

# Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

<b>Pääkirjoitus</b>	3	Lääkehallinto myrskyn silmässä <i>Hannes Wahlroos</i>
	4	Tyypin 2 diabeteksen lääkehoito <i>Jorma Lahtela   Kari T. Kivistö</i>
	11	Yskänlääkkeet, poistuvaa perinnelääkintää? <i>Veijo Saano</i>
<b>Uutta lääkkeitä</b>	14	Vildagliptiini Vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmiste <i>Pirkko Paakkari</i>
<b>Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista</b>	16	Magneettikuvauksen riskit ja vasta-aiheet <i>Virpi Tunninen   Pertti Ryymin   Tomi Kauppinen</i>
<b>Kasvirohdosvalmisteet</b>	20	Miksi kasvirohdosvalmisteita apteekkeihin <i>Sari Koski</i>
<b>Ex tempore</b>	22 23	Lääkehuollon keskushallinto halutaan uudistaa Miten lääkelaitoksen työntekijät ovat ottaneet esityksen vastaan?
<b>Biologiset lääkkeet</b>	24	Voidaanko eläinkokeilla ennustaa biologisten lääkevalmisteiden turvallisuus <i>Tiina Palomäki</i>
<b>Eläinlääkkeistä</b>	26	Eläinten lääkinnän erityispiirteitä <i>Outi Vainio</i>

Lue TABUa myös Lääkelaitoksen verkkosivuilta [www.laakelaitos.fi/julkaisut/TABU](http://www.laakelaitos.fi/julkaisut/TABU) tai etsi vapaa sana -haulla TABUista artikkeleita Terveysportista [http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p\\_db=tab](http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p_db=tab)

 **På svenska** | Översättning Mats Forsskåhl

<b>Ledare</b>	28	Läkemedelsförvaltningen i stormens öga <i>Hannes Wahlroos</i>
	29	Läkemedelsbehandling av typ 2 diabetes <i>Jorma Lahtela   Kari T. Kivistö</i>
	34	Hostmediciner, folkmedicin på tillbakagång? <i>Veijo Saano</i>
<b>Om medicintekniska produkter</b>	36	MRI – risker och kontraindikationer <i>Virpi Tunninen   Pertti Ryymin   Tomi Kauppinen</i>
<b>Läkemedel för djur</b>	38	Särdrag i läkemedelsterapi för djur <i>Outi Vainio</i>

Läs TABU också vid Läkemedelsverkets web-sidor  
<http://www.nam.fi/publikationer/tabu>

 **In English** | Translation Mervi Moisander

<b>Editorial</b>	40	Pharmaceuticals administration in the eye of a storm <i>Hannes Wahlroos</i>
	41	Drug treatment in type 2 diabetes <i>Jorma Lahtela   Kari T. Kivistö</i>
	45	Cough medicines - a disappearing traditional medication? <i>Veijo Saano</i>
	47	Contraindications for magnetic resonance imaging (MRI) and risks involved <i>Virpi Tunninen   Pertti Ryymin   Tomi Kauppinen</i>

Read TABU also on the web  
<http://www.nam.fi/publications/tabu>



Hannes Wahlroos  
Ylijohtaja, professori  
Lääkelaitos

# Lääkehallinto myrskyn silmässä

Sosiaali- ja terveysministeri Liisa Hyssälä linjasi viime elokuussa lääkehallinnon uudelleen organisoimista. Lääkelaitos on tahollaan arvioinut tilannetta. Linjaukset merkitsisivät toteutuessaan lääkevalvontakokonaisuuden purkamista sekä lääkkeiden ja lääkinnällisten laitteiden valvonnan eriyttämistä. Alueellistamisen osalta toiminta vaikeutuisi Lääkelaitoksen arvion mukaan merkittävästi vuosiksi eteenpäin. Riski osaamisen kaikkoamiseen on suuri. Se johtaisi pahimmillaan perustehtävän – lääke- ja laiteturvallisuuden – vaarantumiseen. Jo saavutettu asema EU-vaikuttavuudessa olisi uhattuna.

Myönteistä linjauksissa oli se, että perustettavaksi ehdotetun uuden lääkealan keskuksen tehtäviksi tulisivat mm. lääkehuollon yleinen kehittäminen, lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointi, lääkehoitokäytäntöjen ja prosessien kehittäminen sekä lääke-epidemiologiset tutkimukset ja lääkeinformaatio. Näiden tehtävien osalta ongelmat ja puutteet on tiedostettu jo pitkään. On perusteltua, että niitä ryhdyttäisiin vastedes hoitamaan toimintaympäristössä, jossa muutenkin olisi hyvä lääkealan asiantuntemus.

Sosiaali- ja terveysministeriö asetti syyskuussa laajan projektin valmistelemaan linjausten toteuttamista. Asettamispäätöksessä tavoitteiksi on kirjattu, että *“Lääkehuollon tehtävät organisoidaan uudelleen perustamalla uusi lääkealan keskus, jonne keskitetään lääkealan osaaminen, joka nyt on hajallaan eri laitoksissa”*. Edelleen tavoitteena todetaan, että *“Yhdistämällä pirstaleiset lääkeasiat samaan yksiköön saadaan synergiaetuja sekä luodaan uutta”*. Nämä ovat selkeitä ja oikeita tavoitteita. Lääkelaitos korosti samoja asioita professori Jussi Huttusen ra-

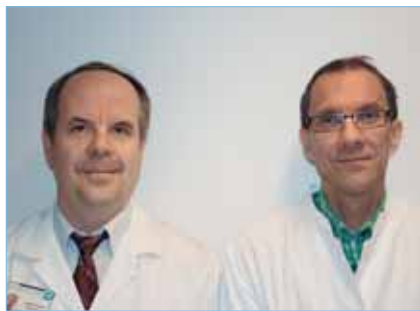
portista kesäkuussa antamassaan lausunnossa.

Tavoitteita voidaan tuskin edistää sillä, että lääkehuollon kokonaisuuteen keskeisesti kuuluvasta vähittäisjakelun valvonnasta ja hallinnosta irrotettaisiin yksittäisiä toiminnan osia toiseen virastoon. Se merkitsisi lääkehallinnon pirstaloitumista ja synergiaetujen menettämistä. Lupa-, tarkastus- ja valvontakokonaisuutta ei tulisi hajottaa. Lääkevalvonnan on katettava koko kaari lääketutkimuksesta tuotannon ja jakelun kautta lääkkeiden käyttöön asti.

Suomi on toiminut edelläkävijänä lääkkeiden ja lääkinnällisten laitteiden valvonnassa yhdistämällä ne Lääkelaitokseen jo vuonna 1995. Nykyisin lähes kaikissa EU-maissa on sama käytäntö. Lääkkeiden ja laitteiden rajapinnat lähenevät tieteellisten läpimurtojen ja teknologioiden kehittyessä. Olisi outoa, jos Suomessa päätettäisiin nyt ottaa taka-askeleita ja irrottaa hyväksi koetusta ja EU:ssakin vallitsevasta valvontayhteistyöstä samassa organisaatiossa.

Uuden lääkealan keskuksen sijoituspaikasta tehdään alueellistamisselvitys, jossa projektin asettamis- päätöksen mukaan sijoitusvaihtoehtoina ovat Kuopio tai Oulu. Vaihtoehtoja tulisi arvioida myös suhteessa nykytilaan. Lääke- ja laitevalvonnan EU-sidonnaisuuteen liittyy päivittäistä matkustamista. Asiakkaat, toimijatahot ja sidosryhmät sijaitsevat suurimmaksi osaksi pääkaupunkiseudulla tai muissa EU-maissa. Valvonta- ja yhteistyöverkosto ja muu infrastruktuuri on viime vuosina viritetty Suomessa tehokkaaksi.

Myös uudesta lääkehallinnosta voidaan rakentaa menestystarina. Lähtökohdiksi sopivat nykyisen lääke- ja laitevalvonnan vahvuudet ja 2010-luvun lääkepolitiikan tarpeet.



Jorma Lahtela  
LKT, dosentti, osastonylilääkäri  
Sisätautien klinikka  
TAYS

Kari T. Kivistö  
LT, professori  
Lääketieteen laitos,  
kliininen farmakologia ja toksikologia  
Tampereen yliopisto

## Tyyppin 2 diabeteksen lääkehoito

*Jo yli puoli miljoonaa suomalaista sairastaa diabetesta ja potilaiden määrä lisääntyy melko nopeasti. Erytisesti tyyppin 2 diabetes yleistyy nopeasti nuorilla aikuisilla (1–3). Ylipaino ja vähäinen liikunta ovat tyyppin 2 diabeteksen yleistymisen merkittävimmät syyt. Useimmilla potilailla sairauden hoito alkaakin ruokavalion ja liikuntatottumusten muuttamisella. Monille potilaille nämä keinot eivät riitä glukoositasapainon normalisoimiseen, vaan tarvitaan lääkehoitoa.*

Tietämyksemme sekä diabeteksen patogeneesistä että myöhäiskomplikaatioiden synnystä on lisääntynyt huomattavasti viime vuosina. Tyyppin 2 diabeteksen kliininen luonnollinen kulku on esitetty kuvassa 1. Merkittäviä tekijöitä ovat insuliiniresistenssin ilmeneminen yleensä vuosia ennen kliinistä diabetesta ja progressiivisesti huononeva haiman beetasolujen kyky erittää insuliinia. Kliinisen diabeteksen ilmaantuminen edellyttää sekä insuliiniresistenssiä että häiriintynyttä insuliinin eritystä. Makrovaskulaarisairauden, kuten sepel- tai aivovaltimotaudin tai perifeerisen valtimotaudin riski on suuri jo diabeteksen esivaiheessa, jolloin lisääntynyt insuliinin eritystä vielä riittää kompensoimaan resistenssin. Diabetespotilailla sepelvaltimotauti onkin yleinen ja sen ennuste on huonompi kuin muilla (4).

Hyvä glukoositasapaino pienentää mikrovaskulaaristen komplikaatioiden (nefropatia, retinopatia ja neuropatia) vaaraa diabeetikoilla. Toisaalta hyperglykemian tehokkaankin hoidon vaikutus aterotromboottisiin sy-

dän- ja verisuonitapahtumiin tyyppin 2 diabeetikoilla on myös uusimpien tutkimusten mukaan odotettua vähäisempi (5, 6). ACCORD-tutkimuksessa verrattiin intensiivistä hyperglykemian hoitoa ( $HbA_{1c}$ -tavoite  $< 6,0\%$ ) standardihoitoon (tavoite  $7,0$ – $7,9\%$ ) tyyppin 2 diabetespotilaille, joista kolmasosalla oli makrovaskulaarisairaus (7). Kokonaiskuolleisuus ja kardiovaskulaarisista syistä johtunut kuolleisuus olivat tilastollisesti merkitsevästi suurempia intensiivisen hoidon ryhmässä, eikä intensiivinen hoito vähentänyt sydän- ja verisuonitapahtumia (intensiivistä hoitoa saaneet potilaat siirrettiin standardihoidon ryhmään 3,5 vuoden seurannan jälkeen).

Komplikaatioiden eston kannalta on tärkeää, että tyyppin 2 diabeetikoilla kiinnitetään huomiota mahdollisen lihavuuden, dyslipidemian ja kohonneen verenpaineen tehokkaaseen hoitoon (5). LDL-kolesterolin hoitotavoite on alle  $2,5$  mmol/l. Jos potilaalla on jo makrovaskulaarisairaus, hoitotavoite on alle  $1,8$  mmol/l (alarajaa ei ole) ja statiinin käyttö rasva-arvoista riippu-

matta on suositeltavaa (8, 9). Verenpaineen hoitotavoite on alle  $130/80$  mmHg ja diabeetikon kohonneen verenpaineen lääkehoitoon tulee aina kuulua joko ACE:n estäjä tai ATR:n salpaaja. Asetyylisalisyylihappoa ( $100$  mg/vrk) suositellaan kaikille tyyppin 2 diabeetikoille, ellei vasta-aiheita ole. STENO 2 -tutkimuksessa tehostettu elintapaohjaus, verenpaineen, lipidien ja glukosipitoisuuden tehokas hallinta sekä rutiinimaisesti käytetty asetyylisalisyylihappo ja ACE:n estäjä tai ATR:n salpaaja vähensivät tyyppin 2 diabeetikoilla sydäninfarkteja, aivohalvauksia, amputaatioita ja revaskularisaatioita alle puoleen verrattuna tavanomaiseen hoitoon (10).

Diabeteksen hoidon tavoitteena on glukoositasapainoa koskevien tavoitteiden ohella parantaa potilaiden vointia ja estää sekä akuutteja komplikaatioita että pitkäaikaiskomplikaatioita (mikro- ja makrovaskulaarisia komplikaatioita). Kliinikko tarvitsee hyvät tiedot diabeteksen patogeneesistä, hoitovaihtoehdoista, innovatiivisen asenteen hoidon valintaan sekä hyvät keinot potilas-

ohjauksen toteuttamiseen ja pitkäkestoiseen seurantaan. Diabeteksen hoidosta on annettu useita näyttöön perustuvia suosituksia, vastikään päivitettyinä kotimainekin (9). Hyperglykemian hoidossa tavoitteena on päästä mahdollisimman lähelle normoglykemiaa. HbA<sub>1c</sub>-arvon tavoite vaihtelee eri suosituksissa tavoitteesta "niin lähelle normaalia kuin mahdollista aiheuttamatta merkittävää hypoglykemiaa" (4–6 %) (11, 12) Käypä hoito -suositusten (9) "alle 6,0–7,0 %" -tasoon. Hoitotavoitteiden saavuttaminen tyypin 2 diabeteksen hoidossa on vaikeaa. Vallen ja Tuomilehdon (13) selvityksen mukaan glukositasapaino huononee sairauden keston ja hoitomuotojen monimutkaistumisen myötä, ja vain pieni osa lääkeshoidossa olevista potilaista saavuttaa hoitotavoitteet. Lääkiden ja monisairaiden potilaiden hoidossa joudutaankin usein tinkimään hoitotavoitteista, ja heidän kohdallaan tulee kiinnittää erityistä huomiota lievienkin hypoglykemioiden välttämiseen. ACCORD-tutkimuksessa hoitoa vaativan hypoglykemian riski oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi intensiivisen hoidon ryhmässä (7).

*Tässä artikkelissa esitellään pääpiirteissään tyypin 2 diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet käytännön lääkärin kannalta. Hyperglykemian hoidon valinnan ja yhdistelmähoitojen käytön sekä hoidon seurannan osalta viittaamme Käypä hoito -suositukseen (9).*

## Lääkehoito

Tyypin 2 diabeteksen hoito alkaa aina elintapakysymysten arvioinnista. Seuraava hoitokeino, monestakin syystä, on tablettihoito. Metformiini on ykköslääkkeen asemassa monien maiden hoitosuosituksissa ja se on Suomessa ensisijainen lääke useimmille potilaille. Kakkoslääkkeen asema ei ole selvä, ja vaihtoehtoja on monia, mukaan lukien insuliinihoito. Sairauden etenemisen vuoksi metformiinilääkitys on riittävä hoito vain rajallisen ajan, ja hoidossa joudutaan yleensä yh-



Kuva 1. Tyypin 2 diabeteksen kulku. Pystyviiva kuvaa diabeteksen diagnoosihetkeä (mukaeltu viitteestä 35).

distelemään eri lääkkeitä. Hoitoon tulee liittää toinen lääke (yleensä tablettilääke) heti, kun on ilmeistä, ettei pelkällä metformiinilla päästä hoitotavoitteeseen. Diabeteksen luonne, potilaan sairaudet ja muu lääkitys sekä kustannukset vaikuttavat hoidon valintaan. Käytettävissä on suuri valikoima diabeteslääkkeitä (14, 15). Markkinoille on hiljattain tullut ns. inkretiinilääkkeitä (16), joihin kohdistuu suuria odotuksia.

## Biguanidit

Metformiini on ryhmän ainoa lääke, kun fenformiini poistettiin markkinoilta 1970-luvun puolivälissä maitohapposidoositausten vuoksi. Suomessa metformiini on kaupan tavallisena tablettina ja lääkettä hitaasti vapautavana depotvalmisteena. Metformiini pienentää tehokkaasti plasman glukosipitoisuutta, mutta sen vaikutusmekanismit ovat edelleen osaksi tuntemattomia. Tärkein vaikutus on maksan glukosin tuotannon vähentäminen glukoneogeneesiä estämällä, mutta se myös parantaa insuliiniherkyyttä lihaksissa mahdollisesti pienentyneiden rasvahappopitoisuuksien kautta (14, 15). Metformiinin vaikutus HbA<sub>1c</sub>-arvoon lumeseen verrattuna on samaa

luokkaa kuin muillakin oraalilla lääkkeillä. Metformiinilla on edullisia vaikutuksia lipideihin ja se esimerkiksi pienentää plasman triglyseridipitoisuuksia vaikuttamalla maksan VLDL-tuotantoon (17). Sillä saattaa olla edullisia vaikutuksia myös trombogeneesiin.

Metformiinihoito tulisi aloittaa heti, kun tyypin 2 diabetes on diagnosoitu. UKPDS-tutkimuksessa ylipainoisilla tyypin 2 diabetespotilailla metformiini vähensi diabetekseen ja muihin syihin liittyntä kuolleisuutta ja diabetekseen liittyntä sairastuvuutta (18). Se sopii myös normaalipainoisille potilaille. Metformiini on myös halpa lääke ja sillä on pieni yhteisvaikutusriski. Metformiini ei metaboloitu elimistössä ja sen eliminaatio tapahtuu munuaisten kautta.

Vaikutusmekanisminsa vuoksi metformiini ei aiheuta hypoglykemiaa. Munuaisten vajaatoiminnassa sen kertyminen elimistöön voi altistaa maitohapposidoosille. Sen vaara on olematon, kun käytön vasta-aiheet on otettu huomioon (19, 20). Metformiini ei yleensä aiheuta painonnousua ja voi jopa pienentää painoa joillakin potilailla. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ruokahaluttomuus, vatsakivut, ilmavaivat ja ripuli. Niitä

ilmenee noin kolmasosalla käyttäjistä. Metformiinin ottaminen aterioiden yhteydessä sekä hoidon aloittaminen 500 mg:n vuorokausiannoksella ja annostuksen hidas suurentaminen (500 mg:lla viikossa) vähentävät ruuansulatuskanavan haittoja.

Metformiinia ei pidä käyttää munuaisten vajaatoiminnan, vaikean maksasairauden, alkoholismin tai kudoshypoksiaan johtavan sairauden, kuten esimerkiksi merkittävän sydämen vajaatoiminnan (ejektiofraktio alle 20 %), vaikean keuhkosairauden tai sepsiksen yhteydessä. Merkittävän munuaisten vajaatoiminnan rajana voidaan pitää plasman kreatiniiniarvoa > 150 µmol/l tai glomerulussuodosnopeuden (GFR) arvoa alle 60 ml/min. Jos henkilö on yli 70-vuotias tai hänen lihassmassansa on pieni, on suositeltavaa laskea GFR-arvo

esimerkiksi Cockcroft-Gaultin kaavan avulla ([www.terveysportti.fi/ltk](http://www.terveysportti.fi/ltk), *Laskurit*). Suonensisäisen jodipitoisen röntgenvarjoaineen käyttöön voi liittyä ohimenevä akuutti munuaisten vajaatoiminta. Siksi metformiinin käyttö tulee keskeyttää varjoainetutkimuksesta alkaen ja lääkitystaukoa tulee jatkaa tutkimuksen jälkeen niin kauan, että kreatiniiniarvo on normalisoitunut (pari vuorokautta riittää yleensä) (21). Metformiinihoito tulee keskeyttää 2–3 päivää ennen yleisanestesiassa tehtävää leikkausta.

Metformiini voidaan yhdistää insuliiniherkisteseen, insuliinin eritystä lisäävään lääkkeeseen, insuliinihoitoon ja inkretiinilääkkeeseen. Hoitoon tulee lisätä toinen lääke, jos metformiinilla (2–3 g/vrk) ei päästä hoitotavoitteeseen muutaman kuukauden kuluessa.

## Insuliinin eritystä lisäävät lääkkeet

*Sulfonyyliureat* olivat ensimmäinen diabeteksen hoitoon tarkoitettu oraalilääkeryhmä. Ne tulivat markkinoille 1950-luvulla. Sulfonyyliureoiden vaikutus kohdistuu haiman beetasoluihin ja ne pienentävät plasman glukoosipitoisuutta lisäämällä insuliinin eritystä. Insuliinin vapautuminen on vain osaksi glukoositasosta riippuvaista ja sulfonyyliureat vaikuttavat myös matalan plasman glukoosin yhteydessä aiheuttaen hypoglykemiaa. Sulfonyyliureoiden etuja ovat pitkä käyttökokemus, yksinkertainen annostus ja halpa hinta. Sulfonyyliureoista ovat Suomessa käytössä glibenklamidi, glipitsidi ja glimepiridi, joista viimeainittua käytetään edelleen laajalti. Glipitsidin ja glibenklamidin käyttö

Typin 2 diabeteksen hoidossa käytettävien lääkkeiden ominaisuuksia (kaupan 9/2008)

Ryhmä	Tavanomainen päiväannos	Annosta päivässä	Teho (HbA <sub>1c</sub> )*	Vaikutus painoon	Vaikutus lipideihin	Tavallisin haittavaikutus
• "Insulintrooppiset"				Nousee	Neutraali	Hypoglykemia
Glibenklamidi	3,5–10,5 mg	1–2				
Glimepiridi	1–4 mg	1				
Glipitsidi	5–20 mg	1–3				
Repaglinidi	0,5–4 mg/ateria					
Nateglinidi	60–120 mg/ateria					
• Metformiini	500–3000 mg	2		Neutraali	↓TG ↓LDL ↑HDL	Vatsavaivat
• Tiatsolidinedionit				Nousee		Nesteretentio, painonnousu
Pioglitatsoni	15–45 mg	1			↓TG ↑LDL ↑↑HDL	
Rosiglitatsoni	4–8 mg	1			↓TG ↑↑LDL ↑HDL	
• GLP-1-mimeetti						
Eksenatidi	10–20 mikrog	2		Laskee	↓TG	Vatsavaivat
• DPP-4-estäjät						
Sitagliptiini	100 mg	1		Neutraali	Neutraali	–
Vildagliptiini	100 mg	2		Neutraali	Neutraali	– (Päänsärky, huimaus)

\* Keskimääräinen, lumelääkekorjattu pieneminen HbA<sub>1c</sub>-arvossa on kaikilla taulukon lääkkeillä 0,5–1 prosenttiyksikön luokkaa sekä monoterapiassa että yhdistelmähoitossa. HbA<sub>1c</sub>:n muutos on riippuvainen lähtötasosta.

on nykyään vähäistä (22). Sulfonyyliureoiden kesken voi olla pieniä eroja tehossa, mutta yleisesti ottaen ne vastaavat teholtaan metformiinia. Pitkävaikutteinen ja aktiivisia metaboliitteja omaava glibenklamidi aiheuttaa muita sulfonyyliureoita useammin hypoglykemiaa (23), eikä sitä enää suositellakaan käytettäväksi, ainakaan iäkkäille potilaille. Glipit-sidi on sulfonyyliureoista lyhytvaikutteisoin.

Sulfonyyliureoilla ei ole suotuisia vaikutuksia ateroskleroosin riskitekijöihin, kuten lipideihin tai veren hyytymisominaisuuksiin, eikä niiden ole voitu osoittaa parantavan diabetekseen liittyvän makrovaskulaarisairauden ennustetta. Sulfonyyliureoiden tavallisin haittavaikutus on hypoglykemia. Sulfonamidien, tiatsidi- ja loop-diureettien sekä sulfonyyliureoiden kesken ristiallergia on mahdollinen, mutta käytännössä se on harvinainen.

Sulfonyyliureoita ei suositella käytettäväksi yksinään ensisijaislääkkeenä ilman erityistä syytä. Sulfonyyliurea, käytännössä yleensä glimepiridi, voidaan yhdistää metformiiniin, insuliiniherkisteeseen ja insuliinihoitoon (mutta ei glinidiin). Glimepiridin aloitusannos on pieni, 1 mg, ja annosta suurennetaan vähitellen vasteen mukaan jopa useiden milligrammojen vuorokausiannokseen. Glimepiridi otetaan yleensä kerran päivässä, aamulla.

Sulfonyyliureoiden tapaan ensivaiheen insuliinin eritystä haimasta lisäävät *meqlitinidit* (*ns. glinidit*) eli ateriatabletit repaglinidi ja nateglinidi tulivat markkinoille kymmenisen vuotta sitten. Niiden vaikutus insuliinin eritykseen on glukoosipitoisuudesta riippuvainen ja huomattavasti nopeampi ja lyhytkestoisempi kuin sulfonyyliureoilla, mikä vastaa paremmin fysiologista aterianjälkeistä insuliinin erityksen ensimmäistä vaihetta. Tästä on etuna muun muassa nopeampi maksan glukoosintuotannon hillintä ja toisen vaiheen insuliinin erityksen (synteesin) lisääntyminen. Glinidit

sopivatkin hyvin diabeetikolle, jolla aterianjälkeiset glukoosiarvot ovat suurentuneet. Hypoglykemian riski on pienempi ja painonnousu vähäisempää kuin sulfonyyliureahoidossa.

Glinidi otetaan juuri ennen aterioita. Annostus aterian arvioidun hiilihydraattimäärän mukaan on suositeltavaa. Glinidien asema diabeteksen hoidossa ei ole vakiintunut. Ne sopivat yhdistettäväksi metformiiniin, insuliiniherkisteeseen ja insuliinihoitoon.

### Tiatsolidiinidionit eli glitatonit (insuliiniherkisteet)

Glitatonit ovat olleet kliinisessä käytössä yli 10 vuotta (24). Ensimmäisenä käyttöön vuonna 1997 tullut troglitasoni poistettiin markkinoilta maksaan kohdistuneiden haittojen vuoksi kolme vuotta myöhemmin. Tällä hetkellä käytössä ovat pioglitat-



soni ja rosiglitasoni, jotka sitoutuvat solujen PPAR-gamma-tumareseptoreihin. Glitatonien pääasiallinen vaikutuskohde antihyperglykeemisen tehon kannalta ovat rasvakudoksen adiposyytit, joissa ne vaikuttavat rasvahappojen metaboliaa säätelevien geenien transkriptioon siten, että vapaiden rasvahappojen pitoisuus pienenee (14). Tästä seuraa insuliiniherkkyyden paraneminen lihaksissa ja muissakin kudoksissa. Glitatonit pienentävät huomattavasti maksan rasvapitoisuutta. Juurisen ym. (25) tutkimuksessa rosiglitasoni paransi glukoosita-

sapainoa ja vähensi insuliinin tarvetta tyyppin 2 diabeetikoilla, joilla oli rasvamaksasta johtuva suuri insuliinintarve.

Glitatonit saattavat parantaa haiman beetasolujen toimintaa beetasoluille haitallisten vapaiden rasvahappojen pitoisuuden pienentymisen kautta (26). Tämä on mielenkiintoinen havainto ajatellen, että tyyppin 2 diabetekselle on ominaista haiman beetasolujen toiminnan progressiivinen heikkeneminen. Pioglitasonin ja rosiglitasonin antihyperglykeeminen teho on samaa luokkaa kuin muillakin oraalilla diabeteslääkkeillä.

Glitatonilla on monia teo-riassa suotuisia vaikutuksia sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin, ja niiden odotettiin pienentävän sydän- ja verisuonitautien vaaraa tyyppin 2 diabeetikoilla. PROactive-tutkimuksessa selvitettiin prospektiivisesti pioglitasonin tehoa sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisyssä lumeseen verrattuna tyyppin 2 diabeetikoilla, jotka sairastivat makrovaskulaaritauteja (27). Päävaste- muuttujassa (kaikki sydän- ja verisuonitapahtumat + valtimotoinenpitemet) ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa pioglitasonin ja lumeen välillä, mutta tulokset toissijaisissa päätetapahtumissa viittaavat siihen, että pioglitasoni voisi vähentää sydän- ja verisuonitapahtumia. Toisaalta pioglitasoni lisäsi riskiä joutua sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi.

Glitatonien käytön suurimmat ongelmat liittyvätkin nestere- tentioon ja osaksi siihen liittyvään painonnousuun (muutaman kg:n verran) ja sydämen vajaatoimintaan. Nesteretentiota pahentaa samanaikainen insuliinihoito. Rosiglitasonin on epäilty suurentavan sydäninfarktin riskiä (28, 29), mutta asia on vielä lopullisesti ratkaisematta. Sen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai sydänlihasiskemian oireita. Glitatonit saattavat suurentaa luunmurtumariskiä naisilla ja aiheuttaa makulan turvotusta (näöntarkkuus



voi huonontua). Niiden käytön vasta-aiheita ovat sydämen vajaatoiminta ja maksan sairaudet.

Glitatsonia voidaan ottaa kerran päivässä, riippumatta aterioidista. Antihyperglykeeminen teho tulee esille hitaasti, useiden kuukausien kuluessa. Ennen hoidon aloittamista kannattaa tutkia potilaan maksa-arvot. Jos ALAT-arvo on 2–3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi, glitatsonin käyttö tulee jättää erikoislääkärille. On suositeltavaa aloittaa hoito varovasti, pienillä annoksilla iäkkäille sekä potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle altistavia tekijöitä, kuten sydänsairaus, vasemman kamion hypertrofia tai munuaisten vajaatoimintaa.

ADOPT-tutkimuksessa (30) satunnaistettiin noin 4 000 ruokavaliolla hoidettua tyypin 2 diabeetikkoa, joiden diabetes oli kestänyt alle 3 vuotta, rosiglitatsoniryhmään (annostus enintään 8 mg/vrk), metformiiniiniryhmään (2 g/vrk) tai glibenklamidiryhmään (15 mg/vrk). Monoterapia osoittautui 5 vuoden seurannan kohdalla riittämättömäksi 15 %:lla rosiglitatsonilla hoidetuista, 21 %:lla metformiinilla hoidetuista ja 34 %:lla glibenklamidilla hoidetuista potilaista. Yhdistelmähoitoon joutumisen riski oli siten 32 % pienempi rosiglitatsonilla hoidetuilla metformiiniiniryhmään verrattuna ( $p < 0,001$ ).

Jos metformiini ei sovi, glitatsonia voidaan käyttää monoterapiana. Glitatsoni voidaan yhdistää metformiiniin, sulfonyyliureaan, inkretiinilääkkeeseen ja insuliinihoitoon. Potilas on hyvä punnita ennen hoidon aloitusta.

### Inkretiinilääkkeet

Heti insuliinimäärityksen keksimisen jälkeen huomattiin, että oraalinen glukoosi suurensi veren insuliinipitoisuutta paljon enemmän kuin laskimonsisäinen, vaikka plasman glukoosipitoisuus oli samanlainen. Arveltiin, että suolistossa on insuliinin eritystä lisäävä tekijä, joka nimettiin inkretiiniksi. Ruoansulatuskanavan

hormonit GIP (*gastric inhibitory polypeptide*) ja GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) osoittautuivat merkittävimmiksi inkretiineiksi. Niistä GLP-1:n havaittiin kiihdyttävän haiman beetasolujen insuliinin eritystä plasman glukoosipitoisuuden noustessa aterian yhteydessä sekä vähentävän glukagonin eritystä haiman alfaso-



luista, jolloin maksan glukoosin tuotanto (ja glukoosin vapautuminen maksasta verenkiertoon) vähenee. Tyypin 2 diabeetikoilla inkretiinivaikutus on heikentynyt. GLP-1 hydrolysoituu nopeasti dipeptidyylipeptidaasi-4:n (DPP-4) vaikutuksesta, eikä luonnollinen GLP-1 sovellu diabeteksen hoitoon. Lääkkeellinen GLP-1-vaikutus hyperglykemian hoitoa varten on saatu aikaan muuttamalla GLP-1 molekyyliä DPP-4-entsyymiä paremmin kestävään muotoon (synteettiset GLP-1-mimeetit eli -agonistit) tai estämällä DPP-4-entsyymien toimintaa (DPP-4:n estäjät), jolloin luonnollisen GLP-1:n hajoaminen hidastuu. Inkretiinilääkkeet normalisoivat plasman glukoosia sekä paaston että aterian yhteydessä.

Ensimmäinen markkinoille tullut inkretiinilääke on ihon alle injektoitava eksenatidi (GLP-1-mimeetti). Toiselle injektoitavalle GLP-1-mimeetille (liraglutidi; annostus kerran vuorokaudessa) ha-

etaan parhaillaan myyntilupaa.

Eksenatidi vähentää ruokahuilua ja vaikuttaa edullisesti painoon. HbA<sub>1c</sub>-arvo pienenee saman verran kuin oraalilla lääkkeillä. Sen käyttöön ei liity hypoglykemiaa, mutta sitä voi ilmetä samanaikaisen sulfonyyliureahoidon aikana, jolloin oraalisen lääkkeen annostusta pienennetään. Suoliston motoriikan hidastumisesta voi seurata pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja vatsan turvotusta. Näiden haittojen vähentämiseksi hoito aloitetaan pienellä annoksella. Eksenatidin käytön yhteydessä on kuvattu haimatulehduksia.

Eksenatidia injektoidaan kahdesti vuorokaudessa, tunnin sisällä ennen ateriaa. Kliinisten tutkimusten perusteella eksenatidi on vaihtoehto insuliinihoidolle tyypin 2 diabeteksessa. Eksenatidi ja glargininsuliini olivat yhtä tehokkaita lisälääkkeinä hyperglykemian hoidossa sellaisilla tyypin 2 diabetespotilailla, joilla ei saavutettu hyvää hoitotasapainoa (HbA<sub>1c</sub> 7,0–10,0 %) metformiiniin ja sulfonyyliurean yhdistelmällä (31).

Ensimmäinen DPP-4-estäjä, sitagliptiini, tuli Euroopassa markkinoille v. 2007. Se on teholtaan muiden tablettilääkkeiden veroinen. Sillä ei ole hypoglykemistä vaikutusta ja painon suhteen se on neutraali. Se voi eksenatidin tapaan aiheuttaa hypoglykemiaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti sulfonyyliurean kanssa. Merkittäviä haittavaikutuksia ei ole tähän mennessä havaittu. Ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja sitagliptiinilla on vähemmän kuin GLP-1-mimeeteillä.

Sitagliptiini otetaan suun kautta kerran päivässä. Myös oraalinen vildagliptiini on saanut hiljattain myyntiluvan, ja muitakin DPP-4-estäjiä on kehitteillä. Vildagliptiini on vaikutuksiltaan ja teholtaan sitagliptiinin veroinen. Vildagliptiinin on kuvattu aiheuttaneen maksan toiminnan häiriöitä, joten ennen hoidon aloittamista on tutkittava potilaan maksa-arvot. Maksan toimintaa tulee seurata kolmen kuu-

kauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä ajoittain sen jälkeen. Jos potilaan ASAT- tai ALAT-arvo suurenee kolminkertaiseksi tai enemmän viitealueen ylärajaan nähden, vildagliptiinihoidon lopettamista suositellaan.

DPP-4-estäjää voidaan käyttää yksinään tai se voidaan yhdistää metformiiniin, sulfonyyliureaan tai insuliiniherkisteseen.

### **Käyttö erityisryhmillä ja lääkeyhteisvaikutukset**

Metformiinia ja glibenklamidia lukuun ottamatta kaikkia tässä käsiteltyjä lääkkeitä voi käyttää lievässä ja monia myös keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Annostuksesta munuaisten ja maksan vajaatoiminnassa sekä muiden erityisryhmien potilailla viitataan valmisteyhteenvetoihin.

Metformiinia, sitagliptiinia ja vildagliptiinia lukuun ottamatta kaikki oraaliset diabeteslääkkeet metaboloituvat merkittävässä määrin maksassa sytokromi-P450-entsyymien välityksellä (32). Sulfonyyliureat ja nateglinidi metaboloituvat pääasiassa CYP2C9-entsyymillä avulla ja CYP2C9:n estäjät, kuten flukonatsoli, vorikonatsoli, mikonatsolisuugeeli ja metronidatsoli voivat suurentaa niiden pitoisuuksia plasmassa ja tehoa. Yhteisvaikutuksen voimakkuus riippuu CYP2C9-estäjän annoksesta. Tällä yhteisvaikutuksella ei ole käytännön merkitystä, jos kyseessä on kerta-annoshoito flukonatsolilla tai emättimeen annosteltava mikonatsoli.

Repaglinidi, rosiglitatsoni ja pioglitatsoni metaboloituvat pääasiassa CYP2C8-entsyymillä välityksellä. Gemfibrotsiili, joka on voimakas CYP2C8:n estäjä, suurensi koehenkilöillä repaglinidin pitoisuuden plasmassa noin 10-kertaiseksi ja kaksinkertaisti rosiglitatsonin ja kolminkertaisti pioglitatsonin pitoisuuden plasmassa (33). Repaglinidin ja gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Glitatsonin haittavaikutusten riski saattaa kasvaa yhteiskäytössä gemfibrot-

siilin kanssa, ja glitatsonin annostuksen pienentäminen on suositeltavaa.

CYP-entsyymien induktori rifampisiini pienensi CYP-entsyymien välityksellä metaboloituvien diabeteslääkkeiden pitoisuutta plasmassa koehenkilöillä 30–80 % (32). Rifampisiini ja muut voimakkaat CYP-induktorit, kuten karbamatsopiini, voivat joissakin tapauksissa heikentää diabeteslääkityksen tehoa, ja annostuksen suurentaminen voi olla tarpeen.

ACE:n estäjien samanaikaiseen käyttöön tablettilääkkeiden tai insuliinin kanssa liittyy suurentunut hypoglykemian riski erityisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana (32). Syynä saattaa olla insuliiniherkkyyden parantuminen.

Metformiiniin, eksenatidin, sitagliptiiniin ja vildagliptiiniin riski yhteisvaikutuksille on vähäinen. Diabeteslääkkeillä on harvoin vaikutuksia muiden lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa. Yhteisvaikutuksen mahdollisuus kannattaa pitää mielessä, jos lääkitys ei tehoa tai ilmenee yllättäviä hypoglykemioita tai muita haittoja.

### **Insuliini ja tyypin 2 diabetes**

Tyypin 2 diabeteksessa on insuliiniresistenssin ohella merkittävä haiman beetasolujen toimintahäiriö, joka on etenevä. Insuliinihoitoon ohjaavana tilanteena on pidettävä riittämätöntä glukoositasapainoa, kun ruokavaliota ja liikuntatottumuksia on korjattu ja tablettilääkitys on käytössä.

Yleensä tämä tarkoittaa HbA<sub>1c</sub>-arvoa > 7,0 % (9, 15). Tyypin 2 diabeteksessa insuliinin erityksen ensimmäinen eli suurentuneeseen veren glukoosipitoisuuteen liittyvä akuutti vaihe on eniten häiriintynyt. Monipistoshoidon (perusinsuliini + bolukset ennen aterioita) olisikin fysiologisin hoitomuoto myös tyypin 2 diabeteksessa. Insuliinihoidon toteuttamisesta tyypin 2 diabeteksessa vallitsee kuitenkin monenlaisia käsityksiä. Yleensä hoidon aloitusta siirretään sekä potilaan toiveen että lääkärin epävarmuuden vuoksi.

Toisaalta insuliinihoidossa olevat tyypin 2 diabeetikot ovat melko huonossa glukoositasapainossa (13). Suomessa yleisin tapa hoidon yksinkertaisuuden ja helpon toteutuksen vuoksi on aloittaa insuliinihoito iltaisin liitettyinä metformiiniin.

Minkään pitkävaikutteisen insuliinin (NPH, pitkävaikutteiset insuliinianalogit glargininsuliini ja detemirinsuliini) kohdalla ei ole voitu osoittaa selvää paremmuutta saavutetun glukoositasapainon suhteen. Pieniä eroja voi syntyä yöllisen hypoglykemian (vähemmän analogi-insuliineilla) ja painonnousun (vähemmän detemirinsuliinilla) suhteen (9, 34). Tällä hetkellä näyttää siltä, että uudemmat analogi-insuliinit, sekä lyhyt- että pitkävaikutteiset, ovat ominaisuuksiltaan tavallisia (ihmis-)insuliineja parempia ja tulevat ainakin osittain syrjäyttämään niiden käytön.

Insuliiniannoksen titraus ohjataan potilaan tehtäväksi päivittäisten plasman glukoosin mitausten perusteella. Jos glukoosin paastoarvo on perusinsuliinihoidolla hyvä mutta ongelmana ovat aterianjälkeiset suuret pitoisuudet, hoitoon yhdistetään ateriainsuliini (tai glinidi). Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää sekoiteinsuliinia aterioiden yhteydessä, jolla voidaan kattaa sekä perus- että ateriainsuliinin tarvetta. Tablettihoidoista metformiini jatkuu yli-painoisilla, mutta muut lääkkeet yleensä lopetetaan insuliinihoidon aloituksen yhteydessä, yksilöllistä harkintaa noudattaen.

### **Kirjallisuus**

1. Peltonen M, Korpi-Hyövälti E, Oksa H ym. Lihavuuden, diabeteksen ja muiden glukoosiaineenvaihdunnan häiriöiden esiintyvyys suomalaisessa aikuisväestössä. *Suom Lääkäril* 2006;61:163–8.
2. Lammi N, Taskinen O, Moltchanova E ym. A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996. *Diabetologia* 2007;50:1393–400.

3. Reunanen A, Virta L, Klaukka T. Tyypin 2 diabeetikkoja on jo yli puoli miljoonaa. *Suom Lääkäril* 2008;63:1952–5.
4. Syväne M. Aikuistyyppin diabetespotilaan sepelvaltimotaudin hoito. *Duodecim* 1999;115:1167–73.
5. Syväne M. Mitä tyypin 2 diabeteksessa kannattaa hoitaa ja miksi? *Duodecim* 2007;123:1465–71.
6. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630–3.
7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP ym. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
8. Tikkanen MJ. Statiinia kaikille tyypin 2 diabeetikoille? *Duodecim* 2007;123:1433–4.
9. Diabeteksen Käypä hoito -suositus. <http://www.kaypahoito.fi>.
10. Gaede P, Vedel P, Larsen N ym. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
11. Heine RJ, Diamant M, Mbanya JC, Nathan DM. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: the end of recurrent failure? *BMJ* 2006;333:1200–4.
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB ym. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963–72.
13. Valle T, Tuomilehto J. Diabeteksen hoitotasapaino Suomessa vuosina 2000–2001. *Diabetes ja lääkäri* 4/2004.
14. Cefalu WT. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:636–49.
15. Eriksson J. Miten valitsen diabeteslääkkeen? *Duodecim* 2007;123:1475–84.
16. Rönnemaa T. Mitä uutta inkretiini-lääkkeet tuovat diabeteksen hoitoon? *Suom Lääkäril* 2008;63:731.
17. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G ym. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550–4.
18. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–65.
19. Varpula M, Korhonen A-M, Skrifvars M ym. Käypä hoito ei käy kaikille – metformiini ja maitohappoasidoosi. *Duodecim* 2008;124:1128–32.
20. Järveläinen H, Rönnemaa T. Metformiini ja maitohappoasidoosi – totta vai tarua? *Duodecim* 2008;124:1071–3.
21. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003;326:4–5.
22. Voipio T, Paakkari P. Diabeteslääkkeiden kulutus 2000-luvulla. *TABU* 2/2008:22–24.
23. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC ym. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389–94.
24. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106–18.
25. Juurinen L, Kotronen A, Graner M, Yki-Järvinen H. Rosiglitazone reduces liver fat and insulin requirements and improves hepatic insulin sensitivity and glycemic control in patients with type 2 diabetes requiring high insulin doses. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:118–24.
26. Bell DS, Ovale F. Tissue triglyceride levels in type 2 diabetes and the role of thiazolidinediones in reversing the effects of tissue hypertriglyceridemia: review of the evidence in animals and humans. *Endocr Pract* 2001;7:135–8.
27. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ ym. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–89.
28. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457–71.
29. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189–95.
30. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, ym; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–43.
31. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D ym; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559–69.
32. Jaakkola T, Backman J, Niemi M, Neuvonen PJ. Aikuistyyppin diabeteksen lääkehoitoon liittyvät haitalliset yhteisvaikutukset. *Suom Lääkäril* 2004;59:4237–42.
33. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565–81.
34. Järveläinen H, Lahtela J. Insuliinihoito tänään. Vaihtoehtoina tulevaisuudessa myös inhaloitavat insuliinit. *Suom Lääkäril* 2007;62:3869–76.
35. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care* 1999;26:771–89.



Veijo Saano  
Ylilääkäri  
Myyntilupaosasto  
Lääkelaitos

## Yskänlääkkeet, poistuvaa perinNelääkintää?

Yskä on yleinen vaiva ja pitkittynyt yskä on yksi tavallisimpia syitä hakeutua lääkärin vastaanotolle (1). Helpotusta yskään on tavoiteltu kautta aikojen: esimerkiksi leskenlehteä (*Tussilago farfara*) on käytetty jo ainakin 2 500 vuotta sitten kiinalaisessa lääkinnässä. Myös länsimaiden kansanomaisessa lääkinnässä leskenlehdellä on yritetty lievittää yskää nielemällä tai polttamalla kasvin lehtiä (2).

Yskänlääkkeet jaetaan kahteen ryhmään, antitussiiveihin eli yskänrefleksiä lamaaviin (ATC-luokka R05D) ja ekspektorantteihin (R05C) eli mukolyytteihin, jotka helpottavat liman poistumista hengitysteistä, ehkä lisäävät liman eritystäkin. Jako tuntuu luontevalta, sillä yskä voi olla kuivaa ärsytysyskää tai hengitysteissä voi olla sitkeää, paksua limaa, joka aiheuttaa yskimistä.

Takavuosina oli yskänlääkkeistä eniten tarjolla antitussiivien ja ekspektoranttien yhdistelmiä (R05F). Lääketieteellisesti tuollainen yhdistelmä ei ole järkevä, sillä lääkeaineiden yhteisvaikutus – ainakin teoriassa – johtaa liman kertymiseen hengitysteihin. Yhdistelmien olemassaolo kertoo kansanomaisesta ajattelusta, jonka mukaan paras lääke vaikuttaa mahdollisimman monella tavalla, suorastaan kokonaisvaltaisesti.

Yskänlääkkeiden käytössä näkyy paljon merkkejä kansanomaisista käsityksistä ja lääkintäperin-

teiden vaikutuksista. Yksi näistä merkeistä on se, että yskänlääkkeiden käytössä on ollut suuria eroja Pohjoismaiden välillä. Suomessa on käytetty paljon antitussiiveja sekä antitussiivien ja ekspektoranttien yhdistelmiä, mutta ruotsalaiset ovat suosineet ekspektorantteja esimerkiksi vuonna 1993, ja islantilaiset ja norjalaiset eivät ole tarvinneet kumpikaan kovin paljon (3), (kuva 1).

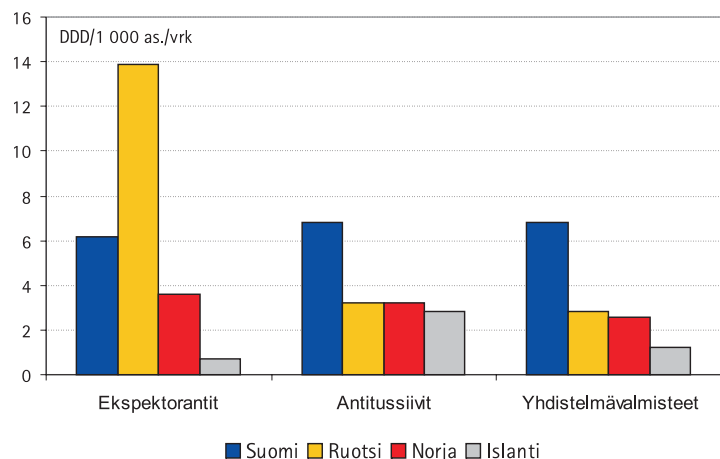
Kolmekymmentä vuotta sitten Suomessa oli myynnissä noin 70 yskänlääkevalmistetta (4). Nyt niitä on alle 30. Erityisesti antitussiivien ja ekspektoranttien yhdistelmiä on poistunut markkinoilta. Suomi näyttää nykyisin yskänlääkityksessä suorastaan konservatiiviselta sen suhteen, miten useita vaikuttavia aineita on käytössä. EU:ssa on käytössä ainakin 20 antitussiiviseksi väitet-

tyä lääkeainetta. Meillä nyt kaupan olevissa valmisteissa antitussiivisesti vaikuttavia aineita on viisi: dekstrometorfaani, etyyli-morfiini, folkodiini, kodeiini ja pentoksiveriini.

Mukolyytisesti vaikuttavista aineista Suomessa on myyntilupa ambroksolilla, asetyylikysteiinillä, bromiheksiinillä, erdosteiinillä ja karbosisiteiinillä. Lisäksi markkinoilla on valmisteita, joissa on erilaisia luonnonaineita, kuten eukalyptusöljyä, guaifenesiiniä, kokillaana- ja kvillajauutetta. Monissa maissa myös antihistamiineja käytetään paljon yskän lievittämiseen, vaikka farmakologista perustetta sille ei ole (5).

### Teho kyseenalainen

Yskänlääkkeiden käyttöä ei voi pitää lujasti näyttöön perustuva-



Kuva 1. Yskänlääkkeiden käyttö eräissä Pohjoismaissa vuonna 1993.

na lääkehoitona. Useimmat markkinoilla olevat yskänlääkevalmisteet ovat saaneet myyntilupansa vuosikymmeniä sitten, jolloin vaatimukset tehon näytöstä olivat nykyistä väljemmät.

Tuoreen *Cochrane Collaborationin* systemaattisen katsauksen (6) perusteella ainakin ilman lääkemääräystä saatavia yskänlääkkeitä voi pitää tehottomina. Katsauksessa käytiin läpi niitä koskevat, satunnaistetut kliiniset tutkimukset, joissa yskänlääkkeitä oli verrattu lumelääkkeisiin.

Katsaukseen löytyi 24 tutkimusta, joista 17 oli tehty aikuisille, seitsemän lapsille.

Kodeiin osalta kaikkien kolmen, aikuisille tehdyn tutkimuksen tulokset viittasivat yhtä pienen tehoon kuin plasebo- eli lumelääkkeelläänkin. Guaifenesiinin käytöstä vain toinen kahdesta tutkimuksesta osoitti todellista tehoa, dekstrometorfaanista kaksi kolmesta tutkimuksesta.

Muista antitussiiveista ei löytynyt vaatimukset täyttäviä tutkimusraportteja. Mukolyyyteistä oli vain yksi tutkimus. Yhdistelmävalmisteita koskeneita tutkimuksia oli kolme, ja tulokset olivat ristiriitaiset. Kolmessa tutkimuksessa verrattiin antihistamiineja lumeeseen eikä tehoa ilmennyt.

Lasten osalta laatuvaatimukset täyttäviä tutkimuksia oli vielä vähemmän: ekspektoranteista ei yhtään, antitussiiveista vain yksi, jossa farmakologisesti aktiivinen aine ei osoittautunut kliinisesti lumelääkettä tehokkaammaksi. Yhdistelmävalmisteiden tehosta oli kaksi tutkimusta, joista vain toisen tulokset viittasivat todelliseen lääkkeelliseen tehoon. Katsaus saa ajattelemaan, että yskänlääkevalmisteet ovat ainakin lasten yskän hoidossa yhtä tehokkaita kuin lumelääke.

### Lumekin tehoa yskään

Lumevaikutus näyttää olevan voimakas varsinkin yskänärsytyksen lievittymisessä. Kun avoimessa tutkimuksessa osalle potilaista annettiin E-vitamiinia ja

osalle pelkkää vettä, E-vitamiinia saaneiden yskiminen väheni enemmän kuin vettä saaneiden ja vaste oli niin nopea, ettei se sovi yhteen E-vitamiinin imeytymisen kanssa. Eikä E-vitamiini tiettävästi vaikuta yskään imeytyttyäänkään (7).

Myöhemmin on julkaistu tutkimus, jossa tattarihunaja näytti lasten yskän lievittäjänä tehokkaammalta kuin dekstrometorfaani, joka ei ollut lääkitsemättä jättämistä parempi (8). Vaikka hunaja ei farmakologisessa mielessä tehokas olisikaan, saattaa sen makeus lisätä syljen ja hengitysteiden liman eritystä. Näin yskänrefleksin syntyminen vähenee ja hengitysteiden värekarvapuhdistuma toimii tehokkaammin (9). Aikuisetkin suosivat nesteisiä yskänlääkkeitä, mikstuuroita eli nykyimeltään oraalisia. Mahdollisesti niidenkin vaikutuksessa maku- ja muiden apuaineiden osuus on merkitsevä.

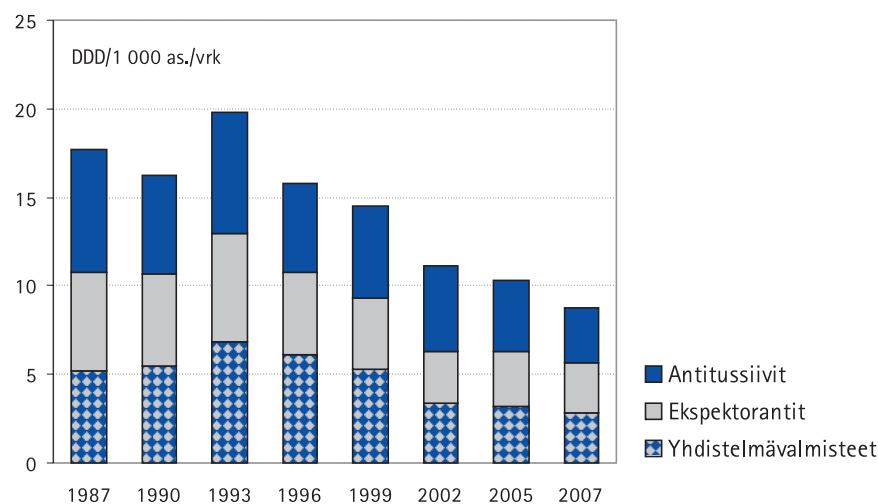
Antitussiivisten lääkeaineiden on kuitenkin osoitettu lamaavan yskänrefleksiä ja mukolyyttisten aineiden parantavan hengitysteiden liman ominaisuuksia koeolosuhteissa. Kliinisen tehon osalta joudutaan kuitenkin päättelemään, ettei ole vakuuttavaa näyt-

töä sen enempää puolesta kuin vastaanakaan yskänlääkkeiden tehosta akuuttiin yskään. Tutkimuksia on vähän ja ne ovat pieniä, ja yskään kohdistuvan kliinisen lääkevaikutuksen luotettava mittaaminen on vaikeaa, varsinkin lapsista. Kliinisissä tutkimuksissa on usein vain kysely lasten vanhempien arvioita yskimisen yleisyydestä ja voimakkuudesta.

### Turvallisuus

Yskänlääkkeiden suosion laskua on vauhdittanut kyseenalaisen tehon lisäksi myös kasvava tietoisuus yskänlääkkeiden haitoista. Pitkään kestänyt käyttökään ei ole tae lääkkeen turvallisuudesta. Tämä koskee myös perinteisen kansanlääkinnän yrttejä. Leskenlehden käyttö yrttivalmisteissa jouduttiin kieltämään, koska kasvi sisältää pyrrolitsidiinialkaloideja (10). Ne voivat aiheuttaa maksasyöpää ja maksavaurioita.

Klobutinolin todettiin pidentävän sydämen impulssiinjohtumisen QT-aikaa (11). Noskapiini puolestaan osoittautui soluviljelmässä genotoksiseksi (12). Vaikka näiden antitussiivien aiheuttamat vakavat haitat ovat epätodennäköisiä, valmisteiden hyöty-haitta-



Kuva 2. Yskänlääkkeiden käyttö Suomessa vuosina 1987–2007.

suhde arvioitiin huonoksi, koska teho on kyseenalainen ja uusia haittoja oli tullut tietoon. Siksi nämä Suomessakin kauan käytössä olleet, suositut antitussiiiviset aineet poistettiin myynnistä.

Viranomaistoimilla ei kaikkia yskänlääkkeitä markkinoilta poisteta, vaikka oltaisiinkin sitä mieltä, että näyttö valmistajien tehosta ei ole nykyvaatimusten mukainen. Kun myyntilupa lääkkeelle on aikoinaan saatu, myyntiluvan haltijalla on oikeus pitää se voimassa, jollei lääkevalmisteesta ilmene uusia, vakavia haittoja. Nykyisin markkinoilla olevista yskänlääkkeistä ei sellaisia ole ilmennyt.

### Uusia arvioita, uutta ohjeistusta

Tammikuussa 2007 Amerikan Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomainen, *Food and Drug Administration (FDA)* suositteli, ettei reseptittä saatavia, virusperäiseen nuhakuumeeseen ja yskään myytäviä lääkevalmisteita käytettäisi alle 2-vuotiaiden lasten lääkitsemiseen. Euroopan unionissa ei vastaavaa suositusta ole annettu. Suosituksen laatimista vaikeuttavat muun muassa erot jäsenmaiden välillä kyseisten lääkkeiden käytössä. Kuten edellä mainittiin, joissakin maissa antihistamiinien käyttö yskään on yleistä, meillä ei. Yhdysvalloissa puolestaan ongelmia on tuottanut erityisesti pseudoefedriinin käyttö, joka Suomessa on vähäistä.

Lasten infektiolääkäreiden (13) tavoin voidaan varsinkin lasten yskänlääkitykseen suosittaa varovaisuutta. Lapset ovat erityinen riskiryhmä yskänlääkkeiden haitoille (14), ja myös imetykseen liittyviä riskejä on havaittu muun muassa kodeiinista (15). Uusi lastenlääkeasetus on jo varmistamassa, että uudet lasten yskänlääkkeet ovat entisiä turvallisempia. Lastenlääkeasetuksen vaatimusten mukaan myös käytössä olevaa lääkitystä koskevia tietoja arvioidaan uudelleen. Tällainen arviointi on tulossa deksametorfaanista.

Vaikka yskä on yleinen ja usein kiusallinen oire, sen lääkityksessä on pidättyvyys perusteltua muutenkin kuin lääkkeiden kyseenalaisen hyöty-haittasuhteen takia. Ainakin yleislääkärin vastaanotolle tulleiden yskäpotilaiden suurin osa potee vain virusinfektiota, ja heidän yskänsä paranee lähes aina yhtä hyvin ilman yskänlääkettä kuin lääkittynäkin (16). Tämän lienevät huomanneet myös suomalaiset potilaat ja lääkärin, koska yskänlääkkeiden käyttö on viimeisten 21 vuoden aikana vähentynyt noin 50 % (17, 18), (kuva 2).

### Kirjallisuus

1. Tukiainen P. Aikuisten pitkittynyt yskä. *Duodecim* 1998;114(21):2193–98.

2. Chevallier A. *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. Dorling Kindersley, London 1996.

3. Nordic Statistics on Medicines 1993–1995. NLN Publication no 43, Nordiska Läkemedelsnämnden, Uppsala 1996.

4. *Pharmaca Fennica* 1976. Lääkevalmisteet. Lääketeollisuusyhdistys ry., Lääketuotajat ry.

5. Chang AB, Peake J, McElrea MS. Anti-histamines for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD005604, 2008.

6. Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2007.

7. Lee PC, Jawad MS, Hull JD ym. The antitussive effect of placebo treatment on cough associated with acute upper respiratory infection. *Psychosom Med* 2005;67(2):314–7.

8. Paul IM, Beiler J, McMonagle ym. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough

and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(12):1140–6.

9. Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;152(3):340–8.

10. Enkovaara A–L. Luontaistuotteiden haittavaikutukset. *Suom Lääkäril* 1999; 54(27):3223–26.

11. Bellocq C, Wilders R, Schott JJ ym. A common antitussive drug, clobutinol, precipitates the long QT syndrome 2. *Mol Pharmacol*. 2004 Nov;66(5): 1093–1102.

12. Gatehouse DG, Stemp G, Pascoe S ym. Investigations into the induction of aneuploidy and polyploidy in mammalian cells by the anti-tussive agent noscapine hydrochloride. *Mutagenesis* 1991;6(4):279–83.

13. Ora J. Infektiolääkärin eivät Suomessakaan suosittele yskänlääkkeitä pikkulapsille. *Suom Lääkäril* 2007; 62(43):3968.

14. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL, ym. Adverse events from cough and cold medications in children. *Pediatrics* 2008;121(4):783–7.

15. Forsell M. Kodeiinivalmisteita varoen imetyksen aikana. *TABU* 2008;16 (2):20.

16. Worrall GJ. One hundred coughs: family practice case series. *Canadian Family Physician* 2008;54(2):236–7.

17. Suomen lääketilasto – Finnish Statistics on Medicines 1987 / 1988 / 1989 / 1990 / 1991. Lääkeinformaation ja -tilastoinnin yhteistyötoimikunta. Helsinki 1988 / 1989 / 1990 / 1991 / 1992.

18. Suomen lääketilasto – Finnish Statistics on Medicines 1992 / 1993 / 1994 / 1995 / 1996 / 1997 / 1998 / 1999 / 2000 / 2001 / 2002 / 2003 / 2004 / 2005 / 2006. Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos, Helsinki 1993 / 1994 / 1995 / 1996 / 1997 / 1998 / 1999 / 2000 / 2001 / 2002 / 2003 / 2004 / 2005 / 2006 / 2007.

## Vildagliptiini

Galvus 50 mg tabletti, Novartis Europharm Ltd, Britannia

## Vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmiste

Eucreas 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg tabletti, Novartis Europharm Ltd, Britannia

Vildagliptiini on tarkoitettu kaksolääkkeeksi tyyppin 2 diabeteksen hoitoon yhdessä metformiinin kanssa silloin, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa suurimmalla siedetyllä metformiiniannoksella. Vildagliptiini voidaan yhdistää myös sulfonyyliureaan potilaille, joille metformiini ei sovi, tai tiatsolidiiniin silloin, kun niiden käyttö on tarkoituksenmukaista. Metformiiniin tai tiatsolidiiniin yhdistettynä vildagliptiinin suositeltu annos on 50 mg aamuisin ja iltaisin, sulfonyyliureaan yhdistettynä 50 mg keran vuorokaudessa aamuisin.

Kahdesti vuorokaudessa annosteltavissa Eucreas-yhdistelmätableteissa on 50 mg vildagliptiinia ja 850 mg tai 1 000 mg metformiinia.

Vildagliptiinia ei suositella maksan vajaatoimintapotilaille, mukaan lukien potilaat, joiden ASAT- tai ALAT-arvo on 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan. Lievässä munuaisten vajaatoiminnassa annosta ei tarvitse muuttaa, mutta vildagliptiinia ei suositella, jos kreatiinipuhdistuma on alle 50 ml/min. Vildagliptiinia ei suositella myöskään vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA III-IV) sairastaville käyttökokemuksen puuttuessa.

### Farmakodynamiikka

Vildagliptiini on sitagliptiinin kaltainen saarekesolujen toimin-

taa tehostava oraalinen diabeteslääke. Dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjiin kuuluva lääke lisää maha-suolikanavan inkretiinihormonien, GLP-1:n (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP:n (glukoosista riippuva insulintrooppinen peptidi) pitoisuuksia, mikä johtaa glukoosista riippuvaisen insuliinin erityksen paranemiseen ja glukoositason kannalta tarkoituksenmukaisempaan glukagonin eritykseen. Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla vildagliptiini pienentää hemoglobiini A<sub>1c</sub> -arvoa (HbA<sub>1c</sub>) ja laskee glukoosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja. Terveellä henkilöllä vildagliptiini ei stimuloi insuliinin eritystä.

### Farmakokinetiikka

Vildagliptiini imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan vajaan tunnin kuluttua annoksesta. Sitagliptiinin hyötyosuus on lähes 90 %. Ruokailu hidastaa imeytymistä ja pienentää hieman huippupitoisuutta, mutta tästä huolimatta lääke voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman ruokaa.

Vildagliptiini eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla (noin 70 %) ja erittymällä virtsaan. Metabolia ei tapahdu CYP450-järjestelmän kautta, joten siihen liittyviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. Eliminaation keski-

määräinen puoliintumisaika on noin 3 tuntia.

### Teho

Vildagliptiinin kliinistä tehoa tutkittiin yhdeksässä satunnaistetussa tutkimuksessa, joista neljässä sitä käytettiin yksinään ja viidessä lisälääkkeenä yhdessä muun diabeteslääkkeen kanssa.

Puoli vuotta–vuoden kestäneissä tutkimuksissa vildagliptiini 100 mg/vrk yksinään alensi HbA<sub>1c</sub>-arvoa noin 1 %. Vertailuaineina käytetyt metformiini (2 g/vrk) ja rosiglitasoni (8 mg/vrk) alensivat HbA<sub>1c</sub>-arvoa vastaavasti 1,6 % ja 1,5 %.

Potilasmääriltään suurimmissa puolen vuoden lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vildagliptiini lisättiin metformiini-, pioglitasoni- tai glimepiridilääkitykseen yhteensä noin 1 500 potilaalle. Lisäksi yhdessä 300 potilaan tutkimuksessa se lisättiin insuliinihoitoon.

**Metformiini- tai pioglitasonihoitoon** lisätty vildagliptiini 100 mg alensi HbA<sub>1c</sub>-arvoja 0,9–1 % enemmän kuin lume.

**Sulfonyyliureaahoitoon (glimepiridi)** lisätty vildagliptiini 50 mg alensi HbA<sub>1c</sub>-arvoa 0,6 % lumetta enemmän. Vildagliptiiniannoksen kaksinkertaistaminen ei alentanut HbA<sub>1c</sub>-arvoa enempää, mutta hypoglykemian esiintyvyys lisääntyi. Myös **insuliinihoitoon** lisätty vildagliptiini alensi HbA<sub>1c</sub>-

arvoa enemmän kuin lumelisäys, mutta vaikutus oli vähäisempi kuin oraalisten diabeteslääkkeiden kanssa, eikä vildagliptiinin lisäämistä insuliinihoitoon esitetä virallisena käyttöaiheena.

Vildagliptiinin pitkäaikaista tehoa on seurattu yksinään annettuna kahden vuoden ajan metformiiniin verrattuna. Vildagliptiini-ryhmässä HbA<sub>1c</sub> oli kahden vuoden hoidon jälkeen alentunut 1 %, metformiini-ryhmässä 1,5 %.

## Turvallisuus

Turvallisuuden arvioinnin yhteydessä on kerätty tiedot 3 784 potilaasta, joista 2 264 sai vildagliptiinia ainoana lääkkeenä ja 1 520 yhdistelmänä toisen diabeteslääkkeen kanssa. Noin 1 000:lla potilaalla annos oli 50 mg ja 2 700:lla potilaalla 100 mg.

Tutkimuksissa ilmenneet haitat olivat useimmiten lieviä eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä. Yleensä oireetonta ASAT- ja ALAT-arvojen suurenemista yli kolme kertaa yli viitearvojen ylärajan havaittiin 0,3 %:lla vildagliptiinia 100 mg/vrk saaneista, vertailuryhmissä lume mukaan lukien 0,2 %:lla.

Vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidossa tavallisimmat haitat olivat vapina, päänsärky ja huimaus. Hypoglykemian esiintyvyys oli 1 %, metformiinin ja lumeen yhdistelmää käyttäneillä esiintyvyys oli 0,4 %.

Vildagliptiinin ja pioglitatsonin yhdistelmähoidossa ääreisturvotus oli yleisempää kuin pioglitatsonin ja lumeen yhdistelmää käytettäessä (7 % vs. 2,5 %). Vastaavasti paino lisääntyi vildagliptiinin ja pioglitatsonin yhdistelmähoidossa enemmän kuin pioglitatsonilla yksinään (2,7 kg vs. 1,4 kg). Hypoglykemian esiintyvyys oli 0,6 % vildagliptiinin ja pioglitatsonin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja 1,9 % pelkkää pioglitatsonia saaneiden ryhmässä.

Vildagliptiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoidossa tavallisimmat haitat olivat samoja kuin metformiinin kanssa käytettäessä. Hypoglykemiaa ilmeni 1,2 %:lla potilaista vildagliptiinin ja glime-

piridin yhdistelmähoidossa. Vastaava luku oli 0,6 % pelkkää glimepiridiä käyttäneillä.

Vildagliptiini yksinään tai metformiinin tai glimepiridin kanssa ei vaikuttanut merkittävästi painoon tai veren rasva-arvoihin.

Eläinkokeissa havaittiin apinoilla ihovaurioita (rakkuloita, haavaumia) raajoissa. Vaikka vastaavaa ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, turvallisuusseuranan osana suositellaan säännöllistä ihomuutosten seuraamista.

- Vildagliptiini on sitagliptiinin kaltainen DPP-4-entsyymin estäjä eli inkretiinien lisääntymisen kautta vaikuttava oraalinen diabeteslääke.
- Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hyperglykeemisillä potilailla metformiini-, sulfonyyliurea- tai tiatsolidiini-lääkitykseen lisätty vildagliptiini pienentää HbA<sub>1c</sub>-arvoja noin 1 % ja laskee glukoosin paasto- ja aterianjälkeisiä arvoja.
- DPP-4-entsyymin estäjät näyttävät hyvin siedetyiltä ja saarekesolujen toimintaa parantavilta diabeteslääkkeiltä, mutta pitkäaikaisvaikutuksista ei vielä ole tietoa.

## Kirjallisuus

Barnett AH. New treatments in type 2 diabetes – a focus on the incretin-based therapies. Clin Endocrinol (Oxf) 2008 Sep 2 (Epub ahead of print).

Göke B, Hershon K, Kerr D ym. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. Horm Metab Res 2008 Aug 22 (Epub ahead of print).

Rosenstock J, Zinman B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14(2):98–107.

## Oikaisu

Edellisessä numerossa multipeli myelooman hoitoon tarkoitettun lenalidomidin esittelyn viimeisestä kappaleesta oli jäänyt loppuosa pois.

Korjattu teksti:

*Neutropenia ja trombosytopenia olivat yleisimmät syyt, joiden takia lenalidomidin annosta täytyi pienentää. Neuropatiaa ja parestesiaa ilmoitettiin vain muutama tapaus (5–8 %), ja niitä ilmeni yhtä paljon yhdistelmähoidon kuin pelkän deksametasonin aikana. Syvien laskimotukosten ja keuhkoembolian vaara lisääntyi annoksen ja muiden riskitekijöiden (mm. erytropoietiinihoito, aikaisempi laskimotukos) myötä.*

## Lisäys edellisen lehden uuden aineen esittelyyn

**Talidomidi** on vielä toistaiseksi saatavana erityisluvalla.

**Lenalidomidia** sisältävien Revlimid-valmisteiden rajoitettu peruskorvattavuus ja korvauserusteiset tukkuhinnat ovat voimassa 1.11.2008–31.8.2010. Valmisteet ovat rajoitetusti peruskorvattavia (42%) eräissä syöpäsairauksissa, kun kysymyksessä on sellaisten multipelien myeloomaa sairastavien potilaiden hoito, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.

USA:ssa on raportoitu 14 tapusta, joissa **lenalomidin** käyttöön on liittynyt **vaikeita ihoreaktioita** (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, hoito tulee keskeyttää ja jatkaa vain, jos vakavan ihoreaktion mahdollisuus voidaan sulkea pois.



## Magneettikuvauksen riskit ja vasta-aiheet

*Magneettikuvaus on suhteellisen uusi kuvantamismenetelmä, jonka avulla potilaan kehosta voidaan muodostaa erittäin tarkkoja leikekuvia. Menetelmä sopii hyvin esimerkiksi tuki- ja liikuntaelimestön tai keskushermoston tutkimiseen.*

*Magneettikuvaus ei altista potilasta ionisoivalle säteilylle, ja tutkimus on potilaalle helppo ja kivuton. Magneettikuvaus ei kuitenkaan sovellu aivan kaikille potilaille, ja tähän tutkimusmenetelmään liittyvät riskit on aina tiedostettava tätä kuvantamismenetelmää käytettäessä.*

*Potilaiden lisäksi magneettikuvauksen turvallisuus koskettaa kaikkia sen kanssa tekemiseen joutuvia henkilöitä, kuten hoitajia, sairaalan teknistä henkilöstöä, leikkaus- ja anestesiahenkilökuntaa ja myös potilaan omaisia heidän toimiessaan potilaan saattajana.*

Magneettikuvauksessa tutkittava potilas viedään kuvauslaitteen voimakkaaseen staattiseen magneettikenttään. Kenttä kääntää valtaosan kehon protoneista tämän ulkoisen kentän suuntaiseksi samalla tavoin kuin kompassin neula kääntyy maan magneettikentän suuntaiseksi. Tutkittava alue potilaan kehosta valitaan hitaasti muuttuvien magneettikenttien eli ns. gradienttikenttien avulla. Varsinainen signaali muodostetaan kudokseen lähetettävän radiotaajuisten pulssin avulla. Tämä RF-pulssi virittää halutun alueen protonit, jotka puolestaan lopulta lähettävät mitattavan signaalin. Varsinainen kuva muodostetaan monimutkaisien laskentamenetelmien avulla.

Magneettikuvaus poikkeaa perinteisestä radiologisesta kuvantamisesta siten, ettei siinä käytetä lainkaan ionisoivaa säteilyä. Näin ollen magneettikuvaus ei altista potilasta säteilylle perinteisessä mielessä. Tässä menetelmässä on kuitenkin muista ku-

vantamismenetelmistä poiketen useita riskejä, jotka tulee huomioida aina magneettikuvausta käytettäessä.

### **Mikä aiheuttaa magneettikuvausten riskit?**

Magneettikuvausten riskit aiheutuvat pääasiassa laitteen voimakkaasta staattisesta magneettikentästä, muuttuvista gradienttikentistä ja nopeasti muuttuvasta radiotaajuudesta kentästä. Lisäksi kuvauksessa kontrastiaineena käytettävä gadolinium voi aiheuttaa joillekin potilaille esimerkiksi allergisen reaktion. Riskit kuitenkin pyritään kartoittamaan tarkasti ennen tutkimusta tehtävillä esiselvityksillä ja haastatteluilla.

### **Staattinen kenttä**

Staattinen magneettikenttä vetää voimakkaasti puoleensa magneetoituvasta materiaalista valmistettuja eli ferromagneettisia esineitä. Magneettikentän voimakkuus on

verrannollinen magneetin voimakkuuteen ja kääntäen verrannollinen esineen etäisyyden kolmanteen potenssiin magneetista. Vetovoima kasvaa siis erittäin nopeasti magneettia lähestyttäessä.

Staattinen magneettikenttä pyrkii liikuttamaan kuvaushuoneessa tai potilaan kehossa olevia ferromagneettisia esineitä. Liikkeen suunta ja voimakkuus riippuvat metalliesineen ja magneettikentän välisestä etäisyydestä ja niiden keskinäisestä asennosta sekä magneettikentän voimakkuudesta.

Sairaaloissa on käytössä erilaisia magneetteja, tavallisimmin niiden kenttävoimakkuus vaihtelee yhden ja kolmen Teslan välillä.

### **Gradienttikenttä**

Gradienttikenttä on kuvauksen aikana käytettävä, peruskentän päälle lisättävä muuttuva kenttä, jonka avulla jokaiseen pisteeseen

saadaan aikaiseksi hieman erilainen magneettikentän voimakkuus. Tätä tietoa tarvitaan signaalin paikkakoodaamiseen.

Muuttuva magneettikenttä indusoi kentässä olevaan johtavaan materiaaliin sähkövirran. Potilaan omien kudosten lisäksi sähkövirta voi syntyä esimerkiksi potilaan ulkopuolella olevissa johtimissa tai esimerkiksi kudoksissa olevassa stimulaattorissa. Kehossa syntyvät induktiovirrat voivat aiheuttaa hermo- ja lihassolujen stimulaatiota. Potilas saattaa tuntea stimulaation lihasvärinä tai kihelmöintinä.

### Radiotaajuinen (RF) kenttä

Kudoksen protonien virittämiseen käytettävä RF-pulssi luovuttaa kudokseen energiaa ja siten aiheuttavat kudoksen lievää lämpenemistä. Lämmöntunne voi olla paikallinen tai yleinen, koko kehossa tuntuva lämpö.

Erilaisilla kudoksilla on erilainen kyky johtaa sähköä ja ne absorboivat energiaa eri tavoin. Lämmön nousu jakautuu potilaan elimistössä hyvin epätasaisesti. Lämpövaikutus on suurimmillaan iholla.

RF-pulssin aiheuttamaan lämmön nousuun vaikuttavat RF-taajuus, käytettävän kuvaussekvenssi (pulssin muoto, amplitudi, kesto ja toistotaajuus). Lisäksi on huomattava, että magneettikentän voimakkuus vaikuttaa myös absorboituneen energian määrään; 1,5T kuvauslaitteessa absorboitua energiaa on noin 9-kertainen 0,5T laitteeseen verrattuna kun käytetään vastaavaa kuvaussekvenssiä. Lisäksi lämmön siirtymiseen vaikuttavat potilaan kehossa olevan sähköä johtavan materiaalin pituus, sen asento ja sähkönjohto-ominaisuudet.

### Vaaratilanteet magneettikuvauksessa

#### Lentävä irtaimisto

Näkyvimmit riskit magneettikuvauksessa aiheutuvat staattisesta magneettikentästä. Mikä tahansa kuvaushuoneeseen tuotu ferromagneettinen esine pyrkii kohti magneettikentän keskustaa – joskus jopa tuhoisin seurauksin.

Internetissä on suuri valikoima kuvia erilaista magneettikuvauslaitteeseen joutuneista ja sinne kuulumattomista esineistä, joita varomattomat henkilöt ovat viedneet kuvaushuoneeseen. Kuvia kuvauslaitteeseen juuttuneista toimistotuoleista, rollaattoreista ja pölynimureista voi hakea esimerkiksi internetin hakupalveluissa hakusanoilla *MRI safety*.

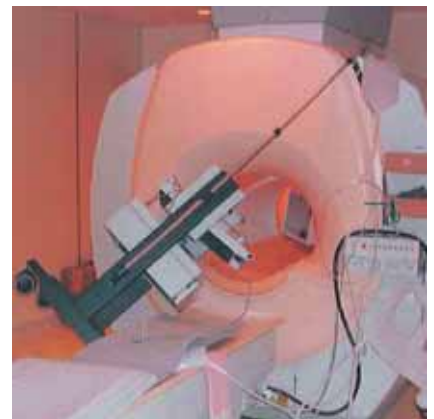
Kuvaushuoneessa lentävät esineet aiheuttavat laitevaurioiden lisäksi todellisen riskin, jos magneettiin pyrkivän esineen lentorata kohtaa ihmisen. Pienikin esine (klemmari, ruuvi, sakset jne.) voi saada aikaan todellista vahinkoa, kun sen nopeus on riittävän suuri ja se osuu esimerkiksi potilaan silmään. Hiuspinnan on raportoitu ylittäneen suurimman taajamassa sallittu liikennenopeuden 1,5T magneetin vieressä.

Myös potilaiden vakavaan vammautumiseen tai menehtymiseen johtaneita tilanteita on kuvattu. Yhdysvalloissa alle kouluikäinen poika menehtyi vuonna 2001 kuvauksen aikana, kun hänen kärsittyään happivajeesta hoitaja toi kuvaushuoneeseen tavallisen happipullon. Pullo iskeytyi kuvauslaitteen aukkoon arvatavien seurauksin.

Kuvat 1–3 ovat esimerkkejä vaaratilanteista magneettikuvauksessa (kuvalähde [http://www.simplyphysics.com/flying\\_objects.html](http://www.simplyphysics.com/flying_objects.html)).



Kuva 1. Toimistotuoli magneettikuvauslaitteessa.



Kuva 2. Tippateline magneettikuvauslaitteessa.



Kuva 3. Potilassänky magneettikuvauslaitteessa.

Suomessa ei ole tapahtunut vakavaan vammautumiseen tai menehtymiseen johtavaa vaaratilannetta. *Läheltä piti* -tilanteita on ollut muutamia. Tästä esimerkkinä on tapaus, jossa potilas tuli magneettikuvaukseen vuodeosastolta aiemmin suoritetun interventioradiologisen toimenpiteen jälkeen. Punktiokohdan päällä oli painona kaksi kappaletta kaksi kiloa painavaa verisuonipainoa. Radiologian yksikössä käytettiin verisuonipainoina ns. hiekkapusseja, joiden magneettiturvallisuus oli varmistettu. Vuodeosastolla verisuonipainot olivat kuitenkin vaihdettu uusiin juuri valmistajalta tulleisiin rautakuulia sisältäviin painoihin. Tieto verisuonipainojen vaihtamisesta ei välittynyt radiologian yksikköön. Kun potilasta ryhdyttiin siirtämään kuvauslaitteen keskipisteeseen, nämä oletetut hiekkapussit lennähtivät suurella nopeudella hyvin läheltä potilaan päätä magneetin putkeen. Vuodeosastolle tilatut verisuonipainot olivat aiemmin täytetty lyijykuullilla, mutta lyijyn ympäristöhaittojen takia valmistaja oli korvanut lyijyn raudalla.

#### Näkymättömät riskit potilaan kehossa

Kuvaukseen tulevan potilaan kehossa voi olla erilaisia implantteja (esimerkiksi aneurysmaklipsi) tai lääketieteellisiä laitteita (esimerkiksi sydämentahdistin, insuliinipumppu). Jos vierasesine on magnetoituva, pyrkii magneettikenttä siirtämään tai kääntämään tätä esinettä. Sairaudet

#### Hyödyllisiä linkkejä

[www.imrser.org](http://www.imrser.org)

[www.mrisafety.com](http://www.mrisafety.com)

[http://www.mrisafety.com/safety\\_info.asp](http://www.mrisafety.com/safety_info.asp)

implantin liikkumisesta voivat olla vakavia. Potilaiden tiedetään menehtyneen esimerkiksi aneurysmaklipsin liikahtamisen vuoksi.

Vierasesineiden kelpoisuus onkin aina arvioitava tapauskohtaisesti. Nykyisin käytettävät implantit ovat useimmiten turvallisia magneettikuvauksen suhteen, ja ongelmia aiheuttavat lähinnä vanhat implantit ja kehoon joutuneet ei-lääketieteelliset vierasesineet. Kehoon asennettävien implanttien mukana tulevissa todistuksissa on maininta magneettiyhteensopivuudesta (*MRI compatible*).

Arviointityötä helpottamaan on koottu kattavia luetteloita ([www.mrisafetybook.com](http://www.mrisafetybook.com)) erilaisten implanttien magneettikelpoisuudesta. Näiden kirjasten lisäksi myös Internetissä julkaistaan vastaavia luetteloita ([www.mrisafety.com](http://www.mrisafety.com)). Näissä luetteloissa implantit/laitteet luokitellaan turvallisiksi tai ei-turvallisiksi tai ehdollisesti turvallisiksi, jolloin esimerkiksi kenttävoimakkuudelle asetetaan rajoituksia. Näiden luetteloiden esittämä kelpoisuus on kuitenkin aina arvioitava kussakin kuvausyksikössä erikseen, käytössä olevat laitteet ja kuvaussekvenssit huomioiden. Tunnetaan myös tapauksia, joissa turvallisiksi luokiteltu implantti onkin ollut ferromagneettinen.

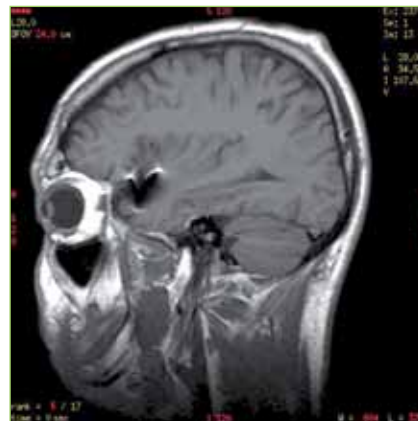
Potilaan kehossa voi olla myös sinne tahattomasti joutuneita metalliesineitä, kuten sorvinlastuja, muita metalliroskia ja esimerkiksi sotaveteraaneilla luoteja tai sirpaleita. Näiden löytämiseksi on potilaan huolellinen haastattelu välttämätön, tarvittaessa jopa epäillyn alueen radiologinen tutkimus voi olla tarpeen.

Erityisesti metallialalla työskentelevien henkilöiden tarkastamisessa on syytä olla huolellinen. Metalliroska silmässä on pikeminkin sääntö kuin poikkeus, eikä roskan poisto ole välttämättä onnistunut täydellisesti. Pienikin metallisiru silmässä voi saada aikaan suuren vahingon liikkuaan tai kääntyessään.

#### Implanttien ja lääketieteellisten laitteiden toimintahäiriöt

Potilaan kehossa olevien implanttien ja laitteiden kuvauskelpoisuudessa on huomioitava turvallisuuden lisäksi laitteen yhteensopivuus magneettikuvauslaitteen kanssa. Yhteensopivuudella tarkoitetaan tässä sitä, että joidenkin laitteiden toiminta tai laitteen säätö saattaa muuttua magneettikuvauksen aikana. Mikäli magneettikuvaus tällaiselle potilaalle voidaan kuitenkin tehdä, laitteen toiminta on tarkistettava aina kuvauksen jälkeen.

Hyvänä esimerkkinä tästä on hydrokefalian hoidossa joillakin potilailla käytettävä ohjelmoitava suntti. Sunttiletkuston virtausnopeutta säätelevän magneettiventtiilin säätö muuttuu magneettikuvauksen yhteydessä, ja venttiili



4a. Aneurysmaklipsin aiheuttama vääristymä magneettikuvassa.



4b. Vastaava röntgenkuva.

on aina säädettävä uudelleen heti kuvauksen jälkeen.

Osa implanteista ja lääketieteellisistä laitteista ovat mahdollisesti vasta-aihe magneettitutkimukselle. Tällaisia laitteita ovat esimerkiksi sydämentahdistin, sisäkorvaistute, neurostimulaattori ja implantoitu lääkepumppu.

### Palovammat

Magneettikuvauslaitteistosta voi indusoitua sähkövirta esimerkiksi potilaan EKG-kaapeleihin tai vastaaviin. Kaapelit voivat tämän seurauksena lämmentä, mistä voi edelleen aiheutua jopa paikallinen palovamma.

Potilaat ovat kertoneet esimerkiksi aistineensa paikallista kuumotusta luun tukiraudan tai ta-  
tuointien ympärillä. Jotkut tatu-



5a. Titaanilevyn ja kiinnitysruuvien aiheuttama vääristymä magneettikuvassa.



5b. Vastaava röntgenkuva.

ointivärit (samoin kuin tavanomaiset meikkivärit) voivat sisältää rautaoksideja tai muita metalliyhdisteitä, jotka saattavat magneettitutkimuksessa hieman lämmentä.

### Kuvatiedon korruptoituminen

Vierasesineet potilaan kehossa voivat vaaratilanteiden lisäksi huonontaa kuvauksen laatua merkittävästi. Ne saattavat vääristää kuvaa ja jopa hävittää kuvatiedon kokonaan lähikudoksista. Patologiset muutokset näissä kudoksissa saattavat siten jäädä havaitsematta. Kuvassa 4 on esitetty aneyrysmaklippsin ja kuvassa 5 kaularangan nikamien kiinnityksessä käytetyn titaanilevyn ja kiinnitysruuvien aiheuttama vääristymä magneettikuvassa. Vääristymän laajuus riippuu vierasesineen magneettisista ominaisuuksista (suskeptibiliteetistä). Kuvaustekniikalla voidaan jonkin verran vaikuttaa vääristymän laajuuteen.

### Kuinka potilaan kuvauskelpoisuudesta varmistutaan?

Magneettikuvauksiin kuten kaikkiin radiologisiin tutkimuksiin tarvitaan lähete. Magneettikuvauksen käyttöä harkitessaan lähetteen tekijän olisi hyvä selvittää potilaan asiakirjoista ja potilasta haastatteleamalla mahdolliset kuvauksen esteet. Jos potilaan kehossa on vierasesineitä, on siitä hyvä mainita lähetteessä tai tiedustella radiologian yksiköstä jo ennen lähetteen kirjoittamista vierasesineen magneettikelpoisuudesta.

Potilaalle lähetetään kuvauskutsun mukana kyselylomake, jossa tiedustellaan muun muassa onko potilaalla sydämentahdistinta, sisäkorvaproteesia tai muita kirurgisessa operaatiossa asennettuja vierasesineitä. Potilas tuo täytetyn kaavakkeen kuvaukseen tullessaan. Röntgenhoitaja käy vielä kaavakkeen kysymykset läpi ennen kuvauksen aloittamista.

Ilmoituksen vaaratilanteesta voi tehdä Lääkelaitoksen verkkosivuilla

[http://www.laakelaitos.fi/laitteet\\_ja\\_tarvikkeet/ilmoitus\\_vaaratilanteesta](http://www.laakelaitos.fi/laitteet_ja_tarvikkeet/ilmoitus_vaaratilanteesta)

Huonokuntoisten potilaiden puolesta kaavakkeen täyttää omainen tai potilasta hoitava henkilö. Kaavakkeen täyttäjällä allekirjoittaa sen. Hyvään toimintatapaan kuuluu, että potilaasta aiemmin otetut radiologiset kuvat ovat saatavilla ennen kuin uusi tutkimus käynnistetään. Kun potilaan kehossa oleva vierasesine on todettu magneettikelpoiseksi, kuvaus suoritetaan matalimmalla mahdollisella radiotaajuuden altistuksen tasolla. Vierasesineen aiheuttamasta kuvan vääristymästä mainitaan radiologin antamassa lausunnossa.

On huomattava, että potilaalle aiemmin tehty magneettikuvaus ei vielä takaa uuden kuvauksen turvallisuutta. Magneettikentän voimakkuus, potilaan asento, kuvattava kohde ja käytettävä kuvaussekvenssi voivat muuttaa asioita huomattavasti.

### Miten vaaratilanteita voidaan estää?

Terveystieteiden laitteen ja tarvikeista annettu laki velvoittaa ilmoittamaan kaikista terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista koskevista vaaratilanteista Lääkelaitokselle. Vaaratilanteesta on tehtävä ilmoitus myös läheltä piti-tilanteissa eli kun vakavilta sairauksilta on vältytty suotuisten olosuhteiden ja henkilöstön toiminnan ansiosta. Tämän tiedon jakaminen muiden käyttäjien kesken saattaa estää vastaavan vahingon tapahtumisen toisaalla.

## Miksi kasvirohdosvalmisteita apteekkeihin

*Vilkaan keskustelun taustalla on vuoden 2005 lääkelain uudistus. Sen myötä lainsäädännöstä poistettiin käsite rohdosvalmiste ja tilalle tuli EU-direktiivien täytäntöönpanon seurauksena käsitteet kasvirohdosvalmiste ja perinteinen kasvirohdosvalmiste. Uuden lääkelain voimaantulosäännöksen mukainen aika toimittaa lainsäädännön mukaisten rohdosvalmisteiden hakemukset käsittelyyn päättyi 31.12.2007. Jako myyntiluvallisiin kasvirohdosvalmisteisiin ja rekisteröitäviin perinteisiin kasvirohdosvalmisteisiin tehdään nyt meneillään olevan hakemusten käsittelyn yhteydessä.*

Direktiivin mukaan valmiste voidaan rekisteröidä perinteiseksi kasvirohdosvalmisteeksi ainoastaan silloin, kun myyntilupaa ei voida myöntää direktiivin 2001/83/EY mukaisesti erityisesti sen vuoksi, ettei ole riittävästi tieteellistä kirjallisuutta osoittamaan vakiintunutta lääkkeellistä käyttöä, tunnustettua tehoa ja hyväksyttävää turvallisuustasoa. Jos siis edellä mainittu dokumentaatio on olemassa, valmisteelle tulee hakea myyntilupa. Lisäksi jos valmiste voidaan rekisteröidä homeopaattiseksi valmisteeksi direktiivin 2001/83/EY mukaisesti, perinteisen kasvirohdosvalmisteen rekis-

teröintimenettelyä ei voi soveltaa. Aikaisemman lainsäädännön mukaisten rohdosvalmisteiden myyntikanava määräytyi – kuten nykyisenkin lainsäädännön mukaisten perinteisten kasvirohdosvalmisteiden – luvan myöntämisen yhteydessä. Sen sijaan myyntiluvallisten lääkevalmisteiden – mukaan lukien myyntiluvalliset kasvirohdosvalmisteet – myyntikanava on voimassa olevan lain mukaan aina apteekki, sivuapteekki tai lääkekaappi. Tähän ei ole olemassa vaihtoehtoja. Kaikki kasvirohdosvalmisteet eivät tule olemaan myyntiluvallisia, apteekista myytäviä kasvirohdosvalmisteita, eivätkä kaikki luontais tuotteet lääkelain alaisia lääkevalmisteita.

Ehkä eniten keskustelua aiheesta käydään tällä hetkellä luontaistuotealalla. Huolena on mm. se, kuinka hyvin apteekkeissa ollaan valmistauduttu antamaan opastusta apteekkimyyntiin siirtävistä myyntiluvallisista kasvirohdosvalmisteista. Lääkeneuvonnan pohjaksi kasvirohdosvalmisteille hyväksytään valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet kuten muillekin lääkevalmisteille. Haittavaikutuksista, yhteisvaikutuksista ja käyttöön liittyvistä varoituksista ja rajoituksista on siis saatavilla

ajantasaista tietoa.

Apteekkihenkilökunnalle lääkeneuvonnan ammattilaisina kasvirohdosvalmisteita koskeva lääkeneuvontakaan ei tuota ongelmia, sillä kasvirohdosvalmisteita on ollut lääkemarkkinoilla pitkään muutenkin. Esimerkiksi senasta, psylliumista, ispaghulasta ja mäkikuismaasta valmistettuja kasvirohdosvalmisteita on ollut jo kauan apteekista myytävien lääkevalmisteiden joukossa. Nyt mukaan on tulossa joitain tällä alueella uusia valmisteita, kuten esimerkiksi rohtovirmajuuresta ja punahatusta valmistettuja kasvirohdosvalmisteita.

*Läkelain 38§:n mukaan lääkkeitä saa myydä väestölle vain apteekista, sivuapteekista tai lääkekaapista. Poikkeuksena tästä ovat perinteiset kasvirohdosvalmisteet ja rekisteröidyt homeopaattiset valmisteet, joita voidaan myydä myös muualta ellei niiden myyntiä jostain syystä rekisteröinnin yhteydessä ole rajoitettu sekä itsehoitoon tarkoitetut nikotiinikorvausohjelmien valmisteet.*

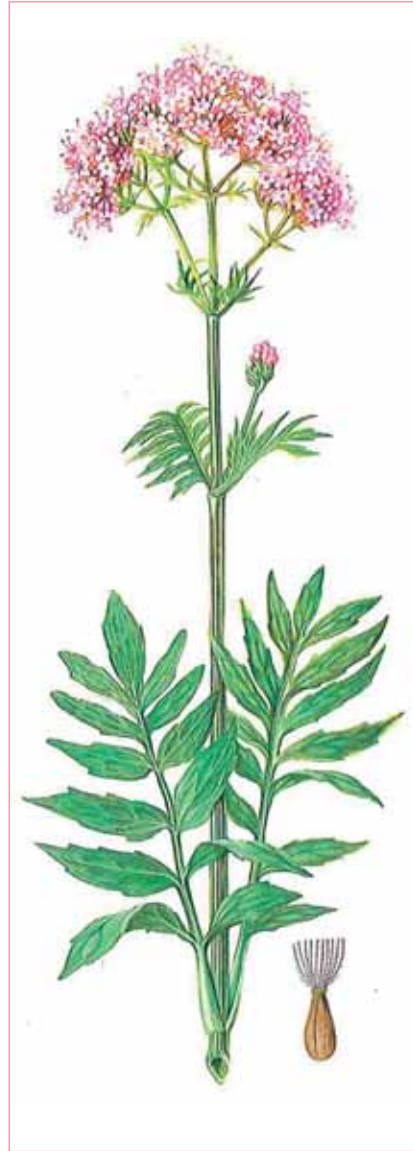
*Valmiste on lääkevalmiste, kun sen tarkoituksena on sisäisesti tai ulkoisesti käytettynä parantaa, lievittää tai ehkäistä sairautta tai sen oireita. Lääkkeeksi katsotaan myös valmisteet, joita voidaan käyttää elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen avulla tai terveydentilan tai sairauden syyn selvittämiseksi.*

## Miksi lääke?

Epäselvissä tapauksissa, joissa valmiste voi kaikki sen ominaisuudet huomioon ottaen vastata lääkkeen ja muualla lainsäädännössä tai Euroopan unionin säädöksissä olevan muun valmisteen määritelmää, sovelletaan valmistukseen ensi sijassa mitä lääkkeestä on säädetty (Läkelaki 3§). Tämä säädös koskee kaikkia valmisteita riippumatta siitä, onko valmistukseen käytetty lääkeaine synteettinen, kasviperäinen tai joku muu. Luokittelu lääkkeeksi tai ei-lääkkeeksi tapahtuu lääkkeen määritelmään perustuen.

Kasviperäisiä lääkevalmistetakin on monenlaisia. On niitä, joissa vaikuttava aine on kasvimateriaalista eristetty tai pitkälle puhdistettu yhdiste tai yhdisteryhmä. Nämä valmisteet eivät ole kasvirohdosvalmisteita vaan pikemminkin ne rinnastetaan synteettisiin lääkeaineisiin. Kasvirohdosvalmisteita ovat kaikki lääkevalmisteet, jotka sisältävät vaikuttavina aineina vain yhtä tai useampaa kasviperäistä ainetta tai kasvirohdostuotetta tai näiden yhdistelmää. Perinteisissä kasvirohdosvalmisteissa voi olla mukana myös vitamiineja ja kivennäisaineita, mikäli ne edistävät kasviperäisten vaikuttavien aineiden vaikutusta esitetystä käyttötarkoituksessa.

Euroopan lääkeviraston EMEAn alaisen kasvirohdosvalmistekomitean (HMPC) yksi päätehtävistä on laatia kasviperäisistä aineista yhteisömonografioita. Näillä monografioilla on tarkoitus harmonisoida kasvirohdosvalmistemarkkinoita EU-alueella. Ne toimivat pohjana valmistekohtaisia valmisteyhtevetotekstejä laadittaessa. Yhteisömonografioita varten HMPC arvioi olemassa olevan tieteellisen kirjallisuuden tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi. Silloin, kun on olemassa näyttö vakiintuneesta lääkinnällisestä käytöstä sekä tunnustetusta tehosta ja hyväksyttävästä turvallisuustasosta, monografian tiedoista löytyvät perusteet myyntiluvan hakemiselle. Sen sijaan, jos tietoja ei ole olemassa mutta kirjalli-



Rohtovirmajuuri (*Valeriana officinalis*)

suus- tai asiantuntijanäyttöön perustuen voidaan osoittaa, että kasvirohdosvalmistetta on käytetty yhtäjaksoisesti lääkkeellisesti vaaditun ajan eikä turvallisuuteen liittyviä ongelmia arvioinnin yhteydessä tule esiin, valmiste voidaan katsoa perinteiseksi kasvirohdosvalmisteksi.

## Mitä etua?

Lukuun ottamatta teho- ja turvallisuusarviointikriteerejä, joiden perusteella erityyppiset kasviperäiset valmisteet poikkeavat toisistaan, kasvirohdosvalmisteita ja perinteisiä kasvirohdosvalmisteita koskevat samat säädökset kuin muitakin lääkevalmisteita. Valmisteilta edellytetään ennakkovalvonnan mukaista myyntilu-

pa- tai rekisteröintikäsittelyä ennen valmisteen pääsyä lääke-markkinoille, valmisteet tulee valmistaa lääketehaassa hyviä tuotantotapoja noudattaen (GMP), valmisteille tuotetaan säädöspohjaisesti valmisteyhteveto- ja pakkauselostetekstit ja valmisteita koskevat jälkivalvontavaatimukset haittavaikutusseurantoineen ja markkinoinnin valvontoineen. Kasvirohdosvalmisteiden – olipa sitten kyseessä minkä tyyppinen kasvirohdosvalmiste tahansa – laatua koskevat samat vaatimukset kuin muitakin lääkevalmisteita. Tämän lisäksi näiden valmisteiden erityisominaisuudet on huomioitu erityisillä kasviperäisiä valmisteita koskevilla ohjeistoilla.

## Ongelmia

Ongelmalliseksi koetaan joidenkin kasvirohdosvalmisteiden siirtäminen pois niin sanotusti vapailta markkinoilta. Perusteluksi esitetään terveystuotekauppioiden ja fytonomien asiantuntemuksen katoamista kyseisten valmisteiden neuvonnan antajina. On kuitenkin huomioitava, että näitä kasviperäisiä lääkevalmisteita käytetään paljon samanlaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa. Kasvirohdosvalmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteiskäyttöön liittyvä neuvonta ja arviointi voidaan parhaiten toteuttaa lääkealan ammattilaisten toimesta. Kyse on kuitenkin lääkevalmisteista, joiden tarkoitus on parantaa, lievittää tai ehkäistä sairautta tai sen oireita.

## Kirjallisuus

Läkelaki 395/87 muutoksineen

<http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/rohdosvalmiste>

Direktiivi 2001/83/EY muutoksineen (mm. 2004/24/EY ja 2004/27/EY)

<http://www.emea.europa.eu/sitemap.htm> (Herbal Medicinal Products)

[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/herbal/herbal\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/herbal/herbal_en.htm)

# Lääkehuollon keskushallinto halutaan uudistaa

Sosiaali- ja terveysministeriö (STM) käynnisti projektin<sup>1</sup> valmistelemaan lääkehuollon keskushallinnon uudistamista, jonka mukaan lääkehuoltoon liittyvät tehtävät keskitetään uuteen lääkealan keskukseseen. Keskuksen toiminta alkaisi syksyllä 2009. Sen sijaintipaikasta tehdään erillinen alueellistamisselvitys, jonka päälinjaukset on tarkoitus saada valmiiksi lokaan puolivälissä.

## Uudistuksen tavoitteita

Sosiaali- ja terveysministeri *Liisa Hyssälä* on linjannut lääkehuollon uudelleen organisoimisen pääpiirteet. Lääkehuollon tehtävät siirretään uuteen lääkealan keskukseseen, jonne kootaan eri laitoksissa ollut lääkealan osaaminen. Keskuksesta on tarkoitus luoda uudentyypinen yksikkö, joka keskittyy kehittämiseen ja tutkimukseen. Siihen tulee Lääkelaitoksen ja Lääkehoidon kehittämiskeskus Rohdon tehtävät, TEO:n ja STTV:n pohjalta perustettavan uuden Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontaviraston lääkealan tehtäviä sekä Stakesin ja Kansanterveyslaitoksen pohjalta perustettavan Terveyden- ja hyvinvoinnin laitoksen tehtäviä.

Uudessa keskuksessa otetaan huomioon lääkevalvonnan ja lääketurvallisuuden lisäksi väestön tehokkaan, turvallisen ja taloudellisen lääkehoidon edistäminen. Yhdistämällä pirstaleiset asiat samaan yksikköön saadaan synergiaetuja sekä luodaan uutta.

Lääkealan keskuksen on tarkoitus vastata lääkehuollon ja lääkeajattelun yleisestä kehittämisestä mukaan lukien apteekkitoiminnan kehittäminen. Keskus vastaisi lääkeshoidon kokonais- ja kustannusvaikeuttavuuden arvioinnin koordinoimista sekä lääkekulutuksen seurannasta, tilastoinnista ja tutkimuksesta. Keskus vastaisi myös lääkkeiden myyntilupatehtävistä.

Nykyisestä Lääkelaitoksesta on tarkoitus siirtää apteekkiluvat, veripalvelulaitosluvat, kudosluvut sekä lääkinnällisten laitteiden valvonta uuteen Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirastoon.

Uuden lääkealan keskuksen sijoituspaikasta tehdään alueellistamisselvitys, jossa sijoitusvaihtoehtoina ovat Kuopio ja Oulu.

## Valmisteluorganisaatio asetettu

Muutosprosessin johtamisesta vastaa projektin ohjausryhmä. Ohjausryhmä linjaa uuden lääkealan keskuksen strategian, organisaation ja johtamisjärjestelmän sekä tekee linjaukset siirtyvistä tehtävistä.

Ohjausryhmän päätettäväksi tulevat asiat valmistelee projektiryhmä. STM on asettanut alueellistamisen selvityshenkilöksi FaT, emeritaprofessori *Liisa Turakan*. Selvityshenkilön tueksi on asetettu alueellistamisselvityksen taustaryhmä.

<sup>1</sup>) STM asettamispäätös (STM105:00/2008) 10.9.2008 ([http://www.hare.vn.fi/mHankePerusSelaus.asp?tvNo=1&h\\_ild=14698](http://www.hare.vn.fi/mHankePerusSelaus.asp?tvNo=1&h_ild=14698))

## Alueellistamisselvityksen taustaryhmä

Puheenjohtaja on osastopäällikkö, ylijohtaja *Raimo Ikonen* STM:stä.

Jäseniä ovat ylilääkäri *Timo Aronkytö* ja osastopäällikkö *Jaana Koski* STM:stä, professori *Riitta Ahonen* Kuopion yliopistosta, professori *Marja Airaksinen* Helsingin yliopistosta, II vararehtori *Heikki Ruskoaho* Oulun yliopistosta, neuvotteleva virkamies *Ilpo Takanen* valtiovarainministeriöstä, osastopäällikkö *Pekka Kurki* Lääkelaitoksesta ja ylilääkäri *Tapani Vuola* Lääkelaitoksen henkilöstön edustajana. Ryhmän sihteeri on neuvotteleva virkamies *Ralf Ekebon* STM:stä.

## Ohjausryhmän jäsenet

Puheenjohtaja on valtios sihteeri *Terttu Savolainen* STM:stä. Jäseniä ovat kansliapäällikkö *Kari Välimäki*, osastopäälliköt *Jaana Koski*, *Raimo Ikonen*, *Tarmo Pukkila* ja *Päivi Sillanauke*, johtaja *Tapani Melkas* ja viestintäjohtaja *Eeva Larjomaa* STM:stä, ylijohtaja *Hannes Wahlroos* Lääkelaitoksesta, johtaja *Taina Mäntyranta* Lääkehoidon kehittämiskeskus Rohdosta, ylijohtaja *Jukka Männistö* Terveydenhuollon oikeusturvakeskuksesta, ylijohtaja *Juhani Eskola* Kansanterveyslaitoksesta, neuvottelupäällikkö *Heikki Pärnänen* Suomen Lääkäriliitosta (varajäsenenä sopimusasiantuntija *Sinikka Olander* Palkansaajajärjestö Pardiasta).

## Projektiryhmän jäsenet

Puheenjohtaja on osastopäällikkö, ylijohtaja *Päivi Sillanauke* STM:stä. Jäseniä ovat apulaisosastopäällikkö *Marja-Liisa Partanen*, johtaja *Anja Kairisalo*, hallitusneuvos *Liisa Perttula* ja ylilääkäri *Mikko Paunio* STM:stä, johtaja *Sinikka Rajaniemi* Lääkkeiden hintalautakunnasta, osastopäällikkö *Erkki Palva* Lääkelaitoksesta, varajohtaja *Risto Mäkinen* Lääkehoidon kehittämiskeskus Rohdosta, osastopäällikkö *Annika Kutilainen* Sosiaali- ja terveydenhuollon tuotevalvontakeskuksesta, erikois-tutkija *Lauri Vuorenkoski* Stakesista, sopimustoimitsija *Sami Matikainen* Julkisten ja hyvinvointialojen liitto JHL ry:stä, sopimusasiantuntija *Sinikka Olander* Palkansaajajärjestö Pardia ry:stä, puheenjohtaja *Inka Puumalainen* Suomen Farmasialiitto / JUKO ry:stä ja tiedottaja *Katja Lindgren-Äimänen* Lääkelaitoksesta.

## Miten Lääkelaitoksen työntekijät ovat ottaneet esityksen vastaan?

Vastaajana työsuojeluvaltuutettu, prosessipäällikkö *Paula Kajaste* Lääkelaitoksen myyntilupaosastolta.

- Valtion virkamiehinä olemme totuneet siihen, että kaikki viralliset kannanotot, aloitteet ja päätökset ovat perusteellisesti, tarkasti ja lainmukaisesti valmisteltuja.

Lääkehuollon keskushallinnon kehittämistä varten pyydettiin silloiselta selvityshenkilöltä laaja selvitys, jonka loppuraportissa todetaan, että "Lääkelaitosta tulee vahvistaa valvontaan ja lupahallintoon liittyvissä tehtävissä". Oma taustakokemukseni vasten olikin todellinen järkytys saada lukea Hyssälän esitys uuden lääkealan keskuksen perustamisesta.

Uusi keskus tullaan sijoittamaan joko Ouluun tai Kuopioon. Tämä siitä huolimatta, että vuoden 2005 alueellistamisselvityksessä "Lääkelaitoksen ainut realistinen sijoituspaikka voi olla pääkaupunkiseutu". Joku voi huomauttaa, että selvityksessä puhutaan Lääkelaitoksesta ja nyt on kyse uudesta organisaatiosta. Tosi asia on, että Lääkelaitoksen kansainväliset tehtävät ja yhteystahot säilyvät ennallaan. Samoin uuden perustettavan keskuksen rungon tulee muodostamaan Lääkelaitoksen nykyiset toiminnot.

Vaikka me kaikki varmasti ymmärrämme sinänsä lääkehallinnon kehittämisen tarpeet, ei tällaisten heikosti perusteltujen tai kokonaan perustelemattomien esitysten näkeminen aiheuta muuta kuin huolta ja epävarmuutta. Ministeriö tuntuu käyttävän omistajan valtaansa kovalla kädellä, enemmän poliittisten motiivien kuin tarkoituksenmukaisuuden ohjaamana.

Tällaisessa tilanteessa tuntuu, että elämän perusturva on uhatuna. Ennen sanottiin, että valtion leipä on kapea ja pitkä. Yksi jos toinenkin pohtii nyt, miten minun käy. Täytyykö perheeni muuttaa vuoden kuluttua Ouluun? Löydämmekö aviopuolisoillekin töitä Kuopiosta? Pitääkö lasten jättää ystävänsä tänne pääkaupunkiseudulle ja etsiä uudet muualta? Tai joudunko hakemaan uuden työpaikan? Ahdistus ei siis koske pelkästään Lääkelaitoksen yli kahtasataa työntekijää, vaan myös kaikkia perheenjäseniä.

### Mikä uudistuslinjauksissa aiheuttaa eniten kuohuntaa?

- Alueellistaminen on herättänyt suurimmat tunteet. Kohun alle on melkein jäänyt sekin tosiasia, että viidessätoista vuodessa rakennet-

tu ja jatkuvasti toimintaansa kehittävä, EU:ssa kokoonsa nähden hyvin arvostettu lääkevirasto aiotaan lakkauttaa. Tämä henkilökuntaa tyrmistyttävä tieto jäi suuremman asian alle, kun henkilöstölle tiedotettiin tulevista muutoksista samaan aikaan kun tiedotusvälineille.

### Olisiko tilannetta helpottanut ennakoivampi tiedottaminen?

- Pieni virkamieshän ei voi kuin todeta olevansa pelinappula suurempien pelissä. Kuitenkin olisi kohtuullista, että virkamiesten ei tarvitsisi olla lehtitietojen ja internetin varassa, kun kyseessä on oma tulevaisuus. Etenkin kun vastineita lukiessa tulee sellainen tunne, että asiaa valmistelevat muut kuin alaan perehtyneet.

Työsuojeluvaltuutettuna olen joutunut tilanteisiin, joissa istutaan vastakkain työnantajan kanssa. Nyt vain tuntuu siltä, että vaikutusmahdollisuuteni ovat kovin rajalliset, kun pöydän toisella puolella ei istukaan kukaan.

Toivomme, että omistajamme osaavat tehdä oikeat päätökset perustellen ne tarkoituksenmukaisesti ja uskottavasti. Silloin mekin voimme taas luontevasti keskittyä lakisäätteisten virkatehtävien hoitamiseen hyvässä henkisessä työilmapiirissä.



Tämän sivun kysymykset sekä edellisen sivun toimitus *Katja Lindgren-Äimänen*.

Lääkelaitoksen henkilökunnan mielenilmaus *YLEn Vaalimarkkinat -kiertueella Helsingissä 18.9.2008*.

Kuva *Anna Karjalainen / Lääkelaitos*



## Voidaanko eläinkokeilla ennustaa biologisten lääkevalmisteiden turvallisuus

*Eläinkokeilla on perinteisesti pyritty varmistamaan lääkkeiden turvallisuus ihmiselle. Niitä on näihin päiviin asti pidetty luotettavina, kunnes Englannissa vuonna 2006 tehtiin kohtalokas kliininen lääketutkimus (TGN1412, TeGenero). Koehenkilöt saivat tutkimuslääkkeestä henkeä uhkaavia vaikutuksia, jotka havahduttivat sekä lääkkeiden kehittäjät että lääkevalvontaviranomaiset. Tutkimuksessa testattiin immuunijärjestelmään vaikuttavaa lääkevalmistetta.*

Biologiin lääkevalmisteisiin kuuluvat muun muassa rekombinanttitekniikalla tuotetut proteiinit, monoklonaaliset vasta-aineet sekä solu- ja geeniterapiavalmisteet. Ne eroavat olennaisesti ominaisuuksiltaan ja tuotantotavoiltaan molekyylikooltaan pienistä kemiallisista lääkeaineista. Biologiset lääkevalmisteet eristetään biologisesta materiaalista tai tuotetaan biologisissa tuotantosysteemeissä, kuten bakteeri- hiiva- ja eläinsoluissa. Pienetkin muutokset tuotantoprosessissa voivat johtaa merkittäviin eroihin tuotteessa. Lopputuotteet ovatkin aina jossain määrin heterogeenisiä, eikä niiden laatua voida kontrolloida kemiallisten lääkeaineiden tavoin.

Päinvastoin kuin kemialliset lääkeaineet, biologiset lääkeaineet ovat usein vaikutusmekanismiltaan *pleiotrooppisia* eli ne voivat vaikuttaa elimistössä hyvin monella tavalla. Lajispesifisyys on hyvin tyypillistä, sillä vastaava molekyyli voi kokonaan puuttua turvallisuustutkimuksissa käytetyistä eläinlajeista. Se voi myös olla siinä määrin erilainen, että vaikutus eläimissä on täysin poikkeava. Joissakin tapauksissa niillä ei ole mitään vaikutusta eläimessä. Biologiset lääkeaineet eivät aiheuta toksisuutta samassa

mielessä kuin kemialliset lääkeaineet. Biologisten lääkeaineiden toksisuus voi ilmetä liiallisena farmakologisena vaikutuksena tai muualle kuin aiottuun tarkoitukseen kohdistuvana vaikutuksena.



Yleensä biologiset lääkeaineet tunnistetaan elimistössä vieraiksi ja immuunijärjestelmä pyrkii pääsemään niistä eroon tuottamalla vasta-aineita niitä kohtaan. Nämä vasta-aineet voivat kohdistua myös elimistön omiin vastaaviin proteiineihin, ja joissakin tapauksissa se voi johtaa vakaviin haittavaikutuksiin. Esimerkiksi osalla erytropoietiinia saavilla potilailla

anti-erytropoietiinivasta-aineet kohdistuivat myös elimistön omaa erytropoietiinia kohtaan. Tämän seurauksena potilaille kehittyi puhdas punasolujen puute (*PRCA, pure red cell aplasia*) ja he joutuivat elämään loppuelämänsä verensiirtojen varassa.

### Eläinlajin valinta

Kaikki nämä erot vaikuttavat suoraan biologisten lääkevalmisteiden turvallisuuden arviointiin. Perinteinen toksisuustestaus ei yleensä ole tarkoituksenmukaista. Eläinkokeissa tärkeintä turvallisuuden arvioinnissa on oikean eläinlajin valinta. Eläinlajilla on oltava vastaava reseptori tai kohdemolekyyli kuin ihmisellä, ja sen on oltava farmakologisesti aktiivinen (eli tuottaa odotetun vasteen). Transgeenisten eläinmallien ja homologisten mallien käyttö voi tarjota tarkoituksenmukaisen vaihtoehdon, jos relevanttia eläinlajia ei muutoin ole. Ei-relevanttien eläinmallien käyttö turvallisuustutkimuksissa voi johtaa siihen, että toksiset vaikutukset voivat jäädä kokonaan huomaamatta, tai se voi tuottaa väärälaista tietoa, mikä lopulta johtaa vääriin johtopäätöksiin turvallisuudesta.

Apinoita on totuttu pitämään

kaikkein luotettavimpina ennustamaan lääkkeiden turvallisuutta ihmisessä, koska apinat ovat perimältään, biologialtaan ja fysiologialtaan kaikkein lähimpänä ihmistä. Biologisten lääkevalmisteiden, ja etenkin monoklonaalisten vasta-aineiden toksisuuskokeissa apinoita käytetään yleisesti. Edellä mainittu kliininen lääketutkimus (TGN1412), jossa kuusi vapaaehtoista henkilöä sai henkeä uhkaavia vaikutuksia, osoittaa hyvin, miten apinoillakin tehdyt toksisuustutkimukset voivat antaa virheellisen kuvan turvallisuudesta. Prekliiniset eläinkokeet oli tehty asianmukaisesti, mutta apina ei reagoinut kyseiseen lääkeaineeseen kuten ihminen. Kyseessä oli täysin odottamaton farmakologinen reaktio, jota ei eläimkokein olisi voitu ennustaa.

Kyseinen tapaus herätti viranomaiset valmistelemään ohjeistoa koskien tämäntyyppisiin valmisteisiin liittyvien riskien arviointia ja minimointia (1). Yleisesti ottaen mitä monimutkaisemmasta valmisteesta on kysymys, sitä vaikeampi myös riskejä on hallita. Tämä koskee erityisesti solu- ja geeniterapiavalmisteita sekä uudentyyppisiä yhdistelmäproteiineja. Valmisteet, joiden vaikutus kohdistuu samanaikaisesti useaan solunsisäiseen signalointireittiin tai joilla on kyky voimistaa fysiologisia signalointireittejä tai ohittaa normaaleja säätelyjärjestelmiä, voidaan pitää korkeariskisinä ja niiden kohdalla on kiinnitettävä erityistä huomiota eläimillä tehtävään prekliiniseen turvallisuustutkimukseen. On myös tapauksia, jolloin lajispesifisyydestä johtuen ei ole löydettävissä eläimellisiä, jossa lääkevalmisteen turvallisuus ihmiselle voitaisiin luotettavasti ennustaa. Näissä tapauksissa on arvioitava olemassa olevaa tieteellistä tutkimustietoa

sekä yritettävä ymmärtää ja tunnistaa mahdolliset riskit, jotta ne voitaisiin ihmisellä hallita.

### Uusia ohjeita

EU:n lääkevalvontaviranomaiset laativat parhaillaan uusia ohjeistoja ja päivittävät vanhoja koskien biologisia lääkevalmisteita. Solu- ja geeniterapiavalmisteille on vastikään valmistunut ohjeistot prekliinisistä vaatimuksista (2–3). Lääkedirektiivin 2001/83/EC tekniset vaatimukset (*Annex I*) koskien kehittyneitä terapiavalmisteita on juuri laadittu ja ne tulevat voimaan Kehittyneiden terapioiden asetuksen astuessa voimaan 31.12.2008 (4–5). Myös *ICH (International conference on harmonisation)* -ohjeistoa S6 koskien bioteknologisten valmisteiden prekliinisiä turvallisuustutkimuksia ollaan parhaillaan päivittämässä (6). Vain kokemuksen kertyessä osataan paremmin tunnistaa tiettyihin valmisteryhmiin liittyviä riskejä ja ohjeistaa biologisten lääkkeiden kehittäjiä sekä lääkevalvonnasta vastaavia viranomaisia.

### Kirjallisuus

1. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07).
2. Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006).
3. Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (CHMP/GTWP/125459/2006) Nov 2008.
4. Amendment to Annex I to directive 2001/83/EC as regards advanced therapy medicinal products.
5. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products.
6. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95).

### Kemiallisten ja biologisten lääkeaineiden eroja

#### Kemialliset lääkeaineet

- Pienikokoisia
- Lajista riippumattomia
- Metabolisoituvia
- Spesifinen vaikutusmekanismi
- Ei-immunogeenisiä
- Spesifistä toksisuutta
- Suurin siedetty annos (MTD, maximum tolerated dose)
- Oraalinen antotapa

#### Biologiset lääkeaineet

- Suurikokoisia
- Lajispesifisiä
- Hajoavia
- Pleiotrooppinen vaikutusmekanismi
- Immunogeenisiä
- Liiallinen farmakologinen vaikutus
- Optimaalinen annos
- Parenteraalinen antotapa

## Eläinten lääkinnän erityispiirteitä

*Hoidettavien eläinlajien ja niiden fysiologisten ominaisuuksien moninaisuus ovat eläinten lääkähoidoille tyypillisiä. Lääkevasteen voimakkuus ja vaikutusaika eläimillä voivat olla kovin erilaisia samansuuruisesta annoksesta huolimatta. Vaihteluja selitetään farmakokineettisillä ja -dynaamisilla eroilla sekä geneettisellä monimuotoisuudella.*

### Eläimet ovat mitä syövät

Farmakokineettiset erot eläimillä johtuvat paljolti ruoansulatuskanavan rakenteiden ja aineenvaihdunnan metaboliareittien eroista. Kun jotkut lajit evoluution kuluessa alkoivat käyttää ravinnokseen pääasiassa kasveja, niiden ruoansulatusjärjestelmä erikoistui tätä varten. Kasvit puolustautuivat tuottamalla pahanmakuisia yhdisteitä tai suoranaisia myrkyjä syötävien osiensa suojaksi. Kasvinsyöjät vastasivat ravintonsa ksenobioottiseen haasteeseen keskittämällä maksaan tehokkaita menetelmiä haitallisten aineiden vaarattomaksi tekemiseen ja elimistöstä poistamiseen.

Eläinlääkärin potilaissa on kahdenlaisia kasvinsyöjiä, yksimahaisia ja etumahoilla varustettuja märehitjöitä. Joillakin yksimahaisilla (esim. hevonen, marsu, kaniini) on tilava paksusuoli, jossa symbioottinen mikrobifloora pilkkoo ravinnon selluloosan helpommin sulavaan muotoon. Vierasainemetabolian lopputuotteista suuri osa poistuu sapen mukana suolistoon, jonka käymisprosessin tasapaino häiriytyy helposti mikrobilääkkeiden tai niiden aineenvaihduntatuotteiden vaikutuksesta. Tämän vuoksi yksimahaiselle kasvinsyöjälle suun kautta annettu mikrobilääke voi

helposti aiheuttaa ruoansulatuskanavan häiriöitä. Myös muulla tavoin annettava mikrobilääke pitää valita huolella. Taitamattoman hoidon aikana kehittyvä antibiootiripuli voi olla eläimelle kohtalokas.

Märehtijöiden mikrobikäymisen tapahtuu etumahoissa. Pötsi on valtava käymissammio, joka pilkkoo ja tekee tehottomaksi melkein kaiken. Etumahojen suuri koko ja lievä happamuus (pH 5–7) vaikuttavat erityisesti ionisoituvien lääkeaineiden kulkeutumiseen elimistössä. Heikot emäkset (esim. opioidit) ajautuvat pötsiin ja jäävät sinne loukkuun ionisoitumisen vuoksi. Käytännössä märehitjöille annetaan suun kautta vain lääkkeitä, joiden on tarkoitus vaikuttaa pötsissä sekä tulehduskipulääkkeitä silloin, kun eläinlääkäri ei pääse paikalle.

### Kissa ei ole pieni koira

Lihansyöjien ruokavalio muodostuu eläimistä, joiden koostumukset ovat lajista riippumatta jokseenkin samanlaisia. Siten lihansyöjät ovat tulleet toimeen vierasainemetabolialla, jonka ei ole tarvinnut kehittyä yhtä monipuoliseksi kuin kasvinsyöjillä. Lihansyöjän ruoansulatuksen ongelmia voivat olla saaliseläimen huonosti

sulavat luut ja karva- tai höyhenpeite. Neuvokas lajinkehitys on löytänyt siihen ratkaisun: syömisensä jälkeen esimerkiksi koiran mahalaukku pidättää sisällään huonosti sulavia kimpaleita lisätäkseen niiden hyödynnettävyyttä. Kaikki ravinto ei siitä huolimatta kelpaa, ja silloin lihansyöjä tyhjentää sopimattoman sisällön oksentamalla. Siis kissan tai koiran oksentaminen ei välttämättä merkitse sairautta, vaan kyse voi olla terveen suoliston normaalisesta toiminnasta. Koiria lääkittäessä kannattaa kuitenkin muistaa, että mahaan nielty suurikokoinen lääketabletti voi joskus laukaista oksennusrefleksin.

Myös lihansyöjäryhmän sisällä lajien kyky käsitellä elimistöön tulleita vieraita aineita vaihtelee. Evoluution kuluessa kissa lienee pitäytynyt liharuoassa tiukemmin kuin koira, joten kissan aineenvaihdunnalle on riittänyt vähäisempi kyky käsitellä vierasaineita kuin koiran. Pitkään jatkuneen valinnan tuloksena nykyiset kissat ovat huonoja glukuronomaan. Kyse on kissojen glukuronyylitransferaasia koodaavan UGT1A-geenin ilmentymisestä, joka näkyy eriasteisina puutoksina. Sen vuoksi kissat saavat herkästi haittoja niistä lääkkeistä, joiden pääasiallisena poistumis-

mekanismina on glukuronointi. Lisäksi uusissa tutkimuksissa on havaittu, että kissan CYP1A2-entsyymi toimii poikkeavasti ainakin parasetamolin aineenvaihdunnan solmukohdissa, mistä johtuu, että parasetamoli on kissalle haitallinen.

### Lainsäädäntö ohjaa eläinten lääkintää

Vielä joskus voi törmätä luuloon, jonka mukaan eläinlääkkeet olisivat laadullisesti (puhtaus, säilyvyys) huonompia kuin ihmislääkkeet. Tämä ei pidä paikkaansa, vaan eläinlääkkeiden farmaseuttinen laatu on sama kuin ihmislääkkeiden. Myyntiluvan saamista varten eläinlääkevalmisteen laatu, teho ja turvallisuus on osoitettava vastaavalla tavalla kuin ihmislääkevalmisteen.

Eläinten lääkehoitoa ohjataan kansallisella ja yhteisön lainsäädännöllä, jonka tarkoituksena on ehkäistä ja vähentää lääkehoidosta ihmisille, eläimille ja ympäristölle aiheutuvia haittoja. Tarkasti

elintarvikkeissa voivat olla ihmiselle karsinogeenisia tai muuten haitallisia (esim. stilbestroli).

### Ihmislääkkeiden käyttö eläimille

Lähtökohtaisesti eläimille on käytettävä lääkkeitä, joilla on myyntilupa hoidettavalle eläinlajille. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä voi käyttää kaskadiperiaatteen mukaisesti, kun vastaavaa eläinvalmistetta ei ole markkinoilla. Käytön pitää silloinkin perustua tutkittuun tietoon annoksen tehosta ja turvallisuudesta hoidettavalla eläinlajilla. Epäsopivat tablettikoot aiheuttavat helposti epätarkkuutta annostuksessa. Teho voi jäädä saavuttamatta tai haittavaikutukset voivat olla hyötyä suuremmat. Lisäksi on otettava huomioon, että tuotantoeläimiä saa lääkittää vain niiden hoitamiseen hyväksytyillä lääkkeillä.

Lemmikkieläimen kivunlievitys kotiapteenkin lääkkeillä on varsin yleinen ongelma. Asetyyli-  
salisyylilähappo on periaatteessa

reaktiiviset oksidatiiviset aineenvaihduntatuotteet ovat maksatoksisia ja aiheuttavat lisäksi muun muassa methemoglobinemiaa. Koira saa ibuprofeenista usein ruoansulatuskanavan oireita, ja haittoja syntyy jo hoitoannoksia pienemmillä lääkemäärillä. Naprokseenin hoitoannos vaihtelee eri koirayksilöillä ja siksi naprokseenin käyttöä koiralle pitäisi välttää. Ketoprofeeni sopii sekä koirille että kissoille, mutta annoksen on oltava tarkka. Koirien ja kissojen kivunlievitykseen on turvallisinta käyttää eläinten hoitoon hyväksytyjä tulehduskipulääkkeitä.

### Varoaika takaa puhtaat elintarvikkeet

Varoaika on tuotantoeläimille tarkoitettujen lääkkeiden erityispiirre. Tuotantoeläimille saa käyttää vain sellaisia lääkeaineita, joiden jäämien turvallisuus eläimistä saatavissa elintarvikkeissa on tutkittu. Vertaamalla valmisteella tehtyjä jäämätutkimuksia jäämien enimmäismäärään asetetaan lääkevalmistekohtaiset varoajat. Varoajan aikana lääkitystä eläimestä saatavia elintarvikkeita (maito, liha, elimet, munat, hunaja) ei saa luovuttaa elintarvikkeeksi. Tuottaja on itse vastuussa varoajan noudattamisesta.

Jokaisen tuotantoeläimille hyväksytyyn lääkkeen valmisteyhteenvedossa kerrotaan hyväksytty varoaika. Se määräytyy terveillä eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella. Sairaana eläimen kineetiikka ja metabolia saattavat poiketa näistä, joten hoitavan eläinlääkärin tehtävänä on arvioida varoajan riittävyys eläinkohtaisesti. Jos se ei ole tarpeeksi pitkä, eläinlääkärin tulee määrätä pidempi varoaika. Elintarviketurvallisuusvirasto (*Evira*) johtaa kansallista vierasainevalvontaohjelmaa, jolla elintarvikkeista tutkitaan ympäristöstä peräisin olevien epäpuhtauksien lisäksi mahdollisia eläinlääkejäämiä. Eviran tulosten perusteella suomalaiset elintarvikkeet ovat puhtaita ja turvallisia. Tämä on osoitus suomalaisten tuottajien ja eläinlääkäreiden hyvästä ammattitaidosta.



lukien huomaa, että eläintä lääkitessä on tärkeintä ihmisen suojaaminen. Käytännössä tämä on johtanut tiettyjen lääkeaineiden, kuten vankomysiinin ja virginiamiysiinin, eläinkäytön kieltämiseen vastustuskykyisten bakteerikantojen muodostumisen hidastamiseksi. Toisen ehdottomasti kielletyn erityisryhmän muodostavat aineet, joiden jäämät eläinperäisissä

käyttökelpoinen lääke kissalle ja koiralle, mutta tabletin summittainen pilkkominen ei takaa riittävän tarkkaa kerta-annosta. Koiran annoksen voi uusia kahdeksan tunnin välein, mutta kissan aikaisintaan 48 tunnin kuluttua. Lasten kuumelälääkkeenä käytettävää parasetamolia ei suositella koiralle, ja kissalle sen antaminen on vasta-aiheista. Parasetamolin