



**1.2001**

9. vuosikerta  
9 årgången  
9th Annual volume

#### **Pääkirjoitus**

- Hannes Wahlroos ..... 5 Lääkepolitiikka OECD-maissa ja Euroopan lääketeollisuuden kilpailukyky
- Hannu Uusitalo ..... 6 Glaukooman uudistuva lääkehoito
- Martti Syrjäjä ..... 9 Oraalisen antikoagulanttihoiton uudet hoitosuositukset
- Pirkko Paakkari ..... 11 COX:ien tarina jatkuu – teoriaa, tietoa ja avoimia kysymyksiä
- Markku Pasanen ..... 14 Lääkekehitystyö ja prekliiniset toksisuustutkimukset

#### **Uutta lääkkeitä**

- Pirkko Paakkari ..... 16 Triamsinoloni  
17 Esomepratsoli

#### **Haittavaikutuksista**

- Anu Sikiö | Marjatta Sinisalo ..... 18 Lääkkeiden aiheuttamat neutropeniat
- Erkki Palva ..... 19 Fenyylipropanoliamiini ja aivoverenvuodot
- Kaarina Sinivuo | Liisa Turakka ..... 20 Euroopan farmakopea ja Suomen lääkestandardi 2001

#### **Rohdosvalmisteista**

- Anna-Liisa Enkovaara ..... 22 Punahattuako flunssan hoitoon?

#### **Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista**

- Jarkko Ihalainen ..... 26 Ohje kliiniseen laboratoriodiagnostiikkaan tarkoitettujen tuotteiden rekisteröinnistä

#### **Ex tempore**

- 27 Tippa-projektin toinen vaihe käynnistynyt  
Lääkkeiden määräämistä koskevat ehdot  
Korjaus rosigitasonin esittelytekstiin
- 28 Electronic Support Systems for Rational Prescribing of Medicines – NLN konferenssi
- 28 WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien luettelo 43



Hannes Wahlroos  
Ylijohtaja  
Lääkelaitos

## Lääkepolitiikka OECD-maissa ja Euroopan lääke-teollisuuden kilpailukyky

Viime vuonna julkaistiin kaksi mielenkiintoista kansainvälistä selvitystä lääkepolitiikasta ja lääke-teollisuuden kilpailukyvyistä. OECD:n huhtikuussa 2000 julkaisemassa raportissa<sup>1</sup> on kuvattu lääkekustannusten viimeaikaisia trendejä, lääkemarkkinoita ja lääkepolitiikan muotoja OECD-maissa. Marraskuussa 2000 Euroopan komissio julkaisi teettämänsä selvityksen<sup>2</sup> lääke-teollisuuden kilpailukyvyistä ja -olosuhteista erityisesti eurooppalaisesta näkökulmasta tarkasteltuna.

Suomessa ei ole ilmaantunut arviointia eikä keskustelua mainittujen raporttien pohjalta. Keskustelun viritämiseksi ja mielenkiinnon herättämiseksi on paikallaan raapaista ainakin selvitysten pintaa. Samalla on pidettävä mielessä epävarmuustekijät, joita aina liittyy eri aikoina ja eri tietolähteistä koottujen massiivisten tilastoaineistojen tulkintaan.

OECD:n raportti on selvästi ”yhteiskunnallisempi” näkökulman laajuudessa ja tosiasioiden tunnustamisessa. Yhteenvedossa myönnetään, että lääkealan sääntelyn tarkoituksena on sovittaa yhteen julkisia ja yksityisiä tavoitteita. Silloin on kysymys terveys- ja teollisuuspolitiikasta. Raportti paljastaa monia ennestään tuttuja havaintoja: Lääkekustannusten BKT-osuus on viime vuosikymmeninä noussut tasaisesti mutta niiden osuus terveydenhuollon kokonaiskustannuksista on pysynyt jotta-kuinkin samalla tasolla (ei kuitenkaan Suomessa), rikkaimmilla mailla lääkekustannukset ovat vähäisempi tekijä kuin köyhemmillä mailla, kuluttajat ovat hintasensitiivisiä mutta lääkärit eivät sitä ole lääkkeitä määrätessään, Suomessa lääkekorvausten taso on OECD-vertailussa häntäpäässä jne.

OECD-maat voidaan jakaa kahteen pääryhmään noudatetun hinta- ja teollisuuspolitiikan perusteella. Ensimmäisen ryhmän maissa on voimakas tutkiva lääke-teollisuus ja lääkekeksinnöille hyväksytään korkeatkin hinnat. Toisen ryhmän mailla ei ole vahvaa tutkivaa lääke-teollisuutta ja kaikkien lääkkeiden hinnat halutaan pitää mahdollisimman alhaisina.

OECD-raportin kuriositeettina voidaan mainita taukko, jonka mukaan Suomessa noudatettaisiin nimen-

omaista geneeristen lääkkeiden määräämistä suosivaa politiikkaa. Tässä on selvästi lähdekritiikin paikka.

Euroopan komission teettämällä tutkimuksella on puhdas teollisuuspoliittinen lähtökohta. Euroopan lääke-teollisuudella on vieläkin suurin merkitys korkean teknologian ja tutkimusintensiivisten alojen kauppatasapainossa. Eurooppalainen lääke-teollisuus on jäänyt kuitenkin 1990-luvulla jälkeen USA:n lääke-teollisuuden kehityksestä. Työvoimavaltaisuus, uusien innovaatioiden hidas läpäisykyky markkinoilla, puutteet uusien teknologioiden käyttöönotossa ja erikoistumisasteen alhaisuus ovat tutkimuksen mukaan Euroopan lääke-teollisuuden ongelmia. Korostettuna ongelmana esiin nostetaan joidenkin Euroopan maiden kansallisten markkinoiden toimimattomuus patenttien raukeamisen jälkeen. Hinnat eivät tällöin laske kuten toimivilla markkinoilla tapahtuu välittömästi.

Lääke-teollisuuden piiristä usein esitettyjä linjauksia mukaillen tässäkin tutkimuksessa esitetään lääkkeiden jakelujärjestelmien kilpailuolosuhteiden kehittämistä. Tällä kerralla lääkkeeksi tarjotaan postimyyntiapteekkejä.

Raporteista löytyy jotain yhteistäkin. Se on näkemys geneeristen lääkkeiden merkityksestä kustannusten alentajana ja kilpailun edistäjänä. Ongelma on vain siinä, että näiden lääkkeiden järkevän käytön edistäminen edellyttää puuttumista lääkkeiden määräämiseen, toimittamiseen ja lääkekorvauskäytäntöihin.

<sup>1</sup> Jacobzone, S. : Pharmaceutical policies in OECD countries: Reconciling social and industrial goals. Labour market and social policy – Occasional papers No. 40. DEELSA/ELSA/WD (2000)1.

<sup>2</sup> Gambardella, A., Orsenigo, L., Pammolli, F. : Global competitiveness in pharmaceuticals – A European perspective, November 2000. (<http://pharmacos.eudra.org/>)



**Hannu Uusitalo**  
LKT, SILMÄTAUTIOPIN DOSENTTI  
Tampereen yliopisto

## Glaukooman uudistuva lääkehoito

*Glaukooma eli kansanomaisesti viherkaihi, on eräs yleisimmistä silmäsairauksista. Suomessa glaukoomaa sairastaa runsaat 60 000 henkilöä. Kyseessä ei kuitenkaan ole yksi erillinen sairaus, vaan tautiryhmä, joka muodostuu kaikkiaan n. 50 eri glaukoomamuodosta.*

Taudin kuva vaihtelee siis suuresti, ja tavallisimmillaan se on iän mukana yleistyvä, yleensä oireeton ja hitaasti etenevä silmäsairaus, jolle on tyypillistä näköhermosäikeiden tuhoutuminen ja näkökentän reunaosista alkava vaurioituminen. Taudin ilmaantumista ja etenemistä on yleensä itse vaikea havaita, ja useimmiten glaukooma havaitaan silmlääkärin suorittamassa silmä-tarkastuksessa.

### Ei vain silmänpainetta

Liian korkea silmänpaine on taudin merkittävä riskitekijä, mutta glaukoomaa esiintyy myös henkilöillä, joilla silmänpaine on normaali (< 22 mmHg). Tällöin taudin kehittymisen syynä on ilmeisesti silmän poikkeava paineherkkyys näköhermon huonon verenkierron ja/tai hermosolujen huonon aineenvaihdunnan seurauksena. Pelkkä paineenmittaus ei siis riitä selvittämään sairastaako potilas glaukoomaa, eikä se riitä taudin seurannasakaan. Tärkeintä diagnostiikassa ja hoidossa on selvittää ja seurata silmän näköhermon rakenteen ja toiminnan muutoksia.

### Glaukooman hoito

Silmänpainetta pyritään alentamaan lääke-, laser- ja leikkaushoidoilla. Vaikka lääkkeillä on esitetty olevan vaikutuksia myös esimerkiksi silmän verenkiertoon tai gangliosolujen elinkykyyn (ns. neuroprotektio), näiden teoreettisesti mielenkiintois-

ten vaikutusten tueksi ei ole esitetty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Tässä vaiheessa glaukoomalääkkeiden tehoa vertailtaessa onkin pitäydettävä niiden silmänpainetta alentavan vaikutuksen arvioinnissa.

### Lääkehoito, laser vai leikkaus?

Lääkehoitoa aloitettaessa on syytä huomioida hoidon onnistumiseen vaikuttavat tekijät, kuten hoitomyöntyvyys, silmänpaineen alentamisen tarve ja potilaan muut sairaudet ja lääkitys. Hoitomyöntyvyyden ollessa heikko ja/tai paineen alentamisen tarpeen suuri (korkea lähtöpainetaso, pitkälle edenneen glaukooman matala tavoitepainetaso), on invasiivisia hoitoja pidettävä ensisijaisina lääkehoidon rinnalla. Jokaisen hyvä määritellä itselleen ja potilailleen käsite maksimaalinen lääkehoito, jolla tarkoitetaan käytännössä tehokkainta toteuttamiskelpoista lääkehoitoa usealla lääkkeellä.

### Hoitomyöntyvyys

Glaukooman lääkehoidon osalta hoitomyöntyvyys on yleisesti ottaen huono; noin puolet potilaista jättää noudattamatta annettuja hoito-ohjeita (taulukko 1).

### Huono hoitovaste

Valitun lääkkeen hoitovaste voi olla usein huono eli lääke alentaa silmänpainetta vähemmän kuin 15 % lähtöpainetasosta. Tällaiselle potilaalle on perustellumpaa vaihtaa en-

### Taulukko 1. Syitä huonoon hoitomyöntyvyyteen glaukoomassa

*Krooninen, oireeton, hitaasti etenevä sairaus  
Potilaat iäkkäitä  
Potilaat monisairaita  
Käytössä useita muitakin lääkkeitä  
Useat pullot  
Useat tiputuskerrat  
Lääkkeistä ei heti havaittavia hyötyjä  
Haittavaikutukset  
Tiedon puute*

simmäiseksi kokeiltu lääke toiseen kuin lisätä lääkitykseen uusi valmiste. On huomattava, että lisättäessä lääkitykseen toinen tai kolmas lääke, oletettavissa oleva paineenlasku jää helposti pienemmäksi.

### Maksimaalinen lääkehoito

Lääkkeitä lisättäessä on syytä ottaa huomioon pullojen ja tiputuskertojen määrän vaikutus hoitomyöntyvyyteen. Vaikka maksimaalisen lääkehoidon määrä onkin hyvin potilas-kohtainen, voitaneen pitää perusteltuna harkita muita hoitovaihtoehtoja, jos hoidossa näytetään tarvittavan kolmatta lääkepulloa.

### Beetasalpaajat

Beetasalpaajia on käytetty silmätip-poina glaukooman hoidossa 1970-luvun loppupuolelta. Suosio lisääntyi nopeasti niiden hyvän silmänpainetta alentavan tehon ja aikaisempiin lääkkeisiin verrattuina selvästi vähäisempien haittojen vuoksi. Ne ovatkin olleet yleisimmin käytettyjä glaukoomalääkkeitä aivan viime vuosiin asti.

Vasta prostaglandiinien tulo markkinoille 1990-luvun loppupuolella on tuonut niille varteenotettavan kilpailijan.

Beetasalpaajien silmänpainetta alentava vaikutus perustuu sädekehän kammionestetuotannon vähentämiseen pääosin  $\beta_2$ -reseptoripauksen kautta. Beetasalpaajien etuna voidaan pitää niiden hyvää tehoa ja paikallista siedettävyyttä. Valmisteilla ilmenee kuitenkin systeemisiä haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat mm. sydämen toimintaan (johtuminen, pulssitaso, suorituskyky) ja verenkiertoon sekä hengitysteihin (astmaoireet). Tämän vuoksi timololisilmätippojen systeemisiä vaikutuksia on pyritty vähentämään samalla kun on päästy kerran vuorokaudessa annostukseen. Perinteisesti beetasalpaajia tiputetaan kahdesti vuorokaudessa. Epäselektiivisistä beetasalpaajista on käytössä timololin lisäksi karteololi.

Betaksololi on glaukooman hoitoon käytetty  $\beta_1$ -selektiivinen salpaaja. Sen silmänpainetta alentava vaikutus on timololia heikompi.  $\beta_1$ -selektiivisyydestä on etuna pienempi riski hengitystiehaittoihin. Betaksololi kuuluu lääkeaineisiin, joilla on koe-eläimissä osoitettu olevan ns. neuroprotektiivisiä vaikutuksia.

## Prostaglandiinit

Glaukooman hoitoon prostaglandiineista käytetään PGF $_{\alpha_2}$ -isopropy-

### Glaukoomalääkkeistä

#### Beetasalpaajat

Epäselektiiviset  
Timololi  
Karteololi  
Beeta $_1$ -selektiiviset  
Betaksololi

#### Prostaglandiinit

Latanoprosti

#### Dokosanoidit

Unoprostoni

#### Paikalliset hiilihappoanhydraasin estäjät

Dortsoliamidi  
Brintsoliamidi

#### Oraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät

Asetatsoliamidi

#### $\alpha_2$ -adrenergiset agonistit

Apraklonidiini  
Brimonidiini

#### Adrenaliinijohdokset

Dipivefriini

#### Kolinergiset agonistit

Pilokarpiini  
Karbakoli

liesterijohdosta, latanoprostia. Sen vaikutus perustuu sädelihaksen soluvälitilassa tapahtuviin muutoksiin ja niiden kautta tapahtuvaan uveoskleraalisien ulosvirtauksen paranemiseen. Kaupan oleva silmätippa-  
valmiste on ns. aihiolääke, josta aktiivinen latanoprosti vapautuu sarveiskalvon entsyymitoiminnan avulla. Latanoprostin vaikutusaika silmässä on pitkä, mutta verenkierrossa se inaktivoituu hyvin nopeasti, jolloin systeemiset haittavaikutukset ovat vähäiset. Latanoprostia annostellaan kerran päivässä. Silmänpainetta alentavalta teholtaan se on tällä hetkellä käytetyistä glaukoomalääkkeistä tehokkain.

Tavanomaisten, silmätipoilte yhteisten lievien paikallisten ärsytysoireiden lisäksi saattaa ilmetä paikallisina haittoina ripsien pitenemistä ja paksuuntumista sekä värikalvon värin tummumista. Vaikka latanoprostin yhteyttä värikalvontulehduksen ja kystisen makulopatian kehittymiseen ei ole voitukaan osoittaa, sitä on syytä välttää potilailla, joilla on runsaasti riskitekijöitä ko. sairauksien suhteen.

## Dokosanoidit

Dokosanoidit ovat prostaglandiinin tavoin lipidivälittäjäaineita. Näihin kuuluvaa unoprostonia on käytetty glaukooman hoitoon Japanissa jo 1990-luvulla. Aineen vaikutusmekanismi on edelleen epäselvä, mutta uusimpien tutkimusten mukaan se näyttää liittyvän ns. trabekulaarisen ulosvirtauksen lisääntymiseen. Kahdesti vuorokaudessa annosteltavan unoprostonin teho on betaksololin luokkaa. Unoprostonilla ei ole Suomessa myyntilupaa.

## Hiilihappoanhydraasin estäjät

Tämän lääkeryhmän perinteinen edustaja on ollut alkuaan diureetiksi kehitetty asetatsoliamidi. Lääke vakiinnutti kuitenkin asemansa oraalisenä glaukoomalääkkeenä. Silmänpainetta alentava vaikutus perustuu kammionestettä pumppaavan sädekehän epiteelisolujen hiilihappoanhydraasientsyymien estoon. Asetatsoliamidin tavalliset systeemiset haittavaikutukset (raajojen pistely, suolisto-oireet, väsymys, munuaiskivet) ja uudet paikallisvalmisteet

(dortsoliamidi, brintsoliamidi) ovat vähentäneet sen käyttöä viime vuosina. Asetatsoliamidi on ainoa oraalinen glaukoomalääke. Silmänpainetta alentava teho on timololin luokkaa.

Paikalliset hiilihappoanhydraasin estäjät on kehitetty juuri hankalien systeemisten haittojen välttämiseksi. Dortsoliamidi on ollut kaupan viitisen vuotta. Valmistetta käytetään erityisesti kahdesti vuorokaudessa annosteltavana yhdistelmävalmisteenä timololin kanssa. Yksinään käytettynä dortsoliamidi olisi tasaisen vasteen saavuttamiseksi edullista annostella kolme kertaa vuorokaudessa. Sen systeemiset haittavaikutukset ovat harvinaisia, joskin mahdollisia. Paikallisista haitoista voi mainita ohimenevän ja harvoin käyttöä estävän kirvelyn ja karvaan maun suussa. Valmiste ei sovellu ainakaan ensisijaiseksi lääkkeeksi potilaille, joiden sarveiskalvon endoteeli on vajaatoiminen. Uusi, brintsoliamidia sisältävä silmätippasuspensio ei vaikutuksiltaan oleellisesti eroa dortsoliamidista. Paikallisesti annosteltavien hiilihappoanhydraasin estäjien teho on betaksololin luokkaa.

## $\alpha_2$ -adrenergiset agonistit

Ensimmäisen  $\alpha_2$ -adrenergisen agonistin, klonidiinin, käyttö ei saanut suurta suosiota heikon tehonsa ja runsaiden haittojensa vuoksi. Uudempien  $\alpha_2$ -adrenergisten agonistien, apraklonidiinin ja brimonidiinin osalta systeemisiä haittavaikutuksia on onnistuttu oleellisesti vähentämään muokkaamalla yhdisteet huonommin veri-aivoestettä läpäiseviksi. Apraklonidiini soveltuu lähinnä laser- ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ilmenevien silmänpainereaktioiden hillitsijäksi (1 %, kertaannospipetissä) ja lyhytkestoiseen läsähoidon kroonista glaukoomaa sairastavilla potilailla (0,5 %, tippapulloissa). Valmisteen pitkäaikaiskäyttöä estävät nopeasti kehittyvä takyfylaksia ja lääkeallergian yleisyys. Apraklonidiinin silmänpainetta alentava vaikutus perustuu kammionesteen muodostumisen estymiseen ja isommilla annoksilla ilmeisesti myös verisuonten supistumiseen suonikalvossa. Vaikutus on nopea, tehokas ja lyhytkesto-

Brimonidiini on  $\alpha_2$ -adrenergisistä agonisteista selektiivisin. Sen vaikutus perustuu osittain kammionesteen muodostumisen vähenemiseen sädekehässä ja osittain myös uveoskleraalisesta ulosvirtauksen lisääntymiseen pitkäaikaiskäytössä. Myös brimonidiinin vaikutus on nopea ja melko lyhytaikainen. Maksimiteho on jopa parempi kuin timololin, mutta heikkenee suhteellisen nopeasti ollen selvästi timololia heikompi 12 tunnin kuluttua annostuksesta. Apraklonidiiniin verrattuna brimonidiinin aiheuttama lääkeallergia on harvinaisempaa. Suun kuivuminen on melko yleinen haittavaikutus. Brimonidiini ja apraklonidiini ovat vasta-aiheisia potilaille, joita hoidetaan MAO-estäjillä tai noradrenergiseen hermojärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä, kuten esim. trisyklisillä masennuslääkkeillä tai mianseriinilla.

### Adrenergiset agonistit

Adrenaliinin aihiolääke dipivefriini on tämän ryhmän ainoa edustaja Suomessa. Sen suosio on selvästi laskenut uusien glaukoomalääkkeiden tultua markkinoille. Syynä on ollut myös huonohko teho (erityisesti yhdistelmähoidossa), allergiset haitat ja epäsuotuisa vaikutus mahdolliseen myöhemmin suoritettavaan paineileikkaukseen. Silmänpainetta alentava vaikutus perustuu trabekulaarisen ulosvirtauksen lisääntymiseen.

### Kolinergiset agonistit

Pilokarpiinin ja karbakolin, vaikutus perustuu sädelihaksen supistumisen aiheuttamaan muutokseen kammionesteen rakenteessa ja tästä johtuvaan lisääntyneeseen ulosvirtaukseen. Pilokarpiini on nopea- ja lyhytvaikutteinen lääkeaine. Sen painetta alentava vaikutus alkaa jo noin 20 minuutin kuluttua tiputuksesta ja kestää noin 4–6 tuntia. Pilokarpiinin käyttö ensisijaisena silmänpainelääkkeenä romahti nopeasti timololin tultua markkinoille. Pilokarpiinin käyttöä rajoittavat sen vaatimat useat (3–4) tiputuskerrat ja melko yleiset paikalliset haitat (näkökykyä heikentävä mioosi, päänsärky ja varsinkin nuoremmilla potilailla esiintyvä sädelihaksen su-

pistumista aiheutuva silmän likitaitteistuminen). Pilokarpiinia on käytetty viime vuosina lähinnä yhdistelmävalmisteina sekä eräiden glaukoomamuotojen (esim. ahdaskulmaglaukooman) hoidossa.

### Yhdistelmävalmisteet

Lääkehoidon toteuttamisen helpottamiseksi ovat eräät lääketehaat tuoneet markkinoille yhdistelmävalmisteita. Meillä käytössä ovat timololia ja pilokarpiinia sekä timololia ja dortsoliamidia sisältävät yhdistelmävalmisteet. Kauppaan on tulossa mm. latanoprostin ja timololin yhdistelmävalmiste. Yhdistelmävalmisteiden edut tulevat esiin lähinnä parantuneena hoitomyöntyytyenä. Harvemmat tiputuskerrat vähentävät lisäksi altistumista silmätippojen apuaineille ja pullojen sekoittumisvaaraa. Myöskin lääkehoidon hinta on yhdistelmävalmisteilla edullisempi. Ne ovatkin saavuttaneet etujensa vuoksi vankan aseman glaukooman hoidossa.

### Yksilöllinen lääkehoito

Viimeisten vuosien kehitys on tuonut glaukooman hoitoon kauan kaivatut uusia vaihtoehtoja ja mahdollisuuksia. Nykyisin onkin helpompaa räätälöidä glaukooman lääkehoito kullekin potilaalle mahdollisimman hyvin sopivaksi. Lukuisten mahdollisuuksien ansiosta lääkehoito on myös mahdollista tehdä potilaalle kovin monimutkaiseksi. Uusien vaihtoehtojen tarjolla ollessakin on syytä pitää mielessä terve maalaisjärki ja miettiä kuinka monesta pullosta ja kuinka monta kertaa päivässä olisi itse valmis tiputtamaan tippoja omiin silmiinsä vuodesta toiseen. Lääkehoidon sijaan olisi oltava riittävän varhain valmis harkitsemaan myös kirurgisia hoitovaihtoehtoja.

#### Kirjallisuutta

Alm A, Widengard I. Latanoprost: experience of 2-year treatment in Scandinavia. *Acta Ophthalmol Scand* 78: 71-6, 2000.

Clineschmidt CM, William RD, Snyder E, Adamsons IA. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology* 106: 17-24, 1999.

Hovding G, Aasved H. Timolol/pilocarpine combination eye drops in open angle glaucoma and in ocular hypertension. A con-

rolled randomised study. *Acta Ophthalmol* 65: 594-601, 1987.

Kass MA. Timolol treatment prevents or delays glaucomatous visual field loss in individuals with ocular hypertension: a five-year, randomized, double-masked, clinical trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 87: 598-618, 1989.

Katz LJ. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. Brimonidine Study Group. *Am J Ophthalmol* 127: 20-6, 1999.

Levobunolol. A four-year study of efficacy and safety in glaucoma treatment. The Levobunolol Study Group. *Ophthalmology* 96: 642-5, 1989.

March WF, Ochsner KI. The long-term safety and efficacy of brinzolamide 1.0% (Azopt) in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. The Brinzolamide Long-Term Therapy Study Group. *Am J Ophthalmol* 129: 136-43, 2000.

Melamed S, David R. Ongoing clinical assessment of the safety profile and efficacy of brimonidine compared with timolol: year-three results. Brimonidine Study Group II. *Clin Ther* 22: 103-11, 2000.

Netland PA, Weiss HS, Stewart WC, Cohen JS, Nussbaum LL. Cardiovascular effects of topical carteolol hydrochloride and timolol maleate in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 123: 465-77, 1997.

Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalm Surg* 26: 233-236, 1995.

Rosenberg LF, Krupin T, Ruderman J et al. Apraclonidine and anterior segment laser surgery. Comparison of 0,5% versus 1,0% apraclonidine for prevention of postoperative intraocular pressure rise. *Ophthalmology* 102: 1312-1318, 1995.

Stewart WC, Stewart JA, Kapik BM. The effects of unoprostone isopropyl 0,12% and timolol maleate 0,5% on diurnal intraocular pressure. *J Glaucoma* 7: 388-394, 1998.

Strahlman E; Tipping R; Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. International Dorzolamide Study Group. *Arch Ophthalmol* 113: 1009-16, 1995.

Uusitalo H, Kähönen M, Ropo A, Turjanmaa V. The evaluation of efficacy and systemic side effects of topical antiglaucoma drugs: the benefits of improved drug formulation. 3th International Symposium on ocular pharmacology and pharmaceuticals -ISOPP p.55, 1999.

Uusitalo RJ, Palkama A. Efficacy and safety of timolol/pilocarpine combination drops in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol* 72: 496-504, 1995.

Vogel R, Crick RP, Mills et al. Effect of timolol versus pilocarpine on visual field progression in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 99: 1505-11, 1992.



**Martti Syrjä**

DOSENTTI, OSASTONYLILÄÄKÄRI  
Laboratoriotoiminnot  
Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

## Oraalisen antikoagulanttihoidon uudet hoitosuosituks

Suomessa siirryttiin 1.1.2001 käyttämään varfariinihoidon seurannassa ja annossäätelyssä kansainvälisiä INR-hoitosuosituksia. Päätös siirtymisestä tehtiin konsensuskokouksessa 19.11.1999 (1). Noin prosentti suomalaisista saa oraalista antikoagulanttihoitoa. Väestön ja erityisesti suurten ikäluokkien vanheneminen tulee lisäämään antikoagulanttihoitoa saavien määrää noin 10 %:lla vuosittain. Antikoagulanttihoitossa lääkkeenä käytetty varfariini (Marevan®) toimii elimistössä K-vitamiinin vastavaikuttajana estäen toiminnallisten hyytymistekijöiden F II, F VII, F IX ja F X synteesiä. Hoitoa monitoroidaan hyytymismittauksin, jolloin varmistetaan, että hoito on riittävä tehokasta ja toisaalta varmistetaan, ettei potilaalle synny vuotoriskiä liiallisen hoidon seurauksena.

Hoidon seurannassa käytetään plasman tromboplastiiniajan mittausta (tutkimuslyhenne P-TT). Käytännön terminologiaan ovat juurtuneet käytettyjen reagenssien kauppanimet (Thrombotest®, Stago Prothrombin Complex Assay SPA® ja Nycotest-Pt®). Mittausten tulokset on Pohjoismaissa perinteisesti annettu prosentteina tai osuutena normaalista hyytymisaktiivisuudesta. Prosentteina ilmoitetut hoito- ja viitealueet ovat olleet reagenssikoh-taisia, mikä on aiheuttanut ongelmia, kun potilaan seuranta on siirtynyt laboratorion tai maasta toiseen. Esimerkiksi Thrombotest-reagenssilla hoitoalue on ollut 5–15 % ja SPA-reagenssilla 10–25 %.

*International Normalized Ratio* (INR) perustuu samoilla reagensseilla tehtäviin mittauksiin, mutta mit-taustulosten matemaattinen käsittely poikkeaa vanhasta. INR lasketaan vertaamalla potilasnäytteen hyytymiseen kuluva aika laboratorion normaaliin hyytymisaikaan. Saatu osamäärä korjataan herkkyysindeksillä (ISI), joka vaihtelee eri reagenssien välillä (kuva 1).

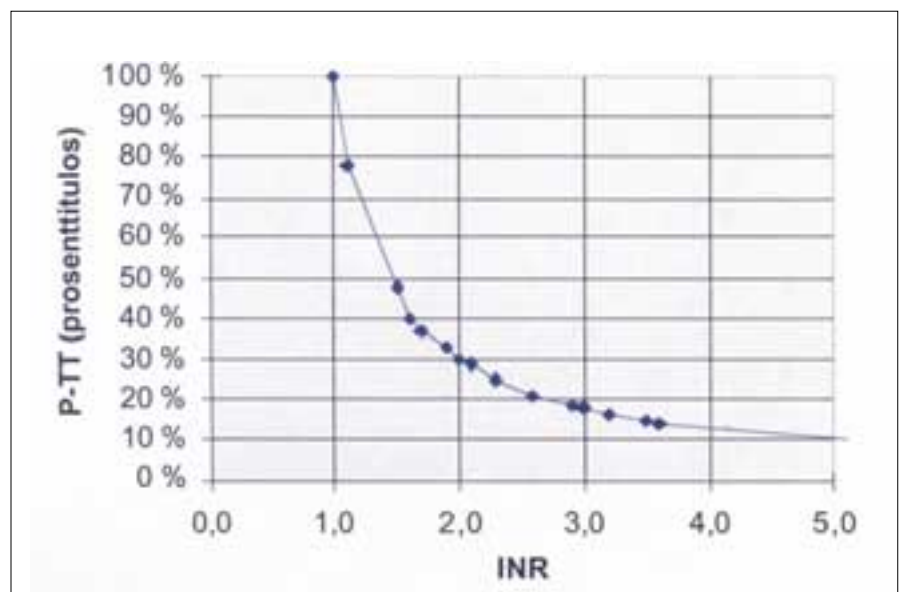
Yksinkertaistaen voidaan ajatella INR:n kertovan, kuinka monta kertaa normaalia hitaammin potilaan veri hyytyy. Terveellä henkilöllä, joka ei saa Marevan-lääkitystä, INR on noin 1.0 (potilaan hyytymisaika ≈ normaali hyytymisaika). Marevan-hoidossa olevan potilaan veren hyytyminen hidastuu ja kestää 2–3 kertaa normaalia pidempään, eli

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{Potilaan hyytymisaika [s]}}{\text{Normaali hyytymisaika [s]}} \right)^{\text{ISI}}$$

Kuva 1. INR:n laskentakaava

INR on 2.0–3.0. INR:n laskenta-kaavassa oleva ISI-indeksi huomioi reagenssien herkkyyserot ja yhdenmukaistaa tulokset eri laboratorioiden välillä *oraalisen antikoagulanttihoiton stabiilissa vaiheessa*. INR:n ja P-TT:n prosenttitulosten suhde on käänteinen; prosenttituloksen pienentyessä INR kasvaa (kuva 2). Antikoagulanttihoitoalueella INR reagoi hyvin herkästi hyytymistekijätason muutoksiin, normaalitasolla muutokset ovat hitaita.

Koska INR on yhteismitallinen eri laboratorioiden ja eri maiden vä-



Kuva 2. INR:n ja P-TT:n prosenttituloksen välinen suhde (suuntaa antava esimerkki).

lillä, on suuriin potilasaineistoihin perustuen voitu määrittellä optimaalinen antikoagulaatio eri indikaatioissa. Suomessa nyt käyttöön otetut hoitosuosituksot ovat samat kuin American Heart Association'n (2) ja American College of Chest Physicians'n (3) suositukset (taulukko 1).

Näitä hoitosuosituksia voidaan soveltaa lähes poikkeuksetta kaikilla antikoagulanttihoitoa saavilla potilailla. Yleissuosituksista poikkeava potilaskohtainen hoitoalue voi olla aiheellinen, jos potilaalla on vuoto- tai tukostaipumukseen vaikuttava yleissairaus tai muu antikoagulanttihoitoa komplisoiva tekijä. Hoitoaluetta 2.0–3.0 noudatetaan myös niissä oraalisen antikoagulanttihoiton harvinaisemmissa indikaatioissa, joita ei esitetä taulukossa.

### Uudet hoitoalueet ja INR käytännössä

Laboratorioseurannan pääperiaatteet säilyvät ennallaan. Hoitotaso saavutetaan tavallisesti 5–6 vuorokaudessa, minkä jälkeen INR:n mitausvälejä pidennetään viikon jaksoissa. INR:n mittausitiheys pitkäaikaisseurannassa riippuu mm. potilaan hoitomyöntyvyydestä ja kliinisestä tilanteesta, mutta tavoitteena on 4 viikon seurantaväli. Hoidon tavoitealue muuttuu jonkin verran vanhasta ja on todennäköistä, että käytetyt Marevan-annokset jonkin

**Taulukko 1. Oraalisen antikoagulanttihoiton hoitoalueet**

Indikaatio	Hoitoalue
Laskimotromboosin/keuhkoembolian ennaltaehkäisy ja hoito	INR 2.0–3.0
Systeemisen embolisaation ennaltaehkäisy: krooninen eteisvärinä, vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta	INR 2.0–3.0
Systeemisen embolisaation ennaltaehkäisy: tekoläpät	INR 2.5–3.5

verran pienenevät. Antikoagulanttihoiton stabiilissa vaiheessa tehdään annossäätelyn vaatimat muutokset käytettyyn viikkoannokseen Marevan-hoitokortissa olevan nomogrammin perusteella (kuva alla). Uusi viikkoannos merkitään hoitokorttiin ja jaetaan päiväkohtaisiksi annoksiksi. INR-hoitoalueiden käyttöönotto on hyvin myönteinen asia ja varmistaa, että varfariinihoito toteutetaan Suomessa parhaalla mahdollisella tavalla. Uusi hoitokäytäntö vaatii luonnollisesti totuttelua ja herättää runsaasti kysymyksiä; koskehan muutos kymmeniätuhansia potilaita, heidän omaisiaan ja koko terveydenhuoltohenkilöstöä. Lisätietoa on saatavana mm. suomalaisista ammattilehdistä (1,4) ja Internetistä (5).

### Kirjallisuutta

1. Syrjälä M: INR:n (International Normalized Ratio) käyttö suun kautta otettavan antikoagulanttihoiton annossäätelyssä ja INR-hoitoalueet. Suomen Lääkärilehti 2000;10; 1105-1107
2. Hirsh J, Hoak J: AHA Medical/Scientific Statement: Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Circulation 1996;2212-2245, 1996
3. Dalen J, Hirsh J (ed.): Fifth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. Chest 114: 439S-769S, 1998
4. Halinen M.O. ja Lassila R. Tekoläpätapotiilaan antikoagulanttihoito Duodecim 2000; 116(2) 157-65.
5. Kuopion yliopistollisen sairaalan Internet-sivut: [www.kuh.fi/~eap-web/antikoag\\_hoito\\_INR\\_lassila\\_laakso.htm](http://www.kuh.fi/~eap-web/antikoag_hoito_INR_lassila_laakso.htm)

**MAREVAN-hoitokortti**

**MAREVAN-annoksen säätely ylläpitohoidossa**

INR	Viikko-
1.1-1.8	viikkoannos 2.0 g
1.9-2.5	viikkoannos 2.5 g
2.6-3.0	viikkoannos 3.0 g
3.1-3.5	viikkoannos 3.5 g
>3.5	viikkoannos 4.0 g

**MAREVAN-hoidon annostelu INR-seurannassa**

INR	MAREVAN-annos, mg
1.1-1.8	2.0 g
1.9-2.5	2.5 g
2.6-3.0	3.0 g
3.1-3.5	3.5 g
>3.5	4.0 g

## COX:ien tarina jatkuu – teoriaa, tietoa ja avoimia kysymyksiä

*Teoria 'paremmasta aspiriinista' oli selkeä: tulehduskipulääkkeiden hyöty saadaan COX-2:n eston kautta, haitat ovat seurausta COX-1:n estymisestä – siis COX-2-estäjät ovat ratkaisu. Kuten Oscar Wilde totesi, puhdas ja yksinkertainen totuus on harvoin puhdas eikä koskaan yksinkertainen.*

### Teorian kertaus ja tarkennus

Tulehduskipulääkkeiden vaikutus perustuu prostanoideja tuottavan syklo-oksigenaasin (COX) estoon. COX esiintyy ainakin kahtena isoformina. Rakenteellinen COX-1 tuottaa prostanoideja, jotka pitävät auki verisuonia, suojaavat maha-suolikanavan limakalvoa ja ylläpitävät normaalia munuaisen toimintaa. Verihiutaleissa COX-1 tuottaa aggregaatiota edistävää tromboksaania. COX-2-entsyymi indusoituu infektioiden ja kudostraumoissa tuottaen tulehduksellisia prostanoideja, joiden vaikutukset ilmenevät turvotuksena ja kipureseptoreiden herkistymisenä.

Jako ”hyvään” COX-1:een ja ”pahaan” tulehduksessa indusoituaan COX-2:een ei ole niin yksiselitteinen kuin alun perin oletettiin. COX-2 ilmenee myös rakenteellisesti mm. munuaisissa, munasarjoissa, kiveksissä, aivoissa, sikiönkehityksessä ja yleisesti kudoksissa, jotka uusiutuvat tai paranevat, eli sillä on ilmeisesti runsaasti fysiologisia tehtäviä.

### Selektiivisiä vai spesifisiä COX-estäjiä?

COX:ien isä, nobelisti John Vane tarttui Lancetissa uusien tulehduskipulääkkeiden markkinoinnin tuottamaan käsitesekamelnskaan – selektiivisiä COX-2-salpaajia tarjotaan spesifisinä täsmälääkkeinä, mikä on

väärä termi. Spesifisyys tarkoittaa tarkasti yhteen reseptoriin tai muihin vaikutuskohteeseen vaikuttamista, selektiivisyys on suhteellista ja annoksesta riippuvaa. Tuttu esimerkki on beetasalpaajat:  $\beta_1$ -selektiiviset vaikuttavat ensisijaisesti sydämen  $\beta_1$ -reseptoreihin samoin kuin COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet ensisijaisesti COX-2-entsyymiin, mutta annoksen suureudessa vaikutus kohdistuu myös  $\beta_2$ -reseptoreihin tai COX-1-entsyymiin. Vanen ja Warnerin mukaan kaikkia COX-2-selektiivisiksi mainittuja tulehduskipulääkkeitä tulisi nimittää mieluummin 'COX-1-entsyymiä säästäviksi', mutta he toteavat itsekin olevansa myöhässä ehdotuksensa kanssa (1). Käytännössä lääkkeitä nimitetään selektiivisiksi (mm. meloksiikaami, nabumetoni ja nimesulidi) ja erittäin selektiivisiksi (mm. selekoksibi ja rofekoksibi) COX-2-estäjiksi.

### Kuinka COX-2-selektiivisyys näkyy käytännössä?

Tehon suhteen COX-2-selektiiviset eivät eroa olennaisesti muista tulehduskipulääkkeistä.

Kuuden kuukauden endoskopia-tutkimuksissa selekoksibi ja rofekoksibi aiheuttivat vähemmän ulseraatioita kuin vanhemmat tulehduskipulääkkeet, saman verran kuin lumelääke (2, 3). Kaikki COX-2-selektiiviset aiheuttivat vakavia maha-suolikanavan verenvuotoja noin 50 % vähemmän kuin vertailulääkkeet (1).

Selekoksibi ja rofekoksibi eivät suositeltuina annoksina estä verihiihtaleiden COX-1-entsyymiä, eli trombositien toiminta ei häiriinny edes lyhytaikaisesti; tässä ne siis eroavat vanhoista tulehduskipulääkkeistä.

Potilaille, joilla on suurentunut maha-suolikanavan verenvuodon riski, COX-2-selektiiviset lääkkeet ovat aikaisempaa turvallisempi vaihtoehto. Aktiivi ulkus on niidenkin käytön vasta-aihe.

### COX-2-salpaus ja munuaiset

Vastoin alkuperäistä ”hyvä-paha” kahtiajakoa COX-2 ilmenee munuaisissa rakenteellisesti ensyyminä, joka osallistuu munuaisten toiminnan säätelyyn ja indusoituu mm. hyponatremian, ACE:n estäjien käytön ja munuaisvaltimon stenoosin yhteydessä (4, 5). COX-2-poistogeenisten hiirten elinikä lyheni vaikean nefropatian kehittymisen vuoksi (6).

Vähäsuolaisen dieetin yhteydessä selekoksibi aiheutti natriumin ja kaliumin retentiota terveillä vapaaehtoisilla (7) ja rofekoksibi pienensi glomerulusfiltraatiota 65–80-vuotiailla (8). Molempien on raportoitu aiheuttaneen myös akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (9, 10, 11).

COX-2-selektiiviset eivät siis eroa munuaisvaikutuksiltaan muista tulehduskipulääkkeistä, eli ne voivat aiheuttaa nesteretentiota ja turvotuksia sekä heikentää verenpaine-lääkkeiden tehoa. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien hoidossa sekä



hyponatremian/hypovolemian yhteydessä on noudatettava varovaisuutta.

### COX-2:n tehtävä mahasuolikanavassa?

Myöskään mahan ja suoliston limakalvolla COX-2 ei näytä olevan ainoastaan haitallinen entsyymi (12, 13). Sekä COX-1 että COX-2 osallistuvat ns. adaptiiviseen sytoprotektioon eli ne suojaavat lievän stressin aiheuttamilta vaurioilta (14). Molemmat näyttävät liittyvän myös prostaglandiineista riippuvaan elektrolyyttien kuljetukseen suolessa (15). Rotilla mahan ulseraatio aiheuttaa voimakkaan COX-2:n indusoitumisen, ja COX-2:n estäminen hidastaa merkittävästi ulkuksen paranemista (12, 16) tai pahentaa kokeellista koliittia (17). Tulehduksellinen suolistosairaus on selekoksibin ja rofeleksibin käytön vasta-aihe.

#### COX-2-estäjät

- *teho sama kuin epäselektiivisillä tulehduskipulääkkeillä*
- *vakavia mahasuolikanavan verenvuotoja noin puolta vähemmän*
- *munuaisvaikutukset samankaltaisia kuin epäselektiivisillä tulehduskipulääkkeillä*

### COX-2-estäjät ja astma?

Astmaatikoista noin 10 % saa oireita tulehduskipulääkkeistä. Tulehduskipulääkkeet lisäävät keuhkoputkia supistavien, tulehdusreaktiota lisäävien leukotrieenien synteesiä ja vähentävät keuhkoputkia laajentavan prostaglandiini E<sub>2</sub>:n määrää. Tällä hetkellä ei ole luotettavaa näyttöä siitä, että COX-2-selektiivi-

siä tulehduskipulääkkeitä voitaisiin pitää turvallisempina tässä suhteessa, vaikkakin osa henkilöistä, jotka ovat saaneet oireita vanhemmista kipulääkkeistä, on sietänyt mm. nimesulidia ja meloksikaamia (19, 20).

Sulfonamidirakenteensa vuoksi selekoksibi on vasta-aiheinen sulfa-allergikoille.

### COX-2 ja fertiilitesti?

Prostaglandiinit ovat tärkeitä osatekijöitä hedelmöitymisen ja raskauden fysiologiassa, ja tulehduskipulääkkeiden säännölliseen käyttöön on muutamassa tapausselostuksessa epäilty liittyvän lapsettomuutta (21). Eryteisesti COX-2:n on osoitettu olevan tärkeä tekijä ovulaatioon ja munasolun implantaatioon liittyvissä tapahtumissa (22, 23). Hiiret, joilta COX-2-geeni puuttui, olivat infertilejä (24). Koska selektiiviset COX-2-estäjät ovat aiheuttaneet eläimillä ovulaation ja implantaation estymistä, niitä ei suositella raskautta suunnitteleville naisille, kuten ei myöskään raskauden aikana. Koska kaikki tulehduskipulääkkeet estävät COX-2:a, niiden käyttö on syytä muistaa eräänä mahdollisena tekijänä lapsettomuuden syitä selvittäessä.

### COX-2-eston sydän- ja verisuoni-vaikutuksia?

COX-2-poistogeenisillä hiirillä esiintyi munuaisten dysplasian lisäksi sydänfibroosia (25). Eläintutkimuksessa COX-2:lla oli kardioprotektiivista vaikutusta kaniineilla, joille aiheutettiin kokeellinen iskemia koronaarisuonen okklusiolla (26).

Verisuonia laajentava ja verihuitaleiden aggregaatiota estävä prostasykliini (PGI<sub>2</sub>) syntyy endoteelissa pääosin COX-2:n tuottamana (27). Prostasykliinin päämetaboliittien

erittyminen virtsaan lisääntyy mm. vaikeassa ateroskleroosissa, epästabiilissa angina pectoriksessa ja angioplastian aikana. Teoreettisesti on mahdollista, että COX-2-estäjät saattaisivat lisätä verisuonitukosten riskiä, koska ne estävät prostasykliinin tuotantoa muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin, mutta niistä poiketen eivät estä verihuitaleiden aggregaatiota (27). Vasta laaja kliininen aineisto näyttää, onko tällä käytännössä merkitystä.

### COX-2 ja syövän esto?

Tulehduskipulääkkeiden syöpää estävää ja syövän kasvua hidastavaa vaikutusta on osoitettu sekä eläintutkimuksissa että epidemiologisissa tutkimuksissa (28). COX-2:n yli-ilmentyminen estää syöpäsolun apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) ja edistää syövän leviämistä lisäämällä verisuonten kasvua eli angiogeneesiä (29).

COX-2:n tuotanto lisääntyy erityisesti mahasuolikanavan adenokarsinoomissa ja kokeellisissa suolisyöpämalleissa, joissa COX-2-estäjillä voidaan huomattavasti estää taudin etenemistä (30, 31, 32). Tutkimuksia COX-2-estäjien tehosta syövän estossa on meneillään, ja selekoksibi on äskettäin hyväksytty familiaalisen adenomatoottisen polypoosin adjuvanttihiloksi USA:ssa.

### Tulehduskipulääkkeet ja Alzheimerin tauti?

Epidemiologisissa tutkimuksissa on Alzheimerin tautia esiintynyt vähemmän tulehduskipulääkkeitä jatkuvasti käyttäneillä (33, 34). Tulos on yhdistetty Alzheimerin taudissa esiintyviin aivojen inflammatorisiin ja neurodegeneratiivisiin prosesseihin (35, 36). Tutkimukset COX-2-estäjien mahdollisesta vaikutuksesta

#### COX-1:n ja COX-2:n tuottamien prostaglandiinien tehtäviä mahan limakalvolla (18)

Mahan tilanne	COX-1:n tuottamat prostaglandiinit	COX-2:n tuottamat prostaglandiinit
Normaali	Liman ja bikarbonaatin erityis lisääntyminen Mukoosin verenkierron säätely	Tehtävä tuntematon
Akuutti vaurio, tulehdus	Liman ja bikarbonaatin erityis lisääntyminen Mukoosin verenkierron säätely	Adaptiivinen sytoprotektio (paikallisen ärsytyksen aiheuttaman vaurion estäminen)
Ulkus	Tehtävä tuntematon	Korjaus: solujen proliferaatio, angiogeneesi, granulaatiokudoksen tuotto

ja vaikutusmekanismeista Alzheimerin taudissa jatkuvat.

### Onko olemassa COX-3?

Willoughby ym. (37) osoittivat, että tiettyssä tulehdussolumallissa tulehdusreaktion myöhäisvaiheessa (resoluutiovaiheessa) syntyy uutta COX-2:n isoformia, jota he nimittivät COX-3:ksi. COX-3 tuotti anti-inflammatorisia prostanoidia; tämä vaikutus estyi sekä epäselektiivisillä että COX-2-selektiivisillä tulehduskipulääkkeillä, jotka siis hidastivat tulehdusreaktion vaimenemista. Jos hypoteesi pitää paikkansa, COX-3 ja sen tuottamat anti-inflammatoriset prostanoidit voisivat osittain selittää esimerkiksi reumassa esiintyvät remissiovaiheet, ja tulehduskipulääkkeitä tulisi välttää remissiovaiheen aikana.

### Kirjallisuus

1. Vane JR, Warner TD. Nomenclature for COX-2 inhibitors. *Lancet* 356:1373-4, 2000
2. Emery P, Zeidler H, Kvien TK ym. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 354:2106-11, 1999
3. Hawkey C, Laine L, Simon T ym. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 43:370-7, 2000
4. Komhoff M, Grone H-J, Klein T ym. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implications for renal function. *Am J Physiol* 272:460-468, 1997.
5. Mann B, Hartner A, Jensen BL ym.. Acute upregulation of COX-2 by renal artery stenosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F119-25, 2001.
6. Morham SG, Langenham R, Loftin CD ym. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 83:473-82, 1995.
7. Rossat J, Maillard M, Nussberger J ym. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 66:76-84, 1999
8. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC ym. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet: a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 133:1-9, 2000
9. Wolf G, Porth J, Stahl RA. Acute renal failure associated with rofecoxib. *Ann Int Med* 133:394, 2000
10. Boyd IW, Mathew TH, Thomas MC. COX-2 inhibitors and renal failure: the triple whammy revisited. *Medical Journal of Australia* 173:274, 2000
11. WHO Pharmaceuticals Newsletter 3:6-7, 2000.
12. Meyer-Kirchthar J, Schrör K. Cyclooxygenase-2 inhibition and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the gastrointestinal tract. *Current Medicinal Chemistry* 7:1121-29, 2000
13. Zimmermann KC, Sarbia M, Schrör K ym. Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa. *Mol Pharmacol* 54:536-40, 1998
14. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ ym. Expression of COX-1 and COX-2 in adaptive cytoprotection induced by mild stress. *J Physiol Paris* 94:83-91, 2000
15. MacNaughton WK, Cushing K. Role of constitutive cyclooxygenase-2 in prostaglandin-dependent secretion in mouse colon in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 293:539-44, 2000
16. Schmassmann A. Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 104:43S-51S, 1998
17. Reuter BK, Asfaha S, Buret A ym. Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 98:2076-85, 1996
18. Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *TIPS* 20:4-6, 1999
19. Bavbek S, Celik G, Ediger D ym. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma* 36:657-63, 1999
20. Kosnik M, Music E, Matjaz F ym. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 53:1231-3, 1998.
21. Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C ym. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)* 39:880-2, 2000
22. Mikuni M, Pall M, Peterson C ym. The selective prostaglandin endoperoxide synthase-2 inhibitor, NS-398, reduces prostaglandin production and ovulation in vivo and in vitro in the rat. *Biol Reprod* 59:1077-83, 1998
23. Fazleabtas AT, Kim JJ, Srinivasan S ym. Implantation in the baboon: endometrial responses. *Semin Reprod Endocrinol* 17:257-65, 1999
24. Lim H, Paria BC, Das SK ym. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 91:197-208, 1997
25. Dinchuck JE, Car BD, Focht RJ ym. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 378:406-9, 1995
26. Shinmura K, Tang XL, Wang Y ym. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97:10197-202, 2000
27. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA ym. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:272-277, 1999
28. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CWJ. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 325:1593-6, 1991.
29. Saukkonen K, Narko K, Ristimäki A. Syklo-oksigenaasi 2 syöpätaudeissa. *Duodecim* 115:855-6, 1999
30. Simmons DL, Moore BC. COX-2 inhibition, apoptosis, and chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem* 7:1131-44, 2000
31. Bertagnolli MM. Cyclooxygenase-2 as a target for prevention of colorectal cancer. *Curr Oncol Rep* 1:173-8, 1999
32. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS ym. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2-inhibitor in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 342:1946-52, 2000
33. Breitner JCS. The role of antiinflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Annu Rev Med* 47:401-11, 1996.
34. Stewart WF, Kawas C, Corrada M et al. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 48:626-32, 1997
35. Hampel H, Muller N. Inflammatory and immunological mechanisms in Alzheimer's disease. *Drug News Perspect* 8:599-608, 1995.
36. O'Banion MK. COX-2 and Alzheimer's disease: potential roles in inflammation and neurodegeneration. *Expert Opin Investig Drugs* 8:1521-36, 1999.
37. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2 and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 355:646-648, 2000

# Lääkekehitystyö ja prekliiniset toksisuustutkimukset

## Miksi lääkeaineita tutkitaan eläimillä?

Prekliiniset toksisuustutkimukset ovat potilasturvan riskinarvioinnin kannalta välttämättömät. Ne tulisi tehdä aina ennen kliinisiä lääkeainetutkimuksia ja lääkevalmisteen myyntilupahakemuksen yhteydessä. Prekliinisen farmako- ja toksikodynamiikan ja -kinetiikan tutkimuksen perusteella voidaan ennustaa vaikuttavan aineen käyttäytymistä ihmisessä. Tutkimukset tulee tehdä kulloisenkin kysymyksen asetteluun kannalta relevanteissa koe-eläinmalleissa kaikilla uusilla vaikuttavilla lääkeaineilla ja apuaineilla. Prekliinisen tutkimuksen kesto riippuu kliinisen tutkimuksen hoitovaiheen kestosta ja aiotusta käyttöaiheesta. Pääsääntöisesti kliinisiä lääketutkimuksia edeltävän toksisuuskokeen tulee olla kestoaltaan ihmisille tehtävää kliinistä tutkimusta pidempi, kuitenkin niin, että kroonisen toksisuuskokeen kesto-aika on ICH-ohjeistossa 9 kuukautta. Tärkeimmät prekliiniset ja kliiniset turvallisuutta koskevat ohjeistot löytyvät EMEA:n kotisivuilta, <http://dg3.eudra.org/eudralex/vol-3/home.htm#3b>.

## Prekliininen aineisto

Myyntilupahakemuksen tueksi liitettävä prekliininen aineisto sisältää perinteisen koe-eläintoksikologian lisäksi kaikki farmako- ja toksikodynamiikan ja -kinetiikan tutkimusmallit, joiden käytön oikeellisuus on tapauskohtaisesti arvioitava aina uudelleen.

Käsitykseni on, että tulosvastuuajattelu ajan- ja rahankäytön suhteen ei anna lääkekehittelijöille ”luovan laiskuuden” mahdollisuutta prekliinisen tiedon maksimaaliseen hyödyntämiseen kliinisten tutkimusten

turvallisuusseuranta varten. Yksityy tähän on se, että usein kliiniset tutkimukset käynnistetään lähes samanaikaisesti tiettyjen eläintutkimusten kanssa. Tästä syystä neuvonpito prekliinisten ja kliinisten tutkimusyksiköiden kesken, jotka saattavat olla jopa toisella puolella maapalloa, voi jäädä puutteelliseksi.

Prekliiniset tutkimukset palvelevat oikein tehtyinä kliinisiä tutkimuksia vaikuttavan aineen toksisuusprofiilin kartoittamisessa myös myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Niihin voidaan verrata kliinisen käytön aikana todettujen tai seurattavien haittavaikutusten ilmenemistä. Jos sen sijaan jokin toksisuuden alue on tutkittu eläimillä puutteellisesti, ei huomaamatta jäänyttä haittaa vastaan pystytä suojautumaan kliinisissä tutkimuksissa.

## ”Fast track – high throughput”

Nopeasta tuotekehityksestä huolimatta lääkevalmisteen myyntiluvan tulee perustua lääkinnällisen riski-hyötysuhteen kokonaisarvioon. ”Fast – track” -ajatteluun ovat nopeiden taloudellisten etuisuuksien tai tieteellisten palautteiden toivossa sortuneet niin lääkekehittelijät kuin myös valvontaviranomaiset erityisesti bioteknisten valmisteiden ja geeniterapian suhteen. Yhdysvalloissa geeniterapiakokeilussa käytetty geeninsiirtäjä, adenovirusvektori, aiheutti potilaskuoleman, jonka jälkiselvittelyssä todettiin lukuisia laiminlyönnejä tutkimussuunnitelman toteutuksessa ja sen eettisessä ja tieteellisessä arvioinnissa niin FDA:n kuin tutkimuksen suorittajien taholla. Lisäksi prekliininen dokumentaatio oli jo osoittanut kyseisen vaaran ilmeiseksi. Eikö toksikologisen tutkimuksen signaalia haluta tulkitta oikeaksi?

Tähän kysymykseen olen törmännyt usein arviointityössäni. Kliinisten I vaiheen (kerta-annostutkimukset harvoilla terveillä vapaaehtoisilla) ja III vaiheen (pitkäaikaiset tutkimukset tuhansilla potilailla) lääketutkimusten käynnistämisen edellytyksenä on asteittain kasvava toksikologinen tieto. Tulospainotteisessa ympäristössä erityisesti potilasturvallisuuteen liittyvät ”haitalliset” signaalit jäävät selvästi vähemmälle huomiolle kuin tuotteistamista puoltavat ja nopeuttavat ”high throughput” -löydökset. Ohjeistojen noudattamattomuus puolestaan jättää aukkoja toksikologiseen selvitykseen. Esimerkiksi koe-eläimien näkö saatetaan jättää tutkimatta viitaten toisen samankaltaisen aineen dokumentaatioon, usein väärin perusteluin. Vähättelystä voi seurata näkökyvyn menetys potilaille.

Kliinisen tutkijan vastuu on suuri. Hänen vastuullaan on koko tutkimusohjelman eettinen ja tieteellinen toteuttaminen; myös se, millä toksikologisella tietomäärällä hän on valmis aloittamaan tutkimuksen (onko valmisteen prekliininen aineisto toimitettu tutkijan arvioitavaksi ja hyväksyttäväksi?) ja mitä potilaille kerrotaan aineen haitoista tai riskeistä.

## Bioteknologia

Bioteknologisesti tuotettujen ihmisproteiinien (esimerkiksi ihmisinsuliini) ja -peptidien turvallisuusaineistossa ei edellytetä koe-eläimillä tehtäviä karsinogeenisuustutkimuksia, ellei ole epäily tai selvä näyttö siitä, että tuote suoraan vaikuttaa kiihdyttävästi solunjakaantumiseen. Näiden tuotteiden osalta prekliinisen aineiston laajuuden ja tason määräävät ensisijaisesti tuotteen laatu ja sen valmistukseen käytetyt

menetelmät. Erityisesti bioteknologisten valmistajien osalta viitataan usein siihen, ettei soveltuvia koe-eläinmalleja ole olemassa, mikä valittavan usein onkin totta. Esimerkiksi harvinaisten sairauksien tutkimisessa käytetään usein asianomaista projektia varten kehitettyjä poistogeenisiä tai siirtogeenisiä eläinmalleja. Tällöin eläimen luontaiseen homeostaasiin on jo puututtu, eikä tulos siten voi olla enää täysin johdettavissa kyseiseen eläinlajiin tai ihmisiin. Tietyn geenin poistaminen eläimestä ei takaa sitä, että tutkittava sairaus ilmenee ja etenisi eläinmallissa kuten ihmisessä.

Esimerkiksi laaja kansainvälinen projekti, jossa selvitetään muuntogeenisten eläinten käyttöä nopeuttamaan karsinogeenisten aineiden toksikologista arviointia, on pitkittynyt ja mutkistunut vuosi vuodelta. Tarkoituksena oli lyhentää syöpävaarallisten aineiden toteamiseksi käytettävä tutkimusaika koe-eläimillä tehtävästä kahden vuoden karsinogeenisuustutkimuksesta kuuden kuukauden pikatestiin. Käytännössä projektissa on jo päädytty huomattavasti tätä pidempiin tutkimusajoihin. Silti ns. väriiden positiivisten ja negatiivisten lista tunnetuilla merkkiaineilla on edelleen epäselvä. Kokonaistaloudellisuutta vähentää myös käytettävien muuntogeenisten koe-eläinten kallis hankintahinta.

Geeniterapian yhteydessä huolenaiheita ovat mm. siirretyn perimän farmakokinetiikka ja sen pysyvyys kohdekudoksessa.

## GLP

Potilasturvallisuuteen liittyvät prekliiniset tutkimukset tulee tehdä GLP-tasoisina (Good Laboratory Practice). Toisaalta, GLP-ohjeistus

ei takaa tutkimuksen korkeaa tieteellistä tasoa, vaan GLP-status on ainoastaan osoitus tutkimuksen suoritustavasta. Akateemisessa tutkimusmaailmassa on viime vuosina törmätty tutkimustulosten väärentämiseen ja tekaistuihin raportteihin. Valitettavasti myös lääkekehityksessä on esimerkkejä vastaavasta ilmiöstä. Tässä mielessä GLP-statusen ja koko prekliinisen tutkimuksen arviointi on haaste sekä lääkekehitysprojektille että valvontaviranomaiselle.

## Toksikologisen tutkimuksen ennustettavuus ja käyttöarvo

Viime vuosina lääkevalmisteita on vedetty markkinoilta pian myyntiluvan myöntämisen jälkeen yllättävien haittavaikutusten takia. Tämä voi osaltaan olla seurausta liian nopeasta kehitysohjelmasta ja riskintunnistamisen vähättelystä kehitystyön aikana. Joissakin tapauksissa prekliininen aineisto on arvioitu uudelleen. Tällöin on käynyt ilmi, että idiosynkrasian tasolla (ilman ennako-oireita erittäin harvoilla ihmisillä esiintyvä vakava haittavaikutus kuten esimerkiksi maksavaurio tai anafylaktinen reaktio) ilmeneviä haittoja ei voitu ennustaa perinteisiä jyrjäeläinmalleja käytettäessä. Toisaalta tietyissä tapauksissa, jos kaikki tieto olisi hyödynnetty oikein, valmisteyhteenvedot rajattu myös prekliinisten tulosten mukaisiksi ja markkinointi suunnattu oikein, ei valmisteita olisi tarvinnut poistaa kokonaan markkinoilta. Tässä mielessä prekliinisen tiedon ”panttaaminen” lääkekehityksessä markkinavoimien ehdoilla on perusteetonta. Riittävän tiukasti rajattu valmisteyhteenveto on uuden vaikutusmekanismin omaavan valmisteen kohdalla aina etu. Tällöin tarkoin ohjattu käyttö lisää hallitusti

tietoa molekyylisestä ja saattaa antaa aineelle ”uuden mahdollisuuden”.

## Prekliiniset tiedot lääkeinformaatiossa

Lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedossa tiedot prekliinisistä tutkimuksista on koottu itsenäisiksi kappaleiksi ainoastaan kahteen kohtaan; 4.6 *Raskaus ja imetys* ja 5.3 *Prekliiniset tiedot turvallisuudesta*. Niissä kerrotaan lyhyesti kvalitatiivisesti prekliinisesti todetut haitat. Tässä yhteydessä lääketta määräävä lääkäri ei voi nähdä sitä tietoa, joka on mahdollisesti ohjannut kliinistä tutkimusohjelmaa ja vaikuttanut kokonaisriskinarvioon. Tämä puoli prekliinisestä tutkimuksesta saattaa olla nähtävissä otsakkeista 4.4 *Varoitukset* ja 4.5 *Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa* ja 5.1 *Farmakodynamiikka* ja 5.2 *Farmakokinetiikka* koskevilla kappaleilla. Nämä huomioiden prekliinisen tutkimuksen todellinen painoarvo lääketurvallisuuden määrittelyssä on huomattavasti suurempi kuin mitä perinteinen jako prekliinisiin ja kliinisiin tutkimuksiin antaa olettaa.

## Kirjallisuus

<http://dg3.eudra.org/eudralex/vol-3/home.htm#3b>.

## Triamsinoloni

### Aftab 25 mikrog bukkaalitabletti, Rottapharm S.r.l., Italia

Auttaako aftaan mikään? Duodecimin Lääkärin käsikirjan mukaan hoitona ovat suuhuuhtelut, paikalliset kortikosteroidit, aristukseen lidokaiiniliuos ja vaikeissa tapauksissa penslaus tetrasykliineillä (*Suun limakalvon haavaumat, Stina Syrjänen*).

Kortikosteroidi triamsinoloni on ollut suuvoiteena kauan markkinoilla erilaisten suutulehdusten hoitoon. Viime vuonna kauppaan tuli triamsinoniasetonidin uusi lääkekuoto, bukkaalitabletti, jonka käyttöaihe on aftahaavaumat. Annostus on tavallisesti 1 bukkaalitabletti tulehdusalueelle 1–2 kertaa vuorokaudessa.

Aftab on kaksikerroksinen tabletti, jonka valkoinen limakalvoon kiinnittyvä osa, adhesiivikerros, sisältää hydroksipropyyliselluloosaa ja karboksivinyylipolymeeriä sekä 25 mikrogrammaa triamsinoniasetonidia. Toisena kerroksena on lähinnä laktoosia sisältävä tukikerros. Adhesiivikerros kiinnittyy voimakkaasti limakalvoon, turpoo syljen vaikutuksesta ja muodostaa limakalvovauriota peittävän ja suojaavan ohuen elastisen kalvon. Triamsinoloni vapautuu hitaasti adhesiivikerroksesta.

#### Farmakologia

Eläintutkimuksessa bukkaalitabletti tuotti suuremman paikallisen ja pienemmän systeemisen triamsinolonipitoisuuden kuin voide. Pienessä kliinifarmakologisessa tutkimuksessa 5 koehenkilöä käytti viikon ajan kahta 50 mikrogramman bukkaalitablettia kahdesti vuorokaudessa eli 200 mikrog/vrk. Tämä annos riitti aiheuttamaan pienen keskimääräisen kortisolitason laskun, minkä takia viikkoa pidempiä hoitjaksoja ei suositeta. Kortisolitaso palasi ennalleen 2–7 päivässä hoidon loputtua.

#### Teho

Kliinistä tehoa on määritetty noin viidelläsadalla aftoista kärsivällä potilaalla, minkä lisäksi Japanissa on seurattu noin 2 000 potilasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Neljässä sokeutetussa tutkimuksessa mitattiin leesion pienenemistä, re-epitelisaation astetta sekä kivun ja hyperemian vähenemistä 3–5 päivän hoidon jälkeen. Aktiivilääkkeellä saatiin suotuisa vaste (vähintään 50

% re-epitelisaatio ja oireiden väheneminen) noin 70–80 %:lla, lumebukkaalitabletilla 45–50 %:lla potilaista. Lumeryhmän hyvä tulos selittyy paitsi aftan omalla paranemistai- pumuksella myös sillä, että bukkaalitabletti sinänsä suojaa vauriokoh- taa. Triamsinoniasetonidivoidetta käytti tutkimuksissa vain muutama potilas, joten vertailua lääkekuoto- jen välillä ei voi tehdä vähäisen ai- neiston perusteella.

#### Haitat

Haittoja on raportoitu hyvin vähän. Kliinisissä kontrolloiduissa tutki- muksissa bukkaalitabletin käytön yhteydessä todettiin kaksi suun kan- didoosia. Hyvä siedettävyys selitty- nee osin sillä, että hoitoajat olivat lyhyitä, 3–10 päivää. Kaksi potilas- ta ei sietänyt valmisteen käyttötapaa eli tabletin 'liimaamista' leesion päälle.

Keskipitkävaikutteisen triamsinoniasetonidin uusi lääkekuoto, suun limakalvoon liimautuva bukkaalitabletti, joka lievitti aftan oireita 70–80 %:lla potilaista muutaman päivän kuluessa. Kontrolloiduissa tutkimuksissa ero lumebukkaalitabletin tehoon ei ole suuri, mikä osittain johtunee tabletin haavaumaa suojaavasta vaikutuksesta. Triamsinolonivoiteeseen ei ole tehty kliinistä vertailua, jonka perusteella eri lääkekuotojen tehoa voisi arvioida, mutta eläintutkimuksessa bukkaalitabletin vaikuttava aine pysyi kohdealueella paremmin kuin voidetta käytettäessä.

# Esomepratsoli

## Nexium 20 mg ja 40 mg enterotabletti, AstraZeneca Oy

Esomepratsoli on protonipumpun estäjä omepratsolin S-isomeeri; omepratsoli on S- ja R-enantiomeerien rasemaatti, jossa molemmat isomeerit ovat aktiivisia.

Esomepratsolin käyttöaiheet ovat gastroesofageaalinen refluksisairaus ja mikrobilääkkeiden kanssa käytettynä helicobakteeri pylorin häätö. Erosiivisen refluksitesofagiitin hoidossa annos on 40 mg kerran vuorokaudessa, uusiutumisen ehkäisyssä ja refluksitaudin oireenmukaisessa hoidossa 20 mg kerran vuorokaudessa. Helicobakteerin häädössä annos on 20 mg kahdesti vuorokaudessa viikon ajan yhdessä amoksisilliinin (1 g x 2) ja klaritromysiinin (500 mg x 2) kanssa.

### Farmakologia

Esomepratsoli metaboloituu pääasiassa polymorfisen CYP 2C19-entsyymien kautta. Pari prosenttia väestöstä on hitaita metaboloijia, joilla plasmapitoisuudet ovat noin kaksinkertaiset nopeisiin metaboloijiin verrattuna. Eliminaation puoliintumisaika on noin tunti nopeilla ja 2,5 t hitailla metaboloijilla.

CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kuten mm. diatsepaamin, sitalopraamin, imipramiinin, klomipramiinin ja fenytoiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua, joten annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Annosten määrittäminen voi olla ongelmallista, jos esomepratsoli

käytetään satunnaisesti, kuten anostusohjeissa suositetaan tehtäväksi gastroesofageaalisen refluksitaudin oireenmukaisessa hoidossa sen jälkeen, kun jatkuvat oireet ovat hävinneet.

### Teho

Refluksiesofagiitti: esomepratsolia 20 mg ja 40 mg/vrk verrattiin omepratsoliin 20 mg/vrk 4–8 viikon ajan neljässä tutkimuksessa yli 6 000 potilaalla. Kaikkiaan paranemisprosentti vaihteli 65–94 %:n välillä. Subjektiiivisten oireiden lievittymisen suhteen eri valmisteiden tai vahvuuksien suhteen ei todettu merkitseviä eroja. Vaikea-asteisempi esofagiitti parani paremmin 40 mg annoksella, mistä syystä erosiivisen esofagiitin annostusohje on 40 mg kerran vuorokaudessa. Myös omepratsolin annossuositus on 40 mg vaikeassa esofagiitissa, mutta esomepratsolin tehoa ei ole verrattu tähän annokseen.

Erosiivisen esofagiitin uusiutumisen esto: kahdessa tutkimuksessa verrattiin esomepratsolin 10 mg, 20 mg ja 40 mg vuorokausiannosten tehoa 6 kuukauden ajan vajaalla 700 potilaalla. Suurimmalla osalla (> 90 %) potilaista tauti ei uusiutunut käytettäessä 20 mg ja 40 mg annoksia, eikä näiden annosten välillä ollut merkitsevää eroa. Refluktitudin oireita esiintyi 6 kuukauden hoidon jälkeen noin 30–40 %:lla esomepratsolia 20 mg tai 40 mg käyttäneistä,

60 %:lla 10 mg annosta käyttäneistä ja 90 %:lla lumelääkitystä käyttäneistä.

Oireiden hoito refluktitudissa, jossa ei endoskopiassa todettu esofagiittia: viidessä tutkimuksessa käytettiin esomepratsolia 20 mg tai 40 mg tai omepratsolia 20 mg (potilaita noin 3 400, hoitoaika 4 viikkoa). Närästysoireet hävisivät esomepratsolilla 33–70 %:lla, omepratsolilla 58–68 %:lla ja plasebolla 12–14 %:lla hoidetuista.

Helicobakteeri pylorin eradikaatio: kaksi tutkimusta (yhteensä 833 potilasta), joissa lääkitys oli kahdesti vuorokaudessa esomepratsoli 20 mg + amoksisilliini 1000 mg + klaritromysiini 500 mg tai omepratsoli 20 mg samojen mikrobilääkkeiden kanssa. Teho oli samanveroinen molemmilla yhdistelmillä, helicobakteeria ei todettu 4 tai 8 viikon hoidon jälkeen 88–92 %:lla hoidetuista.

### Haitat

Kuten oletettavaa, esomepratsolin haitat eivät eronneet omepratsolin haitoista. Tavallisimpia olivat maha-vaivat, ripuli, päänsärky, pahoinvointi, ummetus, ihottumat ja urtikaria. Pitkäaikaiskäytössä seerumin gastriinipitoisuudet suurensivat annossuhteessa. Merkittäviä muutoksia enterokromaffiinisoluissa ei todettu 12 kuukauden hoidon aikana vajaalla 800 potilaalla.

Esomepratsoli on rasemaattina esiintyvän omepratsolin S-enantiomeeri, eli se ei tuo uusia ulottuvuuksia protonipumpun salpaukseen.

## Lääkkeiden aiheuttamat neutropeniat

*Neutropenia on yksi tavallisimmista lääkkeiden aiheuttamista haittavaikutuksista. Erittäin monet lääkkeet saattavat aiheuttaa neutropeniaa. Useimmiten se on lievä, oireita aiheuttamaton sattumalöydös. Vakavat ja kuolemaan johtavat verihaittavaikutukset ovat onneksi harvinaisia.*

Osa lääkkeistä aiheuttaa vaikutusmekanismistaan johtuen kaikille lääkkeen käyttäjille neutropeniaa, joka on annosriippuvaista. Tähän ryhmään kuuluvat solunsalpaajat sekä mm. alfa- ja beetainterferonit. Lääkkeen vaikutuksesta neutrofiilien tuotanto luuytimessä laskee, ja usein mukana on myös lievä anemia ja trombosytopenia. Neutropenia ilmaantuu yleensä 8–14 vuorokaudessa lääkkeen annosta ja korjaantuu yleensä vajaan viikossa. Uuden lääkealtistuksen yhteydessä neutropenia syntyy suurinpiirtein samassa ajassa kuin ensimmäisessä altistuksessa.

Satunnaisesti, idiosynkratisesti, neutropeniaa aiheuttavia lääkkeitä on varsin suuri joukko. Neutropenia tulee vain pienelle osalle lääkkeen käyttäjistä eikä se yleensä ole annosriippuvaista. Se ilmaantuu yleensä äkillisesti ja on uuden lääkealtistuksen yhteydessä ensimmäistä nopeampi ja rajumpi. Neutropenia korjaantuu yleensä 7–14 vuorokaudessa lääkkeen lopettamisesta; vasta-ainevälitteisessä reaktiossa tilanne voi korjaantua jo muutamassa vuorokaudessa, kun taas vaikeassa luuydinvauriossa tilanne voi kestää useitakin viikkoja.

Vaikutusmekanismit eri lääkkeiden kohdalla tunnetaan huonosti, mutta todennäköisesti tavallisin mekanismi on lääkkeen tai sen metaboliitin aiheuttama immunologinen reaktio, joka kohdistuu joko kiertäviin neutrofileihin tai luuyti-

men kantasoluihin. Naiset ja vanhuksukset ovat muita herkempiä saamaan lääkkeitä neutropeniaa. Ilmeisesti myös geneettisillä tekijöillä on merkitystä siinä, kenelle neutropenia lääkkeestä ilmaantuu.

### Satunnaisesti neutropeniaa aiheuttavia lääkeryhmiä

Psykenlääkkeistä erityisesti klotsapiini, mianseriini ja fentiatsiinit saattavat aiheuttaa neutropeniaa. Myös uudemmissa depressiolääkkeistä, kuten mirtatsapiinista, fluoksetiinista ja olantsapiinista on ilmoitettu neutropeniaa Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin. Klotsapiinin käytön yhteydessä neutropenian riski on erittäin hyvin tiedossa, ja verenkuvan seuranta on varsin kattavaa. Tämän takia kuolemaan johtaneita tapauksia klotsapiinin kohdalla ei ole esiintynytkään enää lähes kymmeneen vuoteen.

Monet tulehduskipulääkkeet ja reumalääkkeet aiheuttavat neutropeniaa. Aminofenatsoni ja fenyylimbutatsoni olivat aikanaan varsin tavallisia neutropenian aiheuttajia, mutta ovat väistyneet käytöstä uudempien analgeettien ja tulehduskipulääkkeiden yleistyttyä. Neutropeniaa voi kuitenkin liittyä myös prostaglandiini-inhibiittoreihin. Reumalääkkeistä neutropeniaa liittyy lähinnä penisillamiinin, sulfasalatsiinin ja kulan käyttöön.

Mikrobilääkeryhmässä neutropeniaa on kuvattu liittyväksi ainakin

sulfonamidivalmisteisiin, sulfa-trimetopriimiin, kloramfenikoliin, betalaktaamiantibiootteihin, nitrofurantoiiniin ja metronidatsoliin. Yksittäisiä ilmoituksia on tullut myös kinoloneista, mutta yhteys lääkkeeseen on jäänyt epävarmaksi. Erityisesti kefalosporiinien kohdalla lääkkeen annos ja hoitoaika ovat merkitseviä neutropenian synnylle. Usein neutropenia liittyy nimenomaan suuriin annoksiin ja pitkäaikaiseen käyttöön.

Epilepsialääkkeistä erityisesti fenytoiiniin ja karbamatsapiiniin käyttöön on liittynyt neutropeniaa. Yksittäisiä neutropenioita on ilmoitettu myös uudempien epilepsialääkkeiden (okskarbatsepiini, lamotrigiini) käytön yhteydessä, mutta yhteys lääkkeeseen on epävarma.

Kaikkien tyreostaattien käyttöön liittyy neutropenian riski. Diabeteslääkkeistä riski liittyy erityisesti sulfonyyliureoiden käyttöön.

Lisäksi on neutropenian mahdollisuus muistettava antihistamiinien ja H<sub>2</sub>-salpaajien käytön yhteydessä. Yksittäisinä neutropeniaa aiheuttavina lääkeaineina on mainittava lisäksi allopurinoli, tiatsididiureetit ja tiklopidiini.

### Ilmoitetut tapaukset Suomessa vuosina 1996–2000

Suomessa on vuosina 1996–2000 Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin tehty 289 ilmoitusta eri lääkkeiden leukosyyttihaittavaikutuksista.

# Fenyylipropanoliamiini ja aivoverenvuodot

Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomainen FDA ilmoitti marraskuun 2000 alussa ryhtyvänsä toimenpiteisiin vetääkseen USA:n markkinoilta pois kaikki fenyylipropanoliamiinia sisältävät lääkevalmisteet. Näitä lääkkeitä on Yhdysvalloissa käytetty itsehoidossa nuhan ja yskän hoitoon sekä laihdutuslääkkeinä.

FDA:n päätös perustuu ns. Yale-tutkimuksesta (Kernan ym. 2000) saatuihin tietoihin. Tässä tapaus-verrokkitutkimuksessa havaittiin merkittävästi lisääntynyt aivoverenvuotoriski (vakioitu riskisuhde 16,58; 95 % luottamusväli 1,51–182,21) naisilla, jotka olivat käyttäneet fenyylipropanoliamiinia laihdutuslääkkeenä. Saatu tulos perustuu kuuteen tapaukseen 702 aivoverenvuotopotilaan joukossa (vertailuryhmässä oli 1 376 henkilöä, joilla ei ollut aivoverenvuotoa). Tutkimuksessa ei havaittu aivoverenvuodon riskin lisääntymistä käytettäessä fenyylipropanoliamiinia nuha- ja yskänlääkkeissä (vakioitu riskisuhde 1,23; 95% luottamusväli 0,68–2,24).

Löydökselle on useita mahdollisia selityksiä. Fenyylipropanoliamiini on sympatomimeetti, joka nostaa annoksesta riippuvasti verenpainetta (Graf ym. 1999) ja siten voi altistaa aivoverenvuodolle. Toisaalta ylipainoon tiedetään liittyvän melko usein kohonnut verenpaine ja muita riskitekijöitä, jotka voivat selittää löydöksen. On myös merkille pantavaa, ettei samassa tutkimuksessa fenyylipropanoliamiinin käyttöön nuha- ja yskänlääkkeissä liittynyt lisääntynyttä aivoverenvuotoriskiä.

Kyseessä on ensimmäinen epidemiologinen tutkimus, jossa fenyylipropanoliamiinin käyttöön on liitetty lisääntynyt aivoverenvuotoriski. Aiemmin on julkaistu yksi epidemiologinen tutkimus (Jick ym. 1984), jossa vastaavaa yhteyttä ei voitu osoittaa. Lisäksi on julkaistu tapausarjoja (esim. Lake ym. 1990) fenyylipropanoliamiinin käyttäjillä tapahtuneista aivoverenvuodoista, mutta kun on kyse hyvin yleisesti käytetyistä lääkkeistä, tällaisten tapausten merkitys syy-yhteyden osoittamisessa on ongelmallinen.

Suomessa fenyylipropanoliamiini on ollut käytössä reseptilääkkeenä jo 1960-luvulta alkaen, ja tällä hetkellä myyntilupa on viidellä sitä sisältävällä valmisteella, joista neljä on yhdistelmävalmisteita joko antihistamiinien kanssa (*Lunerin*, *Rinomar*, *Tinaroc-Combi*) tai yskänlääkkeiden kanssa (*Dimetane Expect*). *Rinexin*-nuhalääke sisältää pelkkää fenyylipropanoliamiinia. Fenyylipropanoliamiinia sisältäviä laihdutuslääkkeitä ei Suomessa ole kaupan.

Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin ei ole tullut yhtään ilmoitusta fenyylipropanoliamiinia sisältäviin valmisteisiin liittyvästä aivoverenvuodosta.

Fenyylipropanoliamiinia sisältävien reseptilääkkeiden käyttöä nuha- ja yskänlääkkeinä hyväksytyn tuoteinformaation mukaisesti voidaan pitää edelleen turvallisena. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa määrättäessä fenyylipropanoliamiinia sisältäviä lääkkeitä potilaille, joilla on kohonnut verenpaine. Fenyylipropanoliamiinia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvetoja ja pakkausselosteita tullaan edelleen tarkentamaan näiltä osin.

## Kirjallisuus

Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826-1832

Graf P, Toll K, Palm J, Hallen H: Effects of sustained-release oral phenylpropanolamine on the nasal mucosa of healthy subjects. *Acta Otolaryngol* 1999; 119:837-842

Jick H, Aselton P, Hunter JR: Phenylpropanolamine and cerebral hemorrhage. *Lancet* 1984; 1:1017

Lake CR, Gallant S, Masson E, Miller P: Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports. *Am J Med* 1990; 89:195-208

Erkki Palva

ta. Rekisterissä agranulosytoosilla tarkoitetaan granulosityttimäärää  $< 0,5 \times 10^9$  /l, granulositytopenialla granulosityttimäärää  $0,5-1,5 \times 10^9$  /l ja leukopenialla leukosyyttien määrää  $3,0-3,5 \times 10^9$  /l.

Selkeästi eniten ilmoituksia (115 kpl) on saatu klotsapiinista. Näistä yksikään tapaus ei ole ollut fataali. Seuraaviksi eniten ilmoituksia on tehty mianseriinista, 23 kpl, sulfasalatsiinista 16 kpl, karbimatsolista 13 kpl, sulfa-trimetopriimista 13 kpl ja metamitsoli-pitofenonyhdistelmästä (*Litalgin*) 9 kpl. Kuolemaan johtaneita tai myötävaikuttaneita tapauksia oli 11 kpl. Ne liittyivät seuraaviin lääkeaineisiin: metotreksaatin käyttöön liittyi 3 tapaus, metamitsoliin ja allopurinoliin kaksi, mianseriinista, karbimatsolista, dosetakseelista ja infliksimabista kustakin on raportoitu yksi kuolemaan johtanut tapaus. Kuolemaan johtaneita tai kuolemaan myötävaikuttaneita lääkkeen verihaittavaikutustapauksia on koko 1990-luvulla ollut hiukan alle 30 kpl.

Todennäköisesti ilmoitetut tapaukset ovat kuitenkin vain jäävuoren huippu, lievästä neutropeniosta jää varmasti usein ilmoitus tekemättä. Kliinikoiden valppaudella on kuitenkin suuri merkitys varsinkin siinä vaiheessa kun uusi lääke tulee markkinoille.



## Euroopan farmakopea ja Suomen lääkestandardi 2001

*Euroopan farmakopean kolmannen painoksen täydennysosa (Supplement 2001) sekä Suomen lääkestandardi -kokoelma 2001 ovat tulleet voimaan vuoden 2001 alusta lukien. Samalla on vuoden 2001 alusta lukien lisäksi saatettu kiireellisenä voimaan kolme Euroopan farmakopean uudistettua monografiaa sekä uudistettu TSE-ohje ja poistettu Euroopan farmakopeasta kaksi monografiaa.*

Euroopan farmakopean 3. painoksen neljäs ja viimeinen täydennysosa (*Supplement 2001*) on kumulatiivinen ja sisältää tämän vuoden alussa voimaan tulleen aineiston lisäksi myös vuosina 1998–2000 ilmestyneiden täydennysosien sisällöt kokonaisuudessaan. Voimassa oleva farmakopea koostuu siis pääteoksesta (*European Pharmacopoeia 1997*) ja 2001-täydennysosasta. Uuden täydennysosan alussa on sisällysluettelo ja ohjeita farmakopean käyttäjille. Kansainvälisesti harmonisoidut monografiat on merkitty luetteloihin vinoneliöllä. Täydennysosassa ovat kokonaisuudessaan uudelleenpainettuina myös ne monografiat ja tekstit, joiden painovirheet on korjattu.

Täydennysosa sisältää 100 uutta monografiaa, joista monografia *Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies* saatettiin voimaan jo 1.1.2000. Suurin osa uusista monografioista on ainemonografioita. Joukossa on kuitenkin parikymmentä rohdos- tai rohdostuotemonografiaa, neljä radioaktiivista lääkevalmistetta ja kolme eläinrokotemonografiaa. Uusia valmistemonografioita on tullut mm. kahdelle immunoglobuliinille sekä ihmisille tarkoitettulle hepatiitti A:n ja B:n yhdistelmärokotteelle. Monografioiden nimimuutoksista suurin osa johtuu pienenhöistä tarkennuksista. Näistä kuitenkin mainittakoon *Methylthioninum chloride*, jonka laatuvaatimukset ovat muuttuneet siten, että aine soveltuu muuhunkin kuin ulkoiseen käyttöön.

Farmakopean uusia fysikaalis-keemiallisia tutkimusmenetelmiä ovat

2.2.45. *Supercritical fluid chromatography* ja 2.2.47. *Capillary electrophoresis*. Eräs uusi ja tärkeä yleisohje on kohdassa 2.2.46. *Chromatographic separation techniques*, joka sisältää kromatografisten menetelmien käsitteiden määrittelyjä sekä parametrien säätöön liittyviä ohjeita. Uusia farmaseuttis-teknisiä menetelmiä ovat 2.9.27. *Uniformity of mass of delivered doses from multidose containers* ja 2.9.28. *Test for delivered mass or volume of liquid and semisolid preparations*.

Uudistusohjelman mukaisesti noin 150 monografiaa ja tekstiä on ajanmukaistettu. Näistä 26 monografiaa saatettiin kiireellisesti voimaan jo viime vuonna. Täydennysosan 2001 uudistetuista monografioista, yleisohjeista ja menetelmistä kansainvälisen harmonisoinnin piiriin kuuluvat *Hydroxyethylcellulose*, 2.2.31. *Electrophoresis*, 2.6.14. *Bacterial endotoxines* ja 5.4. *Residual solvents: Guidelines*.

Kaikki lääkeuotomonografiat on uudistettu ja julkaistu täydennysosan lopussa omana osionaan (*Dosage forms*). Lääkeuoto-osion alkuun on lisätty kappale (*Glossary*), jossa on määritelty keskeisiä lääkeuotomonografioissa käytettyjä termejä. Termien määritelmiin on liitetty niistä esimerkiksi USP:ssä tai ICH-ohjeissa käytettyjä synonyymejä. Lääkeuotomonografioiden uudistamisessa on otettu huomioon *Standard Terms* -luettelon lääkeuodot. Tästä johtuen useisiin monografioihin on lisätty alamonografioita tai alamonografioiden nimiä on muutettu siten, että *Standard Terms* -luette-

lon lääkeuodot olisivat mahdollisuuksien mukaan farmakopeassa määriteltyinä.

Parenteraalisten valmisteiden monografiaan on lisätty partikkelikontaminaatiota koskeva kohta. Oleellisin muutos on se, että endotoksiinikokeesta on nyt tehty ensisijainen koe, ja pyrogeenikoe käytetään perustelluista syistä vain silloin kun endotoksiinikoe ei sovellu käytettäväksi. Täydennysosan monografian mukaan kaikkien parenteraalisten valmisteiden (myös pienivolyymisten) tulee täyttää endotoksiinikoe. Monografian hyväksymisen jälkeen kuitenkin havaittiin, että endotoksiinikokeen edellyttäminen pienivolyymisiltä valmisteilta aiheuttaa käytännön ongelmia kaupan olevien vanhojen valmisteiden osalta. Tämän takia saatettiin toistaiseksi kiireellisenä voimaan endotoksiinikokeen osalta tarkistettu parenteraalisten valmisteiden monografia, jossa koe edellytetään vain valmisteilta, joita annetaan kerta-annoksena 15 ml tai enemmän (Ks. *Pharmeuropa 13.1*)

Synteettisten orgaanisten aineiden monografioissa korjauksia on tehty eniten puhtauskokeisiin, joissa esim. TLC-tutkimusmenetelmiä on korvattu HPLC-menetelmillä. Pitoisuusmäärityksissä puolestaan on siirrytty nestekromatografisiin menetelmiin tai sellaisiin mitta-analyttisiin menetelmiin, jossa ei tarvita haitallista elohopea-asetaatia. Synteettisten peptidien monografioissa puolestaan aikaisemmat etikkahapon määritysmenetelmät on korvattu viitteellä vastaavaan nestekromatografiseen yleismenetelmään. Moniin myös fer-

mentoimalla valmistettavien aineiden monografioihin sekä useisiin TSE-tartuntariskin omaavien aineiden monografioihin on lisätty *Production*-kappale, jossa viitataan kyseisiä aine-ryhmiä koskeviin yleismonografioihin. Aineen valmistajan tulee tällöin ottaa huomioon myös näissä yleismonografioissa esitetyt vaatimukset. Tässä yhteydessä on kuitenkin syytä tähdentää, ettei edellä mainittu farmakopean viittausjärjestelmä ole aukoton, mistä johtuen yleismonografioita tulee soveltaa silloinkin, kun aineen monografiassa ei asianomaista viitettä ole, mutta aineen tiedetään kuuluvan jonkin yleismonografian vaikutuspiiriin.

Tarkistetuista analyysimenetelmistä mainittakoon 2.2.4. *Relationship between reaction of solution, approximate pH and colour of certain indicators* sekä kaikki kromatografiset menetelmät. Huomion arvoista on myös, että tablettien ja kapselien hajoamisaikatutkimusta (2.9.1. *Disintegration of tablets and capsules*) on täydennetty kokeella B, jota voidaan käyttää suurikokoisten tablettien ja kapselien hajoamisaikatutkimuksissa.

### Kiireelliset korjaukset

Läkelaitoksen päätöksellä saatettiin kiireellisenä voimaan uudistettu TSE-ohje (5.2.8 *Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products*), joka on täydennetty EU:n CPMP:n hyväksymän uudistetun ohjeen (*Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products*) mukaiseksi. Tämä korvaa täydennysosassa julkaistun vastaavan tekstin. Samalla saatettiin voimaan uudistetut monografiat (*Parenteral preparations* ja *Piroxicam*), jotka korvaavat Euroopan farmakopean täydennysosassa (*Supplement 2001*) painetut vastaavat monografiat, ja *Pethidine hydrochloride*-monografia, joka korvaa Euroopan farmakopeassa (1997) esitetyn monografian. Näiden voimaan saatettujen monografioiden ja ohjeen tekstit ovat painettuina Lääkelaitoksen päätöksen liitteissä. Petidiinihydrokloridin monografiassa sukulaisaine-epäpuhtauksien TLC-tutkimus on korvattu HPLC-menetelmällä ja monografiaan on lisätty

nestekromatografinen tutkimus erittäin toksiselle MPTP-epäpuhtaudelle, jonka rajaksi on asetettu 10 ppm. Jos petidiinihydrokloridia käytetään parenteraalisten lääkevalmisteiden valmistamiseen, aineen valmistajan tulee käyttää sellaista valmistusmenetelmää, jolla tuotettu aine ei sisällä MPTP-epäpuhtautta enempää kuin 0.1 ppm.

### Farmakopeasta uusi painos

Euroopan farmakopean uudistettu 4. painos ilmestyy tämän vuoden puolivälissä. Se korvaa 3. painoksen kokonaan vuoden 2002 alusta lukien. Ph. Eur.:n 4. painosta täydennetään kolme kertaa vuodessa ilmestyvillä täydennysosilla, jotka eivät 3. painoksen täydennysosien tavoin ole kumulatiivisia. Nämä täydennysosat saatetaan voimaan aina kuusi kuukautta osan julkaisemisen jälkeen. Farmakopean käyttäjillä on näin mahdollisuus etukäteen tutustua tuleviin muutoksiin ja valmistautua niiden käyttöönottoon.

### Suomen lääkestandardi 2001

Yhteistyö Ruotsin viranomaisten kanssa kokoelman valmistelussa on päättynyt, ja Suomen lääkestandardi 2001 -kokoelma on nyt valmisteltu kansallisesti pelkästään Suomessa voimaan tulevaksi. Perusrakenne on entinen, mutta sisältöä on supistettu erityisesti Euroopan farmakopean tekstien osalta. Näiden monografioiden uudelleen painamista ei pidetä tarpeellisena, vaan ne on korvattu viitteillä farmakopean ko. kohtiin. Monografioiden ruotsinkieliset nimet sekä termit, tekstit ja lääkekuotojen yhteispohjoisista määritelmien ruotsinkieliset käännökset on julkaistu Ruotsin farmakopeaviranomaisten esittämässä muodossa. Tästä johtuen ne eivät aina ole sanatarkkoja käännöksiä, mutta vastaavat sisällöltään toisiaan.

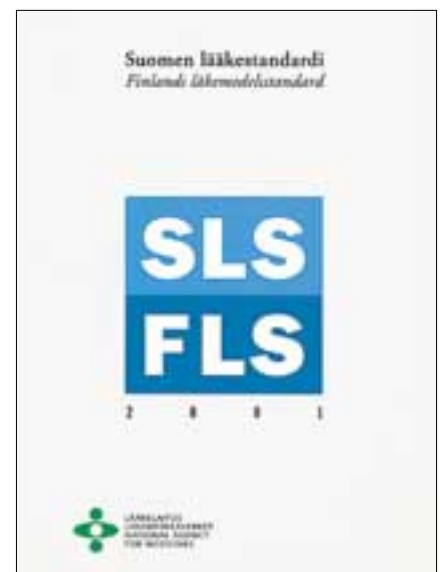
Farmakopean täydennysosassa ilmestyneet uudet ja muutetut monografiat sekä poistetut monografiat ja uudet nimet on lueteltu kokoelman 1. osassa. Tässä osassa on lisäksi säilytystä ja välineitä käsitteleviä tekstejä yhdenmukaistettu Euroopan farmakopean kanssa.

Kokoelman 2. osassa esitetty voimassa olevien monografioiden luettelo on täydennetty Euroopan farma-

kopean uusilla monografioilla, ja niille on samalla vahvistettu suomenkieliset nimet. Tässä taulukossa on monografioiden nimet esitetty latinankielisten nimien mukaisessa aakkosjärjestyksessä latinan-, englannin-, suomen- ja ruotsinkielisinä.

Suurimmat muutokset on tehty kokoelman 3. osaan. Euroopan farmakopean englanninkielisiä lääkekuotomonografioita ei enää ole painettu siihen kokonaisuudessaan, koska kaikki lääkekuotomonografiat ovat luettavissa farmakopean täydennysosasta. Lääkekuodoista on sen sijaan tehty kooste, jossa on esitetty lääkekuotojen nimet ja määritelmät Euroopan farmakopean yleismonografioiden mukaisesti ryhmiteltyinä suomenkielisessä aakkosjärjestyksessä.

SLS 2001:n Liiteosassa esitettyä *Standard Terms*-luetteloa on täydennetty *Standard Terms, January 2000* -painoksen ilmestymisen jälkeen hyväksytyillä uusilla ja tarkistetuilla termeillä.



Suomen lääkestandardi 2001 kokoelmaa myy Oy Edita Ab hintaan 195 mk. Yhteystiedot: Oy Edita Ab, PL 800, 00043 Edita, puhelin (09) 566 0266, faksi (09) 566 0380

Euroopan farmakopean 3. painoksen ja sen täydennysosan voi tilata kirjakaupan kautta tai suoraan osoitteesta: EDQM Publications and Services, (European Pharmacopoeia), BP 907, F-67029 Strasbourg Cedex 1, France; Fax +33 3 88 41 27 71; E-mail: pub@pheur.org. Farmakopea on saatavana myös CD-ROM versiona.

*Standard Terms* -luettelon (*List of Standard Terms*) voi tilata samoin EDQM:n osoitteesta hintaan 38 euroa.

## Punahattuako flunssan hoitoon?

*Punahattujen sukuun (Echinacea) kuuluu useita eri kasvilajeja, joista kolmea käytetään lääkkeellisesti: punahattu (E. purpurea), rohtopäivänhattu (E. pallida) ja kaitapäivänhattu (E. angustifolia) (1,2). Kansanomainen yleisnimi koko suvun kasveille on auringonhattu.*

Pohjois-Amerikassa punahattuja on käytetty vuosisatoja mm. vilustumis-oireisiin ja erilaisiin infektioihin sekä vastamyrkkinä käärmeenpuremissa (3,4). Eurooppalaiset omaksuivat punahattun lääkkeellisen käytön 1920-luvulla, ja saksalainen lääketehdas ryhtyi viljelemään 'purppuraista' punahattua (*E. purpurea*) (3,4). Perinteisesti kasvista käytettiin sen juurta, mutta nykyään eurooppalaiset valmisteet sisältävät useimmin kasvin maanpäällisiä osia eli versoa puristemehuna, kuivattuna tai erilaisina uutteina (4). Aiemmin Saksassa käytettiin myös injektotavia punahattuvalmisteita, mutta nykyään niiden käyttöä ei suositeta (5).

Punahattu on yksi myydyimpiä rohdoksia sekä Euroopassa että Pohjois-Amerikassa (5,6). Suomessa on markkinoilla 11 lääkelain alaista rohdosvalmistetta, jotka sisältävät joko punahattu-uutteita yksinään tai yhdistelmävalmisteina muiden rohdosten kanssa (taulukko 1). Näitä myydään apteekeissa ja elintarvikeliikkeissä. Saksan markkinoilla on erilaisia punahattuvalmisteita yli 200 kpl (6). Valmisteita markkinoidaan lähinnä vilustumissairauksien ehkäisyyn ja hoitoon, ja vaikutusmekanismiksi esitetään elimistön epäspesifisen immuunipuolustusjärjestelmän stimuloituminen.

### Valmisteiden koostumus

Punahattut sisältävät mm. seuraavia aineosia, joilla saattaa olla farmakologisia vaikutuksia (7): polysakkariideja (arabinogalaktaani), kahvihapojohdoksia (ekinakosidi, kikoriinihappo) ja alkyylimideja (ekinasiini).

Eri punahattulajit ja samankin lajin eri kasvinosat sisältävät näitä aineita eri määriä, ja kaupallisissa valmisteissa näiden aineiden pitoisuudet voivat vaihdella myös erilaisista valmistusmenetelmistä johtuen. Valmisteiden vertailussa on tärkeää tietää, mitä punahattulajia ja kasvin osaa on käytetty raaka-aineena ja miten rohdoksesta on valmistettu lopullinen kaupallinen valmiste. Punahattuvalmisteiden nimilipun koostumustietojen perusteella on eri valmisteita vaikea vertailla keskenään (taulukko 1).

### Kliiniset tutkimukset

*Cochrane*-katsauksessa punahattu-uutteita sisältävien valmisteiden tehosta vilustumissairauksien ehkäisyssä ja hoidossa (6) on mukana 40 satunnaistettua kliinistä tutkimusta vuosilta 1961–98. Analysoitavaksi hyväksytyistä 13 lumekontrolloidusta tutkimuksesta viidessä punahattuvalmisteita oli käytetty suun kautta sairauden ehkäisyyn 8–12 viikkoa ja kahdeksassa oireiden hoitoon 6–10 päivän ajan. Lisäksi katsaukseen otettiin mukaan kolme kontrollimatonta ehkäisy tutkimusta vuosilta 1961–74. Tutkimuksissa oli yhteensä 3 396 potilasta. Niissä oli käytetty useita erilaisia punahattuvalmisteita, jotka sisälsivät joko yhtä tai useampaa eri punahattulajia taikka niiden eri kasvinosia. Lisäksi mukana oli sekä ainoastaan punahattu-uutetta sisältäviä valmisteita että yhdistelmävalmisteita, jotka punahattun lisäksi sisälsivät muita rohdoksia tai homeopaattisia uutteita.

Viidestä lumekontrolloidusta eh-

käisy tutkimuksesta kahdessa todettiin tilastollisesti merkittävästi vähemmän infektioita hoitoryhmässä kuin lumeryhmässä. Vain yhdessä viidestä tutkimuksesta sairauden kesto hoitoryhmässä todettiin merkittävästi lyhyemmäksi kuin lumeryhmässä. Oireiden vakavuudessa ei todettu eroja ryhmien välillä.

Kahdeksan hoitotutkimuksen analysoiminen oli tutkijoiden mukaan vaikeaa. Kuudessa tutkimuksessa punahattuvalmisteilla väitettiin saatavan merkittäviä etuja lumeseen verrattuna, mutta tämän varmentaminen oli ongelmallista puutteellisesta tulosten esittämisestä ja mittausapojen erilaisuudesta johtuen. Katsauksen kirjoittajat päätyvätkin siihen, että analysoitujen tutkimusten mukaan punahattuvalmisteita ei toistaiseksi voi suositella vilustumis-oireiden ehkäisyyn eikä lievittämiseen.

Kolmessa uudemmassa katsauksessa (8,9,10) päädytään siihen, että jotkut punahattuvalmisteet saattavat vähän lievittää mutta eivät ehkäistä vilustumis-oireita. Barrettin katsauksessa todetaan, että 8/9 satunnaistetussa, kaksoissokkotutkimuksessa (n=1029) eri punahattuvalmisteilla on pystytty lievittämään vilustumis-oireita taudin alkuvaiheessa lumeseen verrattuna (8). Sen sijaan neljässä tutkimuksessa (n=1 152), joissa punahattua on annettu vilustumissairauksien ehkäisyyn, ei todettu merkittävää tehoa. Katsauksen tekijöiden mukaan tutkimusten laatu oli kohtalainen. Huomioitavaa oli, että tässäkin katsauksessa useissa tutkimuksissa oli mukana yhdistelmävalmisteita.

Taulukossa 2 on esitetty tärkeim-

**Taulukko 1. Rohdosvalmisteina kaupan olevat punahattuvalmisteet**

Valmiste/koostumus	Annostus	Vastaa rohdosta	Käyttötarkoitus
<b>Echinaforce tabletti</b> <i>E. purpurea</i> -verson ja -juuren kuivauutetta 6,2 mg/tbl vastaten verson nesteuutetta (1:10,6) 380 mg ja juuren nesteuutetta (1:10,1) 20 mg	2 tabl. x 3–5/vrk	versoa 76 mg x 3–5/vrk = 228–380 mg/vrk juurta 4 mg x 3–5/vrk = 12–20 mg/vrk <b>yht. n. 240–400 mg/vrk</b>	Vilustumisoireiden lievittäminen.
<b>Echinaforce tippa</b> <i>E. purpurea</i> , verson nesteuutetta (2,1:1) 820 mg/ml ja juuren nesteuutetta (2,1:1) 43 mg/ml, ml=25 tippaa	10–20 tippaa x 2–5/vrk	versoa 670–1380 mg x 2–5/vrk = 1,4–6,9 g/vrk juurta 36–72 mg x 2–5/vrk = 72–361 mg/vrk <b>yht. n. 1,5–7 g/vrk</b>	Vilustumisoireet. Tilapäinen yskä ja kurkunärsytys.
<b>EchinaGuard imeskelytabletti</b> <i>E. purpurea</i> -verson kuivattua puristemehua (33-50:1) 88,5 mg/tabl	1 tabl x 3/vrk	3–4,4 g x 3/vrk <b>= n. 9–13 g/vrk</b>	Lievittää vilustumisoireita.
<b>EchinaGuard-tippa</b> <i>E. purpurea</i> -verson nesteuutetta (2,0-2,9:1) 800 mg/ml, ml =14–15 tippaa	Heti vilustumisoireiden ilmaannuttua 40 tippaa, sitten 20 tippaa 1–2 tunnin välein 1 vrk. Sitten 40 tippaa x 3/vrk	4,3–6,2 g x 3/vrk <b>= n. 13–19 g/vrk</b>	Lievittää vilustumisoireita.
<b>EchinaGuard yrttipikatee</b> <i>E. purpurea</i> -verson kuivattua puristemehua (31,5-53,6:1) 84,9 mg/g (=1tl=5ml)	1 tl x 3/vrk nesteeseen sekoitettuna	2,7–4,6 g x 3/vrk <b>= n. 8–14 g/vrk</b>	Lievittää vilustumisoireita.
<b>Auringonhattu tippa</b> <i>E. angustifolia</i> -verson kuivauutetta 225 mg/ml, joka vastaa 1000 mg rohdosta, ml=25 tippaa	10-20 tippaa x 2–5/vrk	400–800 mg x 2–5/vrk <b>= n. 0,8–4 g /vrk</b>	Vilustumisoireet. Tilapäinen yskä ja kurkunärsytys.
<b>Echinamax tippa</b> <i>E. purpurea</i> -verson ja juuren nesteuutetta (2,5:1) 910 mg/ml, ml=25 tippaa	10–20 tippaa x 2–5/vrk	0,9–1,8 g x 2–5/vrk <b>= n. 1,8–9,1 g/vrk</b>	Vilustumisoireet. Tilapäinen yskä ja kurkunärsytys.
<b>Salus Echinacea tippa</b> <i>E. angustifolia</i> -juuriuutetta 150 mg/ml, ml=35 tippaa	20–50 tippaa x 3/vrk	-	Vilustumisoireet. Tilapäinen yskä ja kurkunärsytys
<b>Echinasinkki imeskelytabletti</b> <i>E. pallida</i> -juuren kuivauutetta (6:1) 14,5 mg/tabl Malpighla-uutetta 60 mg ja sinkkiä 3 mg	1 tabl x 4/vrk	87 mg x4/vrk <b>= n. 350 mg/vrk</b>	Vilustumisoireet. Tilapäinen yskä ja kurkunkäheys.
<b>Revitonil tabletti</b> <i>E. purpurea</i> -juuren kuivauutetta (6,5:1) 40 mg/tabl Lakritsautetta 35 mg ja eteerisiä öljyjä	2 tabl x 3/vrk	-	Vilustumisoireet. Tilapäinen yskä ja kurkunkäheys.
<b>Kan Jang mikstuura</b> <i>E. purpurea</i> -juuren kuivauutetta 100 mg/ml Adhatoda-uutetta 50 mg, inkivääri-uutetta 5 mg ja lakritsautetta 50 mg	30 ml x 2/vrk 4–12-vuotiaille 10–20 ml x 2/vrk	-	Vilustumisoireiden lievittäminen. Tilapäinen yskä.

piä yksittäisiä lumekontrolloituja, oraalilla punahattu-uutteilla tehtyjä kliinisiä tutkimuksia. Useat varhaisemmat tutkimukset ovat olleet kontrolloimattomia ja niissä on käytetty injektiovalmisteita (3,4).

### Haittavaikutukset

Lyhytaikaisissa, enintään 12 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa punahattu-

uutteiden on todettu suun kautta käytettäessä aiheuttavan harvoin ja vähäisiä haittavaikutuksia (6,8,9,10,11): epämiellyttävä maku (1,7 %), pahoinvointia (0,5 %), vatsavaivoja (0,3 %) ja ripulia (0,3 %). Saksan lääkevalvontaviranomaisille on 1990–96 tullut 97 ilmoitusta injektioitavien ja oraalisten punahattuvalmisteiden aiheuttamista haittaepäilyistä, joista puolet oli allergisia

reaktioita tai hengitysvaikeuksia, joukossa kaksi kuolemaan johtanutta tapausta (12). Selvää syy-seuraussuhdetta punahattuvalmisteiden ja kuolemantapausten välillä ei ole osoitettu (13). Australian viranomaisille on 1996–98 ilmoitettu 37 oraalisten punahattuvalmisteiden aiheuttamaa haittaepäilyä, joista 21 oli allergisia reaktioita, kolme hepatiittia ja yksi anafylaksia (14,15).

Atoopikkojen on syytä suhtautua varovasti punahatun käyttöön, sillä he voivat saada muita herkemmin punahatun aiheuttaman harvinaisen, mutta vakavan allergisen reaktion (15).

Punahattuvalmisteita ei suositeta yleensä käytettäväksi yhtäjaksoisesti pidempään kuin kahdeksan viikkoa. Syyksi on esitetty niiden mahdollinen immuunipuolustusjärjestelmää stimuloiva vaikutus (5,9,16,17). Niitä ei myöskään suositeta käytettäväksi autoimmuuni- tai systeemisairauksissa, kuten MS, AIDS, tuberkuloosi tai kollageenisairaudet. Kumpaankaan rajoitukseen ei löydy selviä perusteita tieteellisestä tutkimuksesta eikä punahatun perinnekäytöstä (18). Osa asiantuntijoista ei suosita punahatun käyttöä pienillä lapsilla vähäisen tutkimustiedon takia (9,17). Myöskään Suomessa valmisteiden käyttöä ei suositeta pienillä lapsilla. Punahatun runsaasta käytöstä huolimatta merkittäviä yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa ei ole raportoitu (19,20).

Punahattuvalmisteiden käyttöä raskauden tai imetyksen aikana ei suositeta, koska riittävää tietoa niiden turvallisuudesta ei ole (16,17). Uuden kanadalaisen tutkimuksen mukaan punahattuvalmisteilla ei todettu abortiivisia eikä teratogeenisia vaikutuksia (21). Tutkimuksessa seu-

rattiin 206 naista, jotka olivat käyttäneet raskauden aikana lyhyitä aikoja punahattu- tai kaitapäivänhatu-uutteita 250–1000 mg/vrk tai -tinktuuroita 5–30 tippaa/vrk. Naisista 112 oli käyttänyt valmisteita raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, muut myöhemmin. Raskauden kulussa tai keskenmenojen ja epämuodostumien määrässä ei todettu eroja vertailuryhmään nähden.

### Onko joku muita parempi?

Useiden asiantuntijoiden mukaan markkinoilla olevista kymmenistä erilaisista punahattuvalmisteista ei voida suositaa käytettäväksi mitään tiettyä yksittäistä valmistetta. Niiden vaikutusten ja tehon vertaileminen on vaikeaa, koska useat tutkimukset ovat laadullisesti huonoja ja niissä on käytetty kymmeniä eri valmisteita, joiden raaka-aineet ja valmistusmenetelmät ovat usein puutteellisesti kuvattu (6,8, 22).

Saksassa vilustumissairauksien hoitoon suositetaan virallisesti käytettäväksi ainoastaan punahatun (*E. purpurea*) verson puristemehua tai rohtopäivänhatun (*E. pallida*) juuren kuivauutteesta valmistettua tinktuuraa (5). ESCOP suositaa edellä mainittujen rohdosten lisäksi punahatun (*E. purpurea*) juurta (16,23) ja WHO puolestaan kaitapäivänhatun

(*E. angustifolia*) juurta (17). Selitys siihen, että saksalaiset suosittavat vain punahatun versoa ja rohtopäivänhatun juurta, lienee se, että suosituksia annettaessa 1992 punahattukasveilla tehdyt kliiniset tutkimukset olivat tehty pääosin näitä rohdoksia sisältävillä valmisteilla (5).

### Entä millä annoksella?

Punahattu-uutteilla ei ole tehty annos-vastetutkimuksia, joten tavanomaisia annossuosituksia ei voi antaa (6,8,22). Joitakin yrityksiä annoksen haarukointiin on tehty. Taulukossa 2 mainitussa Bräuningin tutkimuksessa todettiin punahatun (*E. purpurea*) juuriuutteen 900 mg/vrk lievittävän merkittävästi vilustumisoireita, mutta 450 mg:n päivänannoksen ja lumeen välillä ei ollut eroa (23). Brinkeborn totesi, että seitsemänkertaisella punahatun (*E. purpurea*) verso- ja juuriuutekonsentraatilla ei saatu merkittävästi parempaa tulosta kuin alkuperäisellä uutteella (24).

Rohdoskäsikirjat ja monografiat suosittavat seuraavia annoksia, jotka perustuvat pääasiassa tietyillä kaupallisilla valmisteilla tehtyihin yksittäisiin tutkimuksiin. Niiden yleistäminen muihin, eri tavoin valmistettuihin valmisteisiin on vaikeaa.

**Taulukko 2. Kliinisiä tutkimuksia, joissa punahattu-uutteita (*E. purpurea*) sisältäviä valmisteita on annettu suun kautta**  
YHI=ylempien hengitysteiden infektiio

Tutkimus	n	Valmiste	Annos/hoidon pituus	Tavoite	Tulos
<b>Bräuning ym. 1992 (23)</b>	180	Juuren 55 % etanoliuute (1:5)	900 mg/vrk, 8–10 vrk	Hoito	Lievitys
<b>Hoheisel ym. 1997 (25)</b>	120	Verson nesteuute ( <i>Echinagard</i> )	1. päivänä 20 tippaa joka 2. tunti ja sitten 20 tippaa x 3/vrk, 2–10 vrk	Hoito	Lievitys
<b>Brinkeborn ym. 1999 (24)</b>	119	Verson (95 %) ja juuren (5 %) etanoliuute (5,9:1) ( <i>Echinaforce</i> )	2 tabl x2, 7 vrk	Hoito	Lievitys
<b>Melchart ym. 1998 (26)</b>	302	Juuren 30 % etanoliuute (1:11) <i>E. angustifolia</i> -juuren 30% etanoliuute (1:11)	50 tippaa x2/vrk, 12 viikkoa	Ehkäisy	Ei tilastollisesti merkittävää eroa YHI:n määrässä, kestossa eikä oireissa
<b>Grimm ja Muller 1999, Schöneberger 1992 (27,28)</b>	109	Verson 22 % etanoliuute ( <i>Echinacin</i> )	4 ml x2/vrk, 8 viikkoa	Ehkäisy	Ei tilastollisesti merkittävää eroa YHI:n määrässä, kestossa eikä oireissa

- punahatun verson puristemehua 6–9 ml päivässä (4,9,10)
- punahatun juuritinktuuraa (1:5, 55 % etanoli) annoksella, joka vastaa 900 mg rohdosta päivässä (16,23)
- rohtopäivänhatun juuren kuiva-uutteesta (50 % etanoli) valmistettua tinktuuraa (1:5, 50 % etanoli) annoksella, joka vastaa 900 mg rohdosta päivässä (5,16,17).
- kaitapäivänhatun juuren neste-uutetta (1:5, 45 % etanoli) 0,5–1 ml kolmesti päivässä (4,9,17).

## Yhteenveto

Punahattu- eli auringonhattuvalmisteet saattavat lievittää vilustumisoireita otettaessa välittömästi ensioireiden ilmaannuttua, mutta lopullisen selvyuden saamiseksi tarvitaan lisää laadukkaita tutkimuksia. Valmisteiden ei ole todettu ehkäisevän vilustumissairauksia, joten niiden pitkäaikainen ennaltaehkäisevä käyttö ei ole suositeltavaa. Nykyisen tutkimuksen perusteella kymmenistä eri tavoin valmistetuista punahattu-uutteista ei voi suositella mitään tiettyä yksittäistä valmistetta ja annossuosituksen antaminen on vaikeaa. Punahattuvalmisteiden annostus tulisi perustua ko. valmisteella tehtyyn kliiniseen tutkimukseen. Lyhytaikaisessa käytössä oraalisten punahattu-uutteiden on todettu aiheuttavan harvoin ja vähäisiä haittavaikutuksia. Injektoitavat punahattuvalmisteet saattavat aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita. Allergisten ihmisten on syytä käyttää varoen punahattu-uutteita, sillä viime aikoina myös suun kautta käytettyjen tuotteiden on todettu aiheuttaneen joitakin vakavia reaktioita (14). Suomessa punahattuvalmisteet ovat lääkelain alaisia, myyntiluvan vaativia rohdosvalmisteita, joita myydään sekä apteekeissa että elintarvikeliikkeissä.

### Kirjallisuus

1. Kirjassa: Schulz V, Hänsel R, Tyler VE: Rational Phytotherapy. 1998, 3. painos. Springer Verlag, ss. 274-8
2. Kirjassa: Alanko P, Rätty E (toim.): Viljelykasvien nimistö. Puutarhaliiton julkaisuja nro 287, 1996
3. Hobbs C. Echinacea: A literature review. HerbalGram 1994; 30(suppl):33-48

4. Kirjassa: Boon H, Smith M. The Botanical Pharmacy. The Pharmacology of 47 Common Herbs. The Institute of Naturopathic Education and Research, 1999, ss.103-13

5. Kirjassa: Blumenthal M, Goldberg A, Brickmann J (toim). Herbal Medicine. Expanded Commission E monographs. American Botanical Council 2000,ss.88-102

6. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for the prevention and treatment of common cold (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2000.

7. Bone K. Echinacea: What makes it work? Br J Phytotherapy 1997; 5:3-7

8. Barrett B, Vohmann M, Calabrese C. Echinacea for upper respiratory infections. J Fam Pract 1999; 48:628-35

9. Giles JT, Palat CT 3rd, Chien SH, Chang ZG, Kennedy DT. Evaluation of echinacea for treatment of the common cold. Pharmacotherapy 2000; 20:690-7.

10. Percival SS. Use of Echinacea in medicine. Biochem Pharmacol 2000; 60:155-8

11. Parnham MJ. Benefit-risk assessment of the squeezed sap of the purple coneflower (Echinacea purpurea) for long-term oral immunostimulation. Phytomedicine 1996; 3:95-102

12. Echinacea preparations – review of adverse reactions. WHO Pharm Newsletters 1997; 3&4:9

13. Bauer R, Wagner H. Wirbel um Echnacea-Präparate. Zeitschrift fur Phytotherapie 1996; 17:249-52.

14. Mullins RJ. Echinacea-associated anaphylaxis. Med J Aust 1998; 168:170-1

15. Allergic reactions with Echinacea. AADR 1999; 18:3

16. ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fasc 6, 1999

17. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol 1, 1999

18. Bone K. Echinacea: When should it be used? Eur J Herbal Med 1997-8; 3:12-17

19. Furg-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet 2000; 355:134-8

20. Miller LG. Herbal Medicinals. Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. Arch Int Mrd 1998; 156:2200-11

21. Gallo M, Sarkar M, Au W, Pietrzak K, Comas B, Smith M, Jaeger TV, Einarson A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to Echinacea. Arch Intern Med 2000; 160:3141-3

22. Wagner H. Herbal immunostimulants for the prophylaxis and therapy of colds and influenza. Eur J Herbal Med 1997; 3(1)

23. Bräunig B, Dorn M, Knick E. Echinaceae purpureae radix: zur Stärkung der körpereigenen Abwehr bei grippalen Infekten. Zeitschrift fur Phytotherapie 1992; 13:7-13

24. Brinkeborn R, Shah D, Geissbuhler S, Degenring FH. Echinaforce® and other Echinacea fresh plant preparations in the treatment of the common cold. Phytomedicine 1999; 6:1-5

25. Hoheisel O, Sandberg M, Bertram S, Bulitta M, Schäfer M. Echinagard treatment shortens the course of the common cold: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Eur J Clin Res 1997; 9:261-8.

26. Melchart D, Walther E, Linde K, Brandmaier R, Lersch C. Echinacea root extracts for prevention of upper respiratory tract infections. Arch Fam Med 1998; 7:541-5

27. Grimm W, Muller H-H. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of Echinacea purpurea on the incidence and severity of colds and respiratory infections. Am J Med 1999; 106:138-43.

28. Schöneberger D. Einfluss der immunstimulierenden Wirkung von Presssaft aus Herba Echinaceae purpureae auf Verlauf und Schweregrad von Erkältungskrankheiten. Forum Immunol 1992;2:18-22

## Ohje kliiniseen laboratoriodiagnostiikkaan tarkoitettujen tuotteiden rekisteröinnistä

Terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevia säädöksiä muutettiin Suomessa vuonna 2000, kun EY:n *in vitro* -diagnostiikkadirektiivi tuli voimaan. Suurin osa säädösten uudistuksista koskee tuotteiden valmistusta ja markkinointia, mutta myös terveydenhuollon yksikköjen vastuuta vaaratilanteiden käsittelystä, laitteiden huollosta ja käytön ohjeistuksesta tarkennettiin.

*In vitro* -diagnostiikalla (IVD) tarkoitetaan kliinisen kemian, mikrobiologian, genetiikan, patologian ja farmakologian näytteiden tutkimista ihmisen diagnostisessa tai hoitollisessa tarkoituksessa. Laite on tässä yhteydessä määritelty käsittämään paitsi mittauskojeet myös reagenssit, ”kitit” ja testien suorituskyvyn kannalta olennaisimmat kalibraatiomateriaalit. Fysiologiset elintoimintojen mittauslaitteet ja radiologiset kuvantamislaitteet eivät esimerkiksi kuulu *in vitro* -diagnostiikan määritelmään.

Sellaiset laboratoriotarvikkeet, reagenssit ja -kojeet, joille valmistaja ei ilmoita diagnostista käyttötarkoitusta, eivät yleensä kuulu terveydenhuollon laitteiden säädösten piiriin. Niihin sovelletaan kone-, sähköturvallisuus- tai muiden direktiivien vaatimuksia. Ammattimaisen käyttäjän vastuulla on tällaisen laitteen asianmukainen käyttö diagnostiseen tarkoitukseen. Ammattimaisen käyttäjän velvollisuuksista säädetään esim. terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevan lain 1505/94 muutettuna 345/2000 pykälissä 11–13.

### CE-tuoterekisteröintiin uudet lomakkeet

Eräs selvimmistä muutoksista uuteen säädöstöön siirryttäessä on tuoterekisteröintikäytännössä. Uudessa rekisteröintimenettelyssä tuotteesta edellytetään aiempaa enemmän tietoja. Uusi menettely koskee CE-merkittynä Euroopan yhteismarkkinoille saatettavia kliiniseen laboratoriodiagnostiikkaan tarkoitettuja tuotteita. Myös näiden tuotteiden tuotekehityksen loppuvaiheeseen liittyvä koeistaminen kliinisessä ympäristössä (nk. suorituskyvyn arviointi) edellyttää tuoterekisteri-ilmoituksen tekemistä. IVD-tuotteen rekisteröinti Lääkelaitokselle on ilmoitusluontoinen toimi, johon ei liity muodollista tuoteasiakirjojen arviointia eikä rekisteröintimaksua.

Rekisteröintivelvoite CE-merkittyjen diagnostiikkatuotteiden osalta on valmistajalla tai valmistajan ETA-alueelle erikseen nimeämällä ns. valtuutetulla edustajalla. Asiaan kuuluvan direktiivin mukaan CE-merkityn tuotteen vähittäismyynti Suomessa ei sen sijaan edellytä tuoterekisteri-ilmoitusta. Terveydenhuollon yksiköissä tapahtuva diagnostisten menetelmien ja materiaalien valmistus omaan käyttöön ei kuulu ilmoitusvelvollisuuden piiriin. Maallikkojen kotikäyttöön tarkoitettujen laitteiden osalta ilmoitusmenettelyssä on erityisiä laajennuksia, mm. käyttöohjeet on toimitettava Lääkelaitokselle.

Yhteisösäädösten mukaisten tuotteiden rekisteröintiä varten on laadittu yhteiseurooppalaisen mallin pohjalta kotimainen rekisteröintilomake (ohjeen 1/2000 lomake). Lo-

maketta ei ole painettu ohjeen liitteeksi, koska yhteisen eurooppalaisen tuoterekisteröintitietokannan kehitystyö on kesken ja lomakkeeseen voi tulla muutoksia. Ohje on voimassa 1.1.2001–31.12.2005.

### Siirtymäajan käytäntö

Uusien säädösten voimaantuloon liittyy varsin pitkä siirtymäaika: valmistuksen ja markkinoille saattamisen osalta vuoteen 2003. Vähittäismyyntiin ja käyttöönoton siirtymäaika on 2005 asti. Siirtymäkauden aikana markkinoille voi tilapäisesti tulla *in vitro* -diagnostiikan tuotteita myös entisen kansallisen lainsäädännön mukaisesti. Näiden tuotteiden ja nyt markkinoilla ilman CE-merkintää olevien tuotteiden rekisteröinti tapahtuu Lääkelaitoksen entisen tuoterekisteröintiohjeen 1/1995 mukaisella lomakkeella. Tuotetietojen ilmoittamistarkkuus on vähäisempi kuin yhteisösäädösten mukaisessa menettelyssä. Kansallisen menettelyn mukainen ilmoitusvelvollisuus koskee valmistajan ohella myös maahantuontia Suomeen. Uusi ohje 1/2000 ei edellytä aiemmin tehtyjen ja ajan tasalla pidettyjen kansallisten tuoterekisteri-ilmoitusten uusimista.

*Terveydenhuollon laitteiden tuoterekisteröintiä koskevista asioista voi tiedustella ja ohjeita tilata terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet -yksiköstä kirjallisesti, puhelimitse (09) 4733 4242 tai sähköpostilla laiterekisteri@nam.fi.*

## Tippa-projektin toinen vaihe käynnistynyt

Apteekkien lääkeneuvonnan kehittämiseen tähtäävän TIPPA-projektin ensimmäinen vaihe on toteutunut suunnitelman mukaisesti. Vuoden 2000 toiminnan keskeisinä painopisteinä olivat projektista tiedottaminen sekä osapuolten motivoiminen ja kannustaminen farmaseuttisen asiantuntemuksen hyväksikäyttöön sekä lääkeneuvontaan ja aktiiviseen asiakaspalveluun. Ensimmäisen vaiheen konkreettisia tuloksia ovat lääkeneuvontaa tukevan koulutuksen ja siihen liittyvien tutkimushankkeiden lisäksi mm. Tietotippa-tietokantaohjelma, itsehoitoasiakkaiden neuvontaa tukeva käsikirja ja hoito-ohjesarja sekä internet-sivut (<http://www.tippa.net>) lääkeneuvontaa palvelevine linkkikokoelmineen.

Toisen vaiheen toiminnan painopiste siirtyy apteekkikohtaiseen kehittämistyöhön. Vuoden 2001 ohjelmassa keskitytään erityisesti toimipaikkakohtaisten lääkeneuvonnan kehittämistarpeiden arviointiin ja valmiuksien kehittämiseen.

Yhteishankkeina kehitetään lääkeneuvonnan itsearviointimittaristo, koulutetaan lääkeneuvonnan tukihenkilöitä (ns. TIPPA-tutorkoulutus) ja käynnistetään apteekeille tarkoitettu tukihenkilötoiminta sekä tuotetaan edelleen lääkeneuvontaa tukevaa materiaalia toimipaikkakohtaisen lääkeneuvonnan arviointia, kehittämistä ja toteuttamista varten. Kokonaistilanteen seuranta varten järjestetään toistamiseen ns. haamuasiakastutkimus. Osallistujatahojen erillisprojektit tukevat yhteistä tavoitetta erityisesti koulutuksen, tutkimuksen, sisäisen tiedotuksen sekä alueellisen ja paikallistason toiminnan avulla ja pyrkimällä edelleen motivoimaan farmaseuttista henkilöstöä lääkeneuvonnan ja asiakaspalvelun kehittämiseen.

Hanke on saanut alan sisällä runsaasti huomiota ja siihen kohdistuu suuria odotuksia.

Tavoitteiden toteuttaminen edellyttää kaikkien osallistujatahojen, mutta tässä vaiheessa erityisesti apteekkien ja niiden farmaseuttisen henkilöstön panostusta ja myönteistä asennoitumista itsensä ja oman työyhteisönsä ammattiapteekin periaatteiden mukaiseen kehittämiseen.

Liisa Turakka

*TIPPA on farmasian alan yhteinen hanke apteekkien antaman lääkeinformaation tehostamiseksi. Sen tavoitteena on edistää lääkkeiden rationaalista käyttöä apteekkien farmaseuttisen henkilökunnan antaman neuvonnan avulla, vähentää itsehoitolääkkeiden tarpeetonta ja väärää käyttöä sekä lääkkeiden vääristä käyttötavoista aiheutuvia haittoja ja kustannuksia. Hanke toteutetaan neljässä vaiheessa vuosina 2000–2003.*

*Hankkeessa ovat mukana Sosiaali- ja terveysministeriö, Lääkelaitos, Kansaneläkelaitos, Suomen Apteekkariliitto, Suomen Farmasialiitto, Kuopion yliopisto, Helsingin yliopisto, Lääkehuollon täydennyskoulutuskeskus sekä Kuopion yliopiston koulutus- ja kehittämiskeskus. Projektipäällikkönä toimii FaT Marja Airaksinen, puh. (017) 163917, faksi (017) 163903, sähköposti marja.airaksinen@uku.fi.*

## Lääkkeiden määräämistä koskevat ehdot

Lääkelaitoksen mukaan apteekkien tulee varmistaa lääkkeiden määräämistä koskevien ehtojen toteutuminen. Sairaaloissa lääkityksen määrää usein ehtojen edellyttämä erikoislääkäri, mutta lääkemääräyksen kirjoittaa esim. erikoistuva lääkäri. Tästä syystä Lääkelaitos ilmoittaa, että sairaaloissa kirjoitettujen lääkemääräysten ei tarvitse olla ehtojen mukaisen erikoislääkärin kirjoittamia. Lääkemääräyksestä tulee kuitenkin käydä ilmi, että lääke on määrätty poliklinikalla tai osastolla, jossa on vaadittu erikoispätevyys (esim. sairaalan leima + osasto- tai poliklinikkamerkintä). On huomattava, että sama erikoistuva lääkäri ei voi määrätä kyseisiä ehtojen omaavia lääkkeitä yksityisvastaanotollaan.

Eva Alhava

## Korjaus rosiglitatsonin esittelytekstiin

Korjaus TABUssa no 5/2000 Uutta lääkkeitä -palstalla julkaistuun uuden oraalisen diabeteslääkkeen, rosiglitatsonin, esittelyyn. Kappaleen Turvallisuus ensimmäinen lause oli virheellisesti: Yleisiä (> 10 %) haittavaikutuksia ....

Oikea teksti on: Yleisiä (> 1 %) haittavaikutuksia...



## NLN Conference 2001



### Electronic Support Systems for Rational Prescribing of Medicines

Several computer-based tools for prescribing of medicines are being developed in the Nordic countries. The systems are intended to facilitate prescribing and contain information on products available, costs, interactions, adverse drug reactions etc. The Nordic Council on Medicines (NLN) is organising a conference on Electronic support systems for rational prescribing of medicines. The conference is intended to present an overview of systems available and to discuss the contents and benefits of such systems.

The conference will be held 2-3 April 2001 in Stockholm, Sweden, and is primarily intended for practitioners, authorities, the pharmaceutical industry and others interested in electronic support systems.

An overview of IT-systems available in the Nordic countries will be presented, as well as examples of ongoing systems in the Nordic countries, including show room demonstrations. A report from the United Kingdom will also be given. The information provided in the systems will be given space, such as rational therapy guidelines, health economy recommendations and medicines committees information. Quality improvements with statistics and feedback systems on prescribing will also be discussed.

Speakers at the conference are representing, for example, medicines authorities, social security institutes, universities, general practitioners, and the pharmaceutical industry.

Complete programme and registration information is provided at the NLN Web site [www.nln.se](http://www.nln.se) or from the NLN Office; phone no. +46 18 10 58 00, fax no. +46 18 10 58 08, or e-mail [nln@nln.se](mailto:nln@nln.se). Registration should be made before 24 February 2001.



*Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD)  
Klassificering av läkemedel (ATC) och definierade dygnsdoser (DDD)  
2001 -julkaisu on ilmestynyt.*

*Suomen- ja ruotsinkielisessä kirjassa on lueteltu Suomen myyntiluvalliset lääkevalmisteet WHO:n vuoden 2001 ATC-luokituksen mukaisesti. Kirjassa on hakemistot lääkeaineen ja kaupanimen mukaan. Julkaisu postitetaan sairaala-apteekeille, lääkekeskuksille, apteekkeille ja lääketeollisuudelle. Maksuttomia lisäkappaleita voi tilata Lääkelaitoksen lääkeinformaatioyksiköstä, puh. (09) 47334 289 tai sähköpostilla [maarit.laakso@nam.fi](mailto:maarit.laakso@nam.fi).*

## WHO:n suosittelmien kansainvälisten yleisnimien (rINN) luettelo 43

<i>Latinankielinen nimi Latinskt namn</i>	<i>Englanninkielinen nimi Engelskt namn</i>	<i>Ruotsinkielinen nimi Svenskt namn</i>	<i>Suomenkielinen nimi Finskt namn</i>
<i>Abetimusum</i>	<i>Abetimus</i>	<i>Abetimus</i>	<i>Abetimuusi</i>
<i>Acidum caloxeticum</i>	<i>Caloxetic acid</i>	<i>Kaloxetinsyra</i>	<i>Kaloksetiinihappo</i>
<i>Anidulafunginum</i>	<i>Anidulafungin</i>	<i>Anidulafungin</i>	<i>Anidulafungiini</i>
<i>Artenimolum</i>	<i>Artenimol</i>	<i>Artenimol</i>	<i>Artenimoli</i>
<i>Atizoramum</i>	<i>Atizoram</i>	<i>Atizoram</i>	<i>Atitsoraami</i>
<i>Atliprofenum</i>	<i>Atliprofen</i>	<i>Atliprofen</i>	<i>Atliprofeeni</i>
<i>Beclamidum</i>	<i>Beclamide</i>	<i>Beclamid</i>	<i>Beklamidi</i>
<i>Bexlosteridum</i>	<i>Bexlosteride</i>	<i>Bexlosterid</i>	<i>Bekslosteridi</i>
<i>Bicifadinum</i>	<i>Bicifadine</i>	<i>Bicifadin</i>	<i>Bisifadiini</i>
<i>Bornelonom</i>	<i>Bornelone</i>	<i>Bornelon</i>	<i>Borneloni</i>
<i>Cefmatilenum</i>	<i>Cefmatilen</i>	<i>Cefmatilen</i>	<i>Kefmatileeni</i>
<i>Ciadoxum</i>	<i>Ciadox</i>	<i>Ciadox</i>	<i>Siadoksi</i>
<i>Cilengtidum</i>	<i>Cilengtide</i>	<i>Cilengtid</i>	<i>Silengitidi</i>

<i>Cipemastatum</i>	<i>Cipemastat</i>	<i>Cipemastat</i>	<i>Sipemastaatti</i>
<i>Cloperastinum</i>	<i>Cloperastine</i>	<i>Kloperastin</i>	<i>Kloperastiini</i>
<i>Clorexololum</i>	<i>Clorexolone</i>	<i>Klorexolon</i>	<i>Kloleksoloni</i>
<i>Cloroperonum</i>	<i>Cloroperone</i>	<i>Kloroperon</i>	<i>Kloroperoni</i>
<i>Corticotropinum zinci hydroxydum</i>	<i>Corticotropin zinc hydroxide</i>	<i>Kortikotropinzinkhydroxid</i>	<i>Kortikotropiinisinkkihydroksidi</i>
<i>Cresotamidum</i>	<i>Cresotamide</i>	<i>Kresotamid</i>	<i>Kresotamidi</i>
<i>Difenidolum</i>	<i>Difenidol</i>	<i>Difenidol</i>	<i>Difenidoli</i>
<i>Diosminum</i>	<i>Diosmin</i>	<i>Diosmin</i>	<i>Diosmiini</i>
<i>Divabuterolum</i>	<i>Divabuterol</i>	<i>Divabuterol</i>	<i>Divabuteroli</i>
<i>Eledoisinum</i>	<i>Eledoisin</i>	<i>Eledoisin</i>	<i>Eledoisiini</i>
<i>Eritrityli tetranitras</i>	<i>Eritrityl tetranitrate</i>	<i>Eritrityltetranitrat</i>	<i>Eritrityylitetranitraatti</i>
<i>Esketaminum</i>	<i>Esketamine</i>	<i>Esketamin</i>	<i>Esketamiini</i>
<i>Etanerceptum</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Etanersepti</i>
<i>Exatecanum</i>	<i>Exatecan</i>	<i>Exatekan</i>	<i>Eksatekaani</i>
<i>Exepanolum</i>	<i>Exepanol</i>	<i>Exepanol</i>	<i>Eksepanoli</i>
<i>Falnidamolum</i>	<i>Falnidamol</i>	<i>Falnidamol</i>	<i>Falnidamoli</i>
<i>Fenaclonum</i>	<i>Fenaclon</i>	<i>Fenaclon</i>	<i>Fenakloni</i>
<i>Fenoprofenum</i>	<i>Fenoprofen</i>	<i>Fenoprofen</i>	<i>Fenoprofeeni</i>
<i>Finrozolum</i>	<i>Finrozole</i>	<i>Finrozol</i>	<i>Finrotsoli</i>
<i>Fluquazonum</i>	<i>Fluquazone</i>	<i>Flukvazon</i>	<i>Flukvatsoni</i>
<i>Fosfructosum</i>	<i>Fosfructose</i>	<i>Fosfruktos</i>	<i>Fosfruktoosi</i>
<i>Fraketamidum</i>	<i>Fraketamide</i>	<i>Fraketamid</i>	<i>Fraketamidi</i>
<i>Ganstigminum</i>	<i>Ganstigmine</i>	<i>Ganstigmin</i>	<i>Ganstigiini</i>
<i>Gemifloxacinum</i>	<i>Gemifloxacin</i>	<i>Gemifloxacin</i>	<i>Gemifloksasiini</i>
<i>Glutaurinum</i>	<i>Glutaurine</i>	<i>Glutaurin</i>	<i>Glutauriini</i>
<i>Guaifyllinum</i>	<i>Guaifylline</i>	<i>Guaifyllin</i>	<i>Guaifyylliini</i>
<i>Halazonum</i>	<i>Halazone</i>	<i>Halazon</i>	<i>Halatsoni</i>
<i>Ibritumomabum tiuxetanum</i>	<i>Ibritumomab tiuxetan</i>	<i>Ibritumomabtiuxetan</i>	<i>Ibritumomabitiuksetaani</i>
<i>Idremcinalum</i>	<i>Idremcinal</i>	<i>Idremcinal</i>	<i>Idremsinaali</i>
<i>Ilodecakinum</i>	<i>Ilodecakin</i>	<i>Ilodecakin</i>	<i>Ilodekakiini</i>
<i>Izonsteridum</i>	<i>Izonsteride</i>	<i>Izonsterid</i>	<i>Itsonsteridi</i>
<i>Kadrofloxacinum</i>	<i>Kadrofloxacine</i>	<i>Kadrofloxacine</i>	<i>Kadrofloksasiini</i>
<i>Kebuzonum</i>	<i>Kebuzone</i>	<i>Kebuzon</i>	<i>Kebutsoni</i>
<i>Lasofloxifenum</i>	<i>Lasofloxifene</i>	<i>Lasofloxifen</i>	<i>Lasofoksifeeni</i>
<i>Liaterminum</i>	<i>Liatermin</i>	<i>Liatermin</i>	<i>Liatermiini</i>
<i>Licarbazepinum</i>	<i>Licarbazepine</i>	<i>Likarbazepin</i>	<i>Likarbatsepiini</i>
<i>Mepolizumabum</i>	<i>Mepolizumab</i>	<i>Mepolizumab</i>	<i>Mepolitsumabi</i>
<i>Metamfepramonum</i>	<i>Metamfepramone</i>	<i>Metamfepramon</i>	<i>Metamfepramoni</i>
<i>Meticillinum</i>	<i>Meticillin</i>	<i>Meticillin</i>	<i>Metisilliini</i>
<i>Moquizonum</i>	<i>Moquizone</i>	<i>Mokizon</i>	<i>Mokitsoni</i>
<i>Nabilonum</i>	<i>Nabilone</i>	<i>Nabilon</i>	<i>Nabiloni</i>
<i>Nonabinum</i>	<i>Nonabine</i>	<i>Nonabin</i>	<i>Nonabiini</i>
<i>Norgesteronum</i>	<i>Norgesterone</i>	<i>Norgesteron</i>	<i>Norgesteroni</i>
<i>Odalprofenum</i>	<i>Odalprofen</i>	<i>Odalprofen</i>	<i>Odalprofeeni</i>
<i>Olanexidinum</i>	<i>Olanexidine</i>	<i>Olanexidin</i>	<i>Olaneksidiini</i>
<i>Oletimolum</i>	<i>Oletimol</i>	<i>Oletimol</i>	<i>Oletimoli</i>
<i>Pentiapinum</i>	<i>Pentiapine</i>	<i>Pentiapin</i>	<i>Pentiapiini</i>
<i>Pibrozelesinum</i>	<i>Pibrozelesin</i>	<i>Pibrozelesin</i>	<i>Pibrotselesiini</i>
<i>Pimecrolimusum</i>	<i>Pimecrolimus</i>	<i>Pimecrolimus</i>	<i>Pimecrolimuusi</i>
<i>Plauracinum</i>	<i>Plauracin</i>	<i>Plauracin</i>	<i>Plaurasiini</i>
<i>Prazarelixum</i>	<i>Prazarelix</i>	<i>Prazarelix</i>	<i>Pratsareliksi</i>
<i>Ranpirnasum</i>	<i>Ranpirnase</i>	<i>Ranpirnas</i>	<i>Ranpirnaasi</i>
<i>Rasburicasum</i>	<i>Rasburicase</i>	<i>Rasburikas</i>	<i>Rasburikaasi</i>
<i>Rovelizumabum</i>	<i>Rovelizumab</i>	<i>Rovelizumab</i>	<i>Rovelitsumabi</i>
<i>Sarakalimum</i>	<i>Sarakalim</i>	<i>Sarakalim</i>	<i>Sarakaliimi</i>
<i>Selamectinum</i>	<i>Selamectin</i>	<i>Selamectin</i>	<i>Selamektiini</i>
<i>Sibrotuzumabum</i>	<i>Sibrotuzumab</i>	<i>Sibrotuzumab</i>	<i>Sibrotutsumabi</i>
<i>Siramesinum</i>	<i>Siramesine</i>	<i>Siramesin</i>	<i>Siramesiini</i>
<i>Sulisatinum</i>	<i>Sulisatin</i>	<i>Sulisatin</i>	<i>Sulisatiini</i>
<i>Talnetantum</i>	<i>Talnetant</i>	<i>Talnetant</i>	<i>Talnetantti</i>
<i>Tandaminum</i>	<i>Tandamine</i>	<i>Tandamin</i>	<i>Tandamiini</i>
<i>Teopranitolum</i>	<i>Teopranitol</i>	<i>Teopranitol</i>	<i>Teopranitoli</i>
<i>Tesmillifenum</i>	<i>Tesmillifene</i>	<i>Tesmillifen</i>	<i>Tesmillifeeni</i>
<i>Tezosentanum</i>	<i>Tezosentan</i>	<i>Tezosentan</i>	<i>Tetsosentaani</i>
<i>Ticarcillinum</i>	<i>Ticarcillin</i>	<i>Tikarcillin</i>	<i>Tikarsilliini</i>
<i>Tienocarbium</i>	<i>Tienocarbine</i>	<i>Tienokarbin</i>	<i>Tienokarbiini</i>
<i>Tocladesinum</i>	<i>Tocladesine</i>	<i>Tokladesin</i>	<i>Tokladesiini</i>
<i>Triclofosum</i>	<i>Triclofos</i>	<i>Triklofos</i>	<i>Triklofosi</i>
<i>Triflocinum</i>	<i>Triflocin</i>	<i>Triflocin</i>	<i>Triflosiini</i>
<i>Trimecainum</i>	<i>Trimecaine</i>	<i>Trimecain</i>	<i>Trimekaiini</i>
<i>Troxacitabinum</i>	<i>Troxacitabine</i>	<i>Troxacitabin</i>	<i>Troksasitabiini</i>
<i>Zolazepamum</i>	<i>Zolazepam</i>	<i>Zolazepam</i>	<i>Tsolatsepaami</i>