



5.2000

8. vuosikerta

8 årgången

8th Annual volume

Pääkirjoitus

Juhani Sivula 5 Sähköinen asiointi

Tutta Uurasmaa | Leena Koutu 6 Ihopsoriaasin lääkehoito

Pekka Jarho | Tomi Järvinen 9 Syklodekstriinit – perustutkimuksesta lääkkeisiin

Uutta lääkkeitä

Riitta Tokola 15 Jälkiehkäisyvalmisteet

Markku Toivonen 16 Brintsolamidi

17 Ganireliksi

18 Glargiini-insuliini

19 Rosiglitatsoni

Haittavaikutuksista

Erkki Palva 20 Uuden reumalääkkeen kivikkoiset alkumetrit
Psykoosilääkkeisiin liittyvät kammioperäiset rytmihäiriöt
Fluorokinoloneihin liittyvät tendiniitit voivat pitkittyä

Rohdosvalmisteista

Anna-Liisa Enkovaara 21 Kavastako apua suomalaisten ahdistukseen?

Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista

Eeva Widström 23 Muovityöskentelyn riskien välttäminen hammaslääkärin vastaanotolla

25 Suomessa tulokset paranevat kaikilla tekonivelkirurgian osa-alueilla

Ex tempore

26 Buprenorfiinia sisältävien lääkevalmisteiden maahantuonnista määräys 3/2000

27 Veriasiantuntijat koolla Saariselällä

28 WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien (rINN) luettelo 42

S a m m a n d r a g

Ledare

Juhani Sivula 29 Elektroniskt uträttande av ärenden

Tutta Uurasmaa | Leena Koulu 30 Läkemedelsbehandling av hudpsoriasis

Om biverkningar

Erkki Palva 35 Stenig början för nya reumaläkemedel
Rytmstörningar i kammaren i anslutning till psykosläkemedel
Tendiniter i anslutning till fluorokinoloner kan dra ut på tiden

Ex tempore 36 Föreskrift 3/2000 om införelse av läkemedelspreparat som innehåller buprenorfin för personlig medicinering

S u m m a r y

Editorial

Juhani Sivula 37 Electronic services in the Internet

Tutta Uurasmaa | Leena Koulu 38 Medical treatment of psoriasis

ADR News

Erkki Palva 40 Difficult introduction of a new antirheumatic drug
Ventricular arrhythmias associated with antipsychotics
Tendinitis associated with fluoroquinolones may be prolonged

41 Lääkelaitoksen päätöksiä

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltynä Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi kohdassa Julkaisut – TABU. Hakemistossa ovat mukana artikkelit ensimmäisestä numerosta (1.93) lähtien. Viimeisimmät numerot löytyvät kotisivuilta pdf-muodossa.



Juhani Sivula
Osastopäällikkö
Yleinen osasto
Lääkelaitos

Sähköinen asiointi

Tietoyhteiskunta-käsite tuli julkisen keskustelun aiheeksi jo 1990-luvun alkupuolella. Suomessa tietoyhteiskunta-kysymys nähtiin 1990-luvun alkupuolella keskeisenä talouden ja julkisen hallinnon uudistamisessa. Kehitystä on viety eteenpäin useilla selvityshankkeilla. Asia on noteerattu pääministeri Paavo Lipposen hallitusohjelmassa. Huhtikuussa 1999 hallitusohjelmaan kirjoitettiin mm. *”Suomesta rakennetaan tietoyhteiskunta, jossa tieto ja osaaminen ovat osa sivistystä ja keskeisin tuotantotekijä. Suomen on oltava teknologiapoliittisinaan eturivin kansakunta. Suomi haluaa olla edelläkävijä ihmisystävällisen ja kestäväen tietoyhteiskunnan toteuttamisessa. Tämä tarkoittaa esimerkiksi sähköisten palvelujen sekä kulttuuri- ja tietosisältöjen kehittämistä helppokäyttöisiksi ja turvallisiksi kaikkien ihmisten käyttöön yhtälailla mikrotietokoneen, digitaalisen television ja matkaviestimien avulla.”*

Sähköinen asiointi julkisia verkkopalveluja rakentamalla on edennyt suhteellisen ripeästi julkishallinnon organisaatioissa, virastoissa ja laitoksissa, *eturivin kansakunta* -tavoitteen mukaisesti. Kultamitalia tuskin kaulaamme tässä asiassa voidaan pujottaa. Seuraavalle olympiadille on siis vielä työtä. Useimmille virastoille sähköinen asiointi verkkopalvelujen tuottamisessa on edennyt asteelle, jossa virastolla on oma kotisivu verkossa. Palvelu on lähinnä tiedottavaa verkkopalvelua hakumahdollisuuksin. Usein tähän liittyy mahdollisuus sähköpostitse esittää kysymyksiä webmasterille. Varsinaista palvelutuotantoa julkishallinnon organisaatiot vasta rakentavat. Onnistuneita pilottiratkaisujakin on. Esimerkkeinä voisi tässä mainita tilastoihin, osoitetietoihin ja ajoneuvotietoihin liittyvät ratkaisut. Kaupallisuus selvästi siivittää sähköisen asioinnin kehitysvauhtia.

Tietoyhteiskunta-tavoitteen mukaista julkishallinnon sähköisen asioinnin kehitystä on, että kansalainen, yk-

silö tai yhteisö, voi laittaa asiansa vireille sähköisesti. Viranomaistoimintaan liittyy tärkeänä näkökulmana tietoturva. Kansalaisen ja myös viranomaisen on voitava olla varmoja siitä, että asian vireillepanija on oikea henkilö. Henkilön tunnistamista ja sähköisen allekirjoituksen tuottamista koskeva laki on tullut voimaan joulukuun 1999 alusta. Puitteet tältä osin ovat kunnossa, tekniikka ja laitteet eivät vielä ole arkipäivää. Kehityksen suunta on kuitenkin hyvin selvillä, ja vauhti tuntuu. Tietoturvallisuuteen liittyy myös se, että niin kansalaisen kuin viranomaisenkin on voitava luottaa siihen, että luottamuksellisen tiedon tietoturva vaatimukset toteutuvat myös sähköisessä asiointissa. Suljettu verkko ei ole kokonaisratkaisu asiakkaan ja viranomaisen välillä. Ei ainakaan avoimessa toimintaympäristössä ja silloin kun asiakkaana on laaja joukko kansalaisia.

Sähköisen asioinnin kehityspolusta lääkelalla voisi piirtää kuvaa niin, että Lääkelaitoksen tiedottava verkkopalvelu täydentyy ja monipuolistuu. Täydentämisellä tarkoitan, että jo nyt kotisivuillamme olevat määräykset ja ohjeet ovat siellä kattavasti ja että asiakas- tai sidosryhmäyhteisöt voisivat linkittää omilta sivuiltaan yhteyden näihin sähköisiin tiedostoihin. Monipuolistamisella ymmärrän tarjolla olevan informaation lisäämistä. Tavoitteena on, että lääkkeitä koskevat valmisteyhteenvedot ja pakkauselosteet olisivat kaikkien kansalaisten saatavilla Lääkelaitoksen kotisivuilla.

Isompi hyppäys sähköisen asioinnin kehityksessä on siirtyminen menettelyyn, jossa asian vireillepano, hakeuksen tekeminen ja sen käsittely tapahtuu verkon kautta. Tietoturvallisuuteen liittyvät kysymykset ovat tässä isoimpia ratkottavia ongelmia. Edut niin asiakkaalle kuin viranomaisellekin ovat kuitenkin niin merkittävät, että tämän kehityksen saavuttamiseksi kannattaa tehdä töitä.



Tutta Uurasmaa

LL, IHO- JA SUKUPUOLITAUTIEHIN ERIKOISTUVA LÄÄKÄRI JA
TUTKIJA
CRST
Turun yliopisto

Leena Koulu

LKT, IHOTAUTIEN JA IHOALLERGOLOGIAN ERIKOISLÄÄKÄRI
Turun yliopistollinen keskussairaala

Ihopsoriaasin lääkehoito

Lievä ihopsoriaasi (noin 5 % kehon pinta-alasta) hoituu yleislääkärin vastaanotolla. Usein reseptit kirjoitetaan oheisiasiana muun lääkärisäkäynnin yhteydessä. Tässä artikkelissa annamme käytännön vinkkejä näihin tilanteisiin ja luomme yleiskatsauksen myös vaikeampiasteisen psoriaasin hoitoon. Keskipaikeaa psoriaasia (10–15 % kehon pinta-alasta) sairastavat tarvitsevat ainakin ajoittain käynnin ihotautilääkärin vastaanotolla pitkäntähtäimen hoitosuunnitelman laatimista varten, ja laadultaan vaikeaa ja/tai yli 15 % kehon pinta-alasta kattavaa psoriaasia sairastavat kuuluvat pysyvämmiin erikoislääkärin seurantaan.

Perusvoiteet täydentävät muita hoitoja

Psoriaasipotilaiden kannattaa käyttää perusvoiteita säännöllisesti. Niiden käyttö kosteuttaa ihoa, ehkäisee ihottumaläiskien halkeilua ja lievittää kutinaa. Älä unohda määrätä antihistamiineja, jos psoriaasipotilaasi ihottuma kutisee.

Hilseiden kuorinta

Keratolyttinen hoito valmistaa ihottuman tautiprosessiin vaikuttaville hoidoille ja on perustoimenpide ennen muita, aktiivisempia paikallishoitoja. Väkivaltainen hilseen poisto ei ole suotavaa, koska leesioiden vaurioittaminen lisää taudin aktiivisuutta (Köbner-ilmiö).

Keratolyttisenä hoitona käytetään tavallisimmin 2–10 % salisyylivaseliinia. Salisyylihappo voidaan sekoittaa myös vähemmän tahraaviin perusvoiteisiin tai öljyihin. Vartaloon ja raajojen ohuisiin läiskiin voi riittää 2–3 %:nen voide, kun taas 5–10 %:nen on tarpeen paksuihin läiskiin, jalka- ja kämmenpohjiin sekä päänahkaan. Lasten (1) ja erittäin laaja-alaisen psoriaasin hoidossa on salisyylihappovalmisteiden paikalliskäytössä huomioitava yliannostusvaara, sillä salisyylihaposta imeytyy iholta noin 60 %. Salisyylihappo-keratolyttihoidon ei pidä käyttää välittömästi ennen valohoi-

toa, koska sillä on UV-suojavaikutus.

Lääkemääräsesimerkki:

Acid. salic. 5.0

Vaselin. alb. ad 100.0

M.d.s.

Psoriasishilseiden irrottamiseen. Hierotaan läiskiin yöksi.

Päänahan hoitoon ei pidä määrätä vaseliinia, koska sitä ei saa pestyä pois hiuksista.

Päänahan hilseen kuorimiseen käytetään esim. 5–10 % salisyylivalkia tai -öljyä. Hiusvoide tai -öljy hierotaan hiuspohjan hilseille alueille tehtyihin jakauksiin ja annetaan vaikuttaa esimerkiksi yli yön. Hiusten pesuun hilseenkuorimishoidon jälkeen tarvitaan yleensä 2–3 shampookäsittelyä. Irronnut hilse harjataan tai kammataan pois hiuksista.

Paikallishoidot

Tervaa on käytetty psoriaasin hoitoon yli sadan vuoden ajan

Kivihiiliterva sisältää tuhansia kivihiilen karbonisaatioissa syntyneitä yhdisteitä, joten sen vaikutusmekanismia on vaikea arvioida. Psoriaasissa sen katsotaan vaikuttavan lähinnä antimitoottisesti.

Kivihiilitervaa (*Lithantracis py-*

roleum) tai kivihiilitervaspriitä (*Spiritus carbonis detergensis*) käytetään ex tempore -valmisteissa 1–5 %:na, ja joitakin kaupallisia valmisteitakin on saatavana. Nämä laimeat terva-valmisteet sopivat lievän psoriaasin avohoitokäyttöön, mutta vahvempien valmisteiden, kuten hiuspohjan hoitoon tarkoitettujen pääsalvojen, käyttö on hajuhaittojen ja tahraavuuden vuoksi käytännöllisintä toteuttaa hoitopoliklinikoilla tai osastohoidossa. Tervavoide hierotaan, eikä pelkästään voidella, ihoon 1–3 kertaa päivässä. Kivihiilitervan fototoksinen ominaisuus rajoittaa sen käyttöä kesäaikaan. Puutervoja, jotka eivät herkistä yhtä voimakkaasti UV-säteille mutta ärsyttävät enemmän ihoa kuin kivihiiliterva, ei enää juuri ole saatavissa.

Suosittu kortikosteroidit

Paikallinen kortikosteroidihoito on ollut sekä potilaiden että lääkäreiden suosiossa helppokäyttöisyytensä ja hyvän siedettävyytensä vuoksi. Se soveltuu plakkipsoriaasin lyhytaikaiseen hoitoon. Kortikosteroidit vaikuttavat anti-inflammatorisesti, immunosuppressiivisesti ja antiproliferatiivisesti. Vaikutuksen tehokkuutta säätelee steroidin molekyylikenteen ohella vehikkeli, joka vaikuttaa lääkkeen imeytymiseen ihoon. Rasvaisesta voiteesta imeytyminen on tehokkaampaa kuin emul-

siovoiteesta. Tarjolla on myös kaupallisia keratolyytti-kortikosteroidiyhdistelmävalmisteita. Yleisohjeena on ihottuman sijainnin ja vaikeusasteen mukaan valitun, riittävän tehokkaan kortikosteroidin käyttö 2–4 viikon ajan, minkä jälkeen käyttö voidaan lopettaa asteittain. Usein paikalliskortikosteroidihoitoa seuraa siirtyminen toiseen paikallishoito- vaihtoehtoon vuorotteluperiaatteen mukaisesti.

Koska hydrokortisonin teho on yleensä liian heikko psoriaasin hoidossa, ensimmäinen hoitovaihtoehto ohuille ihoalueille, kuten kasvoihin ja taipaisiin, on II-ryhmän keskivahvat kortikosteroidivalmisteet. Yläraajojen dorsaalipinnoille, alaraajoihin, vartalolle, kämmeniin, jalkapohjiin ja päänahkaan tarvitaan III-ryhmän vahva kortikosteroidivalmiste tai IV-ryhmän erittäin vahva kortikosteroidi. Systemihaittavaikutusten riski on huomioitava laajalajaisen psoriaasin hoidossa. Käyttämällä hoitokuureja voidaan vähentää haittavaikutuksia ja ylläpitää remissiota. Ellei hoitoa valvota huolellisesti, lisääntyy paikallisten haittavaikutusten kuten ihon atrofian, striamuodostuksen tai telangiektasioiden riski. Kortikosteroidihoidon ongelmista pitää muistaa takyfylassi ("hoitoväsy") eli hoidon tehon vähittäinen heikkeneminen, jos hoitoa on käytetty pitkään yhtäjaksoisesti, sekä nopean lopetuksen provosoima mahdollinen iho-oireiston uudelleenlehahtaminen, joskus jopa aloitustilannetta hankalampana (rebound-efekti).

Paikalliskortikosteroideja voidaan käyttää sitkeitten psoriaasiplakkien okklusio- eli peittohoidossa: steroidivoiteen päälle pannaan yöksi muovikelmu tai käytetään kortisoniliuosta hydrokolloididoksen alla; tällöin sidoslevyä voidaan pitää paikallaan viikonkin ajan (2). Systemisteroideja ei käytetä ihopsoriaasin hoidossa.

Kalsipotrioli on D-vitamiini-johdos

Kalsipotrioli on synteettinen D₃-vitamiinin analogi, joka hillitsee psoriaasileesiossa keratinosyyttien jakautumista ja edistää niiden erilaistumista. Kalsipotriolia on saatavana voiteena ja emulsiovoiteena sekä

hiuspohjan hoitoon tarkoitettuna liuoksena. Kalsipotriolivalmistetta käytetään hoidettaville ihoalueille kaksi kertaa päivässä. Yhden viikon aikana käytetty kalsipotriolivoiteen määrä ei saa ylittää 100 g. Yli 12-vuotiailla lapsilla viikossa käytetty määrä ei saa ylittää 75 g ja 6–12-vuotiailla lapsilla enimmäismäärä viikkoa kohti on 50 g. Liuoksen enimmäismäärä aikuisille viikossa on 60 ml. Noudatettaessa näitä ohjeita kalsipotrioli ei vaikuta elimistön kalsiumaineenvaihduntaan. Hoitotulos saavutetaan 6–8 viikossa.

Teholtaan kalsipotrioli vastaa III-ryhmän kortikosteroideja (3). Kalsipotrioli ei aiheuta ihon ohenemista tai takyfylassia, mutta paikallista leesiokohtien tai ympäröivän ihon ärsytystä esiintyy 5–25 %:lla potilaista (4). Kalsipotriolia voi yksit- täistapauksissa käyttää varoen kasvojen alueelle mutta käyttöä taivealueilla on syytä välttää. Kalsipotriolia ei käytetä raskaana oleville, imetyaikana eikä alle 6-vuotiaille lapsille riittävän tutkimustiedon puuttuessa näitten ryhmien osalta.

Kalsipotriolihoidon jälkeen psoriaasiläiskään voi jäädä jäljelle punoitus, koska kalsipotrioli vaikuttaa pääasiassa keratinosyyttien proliferaatioon ja erilaistumiseen. Hoitoon voidaan yhdistää kortikosteroidi käyttämällä toista lääkettä aamulla ja toista illalla. Näin päästään läiskien täydellisempään remissioon (4). Kalsipotriolivoide on saanut myyntiluvan Suomessa, mutta valmistetta ei ole tuotu kauppaan.

Tatsaroteeni on A-vitamiinijohdos

Tatsaroteeni on uusin tulokas psoriaasin paikallishoitovalikoimaan. Se on reseptoriselektiivinen, synteettinen retinoidi, joka normalisoi keratinosyyttien proliferaatiota ja erilaistumista (5). Iholle levitetystä tatsaroteenista vain pieni määrä, vähemmän kuin 5 % imeytyy ihon läpi. Kertymistä lipofiilisiin kudoksiin ei juuri tapahdu, toisin kuin systeemisesti käytetyillä retinoideilla (6). Tutkimustiedot perustuvat n. 10 % kehon pinta-alasta käsittävän plakkipsoriaasin hoitokäyttöön.

Käytännössä merkittävin haittavaikutus on hoitoalueen ihoärsytys, joka kuitenkin on yleensä hallittavissa. Tatsaroteenihoitoon soveltuu

potilas, jolla on vartalon ja raajojen alueella enintään 10 % kehon pinta-alasta plakkipsoriaasia. Tatsaroteenia on saatavana 0,05 ja 0,1 % geelinä, joista jälkimmäinen tehoa nopeammin, mutta aiheuttaa myös herkemmin ärsytystä. Siksi aloittaminen miedommalla valmisteella on herkkäihoisille potilaille suositeltavaa. Geeliä sivellään ohuelti iltaisin vain ihottumakohtille tervettä ihoa, taivealueita ja kasvoja varoen. Läiskien ympäristön voi suojata esim. sinkkipastalla. Ärsytysoireisto ilmenee punoituksena, kutinana, ihon poltteluna ja jopa kipuna. Perusvoiderasvauksia kannattaa käyttää riittävästi tatsaroteenihoitoa aikana. Perusvoiteita ei pidä kuitenkaan levittää hoidettavalle ihoalueelle tuntiin geelivoitelun jälkeen, jottei lääkkeen imeytyminen ihoon häiriytyisi tai geeli leviäisi tarpeettomasti läiskää ympäröivään ihoon.

Potilailla, joiden psoriaasi on voimakkaan inflammatorinen, kannattaa aloittaa kahden viikon IV-ryhmän kortikosteroidihoito, minkä jälkeen jatketaan tatsaroteenilla. Hoidon tehon ja siedettävyyden parantamiseksi III-ryhmän kortikosteroidia voidaan käyttää vuoropäivinä tatsaroteenin kanssa tai rinnakkaishoitona kerran vuorokaudessa (7). Yleensä tatsaroteenihoito kestää 12 viikkoa. Tatsaroteenin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiailla ei ole selvitetty. Läkettä ei saa käyttää raskautta suunnittelevilla naisilla, raskaana olevilla eikä imetyaikana. Tatsaroteeni voidaan yhdistää metotreksaatti- ja siklosporiinihoitoon, mutta ei systeemiseen retinoidiin, asitreiniiniin.

Lähes unohdettu ditranoli

Tehokas psoriaasin paikallishoito- lääke on 1900-luvun alusta asti tunnettu ditranoli eli antraliini. Sitä sisältävä emulsiovoide on saanut myyntiluvan viime vuonna, mutta valmistetta ei vielä tuotu kauppaan. Erityisluvulla ditranolilääkkeen saaminen on mahdollista (8). Ex tempore -valmistessa ditranolin voi sekoittaa 0,1–0,5 %:na perusvoiteeseen tai vaseliiniin. Ditranoli on helposti hapettava ja inaktivoituva. Valolta suojaus ja antioksidanttien esim. askorbiinihapon lisäys (1 %) ex tempore -valmisteseen parantaa

sen säilyvyyttä. Ditranoli jarruttaa keratinosyyttien proliferaatiota ja sen vaikutus saattaa välittyä myös ihon immunologisesti aktiivisten solujen kautta (9).

Ditranolin kotikäyttö vaatii kokeneen hoitohenkilökunnan antamaa ”kädestä pitäen” -hoidonohjausta. Ditranolin haitat ovat ihoärsytys ja tahraavuus: se värjää terveen ihon, tekstiilit ja kodin monet pintamateriaalit kuten kylpyhuoneen muovikalusteet ja kaakeleiden välit. Avohoitokäyttöön soveltuu ns. minuuttihoito; voidetta käytetään vain ihottuma-alueille 10–30 minuuttia kerran päivässä, minkä jälkeen se pestään pois. Happaman pesuaineen käyttö vähentää värjäyvyyttä. On varottava aineen joutumista silmiin tai limakalvoille ja sitä tulee välttää taivealueilla. Ditranoli on vailla systeemisiä haittavaikutuksia. Se soveltuu käytettäväksi lapsipotilailla ja raskauden aikana. Toleranssia ei kehity.

Systemihoidot ovat ihotautilääkärin työkaluja

Sisäisiä psoriaasilääkkeitä harkitaan laaja-alaisen ihottuman hoitoon, jos muu hoito ei ole riittävän tehokasta tai jos potilaalla on hoitoväsymystä. Erythroderminen, märkärakkulainen ja niveleireinen psoriaasi vaativat yleensä sisäisiä lääkkeitä. Hoitojen vuorottelulla pyritään vähentämään eri elimiin kohdistuvaa rasitetta ja

pienentämään lääkitysten pitkäaikaisriskejä.

Metotreksaattia on käytetty psoriaasin hoidossa puoli vuosisataa

Metotreksaatti on foolihapon analogi. Se pääsee soluun folaattien kuljetusjärjestelmän avulla ja salpaa solussa DNA-synteesissä tarvittavia entsyymejä. Näin se hidastaa basaalisolujen vilkastunutta jakautumista psoriaasiplakissa. Metotreksaatilla on myös anti-inflammatorinen ja immunosuppressiivinen vaikutus.

Psoriaasin hoidossa metotreksaatti annostellaan kerran viikossa. Tavanomainen annos on 7,5 mg kerta-annoksena tai jaettuna kolmeen osaan, jotka otetaan 12 tunnin välein. Potilaat ovat tyytyväisiä metotreksaattihoitoon, koska vaste saavutetaan nopeasti eivätkä potilaat yleensä havaitse sen käytöstä sivuoireita. Osa potilaista saa metotreksaatista pahoinvointia, jota voidaan vähentää jakamalla annos, ottamalla lääke illalla ennen nukkumaan menoa tai käyttämällä pahoinvointilääkettä.

Pääosa metotreksaatista erittyy virtsaan, joten lieväkin munuaisten toiminnanvajausta on otettava huomioon lääkkeen annostuksessa. Leukopeniaa ja trombosytopeniaa, metotreksaatin toksisia vaikutuksia, lisäävät ne lääkkeet, jotka syrjäyttävät sen plasman valkuaisesta. Tällai-

sia lääkkeitä ovat mm: sulfalääkkeet, erityisesti sulfonamidi-trime-topriimiyhdistelmät, tulehduskivulääkkeet, tetrasykliinit, penisilliinit, fenytoiini, difenyylihydantoini, furosemiidi, kortikosteroidit, barbituraatit sekä probenesidi. Kivulääkkeistä parasetamoli tai dekstropropoksifeeni eivät lisää näitä toksisia vaikutuksia. Luuydinsairaus on hoidon kontraindikaatio. Potilaille, joilla on aktiivi tai hiljattain sairastettu mahalaukun tai pohjukaissuolen haavauma, hoitoa ei tule aloittaa. Foolihappolääkitystä esim. viitenä päivänä viikossa voidaan käyttää ehkäisemään metotreksaatin luuydintoksisuutta ja sen aiheuttamaa pahoinvointia.

Pitkäaikaiskäytön suurimmat riskit ovat maksafibroosi ja -kirroosi. Metotreksaattia ei aloiteta potilaille, jotka ovat hiljattain sairastaneet maksatulehduksen tai joilla on maksan toimintahäiriö. Muilla psoriaatikoilla maksavaurion riski on varsin pieni niin kauan kun metotreksaatin kokonaisannos on alle 1,5 g, mikä vastaa neljän vuoden hoitoa 7,5 mg viikkoannoksella. Suuremmalla annoksella riski lisääntyy, mutta siitä on varsin vaihtelevia arvioita (0–21 %). Riskiä lisäävät potilaan korkea ikä, alkoholinkäyttö, ylipaino ja diabetes. Valitettavasti maksaentsyymien seuranta sen paremmin kuin maksan kaikututkimukseen eivät riitä osoittamaan alkavaa maksavauriota.

Taulukko 1. Sisäisesti käytettävien psoriaasiläkkeiden ominaisuuksien vertailua (12)

	Asitretiini	Metotreksaatti	Siklosporiini
Hinta	Kallis	Halpa	Kallis
Vaikutuksen alku	Hidas	Nopea	Nopea
Sivuoireita	Ihon kuivuus, hiustenlähtö ym.	Pahoinvointi	Ei
Luuydintoksinen	Ei	Osalla	Ei
Maksatoksinen	Osalla	Osalla	Harvoin
Luustovaikutuksia	Harvoin	Ei	Ei
Munuaistoksinen	Ei	Ei	Osalla
Kohottaa verenpainetta	Ei	Ei	Osalla
Vaikutus lipidiarvoihin	Osalla	Ei	Harvoin
Sikiöhaitta	Teratogeeninen	Teratogeeninen	Ei?
Pääasiallisin vaikutus kohdistuu	solujen kypsymiseen	solujen jakautumiseen	immunologisiin mekanismeihin

Seurantakeinoksi on suositeltu maksabiopsiaa (1,5 gramman kokonaisannosvälein), näin ei kuitenkaan säännönmukaisesti menetellä. Biopsian tilalla ja seurannassa käytetään tyyppi III prokollageenin aminoterminaalisen propeptidin mittausta seerumista (10).

Metotreksaatin aiheuttamia keuhkovaurioita ja lisääntyneitä infektioaipeumusta on kuvattu etenkin nivelreumaa sairastavilla, mutta psoriaatikoilla nämä ovat harvinaisia (11). Hoitoa ei aloiteta, mikäli potilaalla on aktiivi infektiosairaus. Potilaan pitää olla hoidon suhteen luotettava, eikä hänellä saa olla alkoholi-ongelmaa. Absoluuttisia vasta-aiheita metotreksaatin käytölle ovat raskaus ja imetys, ja raskautta suositellaan vältettäväksi 12 viikkoa lääkkeen käytön lopettamisesta. Miesten on syytä välttää konseptiota vielä 3 kuukautta hoidon päättymisen

jälkeen lääkkeen haitallisen siittiövaikutuksen vuoksi. Hoidon aloitukseen ja seurantaan liittyvät kontrollit on esitetty taulukossa 2.

Asitretiini hilseilyttää psoriaasi-ihottuman näännyksiin

Asitretiiniin on retinoidi, synteettinen A-vitamiinijohdos, joka vaikuttaa pääasiassa solujen erilaistumiseen. Asitretiini on voimakkaasti teratogeeninen ja fertiili-ikäinen nainen voi käyttää sitä vain, jos ehkäisystä huolehditaan luotettavasti hoidon ajan sekä vielä kaksi vuotta hoidon päätyttyä. Pitkä varoaika on tarpeen, koska osalla asitretiinihoitoa saaneista potilaista lääke metaboloituu etretinaatiksi, jonka eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 120 päivää. Imetysaikana asitretiiniä ei luonnollisesti käytetä, ja verenluovutus on kiellettyä lääkityksen

ajan ja vuoden sen päättymisestä. Asitretiinillä ei ole todettu olevan haitallista vaikutusta siittiöihin.

Asitretiiniä käytetään laaja-alaisen, erythrodermisen ja lokaalisen sekä generalisoituneen pustulaarisen psoriaasin hoidossa. Jos potilaalla on vakava maksan tai munuaisten toiminnanvaja, asitretiinin käyttö on kontraindisoitu. Lääkkeen aloitukseen ja seurantaan liittyvät tutkimukset on listattu taulukkoon 2.

Asitretiinihoidon alussa ihottuma-alueet hilseilevät ja vaikuttavat entistä tulehtuneemmilta. Myös terveitten kämmen- ja jalkapohjien iho voi hilseillä laajoina levyinä. Terveille ihoalueille voi ilmaantua psoriaasityypisiä punoittavia ja hilseileviä läiskiä. Tämä vaihe menee ohi 6–8 viikon kuluttua. Hilseilyvaihetta seuraa ihottumaläiskien vaaleneminen ja oheneminen parhaimmillaan oireettomuuteen asti. Retinoidiläiki-

Taulukko 2. Sisäisen psoriaasilääkityksen seuranta

	Asitretiini	Metotreksaatti	Siklosporiini
<i>Tutkimukset ennen hoidon aloitusta</i>	fP-Kol fP-Trigly P-ALAT fP-Krea suositeltava	B-Hb fB-Leuk B-Trom fP-Krea U-Prot P-ALAT S-PIIINP (prokollag. III aminoterminaalinen propeptidi) suositeltava	B-Hb fB-Leuk B-Trom fP-Krea (vähint. x 2) P-ALAT Verenpainemittaus
<i>Seurantatutkimukset</i>	fP-Kol fP-Trigly P-ALAT	Samat kuin yllä	Samat kuin yllä
<i>Seurantatutkimusten ajoitus</i>	2 viikon välein 2 kk, sitten 2–3 kk välein	Muut paitsi S-PIIINP 2 viikon välein 2 kk, sitten 2–3 kk välein S-PIIINP 1/2–1 v välein	2 viikon välein 2 kk, sitten 2–3 kk välein
<i>Huom.</i>	Diabeetikkojen verensokerikontrollit tiheämmin hoidon alussa. 2–3 v yhtäjaksoisen käytön jälkeen (kertynyt kokonaisannos n. 25 g) röntgenkontrolli suositeltava luutumispoikkeamien selvittämiseksi.	Jos potilaalle ilmaantuu yskää, hengenahdistusta tai kuumeilua, ota thorax-rtg interstiellin keuhkoreaktion poissulkemiseksi. Muista interaktiot.	Tarvittaessa P-K, S-Mg Lääkeinteraktioita on paljon. Muiden munuaistoksisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä pitää välttää.

tyksen jälkivaikutus on pitkä, oireettomuus voi kestää kuukausia lääkkeen lopettamisen jälkeen. Limakalvojen kuivumisoireita, lisääntyntä hiustenlähtöä ja kynsivallien tulehdusta voi esiintyä potilasta haittaavalla tavalla. Lievään A-vitamiinimyrkytykseen viittaavia oireita kuten päänsärkyä ja lihasarkuutta esiintyy harvoin ja nämä oireet ovat yleensä ohimeneviä.

Pitkäaikaiskäyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat hepatotoksisuus, seerumin triglyseridi- ja kolesterolipitoisuuden suureneminen sekä luustomuutokset. Hoitojaksojen kesto määräytyy osittain siitä, ilmeneekö tämännäyttypisiä sivuvaikutuksia. Mikäli maksaentsyymiarvot suurenevät vain vähän ja tasapainottuvat seurannassa hieman kohonneelle tasolle, ei tämä edellytä hoidon lopettamista. Seerumin rasva-arvojen kohoaminen korjaantuu hoidon lopettamisen myötä. Vuosia kestäneeseen retinoidilääkitykseen voi liittyä luunmuodostuksen häiriöitä, kuten selkänikamien osteofyyttimuodostusta sekä ektooppista kalkkeutumista anteriorisessa spinaaliligamentissa tai pitkien jänteiden insertiokohdissa (DISH-syndrooma = *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*) (13).

Immuunijarru siklosporiini

Autoimmuunireaktiota jotakin epidermisen antigeneita kohtaan ajatellaan yhdeksi vaiheeksi psoriaasin syntymekanismissa. Siklosporiini on immunosuppressiivinen ja anti-inflammatorinen. Psoriaasi hoituu siklosporiinilla tehokkaasti ja nopeasti, mutta lääke varataan vaikean psoriaasin hoitoon niissä tapauksissa, joissa muu hoito on tehoton tai sopimaton. Siklosporiinia ei pidä aloittaa potilaille, joilla on hoitamattomia infektioita, immuunipuutos tai anamneesissa maligniteetti. Runsaasti UV-valohoitoja saaneilla potilailla siklosporiinihoidon aloittaminen vaatii erityistä harkintaa, jottei tarpeettomasti lisätä potilaan valosyöpäriskiä. Hoidon aloitukseen ja seurantaan liittyvät tutkimukset ilmenevät taulukosta 2. Hoitoa ei pidä aloittaa potilaalle, jolla on epänormaali munuaisten toiminta tai hoitamaton verenpainetauti.

Siklosporiiniannostus psoriaasin

Taulukko 3. Minkä hoitomuodon valitsen? (16)

Psoriaasityyppi	Läiskien laatu	Hoito
Muutamia läiskiä	<i>Ohuet</i>	<i>Ditranoli</i> <i>Kalsipotrioli</i> <i>Kortikosteroidi</i> <i>Tatsaroteeni</i> <i>Terva</i>
	<i>Paksut</i>	<i>Ditranoli</i> <i>Kalsipotrioli</i> <i>IV ryhmän kortikosteroidi</i> <i>Tatsaroteeni</i>
Useita läiskiä	<i>Ohuet</i>	<i>Ditranoli</i> <i>Kalsipotrioli</i> <i>Tatsaroteeni</i> <i>Terva</i>
	<i>Ohuet, lisääntymässä</i>	<i>UVB, SUP</i>
	<i>Paksut</i>	<i>Ditranoli (+ UVB)</i> <i>Kalsipotrioli (+UVB)</i> <i>Tatsaroteeni (+UVB)</i>
Runsaasti läiskiä (> 15)	<i>Ohuet, pienet</i>	<i>UVB,SUP</i>
	<i>Paksut, laajat</i>	<i>PUVA</i>
Laaja-alainen, erythroderminen tai pustulaarinen ihottuma		<i>Asitreitiini</i> <i>Asitreitiini + UV-valohoito</i> <i>Metotreksaatti</i> <i>Siklosporiini</i>

hoidossa on 2–5 mg/kg vuorokaudessa. Kolmen kuukauden aikana saavutetaan yleensä hyvä hoitovaikeus, jonka jälkeen pienempikin annos riittää ylläpitämään hoitotuloksen, mutta pitkäaikashaittojen minimoimiseksi on perusteltua suositella kohtalaisen lyhyitä hoitokursseja. Hoidon lopettaminen asteittain voi pidentää oireetonta ajanjaksoa (14).

Pitkäaikaishoitoon liittyy nefropatiariski. Hoidon aikana ei pitäisi käyttää muita munuaistoksisia lääkkeitä. Mikäli lääkityksen aloitusvaiheessa fP-Krea suurenee lähtöarvosta yli 30 %, vähennetään vuorokausiannosta 0,5–1 mg/kg muutaman viikon välein, kunnes kreatiniini palaa hyväksyttävään vaihteluväliin. Mikäli verenpainearvot nousevat yli 160/95, siirrytään vähäsuolaiseen ruokavalioon ja tarvittaessa aloitetaan verenpainelääkitys siklosporiinihoidon yhteyteen sopivalla verenpainelääkkeellä.

Mitä on UV-valohoito ja mihin hoitoon sen voi yhdistää?

Helioterapia eli oleskelu etelän auroringossa on hoitomuoto, jota psoriaatikot arvostavat ja moni muu kaidehtii, mutta 3–4 viikon poissaolo aiheuttaa työikäisille ja perheellisille monia käytännön järjestelyongelmia. Sairaanhoidolaitoksien UV-laitteilla toteutettu hoito onkin tavallisin valohoitoimuoto. UV-hoitolaitteet luokitellaan UVA- ja UVB-tyyppisiin. Ultravioletisäteiden psoriaasia parantava teho rajoittuu erytematogeeniselle UVB-kaistalle, ja hoito (UVB ja SUP) vaikuttaa anti-inflammatorisesti ja immunosuppressiivisesti. Fotokemoterapiassa eli PUVA-hoidossa iho herkistetään sisäisesti tai ulkoisesti psoraleniä lääkkeellä ja altistetaan UVA-säteille (psoraleni + UVA). Soluvaikutukseltaan PUVA-hoito on sytostaattihoido: psoralenimolekyylit sitoutuu UVA-säteilyn aktiivisena tuman

DNA:han estäen solun jakautumista. UV-valohoitoja saavat psoriaasipotilaat kuuluvat erikoislääkärin valvontaan.

Yleisesti ottaen kaikki psoriaasin paikallishoidot soveltuvat käytettäväksi UV-valohoidojen rinnalla, kunhan otetaan huomioon, että terva- ja valmisteet herkistävät ihoa ultra-violetti- säteille, että valotus kalsipotriolilla tai ditranolilla juuri voidellulle iholle vie tehoa näistä lääkkeistä ja että salisyylihapo on UV-suoja-aine (15). Yhdistämällä UV-valohoitoon paikallishoito voidaan kokonais-UV-annosta pienentää tai hoitotulosta tehostaa, mutta on hyvä muistaa, että potilaat ajoittain kyllästyvät ja väsyvät paikallishoitoihin ja arvostavat helppoa hoitajaksoa pelkällä UV-valohoidolla. Sisäisistä psoriaasilääkkeistä asitretiini sopii erinomaisesti yhdistettäväksi UV-valohoitoihin, koska se normalisoi solujen uudistumista ja toimii siten jarruna ihosyöpäriskille. Metotreksaatin tai siklosporiinin yhdistäminen UV-valohoitoihin on sopimaton lisääntyneen karsinogeenisvaaran vuoksi.

Tulevaisuudennäkymiä

Psoriaasin patogeneesin yhä tarkempi tunteminen mahdollistaa hoitojen kehittämisen ja kohdentamisen täsmällisemmin patogeneesin eri vaiheisiin. Aktiivisen tutkimuksen kohteina ovat genetiikka, immunologia, solujen väliset signaalit sekä transkriptiotekijät.

Psoriaasin paikallishoitoon kehitetään uusia D₃-vitamiinin analogeja (takalsitoli ja 22-oksakalsitrioli eli maksakalsitoli). Retinoideista on tutkittu systeemistä beksaroteenia keskivaikean ja vaikean psoriaasin hoidossa. Liarotsoli taas on imidatsolijohdos, joka inhiboi sytokromi P450 -riippuvaista retinoidihapon metaboliaa ja lisää näin veren retinoidihappokonsentraatiota. Immunoterapian alueella tutkittavana on mm. immunosuppressiivinen interleukiini-10 ja ihmisen monoklonaalinen anti-IL8 vasta-aine. Lisäksi pyritään kehittämään hoitoyhdistelmiä nykyisin käytössä oleviin psoriaasin systeemihoidoihin, esim. rapamysiini (sirolimus) yhdistettynä pieniannokseen siklosporiinihoitoon. Geneettisten tutkimusten tarjoama tieto voi

tulevaisuudessa tehdä mahdolliseksi jopa psoriaasin geeniterapian.

Kiitämme professori Christer Jansénia arvokkaista kommentteista.

Kirjallisuutta

- Chiaretti A, Schembri Wismayer D, Tortolo I, Piastra M, Polidori G. Salicylate intoxication using a skin ointment. *Acta Paediatr* 1997; 86: 330-331.
- van der Vleuten CJM, van Vlijmen-Willems IMJJ, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM. Clobetasol-17-propionate lotion under hydrocolloid dressing (Duoderm ET) once weekly versus unoccluded clobetasol-17-propionate ointment twice daily in psoriasis: an immunohistochemical study on remission and relapse. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 390-395.
- Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CEM. Systemic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *Br Med J* 2000; 320: 963-967.
- Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Möller S, Ruzicka T, van de Kerkhof PCM. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998; 139: 649-654.
- Johnson A, Chandraratna RAS. Novel retinoids with receptor selectivity and functional selectivity. *Br J Dermatol* 1999; 140 (Suppl. 54): 12-17.
- Marks R. The role of tazarotene in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140 (Suppl. 54): 24-28.
- Gollnick H, Menter A. Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140 (Suppl. 54): 18-23.
- Volden G, Bjornberg A, Tegner E, Pedersen NB, Pla Arlés U-B et al. Short contact treatment at home with Micanol. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1992; Suppl.172: 20-22.
- Shroot B. Mode of action of dithranol, pharmacokinetics, dynamics. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1992; Suppl. 172: 10-12.
- Broffia MJ, Smith A, Chalmers RJG, Mitchell DM, Rowan B, Warnes TW, Shomaf M, Haboubi NY. Serum type III procollagen aminopeptide for assessing liver damage in methotrexate-treated psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1996; 135: 538-544.
- Zachariae H. Methotrexate side-effects. *Br J Dermatol* 1990; Suppl. 36: 127-133.
- Koulu L, Jansén C. Vaikean ihopsoriaasin lääkehoito. *Suomen Lääkärilehti* 1993; 12: 1110-1115.
- Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3 Pt 2): 7-12.
- Ho VC, Griffiths CEM, Albrecht G, Vanaclocha F, Leon-Dorates G, Atakan N, Reitamo S, Johannesson A, Mörk NJ, Clarke P, Pfister P, Paul C for the PISCES study group. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *Br J Dermatol* 1999; 141: 283-291.
- Jansén C. Valohoidot. Kirjassa *Ihotaudit* (toim: Havu, Hannuksela, Jansén, Karvonen, Reunala) Kustannus Oy Duodecim 1998; 379-389.
- Lauharanta J. Psoriaasin hoito. *Duodecim* 1993; 109: 441-447.



Pekka Jarho
FAT

Tomi Järvinen
DOSENTTI

Farmaseuttisen kemian laitos
Kuopion yliopisto

Syklodekstriinit – perustutkimuksesta lääkkeisiin

Syklodekstriinit on uusi farmaseuttinen apuaineryhmä, joka on kehitetty parantamaan huonosti veteen liukenevien lääkeaineiden farmaseuttisia ja biofarmaseuttisia ominaisuuksia.

Syklodekstriinejä sisältäviä lääkevalmisteita on markkinoilla mm. Japanissa, Yhdysvalloissa ja useissa Euroopan maissa. Suomessa on tällä hetkellä markkinoilla ainakin neljä syklodekstriiniä sisältävää lääkevalmistetta. Syklodekstriinien käyttö lääkkeissä ei kuitenkaan ole yleistynyt niin nopeasti kuin tutkijat vielä muutama vuosi sitten arvioivat. Tällä hetkellä kuitenkin uskotaan vahvasti, että syklodekstriinitekniologia on siirtymässä perustutkimuksesta teollisiin sovellutuksiin. Taulukossa 1 on esitetty yleisimmät syyt syklodekstriinien käyttöön lääkevalmistissa.

Syklodekstriinit ovat rengas-sokereita

Syklodekstriinit ovat glukoosiyksiköistä muodostuneita rengasrakenteisia sokerimolekyyliä, jotka jaetaan luonnon syklodekstriineihin ja näistä valmistettuihin puolisynteettiin johdoksiin (1). Luonnon syklodekstriinit ovat bakteerien tärkkelyksestä muodostamia syklistä hajomustuotteita, joita tuotetaan nykyään entsyymaattisesti. Glukoosiyksiköiden määrän perusteella syklodekstriinit jaetaan α -, β - ja γ -syklodekstriineihin, jotka ovat muodostuneet kuudesta, seitsemästä tai kahdeksasta glukoosiyksiköstä. Lääkkeissä yleisimmin käytetty syklo-

dekstriini on luonnon β -syklodekstriini, jonka ongelmana on kuitenkin sen parenteraaliseen annosteluun liittyvä munuaistoksisuus. Oraalisessa annostelussa luonnon β -syklodekstriinillä ei ole toksisia vaikutuksia, koska syklodekstriinit eivät imeydy ruuansulatuskanavasta. Tutkituimpia syklodekstriinijohdoksia ovat hydroksipropyli- ja sulfobutyylietterijohdokset, jotka on kehitetty lähinnä parenteraalista antotapaa varten. Kyseisten syklodekstriinijohdosten vesiliukoisuus on huomattavasti suurempi kuin luonnon β -syklodekstriinin eikä niillä ole luonnon β -syklodekstriinin liittyvää munuaistoksisuutta (2).

Taulukko 1. Yleisimmät syyt syklodekstriinien käyttöön lääkkeissä ja syklodekstriinien käytön etuja

Lääkeaineen huono vesiliukoisuus	Lääkeaineesta ei voi valmistaa liuosformulaatiota (injektionesteet, infuusionesteet, silmätipat). Lääkeaineen kompleksointi syklodekstriiniin lisää lääkeaineen pitoisuutta vesiliuoksessa, mikä mahdollistaa liuosmuotojen kehittämisen.
Lääkeaineen huono liukenemisnopeus	Lääkeaine ei imeydy ruuansulatuskanavasta tai sen vaikutus alkaa liian hitaasti, koska lääkeaineen liukenemisnopeus on liian pieni. Lääkeaineen kompleksointi syklodekstriiniin lisää lääkeaineen liukenemisnopeutta, mikä nopeuttaa lääkeaineen vaikutuksen alkamista ja saattaa lisätä biologista hyötyosuutta.
Lääkeaineen huono kemiallinen säilyvyys	Lääkeaineella on huono säilyvyys kiinteässä tai liuosmuotoisessa lääkkeessä. Lääkeaineen kompleksointi syklodekstriiniin lisää yleensä lääkeaineen kemiallista säilyvyyttä (kompleksointi estää esim. vesimolekyylin reagoinnin lääkeainemolekyylin kanssa).
Lääkeaineen paikallinen ärsytys	Lääkeaineen aiheuttama paikallinen ärsytys estää lääkkeen käytön tai vähentää potilaan hoitomyöntyvyyttä. Lääkeaineen kompleksointi syklodekstriiniin vähentää lääkeaineen aiheuttamaa paikallista ärsytystä, koska lääkeaine on ennen imeytymistään suureksi osaksi syklodekstriinimolekyylin sisällä.
Lääkeaineella on paha maku/haju	Lääkeaineen paha maku/haju vähentää potilaan hoitomyöntyvyyttä. Lääkeaineen kompleksointi syklodekstriiniin vähentää lääkkeen pahaa makua/hajua.

Taulukko 2. Esimerkkejä markkinoilla olevista syklodekstriinejä sisältävistä lääkevalmisteista

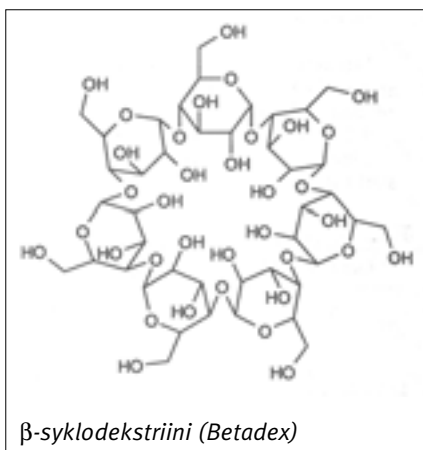
Kauppanimi	Lääkeaine	Syklodekstriini	Lääkemuoto	Valmistaja
Technescan*	Furomiini, trifosmiini	γ -CD	Injektiokuiva-aine	Mallinckrodt
Prostarnom	PGE ₂	β -CD	Resoribletti	Ono, Japani
Prostavašin 500	PGE ₁	α -CD	Infuusioneste	Ono, Japani
Brexin (Brexidol*)	Pioksikaami	β -CD	Tabletti	Chiesi, Italia (Nycomed, Norja)
Nitropen	Glyseryylinitraatti	β -CD	Resoribletti	Nippon Kayaku, Japani
Meiact	ME1207 (kefalosporiini)	β -CD	Tabletti	Meiji Seika, Japani
Suramyl	Tiaprofeeni	β -CD	Tabletti	Roussel-Maestrelli, Italia
Dexocort	Hydrokortisoni	HP- β -CD	Suuvesi	Islandic Pharmaceuticals
Sporanox*	Itrakonatsoli	HP- β -CD	Liuos	Janssen, Belgia/USA
Clorocil	Kloramfenikoli	ME- β -CD	Silmätippaliuos	Oftalder, Portugali
Rigidur	Alprostadiili	α -CD	Injektioneste	Ferring, Tanska
Nicorette*	Nikotiini	β -CD	Resoribletti	Pharmacia&Upjohn, Ruotsi

* =markkinoilla myös Suomessa
 γ -CD =luonnon γ -syklodekstriini
 α -CD =luonnon α -syklodekstriini
 β -CD =luonnon β -syklodekstriini
HP- β -CD =hydroksipropyli- β -syklodekstriini
ME- β -CD =metyloitu β -syklodekstriini

Syklodekstriinit lääkkeissä

Taulukossa 2 luetellaan tällä hetkellä kaupan olevia syklodekstriinejä sisältäviä lääkevalmisteita. Luonnon syklodekstriinien lisääntyneen käytön myötä myös niiden hinta on viime vuosina laskenut. Esimerkiksi luonnon β -syklodekstriinin kilohinta on nykyään alle 5 dollaria.

Syklodekstriinijohdoksilla toisin kuin luonnon α - ja β -syklodekstriinillä ei ole monografioita farmakopeissa. Hydroksipropyli- β -syklo-



dekstriiniä sisältävää valmistetta (Sporanox) on kuitenkin myynnissä Euroopassa ja USA:ssa. Lisäksi National Cancer Institute (USA) tekee faasi III:n tutkimuksia rintasyövän hoitoon kehitetyllä uudella lääkeaineella (flavopiridoli), jonka iv-formulaatio sisältää hydroksipropyli- γ -syklodekstriiniä (3). Sulfobutyyli- β -syklodekstriiniä sisältäviä lääkevalmisteita ei ole vielä markkinoilla. USA:ssa kyseistä syklodekstriiniä markkinoivan yrityksen kotisivulla (www.cydexinc.com/main-2.html) kerrotaan useiden sulfobutyyli- β -syklodekstriiniä sisältävien lääkeainevalmisteiden olevan USA:ssa faasi II:n ja faasi III:n tutkimuksissa ja yhden hakemuksen jo USA:n lääkeviranomaisten (FDA) arvioitavana.

Miksei käyttö ole vielä yleistynyt?

Eräs syy tähän on hydroksipropyli- ja sulfobutyyli- β -syklodekstriinin kemiallinen rakenne. Kyseiset syklodekstriinijohdokset eivät ni-

mittäin koostu vain yhdestä molekyylistä, vaan ne ovat satojen, jopa tuhansien eri isomeerien seoksia (4). Tämä puolestaan vaikeuttaa myyntilupahakemuksien viranomaiskäsitelyä, koska lääkeaineen ja syklodekstriinimolekyylien muodostamien kompleksien tarkkaa rakennetta ei pystytä määrittämään. Toinen ongelma on näiden syklodekstriinijohdosten (patentit yhä voimassa) korkea hinta. Molemmat syklodekstriinijohdokset ovat läpikäyneet laajat eläimillä ja ihmisillä tehdyt toksisuustutkimukset, joissa iv. antoon liittyvää toksisuutta ei ole havaittu. Yleisesti uskotaankin, että FDA:n hyväksyntä ensimmäiselle syklodekstriinijohdosta sisältävälle iv-valmisteelle avaa ovet syklodekstriinijohdosten kaupalliselle hyödyntämiselle.

Syklodekstriiniformulaation patentoitavuus

Lääketeollisuuden kannalta oleellista on syklodekstriinejä sisältävien

uusien valmisteiden patentoitavuus. Yleissääntö on, että syklodekstriinien käyttöön pohjautuva uusi formulaatio voidaan patentoida, jos syklodekstriini-lääkeainekompleksilla voidaan selvästi parantaa lääkeaineen fysikokemiallisia ja farmaseuttisia ominaisuuksia. Mikäli uudessa formulaatiossa käytetään esim. hydroksipropyli- tai sulfobutyylietteri- β -syklodekstriiniä, on uuden formulaation kehittäjäyhtiön kuitenkin neuvoteltava syklodekstriinin käyttöoikeuksista kyseisten syklodekstriinijohdoksen patenttioikeuksien omistajan kanssa. Luonnon syklodekstriinien etuna syklodekstriinijohdoksia verrattuna on se, ettei niitä luonnonyhdisteinä voi patentoida. Lääkeaineen ja luonnon syklodekstriinin muodostama kompleksi voidaan kuitenkin patentoida, jos sillä on saavutettu yleiset patenttiin vaadittavat ominaisuudet.

Syklodekstriinien lääkekäytön tulevaisuudennäkymät

Syklodekstriinitutkimus on näihin päiviin asti keskittynyt lähinnä pieniin lääkeainemolekyyleihin sekä tavallisimpiin lääkkeen antoreitteihin. Viimeaikaiset tutkimukset ovat toisaalta osoittaneet, että syklodekstriiniteknologiaa voidaan soveltaa myös molekyylikooltaan suuriin lääkeainemolekyyleihin ja uusiin lääkkeen antoreitteihin. Syklodekstriinien on mm. havaittu parantavan proteiinien ja peptidien vesiliukoisuutta sekä kemiallista ja entsyymaattista säilyvyyttä, mikä lisää näiden lääkeaineiden käyttökelpoisuutta (5). Viime aikoina syklodekstriiniteknologiaa on sovellettu myös nenän kautta, kielen alle ja keuhkojen kautta tapahtuvaan lääkkeen antoon. Nenän kautta tapahtuvassa annostuksessa on mm. hormonien ja peptidien imeytymistä parannettu ns. metyloitujen syklodekstriinien avulla, jotka ovat patenttivapaita luonnon β -syklodekstriinistä valmistettuja puolisynteettisiä johdoksia. Myös kielen alle annettavissa lääkevalmisteissa on saatu hyviä tuloksia syklodekstriinien avulla. Kyseisissä valmisteissa syklodekstriinikompleksoinnin tarkoituksena on yleensä lisätä lääkeaineen liukenemisnopeutta, ja niissä voidaan käyttää luonnon β -syklodekstriiniä, joka soveltuu hyvin

oraaliseen annostukseen. Tilanne on kuitenkin toinen keuhkojen kautta tapahtuvassa lääkinnässä, jossa on havaittu, että syklodekstriinit imeytyvät nopeasti systeemiseen verenkiertoon (6). Syklodekstriinien käyttö inhalaatioissa on ollut hyvin vähäistä näihin päiviin asti, mutta viime aikoina kiinnostus on tälläkin alueella selvästi lisääntynyt.

Eräs käytännön ongelma, johon syklodekstriinien käytön yhteydessä usein törmätään, on syklodekstriinien vaikutus tablettiformulaation massaun. Tästä syystä suun kautta annettavissa valmisteissa syklodekstriinejä käytetäänkin yleensä parantamaan vain sellaisten lääkeaineiden farmaseuttisia ominaisuuksia, joiden terapeuttinen annos on vain muutamia kymmeniä milligrammoja. Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että syklodekstriinikompleksointia voidaan huomattavasti parantaa vesiliukoisten polymeerien (7), lääkeaineen tiettyjen suolojen (8) sekä ympäristön sopivan pH:n avulla, mikä lisää syklodekstriiniteknologian käyttömahdollisuuksia merkittävästi tulevaisuudessa.

Pohjoismainen syklodekstriiniteknologiaverkosto

Kuopion yliopisto koordinoi vuonna 2000 aloitettua pohjoismaista syklodekstriiniteknologiaverkosto-projektia, jonka tavoitteena on siirtää syklodekstriiniosaamista yliopistoista pohjoismaisiin lääkeyhtiöksiin. Tällä hetkellä projektissa on mukana Kuopion yliopiston lisäksi Oslon ja Islannin yliopistot sekä lääkeyhtiöitä Suomesta, Ruotsista ja Islannista. Projekti järjestää 18. joulukuuta Helsingissä kansainvälisen syklodekstriinien käyttöä lääkevalmisteissa käsittelevän seminaaripäivän, josta lisätietoja antaa Pekka Jarho Kuopion yliopistosta (pekka.jarho@uku.fi).

Kirjallisuutta

1. Järvinen T. Syklodekstriinit lääkevalmisteiden kehittämisessä. *Kemia-Kemi* 1996; 23: 206 - 209.
2. Irie T, Uekama K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins III. Toxicological issues and safety evaluation. *J. Pharm. Sci.* 1997; 86: 147- 162.
3. Zhang M-Q, Rees D. A review of recent applications of cyclodextrins for drug discovery. *Exp. Opin. Ther. Patents* 1999; 9: 1697 - 1717.
4. Thompson D. Cyclodextrins - enabling excipients: their present and future use in pharmaceuticals. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 1997; 14: 1 - 104.
5. Irie T, Uekama K. Cyclodextrins in peptide and protein delivery. *Adv. Drug Del. Rev.* 1999; 36: 101 - 123.
6. Rajewski R, Stella V. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. In vivo drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 1996; 85: 1142 - 1169.
7. Savolainen J, Järvinen K, Taipale H, Jarho P, Loftsson T, Järvinen T. Co-administration of a water-soluble polymer increases the usefulness of cyclodextrins in solid oral dosage forms. *Pharm. Res.* 1998;15: 1696 - 1701.
8. Redenti E, Sente L, Szejtli J. Drug/cyclodextrin/acid multicomponent systems. Properties and pharmaceutical application. *J. Pharm. Sci.* 2000; 89: 1 - 8.

Jälkiehkäisyvalmisteet

Jälkiehkäisyllä tarkoitetaan sellaista hoitoa, jossa kiireellisesti käytettävän lääkkeen tarkoituksena on estää naisen raskaaksi tuleminen suojaamattoman yhdynnän jälkeen tai raskaudenehkäisyn epäonnistuksessa. Jälkiehkäisyvalmisteilla pystytään estämään huomattava määrä raskaudenkeskeytyksiä ja ei-toivottuja synnytykseen johtavia raskauksia.

Jälkiehkäisyvalmisteiden tarkkaa vaikutusmekanismia ei tiedetä, kuten niiden vaikutusta itse hedelmöitymiseen, mutta ne saattavat estää ovulaatiota ja munasolun kiinnittymistä ja muuttavat luteaalivaiheen progesteronieritystä. Ne eivät tehoa enää munasolun kiinnittymisen jälkeen. On jonkun verran näyttöä siitä, että niiden teho on parempi ennen ovulaatiota kuin sen jälkeen. Aluksi jälkiehkäisyyn käytettiin suuriannoksista estrogeenia, sitten etinyyliestradiolin ja dl-norgestreelin yhdistelmää, ja nyt on mahdollista käyttää myös pelkkää levonorgestreelia.

Valmisteet

Suomessa on ollut kaupan vuodesta 1986 lähtien 50 µg etinyyliestradiolia ja 250 µg levonorgestreelia sisältävä Neo-Primovlar (Schering) reseptilääkkeenä jälkiehkäisyyn 4 tabletin pakkauksessa. Kaksi ensimmäistä tablettia otetaan mahdollisimman pian yhdynnän jälkeen, viimeistään 72 tunnin kuluttua yhdynnästä, ja jäljellä olevat kaksi tablettia, kun 12 tuntia on kulunut kahden ensimmäisen tabletin ottamisesta.

Kesäkuussa tuli reseptilääkkeenä kauppaan pelkästään levonorgestreelia 750 µg sisältävä Norlevo-valmiste (Laboratoire HRA Pharma) jälkiehkäisyyn 2 tabletin pakkauksessa. Ensimmäinen tabletti on otettava niin pian kuin mahdollista yhdynnän jälkeen, mieluummin 12 tunnin kuluessa ja enintään 72 tunnin kuluessa yhdynnästä. Toinen tabletti tulee ottaa aikaisintaan 12 tunnin ja viimeistään 24 tunnin ku-

luttua ensimmäisen tabletin ottamisesta.

Norlevo on ollut itsehoitolääkkeenä Ranskassa toukokuusta 1999 alkaen ja elokuusta alkaen myös Norjassa. Neo-Primovlar on valmistajan linjan mukaisesti reseptilääke.

Teho

Levonorgestreelin käytöstä jälkiehkäisyssä on julkaistu kolme kontrolloimatonta tutkimusta 1980-luvulla. Kahdessa WHO:n sponsorimassa tutkimuksessa 1990-luvulla, joihin satunnaistettiin 880 ja 1 998 naista (laajemmassa kaksois-sokkotutkimuksessa mukana mm. Ruotsi, Englanti ja USA), verrattiin etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin yhdistelmää ja pelkkää levonorgestreelia. Näissä tutkimuksissa ensisijainen päätapahtuma oli suunnittelematon raskaus. Toissijaisina muuttujina tarkasteltiin haittavaikutuksia ja kuukautisvuodoissa tapahtuvia muutoksia. Levonorgestreeli oli vähintään yhtä tehokas kuin etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin yhdistelmähoito. Levonorgestreelihoidot epäonnistuivat 2,9 ja 1,1 %:lla ja hormonyhdistelmähoidot vastaavasti 3,5 ja 3,2 %:lla (ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä). Kun WHO:n monikeskustutkimuksessa arvioitiin estyneiden raskauksien määrä jakamalla havaitut raskaudet odotettavissa olleiden raskauksien lukumäärällä (myös syklin päivä otettiin huomioon), osoittautui, että raskaus estyi yhdistelmähoidolla 58 %:lla ja levonorgestreelilla 85 %:lla tapauksista. Teho laskee ottoajankohdan viivästyessä.

Turvallisuus

WHO:n tutkimuksissa pahoinvointia ja oksentelua esiintyi merkitsevästi vähemmän käytettäessä pelkkää levonorgestreelia kuin etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin yhdistelmää, mistä on etua välittömästi ja mahdollisesti hoidon kliinisen tehon kannalta. Yhdistelmävalmiste aiheutti pahoinvointia 50,5 %:lla ja oksentelua 18,8 %:lla naisista, levonorgestreeli vastaavasti vain 23,1 ja 5,6 %:lla. Hoitoa välittömästi seuraavassa kuukautiskierrossa ei havaittu merkittäviä poikkeamia kummallakaan hoitotavalla.

Progestiinit hidastavat munasolun kulkua munanjohtimissa, joten niiden käyttöä ei suositella naisille, joilla on ollut ektooppinen raskaus tai salpingiittia. Norlevoa ei suositella myöskään vaikeassa maksan vajaatoiminnassa eikä Crohnin taudissa. Neo-Primovlarin valmisteyhteenvedossa mainitaan vasta-aiheiksi valtimoiden ja laskimoiden tromboemboliset sairaudet, maksakasvaimet sekä rinta- ja kohtusyöpä, joskin 4 tabletin sisältämään etinyyliestradioliin liittyvä riski on enemmän teoreettinen.

Jälkiehkäisyvalmisteita ei pidä määrätä, jos naisen epäillään olevan raskaana, vaikkakaan teratogeenisuutta ei ole osoitettu.

Norlevo ja Neo-Primovlar eivät aiheuta aborttia, toisin kuin anti-progestiini mifepristonia sisältävä valmiste Mifegyne, joka keskeyttää raskauden hedelmöittyneen munasolun kiinnittymisen jälkeen.

Brintsoliamidi

Azopt 10 mg/ml silmätipat, suspensio

Alcon Laboratories Ltd., Yhdistynyt kuningaskunta

Brintsoliamidi on hiilihappoanhydraasi-II:n estäjä. Hyväksytty käyttöaihe on kohonneen silmänsisäisen paineen alentaminen okulaarihypertensiossa ja avokulmaglaukoomassa joko yksinään, elleivät beetasalpaajat tehoa tai niitä ei voida käyttää, tai yhdessä beetasalpaajan kanssa. Annos on yksi tippa silmään tavallisesti kaksi kertaa vuorokaudessa.

Farmakologia

Brintsoliamidi ja sen pääasiallinen metaboliitti N-desetylibrintsoliamidi ovat potentteja karboanhydraasi-II:n estäjiä. Silmänpainetta laskevan vaikutuksen katsotaan liittyvän vähentyneeseen kammionesteen eritykseen. Myös paikallisesti annettu brintsoliamidi imeytyy verenkiertoon ja kertyy punasoluihin. Systemisiä haittavaikutuksia voi esiintyä. Puoliintumisaika veressä on erittäin pitkä, n. 6 kk. Vaikuttava aine on rakenteeltaan sulfonamidi. Tunnettu yliherkkyys sulfonamideille, vaikea munuaisten vajaatoiminta ja hypokloreeminen asidoosi ovat käytön vasta-aiheita. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä.

Teho

Brintsoliamidin tehoa ei ole tutkittu ahdaskulmaglaukoomassa. Viidessä tärkeimmässä kliinisessä kaksois-sokkotutkimuksessa potilailla oli joko primaari avokulmaglaukooma tai okulaarihypertensio. Vertailulääkkeinä olivat lume, dortsoliamidi (sama vaikutusmekanismi) tai beetasalpaaja. Tehoa selvitettiin myös yhdistettynä beetasalpaajaan (timololi). Tutkimusten kesto oli 3–18 kuukautta.

Yksinään 1 %:nen brintsoliamidi (2 tai 3 kertaa/vrk) alensi silmänpainetta heikommin kuin 0,5 %:nen timololi (2 kertaa/vrk), mutta oli kuitenkin merkitsevästi lumetta tehokkaampi. Ero timololi- ja brintsoliamidiryhmien välillä oli n. 2 mmHg. Näiden lääkkeiden yhdistelmä alensi silmänpainetta merkitsevästi verrattuna lumeen ja beetasalpaajan yhdistelmään. Yksin tai beetasalpaajaan yhdistettynä brintsoliamidin ja dortsoliamidin teho on samankaltainen.

Annoksen nostamisesta ei todettu olevan kliinisesti merkitsevää lisähyötyä.

Turvallisuus

Yleisimmät haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa olivat makuuastein muutos, ohimenevä näön hämärtyminen, kirvely tai pistely, vierasesineen tunne ja punoitus. Harvinaisia haittavaikutuksia olivat mm. silmän kuivuminen, kipu, sarveiskalvotulehdus, sidekalvotulehdus, keratopatia ja näköhäiriöt. Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu haittavaikutuksia, jotka voitaisiin yhdistää lääkkeen imeytymiseen systeemiverenkiertoon.

Valmiste sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa keratopatiaa. Huolellinen seuranta on tarpeen. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä pehmeitä piilolaseja.

Brintsoliamidia sisältävät silmätipat on tarkoitettu avokulmaglaukooman hoitoon joko yksinään (toissijaislääkkeenä) tai yhdistettynä beetasalpaajaan. Yksinään brintsoliamidi on heikompi kuin beetasalpaaja, mutta vastaa teholtaan ja siedettävyydeltään dortsoliamidia.

Ganireliksi

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml injektioneste, N.V. Organon, Alankomaat

Ganireliksi on gonadotropiinin vapauttajahormonin estäjä. Hyväksyty käyttöaihe on ennen aikaisten LH-pitoisuushuippujen estäminen superovulaatiohoitoa (COH) saavilla naisilla keinoalkuisissa lisääntymismenettelyissä (ART). Kliinisissä tutkimuksissa ganireliksiä käytettiin yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetun humaani FSH:n kanssa. *Valmistetta tulisi käyttää vain hedelmättömyyshoitoihin perehtyneen lääkärin määräyksellä.* Orgalutran annetaan injektiona (0,25 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa alkaen yleensä kuudentena FSH-hoitopäivänä. Valmistetta ei pidä sekoittaa FSH:n kanssa ja se pistetään eri paikkaan. Tarvetta luteaalivaiheen tukemiseen ei ole systemaattisesti tutkittu.

Farmakologia

Ganireliksi on kilpaileva GnRH-antagonisti, joka estää annosriippuvasti gonadotropiinieritystä aivolisäkkeestä. GnRH-agonisteille tyypillistä alkuvaiheen gonadotropiinierityksen lisääntymistä ei todeta. Ganireliksin vaikutus on nopeasti ohimenevä ja annostusajankohtien tarkka noudattaminen on oleellista. Annostelun päätyttyä seerumin LH- ja FSH-pitoisuudet palautuvat hoitoa edeltäneelle tasolle kahdessa vuorokaudessa. Seerumin ganireliksipitoisuus on kääntäen verrannollinen ruu-

tiinpainoon. Turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu alle 50 kg tai yli 90 kg painavilla. Yli 80 kg painavilla naisilla on todettu taipumusta LH- ja progesteronipitoisuuden nousuun hoidon aikana useammin kuin kevyemmällä naisilla.

Teho

Ganireliksin tehoa on verrattu GnRH-agonistiin (busereliini, triptoreliini tai leuproreliini) pohjautuvaan pitkään hoitomalliin kolmessa faasin III satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa. GnRH-agonistin käyttö aloitettiin 2–4 viikkoa ennen ovariostimulaatiota. Ganireliksiä annettiin keskimäärin 5 päivän ajan (maksimi 14 vrk). Ensisijaiset tehon arviointikriteerit olivat oosyyttien määrä ja raskaaksi tulleiden osuus.

Verrattuna pitkään GnRH-agonistihoidon, oli raskaaksi tulleiden osuus ganireliksihoitoa saaneissa ryhmissä hieman pienempi. Kun kolmen tutkimuksen tulokset yhdistettiin, osuus oli GnRH-agonistiryhmässä 30,1 % ja ganireliksiryhmässä 25,4 %. Myös oosyyttien määrä oli ganireliksiryhmässä hieman pienempi. Sen sijaan ennen aikaisten LH- ja progesteroninousujen ilmaantuvuudessa ei ollut eroa. Ganireliksin ja setroreliksin (myös GnRH-antagonisti) tehoa ei ole verrattu. Kun setroreliksiä verrattiin pitkään GnRH-agonistihoidon oli-

vat tulokset samansuuntaiset.

Verrattuna GnRH-agonistiin pohjautuvaan hoitoon, munarakkuloiden kasvu oli nopeampaa ganireliksihoidon aikana stimulaation ensimmäisinä päivinä. Sen sijaan lopullinen kasvavien munarakkuloiden määrä oli pienempi ja ne tuottivat vähemmän estradiolia. Tästä syystä FSH:n annoksen säätö tulee tehdä kasvavien follikkelien lukumäärän ja koon pikemminkin kuin estradiolipitoisuuden perusteella.

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa keskeytykset haittavaikutusten vuoksi olivat harvinaisia. Tavallisin haittavaikutus on reaktio pistokohdassa (punoitus ja mahdollisesti turvotus), joka menee yleensä ohitse 4 tunnissa. Yleisiä haittavaikutuksia (> 1 %) ovat päänsärky ja pahoinvointi. Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän ilmaantuvuus oli 2,9 % ganireliksiryhmissä ja 3,8 % GnRH-agonistiryhmissä.

Ganireliksi on heikko histamiiniliberaattori. Vaikka vakavia histamiinin vapautumiseen liittyviä haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu, on erityistä varovaisuutta noudatettava, jos samanaikaisesti on aktiivisen allergisen tilan merkkejä ja oireita.

Ganireliksi on ennen aikaisten LH-pitoisuushuippujen estoon tarkoitettu GnRH-antagonisti, jota käytetään säännellyn munasarjojen hyperstimulaation yhteydessä keinoalkuisissa lisääntymismenettelyissä. Verrattuna pitkään GnRH-agonistipohjaiseen hoitoon, antagonistihoidon teho on raskauksien perusteella arvioituna hieman heikompi. Vaikka vertailuja toiseen markkinoilla olevaan antagonistiin (setroreliksi) ei ole tehty, tulokset ovat samankaltaiset. Hoidon siedettävyyden on vähintään yhtä hyvä kuin GnRH-agonistin, etuna yksinkertaisuus.

Glargiini-insuliini

Lantus 100 KY/ml injektioneste ja Optisulin 100 KY/ml injektioneste, Aventis Pharma Deutschland

Glargiini-insuliini on ihon alle annosteltava pitkävaikutteinen insuliinianalogi, jonka hyväksyty käyttö tarkoitus on insuliinihoitoa vaativa diabetes mellitus. Glargiini-insuliinia annetaan kerran vuorokaudessa iltaisin. Tyypin 2 diabeetikoilla sitä voidaan käyttää yhdessä suunta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa. Vuorokausiannos on yksilöllinen. Siirryttäessä keskipitkä- tai pitkävaikutteisesta insuliinista glargiini-insuliiniin, perusinsuliinin annosta ja muuta diabeteslääkitystä voi olla tarpeen muuttaa. Siirryttäessä kaksi kertaa vuorokaudessa annettavasta NPH-insuliinista glargiini-insuliiniin suositellaan perusinsuliinin annoksen vähentämistä 20–30 % ensimmäisten hoitoviikkojen aikana yöllä tai varhain aamulla esiintyvän hypoglykemian vaaran vähentämiseksi. Insuliinivaste voi parantua potilaalla, joka tarvitsee suuria insuliiniannoksia vasta-aineiden vuoksi.

Farmakologia

Glargiini-insuliini on ihmisen insuliinin analogi, joka muodostaa ihon alle injektoiduna mikrosäostumia, joista insuliini vapautuu tasaisesti. Insuliinireseptoriin sitoutumisen kinetiikka vastaa ihmisen insuliinia. Kliinifarmakologisissa tutkimuksissa laskimoon annettu glargiini-insuliini ja ihmisen insuliini olivat ekvipotentteja. Verrattuna NPH-insuliini-

niin, hypoglykemisen vaikutuksen alku on hitaampaa, kestää kauemmin (vähintään 24 tuntia) eikä vaikutusprofiilissa ei ole selvää huippua. Pitoisuuden vakaa tila saavutetaan 2–4 vuorokaudessa. Kuten muidenkin insuliinien ja insuliinianalogien, myös glargiini-insuliinin vaikutusajassa voi olla huomattavia eroja sekä yksilöiden välillä että samalla yksilöllä. Glargiini- ja ihmisinsuliinin laskimonsisäisen annon jälkeen hypoglykemian oireet ja vastaikuttajahormonien vasteet ovat samanlaiset.

Teho

Glargiini-insuliinin tehoa on tutkittu sekä tyyppi 1 että tyyppi 2 diabeteksen hoidossa verrattuna NPH-insuliiniin. Faasin III tutkimusten kesto oli 16–28 viikkoa. Glargiini-insuliinin annos oli 20–30 % pienempi kuin aiemman perusinsuliinin annos, mutta tätä muutosta kompensoitiin aterioiden yhteydessä otetulla lyhytvaikutteisella insuliinilla.

Tyypin 1 diabeetikoilla, joiden glukoositasapaino oli alkutilanteessa hyvä, ei todettu muutosta HbA_{1C}-arvoissa NPH-insuliini- eikä glargiini-insuliinihoidon aikana. Muutokset paastoverensokerissa olivat samankaltaiset perusinsuliinin annoksen ollessa samansuuruisen (glargiini-insuliini tai NPH-insuliini kerran vuorokaudessa annosteltuna). Yön aikaisen hypoglykemian ilmaantu-

vuus oli samankaltainen. Verrattuna kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuun NPH-insuliiniin, glargiini-insuliiniryhmässä paastoverensokeri laski hieman enemmän. Tästä huolimatta yönaikaista hypoglykemiaa ilmoitettiin harvemmin glargiini-insuliinihoidon aikana. Oireetonta hypoglykemiaa saattaa kuitenkin esiintyä useammin glargiini-insuliinihoidon aikana varhain aamulla.

Tyypin 2 diabeetikoilla glargiini-insuliinihoidon teho oli samankaltainen kuin NPH-insuliinin paastoverensokerin ja HbA_{1C}:n perusteella, mutta glargiini-insuliinia käyttäneet ilmoittivat harvemmin yönaikaista hypoglykemiaa. Vastaavasti aamun tunteina oireetonta hypoglykemiaa voi esiintyä useammin.

Turvallisuus

Verrattuna NPH-insuliiniin, glargiini-insuliinihoitoon liittyi kliinisissä tutkimuksissa samankaltainen tai pienempi yönaikaisen hypoglykemian ilmaantuvuus. Kuitenkin aamun tunteina hypoglykemian vaara voi olla suurempi vaikutusprofiilin vuoksi. Lipohypertrofiaa todettiin 1–2 %:lla potilaista. Pistokohdan reaktioita (punoitus, kipu, kutina, urtikaria, turvotus) ilmoitettiin 3–4 %:lla potilaista. Insuliinivasta-aineiden esiintyminen saattaa vaatia annoksen säätämistä.

Glargiini-insuliini on pitkävaikutteinen insuliinianalogi, jonka vaikutusprofiili muistuttaa ultrapitkävaikutteisia insuliineja. Teho tyypin 1 ja 2 diabeteksen hoidossa on samankaltainen kuin NPH-insuliinin. Siirryttäessä glargiini-insuliiniin muista insuliineista on tarpeen vähentää hoidon alussa perusinsuliinin annosta. Verrattuna NPH-insuliiniin esiintyi kliinisissä tutkimuksissa harvemmin yönaikaista hypoglykemiaa, mutta aamun tunteina oireettoman hypoglykemian vaara voi olla suurempi. Glargiini-insuliini on vaihtoehto NPH-insuliinille, kun tarvitaan tasaista, huipputonta vaikutusprofiilia.

Rosiglitatsoni

Avandia, Nyracta ja Venvia 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg tabletti SmithKline Beecham Plc, Yhdistynyt kuningaskunta

Rosiglitatsoni on tuman PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated gamma)-reseptorin välityksellä vaikuttava tiatsolidiinidioniryhmän oraalinen diabeteslääke. Rosiglitatsoni on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan tyypin 2 diabeteksen oraalisisessa yhdistelmähoitossa, kun sokeritasapainoa ei saada riittävään hallintaan joko metformiinilla tai sulfonyyliurealla yksinään suurinta siedettyä annosta käyttäen. Hyväksytyt käyttötarkoitukset mukaisesti sallitut yhdistelmät ovat 1) rosiglitatsoni ja metformiini lihaville potilaille, ja 2) rosiglitatsoni ja sulfonyyliurea vain potilaille, jotka eivät siedä metformiinia tai joille se on vasta-aiheinen. *Vain lääkärin, jolla on kokemusta tyypin 2 diabeteksen hoidossa tulisi aloittaa hoito.* Tavallinen aloitusannos on 4 mg vuorokaudessa. Käyttö insuliinin kanssa on vasta-aiheista. Rosiglitatsonia ei tule käyttää ainoana hoitona.

Farmakologia

Vaikutusmekanisminsa perusteella rosiglitatsonin katsotaan alentavan verensokeria vähentämällä insuliiniresistenssiä rasvakudoksessa, luurankolihasissa ja maksassa. Tyypin 2 diabeteksen eläinmalleissa rosiglitatsoni säilytti beetasolutoimintaa lisäämättä haiman insuliinieritystä. Kliinisissä tutkimuksissa verensokeria alentava vaikutus alkoi vähitellen n. 8 viikon kuluessa. Lisäksi todet-

tiin insuliiniresistenssin, seerumin insuliinin ja vapaiden rasvahappojen vähenemistä.

Rosiglitatsoni metaboloituu lähes täysin. Yksi metaboliiteista on aktiivinen. Metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Rosiglitatsonia voi käyttää lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa, mutta ei maksan vajaatoiminnassa.

Teho

Rosiglitatsonin hyötyjä pitkäaikais- hoidossa (yli 2 vuotta) ei ole osoitettu. Hoitoon liittyvän painonnousun, plasmatilavuuden nousun, anemian ja lipidimuutosten sekä toisaalta verensokeritasapainon muutosten summa-vaikutusta sydän- ja verisuonitautisairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole toistaiseksi selvitetty. Myyntiluvan haltija on sitoutunut tekemään lisätutkimuksia, joista on odotettavissa arvokasta tietoa. Rosiglitatsonia ei saa yhdistää insuliiniin sydämen vajaatoimintavaaran vuoksi. Sydämen vajaatoiminta on asteesta riippumatta vasta-aihe.

Enimmillään kaksi vuotta kestäneissä tutkimuksissa kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa otettuna rosiglitatsoni yhdistettynä sulfonyyliureaan tai metformiiniin sai aikaan kliinisesti merkittävän sokeritasapainon paranemisen paastoverensokeri- ja HbA_{1C}-arvojen perusteella verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin tai sulfonyyliurean yhdistelmään. Ro-

siglitatsoniyhdistelmien tehoa ei ole verrattu usein käytettyyn sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmään. Yksinään käytettynä rosiglitatsonin teho oli heikompi kuin sulfonyyliurean tai metformiinin.

Rosiglitatsoni lisää annosriippuvasti seerumin kokonais-, LDL- ja HDL-kolesterolia. Annoksella 8 mg/vrk muutokset vastaavat muutokset olivat +14 %, +16 % ja +13 %. Kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhde kuitenkin pieni. Merkittävää vaikutusta triglyseridipitoisuuteen ei todettu.

Turvallisuus

Yleisiä (> 10 %) haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat anemia (liittyen veritilavuuden kasvuun), painon nousu, hypoglykemia, hyperglykemia, väsymys, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, ruokahaluttomuus ja ummetus. Turvotusta ilmoitettiin n. 3–4 % potilaista.

Rosiglitatsoni aiheuttaa nestere- tenttiota, mikä saattaa pahentaa tai aikaansaada sydämen vajaatoimintaa. Potilaita on seurattava huolellisesti. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu aminotransferaasien nousua ja maksan toimintahäiriöitä. Koska toinen tiatsolidiinidioni (troglitatsoni) aiheutti vaikeita maksavaurioita, tilannetta rosiglitatsonin kohdalla seurataan tarkoin.

Rosiglitatsoni on suun kautta otettava lääke tyypin 2 diabetekseen. Se on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan yhdistettynä sulfonyyliureaan tai metformiiniin, silloin kun niitä yksinään suurinta siedettyä annosta käyttäen ei ole saatu riittävää vastetta. Hoidon on todettu vähentävän insuliiniresistenssiä. Käyttö insuliinin kanssa on kuitenkin vasta-aihe. Hoitoon liittyviä lipidimuutoksia, nestere- tenttiota ja painonnousua. Vaikutusta pitkäaikaisennusteeseen (sairastuvuus ja kuolleisuus) ei toistaiseksi ole selvitetty ja siten ”insuliiniherkistäjien” hoidollista asemaa on vaikea määrittellä. Hyväksytyjen käyttötarkoitusten mukaisissa potilasryhmissä tarvitaan kuitenkin vaihtoehtoja insuliinihoidolle.

Uuden reumalääkkeen kivikkoiset alkumetrit

TABUn edellisessä numerossa (4/2000, sivu 14) esiteltiin uusi nivelreuman hoitoon tarkoitettu lääke, etanersepti (Enbrel). Lääke kuuluu ns. TNF-modulaattoreihin. Se on saanut myyntiluvan EU:n keskitetyssä järjestelmässä, mutta Suomessa sitä on käytetty vasta pienelle potilasmäärälle. Yhteensä etanerseptillä on maailmanlaajuisesti hoidettu noin 80 000 potilasta.

Kliinisissä tutkimuksissa lääke oli hyvin siedetty, ja vakavista haittavaikutuksista merkittävin oli infektiotaltiuden lisääntyminen. Lääkkeen tultua käyttöön on kuvaan tullut uusia piirteitä. American College of Rheumatology:n kokouksessa hiljan julkaistussa abstraktissa kuvataan neljä potilastapausta, jotka antavat viitteitä, että etanersepti voi olla yhteydessä MS-taudin pahenemiseen.

Viimeksi on eri puolilta maailmaa raportoitu kolme etanerseptin käyttöön liittynyttä aplastista anemiaa ja seitsemän pansytopeniaa; näistä viidessä tapauksessa potilas on menehtynyt sepsikseen. Lääkkeen käyttöaika näissä tapauksissa oli ollut kahden viikon ja viiden kuukauden välillä, ja osa potilaista oli saanut aiemmin tai yhtäaikaaisesti myelosuppressiivisiksi tunnettuja lääkkeitä kuten metotreksaattia, leflunomidia, 6-merkaptopuriinia, syklofosfamidia tai atsatiopriinia.

Enbrelia saavia potilaita on syytä kehottaa hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos heillä ilmenee yllättävää vuotoa tai mustelmataipumusta tai kuumeisia infektiota. Lisätietoja Lääkelaitoksen kotisivulla kohdassa Tiedotteet - Tiedote 6/2000.

Psykoosilääkkeisiin liittyvät kammioperäiset rytmihäiriöt

Lääkkeisiin liittyvät kammioperäiset arytmiat ovat viime aikoina olleet runsaasti esillä (TABU 6/1999, 4/4000), viimeksi sisapridin yhteydessä. Useiden neuroleptien, mm. tioridatsiinin, haloperidolin ja sertindolin on raportoitu aiheuttavan QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardioita. Sertindolin myyntilupa on tästä syystä väliaikaisesti peruutettu. Tioridatsiini on ensimmäisenä vanhemmista neurolepteista joutunut tarkem-

paan arviointiin, mikä johti kesällä Yhdysvalloissa ja nyt syksyllä täällä Suomessa siihen, että tioridatsiinin käyttöalue rajoitetaan toissijaiseksi lääkkeeksi ainoastaan psykoosien hoitoon.

Samaan aikaan on aloitettu CPMP:n lääketurvatyöryhmässä kaikkien neuroleptien uudelleenarviointi niiden rytmihäiriöitä aiheuttavan ominaisuuden suhteen.

Fluorokinoloneihin liittyvät tendiniitit voivat pitkittyä

Lääkelaitokseen on kuluva vuoden saatu kaksi ilmoitusta tavanomaisen mittaisen ofloksasiinihoidon yhteydessä alkaneesta akillestendiniitistä, joista toisessa tapauksessa tila on kestänyt yli vuoden ja toisessa viisi kuukautta. Yleensä fluorokinoloneihin liittyvät tendiniitit paranevat

suhteellisen nopeasti, mutta kirjallisuuden perusteella tilan tiedetään pitkittyvän noin kymmenellä prosentilla tendiniitin saaneista. Pitkäkestoisia leesioita on havaittu myös koe-eläinmalleissa.

Kavastako apua suomalaisten ahdistukseen?

Kava (*Piper methysticum*) on peräisin Tyynen valtamerelta, jossa sen juurakosta valmistettua juomaa on vuosisatoja käytetty rauhoittavana ja rentouttavana (1). Kavalla, jonka synonyymeja ovat mm. kava-kava, kawa, ava ja yaqona, tarkoitetaan sekä itse rohdoskasvia että sen juurakosta valmistettua juomaa (1). Perinteisesti kavajuomaa tarjoiitiin pääasiassa juhlissa ja uskonnollisissa seremonioissa, mutta myöhemmin siitä tuli viiniin rinnastettava seurustelujuoma (2). Perinnejuhlia varten kavajuomaa valmistettiin siten, että hyvähampaiset pojat pureskelivat tuoreen tai kuivatun juuren hienoksi, sylkivät sen kulhoon, johon lisättiin kylmää vettä tai kookosmaitoa ja saatu seos siivilöitiin juomaksi (2). Polynesiassa kavan juurakkoa käytetään myös rauhoittavana ja unta antavana rohdoksena ja sen uskotaan parantavan myös mm. virtsatieinfektion, tippurin, astman ja päänsäryn (1).

Hyvälaatuinen kuivattu kavan juurakko sisältää vähintään 3,5 % kavapyroneja eli kavalaktoneja kava-iiniksi laskettuna (3). Rasvaliukoiset kavapyronit ovat ilmeisesti tärkeimmät vaikuttavat aineosat (4). Perinteisen kavajuoman kerta-annos sisältää noin 250 mg kavapyroneja (3,5). Yksittäinen juhlija saattaa nauttia juomaa kerrallaan jopa yhdeksän litraa, joka vastaa noin 6 g kavapyroneja (6).

Kavavalmisteet Euroopassa

Löytöretkeilijä James Cook tutustui matkoillaan ensimmäisenä eurooppalaisena kavaan ja sen käyttöön (1). Euroopassa kavauutevalmisteita ryhdyttiin kauppaamaan 1860-luvulla rauhoittavina tuotteina sekä mm. virtsatieinfektio- ja tippurin hoitoon (7). Vasta 1990-luvun alussa Saksan markkinoille on tullut ahdistuneisuuden lievittämiseen tarkoitettuja valmisteita, jotka sisältävät aino-

astaan kavauutetta vastaten 50 mg–240 mg kavapyroneja.

Euroopassa nykyään käytettävät rohdosvalmisteet, jotka sisältävät yleensä kuivatusta kavan juurakosta valmistettua etanoli-vesi- tai asetoni-vesiuutetta, poikkeavat koostumukseltaan merkittävästi Polynesian alkusukkaiden käyttämästä rituaali-juomasta (4,8). Hyvänlaatuisten rohdosvalmisteiden sisältämä kavauute on konsentroitua ja vakioitu siten, että se sisältää 30–70 % kavapyroneja (4). Komissio E:n monografian mukaan kavavalmisteet tulee vakioida siten, että ne sisältävät päiväannoksessa 60–120 mg kavapyroneja (3). Komissio E oli 1984–1994 työskennellyt Saksan viranomaisten ja rohdosasiatuntijoiden työryhmä, joka arvioi rohdosvalmisteiden tehoa ja turvallisuutta.

Saksassa kavavalmisteita myyntiin 1998 noin 5 milj. markalla ja Pohjois-Amerikassa valmisteiden myynti kasvoi vuodessa lähes 500 % ollen 1998 noin 100 miljoonaa markkaa (3).

Kavavalmisteet Suomessa

Kavauutetta sisältävä valmiste katsotaan lääkelain alaiseksi rohdosvalmisteeksi. Lääkelaitos ei ole myöntänyt myyntilupaa yhdellekään kavauutetta sisältävälle valmisteelle. Koska kavavalmisteiden käyttö sekä Keski-Euroopassa että USA:ssa on runsasta, kiinnostus rohdoksen myyntiin todennäköisesti lisääntyy myös Suomessa.

Farmakologia

Kavauutteen ja kavapyronien vaikutusmekanismi on epäselvä (3). Tutkimustulokset niiden mahdollisesta sitoutumisesta GABA- tai bentsodiatsepiinireseptoreihin sekä niiden aikaansaamien EEG-muutosten saman-

laisuudesta bentsodiatsepiinien kanssa ovat ristiriitaisia (3,5,6).

Kavauutteella ei ole tehty tavanomaisia toksikologisia tutkimuksia. Sen rasvaliukoisen fraktion LD₅₀ hiirellä on yli 700 mg/kg po. (9). USA:n kansallinen syöpäinstituutti käynnisti 1999 tutkimuksen, jonka tarkoituksena on selvittää, onko kavauutteella neurotoksisia, karsinogeenisia tai genotoksisia vaikutuksia (10).

Teho

Pittler ja Ernst ovat nyt julkaisseet systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin satunnaistetuista, lumekontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksista, joissa kavauutetta sisältävien valmisteiden tehoa on tutkittu ahdistuksen hoidossa (11). Seitsemän tutkimusta täytti tutkijoiden asettamat laatuvaatimukset. Meta-analyysiin hyväksyttiin kolme tutkimusta, joissa oli yhteensä 209 ahdistusoireista kärsivää potilasta (8,12,13). Potilaista puolet sai kavauutetta 300 mg/vrk po. vastaten 210 mg kavapyroneja ja puolet lumetta 4–24 viikon ajan. Ahdistusta mittaava *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAMA) -indeksi pieneni hoitoryhmissä merkittävästi 1–8 hoitoviikon jälkeen lummeeseen verrattuna.

Tekijät myöntävät, että katsauksen seitsemässä tutkimuksessa oli metodologisia puutteita, mm. pienet potilasmäärät. Lisäksi valmisteiden kavapyronipitoisuudet (60–240 mg/vrk), tutkimusten kesto (1 pv–24 vi) ja vaikutuksen alkaminen (1–8 vi) vaihtelivat suuresti. Myös tutkitut potilasryhmät olivat heterogeenisiä, ja kolmessa tutkimuksessa oli vain naisia. Puutteista huolimatta kirjoittajat päätyvät siihen, että kavauute on lumetta tehokkaampi ahdistuksen lievittämisessä. Heidän mukaansa tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia, jotta voidaan selvittää kavauutteen todellinen riski-hyötysuhde.

Turvallisuus

Edellä mainitun katsauksen viidessä tutkimuksessa raportoitiin haittavaikutuksia (11). Ne olivat pääasiassa lieviä (vatsavaivoja, levottomuutta, väsymystä, vapinaa ja päänsärkyä) ja niitä esiintyi 15/250 kavauutetta saaneella potilaalla. Kahdella potilaalla, jotka saivat ennen leikkausta kavauutetta vastaten 2 x 60 mg kavapyroneita, todettiin leikkauksen jälkeen merkittävää huonovointisuutta (*postoperative hangover*) (14).

Kahdessa avoimessa seurantatutkimuksessa, joissa noin 7 000 potilasta sai kavauutetta (105–240 mg kavapyroneja/vrk) 4–7 viikkoa, todettiin noin 2 %:lla potilaista lieviä, ohimeneviä haittavaikutuksia: maha-suolikanavan oireita, päänsärkyä ja allergisia sekä fototoksisia ihoreaktioita (15,16).

Pitkäaikainen suurten kava-anosten (400 mg kavapyroneja/vrk) käyttö aiheuttaa osalle käyttäjistä tyypillisen pigmentoituneen ihomuutoksen, joka häviää nopeasti kavan käytön lopettamisen jälkeen (3,4,5). Australian alkuasukkailla kavan väärinkäytön on todettu aiheuttaneen aineenvaihduntamuutoksia, mm. maksentsyymien nousua (17). Kavajuomaa on tällöin juotu pitkiä aikoja jopa 13 litraa /vrk, joka vastaa kuivatua ja jauhettua juurakkoa 300–400 g/viikko. Yli kuuden kuukauden käytön runsaan käytön jälkeen on kuvattu myös akkomodaatiohäiriöitä (18).

Vuonna 1998 on julkaistu tapauselostus, jossa terveellä keski-ikäisellä naisella todettiin akuutti hepatiitti puolen vuoden säännöllisen kavauutteen (kavapyroneja 60 mg/vrk) käytön jälkeen (19). Kirjallisuudessa on kuvattu neljä tapauselostusta, joissa kavavalmisteen on raportoitu aiheuttaneen ekstrapyramidaalioireita (20). Kaupallisen kavavalmisteen on kahdesti todettu aiheuttaneen vaikean ihottuman parin viikon käytön jälkeen (21).

Eläinkokeissa kavauute vahvisti etanolin vaikutuksia (9), mutta ihmisillä tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa kavauutteen 100 mg x 3/vrk ei todettu potensioivan etanolin vaikutuksia (22). Yhden tapauselostuksen mukaan kavauute saattaa voimistaa bentsodiatsepiinien vaikutuksia (23). Käytettävissä olevan tiedon mukaan kavauute ei aiheuta riippuvuutta.

Yhteenveto

Kavauutetta sisältävillä valmisteilla saattaa olla vähäistä ahdistusoireita lievittävää vaikutusta. Vakioitujen valmisteiden haittavaikutukset lyhytaikaisessa käytössä annoksella, joka vastaa 60–240 mg kavapyroneja päivässä, ovat yleensä lieviä ja harvinaisia. Valmisteita ei tule käyttää yhtäjaksoisesti yli kolmea kuukautta eikä raskauden tai imetyksen aikana (9). Kavavalmisteilla ei ole tehty sellaisia toksikologisia ja kliinisiä tutkimuksia, joita vaaditaan tavanomaisilta psykiatrisista lääkkeitä. Tehosta ja mahdollisista haitoista pitkäaikaiskäytössä ja yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa ei ole toistaiseksi tutkimuksia.

Suomessa ei ole kaupan yhtään kavauutetta sisältävää rohdosvalmistetta. Meillä, toisin kuin useiden kaupallisten kavavalmisteiden kotimaassa Saksassa, rohdosvalmisteet ovat lähes aina itsehoitovalmisteita. Mahdollisia lupahakemuksia käsitellessään Lääkelaitos joutuu harkitsemaan, onko tarkoituksenmukaista hyväksyä itsehoitovalmisteeksi ansiolyyttia, jonka vaikutus saattaa alkaa vasta kahden kuukauden kuluessa ja jota rohdoskäsikirjat eivät suositeta käytettäväksi yli kolmea kuukautta. Mielestäni ahdistuneisuus ei ole itsehoidon käyttöaihe vaan lääkkeiden tulisi päättää, tarvitaanko sen hoitoon lääkettä ja mikä käytettävissä olevista valmisteista on kussakin tapauksessa sopivin vaihtoehto.

Kirjallisuutta

1. Singh YN. Kava: an overview. *J Ethnopharmacol* 1992; 37:13-45.
2. Kirjassa: Samuelsson G. *Drugs of natural origin. A Textbook of Pharmacognosy*. 4.p. Apotekarsocieteten, 1999.
3. Kirjassa: Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J (toim.) *Herbal Medicine. Expanded Commission E monographs*. American Botanical Council 2000.
4. Kirjassa: Sculz V, Hänsel R, Tyler VE. *Rational phytotherapy*. Springer 1998, s. 65-73.
5. Bone K. Kava - A safe herbal treatment for anxiety. *Br J Phytotherapy* 1993/94; 3:147-53.
6. Hänsel R, Woelk H. *Spectrum Kava Kava*. Aesopus-Verlag GmbH Basel, 1994
7. Kirjassa: Foster S, Tyler VE. *Tyler's honest herbal*. 4. p. The Harworth Herbal Press 1999.
8. Volz H-P, Kieser M. Kava-kava extract

WS 1490 versus placebo in anxiety disorders: a randomized placebo-controlled 25-week out-patient trial. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30:1-5.

9. Jamieson D, Duffield PH: Positive interaction of ethanol and kava resin in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17:509-514
10. Gottlieb S. US agency to test safety of four herbs. *BMJ* 1999;319:336
11. Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:84-9.
12. Kinzler E, Krömer J, Lehmann E. *Wirksamkeit eines Kava-Spezial-Extraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese*. *Arzneimittelforschung* 1991; 41:584-8.
13. Grunwald J. The European phytotherapeutics market. *Figures, trends, analyses*. *HerbalGram* 1995; 34:60-5.
14. Bhate H, Gerster G, Gracza E. *Orale Prämedikation mit Zubereitungen aus *Piper methysticum* bei operativen Eingriffen in Epiduralanästhesie*. *Erfahrungsheilkunde* 1989; 6:339-45.
15. Hofmann R, Winter U. *Therapeutische Möglichkeiten mit Kava-Kava bei Angsterkrankungen*. *Psycho* 1996; 22(suppl):51-3.
16. Siegers C-P, Honold E, Krall B, Meng G, Habs M. *Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung L1090 mit Laitan Kapseln*. *Arztl Forsch* 1992; 39:7-11.
17. Mathews JD, Riley MD, Fejo L ym. *Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an aboriginal community*. *Med J Aust* 1988; 148:548-55.
18. Garner LF, Klinger JD. *Some visual effects caused by the beverage kava*. *J Ethnopharmacol* 1985; 13:307-11.
19. Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP. *Necrotizing hepatitis after taking herbal remedies*. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123:1410-4.
20. Schlosky L, Raffauf C, Jendroska K, Poewe W. *Kava and dopamine antagonism*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:639-40.
21. Jappe U, Franke I, Reinhold D, Gollnick HPM. *Sebotropic drug reaction resulting from kava-kava extract therapy: a new entity?* *J Academy Dermatol* 1998; 38:104-6.
22. Herberg KW. *Effect of kava-special extract WS1490 combined with ethyl alcohol on safety-relevant performance parameters*. *Blutalkohol* 1993; 30:96-105.
23. Almeida JC, Grimsley EW. *Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam*. *Ann Intern Med* 1996; 125:940-1.

Muovityöskentelyn riskien välttäminen hammaslääkärin vastaanotolla

Helsingissä yksityispraktikkona työskentelevän Marjatta Jokelan työ oli vähällä päätyä kokonaan pari vuotta sitten muovimateriaalien aiheuttamaan vaikeaan kosketusihottumaan käsissä. Tammikuussa 1998 lomamatkalla oleva Jokela ihmetteli lentokoneessa istuessaan aristavia kynnenalusiaan vasemman kätensä peukalossa sekä etu- ja keskisor-messa. Myöhemmin kynnenaluset aukesivat haavoille, ja parin viikon kuluttua sormien ihoon ilmestyi pys-tyhalkeamia – lomalainen epäili saaneensa sieni-infektion. Vaivaa hoi-dettiin aluksi kotikonstein sienisal-voin ja rasvoilla. Parikymmentä

vuotta proteettisia töitä tehnyt ja kaikenlaisia materiaaleja sormissaan pidellyt Jokela ei itse osannut epäil-lä yliherkkyysreaktiota ennen kun allergisoitunut ja alaa vaihtanut kol-lega tunnisti ”oman tautinsa” Joke-lan sormista. Alkoi pitkä ja rankka tutkimusvaihe. Lapputestin tulosten Jokela kertoo painaneen laukussaan ainakin 25 kiloa! Hoitava lääkäri tunsu vain yhden tapauksen, jossa al-lergisoitunut suun terveydenhuollon ammattilainen oli pystynyt jatka-maan työtään ja silloinkin vähän eri alueella kuin aikaisemmin.

Pitkä matka täydelliseen ”no touch”-tekniikkaan alkoi

Ratkaiseva sysäys työnteon jatkami-seen tuli Jokelan hammashoitajalta Nina Walleniukselta, joka oli tutki-musvaiheen aikana ryhtynyt kerää-mään muovityöskentelyn riskeistä kertovaa materiaalia. Hän totesi, et-tä ainoa mahdollisuus olisi täydelli-nen työtapojen muutos. Kaikkiin mahdollisiin suojatoimenpiteisiin ryhdyttiin. Hoitajan valppaus, ham-maslääkärin voimakas halu jatkaa ja 4H-käsineet auttoivat muutospro-cessin alkuun, ja tänä päivänä Joke-lan sormet ovat hyvässä kunnossa, eikä monikaan potilas huomaa vas-taanotolla mitään erikoista. Kuiten-kin sekä työolosuhteita että työta-poja on muutettu radikaalisti. Vas-taanotolla on strategisesti sijoitettui-na kolme teollista imureista kehi-tettyä kohdeimuria imemässä mah-dolliset roiskeet, hiontapölyn ja haihtuvat nesteet. Kaikki muovima-teriaalit käsitellään imurien alla, hiotaan sitten proteesia teknisessä työpisteessä tai tehdään paikkaa po-tilaan suussa.

Työkäytännön muuttaminen on Jokelan mielestä ollut todella työläs-tä. Kuvitella nyt käsillään työtä te-kevää ammattilaista, joka ei yhtäk-kiä enää voikaan koskea sormillaan työn kohteeseen! Ihmisen kekseliäi-syys on kuitenkin suuri, ja sormien korvikkeet Jokelan vastaanotolla ällistyttyviä. Niillä työskentelemään oppiminen on kuitenkin vaatinut hi-keä ja kyyneliä.

Käsinepuolella kehitys on men-nyt eteenpäin, ja ajastinta käyttäen Jokela voi työskennellä lyhyitä ru-

Hammaslääkäri Marjatta Jokela ja hammashoitaja Nina Wallenius potilastyössä.



**VIIDEN SORMEN SÄÄNTÖ
MUOVIMATERIAALIEN RISKIEN
VÄLTÄMISEKSI**

- . huolehdi ilmanvaihdesta
- . noudata hyviä työtapoja
- . käytä suojakäsineitä
- . suojaa silmät ja hengitystiet
- . tunnista allergian oireet

peamia käyttämällä polyeteenikäsineitä tavallisten tutkimuskäsineiden alla. Varsinaiset kemikaalien estoon sopivat muovilaminaateista valmistetut kemikaalinsuojakäsineet ovat nekin yhä käytössä toisen käsineen alla tai sormen suojana hoitotoimenpiteestä ja käytettävistä materiaaleista riippuen. Kolmas kriittinen vaihe muovityöskentelyssä on jätehuolto. Jokelan vastaanotolla tämä on järjestetty sijoittamalla kannellinen helposti aukeava jäteastia potilastuolin taakse niin, että kaikki muovilla tahriintunut jäte on helppo siirtää syrjään heti.

Hammaslääkärin keskittyessä potilastyöhön hoitaja valvoo työkäytäntöä

Selkäytimessä olevat vanhat toimintatavat saattavat nopeaa reagointia vaativissa tilanteissa putkahtaa pintaan ja siksi vastaanotolla on sovittu, että hammashoitaja seuraa koko ajan työn kulkua lipsahdusten välttämiseksi. Kokonaan relapseilta ei ole voitu välttyä, ja silloin altistumiseen johtanut työprosessi on käyty jälkepäin uudelleen läpi ”kuin hidastetussa filmissä” virheen jäljittämiseksi. Hammashoitaja myös kerää ja päivittää käytössä olevien aineitten käyttöohjeet ja turvallisuustiedotteet, eikä hyväksi todettuja materiaaleja vaihdeta kokeilumielessä, vaan siihen täytyy olla selkeät hoidolliset indikaatiot. Materiaaleihin liittyvää kirjallisuutta vastaanotolla seurataan tarkkaan, ja Jokela itse pyrkii opastamaan muita myös kouluttajan ominaisuudessa. Sekä hammaslääkäri että hammashoitaja hämmästelevät muovimateriaalien koostumustietojen ylimalkaisuutta.

Kurinalainen, yrityksen ja erehdyksen kautta tapahtunut ”no touch” tekniikkaan siirtyminen on vaatinut tiiviin parityöskentelyn lisäksi luonnollisesti myös taloudellista panostusta ja aikaa. Kun Jokela



Erilaisia sormien korvikkeita, joiden avulla hammaslääkäri voi välttää kosketuksen muovimateriaaleihin.

tänä päivänä pystyy pitämään potilaiden näkökulmasta normaalia vastaanottoa ja jatkamaan työskentelyään hammaslääkärinä, ovat tehdyt muutokset olleet vaivan arvoisia.

Lääkelaitos on yhdessä sosiaali- ja terveysministeriön työsuojeluosaston, Työterveyslaitoksen, Turun alueterveyslaitoksen ja alan ammattiliittojen kanssa laatinut sekä hammaslääkäreille että hammasteknikoille esitteet, joissa annetaan ohjeita muovityöskentelystä. Esitteet löytyvät Lääkelaitoksen kotisivuilta www.nam.fi. kohdassa Julkaisut – Laitejulkaisut.



Kuvassa 4H-käsineet, jotka suojaavat kaikilta akrylaateilta neljän tunnin ajan.

Polyeteenistä valmistetut käsineet, joiden päälle on laitettu tavalliset tutkimuskäsineet. Hoitaja avustaa suojakäsineiden laitossa.



Suomessa tulokset paranevat kaikilla tekonivelkirurgian osa-alueilla

Tämä tieto tulee esiin Lääkelaitoksen piakkoin ilmestyvästä endoproteesirekisterin englanninkielisestä vuosiraportista. Rekisteriseurannasta on kuitenkin ennenäikaista vetää kovin pitkälle meneviä johtopäätöksiä. Tulokset voivat huonontua seurannan pidentyessä dramaattisesti, mutta jo tästäkin kehityksestä on syytä olla iloinen – ainakin tässä vaiheessa.

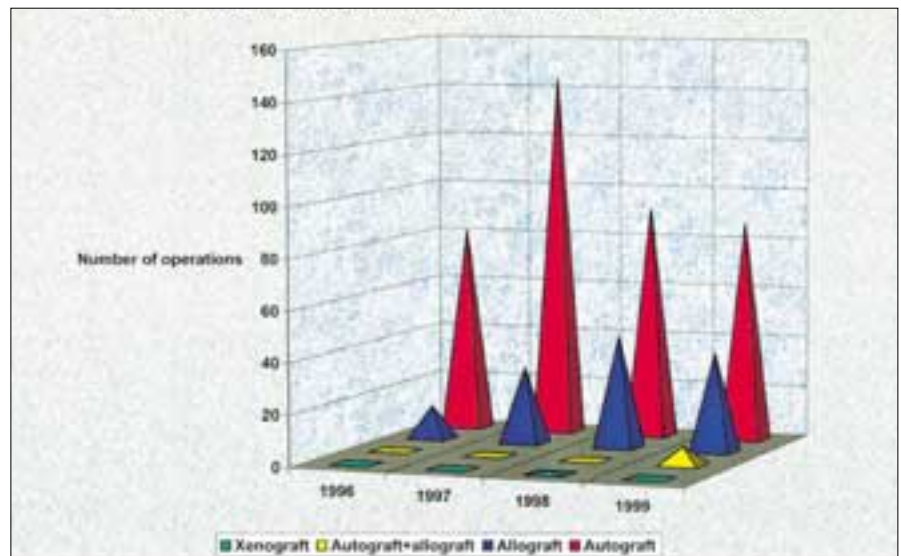
Myönteinen kehitys on seurausta tekonivelkirurgien parantuneen kirurgisen tekniikan ja parempien implanttien valinnasta.

Vuosiraportin liitteenä on sosiaali- ja terveysministeriön määräyksestä laadittu englanninkielinen sairaaloiden tuloksellisuutta mittaava selvitys, jossa nähdään useimpien sairaaloiden kohdalla tuloksissa myönteistä kehitystä.

Lääkelaitos haluaa osaltaan kehittää endoproteesien rekisteröintimenettelyä. Tämä edellyttää informaatioteknologian täysimääräistä soveltamista rekisteröintiin. Parhailaan testausvaiheessa oleva järjestelmä perustuu kolmannen osapuolen toimittamaan sairaalan tekonivelkirurgian seurantajärjestelmään, josta sähköisesti kerätään valtakunnallista rekisteriä varten tarvittava tieto. Tulevaisuudessa sairaalat voivat verrata omia tuloksiaan valtakunnalliseen tietoon lähes tosiaikaisesti.

Sairaaloilla on tarve seurata omaa toimintaansa ja ennen kaikkea palvelujen käyttäjillä on syy seurata ostamiensa palvelujen tuloksellisuutta.

Rekisterin kehittämisessä on tärkeää lisätä järjestelmän luotettavuutta, mikä onnistuu vain käyttämällä informaatioteknologian sovelluksia. Parhailaan eräissä sairaal-



Luunsiirteiden käyttö polvien uusintaleikkauksissa 1996–1999.

loissa testataan tekonivelkirurgian sairaalakohtaista seurantajärjestelmää, jossa kerätään huomattavasti enemmän kliinisiä tietoja tekonivelpotilaista leikkausta edeltävältä ajalta ja leikkauksen jälkeen. Kerätty tieto mittaa myös toimintakyvyn muutosta leikkauksen jälkeen. Näistä tiedoista osa siirretään konekielisesti valtakunnalliseen rekisteriin. Implanttien maahantuojien yhdistyksellä on olemassa oma implanttien logistiikkajärjestelmä. Tämän järjestelmän nimikkeistö ollaan linkittämässä kehitettävään rekisteriin. Näillä järjestelyillä pyritään hankimaan täsmällisemmät tiedot implantteista rekisteriin.

Implanttirekisterin laajentamista selvitetään sosiaali- ja terveysministeriön toimeksiannosta käsittämään endoproteesien ja hammasimplanttien lisäksi selkäimplantit ja tukirangan hoidossa käytettävät biomateriaalit, verisuoni-implantit, reisiluun yläosan murtumien hoidossa käytet-

tävät laitteet ja tarvikkeet, ylipainoisuuden kirurgisessa hoidossa käytettävät laitteet sekä silmän taittovirhekirurgiassa käytettävät laitteet. Pilottiluontoiset selvitykset kaikkien näiden alueiden kohdalta tulevat lisäämään rekisteröitävien tuotteiden lukumääriä.

Myös endoproteesirekisterin julkaisutoiminnan on kehityttävä. Rekisterin tulokset julkaistaan nyt ensimmäistä kertaa elektronisessa muodossa CD-levyllä ja Lääkelaitoksen kotisivuilla (www.nam.fi). Nämä sivut ovat avoimia kaikille tiedon tarvisijoille. CD-levy jaetaan tekonivelkirurgeille ja sairaaloille. Kummastakin selvityksestä on olemassa rajoitettu painos paperilla, joka on tilattavissa Lääkelaitoksesta.

Suunniteltaessa rekisteritoiminnan laajentamista on otettava huomioon, että ihmiseen asennettävien implanttien käyttö kasvaa kaiken aikaa ja usein niiden yhteydessä käytet-

tetään muita biomateriaaleja. Erityisesti geeniteknologian avulla tuotetut tai ihmiskudoksesta tai eläinkudoksesta johdetut biomateriaalit vaativat hyvin tarkkaa seurantaa niiden turvallisuuden ja hyödyn varmistamiseksi myös markkinoille tulon jälkeen.



Endoproteesivuosisikirjaa myydään yhdessä englanninkielisen julkaisun A study of the outcome of arthroplasty surgery in Finland, 3/2000 kanssa hintaan 500 mk ja ALV. Julkaisuja voi tilata p. (09) 4733 4242.



Selvitys reuman tekonivelkirurgisesta hoidosta Suomessa on valmistunut. Julkaisun ovat tuottaneet Reumasäitiön sairaala, Lääkelaitos ja Suomen Tuki- ja liikuntaelinten tutkimusseura (TULES). Julkaisua voi tiedustella Reumasäitiön sairaalasta Heinolasta.

Buprenorfiinia sisältävien lääkevalmisteiden maahantuonnista määräys 3/2000

Lääkelaitoksen on antanut 1.9.2000 voimaan tulleen määräyksen, jossa rajoitetaan henkilökohtaiseen käyttöön tuotavaa buprenorfiinia sisältävien lääkevalmisteiden määrää. Se täydentää määräystä 1/1996 henkilökohtaisten lääkevalmisteiden maahantuonnista. Rajoitus maahantuontiin on koettu useiden viranomaisten mielestä tarpeelliseksi, koska buprenorfiinia on voitu tuoda maahan suuriakin määriä, ja sitä on päätynyt paljon myös väärinkäyttöön.

Uudessa määräyksessä on ilmoitettu rajat sille, kuinka paljon buprenorfiinia sisältäviä lääkevalmisteita voi tuoda henkilökohtaiseen käyttöön. Maahan saa edelleen tuoda 14 vuorokauden käyttöä vastaavan määrän, mutta suurimpana vuorokausiannoksena pidetään Suomessa hyväksyttyä vuorokausiannosta (kipuun 1,6 mg ja vieroitus- tai korvaushoidossa 16 mg). Aikaisemmin vuorokausiannos on tullaustilanteissa määriteltä esim. matkustajan mukana olleesta lääkemääräyksestä.

Määräyksessä rajoitetaan myös toistuvia maahantuonteja. Maahantuonti on mahdollista silloin, kun edellisestä maahantuonnista on kulunut vähintään aikaisemmin maahantuodun lääkemäärän käyttöä vastaava määrä.

Buprenorfiinin kuten muidenkin huumausaineeksi luokiteltujen lääkevalmisteiden maahantuonti on edelleen mahdollista vain matkustajan mukana. Postitse näitä valmisteita ei ulkomailta voi hankkia.

Määräys löytyy Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi kohdasta Määräykset, ohjeet ja muu ohjeistus.

Hanna-Maija Koponen-Piironen

Veriasiantuntijat koolla Saariselällä

PIC/S:n (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) veriasiantuntijoiden seitsemäs seminaari järjestettiin Suomessa elo-syyskuun vaihteessa. Kokoukseen osallistui yli 40 asiantuntijaa 25 maasta.

Lääkelaitoksen ylijohdaja Hannes Wahlroos käsitteli avauspuheessaan PIC/S:n taustaa ja tehtäviä lääkevalvonnan alueella. PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) sekä PIC/S pyrkivät edistämään muun muassa hyvien tuotantotapojen harmonisointia, viranomaisten välistä yhteistyötä, laatujärjestelmien kehittämistä sekä tarkastajien koulutusta. Seminaarin puheenjohtajina vuorottelivat tohtori Hans Kurz Itävallasta, tarkastaja Fred Fritzon Ruotsista ja Lääkelaitoksen tarkastusyksikön päällikkö Eija Pelkonen.

Ensimmäisen seminaaripäivän teemana olivat solut, kudokset ja elimet. Lääkelaitoksen ylilääkäri Pekka Kurki johdatteli osallistujat tee-

maan ja käsitteli esityksessään aiheita soluterapian näkökulmasta. Ylilääkäri Jarkko Ihalainen laajensi teemaa lääkinnällisissä laitteissa käytettäviin biologisiin materiaaleihin ja ylilääkäri Juha Nevalainen havainnollisti edelleen aiheita bioaktiivisten luuimplantti -esimerkkien avulla. Kanadan, Ranskan, Tanskan, Itävaltan, Australian, Saksan, Englannin ja Yhdysvaltojen (FDA) edustajat käsittelivät erityisesti kunkin maan kantasoluja ja kudoksia koskevia määräyksiä. Euroopan komission edustaja Frances Delaney kuvasi omassa esityksessään komission päätöksentekoprosesseja erityisesti valmisteilla olevan veridirektiiviluonnoksen kannalta.

Toisena seminaaripäivänä käsiteltiin afereesia eli veren komponenttien erottamista. Asiantuntijoina kuultiin muun muassa Suomen Punaisen Ristin veripalvelulääkäri Päivi Helmistä, itävaltalaista professori

Walter Nussbaumeria sekä norjalaisista tohtori Oystein Fleslandia. Tohtorit Gerd Werner ja Dagmar Krueger Saksasta käsittelivät esityksessään afereesia laadunvarmistuksen näkökulmasta. Iltapäivällä tutustuttiin uuteen afereesilaitteistoon sekä käsiteltiin muun muassa afereesiyksiköiden tarkastukseen liittyviä näkökohtia.

Kolmantena päivänä koottiin yhteen seminaarin antia ja perustettiin työryhmät, joiden tehtävänä on valmistella muun muassa kudosten ja kantasolujen käsittelyn sekä afereesiyksiköiden valvontaan liittyviä ohjeistoja.

Työsarka tällä valvonnan alueella laajenee lähitulevaisuudessa merkittävästi uusien biologista alkuperää olevien tuotteiden myötä. Uusiin haasteisiin vastaaminen edellyttää tarkastajilta jatkuvaa koulutusta ja toimivia kansainvälisiä asiantuntijaverkostoja.



WHO:n suosittelujen kansainvälisten yleisnimien (rINN) luettelo 42

Latinankielinen nimi Latinskt namn	Englanninkielinen nimi Engelskt namn	Ruotsinkielinen nimi Svenskt namn	Suomenkielinen nimi Finskt namn
Abaperidonum	Abaperidone	Abaperidon	Abaperidoni
Alitretinoinum	Alitretinoin	Alitretinoin	Alitretinoiini
Anecortavum	Anecortave	Anekortav	Anekortaaavi
Artemotilum	Artemotil	Artemotil	Artemotiili
Arzoxifenum	Arzoxifene	Arzoxifen	Artsoksifeeni
Atorolimumabum	Atorolimumab	Atorolimumab	Atorolimumabi
Avasimibum	Avasimibe	Avasimib	Avasimibi
Bexarotenum	Bexarotene	Bexaroten	Beksaroteeni
Carabersatum	Carabersat	Karabersat	Karabersaatti
Caspofunginum	Caspofungin	Kaspofungin	Kaspofungiini
Celecoxibum	Celecoxib	Celecoxib	Selekoksibi
Corifollitropinum alfa	Corifollitropin alfa	Korifollitropin-alfa	Korifollitropiinalfa
Darbufelonum	Darbufelone	Darbufelon	Darbufeloni
Depreotidum	Depreotide	Depreotid	Depreotidi
Deracoxibum	Deracoxib	Derakoxib	Derakoksibi
Desloratadinum	Desloratadine	Desloratadin	Desloratadiini
Desmoteplasmum	Desmoteplase	Desmoteplas	Desmoteplaasi
Dexbudesonidum	Dexbudesonide	Dexbudesonid	Deksbudesonidi
Ecopipamum	Ecopipam	Ekopipam	Ekopipaami
Emtricitabinum	Emtricitabine	Emtricitabin	Emtrisitabiini
Enracentanum	Enracentan	Enracentan	Enrasentaani
Eplivanserinum	Eplivanserin	Eplivanserin	Eplivansiini
Ethylcellulosum	Ethylcellulose	Etylcellulosa	Etyyliselulloosa
Etilevodopum	Etilevodopa	Etilevodopa	Etilevodopa
Exisulindum	Exisulind	Exisulind	Eksisulindi
Fananelum	Fananel	Fananel	Fananeeli
Galarubicinum	Galarubicin	Galarubicin	Galarubisiini
Gantofibanum	Gantofiban	Gantofiban	Gantofibaani
Gimeracilum	Gimeracil	Gimeracil	Gimerasiili
Hemoglobinum glutamerum	Hemoglobin glutamer	Hemoglobinglutamer	Hemoglobiini-glutameeri
Hyetellosum	Hyetellose	Hyetellos	Hyetelloosi
Hymetellosum	Hymetellose	Hymetellos	Hymetelloosi
Hyprolosum	Hyprolose	Hyprolos	Hyproloosi
Insulinum detemirum	Insulin detemir	Detemirinsulin	Detemirinsuliini
Leridistimum	Leridistim	Leridistim	Leridistiimi
Letepriinum	Letepriinim	Letepriinim	Letepriiniimi
Lopinavirum	Lopinavir	Lopinavir	Lopinaviiri
Lusupultidum	Lusupultide	Lusupultid	Lusupultidi
Maribavirum	Maribavir	Maribavir	Maribaviiri
Minopafantum	Minopafant	Minopafant	Minopafantti
Minretumomabum	Minretumomab	Minretumomab	Minretumomabi
Mivotilatum	Mivotilate	Mivotilat	Mivotilaatti
Nelarabinum	Nelarabine	Nelarabin	Nelarabiini
Nesiritidum	Nesiritide	Nesiritid	Nesiritidi
Olmesartanum	Olmesartan	Olmesartan	Olmesartaani
Osetamivirum	Osetamivir	Osetamivir	Osetamiviiri
Oteracilum	Oteracil	Oteracil	Oterasiili
Parecoxibum	Parecoxib	Parecoxib	Parekoksibi
Pegacaristimum	Pegacaristim	Pegakaristim	Pegakaristiimi
Pegartograstimum	Pegartograstim	Pegartograstim	Pegartograstiimi
Ponazurilum	Ponazuril	Ponazuril	Ponatsuriili
Rofecoxibum	Rofecoxib	Rofecoxib	Rofekoksibi
Sarizotanium	Sarizotan	Sarizotan	Saritsotaani
Satraplatinum	Satraplatin	Satraplatin	Satraplatiini
Semparatidum	Semparatide	Semparatid	Semparatidi
Simeticonum	Simeticone	Simetikon	Simetikoni
Sitamaquinum	Sitamaquine	Sitamakin	Sitamakiini
Solimastatum	Solimastat	Solimastat	Solimastaatti
Sonepiprazolum	Sonepiprazole	Sonepiprazol	Sonepipratsoli
Tabimorelinum	Tabimorelin	Tabimorelin	Tabimoreliini
Tafenoquinum	Tafenoquine	Tafenokin	Tafenokiini
Talampanelum	Talampanel	Talampanel	Talampaneeli
Telitromycinum	Telitromycin	Telitromycin	Telitromysiini
Tenatoprazolum	Tenatoprazole	Tenatoprazol	Tenatopratsoli
Teriflunomidum	Teriflunomide	Teriflunomid	Teriflunomidi
Timcodarum	Timcodar	Timkodar	Timkodaari
Tipranavirum	Tipranavir	Tipranavir	Tipranaviiri
Tonabersatum	Tonabersat	Tonabersat	Tonabersaatti
Tositumomabum	Tositumomab	Tositumomab	Tositumomabi
Travoprostum	Travoprost	Travoprost	Travoprosti
Valdecoxibum	Valdecoxib	Valdecoxib	Valdekoksibi
Vangatacitum	Vangatacite	Vangatacit	Vangatalsiitti
Vepalimomabum	Vepalimomab	Vepalimomab	Vepalimomabi
Volpristinum	Volpristin	Volpristin	Volpristiini