



## TABU 2.2005

13. vuosikerta  
13 årgången  
13th Annual volume

<b>Pääkirjoitus</b>	3	Perinteinen kasvirohdosvalmiste – valvonta muuttuu EU:ssa Anna-Liisa Enkovaara	
	4	Virtsatieinfektiot iäkkäillä laitospotilailla Elina Kolho	
<b>Uutta lääkkeitä</b>	7	Parikalsitoli Kimmo Malminiemi	
	9	Pregabaliini Pirkko Paakkari	
<b>Haittavaikutuksista</b>	11	Haittavaikutusrekisterin ilmoitukset vuodelta 2004 Tapani Vuola   Leena Sommarberg   Tinna Voipio	
	13	Lukemistutkimustuloksia TABUsta	
<b>Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista</b>	14	Terveydenhuollon piensterilointilaitteet ja niiden valvonta Juhani Ojajärvi	
	17	Potilaiden sidontajärjestelmien turvallinen käyttö Tuomo Aarnikka   Petri Pommelin	
<b>Eläinlääkkeistä</b>	18	Hevosen tulehduskipulääkkeistä Bela Arosalo	
	20	Koirien ja kissojen hoito fenobarbitaalivalmisteilla Tita-Maria Saukko   Jouko Koppinen	
	20	Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia	



ANNA-LIISA ENKOVAARA  
Ylilääkäri  
Myyntilupaosasto  
Lääkelaitos

## Perinteinen kasvirohdosvalmiste – valvonta muuttuu EU:ssa

Perinteisiä kasvirohdosvalmisteita koskeva direktiivi 2004/24/EY tuli voimaan 30.4.2004. Direktiivi saatetaan Suomessa voimaan lääkelain uudistamisen yhteydessä 30.10.2005 mennessä. Perinteinen kasvirohdosvalmiste tarkoittaa lääkevalmistetta, joka sisältää perinteisesti lääkkeellisesti käytettyjä kasveja, kuten rohtovirmajuurta eli valeriana, humalaa tai nokkosta. Valmiste on tarkoitettu pikkuvaivojen lievittämiseen ja voi kasviuutteiden lisäksi sisältää ainoastaan vitamiineja ja kivennäisaineita. Valmisteelta edellytetään, että sitä on käytetty lääkkeenä vähintään 30 vuotta, josta ajasta ainakin 15 vuotta Euroopan yhteisön alueella, eikä sen tänä aikana ole todettu aiheuttaneen haittaa.

Perinteistä kasvirohdosvalmistetta saa myydä, kun kansallinen viranomais on rekisteröinyt valmisteen. Rekisteröinti on yksinkertaisempi järjestelmä kuin lääkkeiden myyntilupamenettely. Valmisteella ei tarvitse tehdä prekliinisiä eikä kliinisiä tutkimuksia, jos viranomais pitää valmisteen vähäisiä vaikutuksia ja turvallisuutta uskottavana valmisteen 30 vuoden käyttökokemuksen perusteella. Perinteisen kasvirohdosvalmisteen laatuvaatimukset vastaavat tavanomaisten lääkkeiden laatuvaatimuksia.

Euroopan lääkevirastoon EMEAan on jo perustettu kasvirohdosvalmistekomitea (*Committee for Herbal Medicinal Products, HMPC*). Se aloitti toimintansa kesällä 2004, jolloin siihen nimitettiin yksi asiantuntijajäsen jokaisesta 25 jäsenmaasta. Komitean tavoitteena on varmistaa yhteisön alueella myytävien kasvirohdosvalmisteiden turvallisuus ja yhtenäistää lääkekasveja sisältävien valmisteiden asema jäsenmaissa. Tätä varten komitea laatii luettelon sellaisista lääkekasviuutteista ja niiden

yhdistelmistä, jotka täyttävät direktiivin vaatimukset ja joita voidaan käyttää perinteisissä kasvirohdosvalmisteissa. Nämä luettelot tulevat parin vuoden kuluessa olemaan kansallisten rekisteröintien ja myös rekisteröintien tunnustamisten perustana.

Suomen lääkelainsäädännössä on vuodesta 1983 lähtien ollut määräykset tuotteista, joita aluksi nimitettiin lääkkeenomaisiksi tuotteiksi ja nykyään rohdosvalmisteiksi. Valmisteille on myönnetty Lääkelaitoksen myyntilupa, ja hakemukset on käsitelty niin sanottuina kirjallisuushakemuksina. Valmisteista ei ole vaadittu prekliinisten eikä kliinisten tutkimusten tuloksia, jos tieteellisen kirjallisuuden perusteella on voitu osoittaa, että valmisteen sisältämällä rohdoksella on ollut 'vakiintunut asema lääkkeellisessä käytössä, tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso'. Vakiintuneella asemalla tarkoitetaan sitä, että valmistetta on käytetty EU:ssa lääkkeenä vähintään 10 vuoden ajan. Eli nykyisten rohdosvalmisteiden myyntilupahakemuskäsittely on jo ollut eräänlainen kevennetty menettely.

Lääkelakia muutettaessa osa nykyisistä rohdosvalmisteista tullaan katsomaan uuden lain tarkoittamiksi perinteisiksi kasvirohdosvalmisteiksi, kuten esimerkiksi eräät ginsengjuurta sisältävät valmisteet. Osa rohdosvalmisteista ei kuitenkaan täytä perinteisen kasvirohdosvalmisteen määritelmää, joten valmisteita voi siirtyä myös tavanomaisiksi lääkevalmisteiksi. Lääkelain uudistuksen jälkeen kasviperäiselle rohdosvalmisteelle voi sen koostumuksen, käyttöperinteen ja käyttöaiheen perusteella haakea rekisteröintiä perinteisenä kasvirohdosvalmisteena tai myyntilupaa tavanomaisena lääkevalmisteena.



ELINA KOLHO  
Infektiolääkäri  
Infektiosairauksien klinikka  
Sisätaudit  
Meilahden sairaala

## Virtsatieinfektiot iäkkäillä laitospotilailla

*Virtsatieinfektio on tavallisin pitkäaikaislaitoksessa hoidettavan potilaan bakteeri-infektio. Yhdysvalloissa tehdyssä esiintyvyyystutkimuksessa on todettu, että lähes joka kymmenennellä laitospotilaalla on systeeminen mikrobilääkitys. Näistä lääkityksistä jopa puolet on suunnattu virtsateiden infektion hoitoon.*

Oireeton bakteerikasvu (*bakteriuria*) on erittäin tavallinen löydös ikääntyneessä väestössä. Iän myötä sen esiintyvyys lisääntyy, ja sitä todetaan 20 prosentilla yli 80-vuotiaista naisista ja 10 prosentilla vastaavan ikäisistä miehistä. Myös toimintakyvyn alentuminen lisää bakteriurian riskiä.

Periuretraalisen alueen bakteerikolonisaatiolla on keskeinen merkitys bakteriurian synnyssä. Bakteerikolonisaatiota lisää estrogeenin puute, bakterisidisten prostataeriteiden puute ja ulosteen pidätyskyvyn puute. Vaikka estrogeenin puutteen katsotaan olevan bakteerikolonisaation riskitekijä, ei estrogeenihoidon ole voitu osoittaa vähentävän laitoshoidossa olevien naisten bakteriurian ilmaantuvuutta. Laitoshoidossa olevista miehistä 15–30 prosentilla todetaan oireeton bakteriuria, kun vastaava prosentti naisilla on 30–50. Kaikilla potilailla, joilla kestopatetri on ollut vähintään kaksi viikkoa, on virtsassa bakteereja (1, 2).

Oireisen virtsatieinfektion ilmaantuvuus on kirjallisuuden mukaan 0,1–2,4 tuhatta hoitovuorokautta kohden. Suuret erot eri tutkimusten välillä selittyvät potilaskohorttien riskitekijöiden määrällä ja infektion diagnosoinnissa käytetyistä kriteereillä. Naisilla oireiset infek-

tiot ovat tavallisempia, ilmaantuvuusluvut ovat noin nelinkertaisia miesten lukuihin verrattuna. Kuumainen virtsateiden infektio on kuitenkin selvästi harvinaisempi ja sellaisen ilmaantuvuus on eri tutkimuksissa vaihdellut 0,05–0,1 tuhatta hoitovuorokautta kohden.

Oireiselle virtsateiden infektiolle altistavat virtsateiden vierasesineet, kuten katetrit, ja rakon tyhjenemisen vaikeutuminen. Rakon tyhjenemisen vaikeudet johtuvat yleensä joko eturauhasen liikakasvusta, kohdun laskeumasta tai neurogeenisestä rakosta (1, 2).

### Yleistä virtsatieinfektion diagnosoinnista

Laitospotilaiden oireetonta bakteriuriaa ei tule hoitaa mikrobilääkkeillä paitsi ennen elektiivisiä urologisia toimenpiteitä. Oireettoman bakteriurian hoito ei vähentänyt kolmen randomoidun, prospektiivisen tutkimuksen mukaan oireisten infektioiden ilmaantuvuutta tai kuolleisuutta laitospotilailla (3, 4) tai vanhuksilla (5).

Mikrobilääkkeiden tarpeeton käyttö lisää kustannuksia ja altistaa potilaat tarpeettomasti haittavaikutuksille. Näiden lääkkeiden turhaa käyttöä tulee välttää myös siksi, että mikrobilääkeresistenssi lisääntyy.

Useissa pitkäaikaishoitolaitoksia koskevissa tutkimuksissa on osoitettu, että edeltävä mikrobilääkitys on riskitekijä resistentin mikrobin kolonisaatiolle tai sen aiheuttamalle infektiolle. Empiirisessä hoidossa on vaikea ottaa huomioon resistenssin mahdollisuus, minkä vuoksi vaikeiden infektioiden hoitotulokset voivat resistenttien mikrobin kantajilla olla huonommat kuin muilla potilailla. Pitkäaikaislaitoksissa resistentit mikrobit saattavat levitä potilaasta toiseen kosketustartunnan välityksellä. Mikrobilääkkeiden runsas käyttö suosii resistenttien mikrobin valikoitumista, jolloin voidaan helposti päätyä resistentin mikrobin endemiaan. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä valtaosa kolmannen polven kefalosporiineille resistenteistä *E. coli* -kannoista (ESBL:ää tuottavista kannoista) eristetään pitkäaikaisosastojen potilaiden virtsasta.

Koska virtsan oireettoman bakteerikasvun hoito mikrobilääkkeillä laitospotilailla on yleistä, oireisen virtsatieinfektion diagnosoinniseksi on yritetty luoda erilaisia määritelmäkokonaisuuksia. Yhdysvaltalaisen konsensuskokouksen minimikriteerit virtsateiden infektiolle silloin, kun laitospotilaalla ei ole vierasesinettä virtsateissä, on esitetty taulukossa 1 (6). Jos potilaalla ei ole virtsatiekatetria, virtsatieinfektion diagnoosi edellyttää tämän kriteeristön mukaan aina virtsateihin paikallistuvia oireita, jotka ovat alkaneet tai pahentuneet akuutisti (6). Jos potilaalla on virtsateiden katetri, alempien virtsateiden infektio-oireet puuttuvat. Hoitoindikaatio on ylempien virtsateiden infektiopäily, jon-

### Taulukko 1. Yhdysvaltalaisen konsensuskokouksen mukaiset virtsatieinfektion minimikriteerit (6)

Dysuria tai

kainalolämpö > 37,8° ja ainakin yksi seuraavista

Lisääntynyt virtsapakko, joka joko uusi oire tai lisääntynyt aiemmasta

Tihentynyt virtsaamistarve, joko uusi oire tai lisääntynyt aiemmasta

Suprapubinen kipu

Munuaissitudun arkuus

Makroskooppinen hematuria

Uusi virtsainkontinenssi

### Taulukko 2. Virtsaviljelyn raja-arvot eri infektiotyypeissä

Komplisoitumaton virtsateiden infektio naisilla	10 <sup>2</sup> bakteeria/ml (edellyttää pyuriaa)*
Komplisoitunut virtsateiden infektio naisilla	10 <sup>5</sup> bakteeria/ml
Alempi virtsateiden infektio miehillä	10 <sup>4</sup> bakteeria/ml (edellyttää pyuriaa)
Pyelonefriitti	10 <sup>4</sup> bakteeria/ml (edellyttää pyuriaa)

\* tavallisen virtsaviljelyn herkkyysraja on 10<sup>3</sup> bakteeria/ml

### Taulukko 3. Virtsatieinfektioiden aiheuttajia laitospotilailla

Gramnegatiiviset sauvat

*E. coli*

*Klebsiella*-lajit

*Proteus*-lajit

*Enterobacter*-lajit

*Providencia stuartii*

*Morganella morganii*

*Serratia marcescens*

*Citrobacter freundii*

*Pseudomonas aeruginosa*

Grampositiiviset kokit

*Enterokokkilajit*

töisesti pitää 10<sup>5</sup> bakteeria/ml (2). Jos virtsatulehduksen oireet laitospotilaalla ovat selviä, virtsatieinfektiodiagnoosia voidaan kuitenkin harkita pienemmälläkin bakteerimäärällä.

Virtsaviljely on tärkeä tutkimus epäiltäessä virtsateiden infektiota laitospotilaalla, koska infektioiden aiheuttajakirjo on laajempi kuin avohoidossa (taulukko 3). Virtsaviljelyn avulla voidaan varmistaa, että lääkitys on oikeaan osuva. Virtsan bakteeriviljely mahdollistaa myös laitoksen tai osaston virtsatieinfektioiden ilmaantuvuuden ja patogeenien seurannan. Seurannan avulla voidaan havaita mahdolliset infektiopidemat ja resistenssi-ongelmat.

Tavallisimmin virtsanäyte pyritään ottamaan keskisuuhkuvirtsasta. On epäselvää, onko periuretraalialueen pesulla merkittävää bakteerikontaminaatiota vähentävää vaikutusta. Kertakatetrointi virtsanäytteen ottamiseksi naisilla on perusteltu, jos virtsanäytettä ei muutoin ole mahdollista saada. Jos potilas on tullut mikrobiin tehoavalla hoidolla oireettomaksi, ei virtsaviljelyn kontrollointi hoidon jälkeen ole tarpeen (1, 2, 8).

Muista virtsatutkimuksista on pitkäaikaishoitolaitospotilailla vähemmän hyötyä. Leukosyyttien puuttuminen virtsanäytteestä sulkee yleensä riittävän luotettavasti pois merkitsevän bakteerikasvun, mikäli potilas ei ole neutropeninen. Vaikka leukosyyttejä olisikin normaalia enemmän virtsassa, ei löydös välttämättä ennakoisi merkitsevää bakteriuriaa, sillä jopa kolmanneksella lai-

ka oireita joko yhdessä tai yksinään on kuume, viluhorkat, delirium tai hypotensio (6).

Usein pelätään, että laitospotilaan epäspesifiset oireet, kuten ruokahaluttomuus, väsymys, pahoinvointi ja sekavuus johtuvat virtsateiden infektiosta. Yleisoireet johtuvat kuitenkin harvoin virtsatieinfektios- ta. Käytännössä diagnoosin teko ja hoitopäätös voi olla vaikeaa erityisesti, jos potilaalla on niin paljon kognitiivisia häiriöitä, ettei luotettavaa anamneesia virtsateihin kohdistuvista oireista saada. Mikäli päädytään hoitamaan bakteriuriaa epäspesifisten oireiden takia, oireokuva tulisi kirjata ennen hoitoa ja hoidon vaikutus siihen. Tämä auttaa vastaisuudessa hoitoratkaisun tekoa.

Kanadalaiset selvittivät, miksi oireetonta bakteriuriaa hoidetaan niin usein. Tutkimukseen osallistui 16 hoitajaa ja 17 yli viisi vuotta pitkäaikaislaitoksessa töissä ollutta lääkäriä. Virtsaviljely otettiin usein hoitajan aloitteesta epäspesifisten oireiden

perusteella – hoitajat kuvasivat viljelyn ottoindikaatioita seuraavilla sanoilla: “potilas ei ollut oma itsensä” tai “viljely otettiin varmuuden vuoksi”. Lääkärit olivat aloittaneet hoidon virtsalöydösten perusteella, koska he eivät olleet varsinaisia hoitavia lääkäreitä ja uskoivat, että viljely oli otettu oireiden takia tai koska he olivat epävarmoja virtsalöydösten tulkinnasta tai koska he pelkäsivät oireettoman bakteriurian johtavan vakavaan infektiin (7).

### Laboratoriodiagnostiikka

Virtsatieinfektion diagnoosi edellyttää sitä, että oireiden lisäksi virtsassa todetaan merkitsevä bakteerikasvu. Merkitsevistä kasvun rajoista on hiljakkoin tehty uudet suositukset. Uudet suositukset antavat eri raja-arvot eri infektiotyypeille (taulukko 2). Näitä raja-arvoja ei ole validoitu pitkäaikaislaitospotilailla, joiden osalta merkitsevän bakteerikasvun rajana voitaneen edelleen pääsään-

tospotilaista todetaan pyuria ilman merkitsevää bakteerikasvua. Myös oireeton bakteriuria aiheuttaa inflammatiovasteen virtsateissä, mikä vuoksi 90 prosentilla potilaista, joilla on oireeton bakteriuria, on myös pyuria (1, 2, 8). Merkitsevä leukosyyttimäärä virtsan sedimentissä on yli 10 leukosyyttiä näkökentässä, alle 5 leukosyyttiä on normaali löydös ja 5–10 leukosyyttiä muodostaa välialueen.

Virtsan sedimentin tutkiminen on työlästä, mikä vuoksi useimmissa paikoissa käytetään seulontatestinä liuskakoetta. Liuskakokeessa tutkitaan leukosyyttien esteraasia pyurian havaitsemiseksi ja nitriittitestinä bakteriurian kemiallisena markerina. Liuskakokeen herkkyys ja spesifisyys ovat melko hyviä pyurian toteamiseen (yli 10 leukosyyttiä näkökentässä), herkkyys on 75–96 % ja spesifisyys 94–98 %. Nitriittitestin spesifisyys on hyvä, mutta herkkyys todeta merkitsevä bakteriuria on alle 30 % ja laitospotilailla todennäköisesti vielä huonompi. Teoriassa nitriittitesti on positiivinen, kun virtsassa on merkitsevä määrä nitriittiä tuottavia bakteereja edellyttäen, että ravinnosta saadaan riittävästi nitraattia. Kaikki laitospotilailla yleisesti virtsatieinfektioita aiheuttavat patogeenit, kuten enterokokit ja *Pseudomonas aeruginosa*, eivät kuitenkaan tuota nitriittiä. Nitriittitesti ei ole myöskään positiivinen, jollei virtsa ole ollut rakossa vähintään neljää tuntia, sillä lyhyemmässä ajassa bakteerit eivät ehdi muuttaa nitraattia nitriitiksi.

### Alempien virtsatieinfektioiden luokitus ja hoito

Virtsatieinfektiot luokitellaan komplisoitumattomiin ja komplisoituneihin. Virtsatieinfektio on komplisoitunut, kun potilaalla on obstruktiiv-

vinen uropatia tai rakkoretentio, jonka määrä on yli 50 ml. Virtsatieinfektio luokitellaan komplisoituneeksi myös, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, koska mikrobilääkkeen erittyminen virtsaan voi olla alentunut. Jako on tärkeä, koska komplisoitumattomia virtsateiden infektiota voidaan hoitaa lääkkeestä riippuen 3–5 vuorokautta kestäväällä mikrobilääkityksellä, kun taas komplisoitunut infektio vaatii hoitoajaksi 7–14 vuorokautta, joskus pidempäänkin. Joskus komplisoitunut virtsatieinfektio ei parane, vaan joudutaan turvautumaan pitkään suppressiohoitoon. Tällaisessa hoidossa käytetään normaaleja virtsatieinfektion hoitoannoksia eikä profylaksia-annoksia. Hoidon aikana virtsaviljelyä seurataan kuukauden välein, jotta varmistetaan, ettei resistenssiä käytetylle lääkkeelle kehity eikä muita kyseiselle lääkkeelle resistenttejä kantoja valikoidu.

Virtsatieinfektion relapsilla tarkoitetaan sitä, että saman mikrobin aiheuttama oireinen infektio todetaan kahden viikon kuluessa mikrobilääkehoidon päättymisestä. Relapsin syynä on tavallisesti, että mikrobilääkitys ei ole tehonnut tai kuuri on ollut liian lyhyt. Syynä liian lyhyeen mikrobilääkitykseen on, että kyseessä onkin ollut komplisoitunut infektio tai bakteerien aiheuttama eturauhastulehdus. Kyseessä on myös voinut olla ylempien virtsateiden infektio, jolloin lääkehoito on jäänyt lyhyeksi tai valitulla lääkkeellä ei ole saavutettu riittäviä pitoisuuksia munuaiskudoksessa. Joskus relapsin määrittelyn täyttävä infektio voi toki olla todellisuudessa uusintainfektio. Relapsin epäily edellyttää aina tarkempaa selvittelyä.

Mikrobilääkkeen valintaa tullee opastamaan päivitettävänä oleva Käypä hoito -suositus. Yleiset ohjeet

ovat laitospotilaiden lääkehoitoa valittaessa vain suuntaa antavia, sillä hoitolääkkeen valinnassa tulee ottaa huomioon potilaan aiempien infektioiden aiheuttajapatogeenit ja "mikrobilääkehistoria" sekä laitoksen tai osaston endeemiset mikrobit ja niiden herkkyystilanne.

### Kirjallisuus

1. Nicolle LE. Urinary tract infection in long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 757-61.
2. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 51-55.
3. Nicolle LE, Bjornson J, Harding GKM ym. Bacteriuria in elderly institutionalized men. *N Engl J Med* 1983; 3209: 1420-1426.
4. Nicolle LE, Mayhew JW, Bryan L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly subjects. *Am J Med* 1987; 83: 27-33.
5. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA ym. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med* 1994; 120: 827-833.
6. Loeb M, Bentley DW, Bradley S. ym. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 120-123.
7. Walker S, McGeer A, Simor AE ym. Why are antibiotics prescribed for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people? A qualitative study of physicians' and nurses' perceptions. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)* 2000; 163: 272-277.
8. Wilson ML ja Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1150-1158.

## Parikalsitoli

### Zemplar 5 mikrog/ml injektioneste, Abbott Laboratories S. p. A, Italia

Parikalsitoli on synteettinen D-vitamiini, joka estää kalsitriolin tavoin parathormonin synteesiä ja eritystä. Käyttöaiheena tälle pääasiassa sairaalassa annettavalle lääkkeelle on krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin hoito ja ehkäisy.

#### Farmakodynamiikka

Parikalsitoli (trihydroksisekoergostatrieni) aktivoi tuman D-vitamiinireseptoria, jolla on eri soluissa erilaisia vaikutuksia geeniekspressioon. Tätä reseptoria on mm. suoliston villuksessa, osteoblasteissa, munuaisten distaalisisä tubulaarisoluissa, haimassa, munasarjoissa ja kiveksissä sekä lisäkilpirauhassoluissa.

Munuaisten vajaatoiminnassa D-vitamiinin esiasteiden hydroksyloittuminen aktiiviseksi hormoniksi vähenee, ja parathormonin synteesi ja erityis lisääntyvät kompensatorisesti. Hyperparatyreoidismi voi aiheuttaa hyperkalsemiaa, mutta munuaisten vajaatoiminnassa harvemmin hypofosfatemiaa. Parikalsitoli on siis D-vitamiinianalogi, joka kalsitriolin tavoin estää parathormonin synteesiä ja eritystä.

#### Farmakokinetiikka

Parikalsitolin oraalinen hyötyosuus on hyvin pieni, ja lääke annetaan aina laskimoverenkiertoon. Injektioneste annetaan tavallisesti keskusselkärangan kautta hemodialyysin aikana. Mahdollinen laskimoinjektio tulee kivun minimoimiseksi tapahtua hitaasti, vähintään 30 sekuntia kestävästi.

Farmakokinetiikkaa on pääasiassa tutkittu kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla hemodialyysipotilailla. Laskimonsisäisenä bolusinjektiona (annokset 0,04–0,24 mikrog/kg) annetun parikalsitolin pitoisuudet pienenevät nopeasti kahden tunnin sisällä annoksen suuruudesta riippumatta. Tämän jälkeen pitoisuudet laskevat logaritmisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 15 tuntia. Jatkuvasa annostuksessa ei ole havaittu parikalsitolin kertymistä.

Terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöille annettiin yksi 0,16 mikrog/kg bolusannos <sup>3</sup>H-parikalsitolia laskimoon, plasman koko radioaktiivisuus johtui alkuperäisestä lääkeaineesta. Parikalsitoli eliminoitui pääasiassa maksan ja sapen kautta, sillä 74 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi seuranta-aikana ulosteeseen ja vain 16 % virtsaan. Sekä virtsassa että ulosteessa havaittiin pieniä määriä useita tuntemattomia metaboliitteja. Virtsa ei havaittu lainkaan muuttumatonta parikalsitolia, vaan ainoastaan metaboliitteja, joita ei ole luokiteltu eikä tunnistettu.

Parikalsitoli sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (> 99 %), eikä kyllästymistä tapahdu pitoisuusalueella 1–100 ng/ml. Tutkituilla aikuispotilailla ei ole havaittu ikään, sukupuoleen tai rotuun liittyviä farmakokineettisiä eroja. Vapaan parikalsitolin pitoisuudet potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, ovat samankaltaiset kuin terveillä henkilöillä, eikä annoksen säätäminen ole tarpeen tässä potilasryhmässä. Vaikeaa mak-

san vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemuksia.

#### Interaktiot

Parikalsitolilla on farmakodynaamisten ominaisuuksiensa takia merkittäviä mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Fosfaattia ja D-vitamiiniyhdisteitä ei tule käyttää samanaikaisesti parikalsitolin kanssa suurentuneen hyperkalsemiariskin ja mahdollisen kalsiumfosfaattitulon nousun takia.

Aluminiumia sisältäviä valmisteita (esim. antasidit, fosfaattia sitovat aineet) ei tule antaa pitkäaikaishoidona D-vitamiinivalmisteiden kanssa, koska veren aluminiumpitoisuus voi nousta, ja sen aiheuttamaa luutoksisuutta voi ilmetä.

Kalsiumia sisältävät valmisteet ja tiatsididiureetit suurina annoksina voivat suurentaa hyperkalsemian riskiä.

Magnesiumia sisältäviä valmisteita (esim. antasidit) ei tule käyttää samanaikaisesti D-vitamiinivalmisteiden kanssa, koska seurauksena voi olla hypermagneemia.

#### Vasta-aiheita ja varoituksia

Parikalsitolia ei tule antaa potilaille, joilla on D-vitamiinimyrkytyksen merkkejä tai hyperkalsemia. Kliinisesti merkittävin riski hoidossa on hyperkalsemia. Pitkäaikaishoidossa luun uudismuodostus vähenee, kun parathormonitasot ovat pieniä.

Zemplar sisältää apuaineinaan huomattavat määrät propyleeniglykolia (30 %) ja etanolia (20 %), jotka saattavat aiheuttaa keskusher-

mostovaikutuksia, vaikka annokset ovat pieniä, koska aine annetaan suoraan laskimoverenkiertoon.

### **Kliiniset tutkimukset**

Primaarivaste plasebokontrolloiduisa tehotutkimuksissa oli 30 % parathormonin lasku. Pitkäkestoinen vaste (neljässä peräkkäisessä mitauksessa parathormonin lasku kohonneesta alkutasosta yli 30 %) saavutettiin noin 68 %:lla potilaista parikalsitoliryhmässä ja alle 10 %:lla potilaista plaseboryhmässä.

Yhdessä tutkimuksessa parikalsitolia 40 ng/kg verrattiin kalsitrioli-injektiioon 10 ng/kg. Molemmista annostus oli kolmasti viikossa. Parikalsitoli esti parathormonia tehokkaammin ( $p=0,008$ ) kuin kalsitrioli. Parathormonitasoissa 50 %:n lasku saavutettiin parikalsitoliryhmässä 87 vuorokaudessa ja 108 vuorokaudessa kalsitriolilla.

### **Toksisuus ja turvallisuus**

Eläinkokeet eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan käytettäessä parikalsitolia ihmisillä. Toistuvaisannos-

ten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa todettiin eturauhasen surkastumista rotilla ja koirilla, joiden altistusastot olivat vain hieman korkeammat kuin kliiniset altistusastot ihmisellä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Eläimille kerta-annoksia annettiin jopa 24 mikrog/kg, joka on noin 50 kertaa ihmisille tarkoitettu kerta-annos. Lääkityksestä aiheutuvia odottamattomia haittavaikutuksia ei havaittu kerta-annoksilla, jotka olivat 24 mikrog/kg tai pienempiä.

Pitkäkestoisia toksisuuskokeita on raportoitu rotilla 1–6 kk (3–20 mikrog/kg), ja koirilla 1–12 kk (0,1–1 mikrog/kg). Odotettavissa olevat lisäkilpirauhasten atrofia ja hyperkalsemia havaittiin jo pienimmillä annoksilla. Hyperkalsemiasta seurasi koko joukko haittavaikutuksia, jotka kaikki ovat fysiologisesti johdonmukaisia.

Rotilla ei 20 mikrog/kg kolmasti viikossa vaikuttanut fertiilitettiin. Embryotoksisuutta ei havaittu (3 mikrog/kg/vrk). Mutageenisuutta ei ole havaittu, mutta rotilla aine aiheutti feokromosytoomaa ja hiirillä leiomyoomia ja leiomyosarkoomia.

Lisämunuaisten tuumori-ilmaantuvuus suurenee rotilla hyperkalsemiassa, joten asiassa ei ole uutta.

Kontrolloitua altistusta on parikalsitrolilla noin 500 potilasvuoden verran. Lääke on laajan terapeuttisen leveyden omaava D-vitamiini-analogi, jonka metabolia ei näyttäisi olevan saturoituva. Maksatoksisuutta ei ole tutkimuksissa käytetyillä annoksilla havaittu. Munuaistoksisuutta on vaikeampi arvioida, koska potilailla on vaikea munuaisten toiminnan vajuus, jossa saattaa munuaisten toiminnassa olla vaihtelua.

Kaikkiaan Zemplarin turvallisuutta on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa yli 600 potilaalla.

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat hyperkalsemia noin 5 %:lla, hyperfosfatemia noin 2 %:lla, merkittävää lisäkilpirauhasen häiriötä, kutinaa ja makuaistin muutoksia on ilmennyt noin 1 %:lla potilaista. Hyperkalsemia ja hyperfosfatemia riippuvat pääasiassa parathormonin ylisuppressioon tasosta, ja ne voidaan minimoida asianmukaisella annostitruksella.

Parikalsitoli on tervetullut lisä eri syistä aiheutuvan vaikean munuaisten vajaatoiminnan aiheuttaman D-vitamiinipuutteen ja sitä kautta aiheutuvan hyperparatyroidismin hoitoon. Lääke on synteettinen D-vitamiini-analogi, jonka mahdolliset haitat ovat pitkälti ennustettavissa vaikutusmekanismien perusteella. Lääkkeen tehon ja turvallisuuden seuranta perustuu plasman kalsium- ja fosfaattitasojen mittaamiseen, joita seurataan vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa muutenkin. Käyttö vaikuttaa yksinkertaiselta, mutta lääkitys rajoittuu todennäköisesti sairaaloissa annettavaksi. Turvallisuustietoa pitkäaikaiskäytöstä on noin kahdelta vuodelta.

Teho hyperparatyroidismin hoidossa on kiistatta näytetty. Ehkäisykäyttö perustuu pääosin kliiniseen endokriiniseen päättelyyn. Ongelmaksi klinikolle tulee ehkäisyn aloitusajankohdan määrittely, jos hyperparatyroidismista ei ole selviä merkkejä.



## Pregabaliini

Lyrica 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ja 300 mg kapselit, Pfizer Limited, Saksa

Pregabaliinia käytetään perifeerisen neuroopaattisen kivun hoitoon aikuisilla sekä lisälääkkeenä aikuisilla esiintyviin paikallisalkuisiin epilepsia-kohtauksiin. Kummassakin käyttöaiheessa hoito aloitetaan 150 mg vuorokausiannoksella ja suurennetaan vasteen ja siedettävyyden mukaan 3–7 vuorokauden kuluttua 300 mg:aan. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa viikon kuluttua enimmäismäärään, 600 mg:aan. Vuorokausiannos jaetaan kahteen tai kolmeen antokertaan. Lääkitystä lopetettaessa on suositeltavaa tehdä se asteittain viikon kuluessa.

### Farmakologia

Vaikka pregabaliini ja sen edeltäjä gabapentiini ovat aivojen estävän välittäjäaineen, GABAn analogeja, kumpikaan niistä ei sitoudu GABA-reseptoreihin eikä vaikuta GABAn takaisinottoon. Niiden vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta ne sitoutuvat jänniteherkkien kalsiumkanavien alayksikköön ( $\alpha$ -2- $\gamma$ -proteiini) ja vähentävät kiihottavien välittäjäaineiden (glutamaatti, noradrenaliini, substanssi P) vapautumista.

Pregabaliini imeytyy hyvin suolistosta ja sen hyötöosuus on yli 90 % annoksesta riippumatta. Se ei metaboloitu juuri lainkaan, vaan erittyminen tapahtuu muuttumattomana munuaisten kautta. Tämän takia ei ole odotettavissa metaboliaan liittyviä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Pregabaliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Annosta on sovittava, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt.

### Teho neuroopaattisen kivun hoidossa

Pregabaliinin tehoa neuroopaattisen kivun hoidossa on tutkittu kymmenessä lumeeseen vertaavassa kontrolloidussa tutkimuksessa, joiden kesto on ollut enintään 13 viikkoa. Viidessä tutkimuksessa käyttöaihe oli diabeettinen neuropatia, neljässä vähintään kolme kuukautta kestänyt postherpeettinen neuralgia ja yhdessä molemmat. Tehoa ei ole tutkittu muissa neuroopaattisen kivun malleissa.

Potilaiden arvion mukaan hyvä vaste ('erittäin paljon' tai 'paljon' parempi) saavutettiin diabeettisessa neuropatiassa 48 %:lla pregabaliinilla ja 29 %:lla lumeella hoidetuista potilaista. Postherpeettisessä neuralgiassa vasteen arvioi hyväksi 32 % pregabaliinilla ja 17 % lumeella hoidetuista potilaista.

Kun kivun lievittymistä arvioitiin kipupistemäärän avulla, vasteeksi arvioitiin pisteiden määrän aleneminen vähintään puoleen. Näin tapahtui yhteensä 35 %:lla pregabaliinilla hoidetuista ja 18 %:lla lumeella hoidetuista potilaista. Tehoon ei vaikuttanut se, otettiinko lääke kaksi vai kolme kertaa päivässä.

Pregabaliinin väsyttävä vaikutus paransi tehoa: niistä potilaista, joilla hoito aiheutti uneliaisuutta, kipupisteiden puolittuminen saavutettiin 48 %:lla pregabaliiniryhmässä ja 16 %:lla lumeryhmässä.

Kipua lievittävä vaikutus näkyi noin viikon kuluessa. Väsyttävän vaikutuksensa takia pregabaliini vähensi myös unihäiriöitä. Toisaalta väsymys oli yleisin hoidon keskey-

tämiseen johtanut haittavaikutus.

Yhdessä 174 potilaan tutkimuksessa vertailuaineena oli lumeen lisäksi amitriptyliini diabeettisen neuropatian hoidossa. Pregabaliinihoidolla (600 mg/vrk) vasteprosentti oli 40 %, amitriptyliinillä (75 mg/vrk) 46 % ja lumeella 30 %; näin arvioituna kumpikaan lääkitys ei eronnut merkitsevästi lumeesta, mutta amitriptyliini vähensi kipupisteitä tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lume.

Kontrolloituihin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli mahdollisuus jatkaa hoitoa avoimissa jatko-tutkimuksissa, joiden tarkoitus oli selvittää pitkäaikaisen pregabaliinihoidon tehoa ja turvallisuutta. Pregabaliinin annosta oli mahdollista säätää vasteen mukaan, ja tavallisimmin vuorokausiannos oli 300–450 mg. Kaikkiaan 517 potilaan hoito kesti vähintään 420 päivää, minä aikana pregabaliinin annoksissa ja kipupisteiden määrissä ei tapahtunut oleellisia muutoksia.

### Teho epilepsian hoidossa

Kolmessa lumekontrolloidussa, 11–12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa pregabaliinia on käytetty lisälääkkeenä paikallisalkuisessa epilepsiassa noin tuhannella potilaalla. Potilailla, jotka käyttivät vähintään yhtä ja korkeintaan kolmea epilepsialääkettä (useimmiten karbamatsipiini ja lamotrigiini), oli vähintään kolme epilepsia-kohtausta kuukaudessa ennen pregabaliinihoitoa. Vasteeksi arvioitiin kohtausten vähentyminen vähintään 50 % pregabaliinihoidon aikana.

Vaste saavutettiin annoksella 150 mg/vrk vajaalla kolmanneksella potilaista, annoksella 300 mg/vrk 40 %:lla ja yleisimmin käytetyllä annoksella 600 mg/vrk noin puolella potilaista. Kaikilla annoksilla teho erosi merkitsevästi luvemasteesta.

Kontrolloitujen tutkimusten avoimissa jatkotutkimuksissa tehoa arvioitiin 12 viikon välein. Ensimmäisessä arvioissa vasteprocentti oli 37 %. Näiden lääkityksestä hyötynneiden potilaiden ryhmässä teho säilyi samansuuruisena pisimmillään kahden vuoden seurannan ajan ja pregabaliinin annoksissa tapahtui vain vähäisiä muutoksia kyseisenä aikana.

### **Haittavaikutukset**

Pregabaliinia sai kliinisissä tutkimuksissa kaikkiaan noin 8 200 potilasta, joista 56 % käytti sitä yli 12 viikkoa ja 26 % vähintään vuoden. Avoimissa jatkotutkimuksissa, joissa annos oli valittavissa vasteen mukaan, noin kolmasosa potilaista käytti pregabaliinia 300–450 mg/vrk ja toinen kolmasosa suurinta eli 600 mg/vrk annosta.

Väsymys ja heitehuimaus ovat tavallisimpia haittoja. Kipututkimuksissa pregabaliini aiheutti väsymystä 20–30 %:lla hoidetuista; epilepsiatutkimuksissa väsyttävää vai-

kutusta oli vaikeampi tulkita muun epilepsialääkityksen vuoksi. Muita yleisiä haittavaikutuksia ovat suun kuivuminen, ummetus, ilmavaivat, oksentelu, turvotukset, painonnousu ja erektiohäiriöt. Kipututkimuksissa 13 % potilaista lopetti hoidon haittojen takia.

### **Kirjallisuutta**

Arryo S ym. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:20-7.

Frampton JE ja Foster RH. Pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005;65:111-8.

French JA ym. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003;60:1631-7.

Rosenstock J ym. Pregabalin for the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38.

Warner G ja Figgitt DP. Pregabalin: as adjunctive treatment of partial seizures. *CNS Drugs*. 2005;19(3):265-72

Lue uusien lääkkeiden esittelyistä TABUn verkkosivuilta osoitteessa [www.nam.fi/julkaisut/tabu/uutta\\_laakkeista/index.html](http://www.nam.fi/julkaisut/tabu/uutta_laakkeista/index.html). Tällä sivulla TABUssa esitellyt lääkeaineet ovat nimen mukaisessa aakkosjärjestyksessä.

Pregabaliini on gabapentiiniä muistuttava vaihtoehto neuroopaattisen kivun hoitoon ja paikallisalkuisen epilepsian lisälääkkeeksi. Neuroopaattisessa kivussa sen teho on osoitettu postherpeettisen neuralgian ja diabeettisen neuropatian hoidossa. Sekä kipujen että epilepsian hoidossa hyväksi arvioitu vaste saavutettiin noin kolmasosalla – puolella hoidetuista potilaista. Pregabaliinilla on lineaarinen kinetiikka ja sitä voidaan ottaa kahdesti päivässä. Vertailevien tutkimusten puuttuessa on vaikea arvioida, onko gabapentiinin ja pregabaliinin kliinisessä tehossa ja turvallisuudessa olennaisia eroja.

## Haittavaikutusrekisterin ilmoitukset vuodelta 2004

Haittavaikutuksien ilmoittamisessa viime vuonna tehtiin taas uusi ennätys, 1 118 ilmoitusta. Lähes puolet ilmoitetuista haittavaikutuksista oli vakavia haittoja, ts. johtivat sairaalahoittoon tai pidensivät sitä, aiheuttivat pysyvän vamman tai alensivat toimintakykyä, olivat henkeä uhkaava tai johtivat kuolemaan.

Ilmoitetut haitat näyttävät kohdistuvan melko lailla samoihin lääkkeisiin kuin edellisenäkin vuonna.

Haittojen lukumäärästä ei suoraan voi vetää johtopäätöksiä lääkkeiden keskinäisistä eroista: jos käyttöä on paljon, haittojakin ilmenee yleensä enemmän, uusista lääkkeistä ilmoitetaan enemmän – mikä on toivomuskin, otsikoissa olleista lääkkeistä yleensä raportoidaan enemmän, ja esimerkiksi lääkeyrityksen oma aktiivisuus henkilökunnan tietoon tulneiden haittojen kirjaamisessa voinee näkyä lisääntyneinä haittavaikutusilmoituksina.

### Kolesterolilääkkeet

Viime vuonna koko aineistossa eniten haittavaikutusilmoituksia tehtiin rosuvastatiinista, (kauppanimi Crestor), yhteensä 38 kpl. Näistä noin puolet koskivat lihaskipuja tai lihaskipuja ja kohonneen kreatiinikinasiinin yhdistelmää. Myös kohonneista maksa-arvoista ilmoitettiin. Rosuvastatiinin myynti oli samaa luokkaa kuin fluvastatiinin (Lescol), josta saatiin 9 ilmoitusta, mutta fluvastatiini tuli markkinoille vuonna 1996, rosuvastatiini vuonna 2003. Fluvastatiinin ilmoituksista kuusi koski maksahaittoja.

Eniten käytetystä atorvastatiinista (Lipitor) ilmoitettiin 18 kertaa erilaisia oireita, joista ryhmänä nousivat esiin haimatulehdukset (4 kpl). Simvastatiinista ilmoitettiin 15 kertaa sekalaisista haitoista, useimmiten kohonneista maksa-arvoista tai lihaskivuista.

### Tulehduskipu- ja reumalääkkeet

Toiseksi eniten tehtiin haittavaikutusilmoituksia valdekoksiibista (Bextra), 31 kpl. Niissä ei suoranaisesti näy minkään erityisen haitan korostuminen: hematoomasta, maksahaitoista ja urtikariasta ilmoitettiin kustakin 4 kertaa, ja loput haitat näyttävät ainakin pikaisella tarkastelulla satunnaisilta.

Etorikoksiibista eli Arcoxiasta saatiin 26 ilmoitusta. Näistä viisi koski maksa-arvojen kohoamista, kolme jalkojen ja kaksi kasvojen turvotusta. Selekoksiibi (Celebra) esiintyy viime vuoden tiedostossa 20 kertaa, joista kolmessa on kyse allergisesta reaktiosta, kahdessa anafylaksiasta, ja viidessä tapauksessa ihoreaktioista.

Rofekoksiibista (Vioxx, Vioxx-akut) tehtiin 14 ilmoitusta, joissa ei näytä olleen erityisiä painotuksia.

Sydänhaittoja mainittiin koksibiryhmässä vain muutama, vaikka niistä muualla kohuttiinkin. Sen sijaan neljä ulkusta mainitaan koksibiin ilmoituksissa.

Koksibit ovat tulleet myyntiin melko samanaikaisesti, eikä myyntiluvuissa ole suuria eroja, kuten ei ilmoitettujen haittojen lukumäärässäkään. Valdekoksiibia, josta ilmoitettiin eniten, myös myytiin eniten. Kovin dramaattisia johtopäätöksiä ei siis voi näistä haitoista vetää.

Perinteisistä tulehduskipulääkkeistä ilmoitettiin vain satunnaisesti.

Reumalääkkeistä viime vuonna ilmoitettiin eniten infliksimabista (Remicade) eli 16 kertaa. Etanerseptista (Enbrel) ja leflunomidista (Arava) ilmoitettiin kustakin 12 kertaa ja adalimumabista (Humira) 8 kertaa. Yksittäisillä lääkkeillä ei tällä kertaa näytä nousevan esiin mitään erityistä haittaa lukuun ottamatta etanerseptistä ilmoitettua viittä ihottumaa. Koko ryhmässä

tulee esiin seitsemän verenkuvamuutosta, neljä vaskuliittia ja kolme keuhkofibroosia.

### Mikrobilääkkeet

Kolmanneksi eniten ilmoitettiin levofloksasiinista (Tavanic), joka toisena vuonna komeili listan kärjessä. Ilmoitukset koskivat muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta lääkkeen tyyppihaittaa eli akillesjänteen tulehdusta ja/tai repeämää. Kollegani Marja-Leena Nurminen tarkasteli asiaa vuoden 2003 haittavaikutuksia käsittelevässä artikkelissa (Tabu 2/2004): näyttää siltä, että haitalle alttiita ovat erityisesti vanhemmat miehet (76 %), joilla on samanaikainen kortikosteroidilääkitys. Tämä viittaa myös siihen, että lääkettä käytetään harkitusti vaikeissa tapauksissa. Yksittäisiä tapauksia on sattunut ilman muuta samanaikaista lääkitystäkin, joten aina jännetulehdusta epäiltäessä lääkitys on välittömästi lopetettava. Myös moksifloksasiinista (Aveloc) ja siprofloksasiinista (useita valmisteita) saatiin muutama ilmoitus akillesjännehaittoista.

Telitromysiinistä (Ketek) ilmoitettiin viime vuonna 14 kertaa. Kolme ilmoitusta koski näön häiriöitä, muut olivat sekalaisia. Niin ikään 14 kertaa tehtiin ilmoitus nitrofurantoiinin ja askorbiinihapon yhdistelmävalmisteesta. Näistä puolet koski nitrofurantoiinin tunnettuja keuhkohaittavaikutuksia, keuhkoinfiltraatiota tai keuhkofibroosia.

Sieni-infektion hoitoon tarkoitettu terbinafiini (Lamisil) aiheutti 15 ilmoitusta, joista puolella ilmoitettuna haittana oli makuaistin puute tai häiriö, joka onkin lääkkeen tunnettu haitta. Muista mikrobilääkkeistä tuli ilmoituksia vain satunnaisesti.

## ”20 kärjessä” -luettelo

Lääkeaine/ lääkevalmiste	Haitta- ilmoitusten lukumäärä
rosuvastatiini	38 kpl
valdekoksiibi	31 kpl
levofloksasiini	28 kpl
etonogestreeliä ja etinyyliestra- diolia sisältävä ehkäisyrenkas	26 kpl
etorikoksiibi	26 kpl
klotsapiini	26 kpl
bupropioni	25 kpl
selekoksiibi	20 kpl
atorvastatiini	18 kpl
jomeproli	18 kpl
infliksiimabi	16 kpl
simvastatiini	15 kpl
terbinafiini	15 kpl
venlafaksiini	15 kpl
ketiapiini	14 kpl
lamotrigiini	14 kpl
mirtatsapiini	14 kpl
nitrofurantoiiniin ja askorbiini-	
hapon yhdistelmävalmiste	14 kpl
rofekoksiibi	14 kpl
telitromysiini	14 kpl

## Hormonit

Haittavaikutuslistan neljäntenä on viime vuonna etonogestreeliä ja etinyyliestradiolia sisältävä ehkäisyrenkas (NuvaRing). Siitä ilmoitettiin 26 kertaa, ja kuutta sekalaisista haittaa lukuun ottamatta 20 kertaa ongelmana oli ei-toivottu raskaus.

Myyntilukuihin suhteutettuna etinyyliestradiolia ja norelgestromiinia sisältävä ehkäisyalaastari (Evra) aiheutti lähes yhtä monta eli 9 haittailmoitusta, joista 8 oli ei-toivottua raskautta. Etinyyliestradiolia ja drospirenonia sisältävä ehkäisytabletti (Yasmin) oli ilmoituksen aiheena 8 kertaa. Näistä ilmoituksista kaksi koski keuhkoemboliaa, kaksi muuta aivoemboliaa ja aivoinfarktia. Kaikkien hormoniehkäisyvalmisteiden käyttöön on yhdistetty suurentunut laskimo- ja valtimotukosriski. Toistaiseksi ei tiedetä, kuinka suuri riski on näillä uudemmilla valmisteilla vanhempiin verrattuna.

Muista hormonivalmisteista nousee esille tiboloni, josta on 10 ilmoitusta, niistä ilmoitettuna haittana oli viisi endometriumsyöpää, yksi rintasyöpä ja yksi munasarjasyöpä. Ennen tibolonihoidon aloittamista naiset olivat yhtä lukuun ottamatta vuosia käyttäneet muita hormonihoidoja. Näiden tapausten arviointi on kuitenkin vaikeaa: syöpien todennäköisyys kasvaa iän kertyessä.

Kaikilla tämän ryhmän valmisteilla onkin varsin laajat varoitukset valmisteyhteenvedoissaan.

## Psykoosi- ja masennuslääkkeet sekä bupropioni

”20 kärjessä” luettelon neljättä ja viidettä sijaa pitävät klotsapiini ja bupropioni. Klotsapiinista kertyi 26 ilmoitusta, joista 17 koski sen jo pitkään tunnettuja verihaittavaikutuksia. Psykoosilääkkeistä myös ketiapiini (Seroquel) näkyi tällä listalla 14 ilmoituksellaan. Ilmoitetut haitat olivat sekalaisia, mutta hyvin tyypillisiä psykoosilääkkeelle: kolme malignia neuroleptioireyhtymää, kaksi granulositytopeniaa, yksi dystonia ja tardiivi dyskinesia sekä yksittäisiä muita, kuten hyperglykemia, QT-ajan pidentyminen ja maksatulehdus. Olantsapiinista (Zyprexa) ja risperidonista ilmoitettiin 7 kertaa, sekalaisia, psykoosilääkkeille tyypillisiä haittoja.

Tupakan vieroituksen apuna käytettävästä bupropionista (Zyban) kertyi ilmoituksia 25 kertaa. Eniten mainittiin erilaisia psyykkisiä haittoja (yhteensä 7), mutta myös urtikariaa (4) ja ihottomia (4 kpl).

Masennuslääkkeistä esiin nousee venlafaksiini (Efexor) 15 ja mirtatsapiini 14 haittailmoituksella. Venlafaksiinin kohdalla kiinnittyy huomio QT-ajan pidentymiseen, josta ilmoitettiin neljästi. Mirtatsapiinin kohdalla taas silmään pistää 7 ilmoitusta epileptisistä kohtauksista. Kummakin lääkkeen valmisteyhteenvedossa haitat mainitaan.

Uudemmissa masennuslääkkeistä myös essitalopraamista (Ciprallex) on kertynyt 9 ilmoitusta, mutta ne kohdistuvat sekalaisiin haittoihin. Milnasipraanista (Ixel) on ilmoitettu 7 kertaa, niistä neljässä kyseessä oli kohonnut verenpaine.

## Varjoaineet

Jonkinlaisia ilmoittajien ”kestosuosikkeja” ovat yleisesti käytetyt jomeproli, jopromidi ja joheksoli, joista tuli ilmoituksia 18, 13 ja 11 kpl. Nämä jodia sisältävät varjoaineet eivät keskenään näytä eroavan haittavaikutusten osalta. Ryhmän yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat urtikaria, allerginen reaktio, pahoinvointi ja anafylaktinen reaktio.

## Yksittäiset lääkeaineet

Eräät yksittäiset lääkkeet näkyivät ilmoitetuimpien lääkkeiden listalla: epilepsialääke lamotrigiinista (Lamictal) ilmoitettiin 14 kertaa, näistä puolet erilaisia ihohaittoja, joista valmisteyhteenvedossa varoitetaan. Syöpälääke kapesitabiinista (Xeloda) ilmoitettiin 11 kertaa, joista neljässä oli kyse jostakin sydänhaitasta. Kandesartaani oli ilmoituksissa epäiltynä lääkkeenä 10 kertaa. Mitään erityistä trendiä ei näissä ilmoituksissa näytä olleen.

## Haittavaikutuksista ilmoittaminen vuonna 2005

Haittavaikutusilmoitukset ovat tärkeä osa etenkin uusien lääkkeiden turvallisuusprofiilin selvittämistä. Markkinoille tullessaan lääkettä on aina testattu pienellä määrällä potilaita, jotka ovat yleensä tarkkaan valittuja. Vasta silloin, kun lääkkeelle altistuu suuri joukko ihmisiä, selviää sen todellinen turvallisuus käytössä. Siksi Lääkelaitoksen erityisen kiinnostuksen kohteena ovat uudenlaiset haitat, uudet lääkkeet, haitat uusissa potilasryhmissä ja haittojen ilmaantuvuuden muutokset. Myös (uusien) lääkkeiden yhteisvaikutuksista on hyvä ilmoittaa.

Ilmoittamisen helpottamiseksi olemme laatineet internetissä täytettävän ja lähetettävän lomakkeen. Se on osoitteessa <http://hava.nam.fi> (huom! ei www-alkua).

# Lukemistutkimus- tuloksia TABUsta

Otantatutkimus Oy selvitti puhelinhaastatteluilla (293 lääkäriä ja 80 apteekkilaista) viidennen kerran TABU:n asemaa lääkeinformaation tuottajana. Lääkäreiltä tiedusteltiin avoimilla kysymyksillä, mitä lääkeinformaation lähteitä he tietävät ja minkälaiseksi he arvioivat eri tahojen tuottaman tiedon (kuva 1). TABU sai hyvän yleisarvosanan, mutta käytännölläheisyydessä on edelleenkin parantamisen varaa. Lehden ajankohtaisuusarvosana on kohtalaisen hyvä ottaen huomioon sen, että TABU ilmestyy kahden kuukauden välein. Tosin yksittäisissä kommentteissa toivottiin ajankohtaisia asioita käsiteltävän useammin.

Lääkäreiltä kysyttiin myös, minkä tahojen he arvioivat vaikuttavan lääkkeenmääräämiskäytäntönsä. Tässä vaiheessa vastaajat eivät tieneet, kenen tilaama haastattelu oli.

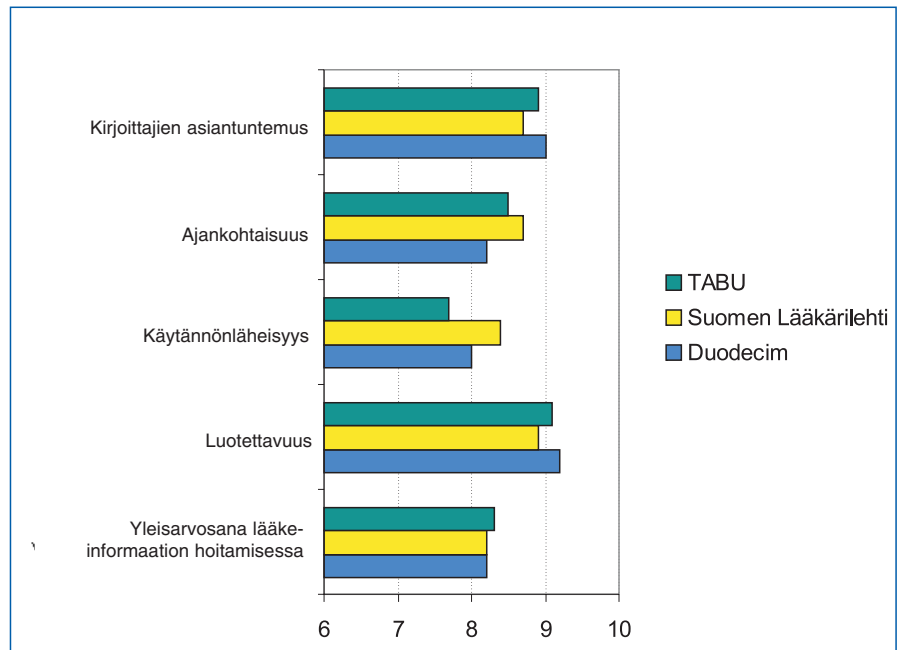
Vuoden 2000 vastausten mukaan lääketieteellisuuden tuottamalla tiedolla oli eniten vaikutusta lääkkeen määräämiseen, mutta nyt vastaajat arvioivat Lääkelaitoksen tuottaman tiedon vaikuttaneen tai vaikuttavan eniten (kuva 2).

Saaduista lisäkommenteista ilmeni, että artikkelit uusista lääkkeistä ja haittavaikutuksista ovat toivottuja. Eräs kommentti: *Kannattaa kehittää TABUa eteenpäin, kriittisiä aiheita lääkkeistä ja jatkakaa rohdoslinjaa.*

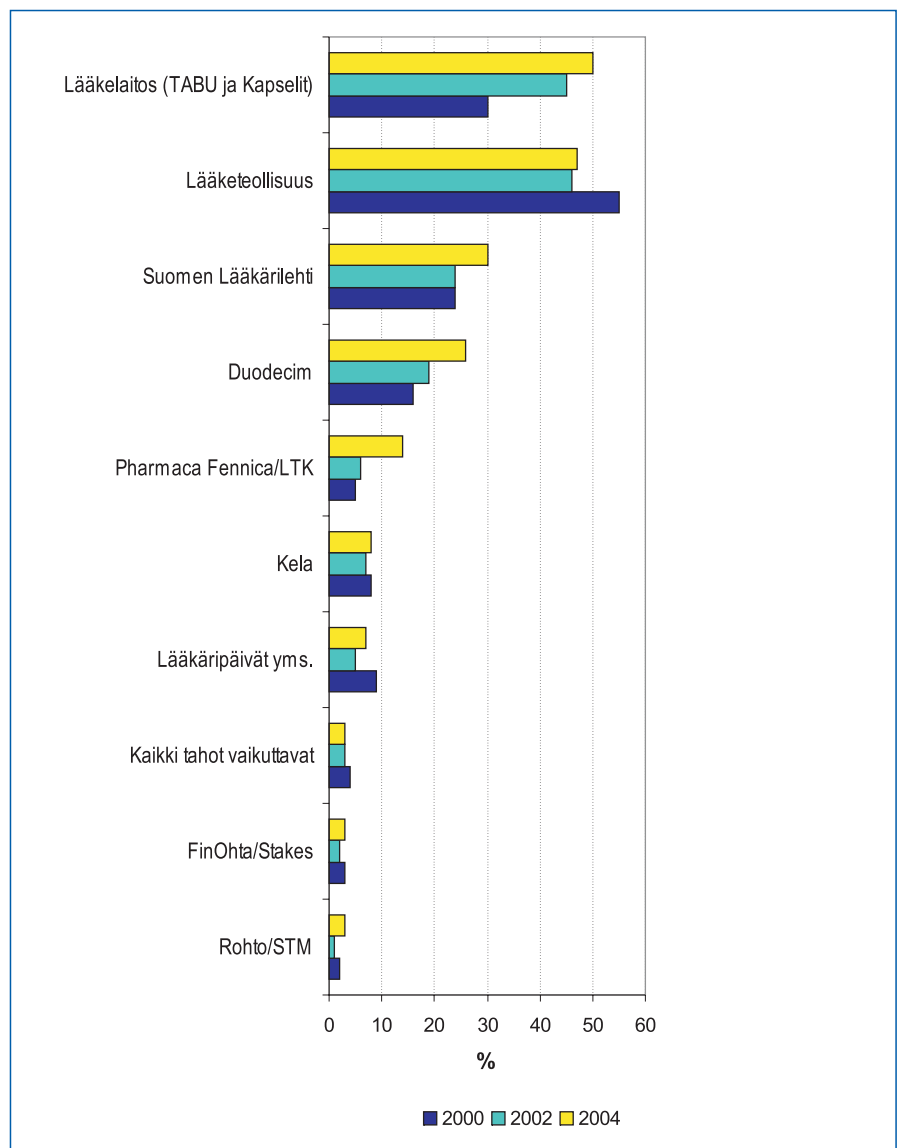
Tutustu TABUun verkossa osoitteessa [www.nam.fi](http://www.nam.fi) – Julkaisut – TABU. Lehti on julkaistu vuodesta 2000 lähtien verkossa pdf-muodossa.

Vuoden 2005 **Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD) – Klassificering av läkemedel (ATC) och definierade dygnsdoser (DDD)** on valmistunut. Kirja on postitettu sidosryhmille. Kirjaa voi tilata puh. (09) 4733 4289 Maarit Laakso tai sähköpostilla [tilaukset@nam.fi](mailto:tilaukset@nam.fi).

**Kuva 1. Mielenpitoenne TABU-lehdestä, Suomen Lääkärilehdestä ja Duodecim-lehdestä käyttäen koulusta tuttua arvosteluasteikkoa 4–10?**



**Kuva 2. Vaikuttaako tai onko joku taho ja sieltä saamanne informaatio vaikuttanut omaan lääkkeenmääräämiskäytäntöönne? Mikä taho tai mitkä tahot?**



## Terveydenhuollon piensterilointilaitteet ja niiden valvonta

*Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden steriloinnin tarkoituksena on estää niiden välityksellä tapahtuvat tartunnat. Perusterveydenhuollossa sterilointi tapahtuu usein pienillä sterilointilaitteilla: kuumailmakaapeilla tai pienillä höyryautoklaaveilla. Vastuu sterilointitoiminnasta ja sen valvonnasta on ammattimaisella käyttäjällä. Ammattimaisella käyttäjällä tarkoitetaan lain mukaan sosiaali- tai terveydenhuollon toimintayksikköä.*

Kuumailmasterilointia suositeltavampi menetelmä on höyrysterilointi. Eurooppalainen standardi (SFS-EN 13060:2004) määrittelee pienautoklaaveiksi höyryautoklaavit, jonka kammion tilavuus on alle 60 litraa. Käytäntöön on tullut tapa luokitella pienautoklaavit niissä käytettävien ohjelmien mukaan (taulukko 1).

Suuri osa käytössä olevista pienautoklaaveista ei vielä ole standardin SFS-EN 13060 mukaisia. Vanhoissa autoklaaveissa ei ole esityhjiötä, joten niiden ohjelmat muistuttavat standardin N-tyyppin ohjelmia. Tässä artikkelissa standardin mukaiset N-autoklaavit ja vanhat autoklaavit on käsitelty yhdessä "N-autoklaaveina". Hammashuollon kassetiautoklaaveissa ei myöskään ole esityhjiötä. Niillä steriloidaan pääasiassa instrumentteja.

Lääkelaitos toteutti 2003–2004 selvityksen, jonka tarkoituksena oli kartoittaa perusterveydenhuollon

piensterilointilaitteita ja laitteiden käyttöön liittyviä yksityiskohtia. Ennen varsinaista tutkimusta suurimmilta laitetoimittajilta saatiin alustavia tietoja yhteensä 1 003 pienautoklaavista. Suurin osa viime aikoina myydyistä laitteista on standardin SFS-EN 13060 mukaisia.

Kyselytutkimus käsitti 272 terveysesasemaa tai kuntayhtymän terveysesasemaa ja 1 090 yksityistä lääkärivastaanoton toimipistettä. Terveysesasemissa oli myös vain hammashuoltoa harjoittavia toimipisteitä.

### Tulokset

Kyselyyn vastasi 90 % toimipisteistä. Tietoja saatiin 730 toimipisteen 1 519 sterilointilaitteesta. Terveysesasemista 86 %:lla oli sterilointilaitteita, yksityisillä toimipisteillä 45 %:lla. Muutamat toimipisteet ilmoittivat ulkoistaneensa sterilointitoiminnan. Pelkästään hammashuol-

lon käyttämiä piensterilointilaitteita oli 182 (12 %).

Kuumailmasterilointilaitteita oli eniten eli vajaa kolmannes (kuva 1). Pöytäautoklaaveista B-tyyppin autoklaaveja (joissa on pulsoiva esityhjiö) ja "N-tyyppin autoklaaveja" oli yhtä paljon, noin 22 %.

Laitteiden keskimääräinen ikä oli 12 vuotta, mutta ikäjakauma oli huomattavan laaja (kuva 2). Vanhimman kuumailmakaapin ikä oli 48 vuotta. Keskimääräinen kuumailmakaappien ikä oli 17 vuotta, pienautoklaavien 10 vuotta. Yli 20 vuotta vanhoja piensterilointilaitteita oli 231, joista kuumailmakaappeja 133 ja pienautoklaaveja 76.

Sterilointilaitteilla sterilointiin lähinnä instrumentteja. 106 laitteella sterilointiin tekstiilejä, vaikka niissä ei ollut esityhjiötä. Pakattuja instrumentteja sterilointiin myös virheellisesti 269 sellaisella autoklaavilla, joissa ei ollut esityhjiötä, ja 68 kassetiautoklaavilla.

### Taulukko 1. Pienautoklaavien tyyppijako

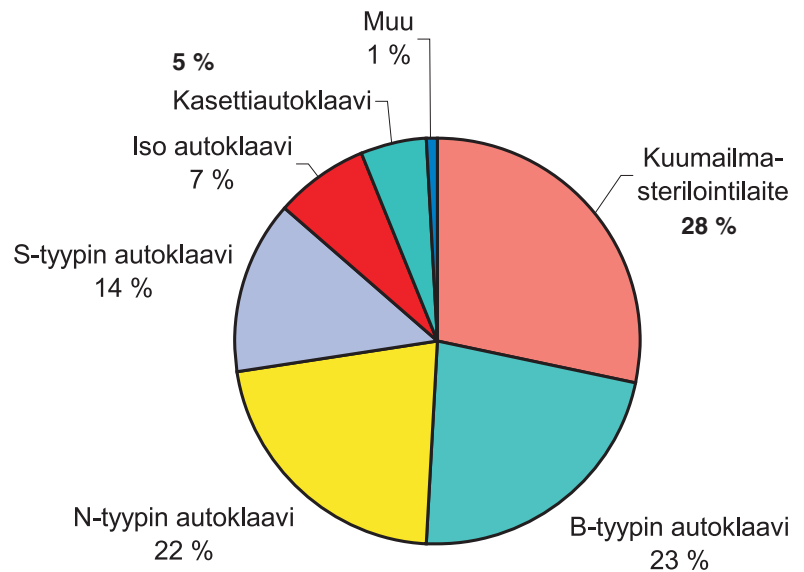
- B-tyyppin autoklaavi sopii kaikkeen sterilointiin. Autoklaavista poistetaan toistuvilla esityhjiömuilla ilma, jonka jälkeen kammioon johdetaan kyllästetty vesihöyry. Sillä voi steriloida myös tekstiilejä.
- N-tyyppin autoklaavi sopii vain pakkaamattomien kiinteiden tuotteiden sterilointiin. Siinä ei ole tyhjiöpumppua. Steriloitavia tavaroita ei saa pakata, ja tuotteet on käytettävä heti steriloinnin jälkeen. Tällä autoklaavilla ei saa steriloida tekstiilejä eikä onttoja tai putkimaisia välineitä, koska autoklaaviin mahdollisesti jäävä ilma voi vaarantaa steriloinnin onnistumisen.
- S-tyyppin autoklaavissa voi olla useampia erityisohjelmia onttojen, huokoisten tai pakattujen välineiden sterilointiin. Sillä voi steriloida pakattuja tarvikkeita, tekstiilejä tai putkimaisia kappaleita vain, jos autoklaavissa on tähän tarkoitukseen sopiva ohjelma.

Sterilointilaitteiden sterilointitehon valvonnassa todettiin kirjavuutta ja myös suoranaisia puutteita. Prosessi-indikaattorin, esimerkiksi väriliuskan, tulisi olla mukana joka ajokerralla, mutta näin tehtiin vain 70 %:ssa ajoja. Usein luotettiin pelkkään pakkauksen päälle liimatun autoklaaviteippiin, joka ei ole osoitus steriloinnin onnistumisesta, vaan osoittaa vain, että pakkaus on ollut autoklaavissa.

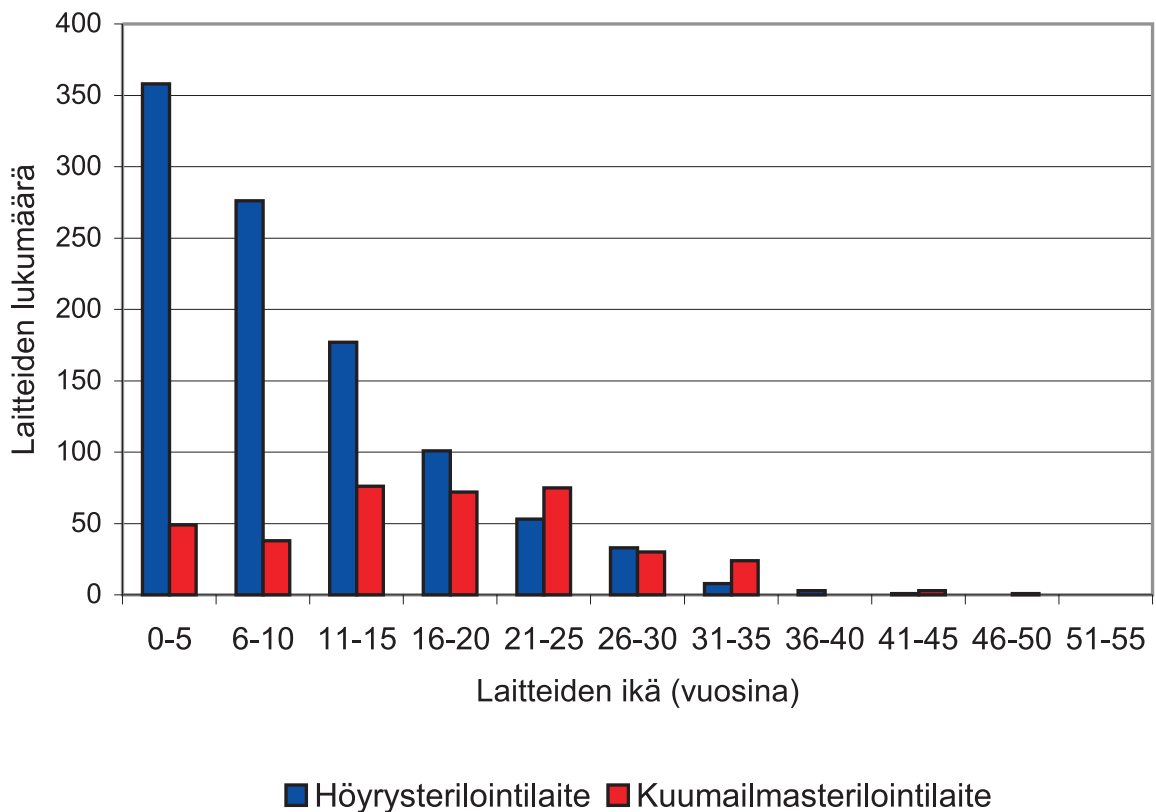
Autoklaavin tiiviystesti tehtiin vähintään kerran viikossa vain noin 12 %:lle laitteista ja ilmanpoistokykyä mittaava Bowie & Dick -testi vain 9 %:lle B-tyyppin pöytäautoklaaveista. Lähes 10 % toimipisteistä ilmoitti tekevänsä tämän testin N-tyyppin autoklaaveille, vaikka testiä ei voi lainkaan tehdä näillä autoklaaveilla.

Kuumailmasterilointilaitteiden tilanne oli yhtä huono: lämpötilaa, aikaa ja painetta valvottiin noin 42 %:ssa laitteita ja väriliuskaa käytettiin noin joka toisella sterilointikerralla. Vain noin 7 % lämpötilamittareista kalibroitiin suositellusti eli vähintään kerran vuodessa. 48 % mittareista ei ollut kalibroitu koskaan.

**Kuva 1. Sterilointilaitteiden tyyppijakauma**



**Kuva 2. Sterilointilaitteiden ikäjakauma**



**Taulukko 2. Täysin ilman valvontaa\*) olevat piensterilointilaitteet**

Sterilointilaitetyyppi	%	lukumäärä
Kuumailmasterilointilaitte	22,3	96
N-tyyppin autoklaavi	12,0	40
S-tyyppin autoklaavi	11,5	24
Kasettiautoklaavi	7,5	8
B-tyyppin autoklaavi	4,1	14
<b>Yhteensä</b>		<b>182</b>

\*) ei prosessi- eikä biologista indikaattoria, ei tiivistystä, ei Bowie & Dick -testiä eikä laitteen kalibrointia

Biologisia indikaattoreita käytettiin vähintään puolivuositain vain noin 12 %:ssa laitteita.

Ilman mitään steriloitintehon valvontaa (ei väriliuskoja, biologista indikaattoria, tiivistystä, Bowie & Dick -testiä eikä laitteiden kalibrointia) oli 182 (13 %) piensterilointilaitetta (taulukko 2). Kuumailmasterilointilaitteiden valvonnan tilanne oli suhteellisesti huonoin: niistä 96:lla (22 %) ei ollut mitään kontrollia.

Laitteiden huoltotiheyksissä oli suuria vaihteluita. Sterilointilaitteita huollettiin 40–2500 käyttökerran jälkeen. Joitain laitteita ei ollut huollettu koskaan, vaikka ne oli hankittu jo 1970-luvulla.

### Johtopäätöksiä

Kattavaa tietokantaa maamme piensterilointilaitteista ei ole olemassa. Kysely paljasti, että käytössä oleva laitekanta on usein huomattavan vanhaa. Yli 20–25 vuotta vanhemmat laitteet eivät välttämättä ole enää luotettavia, ja ne vaativat enemmän huoltoa ja ylläpitoa toimiakseen asianmukaisesti kuin standardin mukaiset uudet laitteet. Yli 20 vuotta vanhojen piensterilointilaitteiden käytöstä olisi syytä kokonaan luopua. Vaihtoehtona on siirtyminen kertakäyttötuotteisiin tai sterilointipalvelujen ostaminen ulkopuoliselta välinehuollolta.

Uusia, standardin mukaisia B-tyyppin autoklaaveja, joilla voi steriloida myös pakattuja tuotteita ja tekstiilejä, oli noin 23 %:ssa toimipisteistä. Ne tulevat vähitellen kor-

vaamaan vanhat autoklaavit, joissa ilmaa ei poisteta tyhjiöimulla.

Suomessa on edelleen pienautoklaaveja, joissa ilmaa ei poisteta esityhjiöllä. Edeltävää ilmanpoistoa ei ole myöskään yleensä kasettiautoklaaveissa. Kuitenkin 81 % vastaajista ilmoitti steriloiwansa pakattuja laitteita ja tarvikkeita myös näillä laitteilla.

Sterilointiprosessin valvonnassa on suuria puutteita. Autoklaavien lämpötilaa, aikaa ja painetta ei seurata kuin alle 50 %:ssa sterilointitapahtumia. Huolestuttavinta on, että noin 13 % piensterilointilaitteista oli sellaisia, joiden sterilointiprosessia ei valvota millään tavoin. Tämä osoittaa steriloinnista vastuussa olevien henkilöiden tiedon puutetta sterilointitoiminnasta ja siihen liittyvistä vastuista.

Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista sisältää ammattimaisesta käytöstä koskevia yleisiä vaatimuksia sekä laadunvarmistusta ja toimintavarmuuden turvaamista koskevia velvoitteita.

Ammattimainen käyttäjä, tässä tapauksessa terveydenhuollon yksikkö, on vastuussa terveydenhuollon laitteen ja sen käytön turvallisuudesta. Vanhojen autoklaavien käyttäminen sisältää riskejä steriloinnin epäonnistumisesta ja mahdollisista infektiosta sekä paineastioiden käyttöön liittyvistä vaaroista. Terveydenhuollon toimintayksiköiden laatu järjestelmät edellyttävät standardin mukaisia sterilointilaitteita tai siirtymistä kertakäyttötuotteiden käyttöön.

### Ehdotuksia jatkotoimenpiteiksi

Yli 20 vuotta vanhojen sterilointilaitteiden käyttö ei ole suositeltavaa, koska niiden sterilointikykyyn varmistaminen on ongelmallista. Vanhojen laitteiden huoltotoimet tulevat myös kalliiksi, samoin huoltohenkilökunnan koulutuksen järjestäminen ja ylläpitäminen. Toisaalta välineiden huoltoon kuluva aika voidaan usein paremmin käyttää muuhun toimintaan. Kertakäyttötuotteiden käyttöönotto on usein hyvä vaihtoehto.

Tutkimuksessa tuli esille välinehuoltohenkilökunnan koulutuksen ja tiedon tarve. Koulutus tulisi järjestää alueellisesti, esimerkiksi sairaanhoitopiirien omaan koulutukseen liittyvänä. Todetut huomattavat puutteet piensterilointilaitteiden valvonnassa sekä käyttäjien koulutuksen tarve vaativat toimenpiteitä.

Selvityksen tietokantaa täydentämällä voitaisiin saada ajan tasalla oleva sterilointilaiterekisteri. Laitoskohtaiset laiterekisterit helpottaisivat valtakunnallisen rekisterin päivittämistä.

### Kirjallisuutta

Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 1505/1994. Muutettu laeilla 680/1999, 345/2000 ja 892/2001.

Asetus terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 1506/1994. Muutettu asetuksella 426/2000.

Sterilointi terveydenhuollossa. Lääkelaitos, TLT-Info 3/1998. Internet-osoite: <http://www.nam.fi/julkaisut/laitteet/laitejulkaisut/index.html>

SFS-EN 13060: 2004. Pienet höyrysterilointilaitteet.



## Potilaiden sidontajärjestelmien turvallinen käyttö

Lääkelaitoksen tietoon on tullut tapauksia, joissa levottomien potilaiden sidontaan käytetty leposide on ollut osallisena potilaan kuolemaan. Vaaratilanteista ovat ilmoittaneet kotimaiset terveydenhuollon yksiköt sekä EU-alueen viranomaiset. Pelkällä vyötäröosalla sidottuja potilaita on pudonnut sängystä ja jäänyt roikkumaan rintakehän alueelle liukuneesta vyöstä. Rintakehään kohdistunut paine on aiheuttanut potilaiden puristuskuolemia.

Lääkelaitos on myös saanut vaaratilanneilmoituksia, joissa levoton potilas on puristunut sängyn ja sen laidan tai päädyn väliin.

Rintakehän alueelle kohdistuneet puristumistapaukset ovat koskeneet tuotteiden Segufix standard 2201 M ja Segufix simplex 2200 M vanhoja malleja, joissa sivukiinnityshihnat eivät ole olleet kiinteästi sidontajärjestelmän osana. Pelkällä vyötärösiteellä sidottuihin potilaisiin kohdistuva puristumiskuoleman vaara on mahdollinen käytettäessä myös muiden valmistajien sidontajärjestelmiä.

Sivuhihnakiinnitysten tarkoituksena on rajata potilaan liikkeitä sängyllä ja estää yhdessä yläasentoon säädettyjen sängynlaitojen kanssa potilaan putoaminen. Uusimmissa Segufix-malleissa sivukiinnityshihnat ovat kiinteänä osana lantiovyötä, mutta vanhemmissa malleissa kiinnitettävät vyöt olivat erillisiä. Valmistaja on päivittänyt Segufix-sidontavöille uudet käyttö- ja turvaohjeet.

### Toimenpiteet terveydenhuollon yksikössä

Terveydenhuollon yksikön tulee huolehtia, että sidontajärjestelmää käytettäessä sängynlaidat säädetään yläasentoon ja järjestelmään kuuluvia osia käytetään rajaamaan potilaan liikkeitä ja estämään sängystä putoamisen vaaraa. Levottomilla potilailla sängynlaitojen suojuksien käyttö on välttämätöntä estämään potilaan raajojen puristuminen sivulaitojen ja sängyn rakenteisiin.

Potilaan sidonnan yhteydessä hoitohenkilökunnan tulee aina varmistua, että

- käytössä olevat sidontajärjestelmät ovat asianmukaisia ja vaatimusten mukaisia
- käytettävän sidontajärjestelmän kaikki osat sopivat toisiinsa ja ovat käyttökunnossa
- sidontajärjestelmää käytettäessä noudatetaan valmistajan ohjeita

Sänkyyn kiinnitettyjen sidontajärjestelmien yhteydessä on varmistuttava, että

- potilas ei yllä sähkösäätöisen sängyn ohjainyksikköön
- vyötäröosan kanssa käytetään sivukiinnityshihnoja, joilla varmistetaan potilaan pysyminen sängyn keskellä
- sängynlaidat on lukittu yläasentoon
- potilas ei pysty kuristumaan potilaan ja sivulaitojen tai sängynpäätien väliin
- tarvittaessa on käytettävä sivulaitojen suojuksia estämään raajojen jäämistä puristuksiin

### Vaaratilanteesta ilmoittaminen

Terveydenhuollon toimintayksikön on aina tehtävä terveydenhuollon laitteen ja tarvikkeen aiheuttamasta vakavasta vaaratilanteesta kirjallinen ilmoitus Lääkelaitokselle (Lääkelaitoksen ohje 7/2001 Käyttäjän vaaratilanneilmoitus). Ohje ja tulostettava ilmoituslomake vaaratilanteesta ovat Lääkelaitoksen verkkosivuilla osoitteessa [www.nam.fi/laitteet\\_ja\\_tarvikkeet/ilmoitusvelvollisuus\\_vaaratilanteesta/index.html](http://www.nam.fi/laitteet_ja_tarvikkeet/ilmoitusvelvollisuus_vaaratilanteesta/index.html).

Vakava vaaratilanne on kysymyksessä silloin, kun laitteen tai tarvikkeen ominaisuus tai suorituskyvyn muutos tai häiriö on aiheuttanut tai olisi voinut aiheuttaa potilaalle tai käyttäjälle vamman, sairauden, terveydentilan heikentymisen tai kuoleman. Myös merkintöjen tai käyttöohjeiden riittämättömyys voi johtaa tai olisi voinut johtaa vaaratilanteeseen.

## Hevosien tulehduskipulääkkeistä

*Hevosille tällä hetkellä Suomessa rekisteröityjä tulehduskipulääkkeitä ovat fluniksiini, metamitsoli, ketoprofeeni, vedaprofeeni ja meloksikaami. Lisäksi on luvallista käyttää asetyylisalisyyliihappoa (ASA) kaskadi-säännön perusteella. Prostaglandiinisynteesin eston lisäksi useilla tulehduskipulääkkeillä arvelaan olevan muitakin vaikutusmekanismeja, joita ei vielä tunneta. Prostaglandiinisynteesin esto välittyy syklo-oksigenaasientsyymien eston (COX-1 ja -2) kautta. Tulehduskipulääkkeiden teho vaihtelee eläinlajeittain ja myös yksilöittäin. Samoin vaihtelee aineiden selektiivisyys COX-1 ja -2-tyyppeihin eri eläinlajeilla. Tällä hetkellä käytettävistä tulehduskipulääkkeistä yksikään ei ole kovin COX-2-selektiivinen hevosella.*

Tulehduskipulääkkeen on todettu kerääntyvän tulehdusalueelle. Tästä johtuvat pitkät vaikutusajat, vaikka monien aineiden pitoisuudet plasmassa pienenevät nopeasti. Kaikilla tulehduskipulääkkeillä on annoksesta ja käytön pituudesta riippuvina haittoina mahasuolikanavan ärsytys ja munuaistoksisuus. Yliherkkyysoireita ilmenee harvoin. Haittavaikutusten todennäköisyys kasvaa, jos eri tulehduskipulääkkeitä käytetään samanaikaisesti tai jos niitä käytetään kortisonivalmisteiden kanssa (1).

Hevosien kivun lääkitys on tasa-

painoilua lääkkeen saatavuuden, lääkkeen tehon ja vaikutusajan ja käyttöturvallisuuden välillä. Jälkimmäinen tekijä on otettava huomioon, koska hevonen katsotaan tuotantoeläimeksi, ja sen lääkityksillä on varoajat.

### Asetyylisalisyyliihappo

Asetyylisalisyyliihappo eli aspiriini (ASA) ei enää sovi hevosen kivun lääkitykseen. Sen ongelmia ovat erittäin lyhyt puoliintumisaika sekä huono kipua lievittävä ja anti-inflammatorinen teho ei-toksisilla annoksilla hevosella. Lisäksi ASAn on todettu aiheuttaneen sikiön epämuodostumia tiineillä eläimillä. Kirjallisuudessa ASAA suositellaan hevosille lähinnä vain trombosyyttien aggregaation estoon, esimerkiksi tromboflebiittisä tai hyytymishäiriöissä annoksella 10 mg/kg joka toinen päivä (1).

### Fluniksiini

Vaikka fluniksiinin käytöstä hevosilla on kertynyt tutkimustietoa ja kokemusta, aineen täsmällistä vaikutusmekanismia ei tunneta. Vaikutus välittyy prostaglandiinin synteesin estona, mutta mahdollisesti myös muuta kautta. Lääke imeytyy suun kautta annettuna hevosella lähes täydellisesti (1). Suositusannokset vaihtelevat välillä 0,25–1,1 mg/kg. Ortopedistä kipua lievittävä teho on vähäinen annoksella 0,5 mg/kg, sen sijaan annoksella 1 mg/kg kahdesti päivässä teho on hyvä. Annosta suurentamalla teho ei parane, vaan vaikutusaika pitenee (2, 3). Antien-dotoksiset vaikutukset tulevat esille jo 0,25–0,5 mg/kg annoksilla. Tällöin tulisi annosvälejä lyhentää 6–8

tuntiin (1, 4, 5). Fluniksiinilla on todettu olevan shokkia ehkäisevä vaikutus, jos lääke annetaan ennen ähkyleikkausta tai heti leikkauksen jälkeen (4, 5), vaikka se tällöin saattaa hidastaa iskeemisen limakalvovaurion paranemista (6).

Haittavaikutukset ovat suositusannoksilla ja alle kahden viikon hoidoissa harvinaisia. Pitkäaikaisessa käytössä tai erittäin suurilla annoksilla on kuvattu mahasuolikanavan ärsytystä. On myös viitteitä siitä, että fluniksiini vähentää suoliston sileän lihaksen supistuvuutta *in vitro* enemmän kuin ketoprofeeni tai fenyylibutatsoni, mistä voi seurata pitkäaikaiskäytössä ummetusta (7).

Fluniksiinin käytöstä kantavilla tammoilla ei ole raportoitu haittavaikutuksia sikiölle, vaikka sen turvallisuutta tiineillä tammoilla ei ole erityisesti tutkittu. On kuitenkin viitteitä siitä, ettei fluniksiini läpäise hevosen istukkaa edes istukkatulehduksen yhteydessä (13). Jotkut eläinlääkärit käyttävät varsoilla pieniä annoksia, koska epäilevät lääkkeen aiheuttaman mahahaavariskin olevan varsoilla suurempi kuin täysikasvuissa hevosilla.

### Vedaprofeeni

Vedaprofeenin vaikutusmekanismi välittyy prostaglandiini E<sub>2</sub>:n ja tromboksaani B<sub>2</sub>:n synteesien estämisenä. Lisäksi vedaprofeeni osittain estää turvottavaa tulehdusta ja valkosolujen hakeutumista eksudaattiin (8). Viskeraalisessa kivussa, kuten ähkyssä, teho on samaa luokkaa kuin fluniksiinilla. Suomessa vedaprofeenia saa pastana, jonka suositusannos on 1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Turvallisuutta alle kuuden kuukauden ikäisillä varsoilla ei ole tutkittu. Vedaprofeenilla ei ole todettu toksisia vaikutuksia si-

kiölle, joten sitä voidaan käyttää tiineillä tammoilla. Turvallisuuutta imettävillä tammoilla ei ole tutkittu. Ennen synnytystä lääkkeen käyttö tulee lopettaa, koska se ehkäisee prostaglandiini F<sub>2</sub>-alfan aktiivisuutta. Pitkäaikaiskäytön vaikutuksia ei ole tutkittu (9).

## Meloksikaami

Meloksikaami estää myös tromboksaani B<sub>2</sub>:n sekä PGF<sub>1</sub>-alfan ja PGE<sub>2</sub>:n synteesiä. Sen tehoa on tutkittu hevosella etenkin tuki- ja lihasperäisessä kivussa ja teho on ollut hieman parempi tai samaa luokkaa kuin vedaprofeenin. Annossuositus on 0,6 mg/kg kerran vuorokaudessa suun kautta.

Meloksikaamin terapeuttinen leveys on kapea. Haittavaikutuksia on todettu kolminkertaisilla annoksilla neljän viikon hoidon jälkeen. Ne ovat olleet tulehduskipulääkkeille tyypillisiä haittoja, mahasuolikannan haavaumia ja munuaistoksisuutta. Suositusannoksella hoidetuilla hevosilla ei havaittu haittoja 42 vuorokauden pituisen lääkityksen aikana. Myyntiluvan haltija kuitenkin suosittelee enintään kahden viikon pituisia kuureja. Lääkettä ei saa antaa alle 6 viikon ikäisille varsoille. Turvallisuuutta kantavilla tammoilla ei ole tutkittu (9).

## Ketoprofeeni

Ketoprofeeni on melko epäselektiivinen prostaglandiinin synteesin estäjä. Valmisteet sisältävät kahta enantiomeeriä (S+ ja R-), joiden farmakokinetiikat eroavat toisistaan ja myös eri eläinlajeilla. S(+)-enantiomeeri on 250 kertaa tehokkaampi PGE<sub>2</sub>:n synteesin estäjä *in vitro* kuin R(-)-muoto. Suomessa on myyntiluvat suonensisäisesti annettavilla ketoprofeenivalmisteilla. Lääke eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Annossuositus hevosella on 2,2 mg/kg i.v. 12–24 tunnin välein enintään 5 päivän ajan tulehduksen, viskeraalisen kivun tai tuki- ja lihasperäisen kivun lievitykseen. Toisaalta kaviokuumeesta kärsivillä hevosilla annos 2,2 mg/kg ei vaikuttanut merkittävästi kipuun, kun taas 3,6 mg/kg:n annoksella saatiin aikaan selvä kivun lieventyminen. Annosta suurennettaessa mahasuolikannan

ärästysoireita ilmenee useammin. Ketoprofeenin turvallisuutta ei ole tutkittu tiineillä tammoilla eikä varsoilla (1). Valmistaja ei suosittele lääkkeen käyttöä alle 15 vrk:n ikäisillä varsoilla. Kudosäräytys on selvästi vähäisempi ketoprofeenilla verrattuna lihaksensisäisen annon jälkeen kuin fluniksiinilla (10).

## Metamitsolinatrium

Metamitsolinatriumilla on antipyreettistä ja kipua lievittävää tehoa viskeraalisessa kivussa. Analgeettinen vaikutusaika on suositusannoksella 25 mg/kg alle tunnin. Se on kaupan yhdistelmävalmisteena antikolinergisen hyoskiinibutylybromidin kanssa, joka aiheuttaa noin 20 minuuttia kestävänsä lievän spasmodiysin suolistossa (11, 12). Metamitsolin puoliintumisaika on noin 5 tuntia (14). Ainetta ei ole tutkittu varsoilla tai tiineillä tammoilla. Lihaksensisäiset injektiot ovat varsin kudosäräyttäviä (10).

Tulehduskipulääkitystä valittaessa pitäisi pyrkiä mahdollisimman pieneen annokseen, jolla oireet lievittevät, sekä välttää pitkiä kuureja. Tulehduskipulääkkeiden yhdistämisestä ei ole hyötyä. Yhdistelmähoitossa haittavaikutusten riski suurenee.

Fluniksiini on hyvä ensisijaislääke viskeraalisessa kivussa (kuten ähkykivuissa) ja tulehdusellissa kiputiloissa (kuten uveitissa, laminiitissa ja imusuonitulehduksessa). Fluniksiini käy ensisijaislääkkeeksi myös, kun tulehduskipulääkityksen tarve on pitkäaikainen.

Uusista lääkkeistä vedaprofeeni näyttää sopivan hyvin viskeraalisen kivun hoitoon ja meloksikaami täyskasvuisen hevosen ortopedisen kivun hoitoon. Pienilläkin varsoilla voidaan käyttää fluniksiinia ja tiineillä tammoilla joko fluniksiinia tai vedaprofeenia.

## Kirjallisuus

1. The United States Pharmacopeial Convention. J Vet Pharmacol Therap 27; sup1, 2004
2. Moses V, Hardy J, Bertone A, Weisbrode S. Effects of anti-inflammatory drugs on lipopolysaccharide-challenged and-unchallenged equine synovial explants. Am J Vet Res 62, 1: 54-60. 2001

3. Toutain P, Autefage A, Legrand C, Alvinerie M. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. J Vet Pharmacol Therap 17: 459-469, 1994
4. Cambell N, Blikslager A. The role of cyclooxygenase inhibitors in repair of ischaemic-injured jejunal mucosa in the horse. Equine Vet J 32: 59-64, 2000
5. Gerdemann R, Deegen E, Kietzmann M, Venner M. Kolikherden im periooperativen Bereich. Dtsch Tierarztl Wochenschr 104; 9: 365-368, 1997
6. Gerdemann R, Deegen E, Kietzmann M, Venner M. Effect of flunixin meglumine on prostanoids in horses with mechanical ileus. Pratique Vet Equine 28; 4: 261-267 1996
7. Hoogmoed L M van, Snyder J, Harmon F. In vitro investigation of the effect of prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on contractile activity of the equine smooth muscle of the dorsal colon, ventral colon, and pelvic flexure. Am J Vet Res 61; 10: 1259-1266, 2000
8. Lees P, May SA, Hoeijmakers M, ym. A pharmacodynamic and pharmacokinetic study with vedaprofen in an equine model of acute nonimmune inflammation. J Vet Pharmacol Therap 22, 2: 96, 1999
9. EMEA (The European Medicines Agency): [www.emea.eu.int/index/indexv1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexv1.htm)
10. Pyörälä S, Laurila T, Lehtonen S, ym. Local tissue damage in cows after intramuscular administration of preparations containing phenylbutazone, flunixin, ketoprofen and metamizole. Acta Vet Scand 40;2: 145-150, 1999
11. Roelvink MEJ, Goossens L, Kalsbeek HC, Wensing T. Analgesic and spasmolytic effects of dipyron, hyoscine-N-butylbromide and a combination of the two in ponies. Vet Rec 129; 17: 378-380, 1991
12. Keller H, Faulstich A. Ein Beitrag zur Kolikbehandlung des Pferdes mit Buscopan. Tierärztliche Umschau 40; 8: 581-584, 1985
13. Murchie TA, Macpherson ML, LeBlanc MM. A microdialysis model to detect drugs in the allantoic fluid of pregnant pony mares. Proceedings 49th Annual American Association of Equine practitioners Convention: 118-119, 2003
14. Schlingloff YC. Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Metamizol und Dexamethason unter Berücksichtigung dopingrelevanter Aspekte beim Pferd. Tierärztliche Hochschule, Hannover; Saks, p 138, 1997

## Koirien ja kissojen hoito fenobarbitaalivalmisteilla

Vuonna 1998 maa- ja metsätalousministeriö (MMM) ja Lääkelaitos tekivät päätöksen siitä, että eläinlääkärit saavat luovuttaa fenobarbitaalivalmisteita eläimen omistajalle. Tällöin fenobarbitaalivalmisteita sai ainoastaan erityisluvulla. Silloinen päätös perustui MMM:n asetuksen Lääkkeiden käyttö, luovutus ja määrääminen eläinlääkinnässä (nykyään 23/EEO/2002) 3. pykälään, jonka mukaan on mahdollista, että eläinlääkäri saa luovuttaa erityisluvallista lääkevalmistetta eläimen omistajalle tai haltijalle, vaikka kyseisen lääkevalmisteen luovutus on muutoin kielletty.

Tällä hetkellä on kaupan yksi myyntiluvallinen fenobarbitaalivalmiste, jonka vahvuus ei kuitenkaan sovellu kaikille koirille tai kissoille. Tämän vuoksi joudutaan edelleen hakemaan sopivampia fenobarbitaalivalmisteita erityisluvulla.

Koska on vaikea perustella, miksi eläinlääkäri saa antaa yhtä fenobarbitaalivalmistetta omistajalle tai eläimen haltijalle mutta toista ei, MMM ja Lääkelaitos ovat päättäneet perua vuonna 1998 tehdyn päätöksen. Kesäkuun 2005 alun jälkeen myönnetään kissan tai koiran epilepsian hoitoon fenobarbitaalivalmistetta erityisluvalla pääsääntöisesti vain eläinlääkärin suosituksesta.

Koska epilepsialääkitys joudutaan aloittamaan usein kiireellisesti, myönnetään kuitenkin eläinlääkärille erityislupa pienelle fenobarbitaalilääkemäärälle, jotta eläinlääkäri voi antaa eläimen omistajalle vastaanotolta sen määrän lääkettä, joka kuuluu sairauden hoitoon eläinlääkärin suosituksesta.

Ennen 1.6.2005 myönnetyn eläinlääkärin suosituksesta erityisluvan mukaista fenobarbitaalivalmistetta voi antaa eläimen omistajalle/hoitajalle 31.12.2005 saakka. Sen jälkeen fenobarbitaalivalmisteen luovuttamiseen pätevät samat säädökset kuin muihin PKV-lääkevalmisteisiin.

Tita-Maria Saukko ja Jouko Koppinen

## Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia helmi–maaliskuussa 2005

EURIFEL FELV injektioneste, suspensio, Merial S.A.S

Canarypoxvirus (vCP97), FelV rekombinantti, elävä kylmäkuivattu QI06AD R

Kohde-eläin: Kissa

Kahdeksanviikkoisten ja sitä vanhempien kissojen aktiivinen immunisaatio kissanleukemiaa vastaan toistuvan viremian ja sairauden kliinisten oireiden ehkäisemiseksi.

ITRAFUNGOL VET 10 mg/ml oraaliliuos, Janssen Animal Health B.V.B.A

Itraconazolum QJ02AC02R

Kohde-eläin: Kissa

Microsporum canis -sienen aiheuttaman dermatofytoosin hoito.

PUREVAX RC injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, Merial S.A.S

Kissan kalikivirus, inaktivoitu QI06AX R

Kissan rinotrakeiittiherpesvirus, heikennetty

Kohde-eläinlaji: Kissa.

Kahdeksanviikkoisten ja sitä vanhempien kissojen aktiivinen immunisointi: - kissan rinotrakeiittivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden vähentämiseksi, - kalikivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden ja viruserityksen vähentämiseksi.

On osoitettu, että immuniteettisuoja kehittyy 4 viikon kuluttua sen jälkeen kun on annettu peruserityksen rinotrakeiitti- ja kalikiviruskomponentteja vastaan. Immuniteetin kesto on yksi vuosi viimeisestä (uusinta)rokotuksesta.

PUREVAX RCCH injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, Merial S.A.S

Kissan kalikivirus, inaktivoitu QI06AX R

Chlamydomphila felis, heikennetty

Kissan rinotrakeiittiherpesvirus, heikennetty

Kohde-eläinlaji: Kissa.

Kahdeksanviikkoisten ja sitä vanhempien kissojen aktiivinen immunisointi: - kissan rinotrakeiittivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden vähentämiseksi, - kalikivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden ja viruserityksen vähentämiseksi, - Chlamydomphila felis -infektiota vastaan kliinisten oireiden vähentämiseksi. On osoitettu, että immuniteettisuoja kehittyy 2 viikon kuluttua ensirokotussarjasta Chlamydomphila felis -komponentteja vastaan ja 4 viikon kuluttua sen jälkeen kun on annettu peruserityksen rinotrakeiitti- ja kalikiviruskomponentteja vastaan. Immuniteetin kesto on yksi vuosi viimeisestä (uusinta)rokotuksesta.

PUREVAX RCP injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, Merial S.A.S

Kissan kalikivirus, inaktivoitu QI06AX R

Kissan rinotrakeiittiherpesvirus, heikennetty

Kissan panleukopeniavirus, elävä heikennetty kylmäkuivattu

Kohde-eläinlaji: Kissa.

Kahdeksanviikkoisten ja sitä vanhempien kissojen aktiivinen immunisointi: - kissan rinotrakeiittivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden vähentämiseksi, - kalikivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden ja viruserityksen vähentämiseksi, - kissan panleukopeniaa vastaan ehkäisemään kuolleisuutta ja kliinisiä oireita. On osoitettu, että immuniteettisuoja kehittyy 2 viikon kuluttua perusrokotuksesta panleukopeniakomponenttia vastaan ja 4 viikon kuluttua sen jälkeen kun on annettu perusrokote rinotrakeiitti- ja kalikiviruskomponentteja vastaan. Immuniteetin kesto on yksi vuosi viimeisestä (uusinta)rokotuksesta rinotrakeiitille ja kalivirukselle ja 3 vuotta panleukopeniakomponentille.

PUREVAX RCP FELV injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, Merial S.A.

Kissan kalikivirus, inaktivoitu QI06AX R

Kissan panleukopeniavirus, elävä heikennetty kylmäkuivattu

Kissan rinotrakeiittiherpesvirus, heikennetty

Kohde-eläinlaji: Kissa.

Kahdeksanviikkoisten ja sitä vanhempien kissojen aktiivinen immunisointi: - kissan rinotrakeiittivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden vähentämiseksi, - kalikivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden ja viruserityksen vähentämiseksi, - kissan panleukopeniaa vastaan ehkäisemään kuolleisuutta ja kliinisiä oireita, - leukemiaa vastaan ehkäisemään toistuvaa jatkuvaa viremiaa ja tautiin liittyviä kliinisiä oireita.

On osoitettu, että immuniteettisuoja kehittyy 2 viikon kuluttua perusrokotuksesta panleukopenia- ja kissan leukemiakomponentteja vastaan ja 4 viikon kuluttua sen jälkeen kun on annettu perusrokote rinotrakeiitti- ja kalikiviruskomponentteja vastaan. Immuniteetin kesto on yksi vuosi viimeisestä (uusinta)rokotuksesta rinotrakeiittivirukselle, kalikivirukselle ja kissan leukemia-komponenteille ja 3 vuotta panleukopeniakomponentille.

PUREVAX RCPCH injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, Merial S.A.S

Kissan kalikivirus, inaktivoitu QI06AX R

Kissan rinotrakeiittiherpesvirus, heikennetty

Chlamydomphila felis, heikennetty

Kissan panleukopeniavirus, elävä heikennetty kylmäkuivattu

Kohde-eläinlaji: Kissa.

Kahdeksanviikkoisten ja sitä vanhempien kissojen aktiivinen immunisointi: - kissan rinotrakeiittivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden vähentämiseksi, - kalikivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden ja viruserityksen vähentämiseksi, - Chlamydomphila felis -infektiota vastaan kliinisten oireiden vähentämiseksi, - kissan panleukopeniaa vastaan ehkäisemään kuolleisuutta ja kliinisiä oireita. On osoitettu, että immuniteettia syntyy 2 viikon kuluttua perusrokotuksesta Chlamydomphila felis- ja panleukopeniakomponenttia vastaan ja 4 viikon kuluttua sen jälkeen kun on annettu perusrokote rinotrakeiitti- ja kalikiviruskomponentteja vastaan. Immuniteetin kesto on yksi vuosi viimeisestä (uusinta)rokotuksesta rinotrakeiittivirukselle, kalikivirukselle ja Chlamydomphila felisille ja 3 vuotta panleukopeniakomponentille

PUREVAX RCPCH FELV injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, Merial S.A.S.

Kissan kalikivirus, inaktivoitu QI06AX R

Kissan rinotrakeiittiherpesvirus, heikennetty

Chlamydomphila felis, heikennetty

Kissan panleukopeniavirus, elävä heikennetty kylmäkuivattu

Kohde-eläinlaji: Kissa.

Kahdeksanviikkoisten ja sitä vanhempien kissojen aktiivinen immunisointi: - kissan rinotrakeiittivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden vähentämiseksi, - kalikivirusinfektiota vastaan kliinisten oireiden ja viruserityksen vähentämiseksi, - Chlamydomphila felis -infektiota vastaan kliinisten oireiden vähentämiseksi, - kissan panleukopeniaa vastaan ehkäisemään kuolleisuutta ja kliinisiä oireita, - leukemiaa vastaan ehkäisemään toistuvaa jatkuvaa viremiaa ja tautiin liittyviä kliinisiä oireita. On osoitettu, että immuniteettisuoja kehittyy 2 viikon kuluttua perusrokotuksesta Chlamydomphila felis-, panleukopenia- ja kissan leukemia-komponentteja vastaan ja 4 viikon kuluttua sen jälkeen kun on annettu perusrokote rinotrakeiitti- ja kalikiviruskomponentteja vastaan. Immuniteetin kesto on yksi vuosi viimeisestä (uusinta)rokotuksesta rinotrakeiittivirukselle, kalikivirukselle, Chlamydomphila felisille ja kissan leukemiakomponenteille ja 3 vuotta panleukopeniakomponentille.

REGUMATE EQUINE VET 2,2 mg/ml oraaliuio, Intervet International B.V.

Altrenogestum/altrenogesti QG03DX90R

Kohde-eläinlaji: Hevonen (tamma).

Tammoille, joille selvästi muodostuu follikkeleita kiimattoman ajanjakson ja astutusajan välisenä aikana (halkaisijaltaan vähintään 20–25 mm:n follikkeleita hoidon alussa): - kiiman keskeytykseen tai estoon (yleensä 1–3 vrk hoidon jälkeen) pitkittyneen kiiman aikana - kiiman alkamisajan muuttaminen (noin 90 %:lla tammoista kiima alkaa 5 vrk:n sisällä hoidon päättymisen jälkeen) ja ovulaation synkronointi (60 % tammoista ovuloi hoidon jälkeisten 11. ja 14. vuorokausien välisenä aikana).