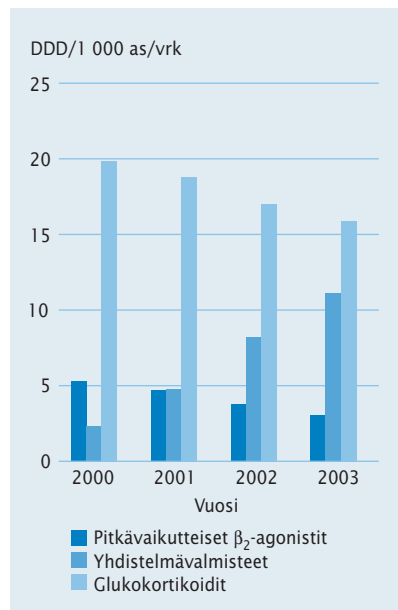


Toimittaneet: Timo Klaukka, Arja Helin-Salmivaara, Risto Huupponen, Juhana E. Idänpään-Heikkilä

Astmalääkityksen aloitus – hypätäänkö monoterapian yli?

Astmabaronetrin mukaan 48 % astmalääkkeiden käyttäjistä luokiteltiin lievimpään luokkaan vuonna 2004, eikä vaikeusasteessa ollut tapahtunut muutoksia vuoteen 2001 verrattuna.

Jatkuvaa lääkitystä vaativan lievän astman perushoito on inhaloitava steroidi. Oireita lievittämään käytetään lyhytvaikutteisia β_2 -agonisteja, joiden teho on osoitettu erityisesti yöaikaan oireilevassa ja rasitukseen liittyvässä astmassa. Jos potilaalla ylläpitohoidosta huolimatta on oireita, voi pitkävaikutteisen β_2 -agonistin lisäys auttaa. Lievän astman hoitoa ei kuitenkaan ole tarkoitettu aloittaa suoraan kombinaatiovalmisteilla, joiden kulutus on lisääntynyt selvästi viime vuosien aikana (kuvio 1).



Kuvio 1. Inhaloitavien obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeiden kulutus vuosina 2000–2003. Yhdistelmävalmisteet sisältävät pitkävaikutteisen β_2 -agonistin ja glukokortikoidin.

Lähde: Lääkelaitos.

Rohto-keskuksen arvio: Inhaloitava steroidi ja pitkävaikutteinen β_2 -agonisti lievän keuhkoastman hoidossa.

Aikuisten lievän astman ensisijainen hoitava lääke on inhaloitava steroidi (A).

Pitkävaikutteisten β_2 -agonistien säännöllinen käyttö ilmeisesti aiheuttaa toleranssia β_2 -agonistien keuhkoputkia avaavalle vaikutukselle (B), eikä niitä sen vuoksi kannata ottaa käyttöön astman varhaisessa vaiheessa.

Arvion näytön asteet on luokiteltu neliportaisella asteikolla Käypä hoito -suositusten periaatteita noudattaen (www.kaypahoito.fi). A merkitsee vahvaa, B kohtalaista ja C niukkaa tutkimusnäyttöä. D merkitsee, että tutkimusnäyttöä ei ole.

Lääkearvot päivitetään säännöllisesti. Viimeinen versio sekä arvion pohjana olevat julkaisutiivistelmät löytyvät osoitteesta www.rohto.fi.

Lievän astman lääkehoito

TUULA VASANKARI • KARI LIIPPO

Astman lääkehoito käynnistetään aina hengitettävällä kortikosteroidilla, joka lievittää oireilua ja korjaa solutason tulehdusmuutoksia. Myös lievän astman jatkuvat oireet edellyttävät säännöllistä anti-inflammatorista hoitoa. Myös leukotrieenisalpaajat voivat soveltua vaihtelevan tai lievän astman peruslääkkeiksi, jos steroidi ei sovi tai potilas ei halua sitä käyttää. Pitkävaikutteiset β_2 -agonistien sijaan eivät kuulu lievän astman lääkehoitoon.

Astma on keuhkojen tulehduksellinen sairaus, jossa hengitysteitä verhoavan limakalvon reaktio erilaisille ärsykeille johtaa tulehdussolujen, kuten syöttösolujen ja eosinofiilisten valkosolujen, kertymiseen paikallisesti keuhkoputkien limakalvoille ja niiden alaiseen kudokseen (1,2,3).

Limakalvon sairaus edeltää tavallisesti keuhkojen toimintahäiriötä ja sen aiheuttamia oireita, yskää, hengityksen vinkumista ja hengenahdistusta. Ennakoivan astmankaltaisen tilan varhainen tunnistaminen ja asianmukainen hoito lievittävät tai estävät sairauden etene- mistä (4). Jatkuessaan tulehdus johtaa alttiilla henkilöllä keuhkoputkien eriasteiseen, yksilöllisesti kehittyvään ahtautumiseen ja edelleen pysyviin rakennemuutoksiin, epiteelin alaisen tyvikalvon ja sileän lihaskerroksen paksuuntumiseen ja lopulta ilmäteiden palautumattomaan obstruktion (5).

On siis tärkeää, että keuhkoputkien ongelmat todetaan varhain, astma varmistetaan ja hoito käynnistetään. Suomalaisen tutkimuksen mukaan astma todetaan edelleen tarpeettoman myöhään; viive on useita vuosia (6). Perusterveydenhuolto on tässä ratkaisevassa asemassa. Epäilyn sairaudesta tulee herätä siellä. Taudin määrittäminen ja erotusdiagnostiset selvitykset pitää toteuttaa niin, että diagnoosi varmistuu ennen säännöllisen lääkehoidon aloitusta.

Avaimet taudin toteamiseen löytyvät tyypillisestä oirehistoriasta, keuhkojen kuuntelulöydöksestä ja keuhkojen toiminnan vaihtelun varmistamisesta. Kahden viikon uloshengityksen huippuvirtausarvojen (PEF) seuranta aamuin illoin yhdistettynä spirometriatutkimuksiin ja avaavan lääkkeen tehon arviointiin ovat keskeisiä. Myös lyhyt tablettisteroidihoitokoe PEF-seurantaoneen voi antaa apua diagnostiikassa. Keuhkoputkitulehduksen tun-

nistamisessa eosinofiilisten valkosolujen löytyminen ysköksistä lisää astman tai astmankaltaisen tilan todennäköisyyttä (4,7,8).

MIKÄ RATKAISEE LÄÄKEHOIDON?

Lääkehoito tulee sovittaa taudin vaikeusasteen mukaan. Toisaalta vaikeuden arviointi ei ole yksiselitteistä, koska kriteerit vaihtelevat. Käytännössä potilaan tila tulee arvioida avaavan oirelääkkeen (lyhytvaikutteinen β_2 -agonisti) tarpeen, yöllisten oireiden, raskuuden sieron ja PEF-tason ja vaihtelun perusteella.

Kansainvälisissä hoitosuosituksissa astma luokitellaan ajoittaiseksi (intermittent), lieväasteiseksi jatkuvaksi (mild persistent), keskivaikeaksi jatkuvaksi (moderate persistent) ja vaikeasteiseksi jatkuvaksi (severe persistent). Ajoittaisessa astmassa oireita on harvemmin kuin kerran viikossa, yöoireita enintään kaksi kertaa kuukaudessa ja FEV_1 on $\geq 80\%$ viitearvosta ennen anti-inflammatorisen hoidon aloitusta. Lieväasteisessä astmassa oireita on useammin kuin kerran viikossa, mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, PEF-vuorokausivaihtelu on 20–30% ja FEV_1 on $\geq 80\%$ viitearvosta. (9) Koska sairaus vaihtelee itsensä tai hoidon seurauksena, edellä mainittu luokitus tulee arvioida joustavasti uudelleen ja säätää hoito tilanteen mukaan.

TEHOKAS ALKUHOITO

Kun astma tai tyypillinen astman kaltainen tulehdus on varmistunut, on lääkehoito käynnistettävä hengitettävällä kortikosteroidilla sairauden vaikeusasteesta riippumatta. Astman kaltainen tulehdus tulee hoitaa aluksi samalla tavalla kuin varsinainen alkava astma. Jos taudin varmistaminen avo-

terveydenhuollossa on jäänyt epävarmaksi, tulee potilas lähettää erikoissairaanhoidon selvityksiin ennen hoitavan astmalääkkeen aloitusta.

Hengitettävät kortikosteroidit eri valmistemuodoissaan ovat nykyaikaisen astman hoidon perusta (Kankaanranta ja Moilanen, tässä numerossa, s. 1045–8). Lääkeannoksen tulee alkuvaiheessa olla riittävä, esimerkiksi beklometasonia 1 000–1 600 µg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen tai ekvivalentti annos budesonidia tai flutikasonia (10,11,12,13), eikä valmisteella tai sen muodolla ole tässä vaiheessa merkitystä. Suomessa toteutettu steroidihoitotutkimus osoitti selvästi, miten tuoreessa astmassa hengitettävä steroidi poisti oireet ja paransi keuhkojen toimintaa. Lääke korjasi myös solutason tulehdusmuutoksia (14).

Koska lääkkeet annostellaan pääsääntöisesti inhalaatioteitse, tulee niiden ottotekniikkaan kiinnittää erityistä huomiota. Jauheinhalaattoreiden käyttö on helppoa ja niitä on tarjolla useita eri malleja. Mikäli potilaan sisäänhengitysvoima on heikko, on annosaerosoli tilajatkeseen liitettynä parempi vaihtoehto. Annosaerosoleista on tarjolla myös freonittomia ja sisäänhengityksessä automaattisesti toimivia laitteita. Kaikkien annostelulaitteiden käytön ensiopetus tulee aina antaa ja osaaminen tulee varmistaa myöhemmin.

Kun tulehdus keuhkoputkissa vähenee, PEF-arvot tasoittuvat, vuorokausivaihtelu korjaantuu ja oireet rauhoittuvat, etsitään pienin päivittäinen hoitoannos, jolla potilas voi hyvin, esimerkiksi beklometasonia 400–800 µg vuorokaudessa. Tällaisen hoitovasteen saaminen onnistuu tavallisesti muutamassa kuukaudessa, joiden aikana myös keuhkoputkien hyperreaktiivisuus alkaa lievittyä (15). Mikäli kyseessä on ollut astmankaltainen tila ilman keuhkofunktiohäiriötä, lääkehoito voidaan tässä vaiheessa kokeeksi lopettaa (16).

Kun kyseessä on astma, lääkitystä on syytä jatkaa yhtäjaksoisesti 1–2 vuotta. Keuhkojen toiminta, oireet ja hyperreaktiivisuus alkavat korjaantua nopeasti, vaikka keuhkoputkien hyperreaktiivisuuden maksimaalinen rauhoittuminen saattaa kestää pidempään, jopa 1–2 vuotta (17,18,19,20). Alkuvaiheen jälkeen voidaan siirtyä jaksottaisiin tai tarpeen mukaisiin 1–3 kuukauden hoitoihin, esimerkiksi siitepölyaikana tai infektioiden yhteydes-

sä. Myös lievässä astmassa jatkuvat oireet edellyttävät säännöllistä anti-inflammatorista hoitoa. Kun käytetään inhaloitavaa steroidia jatkuvasti, pyritään mahdollisimman pieneen päivittäiseen oireet hillitseeseen lääkeannokseen.

Astmapotilaan pitkäaikaishoidossa pyritään ohjattuun omahoitoon, jolloin tavoitteena on, että astmaatikko tunnistaa oireensa, seuraa PEF-arvojaan, ja tarpeen vaatiessa säätää tulehdusta hoitavan lääkityksen annosta omatoimisesti sovitun ohjeen mukaan. Kun diagnoosi on varmistunut ja hoitovaste todettu, laaditaan SvB-lausunto erityiskorvattavia lääkkeitä varten 6 kuukauden lääkehoidon jälkeen.

Myös leukotrieeninsalpaaja (montelukasti, tsafirlukasti) tulehdusta lievittävänä lääkkeenä soveltuu peruslääkkeeksi vaihtelevassa tai lievässä astmassa. Se käy potilaille, joille steroidi ei sovi tai jotka eivät halua sitä käyttää, mutta teholtaan se on heikompi (21). Leukotrieeninsalpaajien merkittävä etu on niiden inhalaatiolääkkeitä helpompi annostelu. Ne voidaan ottaa tabletteina, montelukasti kerran ja tsafirlukasti kahdesti vuorokaudessa. Leukotrieeninsalpaajan käyttäjillä samanlaisen steroidilääkityksen annosta on voitu pienentää (22,23,24,25).

Kromonit (dinatriumkromoglikaatti ja nedokromiili) estävät limakalvotulehdusta, mutta ovat teholtaan steroideja ja leukotrieeninsalpaajia heikompi. Limakalvoon kohdistuvassa vaikutuksessa lienee kysymys myös annoksesta. Näiden lääkeaineiden käyttö aikuisten astmassa on selvästi vähentynyt. Lievän astman hoidossa niistä saattaa olla apua (26). Myös teofylliini johdokset, joiden tulehdusta lievittävät ominaisuudet tosin ovat vähäiset, voivat tarvittaessa täydentää lievänkin astman lääkettä (27,28).

Hoitavan peruslääkkeen lisäksi astmapotilaalla tulee olla aina saatavilla lyhytvaikutteinen, keuhkoputkia laajentava kohtauslääke β_2 -agonisti (salbutamoli, terbutaliini) oireiden hoitamiseen (Kankaanranta ja Moilanen, s. 1045–8). Sen käyttö heijastaa astman muun hoidon onnistumista; mitä harvemmin kohtauslääkettä tarvitaan, sitä paremmin tauti on hallinnassa.

Pitkävaikutteiset β_2 -agonistit yksin tai steroidiin yhdistettynä eivät kuulu lievän astman lääkitykseen. Ne saattavat aiheuttaa toleranssia jo muutaman viikon käytössä ja siten heikentää tarvittavan avaavan lääkkeen tehoa (29).

YHTEENVETO

Valtaosa astmasta on lievää, eikä tauti oikein hoidettuna rajoita potilaan elämää. Vaihtelevan ja lieväasteisen astman hoidon perusta on tulehdusta lievittävä lääke. Kun oireilun takana olevat muut syyt on suljettu pois ja diagnoosi on varma, tulee hoito käynnistää riittävällä annoksella anti-inflammatorista lääkettä. Inhaloitava steroidi on ensisijainen, mutta jos potilas ei osaa inhaloida tai steroidia ei haluta muusta syystä käyttää, tulevat ensisijaisesti kyseeseen leukotrieeninsalpaajat. Myös kromoneilla saattaa olla sija lievän astman hoidossa, vaikka niiden käyttö onkin huomattavasti vähentynyt. Jos on epävarmuutta diagnoosista ja oireilu jatkuu, on katsoelälykset tehtävä erikoissairaanhoidossa, eikä inhaloitavaa steroidia tule tällöin aloittaa, koska diagnoosin varmistus viivästyy. PEF-seurannan jatkaminen ja lyhyt hoitokoe suun kautta annettavalla kortisonilla on parempi vaihtoehto.

Vaihtelevassa ja lievässä astmassa pitkävaikutteisen β_2 -agonistin lisääminen tai inhalaatiosteroidin ja pitkävaikutteisen β_2 -agonistin kiinteän yhdistelmävälmisteen käyttö ei ole perusteltua, eivätkä ne ole lievän astman tai astman kaltaisen oireilun ensimmäisiä lääkkeitä.

KIRJALLISUUTTA

- Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:599–606.
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:687–704.
- Vignola AM, Chanez P, Campbell AM ym. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:403–9.
- Haahela T, Metso T, Ryttilä P. Indusoiu yskös – avain astmatulehduksen havaitsemiseen ja seurantaan. *Suom Lääkäril* 1999;54:11–20.
- Laitinen A, Karjalainen E-M, Altraja A, Laitinen LA. Histopathologic features of early and progressive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S509–13.
- Hakala R. Mitä on olla astmaa sairastava Suomessa. *Hengitysliton tutkimuksia* 11/2002.
- Ryttilä P, Malmberg P. Astmatulehduksen uudet noninvasiiviset tutkimukset. *Duodecim* 2003;119:1039–47.
- Ryttilä P, Metso T, Heikkinen K, Saarelainen P, Helenius I, Haahela T. Airway inflammation in patients with symptoms suggesting asthma but with normal lung function. *Eur Respir J* 2000;16:824–30.
- GINA Executive Committee. Global strategy for asthma management and treatment (GINA). National Institutes of Health, London, 2002.
- Haahela T, Stenius-Aarniala B. Astmalääkkeet. Hoidon periaatteet. *Kapseli* 31. Lääkelaitos ja Kela 2002.
- Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Astman diagnostiikka ja hoito. Käypä hoito -suositus. *Duodecim* 2000;116:2568–84.
- Tukiainen H, Taivainen H, Majander R, Poussa T, Svahn T, Terho EO. Comparison of high and low dose inhaled steroid, budesonide, as an initial treatment in newly detected asthma. *Resp Med* 2000;94:678–83.

- 13 Currie GP, Fowler SJ, Lipworth BJ. Dose response of inhaled corticosteroids on bronchial hyperresponsiveness: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:176-8.
- 14 Haahtela T, Järvinen M, Kava T ym. Comparison of a beta₂-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92.
- 15 van Grunsven PM, van Schayck CP, Molema J, Akkermans RP, van Weel C. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial responsiveness in patients with "corticosteroid naive" mild asthma: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54:316-22.
- 16 Stenius-Aarniala B. Astman nykyhoito. *Duodecim* 1998;114:903-11.
- 17 Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Ramsdale EH, O'Bryne PM, Hargreave FE. Long-term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3:1122-7.
- 18 Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Ramsdale EH, O'Bryne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:832-6.
- 19 Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM ym. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. *Ann Intern Med* 1993;118:770-8.
- 20 Sovijärvi ARA, Haahtela T, Ekroos ym. Sustained reduction in bronchial hyperresponsiveness with inhaled fluticasone propionate within three days in mild asthma: time course after onset and cessation of treatment. *Thorax* 2003;58:500-4.
- 21 Ng D, Di Salvo F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 22 Laviolette M, Malmström K, Lu S ym. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-8.
- 23 Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J ym; CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevencion de Exacerbaciones Asmaticas) Study Group. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10. Erratum in: *Thorax* 2003;58:370.
- 24 Perng DW, Huang HY, Lee YC, Perng RP. Leukotriene modifier vs inhaled corticosteroid in mild-to-moderate asthma: clinical and anti-inflammatory effects. *Chest* 2004;125:1693-9.
- 25 Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 26 De Jong JW, Teengs JP, Postma DS, van der Mark TW, Koeter GH, de Monchy JG. Nedocromil sodium versus albuterol in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:91-7.
- 27 Sullivan O, Bekir S, Jaffar Z ym. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343:1006-8.
- 28 Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma: demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1907-14.
- 29 Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta₂-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004;140:802-13.

Kirjoittajat

TUULA VASANKARI

LT, keuhkosairauksien erikoislääkäri
Tyks, keuhkosairauksien klinikka

KARI LIIPPO

dosentti, ylilääkäri,
Tyks, keuhkosairauksien klinikka

Astman hoidossa käytettävien lääkkeiden farmakologia

HANNU KANKAANRANTA • EEVA MOILANEN

Astman hoitoon käytetään yleisimmin inhaloitavia glukokortikoideja sekä sympaattiseen hermostoon vaikuttavia lääkkeitä. Pääasiassa täydentäviä valmisteita ovat leukotrieeninsalpaajat ja kromonit. Tässä katsauksessa tarkastellaan näiden lääkeryhmiä vaikutusten ja haittavaikutusten mekanismeja.

INHALOITAVAT GLUKOKORTIKOIDIT

Inhaloitavat glukokortikoidit ovat nykyaikaisen astman hoidon kulmakivi. Ne lievittävät allergista tulehdusta keuhkoputkissa, ja tulehduksen rauhoittuessa myös potilaan oireet vähentyvät tai häviävät kokonaan.

Vaikutusmekanismi ja vaikutukset

Glukokortikoidien ilmeisesti merkittävien tulehdusta lievittävä vaikutus on useiden sytokiiniin ja muiden tulehduksen välittäjäaineiden tuotannon vähentäminen tulehdus- ja kudossoluissa. Ne vähentävät myös tulehdussolujen tarttumista verisuonen seinämään, verisuonten läpäisevyyttä ja siihen liittyvää tulehduksen aikaista turvotusta sekä limantuottoa hengitysteiden limarauhasissa.

β₂-agonistien aiheuttaman reseptoriherkkyyden vähentyminen lievitetty glukokortikoidien vaikutuksesta ja hengitysteiden vaste β₂-agonisteille paranee. Glukokortikoidit säätelevät tulehdusta sitoutumalla spesifisiin glukokortikoidireseptoreihin. Niiden vaikutukset välittyvät pääosin kohdegeenin lisääntyneen tai vähentyneen ilmentymisen kautta (1,2,3). Taulukossa 1 on esitetty inhaloitavien glukokortikoidien vaikutuksia keuhkoissa solutasolla.

Keuhkokudoksessa steroidihoito vähentää tulehdussolujen määrää ja aktiivatiota sekä korjaa epiteelivauriota (4,5). Glukokortikoidit eivät suoraan estä hengitysteiden sileän lihaksen supistumista, mutta tulehdusta

Taulukko 1. Esimerkkejä inhaloitavien glukokortikoidien vaikutuksista keuhkojen tulehdus- ja kudossoluihin.

Mukailtu viitteistä 6 ja 1.

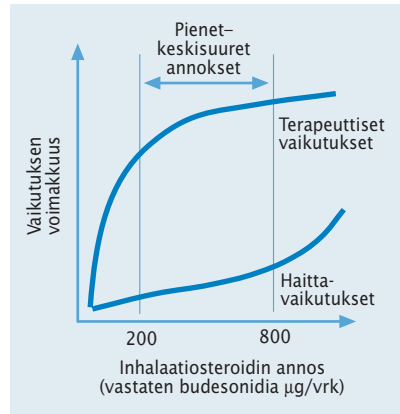
Solutyyppi	Steroidin vaikutus
KUDOSSOLUT	
Epiteeli	
sytokiinit	↓
välittäjäaineet	↓
Endoteeli	
plasmavuoto	↓
adheesio-	
molekyylit	↓
välittäjäaineet	↓
Hengitysteiden sileä lihas	
β ₂ -reseptorit	↑
Limarauhaset	
liman tuotanto	↓
TULEHDUSSOLUT	
Eosinofiili	
solumäärä	↓
välittäjäaineet	↓
T-lymfosyytti	
sytokiinit	↓
Mast-solu	
solumäärä	↓
Makrofagi	
sytokiinit	↓
Dendriittinen solu	
solumäärä	↓

rauhottamalla ne vähentävät keuhkoputkien supistumistaipumusta ja hengenahdistusta, limaisuutta ja yskää. Pitkäaikaisessa käytössä glukokortikoidit vähentävät keuhkoputkien poikkeavaa supistumistaipumusta (6).

Inhaloitavien steroidien vaikutusten annos-vastekäyrä on nykyisin käytetyillä annoksilla melko laakea, ts. annoksen kaksinkertaistamisella ei saavuteta kovin suurta lisähyötyä astmaattisen tulehduksen ja kroonisen astman hoidossa (kuvio 1) (7,8,9,10,11).

Nykyisin käytössä olevien inhaloitavien glukokortikoidien (beklometasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni) systeeminen hyötöosuus suun kautta otettuna on pieni, mutta keuhkoihin inhaloituina ne ovat hyvin aktiivisia glukokortikoideja. Saman vaikutuksen aikaansaamiseksi flutikasonia tarvitaan yleensä vain noin puolet beklometasonin tai budesonidin µg-määräisestä annoksesta. Inhaloitu lääkeaine voi imeytyä sekä keuhkoista että ruoansulatuskanavasta.

Nykyisistä inhalaattoreista (aerosoli tai jauheannostelija) sisäänhengitetystä



Kuvio 1. Inhalatiosteroidien terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten annos-vasteisuus astman hoidossa. Mukailtu viitteestä 11.

annoksesta vain 5–50 % kulkeutuu keuhkoihin. Pääosa jää suuhun ja nieluun, ja osa niellään. Käytännössä voidaan katsoa, että koko keuhkoihin kulkeutunut lääkeannos imeytyy systeemisesti. Nykyisten inhalatiosteroidien kohdalla tämä keuhkoista imeytyvä lääkeannos muodostaa valtaosan systeemisesti imeytyvästä ja siten myös systeemisiä haittavaikutuksia aiheuttavasta lääkeainemäärästä (6).

Haittavaikutukset

Inhaloitavien glukokortikoidien haittavaikutukset ovat yleensä vähäisiä ja estävät harvoin säännöllisen lääkityksen. Tavallisin on suun ja nielun hiivatu-lehdus. Sen ilmaantumisen voi useimmiten estää huuhtelemalla suun ja nielun lääkkeen oton jälkeen ja käyttämällä ns. tilajatkeita inhalaatioaerosolien yhteydessä. Myös äänen käheytyminen on melko yleinen ongelma.

Oman kortisolituotannon vähentymistä voi ilmaantua erityisesti käytetäessä suuria (budesonidi ja beklometasoni > 1 500 µg/vrk ja flutikasoni > 750 µg/vrk) inhalaatiosteroidien annoksia (12). Tällöin myös osteoporoosin riski kasvaa, mutta luustoon kohdistuvien vaikutusten kliininen merkitys on epäselvä (12). Muita mahdollisia, suurten annosten pitkäaikaisessa käytössä ilmaantuvia haittavaikutuksia ovat mm. diabeetikon sokeritasapainon heikentyminen, harmaa- tai viherkaihin kehittyminen, ihon ohentuminen ja mustelmataipumus sekä lapsilla kasvun hidastuminen.

LEUKOTRIEENI-ANTAGONISTIT

Vaikutusmekanismi ja vaikutukset

Kysteinyylileukotrieenit (LTC₄, LTD₄ ja LTE₄) ovat allergisen tulehduksen välittäjäaineita (13,14,15). Niiden vaikutukset hengitysteiden sileään lihaseen välittyvät pääosin kysteinyylileukotrieeni reseptori 1:n (CysLT₁) kautta. Kysteinyylileukotrieenit eivät pelkästään supista hengitysteiden sileää lihasta, vaan ne aiheuttavat myös eosinofiilien kertymistä ja aktivoitumista keuhkokudoksessa (15,16).

Suomessa on käytössä kaksi leukotrieeniantagonistia, montelukasti ja tsafirlukasti. Ne vähentävät kysteinyylileukotrieenien aiheuttamaa keuhkoputkien sileän lihaksen supistumista ja jonkin verran myös astmatulehdusta. Astman oireet ja pahenemisvaiheet vähenevät ja keuhkojen toimintakokeet paranevat, mutta teho ei yleensä ole yhtä hyvä kuin inhaloitavilla glukokortikoideilla. Koska glukokortikoidit eivät merkittävästi vähennä kysteinyylileukotrieenin tuotantoa, glukokortikoidin ja leukotrieenireseptorisalpaajan yhdistäminen on teoreettisesti järkevää. Leukotrieeniantagonistin lisäämisen onkin osoitettu parantavan hoitotasapainoa astmaatikoidilla, jotka oireilevat inhalaatiosteroidin käytöstä huolimatta (11).

Montelukastia ja tsafirlukastia otetaan suun kautta tabletteina. Ne imeytyvät hyvin, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin kolmessa tunnissa. Tsafirlukasti annetaan suositusten mukaan kahtena ja montelukasti yhtenä annoksena vuorokaudessa.

Tsafirlukasti vähentää varfariinin puhdistumaa ja pidentää protrombiiniaikaa mahdollisen CYP2C9-isoentsyymien eston seurauksena. Samanlainen teofylliinin ja erytromysiinin käyttö pienentää tsafirlukastin pitoisuuksia plasmassa 30–40 % (17).

Haittavaikutukset

Montelukasti ja tsafirlukasti ovat yleensä hyvin siedettyjä. Niiden tavallisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky ja nielutulehdus, joita lumevalmisteen käyttäjillä esiintyy lähes yhtä usein.

Sekä montelukastin että tsafirlukastin käytön yhteydessä on raportoitu muutamia tapauksia harvinaista eosinofiilista vaskuliittia, Churg–Straussin syndroomaa. Sitä on ilmaantunut vai-

keaa astmaa sairastaville potilaille, joilta suun kautta annettu kortikosteroidihoito on lopetettu. Kyseessä saattaa kuitenkin olla väärin astmaksi diagnosoitu Churg–Straussin syndrooma, joka kortisonilääkityksen loputtua aktivoitui (17).

KROMONIT

Lievän astman hoidossa voidaan käyttää myös kromoneja (kromoglikaatti ja nedokromiili). Niiden arvellaan vaikuttavan pääosin hillitsemällä tulehdukseen osallistuvien valkosolujen toimintaa ja vähentämällä tulehdusvälikäytännöiden (mm. leukotrieni C₄, histamiini ja useat sytokiinit) vapautumista. Kromonit vaikuttavat astmatulehdukseen vähemmän kuin inhaloitavat glukokortikoidit. Kromonien vaikutuksia, käyttöä ja vaikutusmekanismia on käsitelty tarkemmin muualla (1,18,19).

KEUHKOPUTKIA LAAJENTAVAT LÄÄKEAINEET

Palautuva keuhkoputkien supistus on tyypillistä astmalle, ja siitä seuraa sairauden pääasiallinen oire, hengenahdistus. Keuhkoputkien sileässä lihaksessa on β_2 -reseptoreita, jotka välittävät sileän lihaksen relaksaatiota. Myös antikolinergisiä lääkkeitä voidaan käyttää keuhkoputkia avaavina lääkkeinä, joskaan ne eivät astman hoidossa ole yhtä tehokkaita kuin β_2 -agonistit. Antikolinergejä on käsitelty tarkemmin muualla (1,19).

β_2 -SYMPATOMIMEETIT

Vaikutusmekanismi ja vaikutukset

β_2 -agonistit estävät ja laukaisevat hengitysteiden sileän lihaksen supistusta riippumatta sen aiheuttajasta. Astmassa tämä on erityisen merkittävää, koska sileää lihasta supistavat lukuisat erilaiset tekijät (mm. leukotrieenit, histamiini, asetyylikoliini ja bradykiiniini).

β_2 -reseptoreita on hengityselimissä myös muualla kuin sileässä lihaksessa, esimerkiksi epiteelisoluissa, joissa niiden aktivaatio parantaa värekarvatoimintaa ja auttaa liman poistumista keuhkoista. Toisaalta β_2 -agonistit voivat lisätä liman eritystä submukoosan limarauhasista (20). Koeolosuhteissa näillä lääkkeillä on havaittu joitakin tulehdusta vähentäviä ominaisuuksia (21), mutta niillä voi olla myös ast-

Taulukko 2. Astman hoidossa käytettävien β_2 -agonistien keuhkoputkia avaavan vaikutuksen ominaisuudet.

	Vaikutuksen alku (min)	Aika maksimivaikutuksen saavuttamiseen (min)	Vaikutuksen kesto (tuntia)
LYHYTVAIKUTTEISET			
fenoteroli	1–3	5–15	3–6
salbutamoli	1–3	5–30	3–6
terbutaliini	1–3	5–15	3–6
PITKÄVAIKUTTEISET			
formoteroli	1–3	5–135	12
salmeteroli	10–20	60–240	12

maan liittyvää eosinofiilista tulehdusta voimistavia ominaisuuksia (22). Ainaakaan ne eivät merkittävästi vähennä hengitysteiden poikkeavaa supistumistaipumusta ja kroonisen astman taustalla olevaa pitkäaikaista tulehdusta (20).

β_2 -sympatomimeetit jaetaan lyhytvaikutteisiin ja pitkävaikutteisiin. Lyhytvaikutteisia ovat fenoteroli, salbutamoli ja terbutaliini, ja pitkävaikutteisia formoteroli ja salmeteroli.

Lyhytvaikutteisia aineita käytetään pääosin inhaloiden tarpeen mukaan laajentamaan keuhkoputkia astmakohdauksen yhteydessä. Niiden keuhkoputkia avaava vaikutus ilmaantuu yleensä 1–3 minuutin kuluessa ja kestää 3–6 tuntia (23) (taulukko 2). Kyseisiä lääkkeitä voidaan käyttää astmaoireiden ilmetessä riippumatta siitä, aiheuttavatko niitä epäspesifiset tekijät (kylmä, rasitus, pölyt) tai allergeeni, ja ovatko kyseessä yö- vai päiväaikaiset oireet. Lyhytvaikutteisia sympatomimeettejä voidaan myös käyttää ehkäisemään esim. rasituksen aiheuttamaa keuhkoputkien supistusta inhaloimalla lääkannos ennen rasitusta.

Pitkävaikutteisten sympatomimeettien (formoteroli, salmeteroli) keuhkoputkia avaava vaikutus kestää noin 12 tuntia. Ne eroavat toisistaan vaikutuksen alkamisnopeuden suhteen. Formoteroli alkaa vaikuttaa 1–3 minuutin kuluessa inhalaatiosta, salmeteroli puolestaan noin 10–20 minuutissa, ja täyden salmeterolivaikutuksen ilmaantuminen vie yleensä yli 60 minuuttia (23) (taulukko 2). Tästä syystä salmeteroli ei sovellu astman kohtauslääkkeeksi.

Haittavaikutukset

Sekä lyhyt- että pitkävaikutteisille β_2 -agonisteille kehittyy toistuvan annostelun yhteydessä toleranssi, eli niiden keuhkoputkia avaava vaikutus heik-

nee ja lyhentyä kestoaltaan, etenkin mikäli niitä käytetään pitkään yksinään ja suurina annoksina (20,24). Inhaloitavien steroidien säännöllisen käytön yhteydessä toleranssilla on ilmeisesti vähän kliinistä merkitystä. Toleranssista on myös hyötyä pitkäaikaiseen hoitoon liittyvän kiusallisen vapinan vähentäessä.

Koska β -reseptoreita on myös luustolihaksessa, sydämessä ja verisuonten seinämässä, voivat agonistit aiheuttaa vapinaa, palpitaatiota ja verenpaineen laskua. Nämä haittavaikutukset johtavat hoidon keskeyttämiseen vain harvoin. Inhaloiden annosteluina pahemmat haittavaikutukset, kuten vakavat sydämen rytmihäiriöt, iskemia tai sydäninfarkti ovat harvinaisia, joskin mahdollisia. Suuret annokset agonisteja voivat myös laskea plasman kaliumin pitoisuutta ja heikentää diabeetikon sokeritasapainoa (25).

Akuutin astmakohtauksen hoidossa β -agonistit yleensä kohottavat valtimoveren happiosapainetta ventilaation parantuessa ja sydämen minuuttitilavuuden lisääntyessä. Verisuonten laajetessa saattaa verenkierto joskus suuntautua huonosti ventiloiduille alueille (ventilaatio-perfuusio-epäsuhta), jolloin valtimoveren happiosapaine voi tilapäisesti laskea.

YHDISTELMÄVALMISTEET

Viime vuosina on keskivaikean ja vaikean astman hoitoon saatu kaksi inhaloitavan steroidin ja pitkävaikutteisen β_2 -agonistin yhdistelmävalmistetta (Sereotide, flutikasoni + salmeteroli sekä Symbicort, budesonidi + formoteroli). Steroidin ja pitkävaikutteisen sympatomimeetin inhaloimisen on osoitettu olevan vähintään yhtä tehokasta kuin niiden ottaminen kahdesta erillisestä laitteesta (26,27).

Ensisijaisesti yhdistelmän hyöty tulee esiin steroidihoidon parantuneena

hoitomyöntyvyytenä, koska yhdellä inhalaatiolla tulee otetuksi kaksi lääkeainetta. On viitteitä siitä, että inhaloiminen samasta laitteesta voisi olla jopa tehokkaampaa kuin inhaloiminen eri laitteista, minkä on arveltu pääasiassa johtuvan lääkkeiden hyödyllisestä yhteisvaikutuksesta steroidireseptorin tasolla (26,28,29).

Käytössä yhdistelmävalmisteiden eroja selittää lähinnä niiden pitkävaikutteinen avaava osa. Formoterolia sisältävässä yhdistelmävalmisteessa sitä on 6 µg/inhalaatio, mikä mahdollistaa annostelun säätämisen jopa 1–8 annoksen välillä/vrk (poikkeuksena Symbicort forte, jonka annostelu on 1–2 annosta kahdesti päivässä), kun taas salmeterolia sisältävän jauheinhalaattorin (Seretide Diskus) annostelu on aikuisille 1 annos (kerran–) kahdesti päivässä ja suihkeen (Evohaler) (1–) 2 annosta (kerran–) kahdesti päivässä.

KIRJALLISUUTTA

- Kankaanranta H, Moilanen E. Hengityssairauksien hoidossa käytettävät lääkkeet. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia. Koulum. Tuomisto J (toim.). Kuopio, Kustannusosakeyhtiö Medicina 2001, 477–502.
- Adcock IM. Glucocorticoids: New mechanisms and future agents. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:249–57.
- Leung DYM, Bloom JW. Update on glucocorticoids action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:3–22.
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta₂-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:32–42.
- Laitinen LA, Laitinen A. Modulation of bronchial inflammation: corticosteroids and other therapeutic agents. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:S87–90.
- Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S1–53.
- Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirlcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:1–8.
- Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled beclomethasone at different doses for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled budesonide at different doses for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes PJ. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. *Respir Res* 2004;5:17. <http://respiratory-research.com/home/>
- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941–55.
- Kankaanranta H, Moilanen E, Nieminen MM. Leukotrieenit ja astma. *Suom Lääkäril* 1999;54:4097–104.
- Wertz O. 5-lipoxygenase: cellular biology and molecular pharmacology. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:23–44.
- Boff CD, Balazy M. Drugs that target lipoxygenases and leukotrienes as emerging therapies for asthma and cancer. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:19–33.
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilkkla V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet* 1993;341:989–90.
- Lipworth BJ. Leukotriene receptor antagonists. *Lancet* 1999;343:57–62.
- Corin RE. Nedocromil sodium: a review of the evidence for a dual mechanism of action. *Clin Exp Allergy* 2004;30:461–8.
- Haahtela T, Stenius-Aarniala B. Astmalääkkeet. Hoidon periaatteet. Lääkelaitos ja Kela, Kapseli 2002;31:7–77.
- Barnes PJ. Effect of beta-agonists on airway effector cells. Kirjassa: Beta₂-agonists in asthma treatment. Pauwels R, O'Byrne PM (toim.). New York, Marcel Dekker, Inc. 1997, 35–66.
- Barnes PJ. Effect of beta₂-agonists on inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S10–17.
- Kankaanranta H, Lindsay MA, Gienbycz MA, Zhang X, Moilanen E, Barnes PJ. Delayed eosinophil apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:77–83.
- Derom E, Pauwels R. Bronchodilation. Kirjassa: Beta₂-agonists in asthma treatment. Pauwels R, O'Byrne PM (toim.). New York, Marcel Dekker, Inc. 1997, 161–78.
- Salpeter SR. Meta-analysis: Respiratory tolerance to regular beta₂-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004; 140:802–13.
- Burgess CD, Beasley R, Crane J, Pearce N. Adverse effects of beta₂-agonists. Kirjassa: Pauwels R, O'Byrne PM (toim.). Beta₂-agonists in asthma treatment. New York, Marcel Dekker, Inc. 1997, 257–82.
- Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:29–36.
- Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S, Ekström T. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001;18:262–8.
- Adcock IM, Manekhotsewan K, Usmani O. Molecular interactions between glucocorticoids and long-acting beta₂-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S261–8.
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta₂-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19:182–91.

Kirjoittajat

HANNU KANKAANRANTA
farmakologian dosentti,
keuhkosairauksien ja allergologian
erikoislääkäri
Tays ja Tampereen yliopisto,
lääketieteen laitos,
immunofarmakologian tutkimusryhmä

EEVA MOILANEN
farmakologian professori
Tays ja Tampereen yliopisto,
lääketieteen laitos,
immunofarmakologian tutkimusryhmä

Lääkemaailmassa tapahtuu
Toimittanut: Juhana E. Idänpään-Heikkilä

Lumirakoksibi rajattuun käyttöön?

Novartiksen kehittämä lumirakoksibi (Prexige) on COX-2:n estäjä ja tulehduskipulääke, jonka myyntilupahakemus on ollut pitkään arvioitavana mm. Euroopan lääkelaitoksessa (EMA) ja Yhdysvaltojen FDA:ssa.

Pitkäaikaistutkimuksissa on saatu viitteitä lumirakoksibin mahdollisista kardiovaskulaarisista haittoista samaan tapaan kuin muillakin COX-2:n estäjillä, joiden turvallisuutta sekä EMA että FDA ovat arvioineet. Novartiksen tiedetään nyt harkitsevan lumirakoksibin käytön rajaamista vain potilaille, joilla on ilmennyt vakavia maha-suolikanavan vaivoja esimerkiksi tulehduskipulääkkeiden pitkäaikaiskäytössä.

FDSLsmartBrief 07 February 2005.

Eettiset toimikunnat hukkumassa haittavaikutus-ilmoituksiin

EU:n lääketutkimusdirektiivi, Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus ja monet muut sitovat tai suositusluontoiset dokumentit kehottavat tutkijaa ja toimeksiantajaa ilmoittamaan kliinisissä tutkimuksissa havaitut lääkehaitat mm. eettisille toimikunnille. Muutaman vuoden jatkunut käytäntö on ajanut eettiset toimikunnat ilmoitus-tulvaan, mutta niillä ei ole resursseja analyysihin, ja niiden asian-tuntemus lääkehaitoissa on rajallinen. Tilanne monimutkaistuu, jos haittoja ilmoitetaan useasta maasta nk. monikeskustutkimuksissa. Lisäksi eettisten toimikuntien käytännöt vaihtelevat maasta toiseen. Yhdysvaltojen lääkeviranomaisen (FDA) on kutsunut koolle Washingtoniin kansainvälisen asian-tuntijakokouksen kuluvan vuoden maaliskuussa pohtimaan pulmaan ratkaisuja.
www.fda.gov/Docket.No.2005N-0038.

