

Anemialääkkeet

Anemiassa veren hemoglobiinipitoisuus on pienentynyt. Anemiaa diagnosoidessa on kuitenkin aina muistettava, että normaalikin hemoglobiinipitoisuus vaihtelee iän, sukupuolen ja fysiologisen tilan mukaan. Yksilöt asettuvat jo lapsuudessaan omille tyypillisille hemoglobiinitasollensa (vrt. kasvukäyrät).

Anemioiden tavanomaiset oireet väsymys ja heikkous johtuvat hapenpuutteesta, joka aiheutuu hemoglobiinin niukkuudesta. Lisäksi voi esiintyä suupielten halkeamia, limakalvomutoksia, kynsimuutoksia ja jopa neurologisia häiriöitä.

Anemia voi johtua luuytimen primaarisesta muutoksesta tai tarpeellisten suojaravinteiden kuten hivenalkuaineiden tai vitamiinien puutteesta. Usein anemia on myös oire jonkin elimen sairaudesta tai punasolujen nopeutuneesta hajoamisesta, hemolyysistä. Sisätautien ja hematologian oppikirjoissa on kuvattu systemaattiset anemian etiologiaan perustuvat luokitukset.

Varsinaisten anemialääkkeiden kannalta on tärkeää erottaa kaksi toisistaan poikkeavaa anemian muotoa: raudanpuuteanemia ja megaloblastinen anemia. Yleisin ravitsemusperäinen anemia on raudanpuuteanemia, jonka kanssa jokainen käytännön lääkäri joutuu tekemisiin. Megaloblastisen anemian syynä voi olla foolihapon tai B₁₂-vitamiinin puutos. Lisäksi keskosilla voi esiintyä E-vitamiinin puutoksesta johtuva hemolyyttinen anemia.

Nykyisin raudanpuutteen kehittyminen voidaan arvioida varsin luotettavasti käyttämällä ferritiinipitoisuutta rautavarastojen mittarina, transferriniinireseptoripitoisuutta erytropoieesin mittarina ja hemoglobiinipitoisuutta varsinaisen anemian määrittelyssä. Varastoraudan ehtyessä ferritiinipitoisuudet pienenevät ja hemoglobiini- sekä transferriniinireseptoritasot ovat vielä viitealueella. Raudanpuuteanemian edetessä hemoglobiini- ja ferritiinipitoisuudet pienenevät alle viitealueiden ja seerumin transferriniinireseptoripitoisuudet suurenevät (kuva 38-1).

Megaloblastisessa anemiassa luuytimen punasolujen muodostuminen häiriintyy. Klassisten morfologisten muutosten ilmaantuminen tapahtuu suurin piirtein seuraavassa järjestyksessä: neutrofiilien hypersegmentaatio, makrosytoosi, anemia, leukopenia ja trombositopenia. Samalla myös luuytimen morfologiassa ilmenee megaloblastisia muutoksia.

Rauta

Rauta on alkuaine, jota esiintyy elimistössä eri muodoissa sekä ionisoituneena että orgaanisiin molekyyliin lujasti sitoutuneena. Rauta hapettuu ja pelkistyy helposti, ja sen hapetusasteita kutsutaan ferro-(+2) ja ferri- (+3) muodoiksi. Nämä muodot ovat olennaisena osana esimerkiksi solujen elektroninsiirtoketjun entsyymeissä (esim. sytokromit, sytokromioksidaasi). Pääosa elimistön raudasta on yhdistyneenä valkuaisaineisiin ja hemiin. Noin kaksi kolmannesta on hemoglobiinin hemissä ja noin yksi neljännes elimistön varastoissa ferritiininä ja hemosideriininä. Loput raudasta on myoglobiinissa, transferrinissä ja entsyymeissä.

Imeytyminen

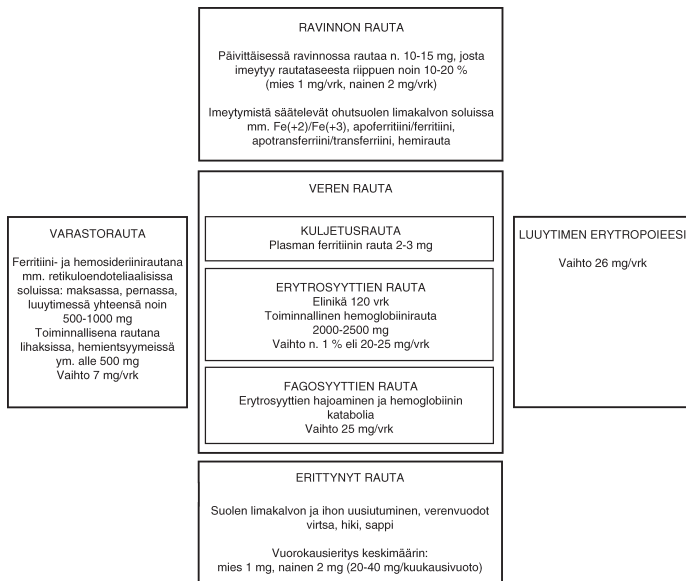
Elimistön rautamäärän säätelyyn vaikuttaa ennen kaikkea ohutsuolen toiminta; ohutsuoli on sekä raudan imeytymispaikka että rautaa erittävä elin. Raudan imeytyminen on suurinta pohjukaissuolessa, mutta se vähenee distaalisesti. Imeytymisen säätelyyn vaikuttaa myös plasman rautapitoisuus. Ravinnon raudasta imeytyy normaalisti noin 10 %, mutta imeytyminen voi lisääntyä raudanpuutteessa jopa kolminkertaiseksi.

Ravintoaineissa esiintyvä hemirauta ja epäorgaaninen rauta imeytyvät toisistaan riippumatta. Epäorgaaninen rauta imeytyy pääasiassa aktiivisen kuljetuksen avulla. Ohutsuolen limakalvon soluissa on sekä ferritiiniä että transferriniä. Aktiivisessa kuljetuksessa ferromuoto (FeII) imeytyy ja hapettuu limakalvon soluissa ferrimuotoon (FeIII), joka sitoutuu apoferritiinimolekyylin muodostaen ferritiinin. Ferritiinin rauta siirtyy puolestaan apotransferriniin muodostaen plasman kuljetusraudan, transferrinin. Silloin kun kaikki apoferritiinimolekyylit ovat ferritiininä, rauta ei normaalioloissa imeydy. Kun rautavarastot ovat suuret, ferritiiniä on suolen limakalvossa paljon ja transferriniä vähän. Raudan puutteessa apoferritiinin määrä vähenee ja transferrinin sekä apotransferrinin määrä lisääntyy. Rautaa imeytyy myös passiivisella diffuusiolla, joka toimii rautapitoisuuden ollessa suolessa normaalia suurempi. Jos suoleen siis joutuu suuri rautamäärä, kuten raudan liika-annossa, limakalvon kapasiteetti ylittyy ja rautaa diffundoituu ferromuodossa limakalvon solujen läpi verenkiertoon.

Suun kautta annettavassa rautahoidossa voidaan annosta suurentamalla saada imeytyvä määrä lisääntymään, mutta samalla hoidon sivuvaikutukset lisääntyvät. Rauta imeytyy parhaiten ferromuotona. Ferrosuolojen välillä on kuitenkin jonkin verran eroja. Parhaiten imeytyvät ferrosulfaatti, -fumaraatti, -glukonaatti, -suksinaatti, -laktaatti ja -glutamaatti, heikoimmin taas ferrositraatti, -tartraatti ja -karbonaatti.

- *aktiivinen kuljetus*

- *diffuusio*



Kuva 38-1. Rautatasapainon ylläpito terveillä aikuisilla.

Koska ferromuoto imeytyy ferrimuotoa paremmin, imeytymistä lisäävät samanaikaisesti annetut pelkistävät aineet, kuten askorbiinihappo, meripihkahappo ja rikkiä sisältävät aminohapot. Maito sisältää varsin niukasti rautaa (< 1 mg/l). Äidinmaidon raudasta imeytyy kuitenkin 50 %, ja rintaruokinta turvaakin lapsen raudansaannin kuuden kuukauden ikään asti. Lehmänmaidon raudasta imeytyy sen sijaan vain noin 10 %, ja lisäraudan tarve alkaa jo neljän kuukauden ikäisestä lähtien. Teollisiin äidinmaidonvastikkeisiin on lisätty rautaa, niin että ne turvaavat riittävän raudansaannin. Eläinperäinen rauta imeytyy paremmin kuin kasviperäinen rauta. Imeytymistä huonontavat ravinnossa esiintyvät fytaatit (viljatuotteet), oksalaatit (pinaatti), tanniinit (tee), fosfatiini (kananmunat) ja proteiinin ruoka. Myös mahan hapottomuus ja kirurgisten toimenpiteiden jälkitila voivat olla imeytymishäiriön syytä.

Raudan imeytymistä huonontavia lääkeaineita ovat mm. antasidit (kalsiumkarbonaatti, alumiini- ja magnesiumhydroksidit), tetrasykliinit ja fluorokinolonit.

Kuljetus, jakaantuminen ja varastoituminen

Rauta kulkeutuu luuytimeen ferrimuodossa transferriniin sitoutuneena. Transferrini on apotransferrinin (β 1-globuliini) ja Fe(III):n kompleksi. Yhdellä apotransferrinimolekyyllä on kaksi Fe(III):n sitoutumispaikkaa. Luuytimen kypsyvät punasolut ottavat hemoglobiinisynteesiin tarvittavan raudan transferrinireseptoriensa kautta. Transferriniiraudan vaihtuminen plasmassa on hyvin nopeaa. Plasman rautapitoisuus on esimerkiksi aamulla suurempi kuin illalla. Rautapitoisuus, samoin kuin raudansitomiskyky, vaihtelee huomatta-

- *imeytymistä lisäävät ja vähentävät aineet*

Valmisteita

Ferrum, rauta yhdisteinen:

ferrihydroksidipolymaltoosikompleksi (Collefer®; Maltofer®)
ferrospartaatti (Spartocine®)
ferrofumaraatti (Matrifolin®)
ferroglysiinisulfaatti (Obsidan®)
ferrosulfaatti (Duroferon®, Retafer®)

Cyanocobalaminum, syanokobalamiini (Betolvex®)
Hydroxycobalaminum, hydroksikobalamiini (Cohemin®)

Acidum folicum, foolihappo (Folvite®)
kalsiumfolinaatti (Antrex®),
Calciumfolinat Faulding®,
Calciumfolinat Pharmalink®,
Leucovorin®, Rescuvolin®)

Erythropoietinum, erytropoietiini (rekombinantti ihmisen) (Eprex®, NeoRecormon®)

vasti myös erilaisissa fysiologisissa tiloissa ja eri sairauksissa sekä sukupuolen mukaan.

Plasman rautapitoisuus vähenee huomattavasti raudanpuuteanemiassa, koska luuydin vetää puoleensa kaikki labiilit varastot. Pernisiosissa anemiassa se sitä vastoin ei vähene, koska hemoglobiinisynteesi ei kuluta kaikkea saatavilla olevaa rautaa.

- *varastot*

Plasman rauta on terveillä tasapainossa rautavarastojen kanssa. Raudan varaston muodostavat etupäässä retikuloendotelialisen systeemin solujen ferritiinimolekyylit. Näin ollen maksa, perna ja luuydin sisältävät paljon rautaa. Rautavarastot kerääntyvät ravinnoista sekä hajonneista punasoluista saadusta reservistä, ja niiden määrä vaihtelee kulutuksen ja tarjonnan mukaan. Miehen rautavaraston on laskettu olevan noin 1 g ja naisen puolet tästä. Vain noin kymmenesosa rautavarastosta on nopeasti käytettävissä. Suurin osa on sitoutunutta, ja se otetaan käyttöön vasta, kun labiilit varastot ovat tyhjentyneet. Terve aikuinen voi lisärautaa saamatta kompensoida suhteellisen nopeasti anemian, jonka aiheuttaa punasolumäärän väheneminen kolmeen neljännekseen (1 ml:ssa punasoluja on noin 1 mg rautaa).

Patologisissa tiloissa rautavarastojen määrä voi kasvaa jopa 50 g:aan (hemokromatoosi).

Erittyminen ja tarve

Elimistö pyrkii säästämään raudan mahdollisimman tarkkaan. Raudan kokonaismäärä miehessä (70 kg) on noin 3,5 g. Veren normaali hemoglobiinipitoisuus puolestaan on 150 g/l ja hemoglobiinissa on rautaa 0,33 % eli litrassa verta on noin 500 mg rautaa. Kun veren tilavuus on tässä esimerkkitapauksessa noin 5 litraa, niin hemoglobiiniraudan kokonaismäärä on 2,5 g.

Koska punasolujen elinikä on noin 120 vuorokautta, rautaa vapautuu päivässä punasolujen hajotessa 20–25 mg. Vapautunut rauta talentuu varastoihin. Normaalisti ihminen menettää rautaa ainoastaan ulosteissaan, suolen limakalvon solujen uusiutuessa sekä sapessa. Jossain määrin rautaa erittyy myös virtsaan ja hikeen, samoin sitä menetetään ihon epidermoksen uusiutuessa. Aikuinen menettää eritteiden mukana rautaa noin 1 mg/vrk, keskimääräisen kuukautisvuodon (60 ml verta) aiheuttama raudan lisätarve on 30 mg ja raskaudenaikainen lisätarve 3 mg/vrk. Määrien vaihtelut ovat suuria. Raskaudenaikaiseen raudantarpeeseen on laskettava mukaan myös koko punasolumassan lisääntymisen aiheuttama lisätarve.

- *raudan saanti*

Päivittäinen ravintomme sisältää tavallisesti 10–15 mg rautaa, josta normaalitilanteessa vain noin 10 % imeytyy. On siis selvää, että pyrittäessä lisäämään anemiapotilaan hemoglobiinipitoisuutta vaikkapa 1 % vuorokaudessa tarvitaan rautalääkitystä, koska ravinnon rauta ei pysty edes täysin imeytyessään kattamaan tarvetta.

Raudanpuuteanemian syy voi aikuisella olla ravintoperäinen (maitovaltainen, niukasti lihaa sisältävä ruokavalio) tai anemian aiheuttaa krooninen tai akuutti verenvuoto. Yleisimmät vuotomuodot ovat runsaat kuukautiset tai ruoansulatuskanavan verenvuodot (mahahaava, gastriitti, polyypit, kasvaimet, peräpukamat, ulserogeeniset lääkeaineet). Anemian syynä voi myös olla imeytymishäiriö (keliakia, maha-suolikanavan leikkaukset, ravinnon koostumus) tai fysiologinen tila (raskaus, imetys). Lasten raudanpuuteanemian syyt puolestaan ovat tavallisesti ravitsemuksellisia: maitotaloustuotteiden liiallinen käyttö tai kasvuiässä lisääntynyt raudan tarve.

Annostelu ja sivuvaikutukset

Rautahoito tulisi optimoida siten, että raudan kokonaistarpeen arvioinnin jälkeen annetaan suurin mahdollinen siedetty annos, koska imeytyminen on riippuvainen myös annoksesta. Tavallinen vuorokausiannos on aikuisille 100–300 mg ja lapsille 2–3 mg/kg jaettuna 2–3 annokseen. Rauta tulisi ottaa tyhjään mahaan noin puoli tuntia ennen ateriala määrättyä C-vitamiinia sisältävän mehun kanssa. Hoitoa pitäisi jatkaa pari kuukautta hemoglobiinin normaalistumisen jälkeen rautavarastojen täyttämiseksi.

Normaali suun kautta annettava rautahoito aiheuttaa ummetusta noin 10 %:lle, ripulia 5–10 %:lle ja pahoinvointia sekä vatsakipuja 7–20 %:lle potilaista. Sivuvaikutuksia voidaan vähentää paitsi annosta pienentämällä, myös antamalla rauta aterian yhteydessä. Tällöin on kuitenkin muistettava ravinnon aiheuttamat imeytymismuutokset. Hitaasti rautaa vapauttavien galeenisten muotojen käyttö näyttää aiheuttavan vähemmän sivuvaikutuksia. Rautalääkitys värjää ulosteet tummiksi.

Rautaa ei anneta Suomessa laskimoon, koska tähän antotapaan liittyy riskkejä (anafylaksia, verenkiertokollapsi). Liiallinen rautahoito voi johtaa hemokromatoosiin ja liika-anto myrkytykseen.

- *sivuvaikutukset*

B₁₂-vitamiini

Vitamiinimolekyyleistä suurimpia ovat kobalamiinit. Niiden stabiilin muodon eli syanokobalamiinin molekyylipaino on noin 1 400. Molekyyli voidaan jakaa kahteen pääosaan: planaariseen porfyriininkaltaiseen makrorenkaaseen (isoporfyrini), jonka keskellä on koboltti(IV)atomi, sekä nukleotidiin, joka nukleiinihappoista poiketen sisältää glykosidisidoksen. Syanokobalamiinikiteet ovat tummanpunaisia neulasia, jotka ovat vesiliukoisia. Voimakas ultravioletivalo, samoin kuin näkyvä valo sekä pelkistävät aineet kuten askorbiinihappo, inaktivoivat syanokobalamiinin.

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

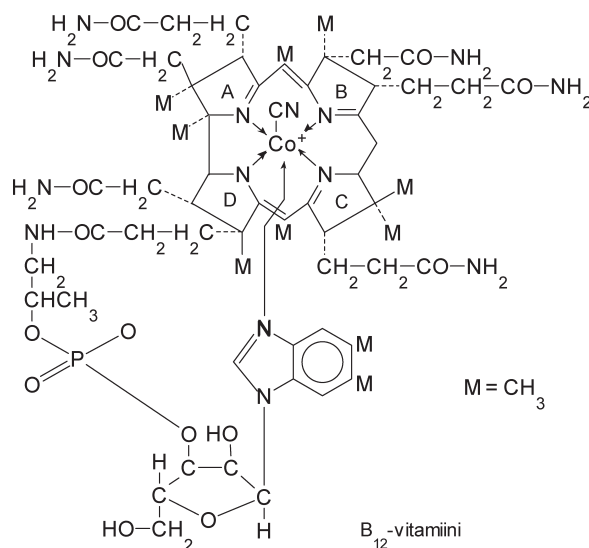
- *tehtävät* B₁₂-vitamiini toimii koentsyyminä eräiden mutaasien, dehydraasien ja reduktasien reaktioissa. Nisäkkään kudoksissa on kaksi tärkeää kobalamiinia vaativaa reaktiota. Meripihkahapon syntetisoitumiseen metyyylimalonaatista tarvitaan deoksiadenosyylikobalamiinia ja metioniinin syntetisoitumiseen homokysteiinistä tarvitaan metyylikobalamiinia ja lisäksi 5-metyylitetrahydrofoolihappoa. Kobalamiinien reaktiot liittyvät soluissa DNA- ja RNA-synteesiin, proteiinisynteesiin, lipidisynteesiin ja porfyriinien sekä koliinin synteesiin, samoin kuin hiilihydraattien ja lipidien kataboliaan.

Kobalamiinien puute näkyy ennen kaikkea DNA-synteesin häiriönä, kuten foolihaponkin puute. Solujen jakaantuminen hidastuu ja luuytimen sekä limakalvojen solujen tilavuus ja tuma kasvavat.

- *lähteet* Nisäkkäät tarvitsevat eksogeenista B₁₂-vitamiinia. Kobalamiineja syntetisoivat ainoastaan mikro-organismit. Korkeammassa kasveissa sekä hiivoissa ei tavata kobalamiineja; poikkeuksena ovat eräät merikasvit.

- *imeytyminen* Kobalamiinien imeytyminen tapahtuu aktiivisen, saturoituvan mekanismin tietä, ja se on riippuvainen erityisen glykoproteiinin, sisäisen tekijän (intrinsic factor) mukanaolosta mahanesteessä. Sisäistä tekijää syntetisoivat mahalaukun funduksen ja korpuksen alueen parietaalisolut. Sitojaproteiinin ja kobalamiinin muodostama kompleksit imeytyy ohutsuolessa erityisten reseptorien kautta. Plasmassa kobalamiini on sitoutunut kuljettajaproteiiniin, transkobalamiini II:een (TCII), joka on β-globuliini. Lisäksi kobalamiinia sitovat kobalofiiliinit eli R-proteiinit (TCI, TCIII), joita on mahanesteessä, plasmassa, amnionnesteessä, maidossa, syljessä ja granulosityeissä. Kobalamiinin pääasiallinen muoto veressä on metyylikobalamiini.

- *jakautuminen* B₁₂-vitamiini varastoituu pääasiassa maksaan, jossa on yli puolet elimistössä olevasta määrästä (3–5 mg). Luuytimessä sitä on vain hyvin vähän, punasoluissa ei lainkaan.



Kobalamiinit erittyvät elimistöstä ilmeisesti siten, että niitä häviää enterohepaattisesta kierrosta ulosteisiin. Virtsaan erittyminen on normaalisti vähäistä, mutta jos B₁₂-vitamiinia annetaan parenteraalisesti, erittyminen lisääntyy. Vitamiininpuutoksessa erityys ei kuitenkaan vastaavasti vähene. Kobalamiinin puoliintumisajaksi maksassa on arvioitu yksi vuosi. Normaaliavarastot riittävät kuitenkin jopa useiksi vuosiksi ennen kuin ravitsemukselliset puutosoireet ilmaantuvat.

B₁₂-vitamiinin puutoksen syyt ovat harvoin ruokavaliossa. Kasvisravintoa syöville (lakto)vegetariaaneilla puutosoireet voivat ilmaantua vasta vuosien kuluttua, sillä kobalamiinia on maidossa, munissa ja juustossa. Vegaaniäitien rintamaito ei puolestaan aina turvaa lapsen riittävää B₁₂-vitamiinin saantia. Puutos voi johtua myös vegaaniäidin sairastamasta diagnosoimattomasta pernisiiosista anemiasta. Puutoksen aiheuttaa kuitenkin useimmiten imeytymisen häiriö. Imeytymisessä tarvittavaa sisäistä tekijää ei erity pernisiiosissa anemiassa tai se on loppunut gastrektomian tai mahalaukun limakalvon vaurion johdosta. Vaikka sisäistä tekijää erityisikin, puutoksen voivat aiheuttaa erilaiset suolen limakalvoa vaurioittavat taudit (keliakia, sprue-ripuli, resektiot ym.) ja ohutsuolessa parasiittina nykyään harvinainen leveä heisimato (*Diphyllobothrium latum*). B₁₂-vitamiinin metabolian häiriön taustalta on löydetty myös perinnöllisiä sairauksia.

Anemia näkyy morfologisesti megaloblastisena erytropoieesina ja vastaavina leukosyyttien ja trombosyyttien muodostuksen muutoksina. Tyypillisten anemian oireiden lisäksi esiintyy hermoston oireita, jopa halvauksia, kasvun hidastumista, glossiittia, hiilihydraattiaineenvaihdunnan häiriöitä (metyylimalonihapon erityys) ja ruoansulatuskanavan muutoksia (sprue-ripuli).

Eräiden lääkeaineiden, kuten suun kautta otettavien ehkäisytablettien, epilepsialääkkeiden (fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni), metformiinin, neomyysiinin ja PAS:n on havaittu vaikuttavan joko B₁₂-vitamiinin imeytymiseen tai metaboliaan. Oireet voidaan korjata antamalla kobalamiinia.

B₁₂-vitamiinihoidoksi katsotaan riittävän, että aluksi annetaan lihakseen suuri annos (1 mg) syano- tai hydroksikobalamiinia viikoittain neljän viikon ajan. Hoidon vaikutus näkyy retikulosyyttivasteena jo 1–2 viikon kuluessa. Ylläpitohoidossa annetaan 1 mg kobalamiinia lihakseen 2–3 kuukauden välein. Potilaat sietävät kobalamiinia hyvin, eikä hypervitamiinosisia tai sivuvaikutuksia ole kuvattu.

- *eritys*

- *puutos*

- *interaktiot*

- *hoito*

Foolihappo

Foolihapolla eli Bc-vitamiinilla on lukuisia fysiologisia muotoja, jotka muodostavat keskenään metabolisen foolihappohomeostaasin. Foolihappo (pteroyyliglutamiinihappo) on muodostunut pteridiinirenkaasta, para-aminobentsoehaposta ja glutamiinihaposta. Folaatit

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeaineet

ovat vesiliukoisia ja inaktivoituvat valon ja keittämisen vaikutuksesta. Pelkistyvät aineet stabiloivat niitä. Tunnetuin stabiileista folaateista on foliinihappo eli citrovorum-tekijä (5-formyyli-tetrahydropteroyyloglutamiinihappo).

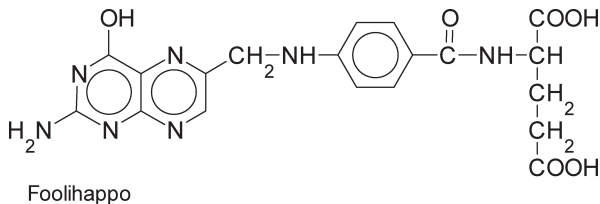
- *tehtävät* Folaatit toimivat koentsyymeinä ns. ”yhden hiilen” siirrossa sen kaikissa hapetusasteissa: formaattina, formaldehydinä ja metyylinä. Tällöin folaatit ovat aina pelkistyneessä tetrahydromuodossa. Koentsyyminä ne liittyvät puriinien ja pyrimidiinien ja edelleen nukleiinihappojen synteisiin, metioniinin, histidiinin ja tryptofaanin metaboliaan sekä seriniin ja glysiinin muuttumiseen toisikseen. Näitä reaktioita tarvitaan etenkin kasvuun, erytropoieesiin, hermokudoksen erilaistumiseen sekä ruoansulatuskanavan, leukopoieesin ja suk rauhasten normaalin toiminnan ylläpitoon.

- *imeytyminen* Foolihappo imeytyy ohutsuolen proksimaaliosassa. Fysiologisesti pitoisuuksina se vaatii ilmeisesti aktiivisen mekanismin imeytyäkseen. Ravintoaineet sisältävät pääasiassa konjugoituneita foolihappoja, polyglutamaatteja (jopa 7 glutamaattia), jotka on ensin pilkottava monoglutamaatiksi, jotta foolihappo imeytyisi. Suoliston sairauksien lisäksi imeytymiseen vaikuttavat mahdollisesti eräät lääkkeaineet (epilepsialäkkeet, foolihappoantagonistit).

- *jakautuminen* Elimistön folaattien kokonaismääräksi on arvioitu 5–10 mg, josta puolet on maksassa. Suurin osa folaateista on plasmassa 5-metyyli-tetrahydrofoolihappona, soluissa sen sijaan erilaisina polyglutamaatteina. Folaatit ovat jakautuneet kaikkiin kudoksiin, ja selkäydinnesteeseen näyttää kertyvän niitä suurempi pitoisuus kuin plasmaan. Normaalisti folaatteja erittyy virtsaan vain vähän, mutta erittyminen lisääntyy suurten parenteraalisten tai peroraalisten annosten vaikutuksesta.

- *tarve* Foolihapon suositeltava päivittäinen saanti on aikuisilla 200 g, raskaana olevilla äideillä 400 g ja imettävillä äideillä 300 g. Ruoanvalmistuksessa kuumennus tuhoaa huomattavan osan foolihaposta. Hypertyreoosi, lisääntynyt hematopoieesi ja raskaus lisäävät tarvetta.

- *puutos* Puutosoireet näkyvät aluksi seerumin foolihappopitoisuuden pienenemisenä (n. 1 kk), neutrofiilien tumien hypersegmentaationa (n. 2 kk) ja punasolujen foolihappopitoisuuden vähenemisenä (n. 4 kk) ja samanaikaisesti formiminoglutamiinihapon erityksen histidiinirasituksessa kasvaa. Kliinisesti tyypillinen oire, megaloblastinen anemia, kehittyy 4–5 kuukaudessa. Taudinkuvaan kuuluvat luuytimen megaloblastoosi, perifeerisen veren makrosyyttinen anemia, hypersegmentaatio ja leukopenia. Lisäksi esiintyy ripulia, glossiittia ja ruoansulatuskanavan vaurioita. Puutosoireita ilmaantuu paitsi ravitsemuksellisista syistä ja lisääntyneen tarpeen vuoksi, myös imeytymishäiriöiden (ripuli, ohutsuoliresektio) ja lisääntyneen erityksen takia (maksa- ja munuaissairaudet). Puutosoireita aiheuttavat myös eräät epilepsialäkkeet (fenytoini, fenobarbitaali) ja suun kautta otettavat ehkäisytabletit. Foolihapon puutteen aiheuttama anemia on hematologisesti identtinen pernisiöosin anemian kanssa, joten nii-



den erottamiseen tarvitaan vitamiinitutkimuksia. Molemmat anemiatyypit voivat esiintyä myös samanaikaisesti.

Foolihapon annostelusta ei olla yksimielisiä. Aiemmin terapeutinen annos oli 5–20 mg/vrk, nykyisin katsotaan 1,0 mg:n suun kautta annettuna riittävän korjaamaan paitsi raskaudenaikaisen, myös malabsorptiosta johtuvan puutteen. Paitsi varsinaisissa puutostiloissa, folaatteja annetaan foolihappoantagonistihoidon yhteydessä, jolloin annokset poikkeavat edellä mainituista.

Foolihappoa on pidetty varsin myrkyttömänä eikä sillä ole uskottu olevan farmakologisia vaikutuksia, mutta kuukauden ajan annettuna 15 mg:n vuorokausiannoksen on kuvattu aiheuttaneen ruoansulatuskanavan ja keskushermoston oireita.

Pernisioosissa anemiassa foolihapon anto yksinään on vasta-aiheista, koska se voi peittää B₁₂-vitamiinin puutteen kehittymisen eikä suojaa neurologisilta komplikaatioilta vaan jopa pahentaa niitä. Parenteraalinen anto on mahdollista mutta harvoin tarpeellista.

- annos

- haittavaikutukset

- kontraindikaatio

Erytropoietiini

Erytropoietiini (Epo) on punasolujen tuotantoa säätelevä hormoni. Sen tuotanto tapahtuu pääasiassa munuaisissa mutta myös maksassa, ja se vaikuttaa spesifiseen reseptoriin pernan ja luuytimen soluissa. Punasolujen tuotannon säätelyyn osallistuu myös sytokiineja (SCF, IL-3, IL-4, GM-CSF).

Ihmisen erytropoietiini on glykosyloitunut proteiini. Se eristettiin aplastista anemiaa sairastavan potilaan virtsasta vuonna 1970. Sen esiaste proteiini muodostuu 193:sta aminohaposta ja varsinaisessa erytropoietiinissa on noin 18,4 kDa:n polypeptidiketjuisuus, jossa on 165 aminohappoa. Erytropoietiinissa on kaksi disulfididista ja neljä hiilihydraattiketjua. Molekyylikoko on 34–40 kDa glykosyloitumisen mukaan vaihdellen. Ihmisen proerytroblastien Epo-reseptori on 484 aminohapon glykoproteiini, joka kuuluu sytokiinireseptorien sukuun. Reseptorin välittämä signaalireitti tunnetaan jo varsin hyvin. Eräät perinnölliset polysytemiat johtuvat Epo-reseptorin mutaatioista.

Hengityselimistöön, verenkiertoon, ruoansulatuskanavaan ja aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeaineet

Erytropoietiini kloonattiin vuonna 1985, ja sitä alettiin käyttää lähinnä munuaisten vajaatoiminnan aiheuttamassa anemiassa. Myöhemmin ihmisen rekombinantti-Epo:n (rhEpo) käyttöaiheet ovat laajentuneet myös pahanlaatuisten sairauksien aiheuttamien hematologisten muutosten hoitamiseen verituotteiden käytön ohella. Dopingaineena rhEpo on kielletty, mutta sitä väärinkäytetään etenkin urheilulajeissa, joissa punasolujen lisääntynyt tuotanto on eduksi.

Rekombinanttierytropoietiini ei poikkea aminohappokoostumukseltaan munuaisten kautta virtsaan erittyvästä erytropoietiinista. RhEpo:a (epoetiini- α ja epoetiini- β) valmistetaan mm. hamsterin munasarja- (CHO) tai munuaissoluissa (BHK). Rekombinanttituotteen hiilihydraattiketju ei ole välttämättä identtinen luonnon erytropoetiinin hiilihydraattiketjun kanssa, vaan sen määrää tuotantoprosessi. Tuotteen biologinen vaikutus on tästä syystä testattava eräkohtaisesti.

RhEpo:a annetaan kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa on 50–75 g/kg kolmesti viikossa (i.v., s.c.). Annostelukaavat vaihtelevat hoidettavan taudin ja tilanteen mukaan, ja annosta seurataan tavannomaisilla anemiaa mittaavien laboratoriotutkimusten avulla. Laskimoon annetun rhEpo:n puoliintumisaika (5–6 h) ei korreloi sen vaikutusaikaan. RhEpo:a ei tulisi antaa potilaille, joiden anemiaa mittaavat laboratoriotulokset ovat viitealueilla (esim hemoglobiini) ja erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on sydän- ja verisuonisairaus.

Jaakko-Juhani Himberg