

Basic workshop in pharmacokinetics

Kulm Hotel, Arosa, Sveitsi, 13.–18.7.2008

Arosa on pieni 2300 asukkaan kylä, joka sijaitsee Graubündenin kantonissa noin 1,7 km korkeudella 60 km Zürichistä kaakkoon. Vaikka kurssi järjestettiin keskellä heinäkuuta, saimme osan viikosta palella lumisateisessa ja tuulisessa säässä. Farmakokinetiikan kursseilla on Arosan Alppimaisemissa pitkät perinteet. Manchesterin yliopiston farmakologian emeritusprofessori Malcolm Rowlandin kurseja on järjestetty siellä jo kahdenkymmenen vuoden ajan ja niistä onkin muodostunut tärkeä osa lääketeollisuuden työntekijöiden jatkokoulutusta. Tämä näkyi osallistujalistassa: noin 75 % 77:stä kurssilaisesta työskenteli lääketehtaiden palveluksessa, neljä osallistujaa oli tutkimustyön alkuvaiheessa olevia lääkärikliinikkoja ja loput kliinisiä farmakologeja.

Kurssi oli hyvin tiivis ja koostui sekä luennoista että pienryhmätöistä, joissa luentojen pohjalta annettua tietoa pyrittiin syventämään ratkaisemalla aihepiiriin liittyviä tehtäviä. Käsiteltyjä aiheita olivat suonensisäisen boluksen ja ekstravaskulaarisen annoksen jälkeinen kinetiikka, distribuutio, puhdistuma, maksaelimi-naatio, lääkkeen käsittely munuaisissa, eliminaatio, hyötyosuus, imeytyminen ja hyötyosuus sekä jatkuvan infuusion ja usean annoksen jälkeinen kinetiikka ja farmakologinen vaste. Oli mielenkiintoista nähdä, että vaikka kaikki suureet melko helposti tulostuvat tietokoneohjelmilla, ne on myös mahdollista määrittää aineistoista perinteisin matemaattisin ja graafisin keinoin.

Suonensisäisen boluksen jälkeinen kinetiikka

Annostelemalla lääkeaine nopeana suonensisäisenä infuusiona voidaan minimoida mahdollinen annostelun aikainen eliminaatio. Lääkkeiden eliminaatio tapahtuu ekstrarenaalisten mekanismien avulla (tärkein maksametabolia) tai erittymällä munuaisten kautta. Eliminaatiiovaihetta kuvaavia suureita ovat eliminaation puoliintumisaika, jakaantumistilavuus (Vd) ja puhdistuma (Cl). Jos lääke konsentroituu elimiin, jakautumistila-

vuus voi olla huomattavasti suurempi kuin kehon tilavuus. Rasvaliukoisten lääkkeiden jakaantumistilavuus on suurempi lihavilla. Laihoilla potilailla taas rasvaliukoisten lääkkeiden puoliintumisajat ovat lyhyempiä (esim. tiopentaali). Jos potilaan plasman proteiinit vähenevät, lääkeaineen sitoutuminen niihin vähenee ja jakaantumistilavuus kasvaa. Pienen jakaantumistilavuuden omaavat lääkkeet on helpoin dialysoida.

Koska puolet lääkkeestä eliminoituu yhden puoliintumisajan kuluessa, noin 90 % annoksesta häviää 3,3 T_{1/2} aikana.

Lääkkeen jakautumiseen vaikuttavat tekijät

Kudosten verenvirtaus, solukalvojen läpäisevyys, plasman ja kudosten komponentteihin sitoutuminen sekä rasvakudokseen jakautuminen ovat lääkkeen jakautumisen nopeuteen vaikuttavia seikkoja. Kudosten verenvirtauksessa on suuria eroja ja esimerkiksi sokkipotilaalla suhteellisesti suuri osa verivolyymista on aivoissa, jolloin lääkkeiden vaikutukset tehostuvat.

Mitä polaarisempi yhdiste, sitä vaikeampaa sen on päästä solukalvoista läpi, kun taas pienikokoinen lipidiliuokoinen aine läpäisee ne melko helposti. Vain vapaa lääkeaine läpäisee solukalvon ja



Kongressihotelli.

voi siirtyä kudoksiin. Erityisesti veriaivoeste (BBB) on tehokas este vierasaineiden kulkeutumisessa keskushermostoon. P-glykoproteiini, jota on erityisesti suolessa, maksassa, munuaisissa, istukassa ja aivoverisuonten kapillaarien pinnalla, toimii vierasaineiden ulosheittäjänä (effluksi-kuljettajana) estäen lääkkeen pääsyä kudoksiin.

Maksaekstraktio

Ekstraktiosuhteella tarkoitetaan sitä osaa elimeen tulevasta lääkemäärästä, joka eliminoituu sen läpi kulkiessaan. Ekstraktiosuhde (E) ja elimen veren virtaus määräävät lääkeaineen puhdistuman elimessä. Suun kautta annostellun korkean ekstraktiosuhteen lääkkeellä ($E > 0,7$) on runsas alkureitin metabolia ja siitä johtuva matala hyötyosuus, jolloin maksan verenvirtaus vaikuttaa merkittävästi puhdistumaan. Sydämen minuuttitilavuuden kohoaminen lisää korkean ekstraktiosuhteen lääkkeen puhdistumaa. Matalan ekstraktiosuhteen ($E < 0,3$) oraalisen lääkkeen alkureitin metabolia on taas vähäistä ja puhdistumaan vaikuttaa metaboloivien entsyymien aktiivisuus. Entsyymi-induktio (tupakointi, indusoivat lääkeaineet) lisäävät matalan ekstraktiosuhteen lääkkeen puhdistu-

maa, kun taas entsyymi-inhibitio tai maksasairaus (esim. kirroosi) pienentävät niiden puhdistumaa.

Maksakirroosissa maksapuhdistuma laskee usein sekä maksan verenvirtauksen heikkenemisen että sisäisen puhdistuman vähenemisen takia. Tällöin sekä korkean että matalan ekstraktiosuhteen lääkkeen sisäinen puhdistuma heikkenee.

Munuaisten vaikutus lääkkeisiin

Nefroni on munuaisten toiminnallinen yksikkö. Lääkkeen käsittely munuaisissa koostuu kolmesta osatekijästä: glomerulusfiltraatiosta (120 ml/min), tubulaarisesta erittymisestä ja uudelleen imeytymisestä. Glomerulusfiltraation määrä on melko vakio ja riippuu iästä, sukupuolesta ja koosta. Sekretio tapahtuu proksimaalisessa tubuluksessa ja tällä mekanismilla eritetään erityisesti emäksisiä ja happamia yhdisteitä. Aktiivisesti erittyviä emäksiä ovat esim. dopamiini, pseudoefedriini, petidiini ja morfiini ja orgaanisia happoja esim. indometasiini, penisilliini ja probenesidi. Jos uudelleenimeytymistä ei tapahtuisi, lähes kaikki munuusiin kulkeutunut lääke kulkeutuisi virtsan mukana ulos. Reabsorptio tapahtuu distaalisessa tubuluksessa pääasiassa passiivisesti diffundoitumalla. Uudel-

leen imeytymiseen voivat vaikuttaa lääkkeen rasvaliukoisuus, ionisaation aste, virtsan pH ja määrä.

Myös munuaisissa tapahtuu lääkkeiden metaboliaa. Siellä on monia entsyymejä, joiden vaikutuksesta voi tapahtua N-glukuronidaatiota, oksidaatiota ja hydrolyysia. Munuaissairaus voi heikentää entsyymien toimintaa. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle puolen normaalista, joudutaan lääkkeen annosta pienentämään. Mikäli halutaan luotettavasti määrittää munuaisten kautta eritetyn lääkkeen määrä, pitää virtsaa kerätä 3–5 kertaa puoliintumisajan ($T_{1/2}$) verran luotettavan tuloksen saamiseksi, mikä voi tuottaa ongelmia erityisesti pitkän puoliintumisajan lääkkeitä tutkittaessa.

Imeytymisen vaikutus lääkeaineen kinetiikkaan

Eräessä ryhmätyössä käsiteltiin ruokailun vaikutuksia lääkkeiden kinetiikkaan. Rasvainen ruoka hidastaa mahalaukun tyhjenemistä ja vaikuttaa erityisesti suurten, kiinteiden partikkeleiden imeytymiseen. Ruokailulla ei sen sijaan ole vaikutusta ohutsuolen läpikulku-aikaan terveillä tehdyissä tutkimuksissa. Suurin osa lääkeaineista imeytyy vasta ohutsuolen puolella.

Hyötyosuus (F) on se osa annoksesta, joka imeytyy muuttumattomana systeemiseen verenkiertoon. Absoluuttinen hyötyosuus (0–1,0 tai

0–100 %) voidaan laskea, jos sekä lääkkeen oraalinen että suonensisäinen annostelu on mahdollista. Mikäli ei, voidaan määrittää suhteellinen hyötyosuus. Hyötyosuus voidaan määrittää myös virtsaan erittyneiden lääkemäärien perusteella.

Ensikierron eli alkureitin metabolia (first-pass) tarkoittaa lääkeaineen metaboliaa imeytymisvaiheen aikana ennen lääkkeen pääsyä systeemivrenkiertoon. Rungas first-pass metabolia vaikeuttaa sopivan annoksen löytämistä, koska hyötyosuudessa on potilaskohtaisia eroja. Esimerkiksi CYP450 induktorit lisäävät alkureitin metaboliaa ja inhibiittorit taas vähentävät sitä.

Kaiken kaikkiaan kurssi oli erittäin antoisa, joskin paikoitellen melko vaativa näin farmakokinetiikan aloittelijalle. Tuntui kuitenkin etuoikeutetulta saada opetusta maailman huipuilta tällä alalla. Kurssin suosioista kertoo se, että huolimatta korkeasta kurssimaksusta, paikat täyttyivät jo alkuvuodesta ja motivoituneiden kurssilaisten kanssa oli hienoa työskennellä. Paljon teoreettista tietoa jäi sulateltavaksi omaa tutkimusprojektia varten. Kurssin johtajan opetus: ”Data is noise; we need to know what the noise means.”

Kiitän lämpimästi Suomen Anestesiologiyhdistystä matka-apurahasta. □

Tuija Nieminen
erikoislääkäri
ATEK, TYKS
tuija.nieminen[at]tyks.fi



Tuija Nieminen

Kurssilaisia ulkoilemassa.