

Laskimoannostelun farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

Klaus Olkkola

Monet anesthesiologit käyttävät suonensisäisesti annosteltavien anestesia-aineiden valintaperusteena muiden tekijöiden ohella niiden oletettua vaikutusaikaa. Lyhytkestoisiin toimenpiteisiin valitaan analgeetiksi alfentaniilin kaltainen opioidi, jolla on lyhyt eliminaatiopuoliintumisaika. Pidempikestoisiin toimenpiteisiin valittaneen taas fentanylä, jonka eliminaatiopuoliintumisaika on pidempi. Vaikka lääkeaineen eliminaatiopuoliintumisaikaa on käytännön työssä totuttu pitämään lääkeaineen vaikutusajan mittarina, ei eliminaatiopuoliintumisaika heijasta vaikutusaikaa kovin tarkasti muutoin kuin silloin, jos lääkeaineen kinetiikkaa elimistössä voidaan kuvata niin sanotulla yksitilamallilla.

Suonensisäisten anesteettien vaikutusajasta ei voida päätellä juuri mitään pelkästään puoliintumisaikojen avulla. Muutenhan ei olisi selitettävissä, että potilas herää pitkänkin propofolianestesian jälkeen nopeasti, vaikka propofolin eliminaatiopuoliintumisaika on noin vuorokauden luokkaa. Riittämätön farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan tuntemus voi johtaa siihen, että muistakin farmakokineettisistä ja -dynaamisista suureista tehdään vääriä johtopäätöksiä. Anestesiologi tarvitseekin lääkeaineiden rationaaliseen annosteluun muita lääkäreitä syvällisempää farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan tuntemusta.

Farmakokinetiikka

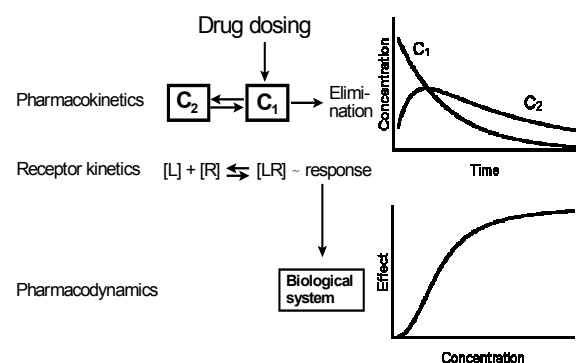
Lääkeaineiden ominaisuuksien ymmärtäminen edellyttää tietoja sekä sen farmakokinetiikasta että farmakodynamiikasta. Kuvassa 1 on esitetty yksinkertaistetusti, millä tavoin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa käytetään apuna lääkeaineiden ominaisuuksien kuvaamisessa.

Farmakokinetiikka käsittelee lääkeaineiden vaiheita elimistössä, toisin sanoen sitä, mitä elimistö tekee lääkeaineille. Lääkeaineen vaiheet elimistössä jaetaan kolmeen vaiheeseen: imeytymiseen, jakautumiseen ja eliminaatioon (kuva 2). Vaikka ne

tapahtuvatkin limittäin, on niitä helpointa käsitellä erillisinä tapahtumina.

Lineaarinen ja epälineaarinen farmakokinetiikka

Lähes kaikkien lääkeaineiden eliminaatio perustuu sekä metaboliaan että virtsaan erittymiseen. Useimmat lääkeaineet metaboloituvat ainakin osittain maksassa, mutta myös muissa metabolisesti aktiivisissa elimissä, kuten munuaisessa, keuhkossa, suolen limakalvolla tai plasmassa. Entyymaatti-



Kuva 1. Farmakokineettis-dynaamisissa malleissa kuvataan erikseen farmakokinetiikkaa, reseptorikinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa. Lääkeaineiden pitoisuuksia ja vaikutuksia kuvaavissa malleissa lääkeväesteen muutoksia ajan funktiona kuvataan farmakokinetiikan avulla. Reseptorikinetiikan ja farmakodynamiikan oletetaan olevan ajasta riippumattomia prosesseja.

sen prosessin nopeus ($V(t)$) riippuu paitsi entsyymin ja substraatin määrästä, myös ns. Michaelisin vakioista (K_m), joka kuvaa entsyymin aktiviteettia. K_m on se substraattikonsentraatio, jossa reaktion nopeus on 50 % maksiminopeudesta (V_{max}). Jos substraatin konsentraatiota hetkellä t merkitään $C(t)$:llä, on:

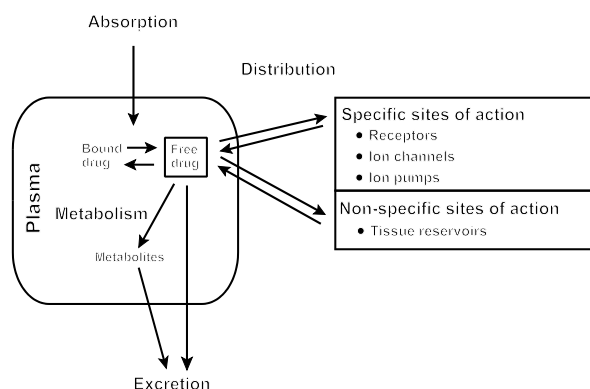
$$\frac{V(t)}{V_{max}} = \frac{C(t)}{C(t) + K_m}$$

Tämän funktion kuvaaja on hyperbolinen (kuva 3).

Jos substraattikonsentraatio on hyvin matala ($C \ll K_m$), lauseke supistuu muotoon:

$$\frac{V(t)}{V_{max}} = \frac{C(t)}{K_m}$$

Koska K_m ja V_{max} ovat vakioita, on reaktion nopeus suoraan verrannollinen substraattikonsentraatioon. Tässä tapauksessa on kyse ensimmäisen asteen kinetiikasta, josta käytetään myös nimeä lineaarinen farmakokinetiikka. Useimmat lääkeaineet noudattavat kliinisesti käytettävillä pitoisuuksilla ensimmäisen asteen kinetiikkaa. Tämä helpottaa käytännön lääkäriä, koska johtopäätösten teko aineista, joilla on epälineaarinen farmakokinetiikka, on vaikeaa. Hyvä esimerkki lääkeaineesta, jolla on epälineaarinen farmakokinetiikka, on fenytoiini. Sen metaboliakapasiteetti saturoituu suurilla annoksilla, jolloin annosta vielä nostettaessa pitoisuuksien nousu voi olla huomattavasti voimakkaampaa kuin lineaarisessa farmakokinetiikassa. Mikäli lääkeaineella on epälineaarinen farmakokinetiikka, ei sille voida määrittää esimerkiksi ollenkaan puoliintumisaikaa, koska eliminaationopeus ja puhdistuma ovat riippuvaisia konsentraatiosta.



Kuva 2. Lääkeaineiden vaiheita elimistössä.

Jos substraattikonsentraatio on hyvin korkea ($C \gg K_m$), lauseke supistuu muotoon:

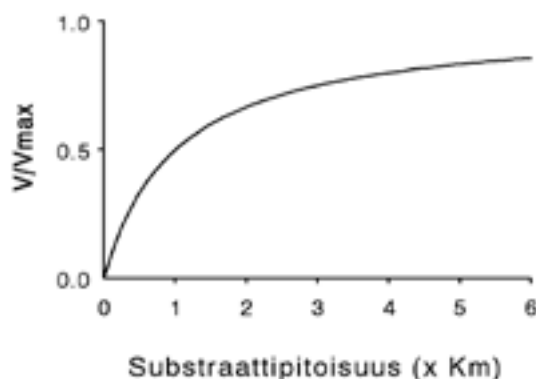
$$\frac{V(t)}{V_{max}} = 1$$

Tässä tilanteessa reaktion nopeus on siis riippumaton lääkeaineen pitoisuudesta (nolla-asteen kinetiikka). Tunnetuin esimerkki nolla-asteen kinetiikasta on etanolin eliminaatiokinetiikka. Sekä nolla-asteen kinetiikka että lineaarinen kinetiikka ovat yleisen mallin erikoistapauksia. Tämän kirjoituksen muut esimerkit liittyvät lineaariseen farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettiset mallit

Kliinisiä tarkoituksia varten on tärkeää pystyä kuvaamaan imeytymisen, jakautumisen ja eliminaation vaikutuksia samanaikaisesti, jotta pystytään päättämään lääkeaineiden pitoisuuksien ja sitä kautta myös vaikutusten kulkua ajan funktiona. Farmakokinetiikassa on useita matemaattisia malleja, joita voidaan käyttää kuvaamaan lääkeainepitoisuuksien vaihtelua ajan ja annostelun funktiona. Malleissa käytetään erilaisia farmakokineettisiä suureita. Farmakokineettiset suureet voidaan jakaa yksinkertaisesti primaarisiin ja sekundaarisiin. Primaarisia suureita ovat lääkeaineen puhdistuma, jakautumistilavuus ja imeytymisvakio. Sekundaarisiin suureisiin kuuluvat muun muassa eliminaatiopuoliintumisaika ja eliminaatiovakio. Koska eliminaatiopuoliintumisaika kuuluu sekundaarisiin kineettisiin suureisiin, ovat sen muutokset aina seurausta primaaristen kineettisten suureitten muutoksista. On siis mahdotonta, että eliminaatiopuoliintumisaika muuttuisi ilman muutosta jossain primaarisessa kineettisessä suureessa.

Lääkeaineen kokonaispuhdistuma on se teoreettinen plasmatilavuus, minkä elimistö puhdis-



Kuva 3. Michaelis-Mentenin funktion graafinen esitys.

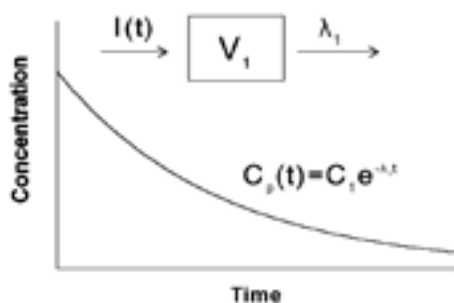
taa kokonaan lääkeaineesta aikayksikössä. Kokonaispuhdistuma ottaa huomioon sekä erittymisen että metabolian. Sen suuruus riippuu lääkeainetta poistavien elinten, lähinnä maksan ja munuaisten, verenvirtauksesta, lääkeaineen sitoutumisesta plasman proteiineihin, maksan entsyymiaktiiviteista sekä munuaisten toiminnasta.

Lääkeaineen jakautumistilavuus on puolestaan se näennäinen tila, jonka elimistössä oleva lääkeaine täyttäisi, jos pitoisuus olisi joka paikassa sama kuin plasmassa. Jos jakautumistila on pieni, on lääkeaine elimistössä pääasiassa plasmassa. Jos jakautumistila on hyvin suuri, on lääkeaine lähes kokonaan kudoksissa. Lääkeaineen jakautumistilavuuteen vaikuttavat lääkeaineen ominaisuudet, kuten rasvaliukoisuus ja pKa-arvo sekä elimistön koostumus. Imeytymisvakio kuvaa imeytymisen nopeutta ekstravaskulaarisen annostelun yhteydessä. Sen arvo riippuu imeytymispaikan verenvirtauksesta ja maha-suolikanavasta tapahtuvassa imeytymisessä myös suoliston motiliteetista.

TILAMALLIT Yksitilamalli

Lääkeaineiden vaiheita elimistössä kuvataan usein erilaisten tilamallien avulla. Yksinkertaisin kineettinen malli on ns. yksitilamalli, jossa lääkeaineen vaiheita elimistössä kuvataan vain yhdellä tilalla (kuva 4).

Elimistöön tulevaa lääkemäärää (lääkkeen annostelua) kuvataan funktiolla $I(t)$. Vakio λ_1 on eliminaatiovakio, joka ilmoittaa aikayksikössä eliminoituvan lääkeainemäärän suhteessa tilan 1 lääkeainepitoisuuteen. Käytettäessä tällaista mallia kuvaamaan lääkeaineiden vaiheita elimistössä, pitäisi elimistön kaikkien kudosten käyttäytyä samalla tavoin. Tällöin myös lääkeaineen vaikutuksen kestoa voitaisiin ennustaa hyvin eliminaatiopuoliintumisajan avulla, koska elimistön käyttäytyessä



Kuva 4. Farmakokineettinen yksitilamalli. $I(t)$ on lääkeaineen annostelu ajan funktiona ja λ_1 lääkeaineen eliminaatiovakio tilasta V_1 . Lääkeaineen plasmapitoisuuksia voidaan kuvata eksponenttifunktiolla $C_p(t)$.

homogeenisen tilan tavoin lääkeaineen pitoisuus on sama plasmassa ja lääkeaineen vaikutuspaikassa, esimerkiksi keskushermostossa tai hermolihaskuitoksessa.

Farmakokineettisten suureiden määrittäminen on yksitilamallissa suhteellisen helppoa. Jakautumistilavuuden (V_z) määritelmän mukaan

$$V_z = \frac{\text{elimistön lääkeainemäärä}}{C(t)}$$

jossa $C(t)$ = lääkeaineen pitoisuus plasmassa. Jakautumistilavuuden avulla voidaan periaatteessa arvioida, kuinka suuri annos tarvitaan, jotta elimistössä saavutetaan haluttu lääkeaineen plasmapitoisuus. Toisaalta jakautumistilavuuden avulla voidaan arvioida, mille tasolle pitoisuudet nousevat yhden annoksen jälkeen.

Yksitilamallissa lääkeaineen plasmapitoisuudet laskevat eksponentiaalisesti:

$$C(t) = C_1 \times e^{-\lambda_1 t}$$

jossa C_1 = lääkeaineen pitoisuus plasmassa hetkellä 0, λ_1 = eliminaatiovakio ja t = aika. Lääkeaineen eliminaatiopuoliintumisaika voidaan laskea

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda_1}$$

Koska lääkeainepitoisuuksien muutos voidaan esittää muodossa

$$\frac{dC(t)}{dt} = -\lambda_1 \times C(t)$$

voidaan eliminaatiovakio laskea lausekkeesta

$$\lambda_1 = \frac{\text{eliminaationopeus}}{\text{elimistön lääkeainemäärä}}$$

Eliminaatiovakio ilmoittaa, kuinka suuri osa elimistön lääkeainemäärästä eliminoituu aikayksikössä. Jos $\lambda_1 = 0,25 \text{ h}^{-1}$, tarkoittaa se käytännössä sitä, että lääkeaineesta poistuu 25 % jokaista tuntia kohden. Farmakokineettisten suureiden määrittäminen graafisesti yksitilamallissa on esitetty kuvassa 5.

Eliminaationopeus riippuu toisaalta sekä puhdistumasta että lääkeaineen pitoisuudesta:

$$\text{eliminaationopeus} = CL \times C(t)$$

Näin ollen

$$\begin{aligned} \text{eliminaationopeus} &= \\ \text{elimistön lääkeainemäärä} \times \lambda_1 &= \\ V_z \times C(t) \times \lambda_1 &= CL \times C(t) \end{aligned}$$

joten

$$CL = \lambda_1 \times V_z$$

Puhdistuma voidaan laskea myös toisella tavalla. Jos tarkastelemme lääkeaineen eliminaatiota hyvin lyhyenä ajanjaksona dt , voimme kirjoittaa:

aikana dt eliminoitunut lääkeainemäärä =

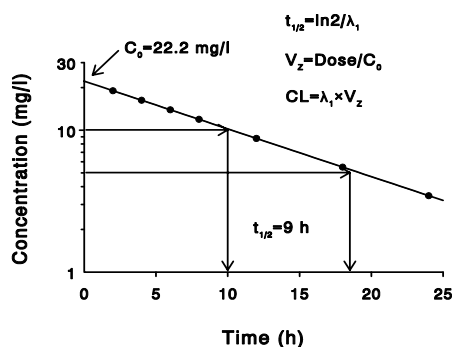
$$CL \times C(t) \times dt$$

jossa $C(t) \times dt$ edustaa pientä pitoisuus-aikakäyrän pinta-alaa. Mikäli integroimme edellisen lausekkeen lääkkeenantohetkestä äärettömään, voimme kirjoittaa tärkeän kaavan, joka ilmoittaa annoksen, puhdistuman ja pitoisuus-aikakäyrän pinta-alan välisen yhteyden:

$$\text{annos} = CL \times AUC$$

jossa AUC = pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala. Aineen puhdistuma lasketaan käytännössä useimmiten tätä kaavaa käyttämällä. Lääkeaineen ylläpitoannos riippuu ainoastaan puhdistumasta. Jakautumistilavuudella ei ole vaikutusta ylläpitoannokseen.

Mikäli lääkeaineen pitoisuuksia elimistössä kuvataan yksitilamallilla, saavutetaan lääkehoitoa

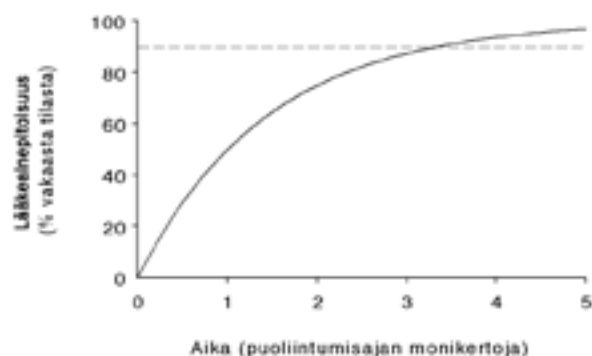


Kuva 5. Farmakokineettisten suureiden määrittäminen graafisesti yksitilamallissa.

aloitettaessa yhden eliminaatiopuoliintumisajan aikana 50 % vakaan tilan pitoisuudesta. Kahden eliminaatiopuoliintumisajan kuluttua on lääkeainepitoisuus 75 %, kolmen eliminaatiopuoliintumisajan kuluttua 87,5 % ja viiden eliminaatiopuoliintumisajan kuluttua 97 % vakaan tilan pitoisuudesta (kuva 6). Käytännössä voidaan katsoa, että vakaa tila saavutetaan reilun kolmen eliminaatiopuoliintumisajan kuluttua lääkehoidon aloituksesta. Vastaavasti pitkäkestoista lääkehoitoa lopetettaessa lääkeainepitoisuus on esimerkiksi yhden eliminaatiopuoliintumisajan kuluttua 50 %, kahden eliminaatiopuoliintumisajan kuluttua 25 % ja kolmen eliminaatiopuoliintumisajan kuluttua 12,5 % vakaan tilan pitoisuudesta.

Monitilamallit

Monia suonensisäisesti annettavia lääkeaineita käytettäessä yksitilamalli ei kuvaa lääkeaineen pitoisuuksia riittävän hyvin, vaan joudutaan käyttämään monitilamalleja. Kaksi- tai kolmitilamallin avulla pystytään useimmiten kuvaamaan suonensisäisesti annettujen lääkeaineiden pitoisuuksia elimistössä riittävällä tarkkuudella. Monitilamalleja käytettäessä, toisin kuin varsin yleisesti uskotaan, eliminaatiopuoliintumisaika ei kuitenkaan enää kuvaa kliinisesti järkevällä tavalla lääkeainepitoisuuksien ja samalla vaikutuksen vaihtelua ajan funktiona. Kun tiedetään, että esimerkiksi propofolin eliminaatiopuoliintumisaika on noin vuorokauden luokkaa, mutta potilas herää propofolianestesiasta pitkänkin infuusion jälkeen varsin pian, on ilmeistä, että eliminaatiopuoliintumisaika ei ennusta propofolin vaikutuksen kestoa. Vaikka yksitilamallin yhteydessä mainitun laskentaperiaatteen avulla voidaankin arvioida useimpien lääkeaineiden kumulaatio- ja eliminaationopeutta, se ei kuitenkaan ole läheskään aina riittävän tarkka käytettäessä suonensisäistä annostelua.



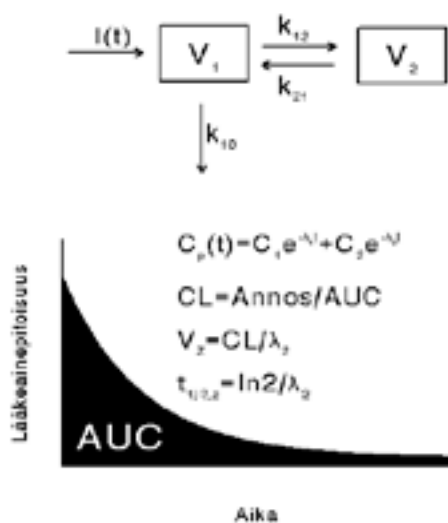
Kuva 6. Lääkeainepitoisuuden nousunopeus tasaisen infuusion aikana yksitilamallissa.

Empiirisesti tiedetään, että lineaarisessa farmakokineetikassa plasmapitoisuuksia voidaan kuvata moniekspONENTTIFUNKTIOLLA

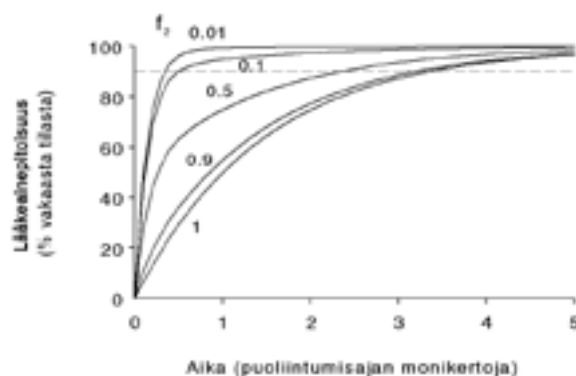
$$C_p(t) = \sum_{i=1}^n C_i e^{-\lambda_i t}$$

jossa $C_p(t)$ on plasmapitoisuus hetkellä t , C_i on moniekspONENTTIFUNKTION i :nNEN TERMIN ARVO hetkellä $t=0$ ja λ_i on i :nNEN TERMIN ELIMINAATIOVAKIO. Monitilamalleihin on helpointa tutustua kaksitilamallin avulla (kuva 7).

Tavallisimmin kaksitilamallissa oletetaan lääke-



Kuva 7. Farmakokineettinen kaksitilamalli. Vakiot k_{12} ja k_{21} kuvaavat lääkeaineen liikettä tilojen 1 ja 2 välillä, vakio k_{10} on eliminaatiovakio. $I(t)$ on lääkeaineen annostelu ajan funktiona. Lääkeainepitoisuuksien kulkua kuvataan kaksitilamallissa matemaattisesti biekspONENTTIFUNKTION avulla. Kuvassa näytetään myös tavallisimpien farmakokineettisten suureiden laskeminen. CL = kokonaispuhdistuma, V_z = eliminaatiovaiheen jakautumistilavuus ja $t_{1/2,z}$ = eliminaatiopuoliintumisaika.



Kuva 8. Lääkeainepitoisuuden nousunopeus tasaisen infuusion aikana kaksitilamallissa erisuuruisilla eksponenttifunktion kertoimilla. Katso tarkemmin tekstistä.

aineen sisäänsyötön tapahtuvan suonensisäisessä annostelussa suoraan sentraaliseen tilaan (V_1), joka on yhteydessä yhteen perifeeriseen tilaan. Eliminaation oletetaan tapahtuvan pelkästään sentraalisesta tilasta. Kuvassa 7 näytetään lääkeainepitoisuuksien aleneminen kaksiekspONENTTIFUNKTION mukaisesti sekä tavallisimpien farmakokineettisten suureiden laskeminen. $C_p(t)$ ja CL on määritelty aiemmin; V_z = eliminaatiovaiheen jakautumistilavuus ja $t_{1/2,z}$ = eliminaatiopuoliintumisaika.

Käyttämällä puhdistuman määritelmää ja ratkaisemalla AUC analyttisesti saadaan

$$CL = \frac{\text{annos}}{\frac{C_1}{\lambda_1} + \frac{C_2}{\lambda_2}}$$

Koska $\text{Annos} = CL \times AUC$ ja AUC muodostuu yllä esitetyn mukaisesti eksponenttifunktion ensimmäisen C_1 / λ_1 ja toisen C_2 / λ_2 termin muodostamien pinta-alojen summasta, voidaan laskea, että eksponenttifunktion ensimmäisen vaiheen aikana eliminoituu $CL \times C_1 / \lambda_1$ ja toisen vaiheen aikana $CL \times C_2 / \lambda_2$. Näin ollen ensimmäisen (f_1) ja toisen (f_2) vaiheen aikana eliminoituvien määrien osuudet kokonaiseliminaatiosta ovat

$$f_1 = \frac{C_1 / \lambda_1}{AUC} \quad \text{ja} \quad f_2 = \frac{C_2 / \lambda_2}{AUC}$$

Laskettaessa plasman lääkeainepitoisuuksia jatkuvan tasaisen infuusion aikana saadaan superpositioperiaatetta käyttämällä

$$C_p(t) = C_{ss} [f_1(1 - e^{-\lambda_1 t}) + f_2(1 - e^{-\lambda_2 t})]$$

missä C_{ss} on tasaisen infuusion aikana saavutettava vakaan tilan pitoisuus. Vakioilla f_1 ja f_2 on ratkaiseva merkitys sille, kuinka nopeasti infuusio saavuttaa vakaan tilan pitoisuuden C_{ss} . Kuvassa 8 näytetään plasmapitoisuuksien nousunopeus tasaisen infuusion aikana kaksitilamallissa erilaisilla vakioiden f_1 ja f_2 arvoilla. Kuten kuvasta ilmenee, yksitilamallissa (vastaa tilannetta, jossa $f_2 = 1$) 90 % vakaan tilan pitoisuudesta saavutetaan noin 3,3 eliminaatiopuoliintumisaajan kuluessa infuusion alusta, mutta kun $f_2 = 0,1$, saavutetaan 90 %:n taso jo noin puolen eliminaatiopuoliintumisaajan kuluessa. Vastaavasti pitkäkestoista infuusiota lopetettaessa nähdään pitoisuuksien aleneminen samalla nopeudella kuin infuusiota aloitettaessa.

On siis selvää, että monitilamalleissa lääkeai-

nepitoisuuksien muutokset eivät riipu pelkästään puoliintumisajoista vaan moniekspONENTTIFUNKTI-ON kertoimilla on ratkaiseva merkitys. Monitilamalleissa kertoimen suuruus ilmoittaa, kuinka paljon kukin puoliintumisaika vaikuttaa pitoisuuksien alenemiseen. Kuvassa 9 on kuvattu hypnootin X kinetiikkaa kahdella potilaalla. Potilaalla A X:n jakautumispuoliintumisaika on 10 min ja eliminaatiopuoliintumisaika 10 h. Potilaalla B vastaavat puoliintumisajat ovat 2 min ja 2 h. Potilaalla A siis sekä jakautumismispuoliintumisaika ja eliminaatiopuoliintumisaika ovat 400 % suurempia kuin potilaalla A. Kun X:n terapeuttisen pitoisuuden alaraja on 3, loppuu potilaalla A lääkeaineen vaikutus noin tunnissa, mutta potilaalla B vasta kuuden tunnin jälkeen. Tämä johtuu yksinkertaisesti siitä, että potilaalla A pitoisuudet laskevat 97,5 % lähtöarvosta nopean jakautumisvaiheen aikana, kun taas B:llä tapahtuu jakautumisvaiheen aikana vain 75 %:n lasku. Toki A:n eliminaatiopuoliintumisaika on selvästi pidempi kuin B:n, mutta koska vain noin 2,5 % eliminaatiosta tapahtuu terminaalisen eliminaatiovaiheen aikana, ei tällä ole mitään merkitystä lääkeaineen vaikutuksen kestolle.

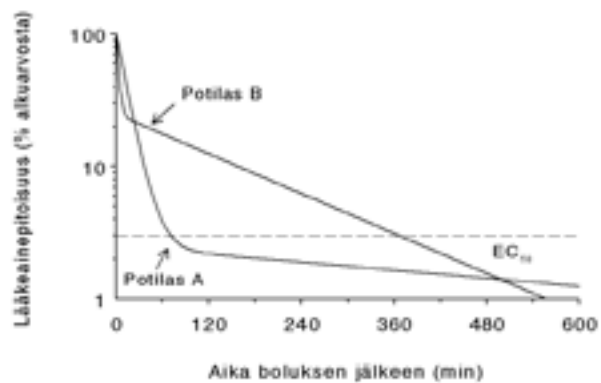
“Context-sensitive half-life” eli lääkeannostelun kestosta riippuva puoliintumisaika

Farmakokineettisten tutkimusten informaatioarvon parantamiseksi on ehdotettu, että otettaisiin käyttöön suure ”context-sensitive half-life”. Sen kääntäminen suomeksi on vaikeaa, mutta sillä tarkoitetaan lääkeannostelun kestosta riippuvaa plasmapitoisuuksien puoliintumiseen kuluvaa aikaa. Yksitilamallissa eliminaatiopuoliintumisaika on identtinen lääkeannostelun kestosta riippuvan puoliintumisajan kanssa, mutta monitilamalleissa ei. Monitilamalleissa lääkeannostelun kestosta riippuvaa puoliintumisaikaa ei voida ratkaista analyttisesti, vaan se lasketaan numeerisesti simulaatioiden avulla. Tässä kirjoituksessa puoliintumisaikojen merkitystä farmakokinetiikassa on tarkasteltu lähinnä suhteessa kaksitilamalliin, mutta ne voidaan yleistää koskemaan myös muita monitilamalleja. Mitä useampia tiloja mallissa on, sitä hankalammiksi tulevat tarvittavat laskutoimitukset.

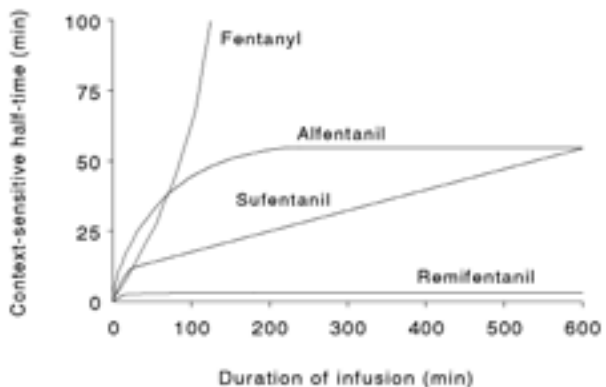
Vaikka lääkeannostelun kestosta riippuvan puoliintumisajan raportointi lisää farmakokineettisten tutkimusten tulosten hyödynnettävyyttä, on sillä myös heikkouksia. Mikäli aine on farmakodynaamisilta ominaisuuksiltaan sellainen, että siirtyminen riittävältä anesteettiselta tasolta tasolle, jolla lääkevaikutusta ei enää sanottavammin havaita, edellyttää pitoisuuksien laskua 90 % lähtötasosta,

ei lääkeannostelun kestosta riippuvan puoliintumisajan laskemisesta ole hyötyä. Tällöin on hyödyllisempää selvittää, kuinka kauan kestää pitoisuuden aleneminen 90 % lähtötasosta. Lisäksi on otettava huomioon, että eri potilailla saattaa farmakokineettisten erojen lisäksi olla myös farmakodynaamisia eroja.

Kuvassa 10 näytetään lääkeannostelun kestosta riippuvat puoliintumisajat tavallisimmille intraoperatiivisesti käytettäville opioideille. Fentanyyllilla on kuvassa olevista opioideista keskimäärin pisin lääkeannostelun kestosta riippuva puoliintumisaika, mutta ero näkyy vasta infuusion kestätyä noin 90 min. Sufentaniili on alfentaniilia lyhytvaikutteisempi anestesoissa, joiden kesto ei ylitä



Kuva 9. Hypnootin X plasmapitoisuudet bolusannoksen jälkeen potilaalla A ja B. Nuolet osoittavat kohtaa, jossa tapahtuu siirtyminen jakautumisvaiheesta eliminaatioon. Katso tarkemmin tekstistä.



Kuva 10. Simulaatioiden avulla arvioitu aika, joka alfentaniili, fentanyyliin, remifentaniiliin ja sufentaniiliin plasmapitoisuuksien alenemiseen 50 % lähtöarvosta lääkeinfuusion keston funktiona. Infuusiolla on pidetty yllä tasais-ta lääkeaine-pitoisuutta käyttäen tietokoneohjattua annostelijaa (Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentaniil (G187084B) in healthy adult male volunteers. Anesthesiology 1993; 70: 881–892).

600 minuuttia. Ylivoimaisesti lyhytvaikutteisoin on kuitenkin remifentaniili, jonka vaikutuksen kesto on käytännössä riippumaton annostelun kestoista. Lääkeannostelun kestoista riippuvien puoliintumisaikojen ilmoittaminen farmakokineettisten tutkimusten yhteydessä auttaa klinikkoja valitsemaan parhaiten kuhunkin käyttötarkoitukseen soveltuvan anesteetin.

Farmakodynamiikka

Farmakodynamiikka on se osa farmakologiaa, joka tutkii, mitä lääkeaine tekee elimistölle. Farmakodynamiikka kuvaa niitä mekanismeja, joilla biologiset signaalit välittyvät. Lisäksi farmakodynaamisen menetelmien avulla kuvataan lääkeaine-pitoisuuksien ja vaikutusten suhdetta.

Lääkeaineiden vaikutusmekanismit

Lääkeaineiden vaikutukset kohdistuvat solujen makromolekyyleihin. Lääkeaine joko sitoutuu makromolekyyliin tai vaikuttaa siihen siten, että seurauksena on lääkeaineelle tyypillisiä biokemiallisia tai fysiologisia muutoksia. Lääkeaineiden tärkeimpiä kohdemolekyylejä ovat erilaiset reseptorit. Reseptoreita voidaan luokitella monilla eri tavoilla. Rakenteen perusteella reseptorit jaetaan ionikanavareseptoreihin, G-proteiinikytkentäisiin reseptoreihin, proteiini- tai entsyymireseptoreihin ja tumareseptoreihin. Esimerkiksi nondepolarisoivat lihasrelaksantit vaikuttavat nikotiinireseptoreihin, jotka säätelevät natriumkanavia. Paikallisuudutteen puolestaan vaikuttavat jänniteherkkiin ionikanaviin. Anestesiologin kannalta erittäin keskeisiä G-proteiinikytkentäisiä reseptoreita ovat esimerkiksi opioidireseptorit.

Lääkeaineet voivat vaikuttaa myös suoraan entsyymeihin. Esimerkiksi neostigmiinin vaikutus li-

hasrelaksaation kumoamisessa perustuu sen vaikutukseen asettylikoliiniesteraasiin. Lääkeaineet voivat myös vaikuttaa kuljetusmolekyyleihin, esimerkiksi omepratsolin vaikutus protonipumpuun.

Farmakodynaamiset mallit

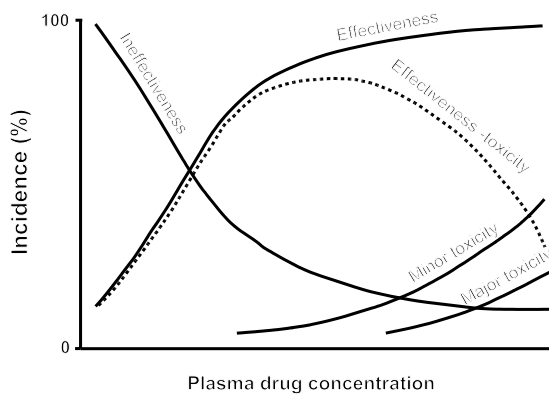
Lääkeaineiden pitoisuuksien ja vaikutusten suhdetta voidaan kuvata monilla eri malleilla. Monilla lääkeaineilla on pitoisuuksien ja vaikutusten suhde varsin samanlainen. Myös suotuisten ja haitallisten vaikutusten suhteen lääkeaineet käyttäytyvät samalla tavalla (kuva 11). Pienillä pitoisuuksilla lääkeaineilla ei ole toivottua vaikutusta. Kun pitoisuutta nostetaan, lisääntyy suotuisan vasteen todennäköisyys. Toisaalta, pitoisuuksien noustessa lisääntyy myös lievien ja vakavampien toksisten vaikutusten riski. Sitä pitoisuusaluetta, jolla terapeuttisen tehon todennäköisyys on suuri ilman että toksisten vaikutusten riski olisi vielä kohtuuton kutsutaan lääkeaineen terapeuttiseksi alueeksi (terapeuttinen ikkuna).

Lääkeaineen pitoisuuden ja vaikutuksen suhdetta voidaan kuvata monilla menetelmillä. Hillin funktiota voidaan käyttää kuvaamaan pitoisuuden ja vaikutuksen riippuvuutta useimmissa tilanteissa (kuva 12).

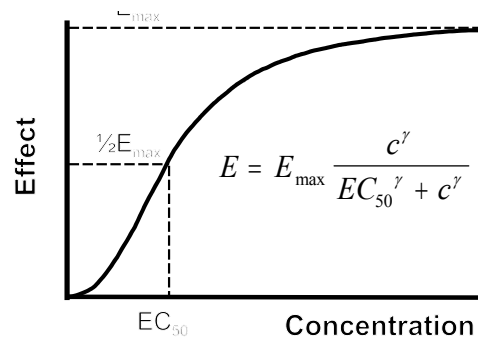
Hillin funktiossa

$$E(t) = \frac{C(t)^\lambda}{EC_{50}^\lambda + C(t)^\lambda} \times E_{\max}$$

jossa $E(t)$ = lääkeaineen vaikutus hetkellä t , $C(t)$ = pitoisuus hetkellä t , EC_{50} = 50 % vaikutukseen tarvittava lääkeainepitoisuus, γ = pitoisuus-vaikutuskuvaajan jyrkkyyttä kuvaava suure ja E_{\max} = lääkeaineen maksimivaikutus.



Kuva 11. Suotuisan lääkevaikutuksen ja toksisuuden riippuvuus plasman lääkeainepitoisuuksista kuvitellulla lääkeaineella.

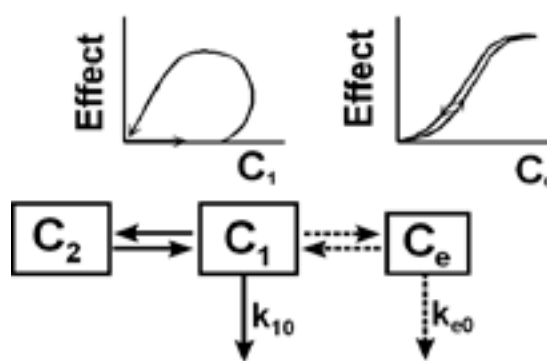


Kuva 12. Lääkevaikutuksen ja lääkeaineen pitoisuuden välisen riippuvuuden kuvaaminen ns. Hillin funktiolla. EC_{50} = 50 % vaikutukseen tarvittava lääkeainepitoisuus, γ = pitoisuus-vaikutuskuvaajan jyrkkyyttä kuvaava suure ja E_{\max} = lääkeaineen maksimivaikutus.

*Lääkeainepitoisuudet vaikutuspaikassa
(englanniksi biophase, effect compartment)*

Verrattaessa lääkeaineen pitoisuuksia ja sen aiheuttamia vaikutuksia toisiinsa vaikuttaa usein siltä, että pitoisuuksilla ja vaikutuksilla ei ole mitään yhteyttä toisiinsa. Tämä ei kuitenkaan merkitse sitä, etteikö elimistössä vallitsevien lääkeainepitoisuuksien avulla voitaisi tehdä johtopäätöksiä vaikutuksista, vaan syytä tällaiseen ristiriitaan on etsittävä muualta. Farmakokineettis-dynaamisia malleja tutkittaessa (kuva 1) on havaittu, että mikäli lääkeannostelussa ei ole saavutettu ns. vakaa tilaa (englanniksi steady state), on hyvin epätodennäköistä, että jonkin lääkeaineen plasmapitoisuuksien ja vaikutuksen välillä olisi lineaarinen suhde. Jos lääkeaineen vaikutus esitetään plasmapitoisuuden funktiona, voidaan muun muassa lihasrelaksanteilla todeta, että relaksanttipitoisuuksien ollessa nousussa vaste lääkeaineelle on aluksi hyvin vähäinen, mutta voimistuu myöhemmin. Pitoisuuksien ollessa laskussa vaikutus on nouseviin pitoisuuksiin verrattuna samalla pitoisuudella selvästi suurempi kuin pitoisuuksien ollessa nousussa. Tätä ilmiötä kutsutaan hystereesiksi.

Kuvan 13 tilanteessa hystereesisilmukka pyörrähtää vastapäivään. Mikäli lääkeaineen plasmapitoisuuksien ja vaikutuksen välillä todetaan hystereesiä, onkin todennäköistä, että vaikutuksia ei voida korreloida pelkästään plasmapitoisuuksiin, vaan niitä on korreloitava vaikutuspaikan pitoisuuksiin. Erittäin harvojen lääkeaineiden vaikutuspaikka on plasmassa. Yleensä se on kudoksissa, jonne lääkeaineen on päästävä voidakseen vaikuttaa. Jotta lääkeaineen pitoisuuksien ja vaikutusten välille saadaan mielekäs yhteys, on farmakokineettiseen malliin otettava mukaan myös aineen vaikutuspaikka. Lihasrelaksantit lienee ollut ensimmäinen kliinisessä käytössä oleva lääkeaineryhmä, jonka pitoisuus-vaikutussuhteet on kohtalaisen hyvin selvitetty. Tämä on mahdollistanut myös farmakokineettis-dynaamisten mallien käytön



Kuva 13. Plasmapitoisuuksia voidaan käyttää vaikutuksen arvioimiseen vain silloin, kun pitoisuudet plasmassa ja vaikutuspaikassa tasapainottuvat nopeasti. Esimerkiksi non-depolarisoivilla lihasrelaksanteilla lihasvoima heikkenee lihasrelaksantin annon jälkeen vasta pienen viiveen jälkeen, minkä vuoksi esittäessä lihasrelaksaatiota plasmapitoisuuden funktiona todetaan hystereesiä. Farmakokineettis-dynaamisten mallien avulla voidaan määrittää vaikutuspaikan (biophase, effect compartment) pitoisuudet minimoimalla hystereesisilmukan pinta-ala.

anestesianaikaisessa tietokoneohjatussa automaattisessa lääkeaineannostelussa. Mikäli mallin avulla voidaan ennustaa, millaiseen lääkeainepitoisuuteen ja lääkevaikutukseen jokin annostelu johtaa, voidaan myös ratkaista, miten lääkeainetta on annosteltava, jotta saavutetaan haluttu vaikutus. □

Kirjallisuutta

1. Rowland M, Tozer TN (toim.) Clinical Pharmacokinetics: Concepts and applications. 3. painos, Williams ja Wilkins, Baltimore, USA, 1995.
2. Shafer SL, Schwinn DA. Basic principles of pharmacology related to anesthesia. Kirjassa: Miller RD toim. Miller's Anesthesia, 6. painos, Philadelphia: Elsevier, 2005, s. 67–104.

Klaus Olkkola
professori

TYKS,
Anestesiologian ja Tehohoidon yksikkö
klaus.olkkola@tyks.fi