

Lääkeannos

Farmakologiassa keskeinen käsite on annos. Annoksen suuruus ratkaisee, onko kyseessä tehoton, sopiva vai haittavaikutuksia aiheuttava määrä lääkeainetta. Kuvan 3-1 hypoteettisessa tilanteessa lääkeaineella saadaan aikaan terapeuttinen vaikutus annoksella, jonka suuruus (esim. mg:ina) on suurempi kuin 1 mutta pienempi kuin 10. Jo näitä hoitoannoksia käytettäessä jotkut potilaat saattavat saada haittavaikutuksia, kuten väsymyksen tunnetta, päänsärkyä, suun kuivumista, ummetusta tai ripulia.

Potilaiden tarvitsemat annokset voivat olla hyvin erilaisia, yli kymmenenkertaisiakin eroja esiintyy. Syynä potilaskohtaisiin eroihin voivat olla esim. maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai geneettiset tekijät, joiden seurauksena tavallisesta lääkeannoksesta tulee elimistöön poikkeuksellisen suuri lääkeainepitoisuus.

Liian suuresta lääkeannoksesta voi aiheutua haittavaikutuksia (sivuvaikutuksia). Jopa pysyviä vaurioita voi tulla esim. silmiin, kuulo- ja tasapainoelimiin tai munuaisiin. Tällaisten vaurioiden riski on sitä suurempi, mitä suurempi on lääkeainepitoisuus haittavaikutusten kannalta herkissä kudoksissa.

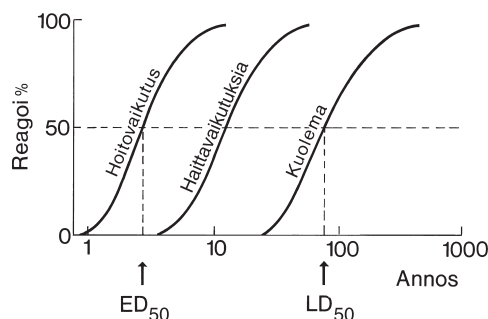
Tietyillä lääkeaineilla on muita suurempi taipumus aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Tällaisia lääkkeitä käytettäessä on lääkehoidosta odotettavissa olevat hyödyt ja haitat punnittava tarkoin keskenään. Lääkettä tulee käyttää vain, jos potilaan sairaus on sellainen (esim. syöpä), että vakavienkin haittavaikutusten riski on hyväksyttävissä. Lisäksi potilaan vointia on tällaisissa tapauksissa seurattava huolellisesti ja pienennettävä tarvittaessa lääkeannosta.

Useimmat lääkeaineet aiheuttavat kuoleman, jos niitä annetaan liian suuri annos. Laboratorioeläimiä, esim. hiiriä, käyttäen voidaan määrittää kemiallisen yhdisteen myrkyllisyyttä kuvaava LD_{50} (lethal dose 50). Se tarkoittaa annosta, joka tappaa 50 % koe-eläimistä. LD_{50} vaihtelee mm. antotavan mukaan, ja se voi olla eri eläinlajeilla hyvin erilainen. Sen merkitys kliinisesti esiintyvien ja lääkeaineiden käyttöä rajoittavien haittavaikutusten ennakoimisessa on kuitenkin melko vähäinen.

Terapeuttinen indeksi (TI) voidaan laskea kaavasta LD_{50}/ED_{50} . ED_{50} (effective dose 50) on sellainen annos, joka esim. estää kouristuksia tai laskee verenpainetta 50 %:ssa koe-eläimistä. TI kuvastaa koeoloissa yhdisteen suurimman mahdollisen ja pienimmän vaikuttavan annoksen suhdetta (terapeuttista leveyttä). Mitä suurempi TI

- LD_{50}

- *terapeuttinen indeksi (TI)*



Kuva 3-1. Hypoteettinen lääkeaineen vaikutuksen riippuvuus annoksesta. ED₅₀ kuvastaa hoitoannoksen ja LD₅₀ kuoleman aiheuttavan annoksen keskiarvoa.

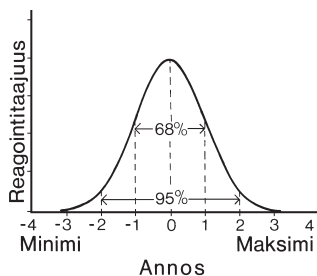
on, sitä väljemmin annos voi vaihdella. Vaikka eläinkoe antaa usein viitteitä myös ihmisen reaktioista, ei näin laskettu TI sovellettavissa ihmiseen. LD₅₀:n asemesta voidaan kaavassa käyttää sellaista annosta, joka aiheuttaa tiettyjä myrkytysoireita (TD₅₀, toxic dose 50), eli TI on TD₅₀ / ED₅₀. Näin saatu arvo antaa realistisemmän käsityksen lääkeaineen turvallisuudesta kuin LD₅₀:stä laskettu TI.

Taulukossa 3-1 on esimerkkejä eräiden lääkeaineiden terapeuttisesta indeksistä, joka on ilmoitettu keskimääräisen myrkytysoireita aiheuttavan ja keskimääräisen vuorokausiannoksen suhteena. Asetyylisalisyylihappo on esimerkki lääkeaineesta, jonka terapeuttinen indeksi riippuu suuresti käyttötarkoituksesta. Sen vuorokausiannos antipyreettinä on noin 1,5 g, antireumaattina jopa 5 g, mutta tromboosin estäjänä vain 50–100 mg.

• ”terapeuttinen leveys”

Käytännössä puhutaan usein lääkeaineen ”terapeuttisesta leveydestä”; tällä tarkoitetaan suurimman ja pienimmän hoitoannoksen suhdetta. Nämä minimi- ja maksimiannokset määräytyvät monista tekijöistä eivätkä ne ole läheskään yhtä tarkasti määritettävissä kuin esim. ED₅₀ (ks. kuva 3-2). Suurimmaksi annokseksi käsitellään usein farmakopean enimmäisannos, jonka suuruus on sopimusperäisesti määritetty käytännön kokemusten ja kliinisfarmakologisten tulosten perusteella.

Annettaessa yhtenäiselle koe-eläinjoukolle jotakin lääkeainetta huomataan, että yksilöt reagoivat eri tavalla: saman vasteen aikaansaamiseksi toiset yksilöt tarvitsevat suuremman annoksen kuin toiset. Kun tehdään frekvenssijakauma tarvittavista annoksista ja käytetään riittävän suurta ryhmää, saadaan usein kuvan 3-2 mukainen jakauma, joka muistuttaa normaalijakaumaa eli Gaussin kellokäyrää. Kuvasta nähdään, että 68 %:lle ryhmästä toivottu vaste tulee annoksella, joka eroaa korkeintaan yhden keskiarvokeaman (standard deviation, SD) verran keskimääräisestä annoksesta. Vastaavasti 95 %:lla eläimistä tarpeellinen annos on korkeintaan kaksi keskiarvokeamaa suurempi tai pienempi kuin keskiarvo. Myös potilaiden reaktioista lääkeaineeseen voidaan olettaa saatavan tämä normaalijakauman mukainen käyrä. Käytännössä käyrä on kuitenkin lähes aina epäsymmetrinen, jopa kaksihuippuinen (vrt. luku 5). Geneettisistä eroista johtuva lääkeainemetabolian polymorfismi, maksan ja mu-



Kuva 3-2. Potilaiden reagointia hypoteettiseen lääkeaineeseen esittävä normaalijakauman käyrä. X-akselin luvut ilmaisevat, kuinka monta keskiarvokeamaa annos eroaa keskiarvo-annoksesta (0).

3. Lääkeannos

nuaisen sairaudet sekä lääkeaineiden yhteisvaikutukset ovat esimerkkejä syistä, jonka vuoksi lääkeväste poikkeaa usein normaali-jakaumasta.

Lääkeannoksen vaikuttavia tekijöitä

Lääkeannosta määrättäessä on otettava huomioon potilaan poikkeavuus mm. painon suhteen aikuisesta keskiarvohenkilöstä, jonka painona tavallisesti pidetään 70 kg:aa. Seuraavat seikat ovat tärkeitä potilaiden reaktioiden vaihtelujen vähentämiseksi.

Lapselle riittää pienempi annos kuin aikuiselle. Taulukossa 3-2 esitetyt lasten enimmäisannokset ovat painon perusteella laskettuja kaavasta, jonka mukaan

$$\text{lapsen annos} = \frac{\text{aikuisen annos}}{70} \times \text{lapsen paino (kg)}.$$

Tämä laskemisperiaate on vain suuntaa-antava. Annosteluperusteena voidaan käyttää myös kehon pinta-alaa. 3,5 kg painavan vastasyntyneen pinta-ala on noin 0,25 m², 12 kg painavan lapsen noin 0,5 m² ja 30 kg painavan noin 1 m². Pinta-ala on saatavissa myös valmiista nomogrammeista. Koska 70 kg painavan aikuisen ihon pinta-ala on noin 1,73 m², niin

$$\text{lapsen annos} = \frac{\text{aikuisen annos}}{1,73} \times \text{lapsen ihon pinta-ala (m}^2\text{)}.$$

Lapsen lääkeannoksen, käytettiinpä sen laskemiseksi mitä kaavaa hyvänsä, täytyy olla aina pienempi kuin aikuisen enimmäisannos. Mikään ikään, painoon tai kehon pinta-alaan perustuva kaava ei voi olla optimaalinen kaikille lääkeaineille, koska eri lääkeaineiden far-

- ikä
 - lapset

Taulukko 3-1. Eräiden lääkeaineiden terapeuttinen indeksi (TI) ilmoitettuna myrkytyksen aiheuttavan keskimääräisen kerta-annoksen (A) ja terapeuttisen vuorokausiannoksen (B) suhteena.

Lääkeaine	$\frac{A}{B}$	TI
Asetyyli-salisyylihapo	$\frac{10 \text{ g}}{50 \text{ mg} \rightarrow 5 \text{ g}}$	$\frac{200}{2}$
Morfiini	$\frac{100 \text{ mg}}{30 \text{ mg}}$	3
Diatsepaami	$\frac{200 \text{ mg}}{10 \text{ mg}}$	20
Fenytoiini	$\frac{3 \text{ g}}{300 \text{ mg}}$	10
Digoksiini	$\frac{2 \text{ mg}}{0,25 \text{ mg}}$	8

Taulukko 3-2. Lasten enimmäisannokset (Pohjoismaisen farmakopean ja lääkintöhallituksen yleiskirjeen 1575 mukaan).

Ikä	Keskimääräinen paino (kg)	Lapsen ja täysikasvuisen enimmäisannosten suhde
-3 kk	3,5	1/20
3 kk-9 kk	7	1/10
9 kk-2 v	10	1/7
2 v-4 v	18	1/4
4 v-6 v	25	1/3
10 v-14 v	35	1/2
14 v-	50	2/3

makokinetiikka ihmisessä muuttuu iän myötä eri tavoin. Vastasyntyneellä ja eritoten keskosilla lääkeainemetabolioita on kehittymätöntä ensimmäisten elinviikkojen aikana, mutta esim. jo vuoden ikäisellä lapsella lääkeainemetabolioita voi olla nopeampaa kuin aikuisella. Lapset saattavat reagoida lääkeaineisiin eri tavoin kuin aikuiset. Esimerkkejä pysyvistä vahingosta ovat tetrasykliinien alle 7-vuotiaille lapsille aiheuttama hammasvaurio ja kortikosteroidien aiheuttama kasvun hidastuminen.

- o *vanhuksset* Ihmisten vanhetessa kudosten rakenne muuttuu ja monet fysiologiset toiminnot heikkenevät. Tästä johtuu mm. monen lääkeaineen jakautumistilavuuden muuttuminen ja hidastunut eliminaatio. Vanhuksilla voi ilmetä myös poikkeavia lääkereaktioita, kuten sekavuutta ja tuskatiloja sedatiivien ja psyykenlääkkeiden vaikutuksesta. Useiden lääkeaineiden annossuositukset vanhuksille ovat pienempiä kuin suositukset nuorille aikuisille.

- *sukupuoli* Hormonaalisilla tekijöillä on osuutta siihen, että naisten keskimääräisen lääkeannoksen tulee olla pienempi kuin miesten. Naiset ovat myös keskimäärin pienempiä ja heillä on suhteellisesti enemmän rasvakudosta kuin miehillä, joten lääkeaineen jakautumistilavuudessa voi olla eroja.

- *raskaus* Raskauden aikana lääkeaineiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, koska istukka päästää useimmat lääkeaineet lävitseen sikiöön (ks. luku 4).

- *sairausten aiheuttamat muutokset* Maksan tai munuaisten toiminnan heikkenemisen takia lääkeaineen eliminoituminen voi hidastua ja annosta on pienennettävä (ks. myös luvut 4 ja 64). Myös muut sairaudet voivat muunnella annostarvetta. Optimaalisen lääkeannoksen valinta onkin usein haasteellinen tehtävä ja vaatii lääkäriltä hyvää ammattitaitoa.

- *lääkeyliherkkyys* Jotkut henkilöt saavat allergisen reaktion aivan pienistäkin lääkeannoksista. Lääkeaineen aiheuttamia allergisia oireita ovat esim. nokkosihottuma, kutina, kuume, nivelkipu, vieläpä agranulosytoosi ja anafylaktinen sokki. Tällaista jopa hengenvaarallista tilaa lääkärin on oltava valmis heti hoitamaan sympatomimeeteillä ja glukokortikoideilla.

- *toleranssi* Potilaalle voi kehittyä myös toleranssia lääkettä kohtaan; hoidon jatkuessa hän tarvitsee yhä suurempia annoksia toivotun vaikutuksen aikaansaamiseksi. Toleranssi häviää, kun lääkkeen anto lopetetaan. Yksi syy toleranssin kehittymiseen on lääkkeen (kuten fenobarbitaalin) tai muun kemiallisen yhdisteen aiheuttama maksan mikrosomaalisten entsyymien aktiivisuuden lisääntyminen, entsyymi-induktio (ks. luku 5). Syynä voivat olla myös muutokset reseptoritasolla. Tähän mekanismiin perustuu mm. se, että morfinisti kestävä morfiinia sellaisinaan annoksina, jotka muilla johtaisivat kuolemaan. Samalla kun morfinistille kehittyy toleranssi morfiinia kohtaan, kehittyy toleranssi myös muita euforisoivia analgeetteja kohtaan.

- o *ristitoleranssi* Tämä on esimerkki ristitoleranssista. Toleranssia ei aina kehity lääkeaineen kaikkia vaikutuksia kohtaan. Toleranssin syntymiseen kuuluu päiviä, viikkoja tai jopa vuosia. Mikäli se kehittyy minuuteissa tai

3. Lääkeannos

tunneissa, puhutaan takyfylaksiasta. Kun koiran laskimoon ruiskutetaan efedriiniä 10-20 minuutin välein, se lakkaa jo tunnin kuluttua kohottamasta verenpainetta. Tämän katsotaan johtuvan siitä, että efedriini kohottaa verenpainetta niin kauan kuin sympaattisissa hermopäätteissä riittää noradrenaliinia sen vapautettavaksi.

Perinnöllisillä tekijöillä on tärkeä vaikutus lääkevasteiden hajontaan. Farmakogenetiikan tehtävänä on löytää ennalta paitsi ne lääkeaineet, joihin jotkut yksilöt reagoivat perinnöllisistä syistä poikkeavasti, myös ne henkilöt, jotka poikkeavat muista, tavallisesti suuresta enemmistöstä.

Idiosynkrsialla tarkoitetaan sitä, että potilas reagoi tavallista voimakkaammin ja usein poikkeavasti pienehköön lääkeannokseen ilman että kyseessä olisi lääkeyliherkkyys. Useimmiten ilmiön syynä on perinnöllinen poikkeavuus. Esim. primakiinilla on taipumus aiheuttaa miespuolisissa afrikkalaisissa, iranilaisissa ja sardinialaisissa hemolyysiä, koska heidän punasoluistaan usein puuttuu glukosi-6-fosfaattidehydrogenaasi.

Lääkeaineen biologinen hyötyosuus (bioavailability) on se osuus lääkeaineesta, joka pääsee muuttumattomana systeemiseen verenkiertoon. Suun kautta annettavan lääkeaineen hyötyosuus riippuu mm. siitä, kuinka suuri osa imeytyy ruoansulatuskanavasta ja paljonko sitä metaboloituu suolen seinämässä ja maksassa alkureitin (first pass) aikana. Hyötyosuus voidaan määrittää mm. veren lääkeainepitoisuuksien avulla vertaamalla tuloksia laskimoon annon ja suun kautta annon jälkeen.

Samaakin lääkeainetta sisältävien lääkevalmisteiden hyötyosuus voi ainakin teoriassa olla erisuuruinen. Mm. digoksiinin, eräiden antibioottien ja epilepsialäkkeiden imeytymisessä oli aikaisemmin suuria eroja, mutta tehostuneen valvonnan ansiosta ns. rinnakkaisvalmisteiden väliset erot ovat nykyisin vähäisiä. Rinnakkaisvalmisteiden välinen ero voi perustua kidekokoon, hiukkaskokoon tai johonkin muuhun lääkkeen farmaseuttitekniiseen ominaisuuteen.

Hoitomyöntyvyydellä (compliance) tarkoitetaan potilaan kykyä ja halua noudattaa saamiaan hoito-ohjeita. Huono hoitomyöntyvyys näkyy varsinkin lääkkeiden käyttämättä jättämisinä. Hoitomyöntyvyyttä lisäävät mm. selkeät hoito-ohjeet, luottamukselliset suhteet potilaan ja hoitohenkilökunnan välillä, mahdollisimman vähäinen potilaan käytössä olevien lääkevalmisteiden lukumäärä ja mieluiten anto vain kerran päivässä.

Potilaan hoidossa tulisi käyttää samanaikaisesti mahdollisimman harvoja lääkeaineita. Lääkeaineet saattavat estää, vahvistaa tai muuttaa toistensa vaikutuksia. Tämä voi johtua suorista reseptorivaikutuksista tai siitä, että aineet muuttavat toistensa imeytymistä, sitoutumista plasman valkuaiseen ja jakautumista kudoksiin sekä metaboliaa ja erittymistä (ks. luku 65).

Jos kaksi lääkeainetta vaikuttaa elimistössä siten, että niiden yhteisvaikutus on yhtä suuri kuin osavaikutusten summa ($1 + 1 = 2$), kyseessä on additiivinen yhteisvaikutus. Jos yhteisvaikutus on suu-

- *farmakogenetiikka*

- *idiosynkrsia*

- *hyötyosuus*

- *lääkeaineen*

- *lääkevalmisteiden*

- *hoitomyöntyvyys*

- *muu lääkeaine*

- *yhteisvaikutus*

- *additiivinen*

o *potensoiva (synergistinen)*

remppi kuin osavaikutuksista olisi ennalta pääteltävissä ($1 + 1 > 2$), niin lääkeaineet potensoivat toistensa vaikutuksia (ks. luku 65). Neostigmiini vahvistaa asetyylikoliinin ja metakoliinin vaikutuksia, koska se estää näiden hajoamista. Potensoituminen voi olla toivottu tai haitallinen ilmiö. Yhteisvaikutus voi olla osavaikutuksista kvalitatiivisesti poikkeava, esim. terfenadiinin tai sisapridin aiheuttamat sydämen rytmihäiriöt itrakonatsolia käytettäessä. Yhteisvaikutusten merkitys ja selvittäminen on tullut entistä tärkeämmäksi tehokkaiden lääkeaineiden määrän ja käytön lisääntymisen myötä.

• *muut seikat*

Vuorokausirytmii ja esim. lääkkeen nauttimisajankohta suhteessa ruokailuun vaikuttavat useiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan. Mahalaukun limakalvoa ärsyttävä vaikutus voi vähentyä otettaessa lääke aterian yhteydessä. Samalla imeytyminen saattaa hidastua, mutta sillä ei useimmiten ole merkitystä. Eräissä tapauksissa imeytyminen voi estyä niin voimakkaasti, että teho voi heikentyä, kuten nautittaessa klodronaattia tai muita bisfosfonaatteja maitotuotteita sisältävän aterian yhteydessä. Elimistön lämpötilan kohottaminen lisää biokemiallisten reaktioiden nopeutta ja siten lääkeaineiden metaboliaa.

Psykye ja lumelääke (plasebo)

Kun kovaan postoperatiiviseen kipuun annettiin ruiskeena ”sokeasti” joko morfiinia tai keittosuolaliuosta, niin morfiiniruiskeella oli edullinen vaikutus 66–83 %:iin potilaista ja keittosuolaliuosruiskeella 34–45 %:iin. Jälkimmäisessä ryhmässä positiivinen vaikutus perustuu psyykkiseen tekijään, jonka lumelääke (plasebovalmiste, lat. placebo = miellytän) aiheutti. Lumeeksi kutsutaan tehontonta yhdistettä, esim. lääkemuotoa, jota tarvitaan erityisesti kliinissä lääketutkimuksessa vertailuvalmisteena. Jotta subjektiivisten tekijöiden osuus voitaisiin sulkea pois koetuloksia arvioitaessa, tutkittava enempää kuin lääkkeen antajakaan ei saa tietää, kuka saa lumetta ja kuka tutkittavaa yhdistettä. Tällaista koejärjestelyä kutsutaan kaksoissokokeeksi (double blind).

Lumevaikutuksella on hoidossa tärkeä merkitys, koska osa lääkkeen vaikutuksesta on lumevaikutusta. Sitä vahvistaa potilaan luottamus lääkäriinsä ja usein myös usko mainetta saaneeseen tuotteeseen. Lumelääkkeen teho ei ole läheskään kaikissa sairausmuodoissa yhtä selvä kuin lievissä kiputiloissa, mutta psyykinen vaikutus, eräänlainen itsesuggestio, on oleellinen syy useiden muotiparannuskeinojen suosioon. Lumelääkkeen antamisen eettisyydestä voi olla erilaisia mielipiteitä. Lumelääke saattaa aiheuttaa myös haitallisia oireita, kuten pahoinvointia. Lumevaikutus on eri henkilöillä erilainen, mutta lumelääkkeeseen reagoivat eivät kuulu psyykkisiltä ominaisuuksiltaan, koulutukseltaan tai ammatiltaan mihinkään erityiseen väestönosaan. Myöskään sukupuolten kesken ei ole eroja.

Pertti J. Neuvonen