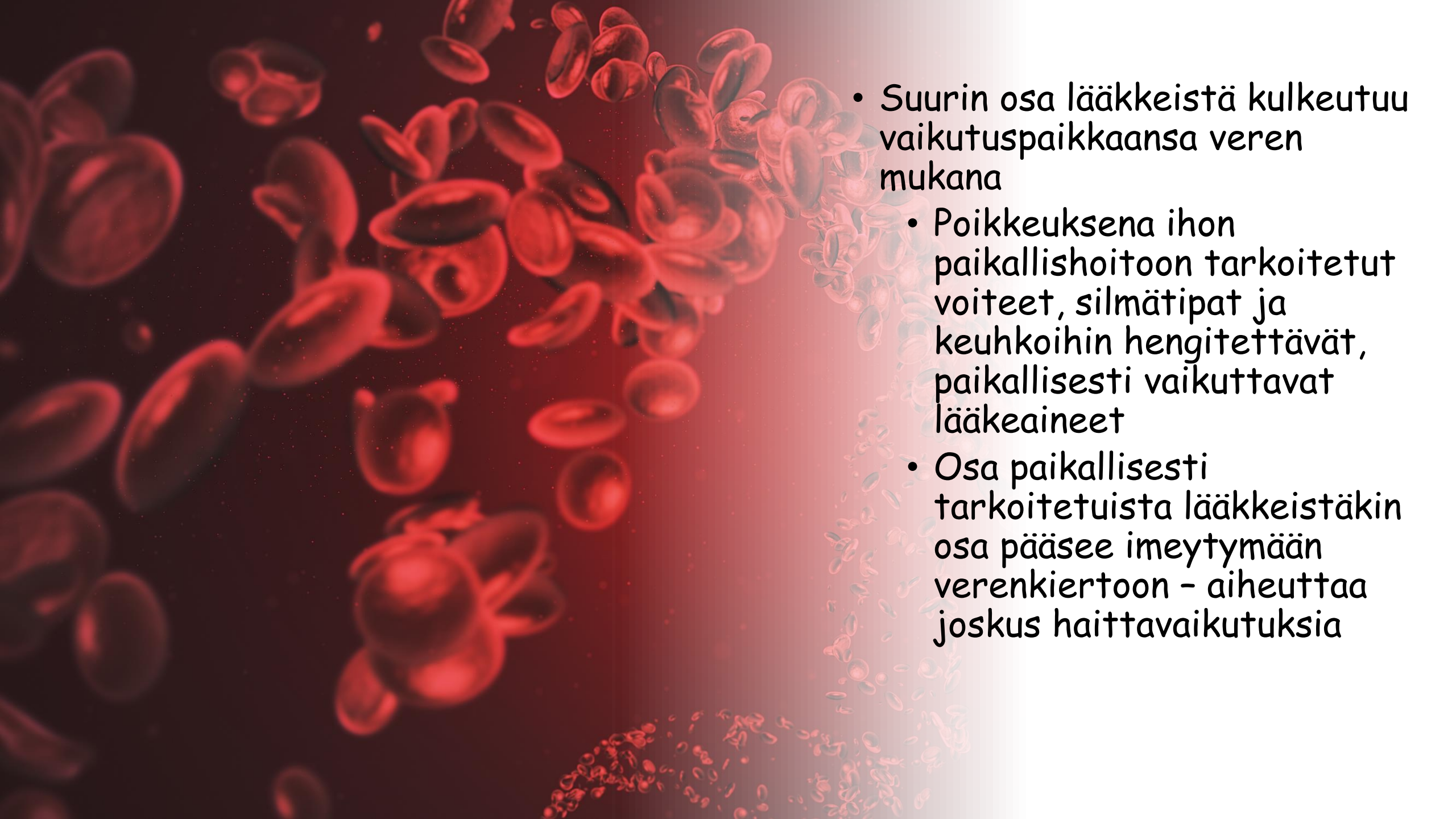
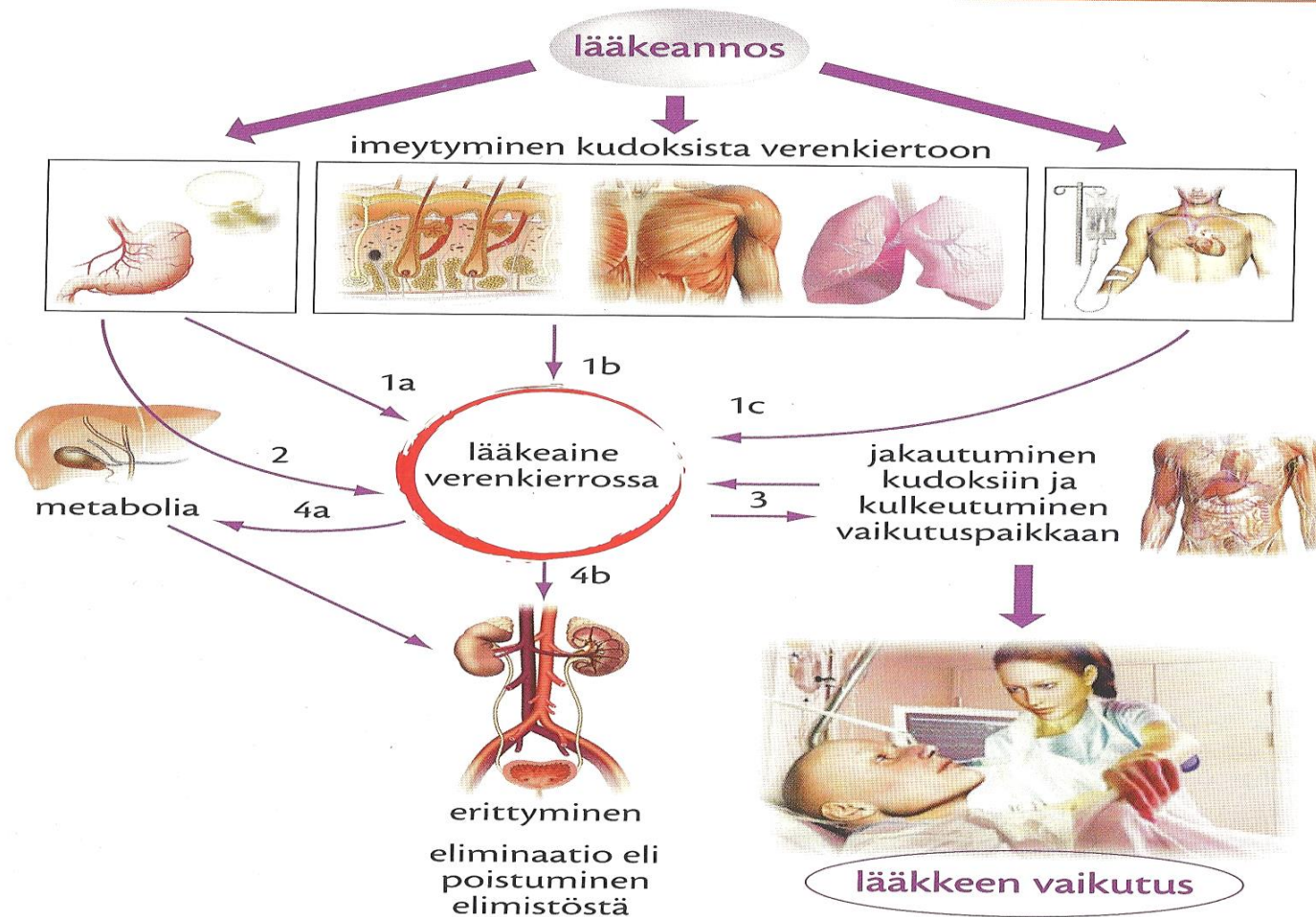


Lääkkeen vaiheet ja vaikutukset elimistössä

Tuija Erämies



- 
- A microscopic view of red blood cells, showing their characteristic biconcave disc shape. The cells are densely packed on the left side of the image and become more sparse and translucent towards the right. The background is a gradient from dark red on the left to light pink on the right.
- Suurin osa lääkkeistä kulkeutuu vaikutuspaikkaansa veren mukana
 - Poikkeuksena ihon paikallishoitoon tarkoitettut voiteet, silmätipat ja keuhkoihin hengitettävät, paikallisesti vaikuttavat lääkeaineet
 - Osa paikallisesti tarkoitetuista lääkkeistäkin osa pääsee imeytymään verenkiertoon - aiheuttaa joskus haittavaikutuksia



Lääkkeen tie elimistössä:

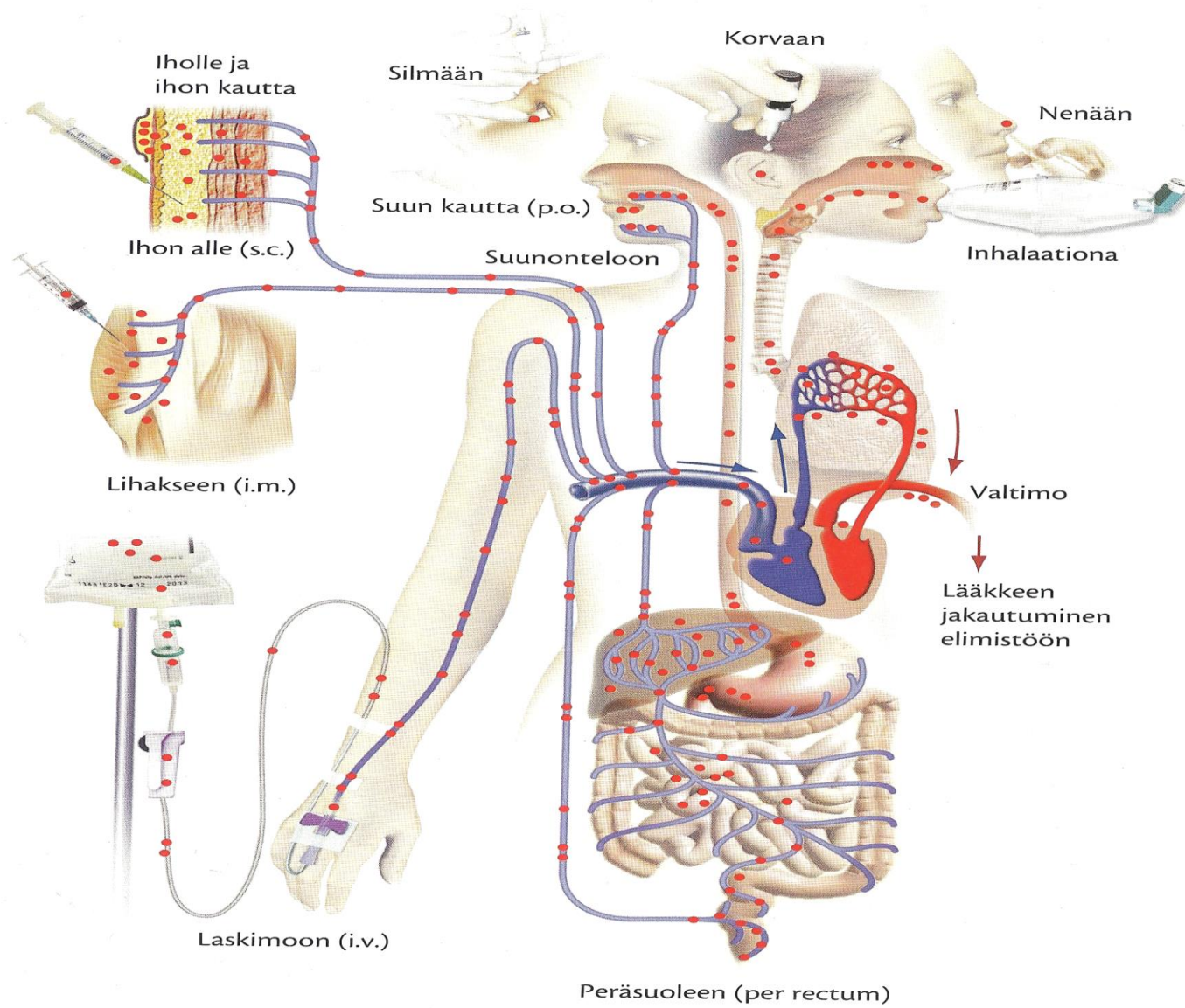
- 1a Niellyn lääkeaineen täytyy ensin hajota ja liueta, ennen kuin se pystyy imeytymään ruoansulatuskanavasta.
- 1b Suun limakalvolle, iholle, lihakseen ja hengitysteihin annettavat lääkeaineet imeytyvät verenkiertoon.
- 1c Lääkeaine voidaan antaa myös suoraan laskimoon.

- 2 Nieltävästä lääkeaineesta osa kulkeutuu porttilaskimon kautta maksaan, jossa alkureitin aineenvaihdunta muuttaa lääkeaineen kokonaan tai osin toiseksi aineeksi, joka edelleen kulkee systeemi-verenkiertoon.
- 3 Verenkierrosta lääkeaine jakautuu elimistöön ja kulkeutuu vaikutuspaikkaansa.
- 4 Lääkeaine eliminoituu eli poistuu elimistöstä
- 4a joko maksassa tapahtuvan aineenvaihdunnan eli metabolian seurauksena ja lopulta virtsan mukana
- 4b tai erittymällä suoraan munuaisten kautta virtsaan.

Lääkeaineen imeytyminen eli absorboituminen

- Kiinteässä muodossa olevista lääkkeistä, kuten tableteista ja kapseleista, lääkeaineen tulee ensin vapautua ja liueta elimistön nesteisiin
 - Nieltävistä lääkkeistä lääkeaineen imeytyminen alkaa usein mahalaukussa
 - Pääosa lääkeaineista imeytyy ohutsuolen alkuosassa
- Biologinen hyötyosuus = se osa lääkeaineesta, joka pääsee vaikuttavassa muodossa verenkiertoon
- Alkuvaiheen aineenvaihdunta = metabolia, joka tapahtuu suolessa imeytyvälle lääkeaineelle, kun se kulkeutuu suolesta maksan kautta yleiseen verenkiertoon





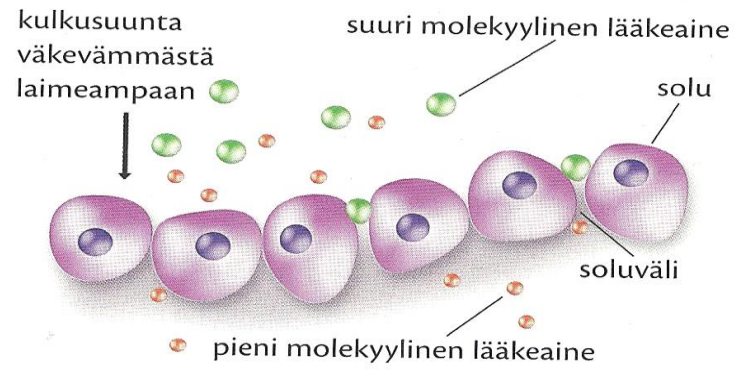
Lääkeaineen jakautuminen

- Verenkierrosta lääkeaine jakautuu kudoksiin ja edelleen vaikutuspaikkaansa
- Osa lääkeaineista sitoutuu veren valkuaisaineisiin
- Vain verenkierrossa vapaana oleva lääkeaine pääsee jakautumaan elimistöön ja siten vaikuttamaan
 - Sitoutuneen ja vapaan lääkeaineen suhde on vakio
 - Kun vapaa lääkeaine kulkeutuu verenkierrosta kudoksiin, proteiinista vapautuu lisää lääkeainetta
 - Proteiinien määrä vaihtelee iän, sairauden ja raskauden vaikutuksesta
- Solukalvojen rakenne vaikuttaa myös lääkeaineen kulkeutumiseen

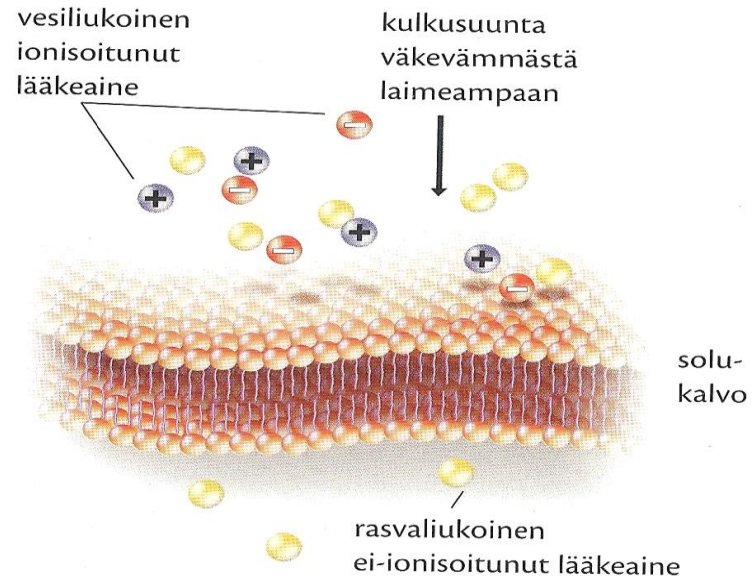


Lääkeaineiden kulku solukalvojen läpi

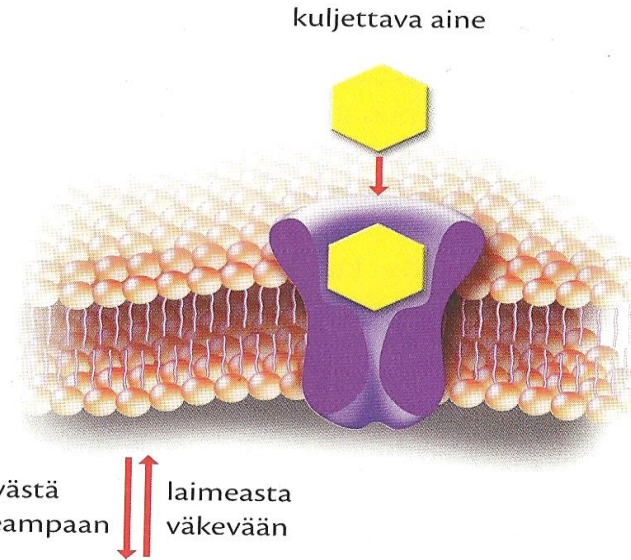
- Lääkkeiden kulkuun elimistössä vaikuttavat elimistön fysiologiset tekijät, kuten elimien verenkierto, munuaisten ja maksan toiminta ja lääkeaineen kyky siirtyä elimistön tilojen välillä
- Lipidejä eli rasvoja sisältävät solukalvot ovat tärkein este veteen liukenevien lääkeaineiden vapaalle kululle elimistössä
- Solukalvot ovat erilaisia kehon eri osissa
 - Huokoinen solukerros - kapillaarisuonet
 - Tiivis huokoseton seinämä - veri-aivoeste
- Lääkeaineet läpäisevät solukalvoja suodattumalla, diffundoitumalla tai aktiivisten kuljetusmekanismien avulla




a) Vesiliukoisten lääkeaineiden filtraatio soluvälien kautta.



b) Rasvaliukoisen lääkeaineen diffuusio solukalvon läpi.

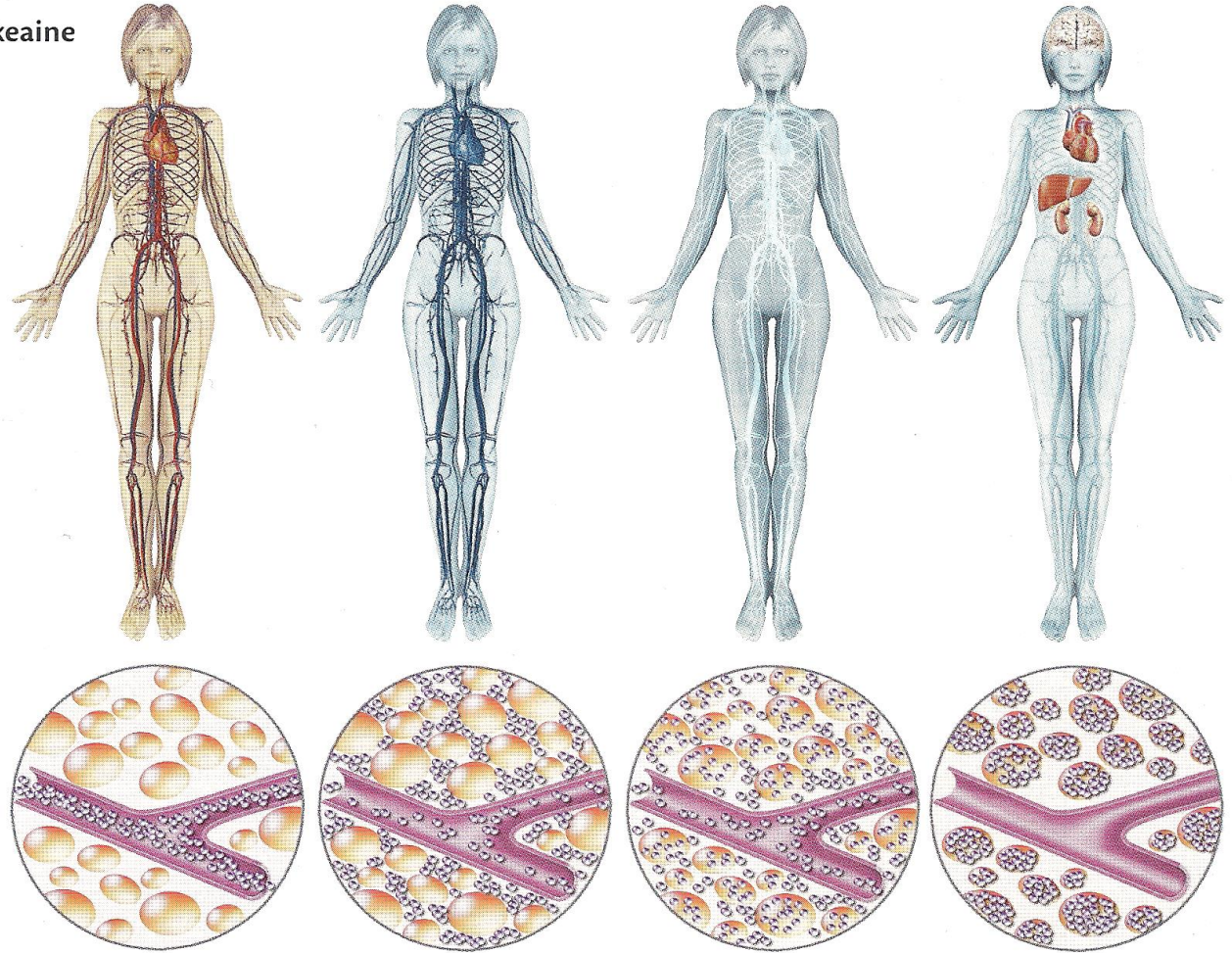


c) Lääkeaineen aktiivinen kulkeutuminen kuljettajaproteiinin avulla.

- 
- Rasvaliukoiset lääkeaineet kulkevat vesiliukoisia lääkkeitä paremmin solukalvojen, myös veri-aivoesteen ja istukan, läpi
 - Veri-aivoesteessä on lukuisia kuljetusmekanismeja, jotka varmistavat tärkeiden aineiden pääsyn aivoihin ja toisaalta estävät monien yhdisteiden pääsyn sinne
 - Istukka estää osaa lääkeaineista pääsemästä sikiöön
 - Rasvaliukoiset lääkkeet pääsevät herkemmin keskushermostoon ja kertyvät rasvakudokseen

Lääkeaineiden jakautuminen elimistöön

Lääkeaine
voi



1. olla jakautumatta
verenkierroon
ulkopuolelle (esim.
verenhyttymistä
estävä *varfariini*)

2. jakautua solun
ulkoiseen tilaan (esim.
diureetti *furosemidi*)

3. jakautua myös
solun sisään (esim.
astmalääke *teofylliini*,
epilepsialääke
fenytoiini ja kipulääke
indometasiini)

4. kertyä elimistöön (esim.
sydänlääke *digoksiini*,
rytmihäiriölääke
amiodaroni ja
masennuslääke
fluoksetiini).

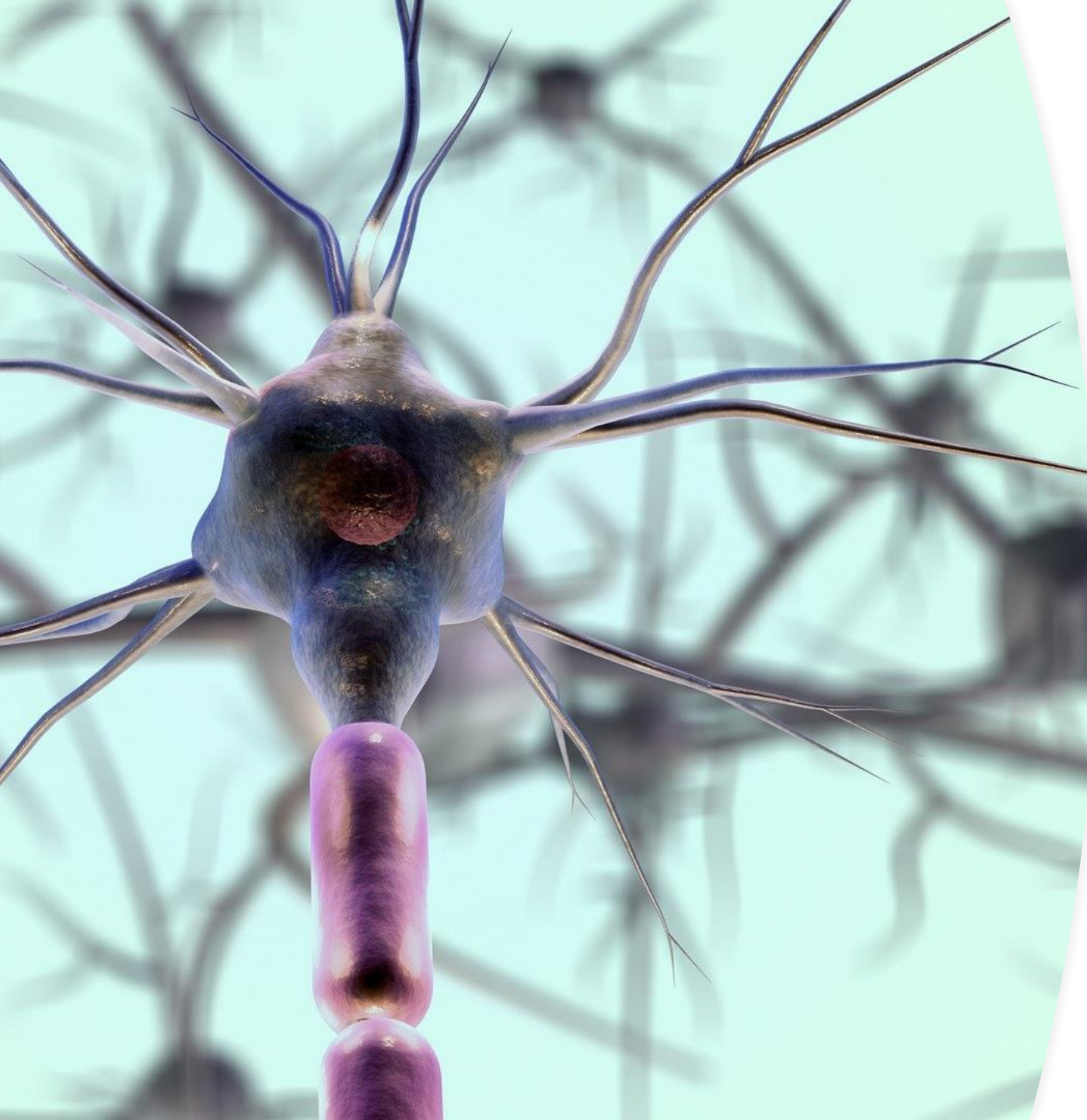
Lääkkeen jakautuminen ja poistuminen elimistöstä

- Digoksiini - Digoxin®
 - Suuri jakautumistilavuus
 - Kertyy elimistöön
- Puoliintumisaika on noin kaksi vuorokautta - puolet lääkeaineesta on tässä ajassa poistunut elimistöstä
- Lääkityksen lopettamisen jälkeen digoksiinin poistumiseen elimistöstä kuluu noin 3-5 kertaa puoliintumisajan verran eli lähes 10 vuorokautta
 - Munuaisen vajaatoimintaa sairastavalla, lääkeaineen poistuminen kestää jopa 3 viikkoa
- Furosemidi - Furesis®
 - Pieni jakautumistilavuus
 - Ei kerry elimistöön
- Puoliintumisaika on $\frac{1}{2}$ -1 tuntia
- Lääkityksen lopettamisen jälkeen sen poistuminen elimistöstä kestää korkeintaan 5 tuntia
 - Munuaisten vajaatoiminta hidastaa furosemidin poistumista elimistöstä

Lääkkeen eliminaation puoliintumisaika =

$$T_{\frac{1}{2}}$$

= aika, jossa elimistön lääkeainepitoisuus pienenee puoleen



Autonomisen hermoston kautta välittyvät vaikutukset

- Lukuisa joukko lääkkeitä vaikuttaa elimistöön autonomisen hermoston kautta
- Tahdosta riippumaton autonominen hermosto säätelee pääasiassa:
 - Verisuonten, suoliston ja virtsateiden alueen sileitä lihaksia
 - Sydämen sykettä
 - Eräiden rauhasten ja aineenvaihdunnan toimintaa
- Autonominen hermosto jakautuu kahteen osaan - sympaattinen ja parasympaattinen hermosto

Autonominen hermosto

- Sympaattinen hermosto
- Adrenerginen järjestelmä
 - Vallalla elimistön stressitilanteessa
 - Sydämen toiminta kiihtyy
 - Ruoansulatuskanavan toiminta heikkenee
 - Syljeneritys vähenee
- Sympaattisen hermoston toimintaan vaikuttavat lääkkeet, jotka sitoutuvat alfa (α) ja beeta (β) -reseptoreihin
- Sympaattisen hermoston välittäjäaine on adrenaliini
- Parasympaattinen hermosto
- Kolinerginen järjestelmä
 - Vallalla levossa
 - Sydämen syketaajuus ja sykkeen voimakkuus vähenee
 - Ruoansulatuskanavan liikkuvuus paranee
 - Syljeneritys lisääntyy
- Parasympaattisen hermoston toimintaan vaikuttavat muskariini (M) ja nikotiini (N) -reseptoreiden kautta välittyvät lääkeaineet
- Parasympaattisen hermoston välittäjäaine on asetyylikoliini



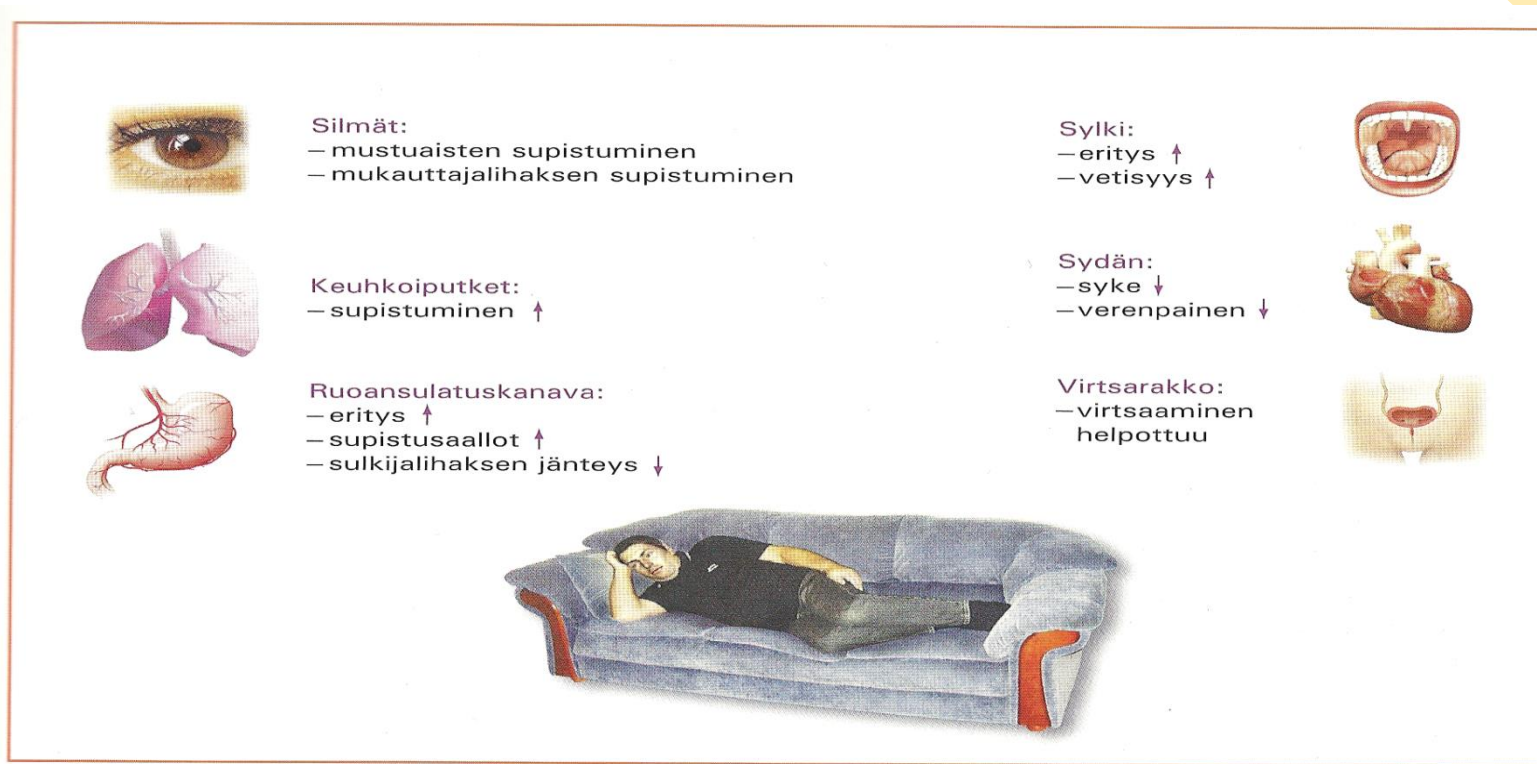
Sympaattisen eli adrenergisen järjestelmän aktivaation vaikutuksia elimistössä.

Sympaattisen hermoston tavoin vaikuttavia lääkkeitä (adrenergisia lääkkeitä eli sympatomi-meettejä):

- anafylaktisissa reaktioissa käytettävä *adrenaliini* keuhkoputkia avaavat lääkkeet, kuten *salbutamoli*, *terbutaliini* ja *fenoteroli*
- yskää ja nenän tukkoisuutta helpottava *efedriini*
- sydämen supistusvoimaa lisäävät lääkkeet, kuten *dobutamiini*
- mydriaatti eli silmän mustuaista laajentava *fenyyliefriini*.

Antiadrenergiset lääkkeet eli sympatolyytit estävät sympaattisen hermoston toimintaa. Niitä ovat

- eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoidossa käytettävät alfasalpaajat, esimerkiksi *tamsulosiini*, *alfutsosiini* ja *pratsosiini*
- korkean verenpaineen hoidossa käytettävät alfasalpaajat, esimerkiksi *pratsosiini*, *klonidiini* ja *moksonidiini*
- korkean verenpaineen hoidossa käytettävät beetasalpaajat, esimerkiksi *karvediloli*, *propranololi*, *timololi*, *atenololi* ja *metoprololi*.



Parasympaattisen eli kolinergisen järjestelmän aktivaation vaikutuksia elimistössä.

Parasympaattisen hermoston tavoin vaikuttavia lääkkeitä (kolinergisia lääkkeitä eli parasymptomimeettejä):

- silmän mustuaista supistavat (glaukooman hoidossa) *pilokarpiini* ja *karbakoliini*
- suolen motiliteettia lisäävä *pyridostigmiini*
- syljen eritystä lisäävä *pilokarpiini*.

Antikolinergit eli parasymptomolyytit estävät parasympaattisen hermoston toimintaa. Niitä ovat

- mydriaatit eli silmän mustuaisten laajentajat *atropiini*, *tropikamidi* ja *syklopentolaatti*
- pahoinvointilääke *skopolamiini*
- virtsarakon lihasta relaksoivat (virtsainkontinenssiin) *oksibutiniini* ja *trospiumi*
- ruoansulatuskanavan spasmien eli kouristusten hoitoon käytettävät *klidiini*, *glykopyrroni*, *hyoskiini* ja *metamitsoli*
- luurankolihasien spasmeihin käytettävä *orfenadriini*
- parkinsonismin oireisiin (vapina ja jäykköys) käytettävä *biperideeni*
- keuhkohtaumataudissa keuhkoputkien laajentamiseen käytettävät *ipratropium* ja *tiotropium*.

Esimerkkejä reseptoreista sekä niiden agonisteista ja antagonisteista.

Reseptorityyppi	Alatyypit	Kohdekudos	Agonisti	Antagonisti
Kolinergiset-reseptorit	Muskariini (M)	Parasympaattinen hermosto: Sydänlihas Sileälihas** Rauhaset Sukuelimet	Asetyylikoliini* (M) Pilocarpiini (M)	Atropiini (M) Orfenadiini (M) Skopolamiini (M)
	Nikotiini (N)	Poikkijuovainenlihas	Asetyylikoliini* (N) Nikotiini (N)	Hermoliitosta salpaava Tubokurariini (N)
Adrenergiset-reseptorit	Alfa (α) 1 ja 2	Sympaattinen hermosto: Verisuonet Keskushermosto	Adrenaliini (α ja β) Noradrenaliini* (α ja β) Fenyyliefriini (α1) Klonidiini (α2)	Pratsosiini (α1) Fentolamiini (α1/α2) Metoprololi (β1) Propranololi (β1/β2)
	Beeta (β) 1 ja 2	Sydän Keskushermosto Sileä lihas*	Dobutamiini (β1) Salbutamoli (β2)	
Dopamiini-reseptorit	Useita	Keskushermosto Munuaiset	Dopamiini* Bromokriptiini (1)	Klooripromatsiini Haloperidoli Metoklopramidi
Histamiini-reseptorit	H1	Sileä lihas**	Histamiini*	Antihistamiinit kuten setiritsiini
	H2	Maha	Histamiini*	H2-salpaajat kuten ranitidiini
Opiatti-reseptorit	Useita	Keskushermosto Verisuonten sileä lihas Ruoansulatuskanava Sappitiet	Endorfiini* Morfiini Buprenorfiini Oksikodoni	Naloksoni Naltreksoni
Serotoniini-reseptorit (5-HT)	Useita	Keskushermosto Verisuonten sileä lihas	5-hydroksitryptamiini eli serotoniini*	Metysergidi Sumatriptaani
GABA***-reseptorit	GABA	Keskushermosto	Gamma-aminovoihappo*	Bikukulliini Flumatseniili
Glutamaatti-reseptorit	NMDA	Keskushermosto	Glutamaatti*	Memantiini Ketamiini
Insuliinireseptorit		Haima	Insuliini*	Ei tunnetta
Estrogeenireseptorit		Sukuelimet	Etyylietadioli	Tamoksifeeni
Progesteronireseptorit		Sukuelimet	Noretisteroni	Danatsoli

* elimistön omia aineita

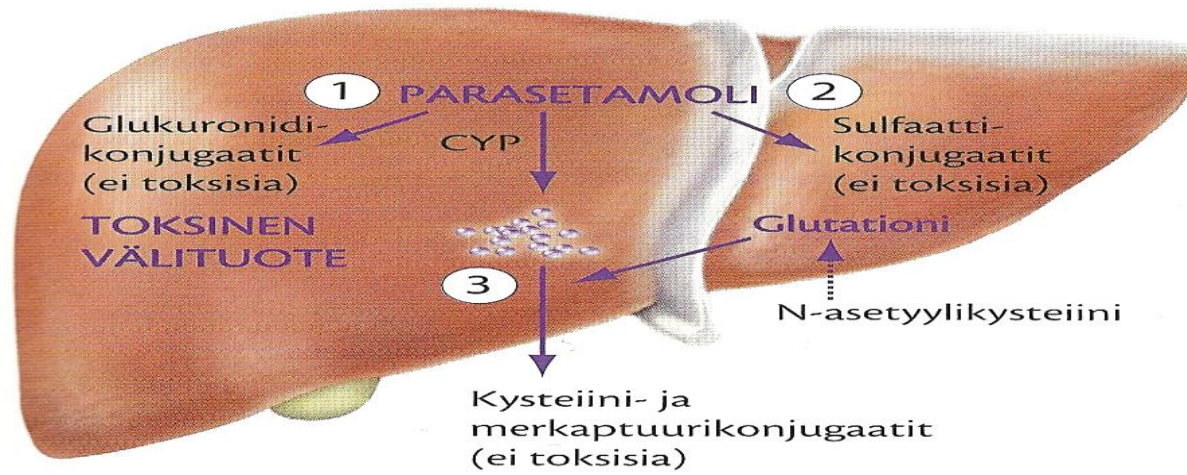
** keuhkot, verisuonet, ruoansulatuskanava

*** GABA, gamma-aminovoihappo

Lääkeaineen poistuminen elimistöstä

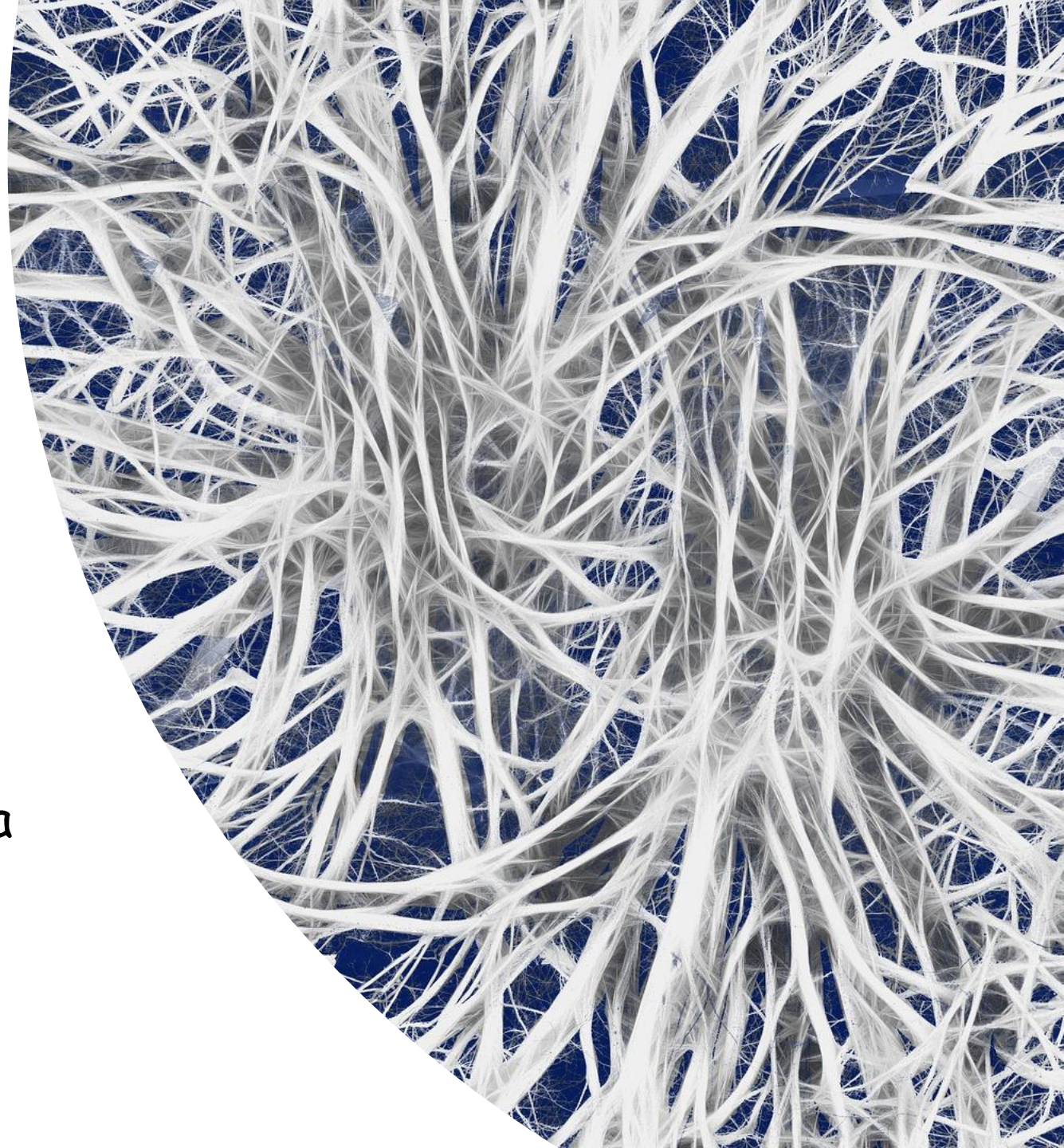
- Lääkeaineen poistumisessa elimistöstä on kaksi perusmekanismia:
 - Maksassa tapahtuva aineenvaihdunta eli metabolia
 - Munuaisten kautta tapahtuva erittyminen
- Jotta lääkeaine pääsee vaikutuskohteeseensa, sen tulee olla jossain määrin rasvaliukoinen
- Rasvaliukoiset lääkeaineet eivät pysty erittymään, joten elimistö muuttaa ne vesiliukoisiksi
- Lääkeainemetaboliassa on neljä päävaihetta, joiden aikana lääkeaine kulkeutuu solukalvoon, muuttuu vähemmän rasvaliukoiseksi (kaksi vaihetta) ja poistuu solusta
 - Monimutkainen metaboliareaktio, jonka aikana lääkeaineesta voi muodostua useita erilaisia yhdisteitä

Hoitoannoksia käytettäessä *parasetamolista* suurin osa metaboloituu glukuronidiksi (1) ja sulfaatiksi (2) virtsaan. Vain pieni osa metaboloituu CYP-entsyymin vaikutuksesta elimistölle myrkylliseksi välituotteeksi, joka edelleen sitoutuu maksan glutationiin ja erittyy virtsaan (3). Parasetamolimyrkytyksessä elimistön glutationivarastot loppuvat eikä toksinen metaboliatuote pääse poistumaan elimistöstä vaan se reagoi maksasolujen kanssa. Tämä johtaa maksakuolioon. Myrkytys on aluksi vähäoireinen, ja pahimmillaan se on 4–6 vuorokauden kuluttua. Myrkytyksen hoidossa käytetään *N-asetyylikysteiniä*, joka lisää maksan glutationivarastoja ja auttaa siten toksisen välituotteen muuttamista elimistöstä poistettavaan muotoon. Asetyylikysteini pitää ottaa 10–12 tunnin kuluessa yliannoksen ottamisesta.



Lääkkeen vaste

- Elimistön, kudoksen tai solun reaktion suuruus eli lääkkeen vaste riippuu siitä, kuinka suuri pitoisuus lääkeainetta saadaan vaikutuspaikkaan
- Lääkeaine saa aikaan elimistössä primaarivasteen, jota elimistö pyrkii kompensoimaan reaktiolla (esim. verenvainelääke laskee verenvainetta nopeasti, elimistö lisää sydämen supistustiheyttä)
- Joillekin lääkkeille kehittyy toleranssi, jolloin lääkettä tarvitaan yhä suurempia annoksia toivotun vasteen saavuttamiseksi (nitraatit, opiaatit, bentosodiatsepiinit)



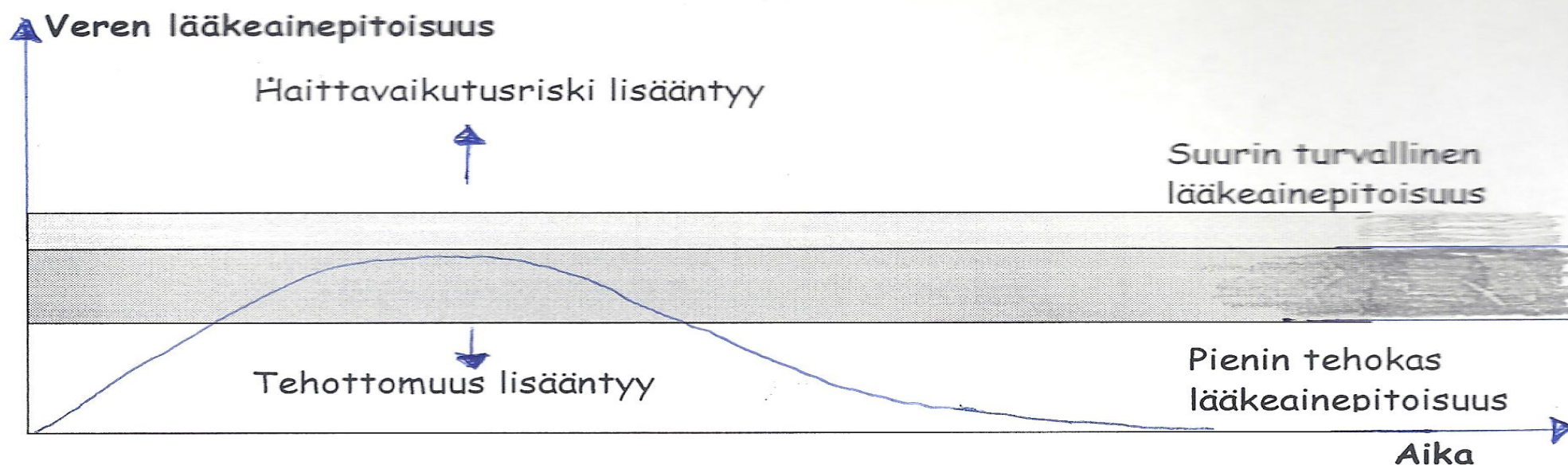


Lääkeaineen terapeuttinen leveys

- Terapeuttisella leveydellä tarkoitetaan suurimman turvallisen ja pienimmän tehoavan hoitoannoksen välistä eroa
- Jos lääkeaineen terapeuttinen leveys on kapea, pienimmän tehoavan hoitoannoksen ja suurimman turvallisen annoksen välinen alue on pieni
- Kapea terapeuttinen leveys on esim:
 - Varfariini - veren hyytymistä estävä lääke
 - Digoksiini - sydänlääke
 - Fenytoiini - epilepsialääke
 - Teofylliini - astmalääke
 - Litium - kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääke

Lääkeaineen terapeuttinen leveys

Kaksi lääkeainetta voi olla yhtä tehokkaita, jolloin niillä saadaan yhtä suuri lääkeaste. Lääkeaineiden voimakkuudet voivat kuitenkin erota toisistaan huomattavasti.



Esimerkiksi ibuprofeeni ja ketoprofeeni vaikuttavat kipuun yhtä tehokkaasti. Ketoprofeeniä tarvitaan kuitenkin vain 25 mg, kun ibuprofeeniä saman vasteen saamiseksi tarvitaan 200 mg.



Lähteet

- Saano S & Taam-Ukkonen M. 2013. Lääkehoidon käsikirja. Sanoma Pro Oy. Helsinki.