

Lääkkeiden haittavaikutukset

Kun uusi lääke saa myyntiluvan, se on käynyt läpi huolellisen turvallisuusarvioinnin, joka perustuu koe-eläimillä tehtyjen tutkimusten lisäksi laajoihin kliinisiin tutkimuksiin. Näissä tutkimuksissa lääkettä on sen aiotun käyttötarkoituksen mukaan vaihdellen annettu 1 000-4 000 potilaalle. Vaikka tällaisesta aineistosta saadaan kohtalaisen hyvä käsitys lääkkeen turvallisuudesta, jää useita kysymyksiä avoimiksi: lääkkeen pitkäaikaiskäytöstä on niukasti kokemuksia, samoin käytöstä erityisryhmien, kuten raskaana olevien, imettävien äitien, lasten, iäkkäiden sekä maksa- ja munuaissairaiden hoidossa. Uuden lääkkeen yhteiskäytöstä muiden lääkkeiden kanssa tiedetään tässä vaiheessa yleensä vähän.

Todellinen käsitys lääkkeen turvallisuudesta muotoutuu sen tultua laajempaan käyttöön. Vasta 10 000 potilaan aineistosta voidaan havaita haittavaikutus, jonka todellinen esiintymistiheys on 1:3 000, ja tämäkin olettaen, että kyse on niin erikoisesta haittavaikutuksesta, ettei sitä juuri esiinny muuten väestössä. Jos taas on kyse sellaisesta terveyshaitasta, jonka esiintyvyyttä lääke lisää vain rajallisesti, tarvitaan vielä enemmän potilaita: jos esimerkiksi lääke aiheuttaa tunnetun oireen tai sairauden esiintyvyyden kaksinkertaistumisen 1 %:sta 2 %:een, tarvitaan tämän löytämiseen havainnot 16 000 potilaasta.

WHO:n määritelmän mukaan lääkkeen haittavaikutuksella tarkoitetaan lääkkeen aiheuttamaa tahatonta ja haitallista vaikutusta, joka ilmenee käytettäessä lääkettä sairauden ehkäisyyn, hoitoon tai diagnostiikkaan tavanomaisin annoksin. Käsitteen suurin ongelma sisältyy ilmaisuun ”lääkkeen aiheuttama”. Lähes kaikkia sellaisia terveydentilan muutoksia, joita esiintyy ”lääkkeen haittavaikutuksina”, tavataan myös lääkkeitä käyttämättömässä väestössä. Mitä yleisempi jokin terveyshaitta on väestössä, sitä vaikeampaa on yksittäistapauksissa päätellä mitään siitä, onko lääkkeellä osuutta haitan syntyyn juuri tässä tapauksessa (esim. tulehduskipulääkkeen käytön liittyminen ruoansulatuskanavan verenvuotoihin). Päätelmä lääkkeen ja terveyshaitan välisestä syy-yhteydestä perustuu tällöin vain oletukseen siitä, että ajallinen yhteys merkitsee syy-seuraussuhdetta, ja syy-yhteydelle voidaan vain harvoin saada varmennus esimerkiksi spesifisten immunologisten tutkimusten tai uudelleenaltistuksen avulla.

- *myyntilupa-arviointi*

- *turvallisuus käytössä*

- *syy-yhteyden ongelmat*

Käytännön lääketurvallisuuteen liittyviä näkökohtia

- *vaikutuksen selitysosuus* Tämän käsitteellisen vaikeuden takia lääkkeiden haittavaikutusten todellista määrää väestössä ei voida edes teoriassa tyhjentävästi selvittää millään menetelmällä; lääkkeillä voi olla terveydentilan muutoksiin vaihtelevan suuruinen selitysosuus. Tätä havainnollistaa tulehduskipulääkkeiden ja ruoansulatuskanavan yläosan verenvuotojen välinen yhteys. Jos tulehduskipulääkkeitä käyttävien suhteellinen riski saada maha-suolikanavan vuoto havaitaan 1,5–4-kertaiseksi verrattuna näitä käyttämättömien riskiin, se tarkoittaa, että tulehduskipulääkkeitä saavien potilaiden maha-suolikanavan vuotoista läike aiheuttaa 33–75 %.
- *tutkimattomat valmisteet* Kun hyvin tutkittujen lääkkeidenkin haittojen määrää on näin vaikea arvioida, voi vain arvailla, mikä on ns. koululääketieteeseen kuulumattomien ilman turvallisuustutkimuksia myytyjen ja usein ”täysin haitattomina” markkinoitujen valmisteiden riski.

Haittavaikutusten luokitus

Lääkkeiden haittavaikutuksiin liittyvien ongelmien käsittelyä helpottaa Rawlinsin ja Thomsonin 1977 esittämä edelleen käyttökelpoinen luokitus, jossa haittavaikutukset luokitellaan karkeasti kahteen tyyppiin. Vaikka luokitus on teoreettisilta perusteiltaan horjuva, siitä on hyötyä erityisesti tarkasteltaessa lääkehaittojen ehkäisyn periaatteita.

- *A-tyyppi* Tyypin A (augmented) haittavaikutukset liittyvät suoraan lääkkeen farmakologisiin ja toksikologisiin ominaisuuksiin. Tällaiset vaikutukset ovat selvästi annoksesta riippuvaisia ja ennustettavissa, kun aineen vaikutustapa tunnetaan. Esimerkkejä tällaisista haittavaikutuksista ovat beetasalpaajahoitoon liittyvä bradykardia, antikoagulanttihoitoon liittyvä verenvuoto, insuliinin aiheuttama hypoglykemia, solunsalpaajahoitoon liittyvä neutropenia tai amitriptyliinin aiheuttama suun kuivuminen. Käytännön lääkehoidossa esiintyvistä vakavistakin haittavaikutuksista suurin osa kuuluu tähän tyyppiin. A-tyypin haittavaikutuksia saattaa esiintyä useilla prosenteilla lääkityistä potilaista. Ennustettavuutensa takia näitä haittavaikutuksia voidaan vähentää huolellisella lääkkeen valinnalla ja hoidon seurannalla sekä käyttämällä pienintä tarvittavaa annosta.
- *B-tyyppi* Tyypin B (bizarre) haittavaikutukset ovat luonteeltaan poikkeavia ”idiosynkraattisia” reaktiota, joita ei voi johtaa lääkkeen tunnetuista farmakologisista vaikutuksista normaalissa väestössä. Anestesiaan liittyvä maligni hypertermia, akuutti porfyria ja useat immunologiset reaktiot kuuluvat tähän haittavaikutustyyppiin. B-tyypin haittavaikutukset ovat vaikeasti ennustettavissa, eikä niillä näytä olevan annosriippuvuutta. Niitä ei useimmiten voida myöskään havaita lääkkeen kehittäelyvaiheessa eläintoksikologisissa tutkimuksissa. Useat tämän tyypin haitat ovat vakavia, ja koska niitä ei yleensä voi ennakoita, niitä voidaan sietää vain hyvin harvinaisina. Tavallisesti tällaisten haitta-

vaikutusten esiintymistiheys on pienempi kuin yksi tuhatta aloitettua lääkettä kohti. B-tyypin haittavaikutusten ehkäisy yksilötasolla on vaikeaa.

Edellä esitetty luokitus ei ota huomioon sitä, että ainakin osa väestötasolla B-tyyppisinä pidetyistä haittavaikutuksista on itse asiassa yksilötasolla A-tyyppiä; ts. pieni osa ihmisistä metaboloii lääkettä tai reagoi siihen kvalitatiivisesti tai kvantitatiivisesti poikkeavalla tavalla.

Farmakogenetiikan merkitys haittavaikutusten ilmenemisessä

Väestössä useimpien lääkeaineiden farmakokinetiikkaa ja vastetta kuvaavat muuttujat noudattavat normaalijakaumaa: harvoille yksilöille tarvitaan poikkeuksellisen suuria tai pieniä annoksia. Näin jakautuvan ominaisuuden säätely on polygeenistä. Käytännön annossuositukset perustuvat leveään normaalijakaumaan, mutta saattavat silti toisinaan osoittautua liian ahtaiksi.

Polygeenistä säätelyä harvinaisempaa on polymorfia (polymorfismi), jolla tarkoitetaan kahden tai useamman toisistaan tietyn ominaisuuden suhteen selvästi eroavan alaryhmän esiintymistä. Alaryhmien sisäinen jakauma voi olla normaalijakauma. Polymorfiaa tavataan, jos ominaisuus määräytyy yhden tai harvan geeniparin ohjaamana. Jos poikkeava geeni on harvinainen, polymorfiaa on vaikea havaita, koska ilmiö peittyy normaalijakauman laita-alueisiin. B-tyypin haittavaikutusten mekanismiksi paljastuu geenitutkimuksen kehityksessä yhä useammin polymorfia.

Vierasainemetabolian tunnettuja polymorfismeja ovat mm. seuraavat:

Asetyylaatio on vanhimmin tunnettuja polymorfisesti säätyviä metaboliiteita. Maksan mitokondriaalisen asetyylitransferaasin määrää säätelee yksi autosomaalinen geenipari. Asetyloituvia lääkkeitä ovat mm. isoniatsidi, hydralatsiini, dapsoni, eräät sulfonamidit, klonatsepaami, prokaiiniamidi ja kofeiini. Hitaat asetyloijat ovat alttiimpia prokaiiniamidin ja isoniatsidin aiheuttamalle lupukselle ja isoniatsidiin liittyvälle neuropatialle, kun taas isoniatsidin maksatoksisuus korostuu nopeilla asetyloijilla.

Myös N-, O- ja S-metyylitransferaasien joukossa esiintyy polymorfiaa. Nämä entsyymit metyloivat esim. noradrenaliinia (COMT), histamiinia (N-metylaatio) sekä kaptopriilia (alifaattinen S-metylaatio) ja 6-merkaptopuriinia (tiopuriini-S-metylaatio). 6-merkaptopuriini on atsatiopriinin vaikuttava johdos, jonka hitaat metaboloijat ovat alttiimpia saamaan luuydinhaittavaikutuksia.

Sytokromi P450 -perheen isoentsyymeistä CYP2C19 ja CYP2D6:ssa on havaittu polymorfiaa. Tällä on käytännön merkitystä

- *polygeeninen, normaalijakauma*

- *metabolian polymorfismeja*

- *asetyylaatio*

- *N-, O- ja S-metyylitransferaasit*

- *CYP-entsyymit*

Käytännön lääketurvallisuuteen liittyviä näkökohtia

- *koliiniesteraasi*

Plasman pseudokoliiniesteraasissa esiintyy myös polymorfiaa. Poikkeava esteraasi hydrolysoi suksametonia hyvin hitaasti ja pidentää täten suksametoinin aiheuttaman lihasrelaksaation kesto. Ilmiö on harvinainen (1:2 500), mutta kliinisesti tärkeä.
 - *lääkevasteen polymorfismeja*
 - *G-6PD*

Punasolun glutationi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G-6PD) puutos heikentää punasolujen resistenssiä lukuisten lääkeaineiden (useat sulfonamidit, eräät malarialääkkeet ym.) ja kemikaalien aiheuttamaa hemolyysia kohtaan. Osa puutoksen aiheuttavista geenivirheistä periytyy sukupuoleen sitoutuneesti. Entsyymi puutoksen yleisyys vaihtelee suuresti eri väestöissä; Suomessa ilmiön merkitys on ollut entuudestaan vähäinen, mutta lisääntyy väestön geneettisen taustan tullessa kirjavammaksi.
 - *glukokortikoidit ja silmänpaine*
 - *maligni hypertermia*

Glukokortikoidit kohottavat kolmasosalla väestöstä silmänpainetta, luultavasti vaikeuttamalla kammionesteen ulosvirtausta.
 - *varfariiniresistenssi*

Maligni hypertermia anestesian aikana on hengenvaarallinen tila, jossa kohonnut lihastonius lisää lämmöntuotantoa. Oireyhtymän perustana on lihaksen sarkoplastisen verkoston kalsiumin vapautumisen häiriö. Periytyminen on dominoivaa. Tavallisin tätä tilaa provosoiva lääkeyhdistelmä on suksametonin ja halotaanin.
- Varfariiniresistenssi on erittäin harvinainen poikkeavuus, jossa K-vitamiinin sitoutuminen reseptoriin on voimistunut ja varfariinin sitoutuminen heikentynyt. Käytännössä tilan merkitys on vähäinen, paljon tärkeämpi on varfariinin eri syistä vaihteleva metabolia.

Haittavaikutusten ilmeneminen eri elinjärjestelmissä

Lääkkeiden haittavaikutuksista johtuvia sairauksia kutsutaan myös iatrogenisiksi (lääkärin aiheuttamiksi) sairauksiksi. Lääkkeiden aiheuttamat sairaudet eivät useinkaan poikkea muusta syystä johtuvista sairauksista. Seuraavassa on tyyppiesimerkkejä lääkkeiden haittavaikutuksista eri elinjärjestelmissä.

Vatsan alueen sairaudet

- *maksavauriot*

Lääkkeen annoksesta riippuvaisia maksaan kohdistuvia haittoja (esim. metotreksaatti, isoniatsidi) on suhteellisen helppo ennakoita maksavauriota ilmaisevin laboratoriotutkimuksin. Sen sijaan esim. nitrofurantoiinin, karbamatsepiinin, amoksisilliini-klavulaanin haitto-

63. Lääkkeiden haittavaikutukset

yhdistelmän tai erytromysiinin aiheuttamia harvinaisia maksavaurioita on vaikeampi ehkäistä laboratorioseurannalla.

Tulehduskipulääkkeet lisäävät maha-suolikanavan vuotojen riskiä, kaliumkloridi voi aiheuttaa ohutsuolivaurioita, tiatsididiureetit haimatulehdusta, opioidit sappi- ja haimahäiriöitä sekä antikolinergit, opioidit, useat psyykenlääkkeet ja krooninen ulostuslääkkeiden käyttö ummetusta.

- *vuodot, vauriot*

Aineenvaihduntasairaudet

Glukoositasapaino voi huonontua glukokortikoidien, tiatsididiureettien, ehkäisyvalmisteiden, fentiatsiinien tai nikotiinihapon vaikutuksesta. Pitkällinen tiatsidihoito tai antimetaboliittien käyttö voi aiheuttaa tai pahentaa kihtiä. Diureetit aiheuttavat sekundaarista aldosteronismia ja hormonihoito (estrogeenit, androgeenit, glukokortikoidit, ACTH) järkyttää monin tavoin hormonitasapainoa. Suuret D-vitamiiniannokset ja D-vitamiinin metaboliaa indusoiva anti-epileptinen hoito häiritsevät kalsiumaineenvaihduntaa. Diureetit aiheuttavat kaliumin ja natriumin tasapainon häiriöitä. Hyponatremia voi syntyä nopeasti myös karbamatsepiinin tai masennuslääkkeiden käytön aikana.

Aistinelimet

Aminoglykosidiryhmän antibiootit, vankomysiini, erytromysiini, eräät solunsalpaajat sekä furosemiidi, salisylaattit ja kiniini saattavat aiheuttaa kuulohäiriöitä. Sisäkorvaperäisiä tasapainohäiriöitä esiintyy aminoglykosidien käytön seurauksena. Silmävaurioista mainittakoon klorokiinin, tioridatsiinin ja tamoksifeenin aiheuttama eriasainen retinopatia, kortisonin aiheuttama glaukooma ja kaihi, amiodaronin, fentiatsiinien ja klorokiinin aiheuttamat sarveiskalvosamentumat sekä etambutolin aiheuttamat näköhermovauriot. Epilepsialääke vigabatriini saa aikaan näkökenttien kaventumista jopa kolmasosalla potilaista.

- *kuulo*
- *tasapaino*
- *silmävauriot*

Hengityselimet

Monet verenpainelääkkeet samoin kuin verisuonia supistavien nuhalääkkeiden pitkäaikainen käyttö voivat aiheuttaa nenän tukkoisuutta. Kolinomimeetit, histamiinin vapauttajat, beetasalpaajat ja tulehduskipulääkkeet voivat vaikeuttaa astmaa vaihtelevassa määrin. Astmaoireet voivat vaikeutua myös allergisen reaktion yhteydessä. Harvinaisempia ovat erilaiset keuhkotulehdukset tai fibroosit solunsalpaajien (bleomysiini, busulfaani, metotreksaatti, merkaptopuriini ym.) tai muiden lääkkeiden (nitrofurantoiini, amiodaroni, torajyväl-

- *nenän tukkoisuus*
- *astma*
- *tulehdukset*

TIETORUUTU L63

LÄÄKKEET, VALO JA IHO

Valolle herkistävät lääkkeet

Sisäisesti käytettävien lääkkeiden aiheuttamaa valoherkistymää on kahta tyyppiä – fototoksista ja fotoallergista. Molemmista herkistyminen tapahtuu pääasiassa pitkäaaltoisille ultraviolettisäteille (UVA, 320–400 nm), jotka normaalisti eivät aiheuta auringonpolttaa ja jotka läpäisevät ikkunalasin. Myös solariumissa altistutaan UVA-säteille.

Valotoksinen reaktio muistuttaa tavallista auringonpolttaa ja on annoksesta riippuvainen; se tulee lähes jokaiselle, jos lääkeannos ja UV-altistus ovat riittävän suuret. Kaikki valotoksiset lääkkeet, etenkin tetrasykliinit, voivat aiheuttaa kynsien irtoamista alustaan. Tätä kutsutaan foto-onykolyysiksi.

Valotoksista herkistymästä poiketen valoallerginen reaktio vaatii muiden allergioiden tavoin aikaa kehittyäkseen: ihottumaa tulee, kun lääkettä on jo käytetty aikansa. Fotoallergiassa UV-säteily muuttaa lääkkeen allergeeniksi, ja kun herkistyminen on tapahtunut, pienikin lääkemäärä tai valoannos riittää aiheuttamaan ihoreaktion, joka voi kliinisesti olla monimuotoinen, ja jossa histopatologisesti näkyy immunologinen tulehdusreaktio.

Taulukossa 1 esitetään yleisimmät lääkeaineet, jotka aiheuttavat fototoksista tai fotoallergisia oireita.

Näiden lisäksi retinoidit, isotretinoiini ja asitretiini, ohentavat sarveiskerrosta ja siksi näiden lääkitysten aikana iho palaa auringossa aiempaa herkemmin.

Taulukko 1: Tavallisia valoherkistäjälääkkeitä

T = valotoksinen, A = valoallerginen reaktiotyyppi
Riski = suhteellinen yleisyys/annos

Lääke/lääkeryhmä	Tyyppi	Riski
Tetrasykliinit		
doksisykliini	T	+++
tetrasykliini	T	+
Kinolonit		
nalidiksiinihappo	T	+++
muut kinolonit	T	+
Sulfonamidit ja muut kemiallisesti samankaltaiset lääkkeet		
sulfa-trimetopriimi	A / T	+
sulfonyyliureat	A	+
tiatsididiureetit	A	++
Anti-inflammatoriset aineet		
piroksikaami	A ?	++
ketoprofeeni	T	+
naprokseeni	T	+
Fentiaasiini (klooripromatsiini)	A / T	+++
Imipramiini	T	+
Amitriptyyliini	T	+
Klooridiatsepsoksiidi	T	+
Amiodaroni	T	+++
Kinidiini	A	+

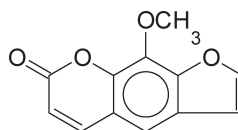
PUVA-hoito (psoraleeni + UVA)

Puva-hoidossa käytetään hyödyksi psoraleenien aiheuttamaa fototoksista UVA-herkistymää. Hoitomuoto on historiallinen: kasveista saatavia psoraleeneja on vuositasojä käytetty edistämään pigmentaatiota vitiligo-potilailla auringonpaisteesta.

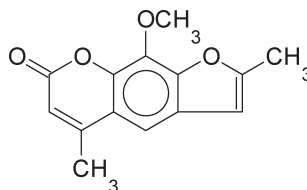
PUVA-hoito on soluvaikutuksiltaan sytostaattihoidoa. Psoraleenimolekyyli sitoutuu UVA-säteilyn aktiivisena tuman DNA:han ja estää solun jakautumisen. PUVA on ensisijaisesti psoriaasin hoitokeino. Lisäksi PUVA:lla on antiinflammatorista tehoa ja pigmentaatiota elvyttävä vaikutus.

Kliinisessä käytössä on kolme psoraleenia: metoksaleeni (8-metoksipsoraleeni), trioksaleeni (4,5,8-trimetyylipsoraleeni) ja bergapteeni (5-metoksipsoraleeni). Herkistäminen voidaan toteuttaa systeemisesti tai paikallisesti imeyttämällä lääke ihoon kylvyssä. Valotukseen käytetään UVA-loisteputkia. PUVA-hoitoa annetaan 15–20 valotuksen hoitokuureina. Kylpyhoidossa verenkiertoon imeytyy vain minimaalinen määrä psoraleenia ja siten vältetään systeemihoidon haitat: pahoinvointi, lääkkeen maksatoksisuus ja silmien herkistyminen UVA-säteille. Taulukossa 2 on kuvattu PUVA-hoidon aiheita.

Leena Koulu



Metoksaleeni



Trioksaleeni

Taulukko 2: PUVA-hoidon aiheita.

S = systeeminen, P = paikallinen herkistys

Psoraleeni		Hoitoaiheita
Metoksaleeni	S	Psoriaasi, punajäkälä, ihohymfoomat
	P	Psoriaasi, punajäkälä
Trioksaleeni	S	Vitiligo
	P	Psoriaasi, punajäkälä
Bergapteeni	S	Vitiligo

kaloidit johdoksineen, reumalääkkeet ym.) aiheuttamina. ACE:n estäjät aiheuttavat usein yskää.

Iho

Yleisimpiä sisäisesti käytettyjen lääkkeiden aiheuttamia iho-oireita ovat eksanteemat sulfonamidien, trimetopriimin, muiden mikrobilääkkeiden, asetyylisalisyylihapon ja eräiden keskushermoston lääkkeiden aiheuttamana. Tulehduskipulääkkeet, penisilliini ja sulfonamidit aiheuttavat tyypillisesti nokkosihottumaa, ja ns. erythema fixumin aiheuttajia ovat mm. barbituraatit, karbamatsepiini, fenatsoni ja tetrasykliinit. Vaarallisia rakkulaisia iho-limakalvoreaktioita ovat Stevens–Johnsonin ja Lyellin oireyhtymät, joiden yleisimpiä aiheuttajia ovat sulfonamidit yksin tai yhdessä trimetopriimin kanssa, karbamatsepiini sekä satunnaisesti monet antibiootit ja tulehduskipulääkkeet. Tetrasykliinit, fentiatsiineuroleptit, fluorokinolonit, sulfonamidit ja tulehduskipulääkkeistä ainakin piroksikaami aiheuttavat ihon herkistymistä valolle (ks. Tietoruutu L63).

- *eksanteemat*
- *nokkosihottuma*
- *erythema fixumin*
- *vaikeat yleisreaktiot*
- *herkistyminen valolle*

Keskushermosto

Lääkityksen aiheuttamat neurologiset ja psykiatriset oireet ovat suuri ja tärkeä haittavaikutusten ryhmä. Iatrogenisiä psyykkisiä oireita on usein vaikea erottaa muista psyykkisistä häiriöistä. Neuroleptit aiheuttavat erilaisia ekstrapyramidaalioireita. Ne pahentavat Parkinsonin taudin oireita ja kumoavat hoidon vaikutuksen. Antikolinergit sekä erilaiset uni- ja psyykenlääkkeet aiheuttavat sekavuus-tiloja erityisesti iäkkäille potilaille. Fluorokinolonit ja meflokiini voivat aiheuttaa erilaisia psyykkisiä oireita ärtymyksestä ja masennuksesta aina psykooseihin asti. Lääkkeiden aiheuttamat ääreishermoston toimintahäiriöt ovat melko yleisiä. Vaurio voi olla joko toksinen (metronidatsoli, alkoholi, isoniatsidi, nitrofurantoiini) tai immunologinen (rokotteet).

- *neurologiset ja psyykkiset*
- *perifeeriset*

Veri ja verenkierto

Iatrogenisiä hematologisia sairauksia ovat mm. hyytymishäiriöt, anemiat, neutropeniat, trombosytopeniat, pansytopenia ja aplastinen anemia. Nämä sairaudet ovat usein vaarallisia ja siksi harvinaisinakin tärkeitä. Antikoagulanttihoidossa joudutaan aina etsimään edullisin tasapaino tehottomasta lääkehoidosta seuraavien tromboottisten tapahtumien ja toisaalta liiallisen vuototaipumuksen välillä. Ehkäisytabletit lisäävät syvien laskimotromboosien ja jopa keuhkoembolian riskiä, samoin estrogeenien käyttö vaihdevuosien hormonihoitossa. Neutropeniaa aiheuttavat solunsalpaajien lisäksi yleisimmin klot-

- *hyytymishäiriöt*

Käytännön lääketurvallisuuteen liittyviä näkökohtia

- *rytmihäiriöt* sapiini, sulfonamidit ja trimetopriimi sekä tyreostaatit. Aplastisen anemian aiheuttajista kloramfenikoli lienee tunnetuin. Iatrogeenisistä sydänsairauksista tärkeitä ovat rytmihäiriöt, joita voivat aiheuttaa kaikki rytmihäiriölääkkeet (proarytmia). Erityisen vaarallisena pidetään kääntyvien kärkien kammiotakyardiaa, jota provosoivat monien rytmihäiriölääkkeiden lisäksi mm. neuroleptit, trisykliset masennuslääkkeet ja sisapridi. Digitaliksen toksisuus voi ilmetä monenlaisina rytmihäiriöinä.

Munuaiset ja virtsatiet

- *tubulusvauriot* Munuaiset ovat mm. suuren verenvirtauksensa ja aktiivisten kuljetusjärjestelmiensä takia erityisen alttiit vierasaineiden toksisille vaikutuksille. Akuutti tubulusvaurio voi seurata joko munuaisten verenvirtauksen vähenemisestä (tulehduskipulääkkeet, ACE:n estäjät) tai suorasta tubulussoluihin kohdistuvasta toksisesta vaikutuksesta (aminoglykosidit, sisplatiini). Akuutti interstitiaalinen nefriitti syntyy immunologisella mekanismilla, ja sitä voivat aiheuttaa mm. beetalaktaamiantibiootit, tulehduskipulääkkeet, allopurinoli ja diureetit. Lääkkeisiin liittyvän kroonisen munuaisten vajaatoiminnan syy voi olla krooninen tubulointerstitiaalinen nefriitti, jota aiheuttavat mm. tulehduskipulääkkeet ja siklosporiini sekä raskasmetallit.
- *nefriitti* Alempien virtsateiden sairauksia ovat kivien muodostus ja rakon tyhjenemishäiriöt, jotka mm. infektioita suosimalla voivat epäsuorasti vaurioittaa myös munuaisia. Kiviä muodostuu maidon ja alkalien, asetatsoliamidin ja sulfonamidien sekä diureettien (hyperurikemia) vaikutuksesta. Rakon tyhjenemishäiriöitä aiheuttavat antikolinergit, trisykliset masennuslääkkeet ja suurina annoksina käytettävät fentiatsiiniryhmän neuroleptit.
- *virtsakivet*
- *virtsaamishäiriöt*

Riskipotilas ja riskilääke

- *sukupuoli* Potilaan sukupuoli vaikuttaa haittavaikutusriskiin: kloramfenikoliin liittyvä agranulosytoosin ja aplastisen anemian riski on naisilla 2–3-kertainen miesten riskiin verrattuna, samoin mm. digoksiinin, hepariinin ja kaptopriilin haittavaikutukset ovat naisilla yleisempiä. Naisilla esiintyy myös lääkeihottumia ja lääkkeiden aiheuttamaa lupusta enemmän kuin miehillä.
- *ikä* Iällä on myös selvä vaikutus haittavaikutusriskiin. Iäkkäiden potilaiden suurempi riski saada lääkkeen haittavaikutuksia voi tosin osittain selittyä monilla ikääntymiseen liittyvillä muilla seikoilla, kuten munuaisten ja maksan toiminnan muutoksilla, liitännäissairastavuudella ja useiden lääkkeiden käytön yleisyydellä. Osa lisääntyneestä haittavaikutusherkkyydestä saattaa selittyä homeostaattisten ja kor-

jaavien mekanismien heikentymisellä, kuten esim. lisääntynyt herkkyys diureettien aiheuttamalle kaliumkadolle tai verenpainelääkitykseen liittyvälle posturaaliselle hypotensiolle.

Riskipotilaalla on usein useita sairauksia, joiden lääkehoidossa ongelmana ovat ehkä vasta-aiheet ja lääkkeiden haitalliset yhteisvaikutukset. Sairaus (maksa, munuainen) hidastaa ehkä lääkeaineen eliminaatiota yli ikäänymisen aiheuttamien muutosten, ja poikkeavia lääkevaikutuksia voi odottaa ilmenevän henkilöillä, joilla on atopia tai tunnistettava idiosynkrasia. Tämän tyyppisten potilaiden lääkehoitoon on paneuduttava erityisellä huolella.

Riskilääkkeitä ovat esimerkiksi varfariini, litium, solunsalpaajat, rytmihäiriölääkkeet ja digoksiini. Niiden terapeuttinen leveys on kapea ja annos-vastekuvaaja jyrkkä, joten käyttöannos on etsittävä huolellisesti. Jos lääkkeen kinetiikka on selvästi epälineaarinen, eivät tavanomaiset laskelmat päde siihen. Monilla lääkeaineilla on annoksesta riippuvainen kinetiikka, ja tällöin suuri aloitusannos voi tuottaa yllätyksiä. Lääkkeiden hyötyosuus suun kautta annettaessa voi olla vaihteleva jopa saman lääkeaineryhmän lääkkeillä alkureitin metabolian tai metabolian induktion vuoksi. Esim. beetasalpaajien ryhmässä hyötyosuudet vaihtelevat suuresti, mutta tasoittavana tekijänä on niiden loiva annos-vastekuvaaja ja suhteellinen vähäinen toksisuus. Riskilääkkeitä ei saa määrätä riskipotilaalle, ellei ole pakko.

- *sairaudet*

- *riskilääkkeet*

Lääkkeiden haittavaikutusten ehkäisy

Useiden samanaikaisten sairauksien ja niiden vaikean hoidettavuuden, lääkeaineiden yhteisvaikutusten, puutteellisten hoito-ohjeiden, väärinkäsitysten ym. takia lääkehoidolla on haittavaikutuksensa. Erään amerikkalaisen aineiston mukaan yli 5 % potilaista tuli sairaalaan lääkkeiden haittavaikutusten vuoksi. Näin suuri haittavaikutusten määrä merkitsee vaaraa potilaille ja kuormittaa terveydenhuoltojärjestelmää.

Yksilötasolla lääkkeiden haittavaikutusten ehkäisy kohdistuu pääasiassa A-tyypin haittavaikutusten ehkäisemiseen. Avaintekijöitä ovat oikea lääkkeen valinta niin, että kaikki mahdolliset vasta-aiheet on otettu huomioon, sekä lääkkeen oikea annostelu ja potilaan opastus.

Avohoidossa vain poikkeustapauksissa, kuten antikoagulanttihoiossa, on sekä hoidon tehon että haittavaikutusten ehkäisyn takia välttämätöntä seurata lääkevastetta tihein laboratoriotutkimuksin. Myös erityisen maksa-, munuais- ja luuydintoksisten lääkkeiden haittavaikutusten ehkäisyssä laboratorionäytteillä saattaa olla merkitystä silloin, kun haitta on asteittain kehittyvä ja ohimenevä.

Monien lääkkeiden yhtäaikaisten käytön välttäminen ja turhien pitkäaikaislääkitysten välttäminen ovat tärkeitä yleisperiaatteita haittavaikutusten ehkäisyssä.

- *haitat tavallisia*

- *oikea lääke, oikea annos,*

- *laboratorioseuranta*

- *polyfarmasian välttäminen*

Käytännön lääketurvallisuuteen liittyviä näkökohtia

Lääkkeiden haittavaikutusten uusiutumista voidaan parhaiten ehkäistä selvittämällä huolellisesti potilaan aikaisemmat lääkehaitat ennen uuden lääkehoidon aloittamista. Nykyaikainen tietotekniikka tarjoaa tähän yhä parempia apuvälineitä. Huolellisella lääkeanamneesin selvittämisellä voidaan välttää A-tyypin haittojen lisäksi myös monien B-tyypin haittavaikutusten uusiutuminen. Reseptilääkkeiden lisäksi on muistettava potilaan mahdollisesti käyttämät itsehoitolääkkeet rohdosvalmisteita unohtamatta.

B-tyypin haittavaikutusten ehkäisymahdollisuudet yksilötasolla ovat näiden haittojen vaikean ennustettavuuden ja harvinaisuuden takia vähäiset. Esimerkiksi kuukausittaisilla tai puolivuositaisilla laboratoriotutkimuksilla ei voida merkittävästi ehkäistä ilman ennakkovaroitusta alkavia agranulosytooseja tai maksanekrooseja. Tällöin onkin tyydyttävä informoimaan potilasta todennäköisimpien haittavaikutusten oireista ja tarvittavista toimenpiteistä. Esimerkiksi tyreostaattia saavaa potilasta on syytä varoittaa kiinnittämään erityistä huomiota kurkkukipuihin, kuumeiluihin ja märkiviin ihoinfektioihin mahdollisina agranulosytoosin oireina.

- *informaatio*
- *haittavaikutusrekisteri*

Väestötasolla B-tyypin vakavien haittavaikutusten ehkäisyn kulmakivi on Lääkelaitoksen ylläpitämä lääkkeiden haittavaikutusrekisteri. Lääkärien valpas kiinnostus lääkkeiden haittavaikutuksiin ja niistä raportointi keskitettyyn kansalliseen rekisteriin on ensiarvoisen tärkeää. Vain näin voidaan saada kokonaiskuva harvinaisten, vakavien haittavaikutusten esiintymisestä. Tämän tiedon perusteella voidaan tarvittaessa rajoittaa haitallisen lääkkeen käyttöä tai ääritapauksessa poistaa liikaa haittavaikutuksia aiheuttava lääke kokonaan käytöstä.

Erkki Palva ja Pirkko Paakkari