid, hapendajad, happed ja alused, tõrvad, joodi preparaadid, metallisoolad, värvained, nitrofuraani derivaadid, hüdroksükinoliini derivaadid jt. Neist esimestel on ülekaalus bakteritsiidne toime ja neid kasutatakse eeskätt

desinfitseerimiseks Viimastel, alates hapendajatest, ilmneb bakteriostaatiline toime, mis domineerib värvainetel, nitrofuraani ja hüdroksüküinooli derivaatidel, ja neid kasutatakse peamiselt antiseptikumidena Nitrofuraani ja hüdroksüküinooli derivaate kasutatakse ka seepidisel soole või kuseteede antiseptikumidena (vt 11 2.3; 11 2 4)

## 16.1. Fenoolid

Fenooli e. karboolhappe võttis kasutusele Joseph Lister 1867 a Sellega algas kirurgias antiseptika ajastu. Praegusel ajal kasutatakse fenooli suhteliselt nõrga bakteritsiidse toime ja väljendunud kõrvaltoimete tõttu harva.

Peale fenooli (hüdroksübenseeni) on kasutusel fenooli derivaadid metüül-fenoolid (kresoolid), tümool, dihüdroksübenseenid (resortsiin, hüdroknoon ja purokatehiin) ja teised.

Fenool (*Phenolum purum*), värvitud, omapärase lõhnaga kristallid Lahustub vees halvasti (6...7%), lahustub hästi orgaanilistes solventides Vesi lahustub fenoolis vahekorras 1.10, veeldades viimast (*Phenolum liquefactum*).

Trikresool (*Tricresolum*) orto-, meta- ja parametüülfenooli segu, värvuseta või kollakas iseloomuliku lõhnaga vedelik, mis säilitamisel tumeneb, lahustub etanoolis ja eetris hästi, vees halvasti (kuni 2,5%)

Lüsool (*Lysolum*), kresooli (50%) ja kaaliumseebi vesilahus. Kollakas, iseloomuliku lõhnaga vahutav vedelik.

Tümool (*Tymolum*) e. isopropüülkresool, vees halvasti lahustuvad iseloomuliku lõhnaga kristallid.

Resortsiin (*Resorcinum*), valge või kollakas kristalliline pulber nõrga iseloomuliku lõhnaga Lahustub hästi vees ja etanoolis (1:1), ka õlides ja glütseriinis. Valguse ja õhu toimel värvub roosakaks.

Farmakokineetika Fenool imendub hästi läbi naha ja limaskestade, mistõttu võib kergesti anda resorptiivse toime. Fenoolid esterdatakse organismis väävelhappetega, vähemal määral glükuroonhappetega ja erituvad neerude kaudu. Väike osa fenoolidest oksüdeerub süsihappetegaasiks ja veeks.

Farmakodünaamika Fenooli bakteritsiidne toime avaldub kontsentratsioonis üle 0,4%. 0,5...1% fenooli vesilahuses hävivad stafülokokid, kolibakter, tüüfuse- ja difteeriategitaja juba 1...2 minuti jooksul Fenool toimib peamiselt mikroobide vegetatiivsetesse vormidesse ja seentesse. Eostesse toimib nõrgemini. Fenooli bakteritsiidset toimet seostatakse tema pindaktiivsuse ja lipiidlahustuvusega. Ta tungib kergesti substraati, adsorbeerub mikroobiraku pinnale ja lahustudes membraani lipiidides, tungib raku sisemusse. Oletatakse, et fenooli hüdroksüülrühmad seovad valkude leelisesi rühmi, denatureerides valgud. Fenooli bakteritsiidset toimet seletatakse ka kinoidsete oksüdatsiooniproduktide tekkega rakus, mis toimivad ensüümimürkidenä.

Elektrolüütide (NaCl) lisand tugevdab fenooli bakteritsiidset toimet, lipiidid ja orgaanilised lahustid aga nõrgendavad seda. Orgaanilise substraadi, valgu, vere,

mäda jms. lisand praktiliselt ei vähenda fenooli toimivust.

Bakteritsiidsetes kontsentratsioonides toimib fenool nahal ja limaskestadel keratoluütiliselt, kestvamal toimimisel või suuremates kontsentratsioonides aga nekrotiseerivalt. Fenooli 1% lahusel on ka pakselt tuimastav toime, mistõttu nekroosi teke ei ole valulik.

Fenooli derivaatide toime sarnaneb fenooli omaga. Kresoolide bakteritsiidne toime on 2,5...3 korda tugevam fenooli omast. Tümooli bakteritsiidne toime on veelgi tugevam ja ületab fenooli oma ligi 30 korda. Toksilisus on fenooli omast väiksem. Resortsüni bakteritsiidne toime on fenooli toimest nõrgem, samuti on väiksem ta toksilisus. Väiksemates kontsentratsioonides toimib keratoplastiliselt, suuremates ärritavalt ja keratoluütiliselt.

Toksilisus. Fenool on küllaltki toksiline. Peale lokaalse kahjustava toime toimib fenool ka resorptiivselt. Resorptiivne toime avaldub peamiselt kesknärvisüsteemi kahjustuses: erutuses, deliiriumis, teadvuse kaotuses, vereringe puudulikkuses ja hingamiskeskuse halvatuses. Kui inimene elab üle akuutse mürgistuse, ilmneb neerukahjustus hematuuria, albuminuuria. Inimesel peetakse imendumise korral toksiliseks annuseid 0,02.. 0,2 g/kg, surmavaks 0,15–0,5 g/kg.

Ligilähedaselt sama toksilised on kresoolid, resortsiin ja tümool on suhteliselt vähem toksilised.

Terapeutiline kasutamine. Fenooli ja trikresooli vesilahuseid (3–5%) rakendatakse instrumentide, anumate, haige eritiste – röga ja mäda desinfitseerimiseks. Trikresooli lisatakse mõnikord steriliseerimist mittetaluvatele süstelahustele nende konserveerimiseks (0,25–0,3%). Kresooli seebilahus lüsool on kasutusel peamiselt nahapinna (1%) ja esemete (5%) desinfitseerimiseks, rakendatakse dermatoloogias keratoluütilise ja keratoplastilise ainaena.

Trikresooli ja tümooli kasutatakse ka stomatoloogias hambaõõne desinfitseerimiseks.

## 16.2. Kloori vabastavad ained

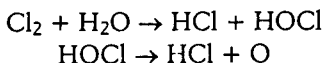
Bakteritsiidset toimet avaldavad ainult ühendid, mis vabastavad molekulaarse kloori. Kloriididel see toime puudub.

Kloorigaas (*Chlorum*), värvusetu, lämmatava ärritava lõhnaga gaas. Kloorlubi (*Calcaria chlorata*), valge, kloorilõhnaga, vees halvasti lahustuv pulber, sisaldab vähemalt 25% aktiivset kloori. Kloramiin B (*Chloraminum B*), naatriumbensool-sulfoklooramiid, valge või kollakas nõrga kloorilõhnaga kristalliline pulber, lahustub vees 1:20. Sisaldab 25–30% aktiivset kloori.

Pantotsiid (*Pantocidum*), N-dikloorparakarboksübensosulfamiid. Valge, nõrga kloorilõhnaga pulber. Lahustub halvasti vees ja lahjades hapetes, hästi leelistes. Sisaldab vähemalt 50% aktiivset kloori.

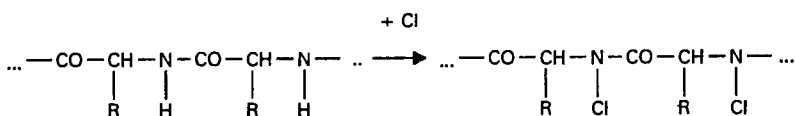
Farmakodünaamika. Kloorigaas toimib juba suurtes lahjendustes ( $10^{-7}$ ) 30 sekundi jooksul bakteritsiidsetel paljudesse mikroobidesse. Kloor toimib ka desodoreerivalt ja pleegitavalt.

Kloori toime põhineb kahel mehhanismil. Veega reageerides moodustab kloor hüpokloorishappe, mis kiiresti lagunedes vabastab atomaarse hapniku:



Hüpokloorishape ise ja vabanev atomaarne hapnik, denatureerides mikroobi valgud, on tugeva bakteritsiidse toimega. Atomaarne hapnik oksüdeerib peale selle ka halvalöhnalised ained, toksiinid ja paljud värvained, toimides desodoreerivalt ja pleegitavalt.

Kloor reageerib ka ise mikroobiraku membraani või tsütoplasma valkudega, muutes aminorühmad klooraminorühmadeks, mille tagajärjel valgud denatureeruvad.



Terapeutiline kasutamine. Kloori vabastavaid aineid kasutatakse laialdaselt. Kloorgaasi rakendatakse joogivee või supelasutuste vee desinfitseerimiseks (lahjenduses 1:2 000 000...1:5 000 000). Kloorlubi kui küllaltki odav aine on kasutusel peamiselt sanitaaralal prügikastide, käimlakoobaste, laipade jms desinfitseerimiseks (*per se*), samuti filterveevärgis joogivee desinfitseerimiseks.

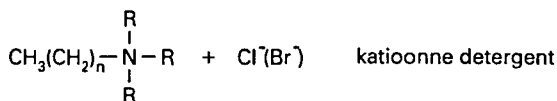
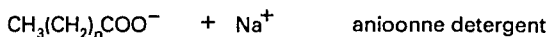
Kloramiini 1,5 ..2% lahuseid kasutatakse antiseptikumina mädaste haavade, 0,25...0,5% lahuseid käte, 1 ..5% lahuseid mittemetalliliste esemete desinfitseerimiseks. Kasutatakse ka infitseeritud materjali – röga, mäda, väljaheidete – kahjutustamiseks, samuti nakkushaigega kokkupuutunud esemete, ruumide desinfitseerimiseks.

Pantotsüdi kasutatakse peamiselt joogivee desinfitseerimiseks 1:250 000, ka käte (1...1,5%), limaskestade või mädaste haavade (0,1...0,5%) töötlemiseks.

### 16.3. Pindaktiivsed ained e. detergendid

Ained, millede molekulis on hüdrofiilsed ja hüdrofoobsed rühmad, paigutuvad kahte faasi eraldavale pinnale ja orienteeruvad faaside suhtes. Sellega muudavad nad pindpinevust ning toimivad emulgeerivalt. Lipofiilne molekuliosa (-CH<sub>2</sub>-ahel) võib olla kas anioonis või katioonis, vastavalt sellele eristatakse anioonseid detergente (anioonsepe), milleks on tavaliselt rasvhapete Na- või K-soolad, ja katioonseid detergente (invertseepe), milleks on küllalt pika süsinikuahelaga (8...18 C) ammooniumi või fosfooniumi derivaatide soolad.

Anioonseid detergendid avaldavad peamiselt puhastavat ja nõrka keratolüütilist toimet, katioonsetel detergentidel on tugev bakteritsiidne toime



lipofiilne

hüdofiilne

### 16.3.1. Anioonsed detergentid

Roheline kaaliumseep (*Sapo Kalinus viridis*), seepipiiritus (*Spiritus saponatus*). Roheline seep on küllastamata rasvhapete kaaliumisool, tumepruun või rohekas seebi lõhnaga pehme mass, lahustub vees ja alkoholis. Seepipiiritus on kaaliumseebi lahus etanoolis.

Kaaliumseebi lahus vahutab ning emulgeerib rasvu ja õlisid. Leelise reaktsiooniga kaaliumseep toimib nõrgalt keratolüütiliselt. Emulgeeriva toime tõttu on ta hea puhastusvahend, eemaldades nahalt ja esemetelt mustust. Mikroobivastane toime on nõrk ja baseerub peamiselt leelise toimel. Seepipiiritusel lisandub sellele alkoholi bakteritsiidne toime.

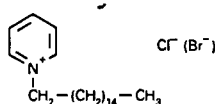
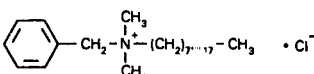
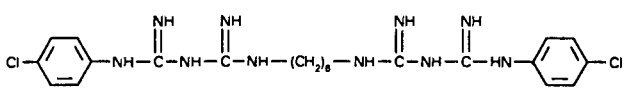
Kaaliumseepi kasutatakse peamiselt puhastusvahendina. Samuti kuulub ta keratolüütilise aine sügelisestavastase Wilkinsoni salvi koostisse.

### 16.3.2. Katioonsed detergentid

Tsetüülpüridiiniumkloriid (*Cetylpyridinii chloridum*), bensalkooniumkloriid (*Benzalconii chloridum*), kloorheksidiin (*Chlorhexidinum*) (tabel 16-1).

Tabel 16-1

#### Pindaktiivsed ained

Nimetus	Struktuurivalem
Tsetüülpüridiiniumkloriid (bromiid)	
Bensalkooniumkloriid	
Kloorheksidiin	

Katioonsed detergendid kontsentratsioonides 1:20 000...1:1 000 toimivad bakteritsüdselt paljudesse mikroorganismidesse, eriti grampositiivsetesse kokkidesse ja bakteritesse, nõrgem on toime gramnegatiivsetesse (tüüfuse-, paratüüfuse-, düsenteeriategitaja), mikroobidesse, seentesse. Viirustesse ja eostesse, tuberkuloositegitajasse nad praktiliselt ei toimi. Bakteritsüidne toime saabub aeglaselt minutite või tundide järel. Bakteritsüidse toime tugevdamiseks ja toimespektri laiendamiseks lisatakse mõnedele pindaktiivsete ainete preparaatidele teisi bakteritsüidse toimega aineid (etanoolmerkurikloriidid) või bakteritsüdselt toimivaid rühmi (parakloorfenuul, biguanidüürühm kloorheksidüün).

Anioonse seebi lisand nõrgendab bakteritsüidset toimet või kaotab selle. Vere, mäda, fekaalide lisand nõrgendab samuti detergendi bakteritsüidset toimet.

Katioonsed detergendid adsorbeeruvad mikroobiraku pinnale ja muudavad oma pindaktiivsuse tõttu selle membraani omadusi. Kõige olulisemaks peetakse rakumembraani läbilaskvuse suurenemist, mistõttu rakkudest väljuvad ensüümid, koensüümid ja metaboliidid. Bakteritsüidsetes kontsentratsioonides katioonsed detergendid denatureerivad ka valke. Kõik see blokeerib mikroobiraku ainevahetust (hingamist, glükolüüsi). Bakteritsüidse toime kõrval avaldavad katioonsed detergendid ka emulgeerivat ja puhastavat toimet, olles headeks pesemisvahenditeks.

Makroorganismile on nende toksilisus suhteliselt väike. Resorptsiooni korral haavadest, suurtelt limaskestade pindadelt, seedetraktist, võivad nad siiski esile kutsuda mürgistust.

Terapeutiline kasutamine. Katioonseid detergente kasutatakse peamiselt kirurgi käte ja operatsioonivalja pesemiseks ja desinfitseerimiseks, tserigeel ja kloorheksidüün moodustavad kuivades käte nahale bakteritsüidse kile.

Pindaktiivseid aineid kasutatakse ka mädaste haavade, põletuspindade, limaskestade töötlemiseks (uroloogias, stomatoloogias, oftalmoloogias).

Tabel 16-2

### Katioonsete detergentide kasutatavad kontsentratsioonid

Desinfitseeritav objekt	Tsetüül- püridüüniumkloriid	Bensalkoonium- kloriid	Kloorheksidüün
Kirurgi käed	0,02%	0,1%	0,5%
Operatsioonivälj		1%	0,5%
Haavad, limaskestad		0,025%	0,05%
Instrumentid	0,1%	1%	0,1%
Ruumid, valamud jne.		1%	0,1%

## 16.4. Alkoholid ja aldehüüdid

Alkoholide reas suureneb bakteritsüdne toime koos susinikuaatomite arvu suurenemisega. Meditsiinis kasutatakse alkoholidest peamiselt etanooli, vähemal määral propanooli ja glükoole.

Etanool e. etüülpääritus (*Ethanolum s. Spiritus aethylicus*). Kõrvetava maitsega omapärase lõhnaga lenduv vedelik. Põleb sinise leegiga. Kasutusel on 40%, 70%, 90% ja 95% pääritus (vt. ka 4.9.3).

Etanooli bakteritsüdne toime on tingitud mikroobiraku valkude dehüdreerimisest ja denatureerimisest. See toime etanooli kontsentratsiooni suurenedes tugevneb. Teiselt poolt, oma toime avaldamiseks peab etanool läbima rakumembraani ja tungima raku. See võime kontsentratsiooni suurenemisel, vastupidi, nõrgeneb, sest tekkiv valgusade takistab etanooli tungimist sugavamale infitseeritud koesse või mikroobidesse. Seetõttu toimib etanool bakteritsüdselt ainult optimaalsetes kontsentratsioonides kuival pinnal 70%. Kontsentratsiooni suurendamine või vahendamine nõrgendab bakteritsüdsset toimet. Nüske substraadi korral tuleb arvestada tekkivat lahjendust ja kasutada suurema kontsentratsiooniga etanooli. Etanool hävitab lühikese ajaga enamuse mikroobide vegetatiivseid vorme, aga ei toimi eostesse. Mikroobivastane toime on pindmine ja nõrgeneb orgaanilise substraadi (veri, mäda) lisamisel.

**Terapeutiline kasutamine.** Etanooli kasutatakse käte, nahapinna ja instrumentide desinfitseerimisel. Kirurgi käte töötlemisel kasutatakse suurema kontsentratsiooniga (90%) etanooli, kusjuures tekkiv valgusade süleb nahapoorid ja takistab sealt mikroobide väljatulekut.

Propanooli (37...70%) kasutatakse kirurgi käte desinfitseerimiseks harva.

Propüleenglükool, trietüleenglükool ja etüleenoksiid (etüleenglükooli anhüdriid) aurudena või aerosoolidena avaldavad tugevat bakteritsüdsset ja fungitsüdsset toimet ning on kasutusel õhu desinfitseerimiseks.

Aldehüüdidest on kasutusel formaldehüüd ja selle preparaadid.

**Formaldehüüdi vesilahus** (*Solutio Formaldehydi*) sisaldab 36,5...37,5% formaldehüüdi, terava ärritava iseloomuliku lõhnaga värvuseta vedelik. Lüsoform (*Lysoformium*), formaldehüüdi seebilahus etanoolilisandiga. Kollakas läbipaistev formaldehüüdi lõhnaga vedelik.

**Metenamiin e heksametüleentetramiin** (*Methenaminum*) formaldehüüdi ja ammoniaagi kondensatsiooniprodukt, lõhnata valge kristalliline pulber. Kõrvetava, magus-kibeda maitsega. Lahustub hästi vees. Happelises keskkonnas (maonõres, happelises urinis, põletikukoldes) laguneb formaldehüüdiks ja ammoniaagiks. Suu kaudu manustatud metenamiinist lammutub 10...30% juba maos, ülejäänud osa imendub ja eritub kiiresti muutumatul kujul uriniga.

Formaldehüüd toimib nii gaasina kui ka lahuses tugevalt bakteritsüdselt, hävitades kontsentratsioonides 1:2000 peale mikroobide vegetatiivsete vormide ka eosed. Formaldehüüd denatureerib valgud, reageerides aminorühmadega, nahale ja limaskestadele toimib adstringeerivalt ja ärritavalt. Kahjustab

higinäärmeid ja vähendab paiksel manustamisel higistamist.

**Terapeutiline kasutamine.** Gaasiline formaldehüüd tungib hästi kõigisse piludesse ja avadesse ning on seega hästi kasutatav ruumide desinfitseerimiseks (150 ml formaldehüüdilahust aurustatult 10 m<sup>3</sup> õhu kohta). Selles kontsentratsioonis ei kahjusta ta esemeid ja teda võib kasutada ka riideesemete, instrumentide ja muu desinfitseerimiseks.

Formaldehüüdi kasutatakse ka anatoomiliste ja histoloogiliste preparaatide fikseerimiseks. Lahjendatult (0,5...1%) kasutatakse formaldehüüdilahust ka jalgade liighigistamise korral.

Lüsoformi kasutatakse desinfitseeriva ja desodoreeriva vahendina käte ja ruumide desinfitseerimiseks (1...3%) või gunekoloogilises praktikas limaskestade töötlemisel (1 ..4%).

Metenamiini kasutatakse enteraaalselt kuseteede nakkuste (tsüstiitid, püeliidid) raviks happelise uriini korral, samuti sapiteede nakkuslike põletike raviks. Parenteraalselt (veeni) manustatuna on metenamiinilahust kasutatud närvisüsteemi nakkuslike protsesside (meningiit, entsefaliit, arahnoidiit jt.) korral. Metenamiin võib ärritada neerusid.

## 16.5. Hapendajad

Hapendajatest kasutatakse aineid, mis orgaanilise substraadiga kokku puutudes vabastavad atomaarse hapniku. Kõige aktiivsem hapendaja on osoon ehk trihapnik, mis avaldab tugevat bakteritsiidset toimet, on aga ise küllaltki toksiline. Osoon laguneb kiiresti ja on kasutatav filterveevärgis joogivee (1:1 000 000), samuti toiduainete desinfitseerimiseks. Osooni laialdasemat kasutamist piirab tema kallidus.

**Vesinikperoksiidilahus (*Solutio Hydrogenii peroxydi*).** Värvusetu, nõrga iseloomuliku lõhnaga või lõhnata nõrgalt hapu reaktsiooniga vedelik. Kontsentreeritud lahus sisaldab 27,5 ..31%, lahjendatud lahus kuni 3% vesinikperoksiidi.

**Kaaliumpermanganaat (*Kalii permanganas*).** Tume, punaviolette värvusega metalliläikega peened kristallid. Vesilahused violetsed.

Lahjendatud vesinikperoksiidilahus toimib paiksel nõrgalt adstringeerivalt ning võib sulgeda sellega kapillaarset verejooksu. Kontsentreeritud lahus söövitab kudesid.

Puutudes kokku veres või sekreedis leiduvate ensüümidega vesinikperoksiid laguneb. Peroksüdaasi toimel vabaneb reaktsiooni käigus atomaarne, kataalaasi toimel molekulaarne hapnik.

Atomaarne hapnik toimib bakteritsiidset, desodoreerivalt ja pleegitavalt. Hapnikku eraldub orgaanilise materjali (vere, mäda, haavasekreet) juuresolekul tormiliselt vahu tekkimisega. 1 ml 3% vesinikperoksiidilahust vabastab üle 10 ml hapniku. Selle hapnikku sisaldava vahu toimel lahustuvad ja eralduvad kuivanud vere- ja mädakoorikud, sidematerjal, nekrotiseerunud rakud. Bakteritsiidne toime on suhteliselt nõrk ja lühiajaline, seetõttu on võimalik haava sekundaarne in-

fektsioon allesjäänud mikroorganismide poolt. Vesinikperoksiidi suhtes on tundlikumad anaeroobsed organismid, millesse toimib hukutavalt 0,5...3% vesinikperoksiidilahus. 0,2...0,3% vesinikperoksiidilahus toimib bakteriostaatiliselt.

Kaaliumpermanganaat redutseerub valkudega ja teiste orgaaniliste ainetega kokkupuutel mangaandioksiidiks ja kaaliumhüdroksiidiks, reaktsiooni käigus vabaneb atomaarne hapnik. Suure lahjenduse tõttu (1:500...1:10 000) ei eraldu hapnik mitte mullidena, vaid kandub üle oksüdeeritavale substraadile. Mangaandioksiid toimib valkudesse kergelt adstringeerivalt. Bakteritsiidne toime ei ole kindel, mõned mikroorganismid hukuvad juba kaaliumpermanganaadi lahjendustes 1:50 000, teised taluvad lühemat aega ka 1% lahust. Bakteritsiidne toime on aga püsivam kui vesinikperoksiidil. Desodoreeriv toime on kaaliumpermanganaadil tugev, kuid tekkiv magneesiumoksiid värvib töödeldavat substraati. Kontsentreeritud kaaliumpermanganaadilahused on võimelised kiiresti lagundama mõningaid kõrgmolekulaarseid toksine, näiteks maomürke.

Terapeutiline kasutamine. Vesinikperoksiidi kasutatakse limaskestade (stomatiit, gingiviit) ja mädaste haavade desinfitseerimiseks ja desodoreerimiseks. Samuti kasutatakse teda haavade mehhaaniliseks puhastamiseks hüübinud vere, mäda ja hukkunud rakkudest, kinnikuivanud sidematerjali eemaldamiseks (0,3...0,6% lahust). Kontsentreeritud lahust (30%) kasutatakse peamiselt pleegitajana.

Kaaliumpermanganaadi lahuseid (0,02...0,05%) kasutatakse põletikuliste limaskestade, põletuspindade desinfitseerimiseks ja adstringeerimiseks, samuti mädaste haavade, haavandite ja limaskestade pesemiseks ja desodoreerimiseks.

## 16.6. Happed ja alused

Kontsentreeritud tugevad happed hävitavad elusaid rakke, sealhulgas ka mikroorganisme kiiresti. See toime põhineb dehüdreerimisel, oksüdatsioonil ja teistel keemilistel reaktsioonidel. Lahjendatud happed toimivad bakteritsiidset oma happelisusega või/ja spetsiifilise aniooni toimega. Enamus mikroorganisme on eluvõimelised pH vahemikus 3...11, ainult happekindlad bakterid (tuberkuloositekijata) ja nende eosed taluvad 10..12% väävelhapet. Tugevate anorgaaniliste hapete tahtsus desinfektsioonivahendina on väike. Orgaanilised happed on enamuses nõrgemad ja avaldavad sageli spetsiifilist toimet mikroorganismidesse. Mõningaid neist kasutatakse kui mikroobivastaseid aineid.

**Salitsüülhape** (*Acidum salicylicum*), ortooksübensoehape. Valged peened nõeljad kristallid ilma lõhna ja maitseta. Lahustuvad külmas vees halvasti, kuumas paremini, etanoolis hästi.

**Bensoehape** (*Acidum benzoicum*), nõeljad värvusetad kristallid või peen-kristalliline pulber, lahustub halvasti külmas, paremini keevas vees ja etanoolis või rasvõlides.

**Bensüülbensoaat** (*Benzylis benzoas medicinalis*), bensoehappe bensüülester, kergelt aromaatselt lõhnaga värvusetad õlikas vedelik, terava ja kõrvetava maitsega.

Boorhape (*Acidum boricum*),  $H_3BO_3$ , värvuseta läikivad soomusjad kristallid või peenkristalliline pulber. Lahustub külmas, paremini aga kuumas vees. Vesilahused on nõrga happelise reaktsiooniga. Naatriumtetraboraat (*Natrii tetraboras*) e. booraks. Värvuseta läbipaistvad sublimeeruvad kristallid või kristalne pulber. Lahustub vees ja glütseriinis, ei lahustu alkoholis.

**Farmakodünaamika.** Salitsüülhape avaldab bakteritsiidset ja fungitsiidset toimet. Selle toime põhineb tõenäoliselt ensüümide inhibeerimisel, mille tagajärjel takistub mõningate aminohapete ja eriti pantoteenhappe suntees. Viimane on vajalik stafulokokkide ja kolibakterite kasvuks. Bensoehape toimib lahjenduses 1:1 000 nõrgalt happelises keskkonnas bakterio- ja fungistaatilisel. Leelises keskkonnas ta aktiivsus väheneb. Bensoehape on suhteliselt vähe toksiline ja maitseta. 4..6 g päevas sissevõetuna ei põhjusta veel kõrvaltoimeid. Bensüülbensoaat toimib valikuliselt sugelislesta (*Acarus scabiei*).

Boorhape ja booraksi mikroobivastane toime on nõrk, küllastatud vesilahuses ta avaldab vaid nõrka bakteriostaatilist toimet. Sellised lahused ei ärrita limaskesti.

**Toksilisus.** Nendest preparaatidest on toksilisemad boori sisaldavad ühendid. Aeg boorhappemürgistus algab iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisusega. Tekib kapillaaride parees ja vererõhu langus, nahale ilmub sarlakitaoline lööve, järgnevat tugevat naha ketendumine võib põhjustada eksidiagnoose. Kaasneb ka neerukahjustus. Surma põhjuseks on tavaliselt akuutsest veresoonkonna puudulikusest tingitud kollaps.

Kroonilisel mürgistusel esinevad isutus, asteenia, meeltesegadus, menstruaalsünnihäired, juuste väljalangemine.

**Terapeutiline kasutamine.** Salitsüülhapet kasutatakse peamiselt dermatomükooside ravis. Fungitsiidset ja fungistaatilist toimet süvendab veel salitsüülhappe keratolüütiline toime. Salitsüülhapet rakendatakse ka koos teiste nahka ärritavate ainetega hüperemia esilekutsumiseks.

Bensoehape on kasutusel peamiselt toiduainete säilivuse suurendamiseks preservatives. Bensüülbensoaati kasutatakse tema valikulise toime tõttu ainult sügeliste ravis salvi või suspensioonina (20%).

Boorhape ja selle ühendite kasutamisest on käesoleval ajal nende nõrga toime ja suure toksilisuse tõttu loobutud.

Tugevad leelised veeldavad valku ning hävitavad rakke ja sidekudet, moodustades sültja massi, mis ei takista leelisel tungimast substraadi sügavusse. Naatriumhüdrosiidid ja kustutatud lupja kasutatakse jämedaks desinfitsooniks (laudad, prügikastid, käimlad jne.). Nõrga leelise reaktsiooniga on anioonsebid (vt. 16.3.1), mida kasutatakse koos teiste desinfitseerivate ja antiseptiliste ainetega (lüsool, lüsoform jt.).

Ammooniumhüdrosiidid 10% vesilahust (*Solutio Ammonii hydroxydi*), rakendatakse koos teiste desinfitseerivate ainetega kirurgi käte töötlemiseks.

## 16.7. Tõrvad

Tõrvad on puidu, kivisöe või põlevkivi utmissaadused.

Kasetõrv (*Pix liquida Betulae s. Oleum Rusci*), paks õlikas mustjas vedelik spetsifilise lõhnaga. Saadakse kasetohtu kuivdestillatsioonil. Sisaldab mitmeid süsivesimikke fenooli, toluooli, ksülooli, kresoole jt.

Ammooniumbituminosulfaat e. ihtüool (*Ammonii bituminosulfas s. Ichthyolum*), põlevkiviõli sulfureerimisel tekkivate sulfohapete ammooniumisool. Must või tumepruun siirupjas omapärase terava lõhna ja maitsega vedelik. Sisaldab kuni 10,5% orgaaniliselt seotud värvliti tiofeeni, ja aromaatsid süsivesimikke.

Farmakodünaamika. Tõrvade toime põhineb nendes leiduvatel fenoolidel ja värvliühenditel. Toimivad nõrgalt antiseptiliselt, põletikuvastaselt, paiksetl tuumastavalt ja sügelemisvastasel. Tõrvad leduvad süsivesimikud avaldavad ka keratoluütilist ja keratoplastilist toimet. Tõrv tungib kergesti labi epidermise kuni Malpighi kihini, tekitades selles kohas kerget põletikku, hüperemiat ja infiltratsiooni. Selle tagajärjel sarvkiht eraldub. Tõrvad soodustavad naha sügavamal asetsevate rakkude paljunemist ja sarvestumist, mistõttu epidermis kiiresti regenereerub.

Värvliühendid – tiofeenid on pindaktiivsete omadustega, nad avaldavad mõningat antiseptilist ning desinfitseerivat ja paiksetl mõõdukat ärritavat toimet. Ühtlasi soodustavad nad fagotsütoosi ja epitelisatsiooni.

Tõrvade toksilisus on suhteliselt väike, suurematelt pindadelt imendudes põhjustavad nad fotosensibilisatsiooni ja nn tõrvaaknet. Korduval suurtele kehapiindadele kasutamisel on võimalik neerukahjustuse kujunemine. Loomkatsetes toimivad tõrvad kantserogeenselt.

Terapeutiline kasutamine. Tõrvad leiavad kasutamist peamiselt dermatoloogias ekseemi, furunkuloosi, neurodermiidi ravis kui nõrgalt antiseptilised, sügelemisvastased ja keratoluütilised ained. Kasetõrva sisaldavaid salve kasutatakse sügeliste ravis (Vilkinsoni salv, *Unguentum Wilkinsoni*) ja infitseeritud haavade või põletuste ravis (Višnevski palsamliniment, *Linimentum balsamicum Wichnewsky*).

Ihtüooli kasutatakse ka lokaalselt günekoloogiliste põletike (metriidid, parametriidid, salpingiidid jt.) ning pärasoole piirkonna põletike korral tampoonidena, salvidena (5...30%) või suposiitidena.

## 16.8. Joodi preparaadid

Jood ise või ühendid, mis vabastavad aegamööda molekulaarset joodi, toimivad analoogiliselt kloori vabastavate ainetega bakteritsiidsetl. Erinevus on vaid kasutusalas. Kloori äraandvaid ühendeid kasutatakse eeskätt desinfitseerimiseks, joodi preparaadid on aga kasutusel antiseptikumidena. Joodi alkohollahusele ja jodoformile lisaks on viimasel ajal kasutusele võetud joodi ühendid kõrgmolekulaarsete ainetega, nn. jodofooridega.

Joodi alkohollahus (*Solutio iodi spirituosa*), 5...10% joodilahus etanoolis, joodi lõhnaga tumepruun vedelik

Jodoform (*Jodoformium*), trijoodmetaan, sidrunkollane omapärase terava lõhnaga peenkristalliline pulber või kristallid.

Jodinool (*Jodinolum*), joodi ja polüvinüülalkoholi uhend. Joodi lõhnaga labipaistev tumesinine vedelik.

Jodonaat (*Jodonatum*), joodi ja pindaktiivse aine kompleksis vesilahus. Tumepruun, nõrga joodilõhnaga vedelik. Sisaldab kuni 4,5% joodi.

Farmakodünaamika. Jood toimib bakteritsüdselt streptokokkidesse juba lahjenduses 1:200 000, valgulisand nõrgendab seda toimet ligi sajakordselt, kuid lahjendus 1:2000 on veel toimiv. Joodil on ka tugev fungitsiidne toime, ta toimib ka eostesse ja viirustesse. Toimemehhanism on samasugune nagu kloori vabastavatel ainetel valgu denatureerimine reageerimisest valkude aminorühmadega. Joodi alkohollahus tungib hästi desinfitseeritava koe sügavusse, mis süvendab toimet. Kudedesse toimib ärritavalt

Joodiühenditest vabaneb jood pikkamööda, mistõttu nende bakteritsiidne toime on kestvam ja kudesid ärritav toime nõrgem. Jodoform ei ärrita praktiliselt üldse kudesid. Peale bakteritsiidse toime soodustab ta mõningal määral granulatsioonikoe kasvu. Jodonaadi bakteritsiidset toimet tugevdab pindaktiivne komponent

Toksilisus. Joodi ja joodipreparaatide suhtes on küllalt sageli kaasasündinud ülitundlikkus, mis avaldub varsti pärast kokkupuudet juba minimaalsete joodi kogustega: joodnohuna, löövetena, joodastmana, hüpertermiana jt. nähtudena.

Terapeutiline kasutamine. Joodi alkohollahust kasutatakse antiseptikumina nahamädanike, väiksemate nahavigastuste või marrastuste desinfitseerimiseks, samuti dermatomükooside raviks. Joodi alkohollahus on kasutusel ka kirurgi käte, operatsioonivälja või haavaservade desinfitseerimiseks

Jodoformi kasutatakse tänapäeval harva, peamiselt puistepulbrina kirurgilise õmblusmaterjalina, tampoonide, mädaste haavade desinfitseerimiseks. Jodinool sobib kudesid ärritava toime puudumise tõttu limaskestade töötlemiseks: tonsillit, parodontoos, mädased kirurgilised protsessid, troofilised haavandid, põletuspinnad jt. Jodonaati võib kasutada ainult vigastamata nahapinna (operatsiooniväli, kirurgi käed) desinfitseerimiseks

## 16.9. Metallisoolad

Metallisoolad avaldavad nii bakteriostaatilist kui ka bakteritsiidset toimet. Bakteriostaatilist toimet avaldavad metallioonid nõrgemates kontsentratsioonides. See toime põhineb mikroorganismide ensüümide sulfhüdrüülrühmade inhibeerimisel, mistõttu häirub mikroobi ainevahetus ja lakkab paljunemine. Mõned mikroorganismid on selle toime suhtes eriti tundlikud (nt. süüfilise-tekitaja). Suuremates kontsentratsioonides metallioonid denatureerivad valku. Olenevalt metallist ja anioonist, soola dissotsiatsioonastmest, lahuse kontsent-

ratsioonist võivad metallid avaldada kudedesse kas adstringeerivat, ärritavat või söövitavat toimet. Vümane hävitab mikroorganismid. Tekkivad metallalbuminaadid võivad olla tihedad ja takistada metalli edasist tungimist sügavusse, või kohevad, mille puhul metalli toime on sügav ja rakke hävitav. Vastavalt albuminaadi tihedusele saab metallid järjestada Schmiedebergi ritta

Pb, Bi, Al, Fe, Zn, Cu, Au, Ag, Hg

Reas suureneb vasakult paremale albuminaadi kohevus ja lahustuvus ja koos sellega ka mikroobivastase toime intensiivsus.

Antiseptikumidena leiavad kasutamist peamiselt elavhõbeda- ja hõbeda-, vähemal määral vase- ja tsingiühendid. Rea vasakpoolses osas olevad metallid on kasutusel adstringeerivate ainetena (vt. 4.13.2).

Elavhõbedikloriid e. sublima (Hydrargyri dichloridum),  $\text{HgCl}_2$ , vesilahustuv raske valge pulber või kristallid.

Elavhõbeoksütsüaniid (Hydrargyri oxycyanidum),  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ ,  $\text{HgO}$ , vees halvasti lahustuv kollakasvalge pulber.

Elavhõbeamidokloriid e. valge sadestatud elavhõbe (Hydrargyri amidochloridum),  $\text{HgNH}_2\text{Cl}$ , vees lahustumatu valge amorfne pulber või tükid.

Kollane elavhõbeoksiid (Hydrargyri oxydum flavum),  $\text{HgO}$ . Vees lahustumatu raske kollane või kollakasoranž peen pulber.

Farmakodünaamika. Elavhõbeda ühendid avaldavad paikset ärritavat toimet, eriti elavhõbedikloriid. Lahustuvate elavhõbedasoolade bakteritsiidse toime tugevus sõltub dissotsiatsiooni astmest. Elavhõbedaühendid hävitavad ainurakseid, seeni, mikroobe ja viiruseid juba nõrkades kontsentratsioonides. Näiteks elavhõbedikloriid toimib bakteriostaatiliselt valgubabas keskkonnas lahjenduses 1:500 000 ja bakteriitsidelt lahjenduses 1:3 000, 1% lahus hävitab mikroobide vegetatiivsed vormid juba minuti jooksul. Valgulisand nõrgendab elavhõbeda toimet.

Vees lahustumatud elavhõbedaühendid on kasutusel peamiselt salvadena. Salvatest imendub elavhõbe kudedesse ja avaldab bakteritsiidset toimet ka sügavamates kudedes. Ühtlasi on nende kudesid ärritav toime nõrgem või puudub täiesti. Resorptiivselt toimib elavhõbe süüfilisetele kaitseks.

Lahustuvaid elavhõbedaühendeid – elavhõbedikloriidi kasutatakse 0,1–0,2% lahuseks käte, nõude, ruumide jm., elavhõbeoksütsüaniidi 0,01–0,05% lahust ka limaskestade desinfitseerimiseks. Salvadena kasutatakse valget sadestatud elavhõbedat (10%) peamiselt puodermia ja kollast elavhõbeoksiidi (2%) silmalimaskesta madapõletike ravis.

Hõbenitrat (Argentum nitras),  $\text{AgNO}_3$ . Valged lahupaistvad plaatjad lõhnata kristallid, mis valguse käes tumenevad.

Protargool (Protargolum), hõbeda ja valgu ühend, sisaldab ligi 8% hõbedat. Kollargool (Collargolum), sisaldab 70% kolloidset hõbedat.

Farmakodünaamika. Hõbe toimib mikroobivastasel kaheksuguse mehhanismiga. Hõbedaioonid juba lahjendustes ( $10^{-9}$ ) adsorbeeruvad mikroobirakkude

pinnale ja avaldavad nn. oligodünaamilist bakteriostaatilist ja bakteritsiidset toimet. On näidatud, et kolibakter hävib  $6 \times 10^5$  hõbedaiooni ja kokid  $1 \times 10^7$  hõbedaiooni adsorbeerumisel raku pinnale. See toime nõuab aga pikaajalist ekspositsiooni. Põhiline hõbeda bakteritsiidse toime mehhanism on mikroobivalgu denatureerimine. Eriti hõbedatundlikud on kokid. Koevalkudega moodustab hõbe albuminaate, mis muutuvad mustaks metallilise hõbeda eraldumisest. Eraldunud hõbe ioniseerub vähesel määral ümbritsevas keskkonnas ja avaldab pikemaajalist bakteriostaatilist toimet. Hõbenitraat substantsina toimib kudedesse nekrotiseerivalt, lahusena desinfitseerivalt, adstringeerivalt ja põletikuvastaselt.

Protargooli ja kollargooli bakteritsiidne toime on nõrgem ja nad ei koaguleeri valke ega nekrotiseeri kudesid.

Hõbenitraati substantsina kasutatakse granulatsioonikoe hävitamiseks. Lahusena kasutatakse hõbenitraati (0,1...1%) ja teisi hõbeda preparaate (1...5%) limaskestade (silma, ülemiste hingamisteede, kuseteede, genitaalide) desinfitseerimiseks, peamiselt gonokokknakkuse korral.

Vasksulfaat (*Cupri sulfas*),  $\text{CuSO}_4$ . Sinised kristallid või kristalliline vees lahustuv metallimaitsega pulber. Vasksitraat (*Cupri citras*) ( $\text{Cu}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7$ )<sub>2</sub>. Heleroheline vees vähelahustuv pulber.

Tsinksulfaat (*Zinci sulfas*).  $\text{ZnSO}_4$ , valge peen kristalliline vees hästi lahustuv pulber.

Vask ja tsink toimivad nii adstringeerivalt ja põletikuvastaselt kui ka nõrgalt bakteritsiidset. Vask toimib valikuliselt trahhoomitekitajasse ja tsink konjunktiviiti tekitavasse diplokokki.

Vasksulfaati (0,25%) ja tsinksulfaati (0,1...0,5%) kasutatakse tavaliselt lahustena, vasksitraati salvina (1...5%) konjunktiviitide, trahhoomi jt silmainfektsioonide raviks.

Toksilisus. Metallisooladest on kõige toksilisemad elavhõbedaühendid. Teiste metallidega tekib mürgistus harva.

Elavhõbedaühendid inhibeerivad imendumise korral ka makroorganismi ensüümide sulfhüdrüülrühmi, kahjustades sellega metabolismi. Eeskätt kannatab neerufunktsioon. Ägeda elavhõbedamürgistuse korral, kui mürk (0,1...0,5 g) on sattunud seedetrakti, tekivad kõhuvalu, oksendamise, verine kõhulahtisus, peavalud, kõnehäired, ataksia, hemolüütiline aneemia ja areneva neerupuudulikkuse nähud. Kroonilise mürgistuse korral, eriti elavhõbedaurudega kokkupuutel, tekib igemetele iseloomulik viirg, aneemia, hüpotoonia, bradükardia, treemor, lihasejõu langus, suurenenud erutatavus, unetus, neerukahjustus ja haavanduv koliit.

Mürgistuse raviks kasutatakse sulfhüdrüülrühmi sisaldavaid ühendeid: uniooli, komplekse moodustavaid aineid: etüleendiamiintetraatsetaate (tetatsunkaltsium) ning üldisi mürgistusvastaseid abinõusid. Metallimürgistuse vältimiseks seedetraktist kasutatakse metallide vastumürki (*Antidotum metallorum*), mis moodustab soolest mitteimenduvaid metallsulfide.

## 16.10. Värvained

Paljudel värvainetel on bakteritsiidne ja bakteriostaatiline toime, kuid nende laialdasemat kasutamist takistab nende värviv omadus. Keemiliselt struktuurilt on värvained akrüüüni, trifenuülmetaanü ja fenotiasüüni derivaadid.

Etakrüüünlaktaat e. rivanool (*Ethacridini lactas*). Kollane kristalliline vees ja alkoholis halvasti lahustuv pulber.

Akrüüüni derivaadid toimivad suurtes lahjendustes (1:100 000...1.200 000) bakteriostaatiliselt, arvatavasti reageerides mikroobiraku hapude nukleotiididega, suuremates kontsentratsioonides (1.10 000) bakteritsiidiselt.

Valgulisand ei vähenda olulisel määral nende mikroobivastast toimivust. Lahused ei ärrita limaskestü ja kudesid, ei pärsi ka fagotsütoosi. Akrüüüni derivaadid toimivad peamiselt mädatekitajatesse kokkidesse, strepto- ja stafülokokkidesse, gonokokkidesse, ka difteeriakepikeesse.

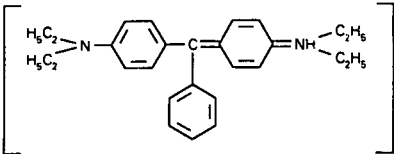
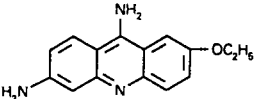
Briljantroheline (*Viride nitens*). Tumeroheline vees ja alkoholis halvasti lahustuv pulber.

Briljantroheline on tugeva bakteritsiidse toimega ja hävitab stafülokokke veel lahjenduses 1:10<sup>6</sup>, valgulisand nõrgendab seda toimet tunduvalt. Siiski, vereseerumi juuresolekul toimib briljantroheline veel lahjenduses 1:30 000 lundumise korral on ta makroorganismile toksiline.

Terapeutiline kasutamine. Värvaineid kasutatakse peamiselt välispidiselt limaskestade või nahapinna desinfitseerimiseks. Mädate haavade, püodermia, furunkulite ja karbunkulite raviks kasutatakse etakrüüüni 0,05...0,2% vesilahust, briljantrohelise 1...2% ja metüleensinise 1...3% alkohollahust. Pleura- ja kõhuõõne, samuti põie loputamiseks on kasutusel etakrüüüni 0,05...0,1% lahused, samad lahused silmatilkadena sobivad ka kokkidest põhjustatud konjunktiviidi raviks.

Tabel 16-3

### Antiseptilised värvid

Nimetus	Struktuurivalem
Briljantroheline	 $\cdot \begin{matrix} \text{COO}^- \\   \\ \text{COOH} \end{matrix}$
Etakrüüünlaktaat	 $\cdot \begin{matrix} \text{OH} \\   \\ \text{CH} - \text{COOH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

Nitrofuraani ja hüdroksükiniini derivaadid (vt 11.2.3; 11.2.4) on kasutusel kas välispidiselt või soole- ja kuseteede antiseptikumidena

Tabel 16-4

### Desinfitseerivate ja antiseptiliste ainete valik

Näidustus	Preparaadid
Prügikastide, käimlate jms desinfektsioon	Kloorubi
Ruumide desinfektsioon	Fenoolid, formaldehüüd (gaas)
Haige eritiste desinfektsioon	Kloori vabastavad ühendid
Joogivee desinfektsioon	Kloori vabastavad ühendid
Pesu desinfektsioon	Formaldehüüd (gaas)
Instrumentide desinfektsioon	Lüsool, katioonsed detergendid, etanool, formaldehüüd
Käte desinfektsioon	Lüsool, katioonsed detergendid, etanool, joodi preparaadid, elavhõbedikloriid
Naha ja limaskestade desinfektsioon	Tümool, kloramiin, hapendajad, saltsüülhape, tõrvad, joodi preparaadid, elavhõbeoksiidid, hõbeda preparaadid, värvained, nitrofuraal, kinoliinool
Haavade antiseptika	Hapendajad, katioonsed detergendid, joodi preparaadid, värvained
Soole ja kuseteede antiseptika	Metenamiin, nitrofuraani derivaadid, hüdroksükiniini derivaadid
Stomatoloogilises praktikas	Kresoolid, tümool, katioonsed detergendid

## 17. RAVIMPATOLOOGIA

Harva ilmneb ravimi toime ainult ühe elundi funktsiooni muutuses. Tavaliselt avaldab ravim samaaegselt mitut toimet, millest ainult üks leiab konkreetse olukorras kasutamist. Sellist toimet nimetatakse pea- e. põhitõimeks ja ülejäänud toimeilminguid kõrvaltoimeteks. Pea- ja kõrvaltoimed võivad realiseeruda samade või erinevate retseptorite kaudu. Kui kõrvaltoime realiseerub samade retseptorite kaudu mis peatoimegi, nimetatakse seda kaasuvaks toimeks. Need toimed ilmnevad mingi annuse kasutamisel samaaegselt Kui kõrvaltoime realiseerub teiste retseptorite või elundisüsteemide seoste vahendusel, on tegemist kõrvaltoimega otseses mõttes. Kõrvaltoimed ilmnevad ravimi kasutamisel terapeutilistes annustes ja on ravimile iseloomulikud, kuuludes tema toime spektrisse. Nii avaldab fenobarbitaal epilepsia korral sedatiivset või unutavat toimet, morfiin põhjustab valuvaigistavas annuses eufooriat, oksendamist, kõhukinnisust jt. toimeilminguid.

Terapeutiliste annuste ületamisel võivad kõrvaltoimed tekitada organismis kahjulikke ja haiguslikke muutusi. Sellisel juhul on tegu toksiliste kõrvaltoimetega või ravimürgistusega. Nende ilmumise peamiseks põhjuseks on maksimaalse talutava annuse ületamine, organismi reaktsioonivõime erinevus tavalisest, ravimi kumulatsioon organismis aeglase eliminatsiooni tõttu, toime potentseerimine kombinatsioonis mõne teise ravimiga vt. tegurid.

Antikehade tekkimisel ravimile või organismis moodustuvale ravimi-valgu kompleksile kui antigeenile võib ravimi korduv manustamine vallandada allergilisi reaktsioone e. ravimallergia. Sensibilisatsioon ja allergilised nähud tekivad olenemata kasutatud annusest ega ole antud ravimile spetsiifilised. Soovimatud kõrvaltoimed võivad olla tungitud ka organismi geneetiliselst determineeritud ülitundlikkusest teatud ravimite või toiduainete suhtes. Sel juhul räägitakse idiosünkraasiast.

Ravimi toksilised toimed võivad ilmned a ägedal või kroonilisel kujul.

### 17.1. Äge ravimürgistus

Äge, ravimitest või teistest toksilistest ainetest tingitud mürgistus tekib küllaltki sageli. Selle tekkepõhjused on mitmesugused: ohutustehnika eiramine töödel mürgiste ainetega tööstuses, põllumajanduses, olmes j.m. juhuslikud vale ravimi, vale annuse või kombinatsiooni tarvitamine kas haige või kõrvalise isiku (lapse v. rauga) poolt, enesetapp jt.

Sagedasemad ägedat mürgistust tekitavad ained on olmemürkidest etanool, ravimitest uinutid, psuhotroopsed ained, narkootilised ja mittenarkootilised analgeetikumid, põllumajandusmürkudest fosfororgaanilised insektitsiidid jt ained.

Ägeda mürgistuse kliiniline pilt sõltub suuresti seda põhjustanud mürgist, kuid rasketel juhtudel on see tihti varjutatud mittespetsiifiliste nähtudega ja elutähtsate funktsioonide kahjustumisega hingamiskeskuse halvatus, bronhospasm, kollaps, kooma, krambid jm.

### 17.1.1. Ägeda mürgistuse ravi põhimõtted

Ägeda mürgistuse ravi oleneb seda põhjustanud mürgist, kuid selle kõrval on ka üldised ravivõtted, mida rakendatakse olenemata mürgi iseloomust. Mürgistuse ravis on kasutusel peale farmakoloogiliste vahendite (vastumürkide) ka rikkalikult teisi reanimatsioonivõtteid, nagu kunstlik hingamine, hemodialüüs, peritoneaaldialüüs, hemosorptsioon, vereasendamine, happe-leelistasakaalu korrigeerimine jms, mida käsitletakse spetsiaalkursuses.

Ägeda mürgistuse korral rakendatavatest abinõudest on põhilisemad.

- elutähtsate funktsioonide (hingamine ja vereringe) säilitamine ja toetamine,
- mürgi edasise imendumise takistamine;
- mürgi eritumise soodustamine,
- imendunud mürgi keemiline või funktsionaalne neutraliseerimine,
- sümptomaatiline ravi.

Nende abinõude osatahtsus ja rakendamise järjekord sõltub haige seisundist, olukorrast ja mürgist.

Elutähtsate funktsioonide säilitamine nõuab asjakohaste reanimatsioonivõtete rakendamist alates aspiratsiooni vältimisest ja hingamisteede avatuse kontrollist, intubatsiooni, kunstliku hingamise, šoki ja kollapsivastase ravi, südamemassaazi, defibrillatsiooni jt. võteteni.

Mürgi edasise imendumise vältimiseks on suu kaudu organismi sattunud mürgi korral kõige efektiivsem maoloputus, mida tuleb teha korduvalt. Esmaabi korras võib seda asendada ka okserefleksi esilekutsumisega kas mehhaaniliselt või apomorfiini süstimisega. Teadvuseta haigel või kui on tegu söövitavate ainetega (happed, leelised) on oksendamine aga vastunäidustatud, sest söövitav mürk satub uuesti söögitorru ja süvendab kahjustust, ka võib tekkida oksemasside aspiratsioon.

Mürgi imendumist seedetraktist saab takistada ka adsorbeerivate (aktiivsüsi) või adstringeerivate ainetega (tannalbiin jt.). Imendumist aeglustavad ka mähkivad ained – limad. Soolde sattunud mürgi edasist imendumist aitab mõnevõrra takistada ka soolepassaazi kiirendamine soollahtistiga.

Süstitud mürgi imendumist on tunduvalt raskem takistada. Jäsemetele on võimalik asetada žgutt ja sellega aeglustada imendumist, mis võimaldab võita aega teiste abinõude rakendamiseks. Imendumist aeglustab ka veresooni ahendavate ainete (adrenaliin) süstimine mürgi sattumise piirkonda, samuti isheemia tekitamine külma aplikatsiooniga.

Mürgi eritumise soodustamine. Kuivõrd enamik mürke ja nende metaboliite eritub neerude kaudu, siis on oluline neerufunktsiooni aktiveerimine. Diureesi saab kergematel juhtudel soodustada veekoormusega, tavaliselt aga tugevatoimeliste diureetikumidega (furosemid) koos samaaegse vee või elektrolüütide lahuse veeni viimisega (forsseeritud diurees). Diureetikumist uksi on vähe abi. Mürkide eritumist uriiniga saab suurendada, korrigeerides uriini pH-d. Happelise uriini korral suureneb leeliseste (alkaloidid) ja leelise uriini korral happeliste (barbituraadid jt.) mürkide eritumine. Uriini hapustamiseks kasutatakse ammoniumkloriidi või askorbiinhapet, leelistamiseks naatriumvesinikkarbonaati.

Füüsikalistest vahenditest kasutatakse mürgi eemaldamiseks organismist hemodialüüsi, peritoneaaldialüüsi, hemosorptsiooni või vereasendamist. Need moodused aitavad organismil vabaneda vaid vereplasmas olevast mürgist. Kudes olevast mürgist vabanemiseks tuleb neid protseduure läbi viia korduvalt.

Imendunud mürgi neutraliseerimiseks kasutatakse aineid (antidoote e vastumürke), mis seovad mürgi organismis või toimivad retseptori tasemel antagonistlikult murgile.

Raskmetallisoolade sidumiseks kasutatakse kõige sagedamini mürgiga mittedissotsieeruvaid komplekse (helaate) moodustavaid aineid. etuleendiamüntetraatsetaate (EDTA), tetatsiinkaltsiumi, trilooni, samuti pentitsillamiini, deferoksamiini jt. Tsüaniidide sidumiseks rakendatakse väävliühendeid: naatriumtio-sulfaati, mis moodustab tsüaniidiga mittemürgise rodanüdi.

Retseptorite vabastamiseks ja mürgi toime neutraliseerimiseks võib kasutada mürgi antagonistte. kolinoblokaatoreid kolinomimeetikummürgistuse korral ja vastupidi, nalorfiini ja naloksooni opiaatmürgistuse korral jt., samuti konkureerivate retseptorite sisseviiumist. unitioli arseen-, elavhõbe-, südameglükosiidmürgistuse korral. Fosfororgaaniliste mürkide korral on efektiivsed atsetüülkolini esteraasi reaktivaatorid oksiidid (dipuroksim jt.). Methemoglobiini tekitavate mürkide korral manustatakse methemoglobiini redutseerivaid aineid: metüleensinine.

Sümptomaatiline ravi seisneb mürgi põhjustatud ohtlike toimeilmingute kõrvaldamises. Hingamisdepressiooni korral hapnik koos süsihappegaasiga, südamepuudulikkuse korral kardiotoonikumid, kollapsi korral vererõhku tõstvad ained, krampide korral krambivastased ained jne. Sümptomaatilise ravi alla kuulub ka happe-leelistasakaalu korrigeerimine, ähvardava aju- või kopsuturse korral dehudreerimine jpm.

### 17.1.2. Mürgistuste korral kasutatavad antidoodid

Enamikku mürgistuste korral kasutatavaid aineid on kirjeldatud vastavate ainerühmade juures (apomorfiin 6.3.4, adsorbeerivad, adstringeerivad ja mähkivad ained 4.13.2., lahtistid 6.3.5., diureetikumid 7.5.1., analeptikumid 4.7., kardiotoonikumid 5.1.1., kollapsivastased ained 6.1.1, krambivastased ained 4.11.1., retseptorite tasemel toimivad ained 3.2.; 3.3.; 3.4; 3.5; 3.6., nalorfiin ja

naloksoon 4.10.1., atsetüülkoliini esteraasi reaktivaatorid 3.2.2. jne ). Alljärgnevalt esitatakse vaid spetsiifiliselt vastumürkadena kasutatavad ained.

## Komplekse moodustavad ained

Naatriumkaltsiumedetaat e tetatsiinkaltsium (*Natrii calcii edetas s. Tetacium-calcium*), dinaatriumetüleendiamiintetraatsetaat (*Dinatrii aethylendiamintetraacetatas*), kaltsiumtrinaatriumpentetaat e. pentatsiin (*Calcii trinatrii pentetas s. Pentacinum*) Deferoksamiin (*Deferoxaminum*) Penitsillamiin (*Penicillaminum*), oma nime on penitsillamiin saanud sellest, et analoogiline ühend tekib ka penitsilliini metabolismi käigus.

Tetatsiinkaltsiumi, dinaatrium-EDTA ja pentatsiini manustatakse peamiselt veeni (harvem enteraalset), deferoksamiini lihastesse ja penitsillamiini suu kaudu. Erituvad nad neerude kaudu

Need ained moodustavad organismis raskmetalliioonidega vesilahustuvaid komplekse helaate, mis erituvad kiiresti neerude kaudu. Preparaatide võime siduda metalle on mõnevõrra erinev (tabel 17-1)

Tabel 17-1

### Komplekse moodustavate ainete võime siduda metalle

Aine	Seotav metall
Naatriumkaltsiumedetaat	Pb, Cd, Co, Hg, U, Y, Ce
Dinaatrium-EDTA	Ca
Kaltsiumtrinaatriumpentetaat	Pu, Y, Ce, Zn, radioaktiivsed isotoobid
Deferoksamiin	Fe
Penitsillamiin	Cu, Hg, Pb, Fe, Ca, As

Helaate moodustavaid aineid kasutatakse peamiselt ägedate ja krooniliste mürgistuste raviks raskmetallidega või radioaktiivsete isotoopidega. Kaltsiumi siduvad ained (eeskätt dinaatrium-EDTA) võivad kiirel veeni süstimisel, sidudes vere kaltsiumi, häirida verehüübimist või põhjustada tetaaniat. Selle vältimiseks manustatakse neid veeni aeglaselt. Kuivõrd nende ainete efektiivsus sõltub suurel määral normaalsest neerufunktsioonist, siis neerukahjustuse korral on nad vastunäidustatud.

Penitsillamiini kasutatakse ka krooniliste põletikkude korral baasraviks.

## Väevliühendid

Unitiool (*Unithiolum*). Unitiooli manustatakse lihastesse või naha alla, ta eritub muutumatult neerude kaudu.

Unitioli antitoksiline toime põhineb kahe sulfhüdrüülrühma (tiolrühma) sisaldusel. Need rühmad on retseptoriteks paljudele metallidele (As, Hg, Cr, Bi jt), südameglükosiididele ja mõnedele teistele ainetele. Sidudes sulfhüdrüülrühmi ensüümides (dehüdrogenaasides, ATPaasides jne.) avaldavad need ained ka oma farmakoloogilist ja toksilist toimet.

Unitioliiga organismi vudud täiendavad sulfhüdrüülrühmad seovad veres ja kudedes olevaid mürke ning vabastades ensüümide vastavaid rühmi, taastavad ensüümide funktsiooni.

Unitioli kasutatakse raskmetallidest põhjustatud mürgistuste ravis koos teiste abinõudega. Unitiol on tavaliselt hästi talutav, mõnikord võib ta aga põhjustada iiveldust, tahhükardiat jmt. nähte.

Naatriumtioosulfaat (*Natrii thiosulfas*). Manustatakse kas veeni või suu kaudu. Naatriumtioosulfaat moodustab tsüaniididega vähetoksilisi rodanide, samuti annab ta mitmete metallidega (As, Hg, Pb) sulfiide. Peale selle avaldab ta mõningast põletikuvastast ja antitoksilist toimet. Ta enese toksilisus on suhteliselt väike.

### 17.1.3. Kiiritustõve korral kasutatavad antidoodid

Kiiritustõbi tekib organismi ühekordsel mõjustamisel suurte või korduval mõjustamisel väiksemate ioniseeriva kiirguse annustega. Kiiritustõbe põhjustab  $\alpha$ -,  $\beta$ - ja  $\gamma$ -kiirgus, neutronite või prootonite voog.

Nende kiirguste toimel kaotab organismis osa aatomeid elektrone, omandades positiivse laengu, osa seob elektrone, omandades negatiivse laengu. Selle tõttu paljud molekulid organismis ioniseeruvad, mis desorganiseerib organismi biokeemilisi ja biofüüsikalisi protsesse. Selle kõrval tekivad organismis kiirguse toimel vabad radikaalid, mis käivitavad kontrollimatu peroksiidse oksüdatsiooniprotsessi. See võib levida ahelreaktsioonina ja lammutada rakumembraanide lipiidkihi, rikkudes rakkude ja kudede normaalse funktsiooni. Sellised rakkude biokeemilised ja biofüüsikalised muutused mõjustavad nii otseselt kui ka kaudselt eeskätt nukleiinhapete struktuuri ja funktsiooni. DNA ja RNA kahjustus põhjustab rakkude geneetilise aparadi kõrvalekaldeid (mutageenne toime) ja pidurdab rakkude paljunemist.

Kiirituskahjustuse suhtes on kõige tundlikumad kiiresti paljunevad koed: vereloomeelundkond, mao ja soole limaskest. Selle tõttu on kiirituskahjustusele iseloomulikud trombotsütopeenia, tingitud verevalumid ja verejooksud, leukopeenia, lümfotsütopeenia, organismi nakkusvastase resistentsuse ja immuunsuse nõrgenemine, mis omakorda tingib kaasnevate ja tekkivate nakkuste ägeda kulu, sepsise, aneemia. Seedetrakti limaskesta kahjustus põhjustab oksendamist, haavandite teket, mao ja soole verejooksu.

Kiiritustõve farmakoprofülaktika ja teraapia põhineb kahel mehhanismil:

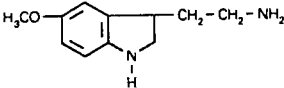
- vabade radikaalide hulga vähendamisel ja peroksiidse hapendumisprotsessi pidurdamisel,
- organismi sattunud radioaktiivse aine sidumisel ja väljavõtmise kiirendamisel.

Need vahendid võivad küll vähendada, eriti profülaktilisel manustamisel, tekkivaid kiirituskahjustusi, kuid neid vältida või efektiivselt ravida ei ole seni veel võimalik

Merkamiinvesinikkloriid, merkamiinaskorbinaat (*Mercamini hydrochloridum*, *Mercamini ascorbas*), tsüstamiindivesinikkloriid (*Cystamini dihydrochloridum*). Need ained kuuluvad aminotioolide rühma (tabel 17-2).

Tabel 17-2

### Kiiritustõvevastased ained

Nimetus	Struktuurvalem
Merkamiin	$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
Tsüstamiin	$\begin{array}{c} \text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \\   \\ \text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \end{array}$
Meksamiin	

Olemasolevat kiiritustõbe aminotiolid oluliselt ei mõjosta, küll aga avaldavad ägeda kiirituskahjustuse korral profülaktilist radioprotekteerivat toimet, suurendades organismi resistentsust ioniseeriva kiirguse suhtes. Selline toime ilmneb kõige paremini juhul, kui preparaate manustatakse 10...30 minutit enne kiirust

Toime põhineb aminotioolide (sulfhüdruül- või disulfiidrühma sisaldavates ühendites) võimel vähendada organismis vabade radikaalide, ioniseeritud või ergastatud molekulide hulka, mis moodustuvad ioniseeriva kiirguse toimel. Sellega aitavad aminotiolid ära hoida või nõrgendada rakumembraanide kahjustust. Ühtlasi toimivad need ained kaitsvalt ensuumidesse, soodustades nende normaalset funktsioneerimist.

Analoogilist toimet avaldavad ka aminohape tsüstein ja selle disulfiid, samuti seleeni sisaldavad ühendid, kuivõrd seleen võib organismis reageerida sarnaselt väävliga

Meksamiin (*Mexaminum*), 5-metoksütrüptamiini vesinikkloriid

Meksamiin on keemiliselt lähedane serotoniinile. Meksamiin avaldab radioprotektuvset toimet nii eksperimendis, vähendades kiiritatud katseloomade suremust, kui ka kliinikus, nõrgendades kiiritusravi saanud haigete reaktsiooni kiiritusele. Selle toime mehhanism ei ole lõplikult selge. Meksamiin suurendab silelihaskonna toonust ja ahendab veresoone, vähendades vere ja hapniku

juurdevoolu kudedesse ja tekitades seal hüpoksiat. Paljud kudede hapnikuvarustust vähendavad (methemoglobiini tekitajad), kudede hingamist pärssivad (tsüaanidid, nitriidid, koobalti soolad jt.), kapillaarides verevoolu kiirust aeglustavad (histamiin, serotoniin, trüptamiin jt.), vereringet ja hingamist pärssivad uldanesteetikumid, narkootilised analgeetikumid, neuroleptikumid, uinutid, etanool jt.) ained toimivad teatud määral radioprotektiivselt. Kõikide nende ainete toimemehhanismis on oluline hapnikupinge langetamine kudedes ja hüpoksia tekitamine. Hüpoksia nõrgendab arvatavasti omakorda hapnikku vajavat peroksiidset oksüdatsiooni, mis vähendab rakkude kahjustust.

Meksamiini kasutatakse kiiritusravi korral kiiritusreaktsiooni profülaktikaks.

Peale nimetatute kasutatakse kiiritustõve profülaktikaks veel leukopoeesi soodustavaid aineid (molgramostiim vt. 8.1.2).

Radioaktiivse aine sidumiseks organismis ja ta väljavõtmise soodustamiseks rakendatakse komplekse (helaate) moodustavaid aineid, nagu kaltsium-trinaatriumpentetaat jt

## 17.2. Krooniline ravimmürgistus

Krooniline ravimmürgistus ilmneb tavaliselt pikemaajalisel ravimi kasutamisel. Sel puhul võivad ilmneda kas spetsiifilised või mittespetsiifilised ravimtüüstitused (tabel 17-3)

Ravimtüüstituse kõrval on sageli kasutusel ka mõiste *ravimhaigus*. Selle kõrval on kasutusel ka rida analoogilise sisuga mõisteid. *ravimkahjustus*, *iatrogeenne haigestumus*, *meditsiinilise agressiooni haigus*, *teraapiapatoloogia* jt. Terminil *ravimhaigus* on eri autorite käsitluses väga erinev sisu. Seda kasutatakse nii kõikide soovimatute kõrvalnähtude kui ka ainult ravimallergia tähenduses. Enamuse autorite käsitluses ei hõlma see termin mitte kõiki kõrvaltoimeid, vaid ainult neid, mis ei ole otseselt tuletatavad ravimi spetsiifilisest toimivusest ja mille puhul vallandub mingi, organismi muutunud reaktiivsusest tingitud, patogeenne protsess. Selle alusel kuuluksid ravimhaiguse alla ravimallergia, infektsioossed tüüstitused, neurogeensed tüüstitused, ravimi arajatust tingitud tüüstitused.

### 17.2.1. Ravimallergia

Ravimallergia on ravimite toimele tekkinud allergiline reaktsioon

Iseseisvaks allergeeniks võib olla vaid aine, mille molekulmass on küllalt suur (üle 10 000), seega peamiselt peptiidstruktuuriga ravimid, seerumid, vaktsiinid, organi- ja ensüümipreparaadid, mõned peptiidhormoonid. Ülejäänud ravimid on haptteenideks, mis moodustavad antigeeni pärast ühinemist endogeensete kõrgmolekulaarsete ainetega: koe- või vereplasmavalkudega. Haptteeniks võib olla kas ravimi enese molekul või tema biotransformatsiooni vahe- või lõpp-produkt, ravimivormi valmistamisel kasutatav abiaine või säilitamisel tekkiv produkt. Seetõttu võib allergia tekkida praktiliselt ükskõik millise ravimi suhtes

## Ravimtüstuste klassifikatsioon

1. Allergilised tüstused	vahetu reaktsioon hilisreaktsioon	mono-, bi-, tri- või polüvalentne sensibilisatsioon
2. Toksilis-metabool- sed tüstused	eksogeensed  ekso-endogeensed	uleannustamine, sünergism, ravimi interferents toidu koostisosadega  biotransformatsiooni või ertumise häire, ravimi sünergism või antagonism endogeensete ainetega, farmakokineetilised põhjused
3. Infektsioossed tüstused	immuunsuse langus resistentsete mikroobituvede teke	düsbakterioos, superinfektsioon, hospitalism, kandidamükoos
4. Neurogeensed tüstused	psühhogeensed neurovegetatiivsed	tingitud reflektorsed, emotsionaalsed, hüperreaktiivsus, paradoksaalsed reaktsioonid
5. Ärajätmisest tingitud nähud	ärajätussündroom võõrutussündroom	äge, krooniline ravimisõltumus

Kui allergeeniks on ravimi metaboliit, siis võib allergia tekkida mitme keemiliselt lähedase, sama metaboliiti andvate ravimite suhtes. Samasse keemilisse rühma kuuluvate preparaatide kasutamisel tuleb alati arvestada ristuva allergiaga.

Allergiseerivate omaduste alusel võiks ravimeid järjestada järgmiselt: antibiootikumid (26% kõikidest allergiajuhtudest), seerumid ja vaktsiinid (23%), sulfonüülamiidid ja mittenarkootilised analgeetikumid (10%), salitsülaadid (6%), paiksed tuimastid (4%), vitamiinid (2%), hormoonid (2%), rahustid (1%), muud (25%).

Antibiootikumidest on sagedasemad ravimallergia põhjustajad penitsilliinid. Penitsilliinallergia esinemissagedus võib olla 0,6...1,6%, neist raskemad 0,01...0,3% ja surmaga lõppevaid juhte 0,001...0,01%.

Ravimallergia võib tekkida juba minimaalse ravimiannuse kasutamisel. Pärast esimest ravimi tarvitamist järgneb 5...7 päeva, harvem nädalaid ja kuid kestev sensibilisatsiooniperiood. Korduval ravimiga kokkupuutumusel vallandub allergiline reaktsioon. Sensibilisatsiooni kujunemise kiirus sõltub suuresti kontakti kestusest ravimiga: kiiresti elimineeruvad ravimid annavad allergiat harvem kui depoopreparaadid. Sensibilisatsioon oleneb ka manustamisviisist ja -kohast. Parenteraalne manustamine, eriti intrakutaanne, annab allergilisi reaktsioone

sagedamini. Oluline on ka organismi seisund: põletikuline protsess, eriti manustamiskohal, maksakahjustus jt. tegurid soodustavad sensibilisatsiooni.

Ravimallergia avaldub klassikaliste allergilise haigestumise sümptomitega, kordudes järgnevatel ravimiga kokkupuutumistel. Ravimallergia sümptomid ei ole ravimi spetsiifilisest toimest, sama ravim võib põhjustada väga erinevaid allergilisi nähte ja sama allergiline reaktsioon võib tekkida väga erinevate preparaatide kasutamisel. Ravimlööbed on oma iseloomult polümorfseid. Sageli täheldatakse mitut lööbe-elementi uheagselt (paapulid, vesikulid, hemorraagiad), vahel aga transformeeruvad ühed elemendid teisteks. Ravimallergia võib väljenduda ka allergilise rinudina, konjunktiviidina, bronhiaalastmana, veenide tromboosina, gastriidina, enterokoliidina, hepatiidina, nefriidina, leukopeeniana, agranulotsütoosina või teiste hematoloogiliste muutustena, anafülaktilise šokina, võib haarata kõiki elundisüsteeme, kaasa arvatud ka psüühika. Korduval kokkupuutumisel ravimiga allergilised nähud raskenevad. Nii võivad nähud progresseeruda aste-astmelt sügelemisest üle kehatemperatuuri tõusu ja lööbe tekkimise, Quincke ödeemi ja bronhiaalastma hoo anafülaktilise šokini. Esineb ka ravimallergia polüvalentseks muutumise tendents. Sensibilisatsiooni korral ühe aine suhtes kujuneb kergemini sensibilisatsioon ka teiste ainete suhtes. Nii on näiteks kirjeldatud järk-järgulist sensibilisatsiooni kujunemist: kõigepealt penitsillini, siis streptomütsiini, askorbiinhappe, B-grupi vitamiinide, reopüriini, prokaiini, difenhüdramiini, edasi juba piima, hambapasta ja lillede suhtes. Diagnoosi püstitamisel ja ravi määramisel on äärmiselt oluline arvestada ravimallergia võimalust, eriti juhul, kui haige juba saab mingit ravimit või ravib end ise. Siin aitab põhjalik anamnees, kahtluse korral ka sensibilisatsiooni määramise testid.

### 17.2.2. Toksilis-metaboolsed ravimkahjustused

Eristatakse eksogeenseid ja ekso-endogeenseid toksilisi ravimkahjustusi, viimasel juhul on protsessi patogeneesis oluline organismi muutunud või erinev reaktiivsus kas eelneva ravimiga kokkupuutumise, patoloogilise protsessi või geneetilise omapära tõttu. Toksiline kahjustus tekib sagedamini elundites või elundisüsteemides, mis on ravimi suhtes tundlikumad, näiteks digitaalise glükosiidid põhjustavad ravimkahjustust eeskätt südames, streptomütsiin sisekõrvas, aminoglükosiidid neerudes, pürasolooni derivaadid ja epilepsiaavastased ained vereloomeelundites jne. Samasse rühma võib liigitada ka lootel ja vastsündinul avalduvat embrüotoksilist, teratogeenset ja fetotoksilist toimet.

Toksilis-metaboolsete ravimkahjustuste põhjuseks on sageli kas absoluutne või suhteline üleannustamine. Suhteline üleannustamine võib kergesti tekkida mitme ravimi samaaegsel manustamisel avalduvast sünergismist. Toksilised nähud võivad tekkida ka ravimi ja toidu koostisosade koostoimel. Toksilised nähud tekivad kergemini laia toimespektriga ainete kasutamisel. Ravimtüüside suhtes võib põhjustada ka ravimi ja endogeensete ainete antagonism. Üheks ekso-endogeense mehhanismiga toksiliste nähtude põhjuseks on eliminatsiooni-elundite – maksa ja neerude funktsioonivõime alanemine kas otsese ravim-

kahjustuse või patoloogilise protsessi tagajärjel. Sageli on soovimatute kõrvaltoimete ilmnenemise põhjuseks geneetilise päritoluga ensüümopaatia. Sagedamini ilmnevad toksilised kõrvalnähud eelsoodumusega isikutel: kesknärvisüsteemi funktsiooni häired, ateroskleroos, südame, maksa, neerude jt elundite haiguslikud muutused jne.

Toksilisi ravimtüüsi kirjeldatakse tavaliselt elundisüsteemide järgi.

**Neurotoksiline toime.** Ravimid võivad närvisüsteemis kõrvuti funktsionaalsete häiretega – krampid, erutus seisundid, sedatsioon, psüühikahäired – põhjustada ka orgaanilisi muutusi. Selliste orgaaniliste kahjustuste lokalisatsioon on sageli ravimile küllaltki iseloomulik. Antibiootikumid aminoglükosiidid (streptomütsiin, neomütsiin, monomütsiin jt.) kahjustavad spetsiifiliselt kuulmis- ja vestibulaarnärvi, arseeni orgaanilised ühendid, samuti plasmotsiidid nägemisnärvi jne.

**Hepatotoksiline toime.** Esmase maksapassaazi käigus satuvad kõik suu kaudu manustatud ravimid maksimaalses kontsentratsioonis portaalringega maksa. Ka teiste manustamisviiside korral kuhjub ravim varem või hiljem maksa (ja neerudesse). Sellist kuhjumist soodustab ka maksa vereringe omapära, mille tõttu ligi 75% maksas sisalduvast verest on vere tsirkulatsioonist välja lülitatud, maksa läbib suurem osa (75...80%) venoosest, hapnikuvaesest verest. Kõige selle tõttu on maks toksilisele mõjustusele enamohustatud elund. Krooniline alkoholi tarvitamine, kaasnevad haiguslikud protsessid – hepatiit jt. – suurendavad ravimkahjustuse tekke tõenäosust veelgi. Algav maksakahjustus võib avalduda maksafunktsiooni suurenemises, proovide muutumises, maksa ikterusena, mis puhul ravim tuleb viivitamatult ära jätta. Ikterus võib olla nii parenhümaatoosse geneesiga kui ka sapipaisust tingitud (kloorpromasün jt. fenotiasiinid, metüültestosteron jt.) Hepatotoksilise toime tagajärjeks võib olla maksatsirroos või -nekroos.

**Ultreroogeenne toime.** Ravimid võivad kahjustada seedeelundkonna limaskesta mitme mehhanismiga: takistada mao limaskesta regeneratsiooniprotsessi, stimuleerida mao soolhappe ja peptiini sekretsiooni, toimida otseselt mao limaskesta, takistada limaskesta kaitsva mütüsiini produktsiooni jne. Tüüpilisemate mao ja soole limaskesta kahjustavate ainete hulka kuuluvad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (atsetüülsalitsüülhape, indometasün jt.), tetrasükliinid, reserpiin, glükokortikosteroidid, AKTH ja tsütostaatikumid

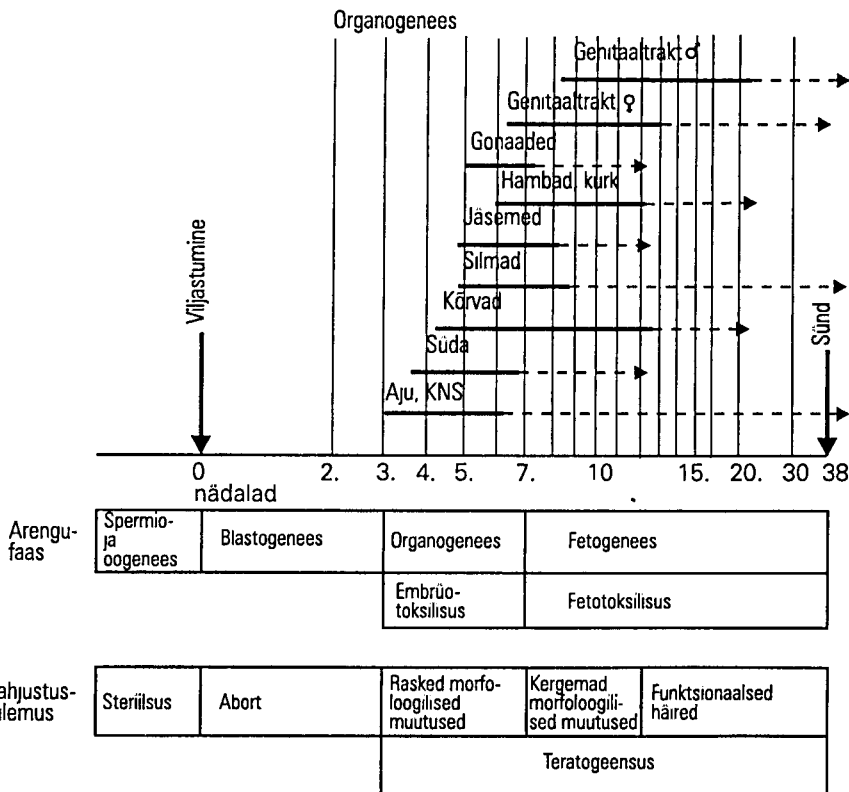
**Nefrotoksiline toime.** Ravim või ta metaboliidid kontsentreeruvad neerudes (nagu maksaski). Selle tõttu on ka neerud enamohustatud elundid. Neerude ravimkahjustus areneb kas glomerulaaraparaadi põletikuna (glomerulonefriidina) või tuubulite epiteeli düstroofiana (nefroosina). Nu nagu teisedki ravimtüüsid, tekivad nefrotoksilised kahjustused kergemini juba olemasoleva neerukahjustuse korral. Sagedamini põhjustavad neerude kahjustusi antibiootikumid: aminoglükosiidid (neomütsiin, monomütsiin jt.), elavhõbeda ja arseeni ühendid, fenatsetiin, sulfonüulamidid jt. ravimid.

Lote ja vastsündinu ravimkahjustused. Need tüsistused tekivad loote arengut häirivate ravimite kasutamisel raseduse või rinnaga toitmise ajal. Arvatakse, et kuni 80% kaasasündinud väärarenguist on esile kutsutud raseduse ajal kasutatud ravimitest. Eristatakse muta- ja teratogeenset, embrüo- ja fetotoksilist toimet. Mutageenne toime seisneb geenimaterjali muutuste tekkes ravimi toimeel. Kui niisugune muutus on tekkinud sugurakkudes, antakse see edasi järglastele. Ravimi mutageenne toime võib avalduda ka loote sugurakkudes, mis võib väljenduda alles järgnevates põlvkondades. Ravimi loote arengut kahjustav toime võib ilmneda embrüo- ja fetotoksilisusena või teratogeensusega. Embrüotoksiline toime avaldub loote moodustumise esimestel päevadel ja nädalatel. See on toime viljastatud munarakku ja seejärel embrüosse, mille tagajärjel embrüo areng, implantatsioon ja platsenta tekkimine häiruvad. Rasedus kas ei arene või lõpeb iseenesliku abordiga. Embrüotoksiline toime ilmneb ravimite kasutamisel esimese 8..10 rasedusnädala vältel. Teratogeenne toime on ravimi kahjustav toime loote organogeneesi ja kudedesse. See avaldub kaasasündinud arenguanomaaliat tekkes preparaadi terapeutiliste annuste kasutamisel. Raseduse embrüonaalperioodil võivad mõned ravimid kahjustada mitte ainult luustiku ja lihaskonna, vaid ka endokriinsüsteemi, sugunäärmete, aju ja teiste elundite arengut, mis selgub alles postnataalsel perioodil. Teratogeenne toime võib seega avalduda mitte ainult suurte morfoloogiliste arenguhäiretena, vaid ka funktsionaalsete arengudefektidena. Selline elundite ja elundisüsteemide funktsionaalne ebatäpsuslikkus, kaasa arvatud käitumishälbed, on tuntud ka kui fetotoksilisus. Lote arengu morfoloogilised ja funktsionaalsed defektid tekivad tavaliselt kolmel esimesel raseduskuul. Väimse arengu defektid ja käitumisanomaaliad võivad olla seotud nukleiinhapete, ribosoomide või teiste rakusiseste struktuuride funktsiooni häirumisega närvirakkudes, samuti neuronitevaheliste sünapside formeerumishälvetega. Fetotoksiline toime võib avalduda kogu raseduse vältel (joon. 17-1).

Fetotoksiline toime võib avalduda kas vastsündinul või ilmneda alles aastate möödudes, lapse sugukupseks saamisel või hiljem. Nii võib fenobarbitaali ensüüme indutseeriv toime avalduda poisilapsel alles täiskasvanud mehe seksuaalkäitumises, rasedustõrjainete ainete või trankvillisaatorite toime nooruki agressiivsuses. Selliseid andmeid on seni veel ulatuslikuma järelduse tegemiseks ebapiisavalt.

### 17.2.3. Infektsioossed ravimtüsistused

Kemoterapeutikumid suruvad maha ka seedetrakti mikrofloora. Hävivad soolekepike ja teised kasulikud mikroorganismid, kes toodavad vitamiinide B-kompleksi, vitamiini K, peristaltikat stimuleerivat väävelvesinikku jm, ja nende asemele asuvad neid funktsioone mittetäitvad, antud kemoterapeutikumide suhtes resistentsed mikroorganismid. Selline ebasoodus soole mikrofloora muutus on tuntud kui düsbakterioos. Analoogilised muutused võivad tekkida mitte ainult seedetraktis, vaid ka teistel limaskestadel või nahal. Sageli võivad uued, resistentsed mikroorganismid põhjustada täiendavat infektsioosset



Joon. 17-1 inimloote organogenees ja selle kahjustuse tulemus.

protsessi, superinfektsiooni, mis komplitseerib olemasolevat nakkuslikku protsessi. Superinfektsioon võib olla eksogeense või endogeense päritoluga, selle sagedaseks takitajaks on pärmiseen *Candida albicans*. Haiglas kujunevad eriti kergesti paljude kemoterapeutikumide suhtes resistentsed patogeensed tüved, mis võivad esile kutsuda haiglasest, raskesti ravitavat infektsiooni hospitalismi

Selliste infektsioossete tüsistuste põhjuseks võib olla mitte ainult kemoterapeutikumide kasutamine, vaid ka makroorganismi nakkusvastast resistentsust ja immunoloogilist reaktiivsust vähendavate ainete laialdane rakendamine. Ka varajane efektiivne ravi kemoterapeutikumidega hoiab ära immuunsuse kujunemise. Organismi kaitsevõimet vähendavate ainete seas on esikohal tsütostaatikumid ja glükokortikosteroidid, samuti kõik ravimid, mis on võimelised kahjustama vereloomeelundkonda: pürasooloni, hüdatoniini jt. derivaadid, või organismi kaitsebarjääre: salitsülaadid

Dusbakterioosi soodustavateks teguriteks võivad olla ka ainevahetushaigused, eriti suhkruhaigus, ja teised organismi kurnavad seisundid, traumad, maosooletrakti operatsioonid jm. Sellistel haigetel põhjustavad kemoterapeutikumid raskeid infektsioosseid tüsistusi

#### 17.2.4. Ravimisoõltumus

Ravimite suur valik, nende suhteliselt kerge kättesaadavus ja inimeste sageli ühe- või mitmekülgne informeeritus ravimi mõnest toimest, on tinginud kogu maailmas laialdase ravimite kuritarvitamise. Kuritarvitamiseks võib pidada igat ravimite kestmist tarvitamist ilma arsti korralduseta ja ilma konkreetse meditsiinilise näidustuseta

Ravimite jt. farmakonide kuritarvitamine võib saada alguse õige mitmest asjast. Eristatakse

- somatogeenset kuritarvitamist, kus algpõhjuseks on mingi somaatiline vaevus, näiteks valu, mille kõrvaldamiseks kasutatakse ravimit;
- psühhogeenne kuritarvitamine, algpõhjuseks psüühilist laadi vaevused, unetus, ängistus, neuroosid,
- iatrogenne kuritarvitamine, arsti ravitaktika vead või iatrogenne trauma,
- sotsiaalne kuritarvitamine, seltskondlikud tegurid, vastavas ühiskondlikus grupis valitsevad moed ja kombed (alkoholism, tubakasuitsetamine, hallutsinogeensete ainete tarvitamine jne.)

Olenevalt kasutatava ravimi farmakoloogilisest toimest eristatakse järgmisi kuritarvitamise lüke.

- analgetomaania (fenatsetiin jt. mittenarkootilised analgeetikumid),
- hüpnootomaania (barbituraadid),
- ataraktomaania (trankvillisaatorid, taimsed rahustid jt.),
- euforomaania (psühhostimulaatorid, alkohol, kokaiin, hašiš, narkootilised analgeetikumid jt.),
- düsleptomaania (hallutsinogeenid)

Ravimite kuritarvitamise ohtlikkus isikule ja/või ühiskonnale varieerub. See võib ulatuda kergele mürgistusnähtude tekkimisest sügava isiksuse degradatsioonini ja tõsiste ühiskondlike probleemide tekkeni.

Ravimite jt. farmakonide kuritarvitamine võib avalduda harjumusliku (stereotüüpse) tarvitamisena ja ravimisoõltumuseks, kuigi selge piir nende kahe vahel puudub.

Harjumusliku tarvitamise korral kasutab isik mõnda farmakoni ilma erilise tungiva vajaduseta. Tavaliselt on ta saanud seda ravimit varem mingi haiguse raviks või sümptomi kõrvaldamiseks (unetus, valu, väsimustunne, ärevus, masendus jne.) kas arsti ordinaatsioonina või tuttava soovitusel. Ravimi toime on olnud mõjus ning haigel tekib tahtmine seda korduvalt läbi elada ka pärast esialgse haiguse möödumist. Kujuneb välja dünaamiline stereotüüp: haige ei saa ilma ravimit sisse võtmata unuda, keskenduda, vaimset tööd teha, ületada eluraskusi jm. Eriti kergesti tekib selline harjumus tablettide suhtes, mida on mugav kaasas kanda ja kasutada (tabletomaaia).

Harjumuslik tarvitamine on suhteliselt healoomune, selle ohtlikkus seisneb selles, et haigel kaob kontroll ravimi koguse üle ja varem või hiljem tekib äge või krooniline mürgistus ning teised ravimtüüsid. Harjumuslikku tarvitamist kutsuvad esile paljud laialt kasutatavad ravimid, eriti ataraktikumid, mitternarkootilised analgeetikumid, peamiselt fenatsetiini või paratsetamooli sisaldavad segud jt. Tinglikult võib harjumuslikuks tarvitamiseks pidada ka kofeiini tarvitamist kohvina või teena ja osaliselt ka tubakasuitsetamist. Harjumuslikust tarvitamisest loobumine ei valmista erilisi raskusi.

Paljude ravimite (narkootilised analgeetikumid, barbituraadid, psühhostimulaatorid, hallutsinogeenid, kokain, etanool, nikotiin jt.) korduval kasutamisel kujuneb ravimivõõrutus. Lahemalt on ravimivõõrutust kirjeldatud uldfarmakoloogia peatükis (vt 2.4).

Osalt mürgi pikaajalise toime ja kroonilise intoksikatsiooni, osalt raske olukorra tõttu, millesse sõltuv isik on sattunud (hirmvõõrutusnähtude ees, raskused mürgi hankimisel jms), muutub isiksus. Kaovad enese kriitika, tahted, moraalsed ja eetilised tõekspidamised, töötahe ja -võime, huvide ring aheneb, isik degradeerub, muutub asotsiaalseks ja elab ainult mõttega hankida ja tarvitada meelismurki. Selles seisundis võib isik muutuda ühiskonnaohtlikuks.

Olukord, kus inimene on kõige valmis, et hankida murki, sünnitab kuritegelikke elemente, kes võtavad oma ulesandeks valmistada ja turustada meelismurke, saades sellest tohutut kasumit. Sellised kuritegelikud organisatsioonid on uhtlasi huvitatud oma turu laiendamisest ja järjest uute sõltuvate isikute tekkest. Kõik see muudab ravimivõõrutuse äärmiselt aktuaalseks sotsiaalseks ja rahvusvaheliseks probleemiks.

Enamus ravimivõõrutust tekitavaid aineid on rahvusvaheliselt koondatud narkootiliste ainete nimekirja. Nende tootmine ja haigele väljakirjutamine allub kindlale kontrollile ja toimub erieskirjade alusel. Sõltumust narkootiliste ainete nimekirjas olevatest ainetest nimetatakse narkomaaniaks, teistest, nimekirja mittekuuluvatest ainetest – toksikomaaniaks. Viimaste hulka kuuluvad ka alkoholism ja tubakasuitsetamine.

## REGISTER

- A**
- aaloe 382  
adiposin 420  
adrenaliin 140  
adrenaliinvesinikkloriid 331, 363  
adrenokortikotroopne hormoon 479  
adriamütsin 488  
aeroon 380  
agar 381  
aimalin 333  
akrihhin 594  
AKTH 479  
aktiveeritud süsi 318  
alkuroon 134  
allopurinool 438  
allüülöstrenool 387  
alprenolool 161  
alteelima 318  
alumiiniumhüdroksiid 318, 373  
amantadiin 309, 611  
ambroksool 361  
amedin 305  
amfenidoon 374  
amfetamiin 230  
amfoteritsiin B 603  
amikatsin 548  
amiloriid 434  
aminaloon 227  
aminoakrihhin 616  
aminofülliin 331, 347, 364, 436  
aminokapronhape 455  
amiodaroon 333  
amisuul 126, 209  
amutriptüliin 218  
ammooniumbituminosulfaat 635  
ammooniumhüdroksiid 10% vesilahus 634  
ammooniumhüdroksiidilahus 319  
ammooniumkarbonaat 360  
ammooniumkloriid 360, 429  
amobarbitaal 247  
amoksitsilliin 503  
ampitsilliin 503, 511  
amuulnitrit 343  
analgün 286  
andekalin 353  
anestesin 312  
angiotensin II 186  
angiotensinamiid 342  
anüsiõli 361  
antipüriin 286  
apomorfiin 378  
apressin 353  
aprotiniin 377, 455  
arekolün 112  
armiin 108  
asametoon 131  
asatiopriin 468  
aslotsilliin 503  
asparaginaas 493  
aspiriin 286  
astreonaam 515  
atenolool 161  
atropiin 118  
atropinsulfaat 364, 368  
atrovent 127  
atseklidüin 112  
atsetmetatsiin 286  
atsenokumarool 457  
atsetasoolamiid 430  
atsetüüldigitoksiin 322

atsütüülkolun 98  
atsütüülsalitsüülhape 286, 459  
atsetüülsüstenn 361  
atsüklovür 612  
auranofiin 478  
aurotioglukoos 478

## B

bakampitsillun 503  
baktrium 563  
barbamüül 247  
barbitaal 247  
befeen 619  
beklamud 299  
bemegrud 241  
benaktüsiin 126, 209  
bensalkooniumklorid 629  
bensamoon 112  
bensatun-bensüülpenitsillun 502  
bensatropiin 305  
bensobamüül 297  
bensobarbitaal 297  
bensoehape 633  
bensokaun 312  
bensoklidun 126, 209  
bensonaal 297  
bensüülbensoaat 633  
bensüülpenitsillun 499  
bepask 579  
biapeneem 515  
bigumaal 595  
biperideen 305  
bisakoduül 383  
biseptool 563  
bitsillun-1 502  
bitsillun-3 502  
bitsillun-5 502  
bleomutsiin 488  
boorhape 634  
bradükiniin 186  
briljantroheline 639  
bromopriid 380  
broomheksiin 361  
broomisovaal 246

brotisolaam 245  
buformiin 411  
bumetaniid 433  
buprenorfiin 274  
buroniil 193  
Burovi vedelik 317  
buskopaan 127  
buspiroon 183  
busulfaan 485  
butadiioon 286  
butorfanool 274  
butuülskopolamun 127

## D

daktinomütsiin 468, 488  
dapsoon 582  
daunorubitsiin 488  
deferoksamiin 644  
dehidrokoolhape 375  
dehidrokortisoon 473  
dekameton 134  
deksametasoon 467, 473  
dekstrotüroksiin 424  
dermatool 317  
desipramiin 218  
desmopressiin 437  
desoksükortikosteroon 437  
desoksükortoon 437  
desopimoon 374  
diafenuülsulfoon 582  
diakarb 430  
diasepaam 203  
diasolun 176  
dietüüleeter 255  
dietüülkarbamiin 622  
difenhüdramiin 176, 246, 363  
diflunisaal 286  
digestaal 377  
digitoksiin 322  
digoksiin 322  
diheksüfenidüül 305  
dihüdralasiin 353  
dihüdroergotamiin 157  
dihüdrotahhüsterool 440

dijoodtürosiin 405  
dikaan 312  
diklofenaak-naatrium 286  
dikloksatsilliin 502  
diklotiasiid 432  
dikumarin 457  
diltiaseem 337, 350  
dilammastikoksuid 261  
dimedrool 176, 246, 363  
dimekolun 131  
dimetoksüfenüülpenitsilliin 499  
dinaatriumetüleendiamuntetraatsetaat  
644  
dinoprost 392  
dinoproston 392  
dioksoon 134  
diplatsiin 134  
diprasin 176, 246  
diprofüllin 347  
dipüridamool 349, 459  
dipüroksium 110  
disopüramiid 333  
disulformiin 559  
ditiasanin 619  
ditrasiin 622  
dobutamiin 149  
doksepiin 226  
doksorubitsin 488  
domperidoon 380  
dopamiin 149  
dopeksamiin 149  
droperidool 190

## E

efedrin 154, 230  
efedriinvesinikkloriid 363  
ekonasool 607  
elavhõbeamidokloriid 637  
elavhõbedikloriid 637  
elavhõbeoksütsüaanuid 637  
emajuuretinktuur 366  
enalapriil 353  
enfluraan 260  
enteroseptool 568

entsefabool 227  
epinefrunvesinikkloriid 363  
ergokaltsiferool 440  
ergometriin 396  
ergotamiin 396  
erüniit 343  
erütromütsiin 526  
estotsiin 280  
etakrüünlaktaat 639  
etakrüühape 433  
etambutool 582  
etaminaalnaatrium 247  
etanol 267, 319, 367, 631  
etioonamiid 579  
etisteroon 387  
etofibraat 422  
etosuktsimuid 302  
etraan 260  
etüüülöstradiool 0  
etüülalkohol 267, 319  
etüülefriin 148  
etüülkloriid 261  
etüülmorfiinvesinikkloriid 356  
etüülpiiritus 631  
eüfüllin 347, 364, 436

## F

famotidiin 181, 369  
fansidaar 563  
febuprool 375  
femoksetiin 224  
fenamiin 230  
fenasaal 616  
fenasepaam 203  
fenasoon 286  
fenetitsilliin 499  
fenibut 227  
fenkarool 176  
fenmetrasiin 230  
fenobarbitaal 247, 297  
fenofibraat 422  
fenoksüdiasinvesinikkloriid 357  
fenoksüetüülpenitsilliin 499  
fenoksümetüülpenitsilliin 499

fenoksüpropüülpenitsillün 499  
fenool 626  
fenooldopaam 149  
fenoterool 149, 363, 397  
fenprokumoon 457  
fentanüül 280  
fentolamün 157  
fenütöün 299, 333  
fenuülbutasoon 286  
fenuülefrün 148  
ferbitool 444  
ferkoveen 444  
festaal 377  
fetanool 148  
fibrinogeen 451  
fibrinolüsün 458  
florimutsün 575  
fluansoon 190  
fluanksoon 190  
flufenaamhape 286  
flufenasün 190  
flukloksatsillün 503  
flumetasoon 473  
flunitrasepaam 245  
fluoksetün 223  
fluorouratsül 487  
fluotaan 258  
flupentiksool 190  
fluspirileen 190  
flutamid 417  
flutsütosün 608  
fonteks 223  
foolhape 447  
formaldehüüdi vesilahus 631  
fosfakool 108  
fosfestrool 492  
fosfomütsün 536  
ftalasool 559  
furadoniün 565  
furasolidoon 565  
furatsilün 565  
furosemiid 433  
fusidiün-naatrium 532  
füsostigmün 105  
futomenandioon 452

## G

G-strofantün 322  
galantamün 105  
gammaloon 227  
gantsüklovür 613  
gemfibrosül 422  
gentamütsünsulfaat 547  
gepiroon 183  
gitoksün 322  
glautsüinvesinikklorid 357  
glibenklamiid 411  
glükagoon 332, 406  
glutserooltrüntraat 343  
glütsükklamid 411  
gosereliün 492  
gramütsidiün 538  
gramuriün 570  
griseofulviün 606  
guanadreel 169  
guanetidün 169  
guanfatsiün 152

## H

haloperidool 190  
halotaan 258  
heksametoon 131  
heksametüleentetramün 631  
heksenaal 264  
heksobarbitaalnaatrium 264  
hepariün 424, 456  
hiirekörv 397  
hingamiin 594  
hiniiofoon 568  
hinolinool 568  
hinosool 568  
hinotsiid 595  
histaglobuliün 175  
histamiin 172, 367  
homatropunvesinikbromid 120  
höbenitraat 637  
hüdnokarpöli 583  
hüdralasün 353  
hüdroklorotiasiid 432

hidrokodoon 356  
hidrokortisoon 472  
hidroksükobalamün 446  
hidromorfoon 274

## I

ibuprofeen 286  
idoksuriidün 613  
ihtüool 635  
imipeneem 515  
imipramün 218  
imuraan 468  
india kanep 239  
indometatsiin 286  
indopaan 214  
inosiid 418  
insuliin 408  
intestopaan 568  
ipratroopium 127  
ipratroopiumbromiid 364  
iproniasiid 214  
ipsapiroon 183  
isadrin 140, 363  
isofluraan 260  
isoniasiid 575  
isonitrosiin 110  
isoprenaliin 363  
isoprotaan 203  
isosorbütdinitraat 343  
ivermektün 622

## J

jodinool 636  
jodoform 636  
jodonaat 636  
johimbün 157  
jood 405  
joodi alkohollahus 636  
josamütsiin 528

## K

K-strofantiin 322

kaalumalumiiniumsulfaat 317  
kaaliumatsetaat 428  
kaaliumbromiid 211  
kaaliumjodiid 361, 405  
kaaliumorotaat 418  
kaaliumpermanganaat 632  
kadakamari 436  
kallidmogeneaas 353  
kaltsitonün 439  
kaltsiumbromiid 211  
kaltsiumfolinaat 447  
kaltsiumglükonaat 453  
kaltsiumkarbonaat 372  
kaltsiumkloriid 453  
kaltsiumtrinaatriumpentetaat 644  
kampripiiritus 319  
kanamütsiin 541, 575  
kaolin 318  
kaptopriil 353  
karbakool 98  
karbamasepiin 303  
karbenitsiliin 503  
karbiidün 193  
karbimasool 404  
karbokromeen 349  
karbotsüsteiin 361  
karbromaal 246  
karbutamiid 411  
karfetsiliin 503  
karindatsiliin 503  
karmustiin 485  
kartulitärklis 318  
kasetõrv 635  
kenodeoksükoolhape 377  
ketamiin 265  
ketanseriin 184  
ketokonasool 607  
ketoprofeen 286  
ketotifeen 182, 363  
kibuvitsamarjad 376  
künapuutinktuur 366  
kiniidün 333  
kiniin 594  
klaritromütsiin 528  
klemastiin 176

klindamütsiin 528  
klokvinool 568  
klofasimüin 583  
klofelüin 152  
klofibrat 422  
kloksatsillüin 502  
klomifeen 387  
klomipramüin 218  
klonasepaam 203  
klonidüin 152  
kloorambutsil 468, 483  
klooramfenikool 548  
kloordiasepoksüd 203  
klooretaan 261  
kloorfentermiin 374  
kloorgaas 627  
kloorheksidüin 629  
kloorlubi 627  
kloorpromasiin 190  
kloorpropamiid 411  
kloorprotikseen 190  
kloortalidoon 432  
klopamiid 432  
klopentiksool 190  
kloraalhüdraat 250  
klorakoon 299  
kloramiin B 627  
kloridüin 596  
klorokviin 594  
kloropüramüin 176  
klorotrianiseen 492  
klosapiin 193  
klotrimasool 607  
kodeiin 274  
kodeiinfosfaat 356  
koerapöörirohu lehed 364  
koerapöörirohuõli 319  
kofeiin 233, 331, 367  
kofeiin-naatriumbensoat 233  
koirohutinktuur 366  
kokaiin 310  
kolekaltisferool 440  
kolestüpool 421  
kolestüramiin 421  
kolhitsiin 488

kollane elavhõbeoksüd 637  
kollargool 637  
konvullatoksüin 322  
korasool 241  
kordiamüin 241  
kortikotropiin 479  
kortisool 472  
kortisoon 472  
kosoltriim 563  
kotetroksatsüin 563  
kotrimasiin 563  
kotrimoksasool 563  
kromoglütsinhape 363  
kromoluünaatriim 181  
ksantüinoolnikotiinaat 347  
kukerpuu 397  
kummeliõied 478  
kunstlik karlsbadi sool 381  
kvifenadiin 176  
käokullaõied 376  
kümotrüpsüin 377

## L.

lahetalool 161  
lahjendatud soolhape 368, 376  
lanatoksüd 322  
leesikaleht 436  
levamisool 465, 619  
levodopa 308  
levomepromasiin 190  
levotüroksiin 401  
libeksiin 357  
lidokaiin 312, 333  
litiumbromiid 211  
litiumkarbonaat 201  
linaseemnelima 318  
linkomütsüin 528  
lisiinopriil 353  
lobeliin 242  
lobeliinvesinikkloriid 117  
lodjapuu 397  
lomustüin 485  
loomulik maonõre 368  
loperamiid 383

lovastatin 422  
LSD 238  
luustraal 224  
lunestrenool 387  
lүpressiin 437  
lүsergiid 238  
lүsergunhappedietүүlamid 238  
lүsoform 631  
lүsool 626

## M

maarjas 317  
magneesiumhüdoksiid 372  
magneesiumoksiid 372  
magneesiumsulfaat 295, 376, 381  
magneesiumtrisilikaat 318, 372  
magus lehtadru 381  
maisi emakasuudmed 376  
maisitärklis 318  
maleksiil 224  
mannitool 428  
maprotiin 226  
masindool 374  
mebendatool 619  
mebhüdrolin 176  
medrogestoon 387  
medroksүprogesteron 387  
medroksүprogesteronatsetaat 492  
mefenaamhape 286  
meklofenoksaat 227  
meksaas 570  
meksaform 570  
meksamiin 646  
meksiletiin 333  
melfalaan 483  
melperoon 193  
menadiioon 453  
menahinoon 453  
mentool 319  
mepakriin 594, 616  
meprobamaat 203  
merkamiinaskorbinaat 646  
merkamiinvesinikloriid 646  
merkaptopuriin 468, 487  
merkasoliil 404  
meropeneem 515  
mesatoon 148  
meskaliin 239  
meslotsilliin 503  
mesokarb 230  
mesoridasuin 190  
mestranool 0  
mesuum 377  
metakoliin 98  
metakvaloon 250  
metamissool 286  
metandriool 417  
metanool 271  
metanteliin 127  
metatsiin 127  
metenamuin 631  
metenoloon 417  
metformiin 411  
metitsilliin 499  
metofenasuin 190  
metoheksitaal 264  
metoklopramiid 193, 380  
metoksufluraan 260  
metoprolool 161  
metotreksaat 468, 487  
metronidasool 568, 599  
metүsergiid 184  
metuulalkohol 271  
metuülandrostendiol 417  
metuülatropiin 127  
metuüldopa 170  
metuülgometriin 396  
metuülfenidaat 230  
metuüilkofeiin 233  
metuülsaltsülaat 319  
metuülskopolamiin 127  
metuülestosteron 415  
metuüliouratsiil 404  
mikonasool 607  
minoksiidil 353  
misoprostool 372  
moklobemiid 214  
moksaveruin 348  
molgramostuum 448

molindoon 193  
molsidomiin 347  
monomütsiin 546  
morfiin 274  
mugrool 583  
muromonab-CD3 470  
muskariin 110  
mustikas 316  
mõruained 366  
mõruhein 397  
mõrusool 381  
mudokalm 309  
muelosaan 485

## N

naatriumbromiid 211  
naatriumjodiid 361  
naatriumkaltsiumedetaat 644  
naatriumkromoglükaat 363  
naatriumoksübuturaat 227  
naatriumparaaminosaltsülaad 579  
naatriumsaltsülaad 286  
naatriumstiboglükonaat 600  
naatriumsulfaat 381  
naatriumtetraboraat 634  
naatriumtiosulfaat 645  
naatriumtsitraat 458  
naatriumvalproaat 303  
naatriumvesinikkarbonaat 360, 372  
naerugaas 261  
nafasoliin 155  
naftamoon 619  
naftiliin 608  
naftsilliin 502  
nalidiksiinhape 570  
nandroloondekanoaat 417  
nedokromiil 182, 363  
neomütsiinsulfaat 546  
neostigmiin 106  
nevigramoon 570  
nialamiid 214  
nibufiin 108  
nifedipiin 350  
niheksüün 347

niketamiid 241  
niklosamiid 616  
nikotiin 113  
nikotiinhape 423  
nimorasool 568, 599  
nimustiin 485  
nisatidiin 181  
nisutärklis 318  
nitrasepaam 203, 245  
nitrofuraal 565  
nitrofurantoiin 565  
nitroglütseriin 343  
nitroksoliin 568  
nitrong 343  
nitroprussiidnaatrium 347  
nitrosorbiid 343  
nootropiil 227  
noradrenaliin 140  
noretisteroon 387  
norfenetriin 148  
norfloksatsiin 570  
norsulfasool 559  
nortriptüliin 218  
noskapiin 356  
nospaan 348  
nurmenukujuur 360  
nõmmelivateeürt 361  
nüstatiin 603

## O

ofloksatsiin 570  
oksasepaam 203, 245  
oksatsilliin 502  
oksejuur 360, 379  
okseladiin 357  
oksoliinhape 570  
okspreenool 161, 335  
oksüliidun 126, 209  
oksümetasoliin 155  
oksumorfoon 274  
oksüpertiin 193  
oksütotsiin 391  
oktadiin 169  
oleandomütsiin 526

omeprasool 370  
omnopoon 274  
ondansetron 184, 380  
oopium 274  
ortsiprenalinsulfaat 363

## P

paakspuu 382  
paakspuukoor 382  
pahhukarpium 131, 395  
paju 285  
palderjan 212  
pankreatiin 377  
pankurmeen 377  
pankuroon 134  
pansunorm 377  
pantogaam 227  
pantotsiid 627  
papaveriinvesinikkloriid 348  
paraaminometuulbensoehape 455  
paraoksoon 108  
paratsoon 108  
paratsetamool 286  
paratüreoidiin 439  
paratüriin 439  
parmidiin 425  
partusisteen 397  
pasomutsiin 574  
penfluridool 190  
penitsillamiin 644  
penitsilliin 499  
pentaerüritüültetrantraat 343  
pentagastrüin 367  
pentamidüin 601  
pentamiin 131  
pentasotsiin 280  
pentatsiin 644  
pentetrasool 241  
pentobarbitaal 247  
pentoksüfüllüin 347  
pepsüin 368  
perfenasiin 190  
PGE<sub>2</sub> 392  
PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  392

pilokarpium 112  
pimosiid 190  
pindolool 161  
pipemudhape 570  
piperasiin 619  
piperasiinadipinaat 619  
piperatsillüin 503  
pirenperoon 184  
pirensepiin 126, 368  
pirtramüid 280  
pitutrüin 342, 391, 437  
plasmüin 458  
platüfüllünvesiniktarraat 120  
plü(II)atsetaat 317  
polümüksüinid 538  
polüsponiin 421  
prasikvanteel 622  
prasosiin 157  
prednisoloon 467, 473  
prednison 473  
primakviin 595  
primidoon 299  
probenetsiid 438  
progesteroon 387  
proglümüid 370  
proguaanil 595  
prokaiin 312  
prokaiin-bensüülpenitsillüin 502  
prokaiinamiid 333  
prokarbasiin 485  
prokloorperasiin 190  
promasiin 190  
promedool 280  
prometasiin 176, 246, 363  
propafenoon 333  
propitsillüin 499  
propofool 265  
propranolool 161, 335  
propüültiouratsül 404  
proseriin 106  
protargool 637  
protioonamiid 579  
psilotsübiin 239  
puhas kusiaine 428  
punanupu juurikas ja juur 316

puskariõlid 271  
põldosja ürt 436  
põletatud maarjas 317  
püranteel 619  
pürasidool 226  
pürasünamiid 579  
püratsetaam 227  
püridinoolkarbamaat 425  
püridostigmüin 106  
pürimetamiin 563, 596  
püritnool 227  
pürrofoss 108  
pürvünpamoaat 619

## R

rabarber 382  
rabarbrüür 382  
radioaktiivne jood 405  
ramiprüil 353  
ramitüüin 181, 369  
raud(II)laktaat 444  
raud(II)sulfaat 444  
reserpiin 166  
resortsüin 626  
riboflaviin 376  
riboksiin 418  
rifamiid 536  
rifampitsüin 538, 574  
rifamütsüin SV 536  
rifamütsüin 574  
riisitärklis 318  
riitsüinüsõli 382  
ritodrüin 397  
rivanool 639  
roheline kaaliumseep 629  
roksitromütsüin 528

## S

saalepüüma 318  
salasosulfapürüüin 559  
salbutamool 149, 363  
salitsüülamüid 286  
salitsüülhape 286, 633

salusüid 575  
saralasiin 353  
seebipüiritus 319, 629  
sennaleht 382  
serotoniinadüüünaat 454  
sertralüin 224  
sfarofüsinbensoaat 395  
sidrunväändüü vili 236  
sinepiõli 319  
sinepipaber 319  
sinepipüiritus 319  
süniladva juurikas 360  
sipelgapüiritus 319  
süsomütsüinsulfaat 547  
skopolamiin 119, 209  
solusulfoon 582  
somatotropüin 414  
somatropüin 414  
sovkaüin 312  
spironolaktoon 434  
streptohünk-paskaat 574  
streptokünaas 458  
streptolüaas 458  
streptomütsüin 541, 574  
streptotsüid 559  
strofantüdüünatsetaat 322  
stsillareen 322  
subekolüin 118  
sublümaat 637  
substants P 186  
sukralfaat 374  
süksametoon 134  
süksüinüülkölüin 134  
sulfadüasiin 559  
sulfadüimesüin 557  
sulfadüimetoksüin 559  
sulfadüimidüin 557  
sulfadöksüin 559  
sulfaleen 559  
sulfametöksasool 559  
sulfametöksüdüasiin 559  
sulfametöksüpürüdüasiin 559  
sulfanüülamüid 559  
sulfapürüdüasiin 559  
sulfasiin 559

sulfatiasool 557  
sulfatsetamiid 559  
sulfatsüül 557  
sulfatsüül-naatrium 559  
sulfiinipüraasoon 438, 459  
sulftisoksasool 557  
sulpiriidi 193  
sumatriptaani 184  
suprastini 176  
sõnajalajuure paksekstrakt 616  
sudnokarb 230  
süsihappegaas 241  
süsinikdioksiid 241

## Z

zidovudini 613

## Ž

ženšenni juur 236  
želatini 454

## T

taandatud raud 444  
talasosini 157  
tammekoor 316  
tamoksifeeni 387, 492  
tannalbiini 316  
tanniini 315  
tavegüüli 176  
tedremarana juurikas 316  
temafloksatsiini 570  
teobromiini 347, 436  
teofüllini 347, 436  
TEPP 108  
terasosiini 157  
terbutaliini 149, 363  
termopsise ürt 360  
terpüinhüdraat 361  
testolaktoon 417, 492  
testosteroonenantaat 415  
testosteroonpropionaat 415  
tetatsinkaltsium 644

tetrakaini 312  
tetroksopriini 563  
tiaambutosini 583  
tiamasool 404  
tinidasool 568, 599  
tioatsetasoon 580  
tiofosfamüdi 484  
tiopentaalnaatrium 264  
tioproperasiini 190  
tioridasini 190  
tiotepa 484  
tiotikseeni 190  
to bramutsini 547  
tolbutamiidi 411  
to lfenaamhape 286  
tolnaftaati 608  
tranuultsupromiini 214  
trasulool 377, 455  
triamtereeni 434  
triamtsinooloni 473  
triasolaami 245  
tribusponiini 421  
trifluoperasiini 190  
trifluoperiidool 190  
triflupromasiini 190  
trijoodtüroniini 401  
trikloormetasüdi 432  
trikresool 626  
trimedoksiimi 110  
trimekaini 312  
trimeperiidi 280  
trimeprasini 190  
trimeprimiini 218  
trimetadiiooni 300  
trimetiini 300  
trimetopriini 563  
trimetosini 209  
trioksaasiini 209  
trofosfamüdi 483  
trombiini 451  
tropatsini 305  
tropikaamiidi 126  
tropisetrooni 184  
truksaali 190  
trüpsiini 361

tsetüülpüridüiniumkloriid 629  
tsilastatiin 515  
tsimetidiin 369  
tsinhokaiin 312  
tsinksulfaat 379, 638  
tsinnariisiin 350  
tsipramiil 223  
tsiprofloksatsiin 570  
tsisapriid 380  
tsisplatiin 485  
tsitalopraam 223  
tsuanokobalamiin 446  
tsükloodool 305  
tsüklofosfamiid 468, 483  
tsüklopentolaat 126  
tsuklopropan 263  
tsukloseriin 574  
tsüklosporiin 469  
tsümetidiin 181  
tsüproheptadiin 184  
tsuprosteroon 417  
tsüstamiindivesinikkloriid 646  
tsütaraamiin 487  
tsütisiin 117, 242  
tšolmuugraõli 583  
tubokurariin 134  
tusupreks 357  
tümool 626  
tungaltera 395  
tärpentiinõli 319  
türamiin 153  
türeoidiin 401  
türgipipratinktuur 319  
türoksiin 401  
türotritsiin 538

## U

uabaiin 322  
unimagan 274  
unitiool 644  
urokinaas 458  
urosulfaan 557  
ursodeoksükoolhape 377  
ussitatra juurikas 316

## V

vahulillejuur 360  
valge sadestatud elavhõbe 637  
valge savu 318  
validool 319  
valproehape 303  
vankomütsiin 532  
varfarin 457  
vasksulfaat 379, 638  
vasktsitraat 638  
vedel parafiin 382  
verapamiil 337, 350  
vesinikperoksüüdilahus 632  
vidarabiin 613  
vinblastiin 488  
vinkamiin 350  
vinkristiin 488  
vinpotsetiin 350  
viomütsiin 575  
vismuthüdroksüüdnitraat 373  
vismutsubgallaat 317  
vismutsubnitraat 317  
vitamiin B<sub>12</sub> 446  
vitamiin K<sub>1</sub> 452  
vitamiin K<sub>2</sub> 453  
vitamiin K<sub>3</sub> 453  
voltareen 286  
võililletinktuur 366

## SOOVITATAV KIRJANDUS

- Allikmets, L. (koostaja) jt. Kliiniline farmakoloogia Tallinn Valgus, 1988.
- Allikmets, L. (koostaja) jt. Farmakoteraapia Tartu Tartu Ülikool, 1991.
- Allikmets, L., Nurmand, L., Otter, M., Vigel, L. Raviamete klassifikatsioon. Tartu Tartu Ülikool, 1994
- Estler, C.-J. Pharmakologie und Toxikologie 4 Auflage Stuttgart Schattauer-Verlag, 1995
- Forth, W, Henschler, D, Rummel, W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Mannerheim, Leipzig, Zurich: Wissenschaftsverlag, F A. Brockhaus, 1992.
- Fulgraff, G, Palm, D Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie. 9. Neubearbeitete Auflage Stuttgart, Jena Gustav-Fischer-Verlag, 1995.
- Girdwood, R. H. Clinical Pharmacology 27th Edition. London: Bailliere, Tindall, 1990
- Goodman Gilman, A., Rall, T. W, Nies, A. S, Taylor, P. The Pharmacological Basis of Therapeutics New York, Oxford Pergamon Press, 1990, 1992
- Grahame-Smith, D. G., Aronson, J. K. Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy Oxford Oxford University Press, 1994
- Харкевич Д. А. Фармакология Москва: Медицина, 1987, 1993
- Hinrikus, T jt Pharmaca Estica Tartu AS Eesti Rohuteadlane, 1994
- Kuivet, R.-A, Harro, J., Maimets, M, Rago, L. Farmakoteraapia käsiraamat arstidele Tartu, 1995
- Кудрин А. Н. Фармакология. Москва: Медицина, 1991
- Kuschinsky, G., Lüllmann, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 12 u 13. Auflage. Stuttgart – New York: Georg-Thieme-Verlag, 1989, 1992
- Loit, A, Janes, H. Toksikoloogia. Tallinn: Valgus, 1984.
- Marquardt, H., Schafer, S. G. Lehrbuch der Toxikologie. Mannheim, Leipzig. Wissenschaftsverlag, 1994
- Mutschler, E Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage. Stuttgart. Wissenschaftliche Verlag Gesellschaft mbH, 1991.
- Nurmand, L, Otter, M. Rakenduslik farmakokineetika. Tartu: Tartu Ülikool, 1991.
- Otter, M., Nurmand, L. Arstliku retseptuuri põhijooni. Tartu Tartu Ülikool, 1994.
- Pelkonen, O., Ruskoaho, H. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki Duodecim, 1995.
- Rang, H P., Dale, M -M Pharmacology. Edinburgh – London – Melbourne: Churchill Livingstone, Second Edition 1991. 3rd Edition 1995.

- Reynolds, J E F. (Editor). Martindale the Extra Pharmacopoeia. London: The Pharmaceutical Press. 29th Edition 1989, 30th Edition 1992.
- Saller, R., Berger, Th., Ulmer, E.-M., Hellenbrecht, D. Praktische Pharmakologie. Dritte Auflage. Stuttgart - New York: Schattauer-Verlag, 1985.
- Simon, C., Stille, W Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. 8. Auflage. New York: Schattauer Verlag, 1993.
- Spector, R. The Scientific Basis of Clinical Pharmacology. Principles & Examples. Boston, Toronto: Little, Brown Co, 1986.
- Tuomisto, J , Paasonen, M. K. Farmakologia. Kuopio. Medicina, Kustannus-osakeyhtiö, 1988.
- Wingard, L. B., Brody, Th. M., Lerner, J., Schwartz, A. Human Pharmacology: Molecular-to-Clinical New York: Mosby-Year Book, Inc , 1991

