

# Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka on se osa farmakologiaa, joka tutkii lääkeaineiden ja niiden aineenvaihduntatuotteiden vaiheita elimistössä. Se on farmakologian toinen päähaara, toinen on lääkeaineen vaikutuksia tutkiva farmakodynamiikka. On selvää, että vaikutus reseptoriin tai muuhun kohteeseen ei vielä riitä tekemään yhdisteestä käyttökelpoista lääkeainetta. Aineen muiden fysikaalisten ja kemiallisten ominaisuuksien tulee lisäksi olla sellaisia, että se voidaan viedä elimistöön ja vaikutuskohteeseensa.

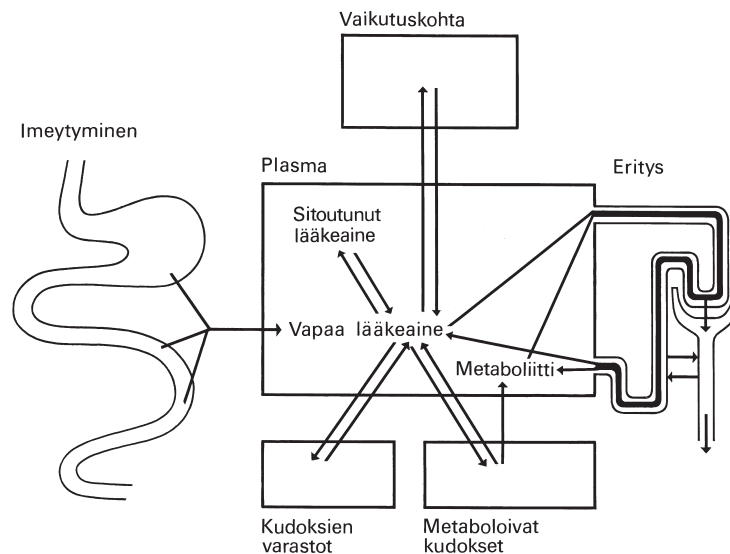
Useimpia lääkeaineita kuljettaa veri, tavallisesti veri plasma (kuva 4-1). Nimenomaan vapaan lääkeaineen pitoisuus plasmassa on tärkeä sekä aineen vaikutusten että kinetiikan kannalta. Plasman lääkeainepitoisuus on myös useimmiten ainoa mitattavissa oleva pitoisuus lääkehoidon aikana. Muiden kudosten lääkepitoisuus joudutaan päättelemään sen perusteella.

## Lääkeaineet ja solukalvo

Tärkein este veteen liukenevien aineiden vapaalle kululle elimistössä on solukalvo eri muodoissaan. Se määrää aineen imeytymisen kohdasta, johon aine on annettu; se määrää, jakaantuuko aine pelkästään solunulkoiseen tilaan vai elimistön koko vesitilaan; se määrää aineen pääsyn keskushermostoon ja muihin suojaisiin kudoksiin; se määrää myös aineen erittymistavan ja -nopeuden.

Aineet kulkevat elimistön kalvorakenteiden läpi kolmella eri mekanismilla, diffundoitumalla, filtoitumalla eli suodattumalla ja aktiivisen kuljetuksen avulla. Diffuusio ja filtraatio ovat passiivisia prosesseja, koska aine voi näiden mekanismien avulla yleensä kulkea vain suuremmasta pitoisuudesta pienempään eikä tällainen siirtymisen kuluta energiaa. Ero aktiiviseen kuljetukseen on kuitenkin vain suhteellinen. Pitoisuuseron lisäksi ”passiiviseen” siirtymiseen vaikuttavat monet muut tekijät, kuten hydrostaattinen paine sekä elektrostaattiset ja osmoottiset voimat.

- *diffuusio*
- *filtraatio*
- *aktiivinen kuljetus*



Kuva 4-1. Lääkeaineen vaiheita elimistössä.

## Filtraatio

Filtraation edellytys on riittävän pieni molekyylikoko, niin että aine pääsee kalvorakenteissa olevien huokosten läpi. Lääkeaineista erittäin harvat pystyvät läpäisemään solukalvon suodattamalla. Sen sijaan lähes kaikki lääkeaineet pystyvät suodattumaan munuaisen glomeruluksessa verenkierrosta nefronin lumeniin. Myös kapillaarien seinämät ovat niin huokoisia, että monet aineet suodattuvat verenkierrosta kudostesteeseen. Munuaiskeräessä sen enempää kuin kapillaarin seinämässäkään suodattuminen ei tapahdu solukalvojen läpi vaan solujen välissä olevien huokosten kautta, mikä selittää suhteellisen suurienkin molekyylien suodattumisen.

## Diffuusio

Diffuusion tärkeimmän ominaisuuden huomasivat erään sinilevän (*Chara cerasatophylla*) suurissa soluissa suomalaiset Collander ja Bärlund (myöh. Karma) jo vuonna 1933. He totesivat aineen kyvyn kulkea solukalvojen läpi olevan suoraan verrannollinen aineen jakaantumisuhteeseen öljyn ja veden kesken eli lipidiliukoisuuteen. (Lipidi-vesi-jakaantumisuhdetta kutsutaan jäljempänä yksinkertaisuuden vuoksi lipidiliukoisuudeksi, vaikka se tarkkaan ottaen ei ole sama asia.) Tämä piti hyvin paikkansa, kun kyse oli keskikokoisista molekyyleistä. Hyvin pienet molekyylit läpäisivät solukalvon odotettua helpommin, hyvin suuret molekyylit taas kulkeutuivat odotettua jonkin verran hitaammin. Myöhemmät tutkimukset ovat vahvistaneet sen, että aine läpäisee solukalvoja sitä paremmin, mitä lipidiliukoisempi se on. Diffuusiossa onkin ilmeisesti kysymys aineen "liukenemisestä" solukalvon lipidirakenteeseen, diffundoitumisesta sen toiselle rajapinnalle ja vapautumisesta jälleen vesitilaan.

## 4. Farmakokinetiikka

Mitä parempi lipidiliukoisuus on, sitä enemmän ainetta on kerrallaan solukalvossa siirtymisvaiheessa ja sitä nopeampi on diffuusio. Huonosti lipidiliukoisia ovat polaariset yhdisteet, näistä ionisoituneet kaikkein huonoliukoisimpia.

Monet lääkeaineet ovat orgaanisia happoja tai emäksiä, joiden lipidiliukoisuuteen vaikuttaa olennaisesti niiden dissosioitumisaste. Käytännössä dissosioitunut ionimuoto on niin polaarinen, että se ei lainkaan kulje diffundoitumalla solukalvojen läpi. Dissosioituvien aineiden diffuusio riippuu siten kahdesta tekijästä: ionisoitumattoman muodon lipidiliukoisuudesta ja ionisoitumattoman muodon suhteellisesta määrästä.

Heikon hapon tai emäksen dissosioituminen on tasapainoreaktio, jonka tasapainotila riippuu ympäristön pH:sta. Aineen dissosioitumisen voimakkuutta kuvaa sille tyypillinen vakio, pKa. Se ilmaisee pH:n, jossa 50 % molekyyleistä on dissosioitunut. Heikko happo ionisoituu alle 50-prosenttisesti, mutta emäs yli 50-prosenttisesti, jos pH on pienempi kuin pKa. pKa:ta suuremmassa pH:ssa suhde on päinvastainen.

Dissosioituneen ja dissosioitumattoman muodon suhde tietyssä pH:ssa voidaan johtaa Henderson–Hasselbachin yhtälöstä:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{emäs}]}{[\text{happo}]}, \text{ eli}$$

$$\log \frac{[\text{emäs}]}{[\text{happo}]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

Orgaanisen hapon ionisoitunut muoto pystyy vastaanottamaan protonin eli se on edellä olevan yhtälön emäs. Näin kaava saa muodon

$$\log \frac{[\text{ionisoitunut muoto}]}{[\text{ionisoitumaton muoto}]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

Orgaanisen emäksen ionisoitunut muoto taas pystyy luovuttamaan protonin eli toimii happona. Kaava saa siis muodon

$$\log \frac{[\text{ionisoitumaton muoto}]}{[\text{ionisoitunut muoto}]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

Taulukko 4-1. Eräiden lääkeaineiden pKa-arvoja.

### Orgaanisia happoja

Salisyylihappo	3,0
Asetyyლისისყილი	3,4
Ibuprofeeni	4,4 ja 5,2
Glibenklamidi	5,3
Sulfadiatsiini	6,5
Boorihappo	9,2

### Orgaanisia emäksiä

Kofeiini	0,8
Fenatsoni	1,4
Kodeiini	7,9
Kiniini	8,4
Efedriini	9,6
Atropiini	9,7
Amfetamiini	9,9

• *sovellus orgaaniselle emäkselle*

• *sovellus orgaaniselle hapolle*

## Yleisfarmakologiaa ja -toksikologiaa

Tubuluksen lumen	Plasma
$A^- \rightleftharpoons HA$	$HA \rightleftharpoons A^-$
pH 5,4	pH 7,4
100 $\rightleftharpoons$ 1	1 $\rightleftharpoons$ 10 000
kokonaispitoisuus 101	10 001
pH 7,9	pH 7,4
31 600 $\rightleftharpoons$ 1	1 $\rightleftharpoons$ 10 000
kokonaispitoisuus 31 601	10 001

Taulukko 4-2. Asetyyლისისყილიჰონ იმეჰმისასაჰინო მუნაისტუბულკსეჰსე, კუნ ვირტსან pH ონ 5,4 ტაი 7,9. აისეენ pKa ონ 3,4.

Tämän teoreettisen pohdiskelun käytännön merkitys lääkeaineen kinetiikassa paljastuu, kun tarkkaillaan tilannetta esimerkiksi munuaistiehyessä. Glomeruluksessa lääkeaine suodattuu primaarivirtsan mukana samassa suhteessa kuin vesikin. Kun elektrolyytit ja vesi imeytyvät takaisin, lääkeaineen pitoisuus munuaistiehyessä suurenee ja silloin myös lääkeainemolekyylit pyrkivät siirtymään takaisin elimistöön. Tätä ilmiötä kutsutaan reabsorptioksi eli takaisinimeytymiseksi. Koska ionimuoto on huonosti lipidiliukoinen, vain ionisoitumaton muoto imeytyy takaisin. Ionisoitumattoman muodon pitoisuus pyrkii samaksi kalvon molemmilla puolilla siitä riippumatta, kuinka suureksi kokonaispitoisuus (ionisoitumaton + ionisoitunut) muodostuu. Tasapainottumisen nopeuteen vaikuttaa kyseisen muodon lipidiliukoisuus.

Seuraamme tilannetta toisaalta orgaanisen hapon, asetyyლისისყილიჰონ, toisaalta emäksen, amfetamiinin, osalta. Asetyyლისისყილიჰონ ლიკიმაარაინეი pKa ონ 3,4, ამფეტამიინი 9,9. Asetyyლისისყილიჰონ იონისოიტუნეენ ჯე იონისოიტუმატონ მუდონ სუჰტეეკსი კუდოქსეჰსე საამეე pH:სე 7,4

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = 4 \quad \text{eli} \quad \frac{[A^-]}{[HA]} = 10\,000$$

Jos oletamme HA:n pitoisuuden 1 yksiköksi (esim. mmol/l), on ionisoitunutta muotoa  $A^-$  siis 10 000 yksikköä ja kokonaispitoisuus 10 001 yksikköä. Munuaistiehyen lumenissa on tasapainotilanteessa sama pitoisuus HA:ta, koska tämä ja vain tämä muoto pääsee diffundoitumaan. Jos pH on 5,4, on ionimuodon pitoisuus kuitenkin aivan muuta kuin kudoksessa. Täällä

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = 2 \quad \text{eli} \quad \frac{[A^-]}{[HA]} = 100$$

ja kokonaispitoisuus on vain 101 yksikköä. HA:n pyrkiessä tasapainoon solukalvon kummallakin puolella kokonaispitoisuus siis pyrkii paljon suuremmaksi kudoksen puolella ja virtsasta pyrkii imeytymään asetyyლისისყილიჰონსეჰსე ტაკაისინ, კუნნეს სიეღა ოლისი ვაინ ნოინ 1/100 პლასმასე ოლევასე პიტოისუედასე. ნაინ სუური ტაკაისინ-იმეჰტყმინეი აისეუტაისი ერიტაინ ჰიტაან ერიტყმისე. კაჰტაინნეღსე ტასაჰაინოტილა ეი კუიტენკაან ეჰდი კეჰიტყა, ეტენკინ კუნ ვაინ 1 % ვირტსასე ოლევასე ასეჰტყლისისყილიჰონსეჰსე ონ დიფუნდოიტუვასე მუდოსასე.

## 4. Farmakokinetiikka

Tilanne muuttuu huomattavasti, jos esimerkiksi natriumbikarbonaattia antamalla nostetaan virtsan pH 7,9:ään. Nyt

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = 4,5 \text{ ja } \frac{[A^-]}{[HA]} = 31\ 600$$

ja kokonaispitoisuus on 31 601 yksikköä. Tasapainottuminen suosii nyt suuremman pitoisuuden kehittymistä virtsaan kuin kudokseen, mikä aiheuttaa nopeamman erittymisen.

Emäksellä, kuten amfetamiinilla, tilanne on päinvastainen. Kudoksessa

$$\log \frac{[B]}{[BH^+]} = -2,5 \text{ eli } \frac{[B]}{[BH^+]} = \frac{1}{316}$$

eli ionisoitunutta muotoa on 316 molekyyliä yhtä ionisoitumatonta molekyyliä kohti. Jos virtsan pH on 5,4, on

$$\log \frac{[B]}{[BH^+]} = -4,5 \text{ ja } \frac{[B]}{[BH^+]} = \frac{1}{31\ 600}$$

Aine siis erittyy tehokkaasti virtsan ollessa hapanta. Virtsan ollessa emäksistä, pH 7,9,

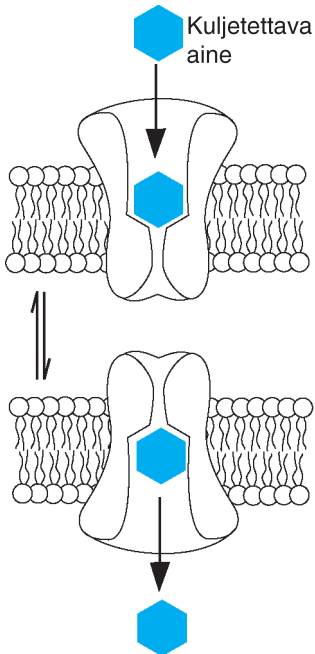
$$\log \frac{[B]}{[BH^+]} = -2 \text{ ja } \frac{[B]}{[BH^+]} = \frac{1}{100}$$

Amfetamiini siis pyrkii imeytymään takaisin, ja sen eritysi hidastuu.

Käytännön sovellukset ovat selvät. Virtsan muuttaminen emäksiseksi jouduttaa orgaanisten happojen erittymistä kahdella tavalla. Ensiksikin niiden dissosioituessa lipidiliukoisen takaisin imeytyvän muodon pitoisuus on hyvin pieni, ja toiseksi tasapainotilassakin, johon molekyyli populaatio pyrkii, kokonaispitoisuus virtsassa olisi suurempi kuin kudoksessa. Vastaavasti virtsan ollessa tavallisesti hapanta orgaanisten emästen eritysi on nopeampaa kuin emäksiseen virtsaan.

Tubuluksen luumen		Plasma
BH <sup>+</sup> ⇌ B	↔	B ⇌ BH <sup>+</sup>
pH 5,4		pH 7,4
31 600 ⇌ 1	↔	1 ⇌ 316
kokonaispitoisuus 31 601	↔	317
pH 7,9		pH 7,4
100 ⇌ 1	↔	1 ⇌ 316
kokonaispitoisuus 101	↔	317

Taulukko 4-3. Amfetamiinin imeytymistasapaino munuaistubuluksessa, kun virtsan pH on 5,4 tai 7,9. Aineen pKa on 9,9.



Kuva 4-2. Aktiivisen kuljetuksen periaate. Kun kuljetettava aine työntyy kuljetusmolekyylin kanavaan, tämän proteiinin konformaatio muuttuu ja kulku on mahdollista vain yhteen suuntaan. Helpotettu diffuusio tapahtuu vain suuremmasta pitoisuudesta pienempään, jolloin se ei tarvitse ulkopuolista energiaa. Kulku vastavirtaan kuluttaa energiaa. Tämä saadaan usein toisista molekyyleistä tai ioneista (usein  $\text{Na}^+$  ja/tai  $\text{K}^+$ ), jotka kulkevat samaan aikaan myötävirtaan (eli  $\text{Na}^+$  soluun ja  $\text{K}^+$  ulos) ja antavat siten konformaation muutokselle sen tarvitseman energian.

- *helpotettu diffuusio*

Elimistön muutkin kalvot voivat toimia samantapaisesti, joskaan yhtä suuria pH-eroja eri puolilla kalvoa ei tavata kuin mahalaukun seinämää reunustavissa soluissa. Tähän palataan imeytymistä koskevassa kappaleessa. Kuitenkin eräissä tapauksissa, kuten barbituraattimyrkytyksissä, voidaan esim. natriumbikarbonaatteja antamalla nopeuttaa paitsi eritystä virtsaan, myös siirtymistä soluista kudostenesteeseen. Lähinnä pKa:lla on se merkitys, että ollessaan suurimmaksi osaksi ionisoituneessa muodossa aine tunkeutuu solukalvojen läpi hitaasti. Toisin sanoen mitä vahvempi happo tai emäs aine on, sitä todennäköisempää on, ettei se pääse soluihin diffundoitumalla. Tällöin on muistettava, että happo on sitä vahvempi, mitä pienempi on sen pKa, kun taas emäs on sitä vahvempi, mitä suurempi on sen pKa. Oma luokkansa ovat ns. kvartaariset amiinit, jotka ovat fysiologisessa pH:ssa täysin ionimuodossa ja tunkeutuvat siksi erittäin huonosti solukalvojen läpi.

Nämä esimerkit osoittavat, että myös ns. passiivisessa prosessissa aine voi diffuusion avulla kulkea vastoin konsentraatiogradienttia, ts. pienemmästä pitoisuudesta suurempaan. Energian tälle siirtymiselle antaa mekanismi, joka on luonut pH-erot solukalvon eri puolille, eli vetyionin aktiivinen kuljetus.

### Aktiivinen kuljetus

Useissa tapauksissa solut tarvitsevat aineita, jotka ovat liian polaarisia diffundoituaikseen soluun ja liian suuria suodattuaikseen sinne. Monissa tapauksissa tällaisten aineiden, kuten sokerien, aminohappojen ja amiinien, kuljetuksesta huolehtii aktiivinen kuljetusmekanismi. Aktiivisessa kuljetuksessa aine kulkee vastoin konsentraatiogradienttia, siirtyminen vaatii energiaa, siirtyminen on selektiivistä eli yksi mekanismi siirtää vain yhtä ainetta tai muutamia lähisukuisia aineita, ja mekanismilla on maksimikapasiteettinsa, niin ettei siirtyvä määrä tietyin rajan jälkeen enää lisääny, vaikka aineen pitoisuutta suurennetaan. Raja aktiivisen ja passiivisen siirtymisen välillä ei siis ole tarkka. Aine voi siirtyä diffuusion avulla vastoin konsentraatiogradienttia ja kuluttaa energiaa siirtymiseensä. Toisaalta aktiivinen kuljetusmekanismi voi siirtää ainetta suuremmasta pitoisuudesta pienempään, jolloin puhutaan ”helpotetusta diffuusiosta” (facilitated diffusion), eikä sen tarvitse kuluttaa energiaa.

Tärkein aktiivista kuljetusta luonnehtiva tekijä on erityinen kantajamolekyylit, joka on tarpeen kuljetuksessa. Kuljettavat molekyylit muistuttavat solukalvon reseptoreita. Ne ovat solukalvon proteiineja, joiden hydrofobiset aminohappoketjut läpäisevät solukalvon useita kertoja (kuva 4-2). Harvat lääkeaineet imeytyvät aktiivisesti; lähinnä tällaisia ovat sokeri- ja aminohappotyypiset aineet (esim. levodopa). Sen sijaan munuaisissa aktiivinen erityks on tavallista (esim. penisilliini). Myös keskushermostossa aktiivinen kuljetus on tärkeä sekä elimistön omien aineiden että lääkeaineiden ja niiden aineenvaihduntatuotteiden siirrossa.

## Lääkeaineiden imeytyminen

### Parenteraaliset antotavat (para = ohi, enteron = suoli)

Intravenoosinen anto on nopein keino saada lääkeaineen vaikutus alkamaan. Aine annetaan suoraan verenkiertoon, useimmiten kyynärtaipeen tai kädenselän laskimoon. Antotavan etuja ovat lähinnä nopeus, annoksen tarkkuus ja säädeltävyys, jos injektio annetaan hitaasti, sekä mahdollisuus käyttää tilavuudeltaan suuriakin lääkemääriä.

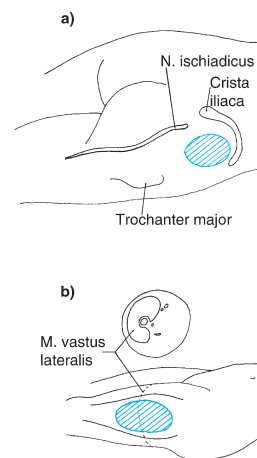
Intravenoosisella antotavalla on myös selvät haittansa; tärkein liittyy siihen nopeuteen, jolla elimistöön aiheutetaan suuri lääkeainepitoisuus. Koska aine tulee suoraan verenkiertoon, se jakautuu ensin hyvin pieneen tilavuuteen ja saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia niissä elimissä, joihin se joutuu konsentroituneena (lähinnä sydän ja aivot). Vaikka aine injisoitaisiin hitaastikin, noin minuutin kuluessa, niin että se sekoittuu tasaisesti koko verimäärään, saattaa pitoisuus silti olla aluksi monikymmenkertainen verrattuna lopulliseen pitoisuuteen lääkkeen levittyä koko elimistöön. Laskimoon annettavan lääkkeen tulee olla liukoista (se ei saa saostua infuusionesteiden kanssa sekoitettaessa) ja valmisteen tulee olla steriiliä eikä se saa sisältää pyrogeeneja. Lääkevalmisteen pH:n ja osmoottisuuden tulee myös olla riittävän fysiologisia, jotta valmistetta voidaan antaa laskimoon. Eräät laskimoon annettavaksi tarkoitetut lääkeaineet aiheuttavat kudoksen nekroosin, jos ne annetaan paravenoosisesti.

Tilavuudeltaan suuret lääkemäärät annetaan tavallisesti infuusiona laskimoon. Annos saattaa tällöin olla jopa useita litroja. Tiettyjä aineita, kuten verta ja plasmata, ei voida muuta tietä antaakaan, sillä muutoin ne tuhoutuisivat. Tämä on myös ainoa mahdollinen tapa antaa eräitä hyvin ärsyttäviä aineita (esim. eräitä syöpälääkkeitä). Infuusiolla saadaan aikaan kaikkein tasaisin lääkeainepitoisuus ja sitä käytetään joskus hyväksi, kun lääkeaineella on lyhyt puoliintumisaika ja terapeuttinen ja toksinen pitoisuus ovat hyvin lähellä toisiaan (esim. lidokaiini sydämen rytmihäiriöissä).

Lääkkeen antoa valtimoon käytetään joskus harvoin, esim. haluttaessa röntgendiagnostiikan yhteydessä suuri paikallinen varjoainepitoisuus tietyn alueen verisuoniin ennen yhdisteen laimenemista koko plasmatilaa.

Anto lihakseen, intramuskulaarinen ruiske, on tärkeä lääkkeen antotapa (kuva 4-3). Lihaks ei yleensä ole kovin herkkä kivulle, joten jonkin verran ärsyttäviäkin aineita voidaan antaa tätä tietä. Annettava määrä saa myös olla suhteellisen suuri, useita millilitroja. Imeytyminen tapahtuu yleensä 10–30 minuutissa. Imeytymiseen vaikuttavat kuitenkin monet seikat, mm. aineen ominaisuudet ja alueen verenkierto. Esim. lihakseen annetun fenytoiinin imeytyminen saattaa kestää jopa viikon ja olla hitaampaa kuin suun kautta annetun, sillä aine saostuu lihaksessa. Erityisen hidasta imeytyminen on ns. depot-

- *intravenoosinen (i.v.)*
- *injektio*



Kuva 4-3. Alueita, joihin voidaan antaa lihasinjektioita (väritetty).

- *infuusio*

- *intra-arteriaalinen injektio*

- *intramuskulaarinen (i.m.) injektio*

valmisteista. Näissä lääkeaine on saatettu joko hitaasti liukeneviin kiteisiin tai öljymäiseen liuottimeen. Aine vapautuu niistä tuntien tai viikkojen kuluessa, joten lääkeaineen vaikutusaika tulee pitkäksi.

- *subkutaaninen (s.c.) antotapa*

Ihonalainen eli subkutaaninen injektio on toinen tavallinen parenteraalinen antotapa. Annettava määrä ei saa olla kovin suuri, ainoastaan 1–2 ml. Ihonalaiskudos on myös lihasta herkempi ärsyttävälle aineille, ja ne voivat aiheuttaa kirvelyä, kipua ja jopa paikallisia kuolioita. Imeytyminen saattaa olla nopeudeltaan samaa luokkaa kuin lihaksesta, mutta se vaihtelee paljon aineen ja olosuhteiden mukaan (mm. lämpötila ja verenkierron tila vaikuttavat; sokissa olevalle ei kannata antaa lääkkeitä ihon alle). Verisuonia laajentava aine imeytyy muutamassa minuutissa, mutta verisuonia supistavat aineet, esim. adrenaliini, imeytyvät varsin hitaasti. Subkutaanisesti käytetään myös hitaasti imeytyviä valmisteita (esim. eräät insuliinit, joissa on kidekokoa suurentamalla hidastettu imeytymistä).

- *implantaatit*

Implantaatit ovat ihon alle asetettavia, hitaasti lääkeainetta vapauttavia valmisteita, joita käytetään mm. raskauden ehkäisyyn. Näin voidaan saada jopa 3–5 vuotta kestävä tasainen lääkevaikutus.

- *intradermaalinen*

Ihonsisäisesti eli intradermaalisesti voi ruiskuttaa vähemmän kuin 0,5 ml isotonista liuosta esim. tutkittaessa allergisen henkilön antigeeniherkkyyttä. Niin ikään kivun tunto voidaan poistaa ruiskuttamalla ensin intradermaalisesti pienellä neulalla puudutetta alueelle, josta halutaan suorittaa punktio suuremmalla neulalla.

- *intratekaalinen*

Suoraan selkäydinnesteseen eli intratekaalisesti ruiskutetaan puudutetta selkäydinestesiassa, varjoainetta eräissä röntgentutkimuksissa ja lääkeainetta infektion hoidossa.

- *intraperitoneaalinen (i.p.)*

Vatsaonteloon eli intraperitoneaalisesti ruiskutetaan tutkittava yhdiste usein koe-eläimiin. Eräiden myrkytysten yhteydessä voidaan ihmiselle tehdä dialyysihoitomahdollisuuden puuttuessa peritoneaaldialyysi, jossa peritoneumiin ruiskutetaan isotonista ravintosuolaliuosta ja myöhemmin se poistetaan vatsaontelosta.

- *transdermaalinen (perkutaaninen) käyttö*

Lääkeaineiden antamisella iholle pyritään useimmiten vain paikallisiin vaikutuksiin esim. ihotaudeissa. Lääke voi kuitenkin imeytyä myös ihon läpi, transdermaalisesti (perkutaanisesti), ja tällä voi olla merkitystä mm. haittavaikutusten kannalta. Iholle siveltävää lääkevalmistetta voidaan käyttää myös systeemiseen lääkehoitoon, esim. estrogeenigeeliä. Aineen kyvyn tunkeutua terveeltä iholta syvemmälle määrää lähinnä lipidiliukoisuus. Useat orgaaniset yhdisteet, esim. hyönteismyrkyt ja liuottimet, voivat aiheuttaa vakavia myrkytyksiä iholle jouduttuaan. Eräillä liuottimilla on mahdollista parantaa lääkeaineiden imeytymistä ihon läpi. Tunnetuin näistä on dimetyylisulfoksidi (DMSO), joka edistää monien polaaristen aineiden imeytymistä; sen käyttöön voi kuitenkin liittyä ongelmia.

Viime vuosina on yleistynyt transdermaalinen (perkutaaninen) antotapa, jossa lääkeaine on kiinnitetty erikoislaastariin. Lääkeaine vapautuu laastarista hitaasti ja se voi imeytyä tasaisella nopeudella ihon läpi verenkiertoon. Tällä tavalla annetaan mm. nikotiinia tupakasta vieroittamiseen, skopolamiinia matkapahoinvoinnin hoitoon ja glyseryyliitrinitraattia angina pectoriksen hoidossa.



## 4. Farmakokinetiikka

Lääkettä annetaan usein nenään, silmän sidekalvoon ja emättimeen. On tärkeää muistaa, että tällä tavalla paikallisesti annetut lääkeaineet saattavat imeytyä hyvin ja aiheuttaa haittavaikutuksia.

Useita lääkeaineita annetaan inhalaationa hengitysilman mukana joko kaasuna tai sumuna. Kaasujen ja höyryjen käyttö rajoittuu lähinnä anestesiologiaan, joten asia käsitellään anestesia-aineiden yhteydessä. Sumuina tai pöylinä käytetään useita lääkeaineita astman hoidossa. Tällaisia valmisteita kutsutaan aerosoleiksi, nestemäisiä aerosoleja myös sumutteiksi (nebulogena). Hiukkaskoko ratkaisee, kuinka syvälle hengitysteihin aine pääsee. Jotta lääkeaine pääsisi pienimpiinkin keuhkoputken haaroihin, hiukkaskoon ei pitäisi olla suurempi kuin 1 µm.

### Enteraaliset antotavat

Useimmiten lääke annetaan suun kautta. Se on halvin ja mukavin tapa, ja usein myös sivuvaikutukset ovat vähäisimmät, koska nielutie on vieraiden aineiden luonnollinen reitti elimistöön. Ruoansulatuskanava tekee vaarattomiksi monet valmisteen sisältämistä proteiineista ja muista epäpuhtauksista, jotka parenteraalisesti voisivat aiheuttaa allergisia reaktioita tai kuumereaktioita. Pitoisuuden huippu kehittyy myös hitaammin ja jää laakeammaksi kuin injektoidun aineen huippupitoisuus. Siten osa haittavaikutuksista voidaan välttää.

Lääkeaineiden pääasiallinen imeytymispaikka ruoansulatuskanavassa vaihtelee. Eräät aineet imeytyvät jo suuontelosta. Tähän perustuu resoriblettien käyttö. Ne ovat nopeasti hajoavia tabletteja, joiden sisältämä lääkeaine, esimerkiksi glyseryylitrinitraatti, on tarkoitettu imeytymään suun limakalvon läpi, kielen alta tai poskesta.

Eräät orgaaniset hapot ja dissosioitumattomat aineet voivat imeytyä osittain jo mahalaukusta, mutta yleensä lääkeaineet imeytyvät tehokkaasti vasta ohutsuolesta. Näin ollen mahan tyhjenemisnopeus on, lääkevalmisteen hajoamisen ja liukenemisen ohella, usein imeytymisnopeutta säätelevä tekijä.

Useat lääkeaineet metaboloituvat suun kautta annon jälkeen jo imeytymisvaiheen aikana, ennen systeemiverenkiertoon pääsyä. Tämän alkureitin (first pass) metabolian seurauksena hyötyosuus voi jäädä vähäiseksi huolimatta lääkeaineen täydellisestä imeytymisestä (metaboloituneena) ja ainetta tarvitaan huomattavasti suurempi annos kuin laskimoon annettaessa.

Joitakin lääkeaineita voidaan antaa myös suppositorioina eli peräpuikkoina *per rectum*, mutta usein imeytyminen peräsuolesta jää epätäydelliseksi. Joskus tämä voi kuitenkin olla paras antotapa, esim. oksentelevalle tai tajuttomalle potilaalle ja annettaessa lääkkeitä pienelle lapselle. Koska porttiverenkierto ohitetaan, voidaan rektaalaisesti saada aikaan suurempi pitoisuus kuin suun kautta annettaessa, kun kyseessä on maksassa nopeasti metaboloituva lääkeaine.

Imeytymisen periaatteet ovat suolistossa samat kuin elimistön

- paikallinen anto limakalvolle

- inhalaatio

- oraalinen (*per os*, *p.o.*)

- resoribletit

- suppositoriot

• imeytyminen suolistossa

Maha pH 1	Plasma pH 7,4
$A^- \rightleftharpoons HA$	$HA \rightleftharpoons A^-$
$0,004 \rightleftharpoons 1$	$1 \rightleftharpoons 10000$
kokonaispitoisuus 1,004	10001

Taulukko 4-4. Asetyyliisalisyylihapon teoreettinen imeytymistasapaino mahalaukun ja plasman välillä. pKa on 3,4. Koska asetyyliisalisyylihapo on pH 1:ssä hyvin huonoliukoinen, se ei pysty imeytymään mahasta tehokkaasti huolimatta edullisesta imeytymistasapainosta.

muilla kalvoilla. Lipidiliukoisuus ja vähäinen ionisoituminen edistävät imeytymistä, ja pienimolekyyliset aineet imeytyvät suurimolekyylisiä paremmin. Polysakkaridit, proteiinit ja rasvat imeytyvät vasta pilkkouduttuaan komponenteikseen. Useat aineet imeytyvät huonosti tai eivät imeydy ollenkaan suun kautta annettuina, koska ne hajoavat mahassa tai suolessa (esim. bentsyyliipenisilliini, adrenaaliini).

Useat heikot hapot ovat mahan happamassa pH:ssa erittäin huonosti vesiliukoisia. Koska lääkeaineet voivat imeytyä ainoastaan liuenneessa muodossa, on tällaisten aineiden (mm. asetyyliisalisyylihapo, ibuprofeeni, glibenklamidi) imeytyminen mahasta vähäistä, vaikka liennut aine olisi lähes täysin dissosioitumattomassa muodossa. Niinpä emästen anto voi nopeuttaa näiden huonoliukoisten aineiden imeytymistä, vaikka ionisoitumisteorian mukaan vaikutuksen pitäisi olla päinvastainen. Imeytymistä mahasta rajoittaa myös suhteellisen pieni pinta-ala verrattuna ohutsuolen monin verroin suurempaan pinta-alaan. Myös mahan sisältö vaikuttaa imeytymiseen. Useimmat aineet imeytyvät paremmin ja nopeammin, kun maha on tyhjä, mutta esim. rasvainen ateria voi parantaa joidenkin huonoliukoisten lääkeaineiden imeytymistä.

Orgaaniset emäkset eivät imeydy mahasta, koska ne ionisoituvat happamassa mahansisällössä lähes täydellisesti. Taulukossa 4-5 on tasapainotila emäkselle, jonka pKa on sama kuin asetyyliisalisyylihapon. Tällaiset emäkset päinvastoin diffundoituvat mahalaukkuun, jos niitä annetaan parenteraalisesti. Mm. eräitä alkaloideja (kuten morfiinin sukuisia aineita) voi olla suurina pitoisuuksina mahassa, vaikka ne olisi annettu injektiona. Tällä on joskus oikeuslääketeollista merkitystä.

Suolen absorboiva pinta on paljon suurempi ja paremmin erikoistunut imeytymisen hoitamiseen kuin vähän villuksia sisältävän mahalaukun. Siksi pienikin ionisoitumaton fraktio riittää tehokkaaseen imeytymiseen, varsinkin kun tehokas verenkierto kuljettaa kudoksen puolelle päässeet molekyylit pois, niin että ne eivät ole käytettävissä takaisindiffundoitumiseen. Hyvin vahvat hapot ja emäkset imeytyvät huonosti myös suolessa. Erityisen huonosti imeytyvät monet kvartaariset yhdisteet, jotka ovat pysyvässä ionimuodossa. Esimerkiksi nuolimyrkkyä, kurarea, käyttävät intiaanit saattoivat turvallisesti syödä saaliinsa, koska tämän sisältämät voimakkaasti vaikuttavat ionimuotoiset alkaloidit eivät imeydy suolistosta.

Maha pH 1	Plasma pH 7,4
$BH^+ \rightleftharpoons B$	$B \rightleftharpoons BH^+$
$250 \rightleftharpoons 1$	$1 \rightleftharpoons 0,0001$
kokonaispitoisuus 251	1,0001

Taulukko 4-5. Imeytymistasapaino emäkselle, jonka pKa on 3,4.

## Alkureitin metabolia

Joskus lääkeaine metaboloituu imeytymisvaiheen aikana suolen limakalvossa tai maksassa tultuaan sinne porttiverenkierron kautta (kuva 4-4). Tällöin systeemiverenkiertoon pääsee muuttumattomassa muodossa vain osa annoksesta, vaikka lääkeaine imeytyisi

## 4. Farmakokinetiikka

täydellisestikin. Tällainen alkureitin metabolia (presysteeminen metabolia, first pass -metabolia) voi vähentää hyötyosuutta jopa yli 95 %. Tämä selittää eräiden lääkeaineiden tehottomuuden suun kautta otettuina, vaikka aineet vaikuttavat parenteraalisesti annettuina. Runsa alkureitin metabolia vaikeuttaa oikean lääkeannoksen löytämistä, koska yksilölliset erot metabolian asteessa voivat olla suuria. Mm. sairaudet ja lääkeinteraktiot voivat muunnella paljon alkureitin metaboliaa.

Jos lääkeaine imeytyy jo suun limakalvolta, se ohittaa maksassa tapahtuvan alkureitin metabolian. Mahasta ja ohutsuolesta imeytyvä lääkeaine joutuu imeytymisvaiheen aikana kokonaan ja rektaalisesti annettu osittain maksaan, ja näin aine voi metaboloitua imeytyessään.

## Lääkemuodot ja hyötyosuus

Tavallisimmat lääke muodot ovat tabletit ja kapselit. Niiden on ensin hajottava ja lääkeaineen liuettava mahan tai suolen sisältöön, ennen kuin aine voi imeytyä. Valmisteen erilaiset apu- ja lisäaineet sekä valmistustekniikka saattavat vaikuttaa huomattavasti lääkeaineen imeytymisnopeuteen ja kokonaisimeytymiseen. Näistä johtuvien erojen vuoksi lääkkeen hyötyosuus (bioavailability) on erityisesti viranomaisia kiinnostava tieto. Lääkkeiden myyntiä valvova viranomainen pyrkii varmistamaan, että eri rinnakkaisvalmisteet olisivat imeytymiseltään yhtä hyviä.

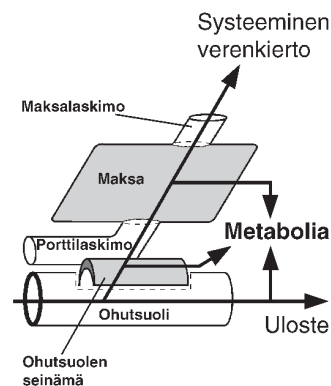
Hyötyosuuteen on syytä kiinnittää erityistä huomiota, jos lääkeaine on vaikealiukoinen tai sen imeytyminen muutoin on epävarmaa sen fysikokemiallisten ominaisuuksien takia (esim. fenytoiini). Toisaalta esimerkiksi kaksi kipulääkevalmistetta voi olla terapeuttisesti eriarvoisia, vaikka molempien hyötyosuus on sama, mikäli toinen imeytyy nopeammin ja sillä saavutetaan suuremmat huippupitoisuudet.

Valmisteen hyötyosuutta voidaan jossain määrin ennakoida farmaseuttisin hajoamis- ja liukenemistestien sekä eläinkokein. Kuitenkin vasta ihmisillä asianmukaisin koejärjestelyin tehdyt imeytymistutkimukset antavat luotettavan kuvan valmisteen hyötyosuudesta.

Suolessa hajoavat (enterosolubile) valmisteet ovat päällystettyjä, jotta lääkeaine ei hajoaisi mahahapon vaikutuksesta tai ärsyttäisi mahalimakalvoa. Hitaasti lääkeainetta vapauttavia valmisteita ovat esim. kaksikerrostabletit. Niiden pintaosa on tarkoitettu heti hajoavaksi ja ydinosa hitaasti suolessa hajoavaksi. Toinen tyyppi ovat huokoiset sienimäiset tabletit, joista lääkeaine vapautuu hitaasti. Tällaisten erikoisvalmisteiden tablettien synnyttämä pitoisuus vaihtelee yksilöllittäin ja jopa samalla henkilöllä eri oloissa (esim. ripulin aikana) enemmän kuin tavallisia tabletteja käytettäessä. Siksi näiden

- *alkureitin (first pass, presysteeminen) metabolia*

- *hyötyosuus*



Kuva 4-4. Suun kautta otetun lääkeaineen tie systeemiseen verenkiertoon (vaikutuspaikkaan). Kuva havainnollistaa lääkeaineen alkureitin (first pass) metaboliaa ja lääkeaineen hyötyosuuteen vaikuttavia tekijöitä.

lääkemuotojen käyttöön on oltava perusteltu syy, esim. tarve välttää suuria pitoisuushuippuja plasmassa tai antovälin pidentäminen käyttäessä lääkeainetta, jonka puoliintumisaika on lyhyt. Imeytymisen hidastaminen voi joskus lisätä merkittävästi myös alkureitin metaboliaa ja näin pienentää hyötyosuutta.

## Lääkeaineiden jakautuminen

### Sitoutuminen plasman proteiineihin

- albumiini
- orosomukoidi

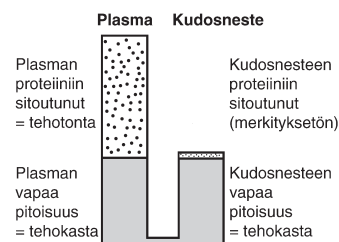
Plasman vapaa lääkeainepitoisuus, jota kutsutaan myös plasma-veden lääkeainepitoisuudeksi, on ratkaisevassa asemassa aineiden jakautuessa elimistössä (kuva 4-5). Kaikki plasmassa oleva lääkeaine ei yleensä kuitenkaan ole vapaana, vaan osa siitä sitoutuu proteiineihin. Happamat lääkeaineet sitoutuvat yleensä albumiiniin ja emäksiset orosomukoidiin ( $\alpha_1$ -acid glycoprotein, AGP).

Proteiineihin sitoutuminen on tasapainoreaktio, ja jokaisella aineella on oma tyypillinen dissosioitumisvakionsa. Sitoutumisen asteen ratkaisee paitsi dissosioitumisvakio, myös mm. lääkeaineen ja sitojaproteiinin pitoisuus. Monien lääkeaineiden sitoutumisesta proteiiniin esitetään virheellisiä tietoja, koska sitoutuminen on määritetty *in vitro* epäfysiologisessa pH:ssa tai käyttäen suurempia pitoisuuksia kuin plasmassa on hoidon aikana.

Tasapainotilanteessa vapaan lääkeaineen pitoisuus on kudostenesteessä eli soluvälinesteessä sama kuin plasmassa. Tämä nähdään siitä, että monen lääkeaineen kokonaispitoisuus esim. likvorissa on pienempi kuin plasmassa. Kuitenkin aine tehoaa siellä yhtä hyvin kuin plasmassakin, koska plasman proteiiniin sitoutuneella fraktiolla ei ole terapeuttista tehoa. Se toimii ainoastaan varastona, josta lääkeainetta voi vapautua tehokkaaseen muotoon.

Proteiiniin sitoutunut lääkeaine ei kykene suodattumaan. Siksi sitoutuminen hidastaa lääkeaineen erittymistä hidastamalla glomerulusfiltraatiota. Aktiiviselle eritykselle munuaistiehyessä se taas ei muodosta estettä, koska useimpien aineiden tasapainoreaktio on niin nopea, että vapaan fraktion siirtyessä pois sitoutuneesta vapautuu heti uutta. Munuainen pystyy mm. erittämään vahvasti sitoutuvan penisilliinin niin, ettei munuaislaskimossa ole sitä lainkaan. Proteiiniin sitoutuminen hidastaa myös diffundoitumista ja suodattumista kudoksiin, koska vain vapaa fraktio liikkuu membraanien läpi.

Joskus kaksi eri lääkeainetta sitoutuu samaan kohtaan plasman proteiinissa. Tämän kilpailun takia saattaa toisen tai kummankin sitoutuminen olla normaalia vähäisempää, jolloin suurempi osa pysyy vapaana. Siksi pitoisuus suurenee myös kudoksessa, ja myrkytysoireita saattaa seurata jo normaaliannoksesta, vaikka kokonaispitoisuus plasmassa olisi normaali. Monesti myös lääkeaineen eliminaatio nopeutuu vapaan fraktion lisääntyessä, ja nopeutunut elimi-



Kuva 4-5. Vapaan ja sitoutuneen lääkeaineen suhde plasmassa ja kudostenesteessä.

naatio johtaa uudessa tasapainotilanteessa kokonaispitoisuuden pienenemiseen plasmassa. Joskus sitojaproteiinin pitoisuus plasmassa voi olla epänormaalin pieni tai suuri, ja tämä heijastuu mm. plasmassa olevan lääkeaineen kokonaispitoisuuteen.

### Pääsy verisuonista kudoksiin

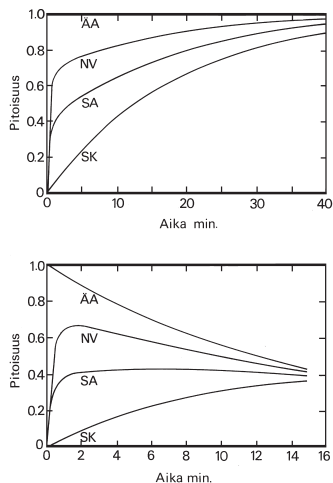
Lääkeaineet pääsevät verisuonista kudoksiin samojen periaatteiden mukaan kuin ne yleensä pääsevät kalvojen läpi; tätä on perusteellisemmin kuvattu tämän luvun alussa. Lipidiliukoiset aineet, jotka ovat täysin tai pääasiassa ionisoitumattomassa muodossa, läpäisevät erittäin helposti ja nopeasti kapillaarin seinämän. Vesiliukoiset polaariset aineet jakautuvat kahteen luokkaan. Alle 3 nm:n läpimittaiset molekyylit (molekyylipaino < 60 000) suodattuvat – oikeastaan pääasiassa diffundoituvat vesifaasia myöten – kapillaarin seinämissä olevien huokosten läpi. Ne kulkevat sitä nopeammin, mitä pienempi niiden molekyylipaino on.

Eräät elimistön kapillaarit poikkeavat tästä yleissäännöstä. Munuaisglomeruluksen ja maksan kapillaarit päästävät polaarisiakin aineita läpi keskimääräistä helpommin, keskushermoston kapillaarit taas läpäisevät niitä varsin huonosti; puhutaan erityisestä veri-aivoesteestä. Kapillaarien erot lienevät kuitenkin vain kvantitatiivisia, eivät kvalitatiivisia. Munuaisglomeruluksessa endoteelisolujen väliset huokokset ovat keskimääräistä suurempia, kun taas aivoissa huokokset ovat pieniä eikä niitä voida osoittaa mikroskooppilla. Lisäksi aivojen kapillaareja ympäröi gliasolujen muodostama tuppi, joten aineet joutuvat kulkemaan useamman kuin yhden solukalvon läpi. Tämä estää vesiliukoisten aineiden diffuusiota. Sen sijaan hyvin lipidiliukoiset aineet läpäisevät nämä kalvot vaivatta.

Paitsi suoraan aivojen kapillaareista, aivokudokseen pääsee lääkeainetta myös likvorista, jonne lääkeainemolekyylit diffundoituvat plexus chorioideuksesta.

Aineen pääsy veri-aivoesteen läpi noudattaa siis samoja periaatteita, jotka on edellä kuvattu. Sen ratkaisevat proteiiniin sitoutuminen, koska vain vapaa fraktio diffundoituu, ionisoitumisaste, koska vain ionisoitumaton muoto diffundoituu, ja viime kädessä aineen lipidiliukoisuus (tai dissosioituvien aineiden ollessa kyseessä ionisoitumattoman muodon). Vahvasti tai täysin ionisoituneilla aineilla ei ole keskushermostovaikutuksia (esim. (+)-tubokurariini), koska ne eivät pääse itse aivokudokseen. Jos ne kuitenkin viedään sinne injektioilla veri-aivoesteen ohi, keskushermostovaikutukset voivat olla hyvinkin voimakkaita (esim. penisilliini aiheuttaa kouristuksia).

- *lipidiliukoiset*
- *vesiliukoiset*
  
- *veri-aivoeste*



Kuva 4-6. Lääkeaineen pitoisuuden tasoituminen äidin ja sikiön kudosten välillä. Ylemmässä kuvassa äidin valtimoverenkiertoon (AA) aiheutetaan vakio-pitoisuus (= 1) esim. infuusiolla tai inhalaatiolla. Napanuoran laskimoveren (NV) ja sikiön valtimoveren (SA) lääkeainepitoisuudet lähestyvät sitä aluksi suhteellisen nopeasti. Sikiön kudoksissa (SK) pitoisuuden suurene- minen on selvästi hitaampaa. Alem- massa kuvassa lääkeaine annetaan äi- din verenkiertoon momentaanisesti, jol- loin sen pitoisuus alkaa siellä pienetä ensimmäisen asteen kinetiikkaa nou- dattaen. Huomaa, että tällöin pitoisuu- det äidissä ja sikiössä lähestyvät toisi- aan nopeammin kuin yllä, mutta alem- malla tasolla, koska pitoisuus äidissä ehtii jo pienetä. Sikiöön ei siis kehity lä- heskään samaa huippupitoisuutta kuin äitiin.

## Istukka

Lääkeaineen kululla istukan läpi on myös hyvin tärkeä käytännön merkitys. Monilla lääkeaineilla on haitallisia vaikutuksia sikiöön. Läpäisy noudattaa edellä kuvattuja periaatteita: lipidiliukoiset aineet pääsevät läpi helposti, suuret orgaaniset ionit huonosti tai eivät lainkaan. Polaaristen aineiden kulun estyminen ei ole kuitenkaan yhtä tehokasta kuin aivoissa.

Lyhytkestoisessa tilanteessa, esim. keisarileikkauksen tai normaalisynnytyksenkin aikana, monien aineiden siirtymistä rajoittaa aika. Koska äidillä ja sikiöllä on erillinen verenkierto, helposti diffundoituvien aineiden siirtymistä ei rajoita diffuusionopeus vaan napaverenkierto, jonka kapasiteetti kuljettaa ainetta istukasta sikiöön on rajallinen. On laskettu, että nopeimman mahdollisen siirtymisen vallitessa sikiön lääkeainepitoisuus olisi 90 % äidin pitoisuudesta 40 minuutin kuluttua, jos pitoisuus äidissä pysyy vakiona (kuva 4-6). Jos diffuusio ei ole momentaaninen, tasapainon saavuttaminen on hitaampaa. Toisin sanoen, juuri ennen synnytystä annettu lääkeaine ei välttämättä vaikuta syntyvään lapseen. Siten mm. keisarileikkauksessa lapsi voi olla täysin hereillä, vaikka äiti on anestesias- ssa, ellei anestesia ole kestänyt kovin pitkään.

## Lääkeaineiden eliminoituminen

Jotkut lääkeaineet voivat eliminoutua erittymällä suurelta osin muuttumattomassa muodossa esim. virtsaan. Useimmat lääkeaineet kuitenkin metaboloituvat ensin vähemmän rasvaliukoisiksi, siis vesiliukoisemmiksi metaboliiteikseen, ja nämä erittyvät sitten virtsaan tai sapon mukana suoleen ja ulosteisiin. Tavallisesti virtsaan erittyä useita eri metaboliitteja ja vähäisessä määrin myös muuttumatonta lääkeainetta.

Joillekin aineille on tyypillistä ns. enterohepaattinen kierto: polaariseksi konjugoitunut lääkeaine erittyy sapon mukana suoleen, jossa konjugaatti hajoaa paksusuolen entsyymien vaikutuksesta ja vapaa lääkeaine imeytyy takaisin verenkiertoon konjugoituaan sitten uudelleen. Enterohepaattinen kierto ymmärrettävästi hidastaa lääkeaineen eliminaatiota. Lääkeainemetaboliaa kuvataan seuraavassa luvussa.

Kaasumaiset tai helposti höyrystyvät aineet saattavat eliminoutua hengitysilman mukana (ks. luku 20). Muita, vähemmän tärkeitä eliminoitumistapoja ovat erittyminen maha- tai suolinesteeseen. Hyvin rasvaliukoiset ja hitaasti eliminoutuvat aineet (DDT, PCB, TCDD ym. ympäristömyrkyt) saattavat erittyä äidinmaitoon äidin rasvakudoksesta.

Lääkeaineiden (kuten muidenkin aineiden) eliminaationopeutta kuvaa käsite puhdistuma (clearance). Se on plasmamäärä, joka tie-

- *enterohepaattinen kierto*

- *puhdistuma*

## 4. Farmakokinetiikka

tyssä aikayksikössä puhdistuu aineesta. Tämä kokonaispuhdistuma ei ilmaise sitä, millä mekanismeilla aine eliminoituu. Käsitteillä maksa-puhdistuma ja munuaispuhdistuma voidaan kuvata asianomaisten elinten osuutta (kokonais)puhdistumassa.

### Eritys munuaisissa

Eritys jakaantuu munuaisissa kahteen vaiheeseen, glomerulus-filtraatioon ja munuaistiehyissä tapahtuvaan siirtymiseen (kuva 4-7). Käytännössä kaikki lääkeaineet pystyvät suodattumaan glomerulus-filtraatiossa; niiden huokosten läpi pääsevät molekyylipainoltaan albumiinia kevyemmät aineet. Proteiiniin sitoutunut osa ei filtroidu. Koska minuutissa muodostuu suodosta noin 130 ml ja lopullinen virtsamäärä on vain noin 1 ml, imeytyy suurin osa takaisin munuaistiehyissä. Ellei lääkeaine imeydy takaisin lainkaan, sen pitoisuus kasvaa ja on rakkovirtsassa yli sata kertaa niin suuri kuin plasmassa. Useimmat lääkeaineet imeytyvät kuitenkin osittain takaisin, ja niiden takaisinimeytymistä määräävät solukalvoa koskevat lait, ts. lipidiliukoiset ionisoitumattomat aineet imeytyvät parhaiten ja niiden erittyminen on siis hidasta. pH:n ja pKa:n vaikutusta takaisinimeytymiseen on kuvattu edellä.

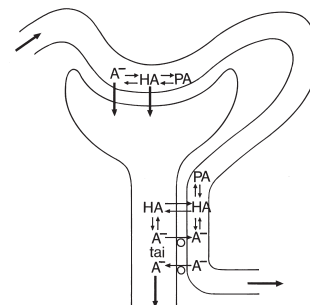
Diffusion lisäksi munuaistiehyissä on aktiivinen kuljetusmekanismi useille lääkeaineille. Useat orgaaniset kationit kilpailevat keskenään samasta kuljetusmekanismista ja vastaavasti anionit toisesta kuljetusmekanismista. Keskinäinen kilpailu voi hidastaa lääkeaineiden erittymistä virtsaan ja pidentää niiden vaikutusaikaa.

Lääkeaineen munuaispuhdistuma ilmaisee, kuinka suuren plasmamäärän aikayksikössä munuaiset puhdistavat lääkeaineesta. Munuaispuhdistuman osuus kokonaispuhdistumasta kertoo, kuinka tärkeä munuaistoiminta on aineen eliminaatiolle.

- *glomerulusfiltraatio*
- *takaisin imeytyminen*
- *aktiivinen kuljetus*
- *munuaispuhdistuma*

Taulukko 4-6. Aineen puoliintumisajan riippuvuus sen eritystavasta ja jakautumisesta elimistössä.

Eritystapa/ munuaispuhdistuma	Jakautumistilavuus elimistössä		
	Plasmavesi	Solunulkoisen vesitila	Koko kehon vesitila
	3 l	12 l	41 l
Osittainen reabsorptio			
esim. 1 ml/min	35 h	6 vrk	20 vrk
esim. 30 ml/min	1 h	4 1/2 h	16 h
Suodatus			
130 ml/min	16 min	1 h	3 1/2 h
Aktiivinen erity			
650 ml/min	3 min	13 min	44 min



Kuva 4-7. Lääkeaineen vaiheet munuaisessa (HA = ionisoitumaton, A<sup>-</sup> = ionisoitunut ja PA = proteiiniin sitoutunut lääkeaine).

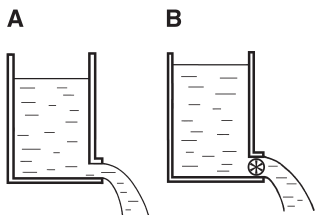
- *vastasyntyneen ja vanhusten munuaistoiminta*

Jos aine suodattuu glomeruluksista mutta ei erity eikä imeydy takaisin tubuluksissa, munuaispuhdistuma on noin 130 ml/min. Tubuluskreetio voi lisätä munuaispuhdistuman aina 650 ml:aan minuutissa, jolloin kaikki plasmassa oleva aine erittyy. Toisaalta reabsorptio pienentää puhdistumaa. Jos reabsorptio on täydellinen, munuaispuhdistuma on 0. Taulukossa 4-6 on esitetty puoliintumisajan suhdetta puhdistumaan.

Vastasyntyneillä ja vanhuksilla useimpien aineiden munuaispuhdistuma on fysiologisesti pienempi kuin nuorilla ja keski-ikäisillä henkilöillä. Siten lääkeaineiden kumuloitumisriski on heillä suuri ja elimistöön voi kertyä toksinen pitoisuus, ellei tätä oteta annoste- lussa huomioon (ks. kumulaatio, jäljempänä).

## Farmakokineettisten tekijöiden kokonaisvaikutus, pitoisuuden vaihtelut, kumulaatio

- *ensimmäisen asteen kinetiikka*



Kuva 4-8. Ensimmäisen asteen kinetiikka voidaan havainnollistaa veden ulosvirtauksella astiasta (A). Virtausnopeus on suoraan verrannollinen astiassa olevan veden korkeuteen (= paineeseen), kun aukon suuruus pysyy vakiona. Aikayksikössä valuu ulos aina sama osuus jäljellä olevasta määrästä (esim. 1 % sekunnissa eli  $k = 0,01 \text{ s}^{-1}$ ). Matemaattisesti tämä merkitsee

$$\frac{dD}{dt} = -kD.$$

Tällöin jäljellä oleva määrä voidaan laskea integroimalla  $D = D_0 e^{-kt}$  ( $D$  = määrä hetkellä  $t$ ,  $D_0$  = määrä lähtöhetkellä,  $e$  = luonnollisen logaritmijärjestelmän kantaluku,  $k$  = eliminaatiokerto,  $t$  = aika). Nolla-asteen kinetiikka voidaan havainnollistaa veden ulosvirtauksella pumpun kautta (B). Pumppu valuttaa ulos vakio- määrän aikayksikössä riippumatta jäljellä olevasta määrästä.

Lääkeaineiden häviäminen elimistöstä noudattaa tavallisimmin ensimmäisen asteen kinetiikkaa, ts. mitä suurempi pitoisuus, sitä enemmän ainetta myös eliminoituu aikayksikössä. Plasman lääkepitoisuudessa tämä nähdään eksponentiaalisena käyränä aritmeettisessä asteikossa (kuva 4-9). Puoli-logaritmisessä asteikossa (kun pitoisuus annetaan logaritmina) kuvaaja on suora, ja sen perusteella voidaan laskea aineen puoliintumisaika. Tällä tarkoitetaan käytännössä useimmiten aikaa, jossa plasman lääkepitoisuus pienenee puoleen. Tarkkaan ottaen se tarkoittaa aikaa, jossa elimistössä oleva lääkeainemäärä vähenee puoleen. Useimpien lääkeaineiden kohdalla virhe ei kuitenkaan ole suuri.

Matemaattisesti ensimmäisen asteen kinetiikka voidaan ilmaista seuraavasti

$$C = C_0 e^{-kt} \text{ eli } \ln C = \ln C_0 - kt$$

eli logaritmisella asteikolla pitoisuus vähenee vakiomäärällä aikayksikköä kohti. Kymmenlogaritmijärjestelmässä kaava saa muodon

$$\lg C = \lg C_0 - \frac{kt}{2,303}$$

( $C$  = pitoisuus plasmassa hetkellä  $t$ ,  $C_0$  = pitoisuus plasmassa lähtöhetkellä,  $k$  = eliminaatiokerto,  $t$  = aika).

Kaavasta saadaan myös puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) sijoittamalla

$$\frac{C}{C_0} = 0,5$$

$$\ln \left( \frac{C}{C_0} \right) = -kt \Leftrightarrow \ln 0,5 = -kt_{1/2} \Leftrightarrow 0,693 = -kt_{1/2} \Leftrightarrow t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$$



## 4. Farmakokinetiikka

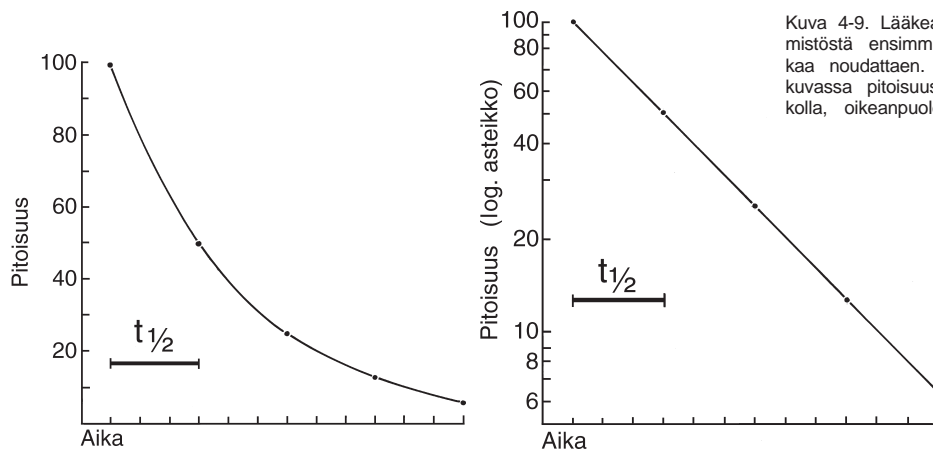
Joskus harvoin eliminoituminen noudattaa nolla-asteen kinetiikkaa, eli eliminoitumisnopeus on vakio ja riippumaton aineen määrästä. Tunnetuin esimerkki on etyylialkoholi, jota eliminoituu 7–8 g/h, olipa pitoisuus veressä suuri tai pieni. Syynä on se, että hapettava entsyymi, alkoholidehydrogenaasi, saavuttaa kyllästyneisyysasteen jo pienen alkoholipitoisuuden vallitessa, ja siksi alkoholin palamisnopeuden määrää pääasiassa alkoholidehydrogenaasin aktiivisuus.

Myös imeytyminen noudattaa useimmiten ensimmäisen asteen, harvemmin nolla-asteen kinetiikkaa. Jälkimmäisestä on esimerkkinä lähinnä infuusio laskimoon, jolloin elimistöön tuodaan vakionopeudella lääkeainetta. Toinen esimerkki on anestesia-aineiden inhalaatio, kun aineen pitoisuus hengitysilmassa on vakio. Myös hitaasti imeytyvistä depotvalmisteista (prokaiinipenisilliini, steroidi-implantabletti, lääkelaastrarit) imeytyminen voi olla nolla-asteen kinetiikan mukaista. Useimmiten kuitenkin imeytymisnopeus on suhteessa lääkeaineen määrään ja on siis nopeimmillaan heti esim. tablettin hajoamisen jälkeen ja hidastuu eksponentiaalisesti sitä mukaa kun aineen määrä suolessa vähenee.

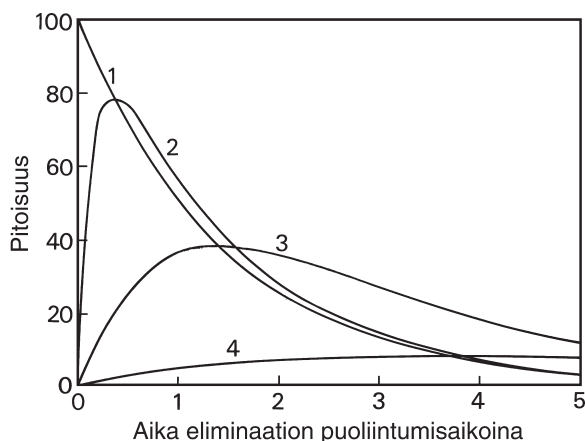
Jos aine viedään elimistöön momentaanisesti, esim. laskimo-injektiona, saadaan eliminaatiota osoittava käyrä. Ensimmäisen asteen kinetiikkaa noudattavalla aineella tämä on muodoltaan kuten käyrä 1 kuvassa 4-10. Yhden puoliintumisajan kuluessa pitoisuus pienenee puoleen, kahden kuluessa neljäsosaan, kolmen kuluessa kahdeksasosaan jne. Jos myös imeytyminen noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa, kokonaistilanne muistuttaa jotakin käyrästä 2–4. Käyrän 2 muotoinen pitoisuuden kuvaaja saadaan, jos imeytyminen on hyvin paljon eliminoitumista nopeampaa (kuvion 2 tapauksessa imeytymisvakio = 10 x eliminoitumisvakio). Käyrän 3 mukainen ku-

- *nolla-asteen kinetiikka*

- *yhtaikainen imeytyminen ja eliminaatio*



Kuva 4-9. Lääkeaineen häviäminen elimistöstä ensimmäisen asteen kinetiikkaa noudattaen. Vasemmanpuoleisessa kuvassa pitoisuus aritmeettisellä asteikolla, oikeanpuoleisessa logaritmisella.

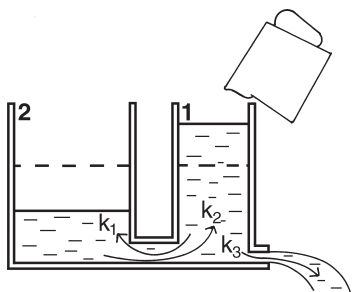


Kuva 4-10. Lääkeaineen teoreettiset pitoisuudet elimistössä, kun eliminoitumisnopeus pysyy samana mutta imeytymisnopeus vaihtelee. Ks. tekstiä.

vaaja saadaan, jos imeytyminen ja eliminoituminen ovat yhtä nopeita (imeytymisvakio = eliminoitumisvakio). Koska eliminoituminen alkaa jo ennen kuin imeytyminen on kokonaan tapahtunut, huippupitoisuus jää selvästi pienemmäksi verrattuna injektion jälkeiseen huippuun, jolloin koko annettu määrä on yhtä aikaa elimistössä. Huippu on sitä matalampi ja laakeampi, mitä hitaampaa imeytyminen on eliminaatioon verrattuna (käyrä 4: imeytymisvakio = 0,1 x eliminoitumisvakio). Mikäli imeytyminen on täydellinen, on käyrän alle jäävä pinta-ala kuitenkin sama kaikissa tapauksissa. On huomattava, että eliminaation puoliintumisaika voidaan määrittää vasta, kun imeytyminen ja myös usein nähtävä jakautumisvaihe on päättynyt.

• *monitilamallit*

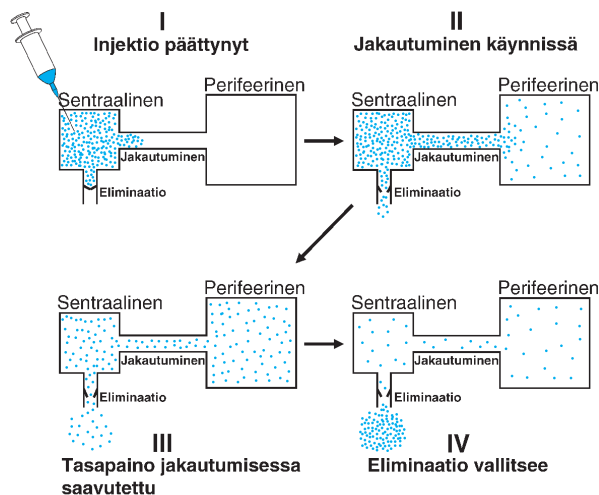
Monien aineiden jakautumisessa elimistö ei käyttydy yhtenä ainoana tilana (yksitilamalli), vaan jakautuminen on ns. monitilamallien mukaista. Nämä ovat teoreettisia tilakäsitteitä, eivätkä ”tilat” siis vastaa anatomisia kokonaisuuksia (esim. plasmatilaa, solunulkoista vesitilaa). Jokainen solu, jopa solun osa, on oma tilansa. Näistä kuitenkin muodostuu kullekin aineelle tyypillisiä suunnilleen samoin käyttäytyvien tilojen ryhmiä, jolloin voidaan empiirisesti puhua kahdesta, kolmesta tai useammastakin tilasta. Useimmiten lääkeaineen jakautuminen voidaan tyydyttävästi selittää kaksitilamallilla. Tällöin aine imeytyy sentraaliseen tilaan (usein mutta ei välttämättä verisuonisto ja runsassuoniset elimet) ja eliminoituu sieltä vakion  $k_3$  määräämällä nopeudella (kuvat 4-11 ja 4-12). Samalla se kuitenkin myös siirtyy ulompaan tilaan (eri kudoksiin) vakion  $k_1$  määräämällä nopeudella ja alkaa siirtyä sieltä takaisin vakion  $k_2$  määräämällä nopeudella.



Kuva 4-11. Kaksitilamallia havainnollistava yhtyvä astia. Kun vesi kaadetaan astiaan 1, se alkaa heti virrata ulos mutta myös astiaan 2. Se vähenee astiasta 1 nopeasti, kunnes veden pinta on samalla tasolla molemmissa astioissa. Jos  $k_2$  on suhteellisen suuri verrattuna  $k_3$ :een, noudattaa ulosvirtaus tasoittumisen jälkeensä ensimmäisen asteen kinetiikkaa. Jos  $k_2$  on pieni, muodostuu varasto, josta vettä vapautuu hitaasti ja astiassa 1 pysyy vettä vähän mutta pitkään.

Usein  $k_1$  ja  $k_2$  ovat suurempia kuin  $k_3$ , ja silloin aineen puoliintumisaikojen voi olla kaksi (kuva 4-13): lyhyt ns.  $\alpha$ -vaiheen puoliintumisaika kuvastaa lähinnä jakautumista ( $k_1$ ) ja pitempi  $\beta$ -vaiheen puoliintumisaika lähinnä eliminaatiota ( $k_3$ ). Tilanne voi olla myös paljon mutkikkaampi, jos ulompia tiloja on useita ja jokaisella on oma tasapainottumisvakionsa. Huomattakoon, että (näennäinen) jakautumistilavuus saattaa olla paljon (jopa 100 kertaa) suurempi kuin elimistön koko tilavuus. Tämä seuraa siitä, että pitoisuus on

## 4. Farmakokinetiikka



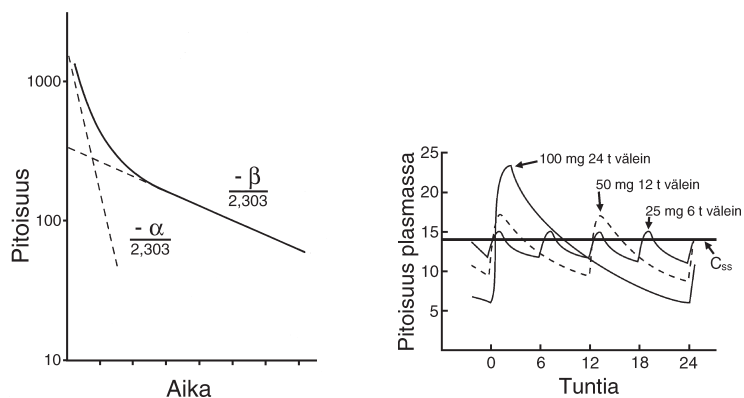
Kuva 4-12. Lääkeaineen jakautuminen ja eliminaatio, kun se ruiskutetaan nopeasti laskimoon. I. Injektio on juuri päättynyt ja lääkeaineen pitoisuus sentraalisessa tilassa on suurimmillaan. Lääkeaineen jakautuminen ja eliminaatio ovat juuri alkaneet. II. Jakautuminen on käynnissä. Lääkeaineen pitoisuus sentraalisessa tilassa pienenee nopeasti, mikä johtuu pääasiassa sen nopeasta jakautumisesta perifeeriseen tilaan. III. Tasapaino on saavutettu ja lääkeaineen vapaa pitoisuus sentraalisessa ja perifeerisessä tilassa on osapuilleen yhtä suuri. Lääkeainetta kulkee sentraalisesta tilasta perifeeriseen tilaan ja takaisin niin kauan, kuin ainetta on elimistössä. Sentraalisen ja perifeerisen tilan lääkeainepitoisuuksien suhde pysyy tästä eteenpäin vakiona. IV. Eliminaatiovaiheessa lääkeaine poistuu elimistöstä sentraalisen tilan kautta.

jossakin ulommassa tilassa suurempi kuin plasmassa eli että lääkeaine kertyy joihinkin kudoksiin (esim. maksa, lihakset, rasvakudos).

Usein lääkkeitä annetaan toistuvina annoksina. Tällöin pitoisuuden vaikuttaa paitsi annos myös antoväli. Jos aine aiheuttaa helposti haittavaikutuksia, eivät suuret pitoisuushuiput ole toivottavia. Siksi pyritään siihen, että pienin ja suurin pitoisuus eivät aiheuttoman paljon poikkea toisistaan. Kuten kuva 4-14 osoittaa, vaihtelu on sitä vähäisempää, mitä lyhyempi antoväli on. Käytännön rajoituksena on kuitenkin tiheän annon vaivalloisuus. Yleensä ei ole mahdollista päästä lyhyempään antoväliin kuin 4–6 tuntia. Tämä rajoittaa nopeasti eliminoituvien aineiden käyttöä lääkkeinä, ellei imeytymisnopeutta onnistuta hidastamaan farmaseuttis-teknisin keinoin.

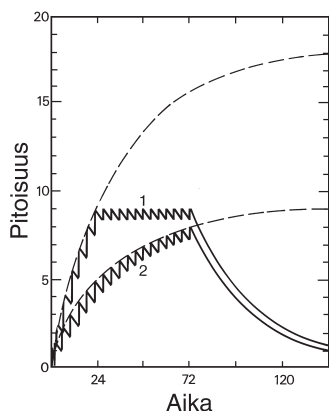
Ellei ole tarpeen saavuttaa terapeutista pitoisuutta nopeasti, voidaan antaa alusta lähtien ylläpitoannoksen suuruinen määrä kerral-

### • toistuvat annokset



Kuva 4-13. Plasman lääkeainepitoisuus, kun jakautuminen on kaksitilamallin mukainen.  $\alpha$ -puoliintumisaika voidaan laskea ekstrapoloimalla ja vähentämällä ensin  $\beta$ -prosessi summakäyrästä.

Kuva 4-14. Antovälin vaikutus pitoisuuden vaihteluihin puoliintumisaikan ollessa vakio ja hoidon jatkuttua niin kauan, että vakaa tila on saavutettu. Pienentämällä annosta ja lyhentämällä antoväliä voidaan pitoisuuden vaihtelua vähentää; vakaa tilan pitoisuus ( $C_{ss}$ ) säilyy muuttumattomana, sillä lääkkeen vuorokausiannos ei muutu.

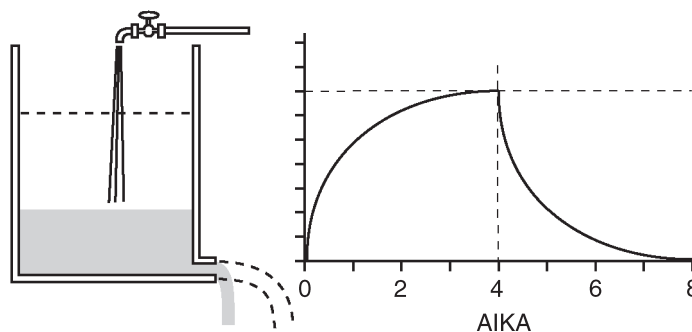


Kuva 4-15. Teoreettinen kaaviokuva kumulaatiosta. Vakaa tila saavutetaan ylläpitoannosta käyttämällä suhteellisen hitaasti, jos puoliintumisaika on pitkä (kuvio 2). Nousua voidaan jouduttaa käyttämällä aluksi suurempaa kyllästysannosta (kuvio 1). Liian pitkään jatkunut kyllästysannos on vaarallinen, koska sen vakaa tila on korkealla (katkoviiva, kuvio 1).

laan. Tällöin pitoisuus suurenee vasta vähitellen lopulliselle tasolle, sitä hitaammin, mitä pitempi on aineen puoliintumisaika. Tätä ilmiötä kutsutaan kumulaatioksi. Se havaitaan erityisen selvästi lääkeaineilla, jotka eliminoituvat hitaasti (mm. klorokiini).

Jos eliminoituminen noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa, ei kumuloituminen tietenkään ole jatkuvaa, vaan saavutetaan vakaa tila (steady state), jolloin antovälin aikana eliminoituu annosta vastaava määrä (käyrä 2, kuva 4-15).

Parhaiten kumulaatio näkyy jatkuvan infuusion aikana, jolloin sille voidaan määrittää myös puoliintumisaika. Kumulaation puoliintumisaika on sama kuin aineen eliminaation puoliintumisaika (kuva 4-16). Näin ollen vakaa tila saavutetaan noin 5 puoliintumisaajan kuluessa. Saavutettu vakaa tila sen enempää kuin sen saavuttamisnopeuskaan eivät kuitenkaan ole riippuvaisia antotavasta; vuorokausiannoksen ollessa sama saadaan myös esim. suun kautta annetuilla toistuvilla annoksilla aivan samanlainen vakaa tila, mikäli hyötösuus on 100 %.



Kuva 4-16. Kumuloitumista havainnollistava kaavio. Kun astiaan lasketaan vettä ja se pääsee virtaamaan sieltä ulos suhteellisen pienestä aukosta, veden pinta nousee vähitellen. Nousu jatkuu, kunnes paine aiheuttaa ulosvirtauksen, joka on yhtä suuri kuin sisäänvirtaus. Tällöin on saavutettu tasapainotila (ns. steady state, vakaa tila). Nopeus, jolla tasapaino saavutetaan, on riippuvainen ulosvirtausnopeudesta. Mitä suurempi aukko, sitä vähemmän muodostuu varastoa ja sitä nopeammin tasapaino saavutetaan. Jos veden laskeminen lopetetaan, vesi virtaa ulos ensimmäisen asteen kinetiikkaa noudattaen; itse asiassa täyttyminen ja tyhjeneminen tapahtuvat samaa puoliintumisaikaa noudattaen (eli nouseva ja laskeva kaari kuvassa B ovat peilikuvat). Tasapainon saavuttamiseen kuluva aika ei riipu siis lainkaan sisäänvirtausnopeudesta, mutta tästä riippuu sen sijaan tasapainokorkeus. Jos vettä ammennetaan kauhalla hanasta laskemisen sijasta, sama määrä vettä aikayksikössä tuottaa samanlaisen keskikäyrän, mutta luonnollisesti sahalaitaisen nousun veden pinnassa (vertaa jatkuva infuusio – toistuva lääkkeen anto).

Joitakin lääkeaineita annetaan aluksi suurina kyllästysannoksina, kunnes saavutetaan toivottu plasman lääkepitoisuus, haluttu teho tai ilmaantuu sivuvaikutuksia. Sitten hoitoa jatketaan pienemmällä ylläpitoannoksella. Tällöin pitoisuudet muistuttavat käyrää 1 kuvassa 4-15. Jos aluksi käytettyä kyllästysannosta jatkettaisiin, pitoisuus kumuloituisi elimistössä myrkytyksen aiheuttavalle tasolle. Kumuloituminen onkin yksi tärkeä syy myrkytyksiin hitaasti eliminoituvia aineita käytettäessä. Tunnettaessa kumuloitumisen periaatteet ja aineen kinetiikka ne voidaan kuitenkin välttää.

*Kari Kivistö ja Pertti J. Neuvonen*