

## Eräitä kliinisen farmakologian peruskysymyksiä

### Iän vaikutus

#### Vastasyntyneet ja pikkulapset

Vastasyntyneillä ruoansulatuskanavan rakenne ja toiminnot ovat kypsymättömiä ensimmäisten kuukausien aikana, ja tämä vaikuttaa myös lääkeaineiden imeytymiseen suun kautta annettaessa.

Lihakseen annettujen lääkkeiden imeytymisnopeuteen vaikuttaa mm. paikallinen verenkierto. Lihasmassan vähäisyys vaikeuttaa lihakseen annon mahdollisuuksia.

Monet lääkeaineet imeytyvät huomattavassa määrin iholta, erityisesti ihon ollessa vaurioitunut. Vastasyntyneillä ihon pinta-ala suhteessa kehon painoon on suurempi kuin myöhemmällä iällä ja iho on hyvin läpäisevää. Mm. paikallisesti käytettävät kortikosteroidit voivat aiheuttaa pikkuvauvoille systeemisiä sivuvaikutuksia. Ihottumien hoidossa tulisikin käyttää mahdollisimman pieniä steroidimääriä ja mietoja steroideja. Aniliinivärit saattavat imeytyä iholta ja johtaa methemoglobinemiaan. Aminoglykosidi-polymyksiinisprayt ovat joskus aiheuttaneet kuulon pysyvän menetyksen. Myös heksaklorofeeni saattaa imeytyä iholta. Ranskassa oli v. 1972 erääseen vauvanhoitotalkkiin joutunut valmistusvirheen takia 6,5 % heksaklorofeenia ja se aiheutti yli 200 lapselle vakavan myrkytyksen. Tähän liittyi ihottuma, kuume ja vaikeita neurologisia oireita. Kaikkiaan 36 lasta kuoli.

Vastasyntyneillä kudosten koostumus on erilainen kuin leikkiikäisten lasten ja aikuisten kudosten. Vesipitoisuus on vastasyntyneillä suurempi ja erityisesti keskosilla rasvan osuus vähäisempi (n. 3 % painosta) kuin täysiaikaisena syntyneillä (n. 12 %) tai aikuisilla (18–20 %). Veden ja rasvan määrä vaikuttaa mm. rasvaliukoisten ja vesiliukoisten lääkeaineiden jakautumistilaan.

Vastasyntyneillä veri-aivoeste on puutteellisesti kehittynyt. Veri-aivoeste suojelee keskushermostoa haitallisilta aineilta. Vastasyntyneellä lääkeaineiden sitoutuminen proteiiniin on plasmassa vähäisempää kuin aikuisella. Tämä johtuu mm. albumiinin ja orosomu-

- imeytyminen

- *per os*

- *i.m.*

- *iho*

- jakautuminen

## Käytännön lääketurvallisuuteen liittyviä näkökohtia

- *metabolia ja erittyminen*

koidin pienestä pitoisuudesta. Suuret rasvahappojen ja bilirubiinin pitoisuudet voivat myös estää lääkkeiden sitoutumista.

Vastasyntyneillä ja varsinkin keskosilla eräät maksan metaboliset tapahtumat, mm. glukuronidikonjugaatio, ovat puutteellisesti kehittyneet. Täysiaikaisina syntyneiden lääkeainemetabolia kehittyy lähes normaalkiksi 2–3 ensimmäisen viikon kuluessa. Keskosilla maksan toiminta saattaa olla vajavaista useiden kuukausien ajan.

Vastasyntyneen munuaiset toimivat huonommin kuin aikuisen, ehkä noin kolmasosan teholla. Virtsaan erittyvien lääkeaineiden eliminaatio onkin vastasyntyneessä hitaampaa.

- *kernikterusvaara*

Vastasyntyneiden lääkeshoidossa tulisi välttää lääkkeitä, jotka lisäävät kernikteruksen eli bilirubiinienkefalopatian vaaraa. Mm. bilirubiinin konjugaation esto, bilirubiinin syrjäytyminen albumiinista tai lääkkeiden hemolysoiva vaikutus saattavat lisätä kernikterusta.

## Leikki-ikäiset ja vanhemmat lapset

1–3 vuoden iässä maksan suhteellinen koko on suuri. Myös lääkeainemetabolia on nopeaa ja monien aineiden puoliintumisajat ovat lyhyempiä kuin vastasyntyneillä tai aikuisilla. Murrosikään tultaessa lääkemetaabolia ja useimpien lääkkeiden erittyminen alkavat olla samalla tasolla kuin aikuisiällä.

Lääkehoito ei saisi häiritä lasten normaalia kehitystä. Mm. kortikosteroidit ja anaboliset steroidit voivat johtaa pituuskasvun hidastumiseen, jopa pysähtymiseen. Myös amfetamiini ja metyylifenidaatti, joita on käytetty levottomien lasten ja nuorten rauhoittamiseen (huomaa paradoksaalinen vaikutus) hidastavat kasvua. Tetrasykliinien käyttö voi alle 7-vuotiailla lapsilla johtaa hammasvaurioon.

Lapsia saattaa olla vaikeaa saada suhtautumaan hoitoon myönteisesti. Hyvänmakuiset mikstuurat helpottavat usein lasten lääkehoitoa.

## Vanhukset

Vanhetessa elimistössä tapahtuu runsaasti fysiologisia muutoksia. Näiden seurauksena lääkkeiden vaiheet ja vaikutukset voivat muuttua. Vanhuksilla on usein omat tyypilliset sivuvaikutus-, yhteisvaikutus- ja myös hoitomyöntyvyysongelmansa.

- *imeytyminen*

Yleensä lääkkeiden imeytyminen on vanhuksilla yhtä hyvä kuin nuoremmillakin. Kuitenkin mm. imeytymisnopeus voi hidastua esim. fyysisen aktiivisuuden vähentyessä. Alkureitin (ensikierron) metabolia voi vähentyä ja johtaa hyötyosuuden lisääntymiseen.

- *jakautuminen*

Vanhuksilla plasman albumiinipitoisuus voi olla vähentynyt, yleensä sairauksien vaikutuksesta. Tällöin vapaan lääkkeen osuus plasmassa lisääntyy, mikä voi puolestaan johtaa lääkevaikutuksen te-

## 64. Eräitä kliinisen farmakologian peruskysymyksiä

hostumiseen mutta myös lääkkeen jakautumistilavuuden ja eliminaationopeuden muutokseen.

Orosomukoidin pitoisuus on vanhuksilla usein suurentunut. Tämän seurauksena emäksisten lääkeaineiden sitoutuminen voi olla runsaampaa kuin nuoremmilla potilailla. Se voi johtaa esimerkiksi propranololin tai lidokaiinin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa ilman, että vaikuttava (vapaa) lääkepitoisuus olisi lisääntynyt.

Vanhetessa kudosten vesipitoisuus vähenee ja rasvapitoisuus lisääntyy. Tämän seurauksena rasvaliukoisten lääkeaineiden, esimerkiksi diatsepaamin, jakautumistilavuudet suurenevät ja puoliintumisaajat pitenevät. Vesiliukoiset lääkeaineet jakautuvat pienempään tilaan ja niiden pitoisuudet plasmassa tulevat suuremmiksi.

Lääkeainemetabolia hidastuu vain hieman ikääntymisen myötä, noin 10–50 %, ellei maksassa ole spesifisiä sairauksia. Munuaisten toiminta heikkenee selvästi vanhetessa. Lääkkeiden erittyminen virtsaan hidastuu noin 1 % vuodessa 20–30 ikävuoden jälkeen. Lääkeaineet, jotka erittyvät runsaasti muuttumattomina virtsaan ja joiden terapeuttinen leveys on pieni, saattavat kumuloitua vanhuksilla haitallisessa määrin, mikäli annosta ei pienennetä (taulukko 64-1).

Koska lääkeaineiden puoliintumisaajat ovat vanhuksilla pitkiä, vakaa tila saavutetaan annoksen muuttumisen jälkeen myöhemmin kuin nuoremmilla potilailla.

Sama lääkepitoisuus voi aiheuttaa vanhuksille erilaisia vaikutuksia kuin nuoremmille potilaille. Tämä voi johtua latenteista sairauksista tai reseptoriherkkyyden muutoksista.

Lääkkeet aiheuttavat vanhuksille helposti sivuvaikutuksia. Antikolinergisesti vaikuttavat psykykenlääkkeet, esim. fentiatsiinit, amitriptyliini ja doksepiini, aiheuttavat usein ummetusta, virtsaretentiota, sekavuutta sekä muisti- ja puhevaikeuksia. Myös ahdaskulmaglaukooma voi vaikeutua tai potilaalla voi esiintyä silmän mukautumishäiriöitä. Psykykenlääkkeiden, erityisesti fentiatsiinien aiheuttamia ekstrapyramidaalioireita ilmenee vanhuksilla helposti. Unilääkkeet voivat aiheuttaa sekavuutta. Verenpaineen äkillinen alentaminen voi huonontaa aivoverenkiertoa ja johtaa suorituskyvyn heikkenemiseen ja kollapseihin. Sympatolyytit, mm. beetasalpaajat, voivat aiheuttaa masennusta.

Useat tulehduskipulääkkeet, kortikosteroidit ja eräät verenpaine-  
lääkkeet voivat aiheuttaa nesteretentiota. Latentti diabetes saattaa manifestoitua diureettien ja kortikosteroidien vaikutuksesta.

Muita tavallisia sivuvaikutuksia ovat esim. diureettien aiheuttamat elektrolyyttihäiriöt ja voimattomuus sekä verisuonia laajentavien lääkkeiden aiheuttama hypotensio ja kollapsitaipumus. Digitalisintoksikaatit ja lääkkeiden aiheuttamat hematologiset reaktiot, mm. mianseriinin aiheuttama agranulosytoosi, ovat vanhuksilla tavallisia kuin nuoremmilla.

Monesti vanukset joutuvat käyttämään useita lääkkeitä samanaikaisesti. Tästä seuraa helposti yhteisvaikutuksia, jotka saattavat olla hankaliakin. Digitalisintoksikaatio voi manifestoitua diureettien ai-

Taulukko 64-1. Eräitä lääkeaineita, jotka erittyvät virtsaan muuttumattomina ja joiden annoksia tulee pienentää vanhus-  
ten ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa.

---

Digoksiini
Atenololi
Sotaloli
Amantadiini
Aminoglykosidit (mm. gentamysiini)
Etambutoli
Metformiini

---

- *metabolia*
- *eritys*

- *vakaa tila*

- *farmakodynamiikan erot*

- *autonomiset*

- *keskushermosto*

- *muut*

- *yhteisvaikutukset*

heuttaman hypokalemian vaikutuksesta. Glipitsidin ja glibenklamin teho saattaa voimistua mm. suuria reuma-analgeettiannoksia käytettäessä. Eräiden psyykenlääkkeiden, parkinsonismilääkkeiden ja muiden antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa antikolinergisen vaikutuksen kumulaatioon ja aiheuttaa mm. ummetusta, virtsaretentiota ja sekavuutta.

- *hoitomyöntyvyys*

Lätkäillä potilaille on monesti vaikeuksia noudattaa annosteluohjeita, ja myös hoitomyöntyvyyteen tulee kiinnittää huomiota. Lääkkeen annon yksinkertaistaminen, tablettien määrän minimointi ja joskus yhdistelmävalmisteiden käyttö sekä annostelurasiat parantavat hoitomyöntyvyyttä. Hoito-ohjeet on tärkeää antaa kirjallisina. Eräissä tapauksissa hoitomyöntyvyyttä voidaan seurata mittaamalla lääkeainepitoisuuksia.

- *muita näkökohtia*

Vanhusten lääkinässä on tärkeää aloittaminen pienellä lääkeannoksella, lääkevaikutuksen tarkka seuranta ja annosten suurentaminen tarpeen mukaan. Painon ja fysiologisen iän huomioon ottaminen auttavat oikean lääkeannoksen löytämisessä. Potilaskohtaiset erot ovat vanhuksilla hyvin suuria. Liian monimutkaista ja runsasta lääkitystä tulee välttää. Lääkehoidon mahdollisuudet mm. dementian ehkäisyyn ja korjaamiseen ovat vielä rajalliset. Toisaalta on tärkeää muistaa, että lääkkeet voivat olla syynä vanhuksen yleiskunnon ja henkisen suorituskyvyn romahtamiseen.

## Lääkitys maksa- ja munuaissairauksien yhteydessä

### Maksasairaudet

Lääkkeen annostelu (lääkeannoksen määrääminen\*) lievää maksasairautta sairastaville on harvoin ongelmallista. Sen sijaan vaikeassa maksan vajaatoiminnassa tapahtuu usein muutoksia lääkeaineiden sitoutumisessa proteiiniin, maksan verenvirtauksessa, lääkeaineiden jakautumisessa, metaboliassa ja reseptoriherkkyydessä.

Monet lääkeaineet voivat provosoida maksakooman vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Tällaisia aineita ovat mm. useat analgeetit, sedatiivit ja muut psyykenlääkkeet. Myös diureetit voivat aiheuttaa maksakooman, mahdollisesti aiheuttamalla elektrolyyttihäiriöitä ja huonontamalla maksan perfuusiota. Suun kautta otettavien antikoagulanttien ja diabeteslääkkeiden teho lisääntyy vaikean maksavaurion yhteydessä.

---

\*Huomaa, että lääkkeen annostelu ja antaminen ovat kaksi eri asiaa. Annostelu tarkoittaa annoksen määrittämistä tai annoksiin jakamista. Etenkin huolimattomassa mainoskielellä puhutaan annostelusta, kun tarkoitetaan yksinkertaisesti lääkkeen antamista. Kumpaakin termiä tarvitaan, joten niitä ei pidä sekoittaa keskenään.

## 64. Eräitä kliinisen farmakologian peruskysymyksiä

Taulukko 64-2. Esimerkkejä maksassa metaboloituvista lääkeaineista ryhmiteltyinä maksapuhdistuman perusteella.

Lääkkeet, joiden puhdistuma on riippuvainen maksan verivirtauksesta	Lääkkeet, joiden puhdistuma on riippuvainen maksan entsyymaattisesta kapasiteetista	
	Runsaasti proteiineihin sitoutuvat	Vähän proteiineihin sitoutuvat
Lidokaiini	Fenytoiini	Teofylliini
Propranololi	Diatsepaami	Fenatsoni
Verapamiili	Sulfonyyliureat	Parasetamoli
Orgaaniset nitraatit	Varfariini	
Morfiini	Klooripromatsiini	
Petidiini	Klindamysiini	
Propoksifeeni	Kinidiini	
Trisykliset masennuslääkkeet		
Klometiatsoli		
Hydrokortisoni		

Lääkeaineet voidaan jakaa maksapuhdistumansa perusteella kahteen pääryhmään. Ensimmäiseen ryhmään kuuluvat lääkkeet, joiden puhdistumaa rajoittavana tekijänä on maksan verenvirtaus (taulukko 64-2). Maksa kykenee eliminoimaan näistä lähes kaiken verivirran mukana tulevan lääkeaineen. On huomattava, että myös sydänperäiset ym. maksan ulkopuoliset, mutta maksan verenkiertoa häiritsevät tekijät vaikuttavat tällaisten lääkkeiden puhdistumaan. Lääkkeet, joilla suun kautta otettuina on runsas alkureitin metabolia, kuuluvat yleensä tähän ryhmään. Niiden puhdistumaa rajoittavana tekijänä on siis maksan verenvirtaus. Alkureitin metabolia voi vähentyä tai jäädä kokonaan pois vaikeassa maksasairaudessa, ja tällöin hyötyosuus voi huomattavasti lisääntyä.

Toisen ryhmän muodostavat ne lääkeaineet, joiden puhdistamaan määrää lähinnä maksan entsyymaattinen kapasiteetti. Mikäli tällaiset lääkkeet ovat runsaasti plasman proteiiniin sitoutuneita, voi vapaan lääkeaineen osuus lisääntyä maksasairauksien yhteydessä ja metabolianopeus jopa kiihtyäkin.

Taulukossa 64-3 on esitetty odotettavissa olevia muutoksia lääkeaineiden hyötyosuudessa ja eliminaationopeudessa potilailla, joilla on huomattava maksan toiminnan häiriö.

Taulukko 64-3. Odotettavissa olevia muutoksia lääkeaineiden hyötyosuudessa ja eliminaatiossa potilailla, joilla on maksan toiminnan häiriö.

Lääkeaine	Hyötyosuuden lisääntyminen	Eliminaation hidastuminen
Klometiatsoli	+++	+
Propranololi	++	+
Labetaloli	++	+
Verapamiili	+++	+
Propoksifeeni	+++	+
Diatsepaami	-	+++
Klopoksidi	-	+++
Nitratsepaami	-	+++
Fenytoiini	-	++
Teofylliini	-	+++
Glibenklamidi	-	++

- = ei muutosta; +, ++, +++ = pieni, kohtalainen, suuri muutos

- *verenvirtauksen vaikutus*

- *metaboliakyvyn vaikutus*

## Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa tapahtuu muutoksia lääkkeiden erittymisessä, proteiiniin sitoutumisessa ja reseptoriherkyydessä.

- *hyposalbuminemia*

Nefroottisessa oireyhtymässä potilas menettää albumiinia virtsaan ja plasman albumiini vähenee. Erityisesti happamien lääkkeiden sitoutuminen voi vähentyä hyposalbuminemiassa, mutta sama ilmiö voi tapahtua uremiassa muustakin syystä, ilman hyposalbuminemiaa. Emäksisten lääkkeiden sitoutuminen säilyy yleensä lähes muuttumattomana. Vapaan lääkeaineen osuuden lisääntymisen vuoksi esimerkiksi fenytoiinin pitoisuus-vaikutussuhteet ovat uremiapotilailla vaikeammin tulkittavissa. Vapaan lääkeaineen pitoisuus voi säilyä ennallaan, vaikka kokonaispitoisuus (vapaa + proteiiniin sitoutunut) vähenee.

- *puhdistuma*

Jos erittyminen munuaisten kautta on tärkeää lääkeaineen eliminaatiolle ja jos kreatiniinipuhdistuma on merkittävästi vähentynyt, tulee lääkkeen ylläpitoannosta pienentää varsinkin, jos lääkeaineen terapeuttinen leveys on pieni. Annosta voidaan pienentää harventamalla antoväliä, pienentämällä kerta-annoksia tai muuttamalla sekä annosta että antoväliä.

Taulukko 64-4. Eräiden lääkkeiden keskimääräisiä puoliintumisaikoja anuurisilla potilailla sekä potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Lääkeaine	Normaali toiminta $T_{1/2}$ (h)	Anuurinen potilas $T_{1/2}$ (h)
G-penisilliini	0,5	24
Erytromysiini	1,5	5
Gentamysiini	2,5	35
Vankomysiini	6	200
Tetrasykliini	9	90
Digoksiini	36	90
Rifampisiini	3	3

Taulukossa 64-4 on esitetty eräiden lääkkeiden puoliintumisaikoja henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ja anuurisilla henkilöillä, joilla kreatiniinipuhdistuma on käytännöllisesti katsoen olematon.

*Pertti J. Neuvonen*