

Pääkirjoitus

Hannes Wahlroos **3** 40 vuotta eurooppalaista lääkevalvontaa

Heikki Teräväinen | Seppo Kaakkola **4** Dopamiiniagonistien turvallisuudesta

Uutta lääkkeitä

Seppo Kaakkola | Heikki Teräväinen **7** Ropiniroli

Veijo Saano **9** Flutikasoni allergisen nuhan itsehoitoon

Haittavaikutuksista

Jyrki Vanakoski | Leena Sommarberg **10** Sydämen QT-johtumisajan pidentyminen ja lääkkeet

Lääkekäyttö

Pentti Huovinen **12** Tehostetun seurannan kohteena makrolidit ja fluorokinolonit

Kaarina Sinivuo | Liisa Turakka **15** Euroopan farmakopeasta viides painos

Rohdosvalmisteista

Jorma Ahokas | Danielle Seviore **17** Vaihtoehtolääkintä Australiassa

Jorma Ahokas | Anna-Liisa Enkovaara **21** Maailman terveysjärjestön ohjeita vaihtoehtolääkinnästä kuluttajalle

Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista

Petri Pommelin **22** Turvallinen hoitoyksikkö – malli hoitoyksikön riskienhallintaan

Eläinlääkkeistä

Mari Koljonen **23** Mikrobilääkkeet koiran ja kissan parodontiitissa

Liisa Kaartinen | Jouko Koppinen |

Kristina Lehmann | Tita-Maria Saukko **25** Haittavaikutusilmoitukset eläinlääkkeistä 2003

Jouko Koppinen **28** Lääkelaitos ei myönnä erityislupia Zoletilin käyttöön sialla 1.1.2005 jälkeen

28 Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia

Ex tempore

29 Parempaa palvelua Lääkelaitoksen verkkosivuilla

29 Lääkelaitoksen yleinen osasto tiedottaa

30 Lääkelaitos antoi selvityksen apteekkimaksun poistamisesta

31 WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien luettelo 51



Hannes Wahlroos
YLIJOHTAJA, PROFESSORI
Lääkelaitos

40 vuotta eurooppalaista lääkevalvontaa

Tammikuun 26. päivä 2005 on eurooppalaisen lääkevalvonnan merkkipaalu. Tuolloin tulee kuluneeksi 40 vuotta ensimmäisen lääkevalvontadirektiivin antamisesta. Neuvoston direktiivi 65/65/EEC julkaistiin Euroopan Yhteisöjen virallisessa lehdessä 9.2.1965.¹

Tätä perusdirektiiviä voidaan pitää silloisen Euroopan talousyhteisön (EEC) ja sen kuuden jäsenvaltion reaktiona maailmanlaajuiselle talidomidikatastrofille. Myös monien EEC:n ulkopuolisten maiden, esimerkiksi Suomen, myyntilupamenettely sai alkunsa 1960-luvulla. Jo tuolloin eurooppalaisen lääkevalvontajärjestelmän vaihtoehtoina olivat keskitetty ja hajautettu lääkevalmisteiden myyntilupamenettely. Aluksi päädyttiin kuitenkin vain harmonisoimaan kansallisia menettelytapoja ja tieteellisiä arviointikriteerejä.

Ensimmäistä lääkedirektiiviä perusteltiin sekä kansanterveyden turvaamisen että sisämarkkinoiden edistämisen näkökulmista – samat perusteet ovat yhä käytössä uusimmassakin EU:n lääkelainsäädännössä. 40 vuotta sitten säädetyt periaatteet ovat monilta osin edelleen keskeisiä pilareita EU:n lääkevalvonnassa. Ehkä tärkein niistä on vaatimus siitä, että lääkevalmisteella tulee olla viranomaisen myöntämä myyntilupa ennen kuin valmistetta voidaan ryhtyä markkinoimaan ja myymään. Toinen olennainen periaate on se, että myyntilupaharkinnan perusteina voivat olla ainoastaan lääkevalmisteeseen tehoon, turvallisuuteen ja laatuun liittyvät seikat.

Tärkeää oli 40 vuotta sitten kuten nykyäänkin, että viranomaisilla on tarkoin säädetty aika, jonka kuluessa myyntipäätös on tehtävä ja toisaalta se, ettei myyntilupa voida peruuttaa kuin direktiivissä mainituin perustein. Monissa maissa näiden periaatteiden sisällyttäminen kansallisiin lainsäädäntöihin ja käytäntöihin kesti useita vuosia. Suomessa ne toteutettiin ETA-sopimuksen yhteydessä vuonna 1994.

Samalla kun EU on laajentunut vuosikymmenien kuluessa, sen lääkevalvonta ja -lainsäädäntö ovat syventy-

neet monin tavoin. Hyväksymis- ja valvontamenettelyt ovat keskittyneet ja toisaalta jäsenvaltioiden yhteistyö on tiivistynyt. Nykyinen EU:n lääkevalvonta kattaa monia erityisiä lääkeryhmiä. Bioteknologiset lääkevalmisteet, harvinaislääkkeet, perinteiset kasvilääkevalmisteet ja valmisteilla oleva asetus lastenlääkkeistä ovat esimerkkejä tästä. Myös eläinlääkkeet ovat olennainen osa lääkevalvontaa.

Uuden innovatiivisen lääkkeen kehittämisen on arvioitu maksavan noin 800 miljoonaa US dollaria. Kehittämiskustannukset ovat nousseet eksponentiaalisesti samalla kun lääkevalvonta on tehostunut ja sisämarkkinat ovat edistyneet. Uusien merkittävien lääkekeksintöjen aikaansaaminen on kuitenkin hidastunut niin Euroopassa kuin Yhdysvalloissakin. Aiheellisesti onkin kysytty, voitaisiinko uuden lääkkeen kehittämiskustannuksia alentaa ja puuttua lääkevalvontaviranomaisten tieteellistä tai muuta näyttöä koskeviin myyntilupavaatimuksiin.²

On myös arveltu, että viranomaisilla olisi ”ritualistisia” vaatimuksia, joiden alkuperäisistä perusteista ei kennelläkään ole enää kunnollista kuvaa.

On selvää, että turhat ja perusteettomat lääkevalvonnan ”rituaalit” – jos niitä on – pitää poistaa. Muuten lääkevalvonnassa on syytä jatkaa mieluummin varovaisella kuin riskiä lisäävällä linjalla. Ihmiskunnan hyvinvointia lisäävät läpimurtokeksinnöt näyttävät kuitenkin syntyvän kulloisistakin lääkevalvonnan vaatimuksista riippumatta tai parhaassa tapauksessa niiden avulla.

¹ Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products. OJ No 22, 9.2.1965.

² Rawlins MD: Cutting the cost of drug development? Nature Drug Discovery 3:360-364, April 2004.



Heikki Teräväinen

PROF., NEUROLOGIAN JA NEUROLOGIAN SUPPEAN ERIKOISALAN GERIATRIAN ERIKOISLÄÄKÄRI

Seppo Kaakkola

DOS., NEUROLOGIAN JA KLIINISEN FARMAKOLOGIAN ERIKOISLÄÄKÄRI
Neurologian klinikka, HYKS

Dopamiiniagonistien turvallisuudesta

Neurologeja huolestuttaa yleismaailmallisesti dopamiinireseptoriagonistien turvallisuus, kun aiemmin tuntemattomia ja mahdollisesti vaarallisia haittavaikutuksia on kuvattu jo vuosia käytössä olleilla lääkkeillä (1). Näitä dopamiiniagonisteja käytetään Parkinsonin taudin, levottomat jalat -oireyhtymän, hyperprolaktinemian sekä akromegalian hoidossa.

Dopamiiniagonisteista bromokriptiini, kabergoliini ja pergolidi ovat torajyvä/ergotjohdannaisia, kun taas kinagolidilla, pramipeksolilla tai ropinirolilla ei ole ergotrunkoa. Niiden kliininen käyttö perustuu siihen ajatukseen, että ne vaikuttavat hermokudoksessa dopamiinin tavoin.

Kaikki stimuloivat D₂-reseptoreita, mutta vaikutukset D₁- ja D₃- (taulukko) sekä ei-dopaminergisiin reseptoreihin vaihtelevat. Ropinirolit sitoutuu selektiivisesti dopamiinireseptoreihin, pramipeksolilla on lievä vaikutus noradrenergisiin alfa₂-reseptoreihin ja ergotjohdannaiset sitoutuvat myös noradrenergisiin (alfa₁ ja alfa₂) sekä 5HT-reseptoreihin.

Dopamiinivaikutus

Dopamiiniagonistien tavallisimmat haitat liittyvät niiden dopaminergisiin vaikutuksiin, ilmenevät useimmiten hoidon alussa tai ohimenevästi annoksen suurentamisen jälkeen ja ovat pääosin samankaltaisia. Näitä ovat pahoinvointi, oksentelu, ortostaattinen hypotensio, huihaus, uneliaisuus, ja (yhdessä levodopan kanssa) dyskinesia (2). Muita tavallisia haittoja ovat unettomuus, ummetus, mahakivut, närästys ja heikotus. Dopamiinin tavoin vaikuttavat aineet voivat aiheuttaa

pitkäaikaiskäytössä myös sekavuutta, hallusinaatioita tai paranoiaa varsinkin kognitiivisesti heikentyneillä henkilöillä. Harvemmin ilmenee pelihimoa ja hyperseksuaalisuutta, priapismia, rintojen pienenemistä ja hiusten lähtöä. Ergotjohdannaisia käyttävillä henkilöillä voi ilmetä myös päänsärkyä, nenän tukkoisuutta ja Raynaud'n oireita.

Eri dopamiiniagonistien tehossa ja siedettävyydessä ei näytä olevan merkittäviä eroja, joskin keskinäisiä vertailuja on tehty vain bromokriptiiniin (3).

Seuraavaksi käsitellään joitakin viime aikoina esillä olleita haittoja.

Vireystilan häiriöt

Erityisesti Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on raportoitu dopamiiniagonistien käyttöön liittyneen päiväaikaista uneliaisuutta, lisääntyntä torkahtelua ja äkillisiä nukahtamisia (4, 5). Ongelmaan on viime aikoina kiinnitetty erityistä huomiota, kun vuonna 1999 raportoitiin muutaman potilaan nukahtaneen äkillisesti ajaessaan autoa.

Eri tutkimuksissa (5) on uneliaisuutta raportoitu 18,3–32,4 %:lla pramipeksolia käyttäneistä potilaista ja 8,8–13,7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Uneliaisuus on pramipeksolia käyttäneiden ryhmässä ollut yleisempi kuin levodo-

pa-ryhmässä (17,3 %) (6). Ropinirolihoidon yhteydessä uneliaisuutta ilmeni 36,2 %:lla ja lumelääkeryhmässä 4,8 %:lla potilaista (7). Uneliaisuutta ilmeni eniten lääkeannosta suurennettaessa sekä suuremmilla päivittäisillä annoksilla.

Vaikkakin uudemmat ei-torajyvä-rakenteiset agonistit ovat olleet enemmän esillä, niin ongelma on samantapainen myös muilla agonisteilla (8, 9), eikä kovin merkittäviä eroja eri lääkkeiden välillä ilmeisesti ole.

Äkillinen pakonomainen nukahtaminen (*sleep attack*) määriteltynä siten, että kyseessä on nukahtaminen, joka tapahtuu joko varoittamatta tai niin nopeasti, ettei henkilö ehdi tähän asianmukaisesti reagoida, vaikuttaa olevan harvinaisempi kuin vastustamaton nukahtamisen tarve, mihin henkilö kykenee asianmukaisesti reagoimaan. Hobson työtovereineen (10) raportoi 420 potilaan joukosta äkillisiä nukahtamisia autoa ajaessa 16 potilaalla (3,8 %), joista kolmella (0,7 %) varoittamatta. Prosenttiluvut lienevät suuntaa antavia korreloiden todennäköisesti myös seurantaajan pituuteen. Jos äkillisiä nukahtamisia tapahtuu, niin potilaan on oltava ajamatta autoa. Asiasta on myös varoitettava, kun hoitoa aloitetaan.

Dopamiiniagonistien ominaisuuksia

	Bromokriptiini	Kabergoliini	Pergolidi	Kinagolidi	Pramipeksoli	Ropiniroli
Reseptori-sitoutuminen	D ₁ , D ₂ , D ₃	D ₁ , D ₂	D ₁ , D ₂ , D ₃	D ₂	D ₂ , D ₃	D ₂ , D ₃
Ergotjohdos	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Ei	Ei	Ei
T _{max} (tuntia)	1–2	0,5–4	1,5	0,5–1	2	
T _{1/2} (tuntia)	3–8	68	1–42	12–18	8–12	6

Alaraajojen turvotukset

Alaraajojen turvotus ("kuoppaturvotus") on kaikkien dopamiiniagonistien käyttöön liittyvä yleinen ongelma, joka monella on johtanut mm. sydänperäisten syiden tutkimiseen. Saattaa olla, että uusimmista agonisteista ropiniroli aiheuttaa sitä jonkun verran vähemmän (11). Ongelman perusbiologiaa ei tunneta, mutta se voi olla yhteydessä dopamiinin vasodilatoivaan vaikutukseen.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän tapainen tila voi syntyä erityisesti, jos lääkitys lopetetaan äkillisesti. Tämän harvinaisen ongelman oireita ovat kuume, lihasjäykkyys, tajunnan häiriintyminen ja erilaiset autonomisen hermoston häiriöt (takykardia, hikoilu, verenpaineen muutokset, hypoventilaatio) ja kohonnut seerumin kreatiinikinaasi (12).

Keuhko- ja sidekudoshaitat

Ergotjohdoksien (bromokriptiini, kabergoliini ja pergolidi) on tiedetty jo kauan aiheuttavan keuhkopussin tulehdusmuutoksia (pleuriitti) sekä sidekudosmuodostusta (fibroosia) keuhkoihin, sydänpussiin ja retroperitoneaalisiin (13, 14). Lääkkeen lopettamisen jälkeen pleuraneste poistuu, mutta fibroosi voi johtaa hengitysfunktion alenemaan.

Lääkkeiden tuoteselosteet antavat ymmärtää ongelman olevan verraten harvinaisen, ja haittavaikutusrekisterin mukaan esiintymistiheys pergolidilla on noin 1 % lääkkeen käyttöön suhteutettuna (13). Vuosi-

na 1982–1995 HUSin neurologian poliklinikalla pitkäaikaishoidossa olleista 185:sta pääosin bromokriptiiniä tai pergolidia käyttäneestä Parkinson-potilaasta pleuriitti todettiin 33 henkilöllä keskimäärin 6 vuoden hoidon aikana (15). Potilaista neljä käytti kokeellista ergotagonistia. Ongelma vaikuttaa siis olevan selvästi yleisempi kuin haittavaikutusrekisteri näyttää, ja varovaisesti arvioiden riski pitkäaikaishoidossa saattaa olla yli 10 %:n luokkaa. On mahdollista, että suomalaiset ovat erityisen herkkiä; olihan haitan ensikuvauksin vuonna 1981 Suomesta (16).

Sidekudoshaittoja on kuvattu myös potilailla, jotka ovat saaneet ergotagonistia prolaktiinin estoon (17) tai levottomien jalkojen hoitoon (18). Näissä haittoja on raportoitu harvemmin, mikä voi viitata siihen, että ongelma on annosriippuvainen.

Ei-ergotagonisteihin fibroosiongelmaa ei odoteta liittyvän. Jo aiemmin ergotpleuriittiin sairastuneita Parkinson-potilaita (N=11) on hoidettu (15) ongelmitta ei-ergotagonistilla (kinagolidi) keskimäärin 620 päivää, jonka jälkeen hoitoa jatkettiin pramipeksolilla sen tultua saataville syksyllä 1998. Ilmiötä ei ole todennettu pramipeksolin eikä ropinirolin käytön yhteydessä lukuun ottamatta yksittäistapauksia, joissa syy-yhteys on ollut epäselvä.

Sydänlähän muutokset

Aivan viimeaikoina on julkaistu pergolidi- ja kabergoliinihoitoihin liittyneen Parkinson-potilailla sydänlähän muutoksia, jotka ovat johtaneet osalla potilaita kuolemaan (19–21). Vastikään on julkaistu selvitys (22), jonka mukaan ongelma

saattaa olla jopa huomattavan yleinen. Baseman työtovereineen (22) kirjoitti kirjeen tuntemilleen pergolidia käyttäville potilaille kehottaen heitä sydäntutkimukseen. Kirjeen saajista 46 teki niin, ja tutkijat raportoivat, että 89 %:lla potilaista oli jonkinasteinen läppävuoto. Keskieurooppalaisilla potilailla läppävikojen ilmaantuvuus on ollut USA:ta vähäisempi, kuitenkin 33 %:lla potilaista (23). Kun vastaavia muutoksia on raportoitu myös migreenin hoidossa käytetyillä ergotjohdannaisilla (24) sekä bromokriptiinillä (25), voi olettaa, että kyseessä on kaikille torajyväjohdoksille ominainen haittavaikutusriski, josta kollegakunnan on hyvä olla tietoinen. Aika näyttää, kuinka laajasta ongelmasta todella on kyse.

Ergotpleuriitissa potilailla ei ole kuumetta, CRP ja lasko ovat koholla, mutta ei ole leukosytoosia. Kirjoittajilla ei ole tietoa potilaiden laboratorioarvoista sydänlähän sairastuessa.

Kirjallisuutta

1 Rascol O, Pathak A, Bagheri H, Montastruc J-L. New Concerns About Old Drugs: Valvular Heart Disease on Ergot Derivative Dopamine Agonists as an Exemplary Situation of Pharmacovigilance. *Movement Disorders* 2004;19:611-613.

2 Lambert D, Waters CH. Comparative Tolerability of the Newer Generation Antiparkinsonian Agents Drugs & Aging 2000;16: 55-65.

3 Bonuccelli U. Comparing dopamine agonists in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* 2003;16 (suppl 1): S13-S19.

- 4 Paus S, Brecht HM, Koster J ym. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003; 18: 659-667.
- 5 Zesiewicz TA, Hauser RA. Sleep attacks and dopamine agonists for Parkinson's disease. What is currently known? *CNS Drugs* 2003; 17:593-600.
- 6 Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial of medication. treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1931-1938.
- 7 Adler CH, Sethi KD, Hauser RA ym. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease: the Ropinirole Study Group. *Neurology* 1997;49: 393-399.
- 8 Ferreira JJ, Pona N, Costa J ym. Somnolence as an adverse effect from wakefulness to sleep at inappropriate and drug reaction of antiparkinsonian drugs: a meta-analysis of published randomized placebo-controlled trials. *Mov Disord* 2000; 15 (Suppl. 3): 128.
- 9 Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Archives of Neurology*. 2004;6:97-102.
- 10 Hobson DE, Lang AE, Martin WR ym. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson's disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002; 287: 455-463
- 11 Inzelberg R, Schechtman E, Nisipeanu P. Cabergoline, pramipexole and ropinirole used as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison. *Drugs & Aging*. 2003; 20:847-855.
- 12 Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2003; 9 (Suppl 1):S3-9.
- 13 Palva E. Pergolidihoitoon liittyvä pleuriitti Suomen Lääkärilehti 1996;51:2253
- 14 Idänpään-Heikkilä JE. Parkinsonin taudin lääkkeet ja fibroottiset reaktiot Suomen Lääkärilehti 2002;57:2320
- 15 Teräväinen E, Teräväinen H. Quinagolid in the treatment of Parkinson patients who have developed pleuritis with ergoline derivatives. *J Neurol Sci* 1997; 150 (Suppl) 115.
- 16 Rinne UK. Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet* 1981;1:44.
- 17 Correas GM, Martin GB, Hernandez RR ym. Retroperitoneal fibrosis in a patient treated with bromocriptine for a prolactinoma. *Journal Urologie* 97(4-5):234-6, 1991
- 18 Danoff SK, Grasso ME, Terry PB, Flynn JA. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. *Chest* 2001;120:313-16.
- 19 Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD ym. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1280-1286.
- 20 Van Camp G, Flamez A, Cosyns B ym. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003;61:859-861
- 21 Horvath J, D. Fross RD, Kleiner-Fisman G ym. Severe Multivalvular Heart Disease: A New Complication of the Ergot Derivative Dopamine Agonists *Movement Disorders* 2004;19: 656-62.
- 22 Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold, SC ym. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004;63:301-304.
- 23 Van Camp G, Cosyns B, Weytjens C ym. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease *Lancet* 2004; 363:1179-1183.
- 24 Mish KA. Development of heart valve lesions during methysergide therapy. *Brit Med J* 1974;2:365-366.
- 25 Serratrice J, Disdier P, Habib G ym. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev* 2002;10:334-336.

Ropiniroli

Requip 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg ja 5 mg tabletit,
GlaxoSmithKline Oy, Britannia

Ropiniroli on dopamiiniagonistien ryhmään kuuluva lääkeaine, joka on tarkoitettu Parkinsonin taudin oireenmukaiseen hoitoon. Sitä voidaan käyttää ainoana lääkkeenä levodopan käyttöönoton lykkäämiseksi taudin varhaisvaiheessa tai yhdistelmähoitona levodopan kanssa sairauden siinä vaiheessa, jossa levodopan vaikutus on alkanut heiketä.

Parkinsonin taudin hoitoon on Suomessa käytettävissä kolme ergotjohdoksista dopamiiniagonistia (bromokriptiini, kabergoliini ja pergolidi) sekä pramipeksoli, joka kuten ropinirolikin, ei ole rakenteeltaan ergotjohdos. Rakente-erolla voi olla merkitystä mm. reseptorispesifisyydessä ja haittavaikutuksissa. Ropiniroli on ollut markkinoilla monissa Euroopan maissa ja Yhdysvalloissa jo useita vuosia, joten siitä on jo varsin laaja kokemus Parkinsonin taudissa.

Ropinirolihoito aloitetaan annoksella 0,25 mg kolmasti vuorokaudessa ja annosta suurennetaan vähitellen viikon välein tehon ja siedettävyyden mukaan. Keskimääräinen hoitoannos vaihtelee 3 mg:n ja 9 mg:n vuorokausiannoksen välillä. Korkein suositeltu hoitoannos on 24 mg/vrk.

Farmakologia

On hyvin tunnettua, että Parkinsonin taudissa tapahtuu dopamiiniratojen vähittäinen rappeutuminen, josta seuraa dopamiinin puutos striatumissa. Tätä puutosta voidaan korjata levodopalla, joka muuntuu aivoissa dopamiiniksi, tai dopamiiniagonisteilla, jotka stimuloivat suoraan aivojen dopamiinireseptoreita. Dopamiinireseptorit voidaan jakaa kahteen päätyyppiin, D₁- ja D₂-tyypin

reseptorit. D₁-tyypin reseptoreissa on kaksi alamuotoa (D₁ ja D₅) ja D₂-tyypin reseptoreissa tunnetaan kolme alamuotoa (D₂, D₃, D₄). D₂- ja D₃-alatyyppejä on näistä eniten striatumin alueella. Toistaiseksi ei kuitenkaan tarkalleen tiedetä eri alatyypien merkitystä Parkinsonin taudissa.

Ropiniroli on *in vitro* spesifinen D₂-reseptorityypin agonisti (1). Se stimuloi ennen kaikkea D₂- ja D₃-alatyyppejä. Sillä ei ole merkittävää vaikutusta D₁-reseptoriin eikä myöskään noradrenergisiin alfa- tai beeta-reseptoreihin, GABAergisiin, kolinergeisiin tai serotonergisiin reseptoreihin. Reseptorin sitoutumisprofiililtaan pramipeksoli ja ropiniroli muistuttavat toisiaan.

Ropinirolin farmakokinetiikkaa on tutkittu sekä terveillä henkilöillä että Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla (2). Ropiniroli imeytyy nopeasti ja sen hyötyosuus on noin 50 %. Ruoka hidastaa jonkin verran imeytymistä, mutta ei vaikuta merkittävästi kokonaisimeytymiseen. Onkin suositeltavaa ainakin hoidon alkuvaiheessa nauttia ropiniroli ruuan kanssa haittavaikutusten, kuten pahoinvoinnin ja oksentelun, välttämiseksi. Ropiniroli on hyvin lipofiilinen lääkeaine ja sillä on suuri jakaantumislavuus, keskimäärin 7 l/kg. Sen eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Ropiniroli sitoutuu vähäisesti plasman proteiineihin (10–40 %), eikä sillä ole odotettavissa tätä kautta haitallisia yhteisvaikutuksia. Ropiniroli metaboloituu CYP 1A2-isoentsyymien kautta. Tätä entsyymimuotoa käyttävät melko harvat lääkeaineet, mutta mm. eräät fluorokinolonit (siprofloksasiini, norfloksasiini), meksiletiini sekä

masennuslääke fluvoksamiini voivat inhiboida tätä entsyymiä, ja interaktiot niiden kanssa ovat siten mahdollisia. Ropinirolin ja CYP 1A2:n kautta metaboloituvan teofylliinin välillä ei ole havaittu interaktioita Parkinson-potilailla. Tupakointi voi indusoida CYP 1A2-entsyymiä, mutta ei tiedetä, vaikuttaako tämä ropinirolin farmakokinetiikkaan. Ropiniroli erittyy virtsaan pääosin metaboliitteina. Munuaisten vajaatoiminta ei merkittävästi vaikuta ropinirolin kinetiikkaan, mutta maksan vajaatoiminnassa ropinirolia on käytettävä varoen. Levodopan ja ropinirolin välillä ei ole havaittu merkittäviä kiinteitä interaktioita.

Teho

Ropinirolista on julkaistu viiden vuoden kontrolloitu seurantatutkimus varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla (3). Tutkimuksessa potilaat saivat joko ropinirolia tai levodopaa kaksoissokeasti hoidon alusta lähtien. Oireiden vaatiessa heille oli mahdollista lisätä avoimesti levodopaa. Tämän ja muiden pienempien tutkimusten perusteella on osoitettu, että ropiniroli viivästyttää levodopaan liittyvien motoristen komplikaatioiden, kuten dyskinesioiden ja "wearing off"-ilmiön ilmaantumista. Esimerkiksi dyskinesioita oli viiden vuoden kohdalla 20 %:lla potilaista ropiniroliryhmässä ja 45 %:lla levodoparyhmässä. Varhaisvaiheen potilailla ropinirolin on osoitettu merkittävästi vähentävän potilaiden oireita, kuten vapinaa, jäykkyyttä ja hitautta. Ropinirolin oireita korjaava teho oli joko samaa luokkaa tai vähän parempi kuin bromokriptiinillä kolmen vuoden vertaile-

vassa tutkimuksessa (4). Oireita korjaava teho on kuitenkin jäänyt levodopaa heikommaksi, kuten muillakin agonisteilla. Kuitenkin viiden vuoden kuluttuakin 34 % potilaista selviytyi ilman levodopaa.

Kahden vuoden sokkoutetussa fluorodopa-PET-tutkimuksessa todettiin, että fluorodopan otto dopamiinisoluihin säilyi paremmalla tasolla ropinirolipotilailla kuin potilailla, jotka saivat levodopaa (5). Tutkijoiden tulkinta oli, että tämä voisi merkitä hidastunutta dopamiinisolujen tuhoutumista ropinirolihoidossa, mutta myös toisenlaisia tulkintoja on esitetty. Samantapainen tulos on saatu myös pramipeksolilla käytettäessä beeta-CIT-SPECT-tutkimusta (6). Kaiken kaikkiaan agonisteilla saatujen PET- tai SPECT-tulosten kliininen merkitys on toistaiseksi avoin.

Pidemmälle edenneen taudin hoidossa ropinirolin lisäys levodopahoitoon vähensi huonoa aikaa (OFF-aikaa) ja myös levodopan annosta voitiin pienentää (7). Toisaalta dyskinesioiden määrä lisääntyi ropinioliryhmässä. Näyttöön perustuvassa katsauksessa katsottiin ropinirolin vähentävän tehokkaasti OFF-aikaa (8). Toisaalta Cochrane-katsauksessa katsottiin näytön olevan epävarma johtuen tutkimusten liian pienestä tilastollisesta voimasta (9). Vertailevia tutkimuksia muihin agonisteihin on suoritettu vähän, mutta Cochrane-katsauksen perusteella ropinirolin ja bromokriptiiniä arvioitiin olevan teholtaan samanvertaisia motoristen komplikaatioiden hoidossa (10).

Ropinirolista, kuten muistakin dopaminergisistä lääkkeistä, on hyöttyä myös levottomien jalkojen hoidossa (11). Tämä ei kuitenkaan tois-

taiseksi ole ropinirolin virallinen käyttöaihe.

Turvallisuus

Ropinirolihoidon liittyy samantapaisten haittojen riski kuin muihin dopamiiniagonisteihin (8, 12-14). Tavallisimmat haittatuntemukset hoidon alussa ovat pahoinvointi, joskus oksentelu, närästys, mahavai-vat ja huimaus. Näitä haittoja voidaan välttää aloittamalla hoito annosta hitaasti nostaen. Ropinirolin, kuten muidenkin agonistien, käyttöön on liittynyt uneliaisuutta ja jopa nukahtamistaipumusta. Uneliaisuutta on kaksoisokeissa kokeissa raportoitu noin 36 %:lla ropinirolia käyttävistä potilaista ja 5 %:lla lumetta käyttävistä. Potilaalle on kerrottava näistä haitoista, eikä hän saisi ajaa autoa, mikäli hän kokee tällaisia haittoja. Annoksen pienentäminen saattaa auttaa, mutta joskus lääkitys joudutaan väsyttävän vaikutuksen vuoksi lopettamaan kokonaan. Varhaisvaiheen potilaista 24 % ropinioliryhmässä keskeytti haittatuntemusten vuoksi, kun vastaava luku oli 13 % lumeryhmässä.

Pidempiaikaisessa käytössä ja osin annosriippuvaisesti ropinirolin voi aiheuttaa ortostatismia, synkpeekohtauksia, hallusinaatioita, sekavuutta ja alaraajojen turvotusta, joskus myös libidon lisääntymistä. Dementia ja korkea ikä altistavat hallusinaatioille ja muille keskushermostohaitoille. Levodopan kanssa käytettynä ropinirolin voi lisätä pakkoliikkeitä eli dyskinesioita. Sen sijaan ropinirolihoidon ei näytä liittävän pleuriitteja tai sydämen läppämuutoksia toisin kuin ergotjohdos-ten käyttöön (ks. s. 4).

Ropinirolin on dopamiiniagonistien ryhmään kuuluva ei-ergotjohdos, joka on hyväksytty käytettäväksi Parkinsonin taudissa ensisijaisena ainoana lääkkeenä levodopan käyttöönoton lykkäämiseksi ja yhdistelmähoitona levodopan kanssa, kun tauti on edennyt vaiheeseen, jossa levodopan vaikutus heikkenee tai muuttuu satunnaiseksi ja hoitovaikutus vaihtelee (*“end of dose”* tai *“on-off”* tyyppistä vaihtelua). Varhaisvaiheen potilailla tutkimuksissa ropinirolia on verrattu levodopaan tai bromokriptiiniin. Sen on osoitettu viivästyttävän merkittävästi levodopahoitoon liittyvien motoristen komplikaatioiden syntymä. Oireita korjaavalta teholtaan se on ollut levodopaa huonompi, kuten muutkin agonistit, mutta bromokriptiiniin verrattaessa ainakin samantehoinen. Myöhemmän vaiheen potilailla se on vähentänyt *off*-vaiheiden pituutta ja tarvittavaa levodopa-annosta. Sen haitat ovat verrattavissa muihin agonisteihin, mutta ei-ergot-johdannaisena pleuriittiin ja sydämen läppämuutosten riski on epätodennäköinen.

Viitteet

1. Tulloch IF. Pharmacologic profile of ropinirole: a nonergoline dopamine agonist. *Neurology* 1997; 49: S58-62.
2. Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 243-254.
3. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-1491.
4. Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53: 364-370.
5. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, ym. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
6. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-61.
7. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, ym. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 1057-1062.
8. DA agonists – non-ergot derivatives: ropinirole: management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 4: S98-102.
9. Clarke CE, Deane KHO. Ropinirole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1
10. Clarke CE, Deane KHO. Ropinirole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1
11. Cheer SM, Bang LM, Keating GM. Ropinirole: for the treatment of restless legs syndrome. *CNS Drugs* 2004; 18: 747-754.
12. Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Safety* 2003; 26: 439-444.
13. Inzelberg R, Schechtman E, Nisipeanu P. Cabergoline, pramipexole and ropinirole used as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison. *Drugs Aging* 2003; 20: 847-855.
14. Murdoch D, Cheer SM, Wagstaff AJ. Management of Parkinson disease - Defining the role of ropinirole. *Dis Manage Health Outcomes* 2004; 12: 39-54.

Flutikasoni allergisen nuhan itsehoitoon

Nenään tiputettavia ja sumutettavia glukokortikoideja on jo kauan käytetty allergisen nuhan hoitoon. Beklometasonidipropionaattia on tähän käyttöön saatavissa myös ilman lääkemääräystä. Lääkelaitos on 21.9.2004 hyväksynyt myös kaksi flutikasonia sisältävää nenäsumutevalmistetta 60 annoksen pakkauksessa käytettäväksi itsehoidossa aikuisten kausiluonteisen allergisen nuhan ehkäisyyn ja hoitoon.

Flutikasoni on voimakas glukokortikoidi. Siksi flutikasonin annos vuorokautta kohti on allergisen nuhan hoidossa puolet pienempi kuin beklometasonidipropionaatin. 50:n mikrogramman vahvuista flutikasoninäsümetta otetaan 2 sumutusta kumpaankin sieraimen kerran vuorokaudessa, mieluiten aamuisin (kokonaisannos 200 mikrogrammaa/vrk). Kun oireet saadaan hallin-

taan, annosta on vähennettävä yhteen sumutukseen kumpaankin sieraimen kerran vuorokaudessa (100 mikrogrammaa/vrk).

Nenään sumutettu tai tiputettu flutikasoni ei juuri imeydy verenkiertoon; systeeminen hyötyosuus on 1–2 prosenttia. Vastaavasti systeemisistä haitat, kuten kortisolin erityksen lamautuminen ja lapsen kasvun hidastuminen, eivät ole todennäköisiä. Pitkään jatkuvassa käytössä suurilla annoksilla niitä voi kuitenkin tulla. Siksi itsehoitokäyttö rajoitetaan jaksottaiseksi, eli vain kausittain ilmenevän allergisen nuhan hoitoon. Kasvavien lasten osalta on tarpeen, että lääkäri ohjaa ja seuraa flutikasonin käyttöä.

Flutikasonin intranasaalisen käytön on kestettävä muutamia päiviä ennen kuin saadaan käsitys, onko hoidosta apua. Virusnuhaan flutika-

sonia ei kannata aloittaaakaan, koska glukokortikoidista ei tule helpotusta nuhakuumeen aiheuttamaan aivasteluun, nenän tukkoisuuteen eikä muihin oireisiin.

Bakteerien aiheuttamassa nenän sivuonteloiden tulehduksessa on pieni mahdollisuus, että glukokortikoidi hidastaa paranemista heikentämällä vastustuskykyä. Siksi nyrkissäntönä voi pitää, että flutikasonisumutetta ei käytetä kuumeisessa nuhassa. Jos hoidettaessa kausiluonteista allergista nuhaa flutikasonia sisältävällä nenäsumutteella nousee kuume tai tilanne pahenee, tulee ottaa yhteys lääkäriin.

Flixonase 50 mikrog/annos nenäsumute (GlaxoSmithKline) on saatavana 60 annoksen pakkauksessa itsehoitoon keväällä 2005.

Sydämen QT-johtumisajan pidentyminen ja lääkkeet

Normaalisti sydämen aktiopotentiaali kestää 200–300 millisekuntia. Koska se korjataan sydämen syketaajuuden mukaan (QTc), tässä lyhyessä katsauksessa käytetään yksinkertaisuuden vuoksi QT-aikaa ja QTc-aikaa toistensa synonyymeina. QT-ajan pidentyminen yli 440–460 millisekunnin voi aiheuttaa kammiövärinän, joka hoitamattomana aiheuttaa äkkikuoleman noin 20–25 %:lla potilaista. Kammiövärinää ennakoii EKG-käyrässä kääntyvien kärkien tiheälyöntisyys eli torsades de pointes -kammiotakykardia.

Pidentyneen QT-ajan oireyhtymästä tunnetaan sekä periytyvä sekä hankittu muoto. Periytyvälle muodolle tunnetaan tällä hetkellä seitsemän eri altistavaa geeniä, joista kuusi liittyy sydänlihaksen ionikanaviin. Periytyvän muodon yleisyydeksi on arvioitu alle 1/10 000. Periytyvistä muodoista mielenkiinto on kohdistunut erityisesti kromosomissa 7 sijaitsevan HERG-geenin koodaamaan kaliumkanavaan (I_{Kr}), jolla on keskeinen rooli sydämen normaalissa sähköisessä toiminnassa. HERG-geenin koodaama kaliumkanava vastaa osaltaan sydämen sähköisen toiminnan palautumisesta lepovaiheeseen ennen seuraavaa sydänlihaksen sähköistä aktivoitumisprosessia. Sen toiminnan häiriö pidentää tätä lepovaiheeseen palautumista, minkä on ajateltu olevan olennainen osa sydänlihaksen kääntyvien kärkien takykardian syntymekanismia. Lisäksi lääkeaineita käytettäessä lääkeaineen sitoutumisen voimakkuudella HERG-geenin koodaamaan kaliumkanavaan saattaa olla korrelaatiota QT-ajan pidentymiseen.

Puhuttaessa hankitusta QT-ajan pidentymisestä tarkoitetaan tavallisesti lääkkeiden aiheuttamaa QT-ajan pidentymistä, esimerkkeinä mainittakoon allergialääkkeiden as-

temitsolin ja terfenadiinin vaikutukset.

Vaikka useita QT-aikaan vaikuttavista lääkkeistä käytetään kausiluontoisesti, saattavat hoitojaksot venyä yllättävänkin pitkiksi. Lääke, jonka QT-aikaa pidentäviin ominaisuuksiin kiinnitettiin erityisesti 1990-luvun alkupuolella huomiota, oli toiminnallisten suolistohäiriöihin käytetty sisapridi. Koska eri lääkkeiden vaikutukset QT-aikaan ovat huonosti ennakoitavissa, on eurooppalaisessa lääkevalvonnassa kiinnitetty huomiota tähän seikkaan, ja jatkossa lääkkeiden vaikutusten dokumentoimista QT-aikaan tulee osa ennakoivaa lääketurvatoimintaa jo ennen myyntiluvan myöntämistä. Vaikutusten tulkintaa vaikeuttaa lääkkeiden yhteiskäyttö, sillä lääkeaine, joka ei vaikuta QT-aikaan sellaisenaan, saattaa vaikuttaa siihen yhteiskäytössä toisen lääkevalmisteen kanssa esimerkiksi farmakokinetisten interaktioiden kautta.

Lääkeaineisiin, joiden on todettu vaikuttavan QT-aikaan, kuuluvat mm. eräät rytmihäiriölääkkeet, anti-histamiineista terfenadiini ja astemitsoli sekä lisäksi osa masennus- ja psykoosilääkkeistä ja mikrobilääkkeistä (erytromysiini, trimetopriimi-sulfametoksatsoli).

Lääkelaitokselle on vuosina

1981–2004 tehty kaikkiaan 58 ilmoitusta QT-ajan pidentymisestä lääkeaineiden käytön yhteydessä. Ilmoituksista 13:ssa oli raportoitu kääntyvien kärkien kammiotakykardia, 12:ssa kammiövärinä, neljässä sydänpysähdys sekä yhdessä potilaan menehtyminen.

Useimmin raportoidut lääkeaineryhmät ovat olleet rytmihäiriölääkkeet, psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet sekä allergialääkkeet (taulukko).

Mm. tihentyneeseen virtsaamistarpeeseen käytetty terodiliini on sittemmin poistunut käytöstä. Lisäksi kahdessa ilmoituksessa oli kyseessä

Yleisimmin ilmoitettuja yksittäisiä lääkeaineita

Lääkeaine	Ilmoitusten lkm
Sotaloli	6
Sertindoli	6
Risperidoni	6 *
Venlafaksiini	5
Terodiliini	4
Tioridatsiini	4 **

* kolmessa ilmoituksessa myös muita epäiltyjä lääkkeitä

** kahdessa ilmoituksessa myös muita epäiltyjä lääkkeitä

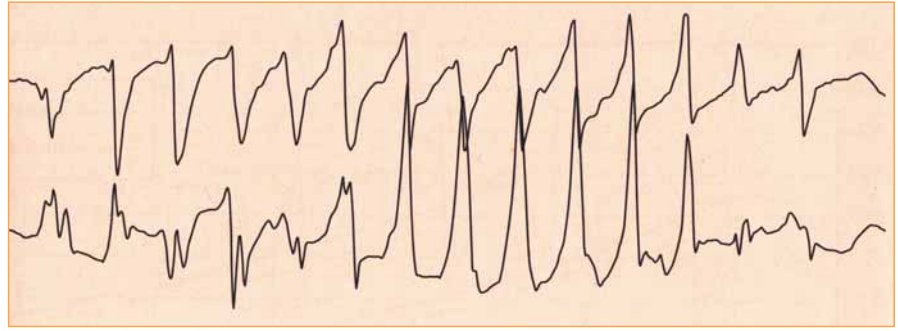
terfenadiinin ja itrakonatsolin epäilty interaktio sekä yhdessä ilmoituksessa tioridatsiinin sekä eturauhasen liikakasvun oireiden hoitoon käyettyn tamsulosiinin interaktio. Sisapridista ilmoituksia oli kaksi ja antihistamiinivalmisteista setiritsiinistä kaksi sekä ebastiinista yksi yhteiskäytössä doksepiinin kanssa. Lääkkeiden ATC-luokituksen perusteella jaettuna useimmin epäiltyjä lääkeaineryhmiä olivat psykoosilääkkeet (21 ilmoitusta), masennuslääkkeet (11 ilmoitusta) sekä sotaloli (6 ilmoitusta).

Monia lääkkeitä on poistettu markkinoilta rytmihäiriöriskien vuoksi. Samalla kuitenkin HERG-geenin, QT-ajan pidentymisen sekä kääntyvien kärkien kammiotakykardian välillä vallitsee kompleksinen suhde, sillä syy-seuraussuhteiden arvioiminen ja ennakoiminen on käytännössä hankalaa, ellei mahdotonta. Vaikka assosiaatio HERG-geenin, sen koodaamaan kaliumkanavan sekä QT-ajan pidentymisen osalta onkin olemassa, niin ehdottomat todisteet näiden kolmen tekijän liittymisestä toisiinsa puuttuvat toistaiseksi. Selvää kuitenkin on, että lääketurvatoiminnan kannalta lääketeiden vaikutukset vakavien rytmihäiriöiden riskin osalta asettavat suuria haasteita lääkewalvonnalle, etenkin ennakoivaa toimintaa ajatellen. Esimerkkinä siitä, miten lääkkeitä on pyritty luokittelemaan niiden aiheuttaman QT-ajan pidentymisen mahdollisuuden perusteella tämän artikkelin kirjallisuuslähteissä on mainittu Arizonan yliopiston Internet-sivuston käyttämä luokitus.

Lähteitä

Enger C, Cali C, Walker AM. Serious ventricular arrhythmias among users of cisapride and other QT-prolonging agents in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2002; 11: 477-486

Finlayson K, Witchel HJ, McCulloch J, Sharkey J. Acquired QT interval prolongation and HERG: implications for drug discovery and development. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 129-142



Lääkäreitä ja hammaslääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan Lääkelaitokselle kaikki toteamansa tai epäilemänsä lääkkeiden käyttöön liittyneet haittavaikutukset, erityisesti seuraavissa tapauksissa:

- kun lääkkeen käytön epäillään tai todetaan aiheuttaneen vakavan haittavaikutuksen. Sellaisia ovat
 - kuolemaan johtaneet,
 - henkeä uhanneet,
 - sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaatineet,
 - jatkuvaan tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtaneet haittavaikutukset sekä
 - synnynnäiset anomaliat/epämuodostumat
- kun lääkkeen käytön epäillään tai todetaan aiheuttaneen haitallisen yhteisvaikutuksen toisen lääkkeen kanssa
- kun haittavaikutus on odottamaton (poikkeaa laadultaan tai voimakkuudeltaan lääkkeen valmisteyhteenvedossa mainituista)
- kun haittavaikutus on uuden, vähemmän kuin kaksi vuotta markkinoilla olleen lääkkeen aiheuttama tai sen aiheuttamaksi epäilty
- kun haittavaikutuksen ilmaantumistiheys näyttää ilmoittajan mielestä lisääntyvän

Haittavaikutuksista ilmoitetaan käyttäen lomaketta (720s), jota saa maksutta postituskuorineen Edita Oy:stä, PL 800, 00043 Edita, puh. (020) 45005. Täytetty lomake mahdollisine liitteineen lähetetään osoitteella Lääkelaitos, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00301 Helsinki.

Ensi vuonna haittavaikutusilmoituksen voi tehdä myös sähköisesti, www.nam.fi/.

Viitasalo M. Pitkä QT-oireyhtymä, torsades de pointes. Kirjassa Heikkilä J, Huikuri H, Luomanniemi K, Nieminen MS, Peuhkurinen K (toim.) *Kardiologia*, ss.789-797. Kustannus Oy Duodecim 2000.

The University of Arizona Health Sciences Center. <http://www.qtdrugs.org/>

Tehostetun seurannan kohteena makrolidit ja fluorokinolonit

Mikrobilääkkeiden käyttö avohoidossa on kuluneen runsaan 10 vuoden aikana laskenut kymmenkunta prosenttia. Vaikka kokonaiskehitys on ollut positiivista, käytämme silti edelleen muita pohjoismaita enemmän mikrobilääkkeitä. Erityisesti huomiota tulisi kiinnittää hoitosuosituksen mukaiseen mikrobilääkkeiden valintaan sekä kuurien pituuteen. Makrolidien ja fluorokinolonien käyttö ja resistenssitilanteen seuranta ovat erityisen seurannan kohteena.

Kuluneen kymmenen vuoden aikana tapahtunut mikrobilääkkeiden kokonaiskulutuksen laskusuuntaus johtunee käytettyjen antibioottikuurien lyhenemisestä. Toisaalta jokatavisten virusten aiheuttamien epidemioiden voimakkuuden vaihtelu näkyy välittömästi myös mikrobilääkkeiden käytössä (1). Siksi mikrobilääkkeiden käytössä voi olla suurtakin vuotuista vaihtelua.

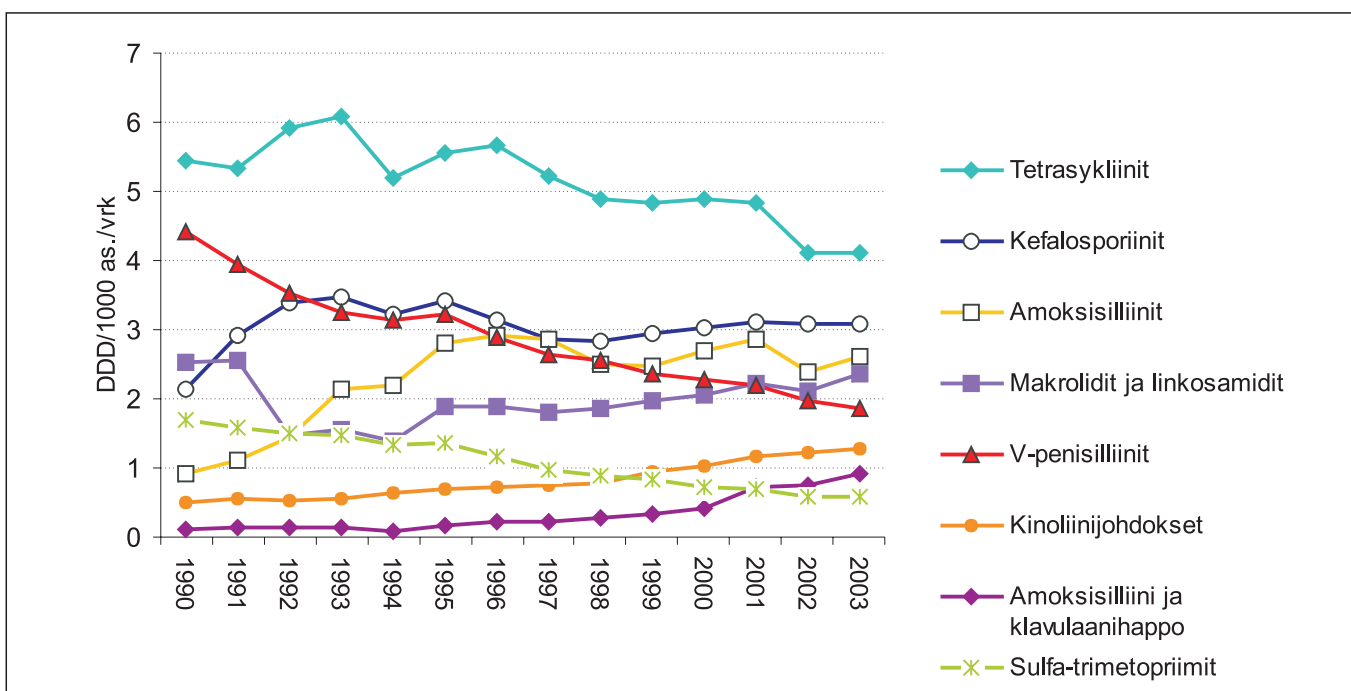
Vuosina 1998–2002 toteutetun MIKSTRA-ohjelman tulosten analyysi on meneillään, ja niiden valmistumisen myötä saadaan lisää yksityiskohtaista tietoa mikrobilääkkeiden indikaatiokohtaisesta käytös-

tä Suomessa. Jo nyt tiedetään, että käytön vähenemistä ei ole tapahtunut äkillisen keuhkoputkitulehduksen hoidossa (2). Edelleenkin äkillistä keuhkoputkitulehdusta hoidetaan turhan usein mikrobilääkkeillä, vaikka kyseessä on virustauti. Toisaalta virtsatieinfektioiden hoidossa hoitosuositukset erityisesti lääkevalinnan osalta ovat toteutuneet hyvin (3).

Penisilliinit

Suomen lääketilaston mukaan mikrobilääkkeiden käytön kirjossa (www.nam.fi/laaketieto/) on tapah-

tunut merkittäviä muutoksia 1980- ja 1990-luvuilla. V-penisilliinin käyttö on puolittunut kuluneen runsaan 10 viime vuoden aikana (kuva 1). Sen käyttö lienee korvautunut pääosin amoksisilliinilla. Tämä on ollut Käypä hoito -suositusten hengen mukaista, sillä erityisesti välikorvatulehduksen ja poskiontelotulehduksen hoitosuosituksissa amoksisilliini on nostettu penisilliinin rinnalle ensisijaislääkkeeksi (www.duo-decim.fi – Käypä hoito). Amoksisilliinin vaivattomampi käyttö erityisesti lasten infektioita hoidettaessa lienee myös vaikuttanut sen käytön lisääntymiseen.



Kuva 1. Yleisimpien mikrobilääkkeiden kokonaiskulutus lääkeryhmittäin Suomessa 1990–2003

Viime vuosina on ollut nähtävissä myös amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteiden käytön lisääntyminen. Hoitosuosituksissa tämä lääkeyhdistelmä on kuitenkin asetettu selvästi toissijaiseksi lääkkeeksi. Käytön lisääntyminen johtunee siitä, että lääkärit ajattelevat hengitystieinfektion olevan useammin beetalaktamaasia tuottavien bakteerien aiheuttama. *Haemophilus influenzae* ja *Moraxella catarrhalis* -bakteerien beetalaktamaasin tuotto ei kuitenkaan ole lisääntynyt kuluneen seitsemän vuoden aikana vaan pikemminkin vähentynyt (www.ktl.fi/extras/fire). Pneumokokkiin sen teho on samanlainen kuin amoksisilliininikin. Siksi amoksisilliini-klavulaanin käytön kasvulle on vaikea löytää perusteita.

Kefalosporiinit

Kefalosporiineja käytetään Suomessa varsin paljon verrattuna muihin Euroopan maihin (http://www.ua.ac.be/main.asp?c=*ESAC). Käyttö Suomessa on kuitenkin profiiltaan täysin erilaista muihin Euroopan maihin verrattuna. Meillä käytetään pääasiassa ensimmäisen polven kefalosporiineja, ja käyttö keskittyy ihoinfektioihin ja hengitystieinfektioihin. Ihoinfektioiden hoito ensimmäisen polven kefalosporiineilla on pitkälti Käypä hoito -suositusten mukaista. Sen sijaan hengitystieinfektioiden hoidossa ensimmäisen polven kefalosporiineilla ei ole ensisijaisia indikaatioita. Niiden teho pneumokokkiin ei ole amoksisilliinia tai V-penisilliiniä parempi ja teho hemofilukseen on amoksisilliinia huonompi. Nielurisa-tulehdusten hoidossa ensimmäisen polven kefalosporiinit on usein nostettu penisilliinin rinnalle ensisijaiseksi lääkkeeksi. Toistaiseksi Käypä hoito -suositukset määrittävät ne vielä toissijaiseksi lääkevalinnaksi. Toisen ja kolmannen polven kefalosporiineja ei Suomessa juuriakaan käytetä avohoidossa. Tämä on erinomainen asia. Niiden kliininen teho avohoidon infektioita hoidettaessa ei ole parempi kuin hoitosuositusten määrittämien ensisijaislääkkeiden. Näillä lääkkeillä on lisäksi suun kautta otettuna runsaasti maha-suolikanavan haittavaikutuksia. Näiden lääkkeiden käytön välttämi-

nen on myös hidastanut bakteerien resistenssin kehittymistä.

Sulfonamidit ja trimetopriimi

Pelkkää sulfaa sisältävät valmisteet poistuivat Suomen markkinoilta vähin äänin 1990-luvun puolivälin tienoilla. Näin loppui ensimmäisen ihmisen kehittämän mikrobilääkkeen taival itsenäisesti käytettynä valmisteena. Myös sulfa-trimetopriimiyhdistelmän käyttö on vähäistä. Pelko sulfonamidien vakavista haittavaikutuksista ja resistenssin kehittymisen ovat tärkeimmät syyt niiden käytön vähenemiseen. Sulfa-trimetopriimi on kuitenkin edelleen varteenotettava toissijainen tai kolmas vaihtoehto otiitin ja miksei sinuiitinkin hoidossa. Hengityspatogeenien herkkyytilannekin on jossain määrin parempi kuin viisi vuotta sitten.

Trimetopriimi on säilyttänyt asemansa virtsatieinfektioiden ensisijaislääkkeenä (3). Virtsanäytteistä eristetyn *E. colin* herkkyys trimetopriimille on sekin pikemminkin parantunut kuin heikentynyt. Trimetopriimi on mesillinaamin rinnalla käytetyin virtsatieinfektioilääke.

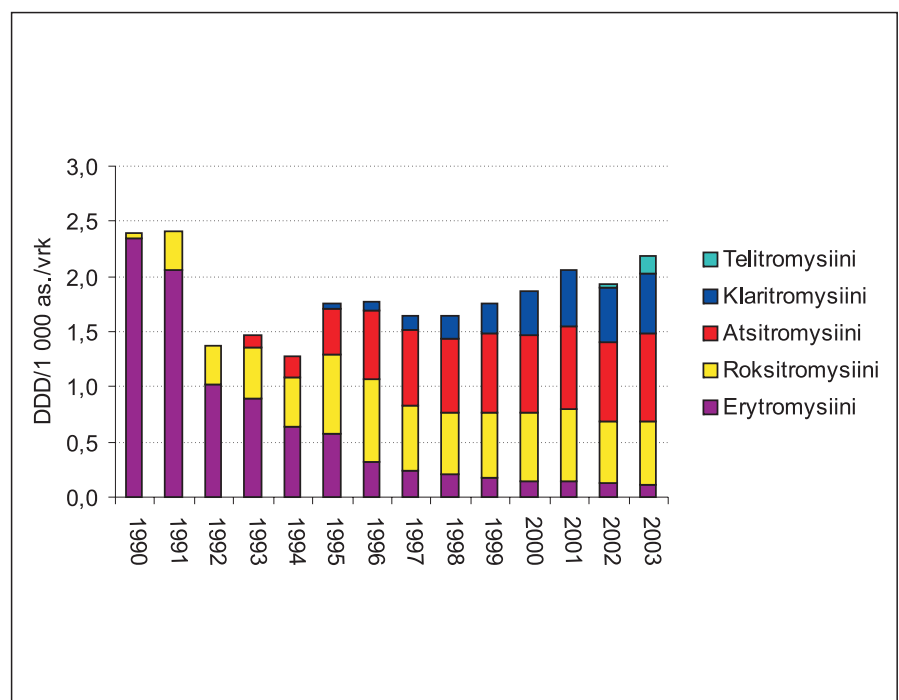
Tetrasykliinit

V-penisilliinin ja sulfa-trimetopriimin rinnalla myös tetrasykliinien käyttö on vähentynyt viime vuosien

aikana. Tetrasykliinejä on perinteisesti käytetty hengitystieinfektioiden hoidossa. Tetrasykliinien käyttö on korvautunut osin makrolideilla, osin amoksisilliinilla. Hengitystieinfektioita aiheuttavien bakteerien herkkyys tetrasykliineille on kuitenkin edelleen hyvä vuosikymmeniä jatkuneesta käytöstä huolimatta. Siksi Käypä hoito -suosituksia päivitettäessä voitaisiin tetrasykliinin asemaa pohtia uudelleen erityisesti aikuisten otiitin ja sinuiitin hoidossa. Tämä vähentäisi paineita makrolidien ja muiden toissijaisten lääkkeiden käyttöä kohtaan.

Makrolidit

Makrolidien käyttö lähes puoliintui 1992–1994 A-streptokokkibakteerien makrolidiresistenssin lisääntymisen yhteydessä annettujen suositusten seurauksena (kuva 2). Tällä hetkellä makrolidien käyttö on kuitenkin palaamassa lähes samalle tasolle kuin vuosina 1990–1991. Jää nähtäväksi, vaikuttaako hiljattain raportoitu pneumokokkien makrolidiresistenssin voimakas lisääntyminen kulutukseen (4, 5). Jotta pneumokokkien resistenssin lisääntyminen saataisiin pysäytetyksi, tulisi makrolidien käytön pienentyä merkittävästi pneumokokkien aiheuttamien infektioiden hoidossa. Tähän pitäisi olla kaikki edellytykset, sillä makrolidit ovat vain harvoin ensi-



Kuva 2. Makrolidien kulutus avohoidossa Suomessa 1990–2003

jaislääkkeitä avohoidon infektioiden hoidossa. Toisaalta makrolidiresistenssin nousun myötä näiden lääkkeiden teho pneumokokkeja vastaan on heikentynyt. Makrolidien käyttöä ja bakteerien resistenssitilanteen kehittymistä seurataan tulevina vuosina edelleen tiiviisti.

Kinoliinijohdokset

Fluorokinolonien käytön lisääntyminen johtuu sekä levofloksasiinin että siprofloksasiinin käytön lisääntymisestä (kuva 3). Käytön kasvu ei kuitenkaan ole jatkunut yhtä suurena kuin vielä jokunen vuosi sitten. Norfloksasiinia ja siprofloksasiinia käytetään eniten virtsatieinfektioiden hoidossa. Fluorokinolonit ovat virtsatieinfektioissa kuitenkin toissijainen lääkeryhmä ja sellaisena ne ovat MIKSTRAn tulosten perusteella myös pysyneet (2).

Vuoden 2003 lääketilaston mukaan levofloksasiinista 43 % käytettiin avohoidossa. Käyttöaiheista ei ole toistaiseksi tarkempaa tutkimusta. Levofloksasiini on kuitenkin

edelleen reservilääke hengitystieinfektioiden hoidossa eikä siihen tule turvautua kuin erityistapauksissa.

Fluorokinolonien käytön lisääntyminen näkyy jo eräillä alueilla virtsateiden *E. coli* -bakteerien resistenssin lisääntymisenä. *Neisseria gonorrhoeae*n fluorokinoloniresistenssi oli vuonna 2003 parinkymmenen prosentin luokkaa. Kamylobakteereista suuri osa on resistenttejä fluorokinoloneille, ja salmonellankin herkkyystilanne on heikkenemässä. Muualla maailmassa saatujen kokemusten mukaan fluorokinolonien käytön lisääntyminen hengitystieinfektioiden hoidossa on näkynyt myös pneumokokkien resistenssitilanteessa. Siksi fluorokinolonien käyttöä ja resistenssitilannetta seurataan meilläkin tehostetusti.

Yhteenveto

Mikrobilääkkeiden käytön muutokset heijastavat monin osin Käypä hoito -suositusten henkeä. Positiivisia muutoksia ovat amoksisilliinin aseman vahvistuminen otiitin ja si-

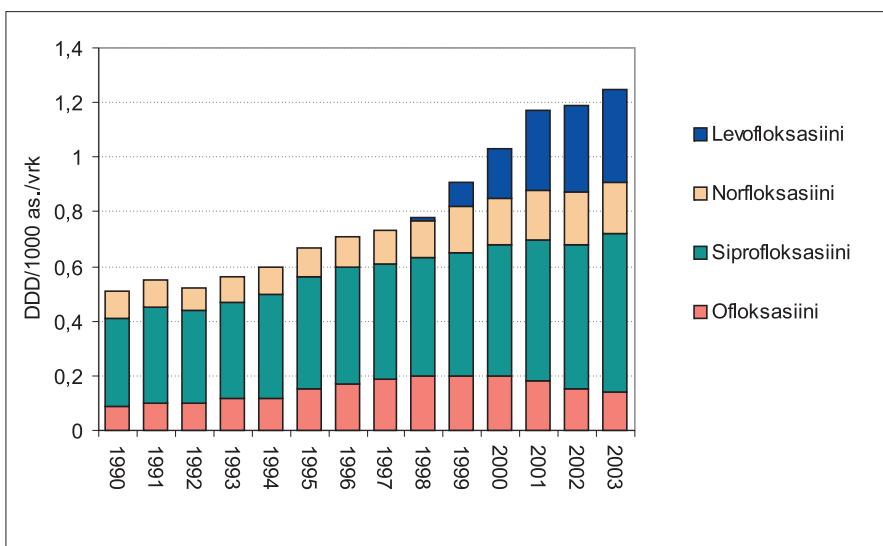
nuiitin hoidossa sekä virtsatieinfektioiden suositusten mukainen hoitokäytäntö.

Negatiivisia kehityssuuntia ovat makrolidien käytön ja pneumokokkien makrolidiresistenssin lisääntyminen. Fluorokinolonien käyttö on kuluneen kymmenen vuoden aikana myös lisääntynyt yli kaksinkertaiseksi ja niidenkin osalta resistenssi-ongelmia on jo havaittavissa.

Tetrasykliinien asemaa hengitystieinfektioiden hoidossa voitaisiin arvioida uudelleen erityisesti, kun muiden hengitystieinfektioissa käytettyjen lääkkeiden resistenssitilanne on pikku hiljaa heikkenemässä.

Kirjallisuutta

1. Vuento R, Möttönen T, Heikkinen T. Kevättalven infektiot. *Erikoislääkäri* 2004;14:49-54.
2. MIKSTRA-työryhmä. Äkillistä keuhkoputkitulehdusta hoidetaan turhan usein mikrobilääkityksellä. *Suom Lääkäril* 2004;59:3277-9.
3. MIKSTRA-työryhmä. Virtsatie-tulehduksen hoitokäytännön muutokset 1998–2002. *Suom Lääkäril* 2004;59:2820-2.
4. Koivula I, Korppi M, Kärkkäinen U ym. Vakavat pneumokokki-infektiot ja epäonnistunut makrolidihoito. *Suom Lääkäril* 2004;59:2262-4.
5. Rantala M, Hakanen A, Jalava J ym. Pneumokokkien makrolidiresistenssi lisääntyy nopeasti. *Suom Lääkäril* 2004;59:2265-7.



Kuva 3. Yleisimpien kinoliinijohdosten kokonaiskulutus Suomessa 1990–2003

Euroopan farmakopeasta viides painos

Euroopan farmakopean viides painos saatetaan voimaan jäsenmaissa 1.1.2005 lukien. Se korvaa kokonaisuudessaan neljännen painoksen ja sen täydennysosat. Uutta painosta täydennetään totuttuun tapaan vuosittain täydennysosilla. Ensimmäinen täydennysosa (Supplement 5.1) on jo ilmestynyt, ja se tulee voimaan 1.4.2005.

Uusi painos sisältää lähes 2 000 monografiaa ja tekstiä, joista 41 on täysin uusia. Merkittävin sisällöllinen muutos koskee vaikuttavien aineiden epäpuhtauksia. Toimituksellisten muutosten tarkoituksena on helpottaa farmakopean käyttöä.

Viides painos on julkaistu paitsi kirjana myös sähköisessä muodossa CD-ROM- ja internet-versioina. Täydennysosien ilmestyessä sähköinen versio korvataan aina uudella kumulatiivisella versiolla.

Rakenne ja sisältö

Euroopan farmakopean viidennen painoksen kirjaversio on painatus-teknisistä syistä julkaistu kaksiosaisena. Ensimmäinen osa sisältää yleiset asiat ts. esipuheen, johdannon, tiedot farmakopean valmistelusta vastuussa olevasta Euroopan farmakopeakomissiosta ja sen asiantuntija- ja työryhmistä sekä yleiset tekstit ja yleismonografiat. Lisäksi siinä on julkaistu viisi uuden painoksen käyttöä helpottavaa luetteloa:

- viidenteen painokseen lisätyt uudet tekstit (ml. monografiat ja yleiset tekstit);
- uudistetut tekstit;
- korjatut tekstit, jotka on tarkoitettu otettavaksi huomioon heti kun 5. painos on julkaistu;
- monografiat ja analyysimenetelmät, joiden nimi on 5. painoksessa muuttunut;
- poistetut tekstit.

Toisessa osassa ovat yksittäiset monografiat aakkosjärjestyksessä. Muuten farmakopean viides painos on toteutettu pääpiirteittäin edellisen painoksen rakenteen mukaisesti.

Farmakopean aitouden varmistamiseksi on ensimmäisen osan kansilehdelle kiinnitetty aitoustodistus (*Certificate of Authenticity*) viiva-koodeineen ja hologrammeineen.

Uuden painoksen käyttöä helpottaa myös se, että muutetut ja korjatut kohdat on merkitty sivun reunan painetuin pystyviivoin. Vaaka- viiva sivun reunassa merkitsee, että osa tekstistä on poistettu. Puhtaasti toimituksellisia korjauksia ei kuitenkaan ole merkitty. Ne korjatut monografiat ja tekstit, jotka on tarkoitettu otettavaksi heti käyttöön, on merkitty monografian nimen yläpuolella olevan versionumerosarjan jälkeen sanalla *corrected*.

Epäpuhtauksien testausta ja terminologiaa koskevat muutokset

Merkittävin sisällöllinen uudistus 5. painoksessa koskee vaikuttavien aineiden orgaanisten epäpuhtauksien testauksen periaatteita ja terminologiaa. Ne on mahdollisuuksien mukaan yhdenmukaistettu vastaavien kansainvälisesti harmonisoitujen ICH- ja VICH-ohjeiden kanssa. Farmakopeaan on lisätty uusi yleinen kappale 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical*

use, jossa on kuvattu mm. epäpuhtauksien testauksen ja tulosten tulkintojen periaatteita.

Aineen laatuvaatimukset esitetään sitä koskevassa monografiassa, mutta sen lisäksi tulee ottaa huomioon yleismonografiassa *Substances for pharmaceutical use* esitetyt vaatimukset ml. hyväksymiskriteerien perusteina käytettävät kynnyksarvot (raportointikynnys, identifiointikynnys, kvalifiointikynnys). Tässä yhteydessä on syytä lukea myös ne ohjeet, jotka ovat em. uudessa kappaleessa 5.10. Yksittäisten ainemonografioiden lopussa oleva kappale *Impurities* sisältää luettelon sellaisista orgaanisista epäpuhtauksista, jotka voidaan tutkia monografiassa esitetyin menetelmin. Luettelo pohjautuu niihin tietoihin, jotka ovat olleet käytettävissä silloin, kun monografia on laadittu tai se on uudistettu. Jos tutkittavasta aineesta erottuu kuitenkin muita kuin luettelossa mainittuja epäpuhtauksia, tulee varmistua siitä, että ne voidaan analysoida monografian menetelmin. Muussa tapauksessa tulee kyseisten epäpuhtauksien tutkimista varten kehittää uusi menetelmä. Lisäksi on *Substances for pharmaceutical use* -yleismonografian mukaisesti selvitettävä, koskeko niitä identifiointi- ja/tai kvalifiointivaatimus riippuen niiden toksisuudesta ja pitoisuudesta aineessa. Monografioiden *Impurities*-luettelossa on epäpuhtaudet jaettu kahteen ryhmään: aineelle ominaiset epäpuhtaudet (*Specified impurities*)

ja muut epäpuhtaudet (*Other detectable impurities*). Ensiksi mainittuun ryhmään kuuluvat ne epäpuhtaudet, joilla on monografiassa yksilöllinen hyväksymiskriteeri. Jälkimmäisen ryhmän muodostavat sellaiset mahdolliset epäpuhtaudet, joiden rakenne tunnetaan ja jotka tarvittaessa voidaan tutkia monografian analyysimenetelmin, mutta joiden määrä tutkittavassa aineessa yleensä alittaa identifiointikynnyksen. Viime mainitut epäpuhtaudet on esitetty farmakopean käyttäjille tiedoksi. Niihin sovelletaan yleistä epäspesifisten epäpuhtauksien hyväksymiskriteeriä. Luettelossa aiemmin käytetty termi *Qualified impurities* on uudessa painoksessa systemaattisesti korvattu edellä mainitulla *Specified impurities* -termillä.

Farmakopean käyttäjien on huomattava, että 5. painoksessa on edelleen eri aikakausilta peräisin olevia monografioita. Tästä johtuen joissakin monografioiden orgaanisten epäpuhtauksien hyväksymiskriteeri (*any other impurity, other impurities, any impurity*) voi ylittää yleismonografiassa esitetyn identifiointikynnyksen. Näissä tapauksissa kyseinen raja koskee vain monografiassa mainittuja aineelle ominaisia epäpuhtauksia. Muihin epäpuhtauksiin sovelletaan *Substances for pharmaceutical use* -yleismonografian vaatimuksia. Uudessa epäpuhtauksia koskevassa yleisessä kappaleessa 5.10. on kolme esimerkkiä, jotka helpottavat monografioiden *Related substances* -kokeiden tulkintaa. Toistaiseksi nämä kokeet ovat vielä rajakokeita, mutta vähitellen ne muutetaan kokeiksi, joissa hyödynnetään kvantitatiivisia hyväksymiskriteerejä. Ensimmäinen tavoite tässä yhteydessä kuitenkin on kaikkien ns. vanhojen monografioiden uudistaminen vastaamaan epäpuhtautustkimusten

osalta yleismonografian *Substances for pharmaceutical use* vaatimuksia. Tämä uudistamisohjelma on tarkoitettu saada valmiiksi Euroopan farmakopean kuudenteen painokseen.

Epäorgaanisiin epäpuhtauksiin liittyen on *Heavy metals* -kokeeseen lisätty uusi mikroaaltoavusteinen märkäpolttomenetelmä G, jolla voitaneen vähitellen korvata ongelmalliset menetelmät C, D ja F. Pienenä parannuksena on näihin kolmeen menetelmään lisätty ns. testikontrolli, ja kaikkiin menetelmiin on lisätty suodatusmahdollisuus koetuloksesta varmistautumista varten.

Muut muutokset

Lisäksi 5. painoksessa on toteutettu joitakin muita pienehköjä muutoksia. Tällaisia ovat esimerkiksi seuraavat: Monografioiden ja reagenssien kuvauksista on poistettu tiedot aineiden liukoisuudesta eetteriin sekä viittaus viileään säilytykseen. Monografioiden yhteydessä ei enää julkaista luonteeltaan informatiivisia kromatogrammeja, vaan ne ovat nähtävillä EDQM:n internet-sivulla: <http://www.pheur.org/>. Samassa verkko-osoitteessa on saatavilla myöskin tietoja kromatografisista kolonneista sekä muista välineistä ja reagensseista, jotka monografioiden laadintavaiheessa on todettu käytettyihin analyysimenetelmiin sopiviksi. Tiedot eivät ole välttämättä kattavia, eivätkä estä muiden välineiden ja reagenssien käyttöä.

Viittaus saatavilla oleviin biologisiin vertailuvalmisteisiin on lisätty asianomaisiin monografioiden. Yksittäisissä ainemonografioiden, jotka kuuluvat *Substances for pharmaceutical use* -yleismonografian piiriin, ei enää toisteta mainintaa steriiliyskokeesta.

Osaan apuainemonografioiden on lisätty ohjeelliseksi tarkoitettu kap-

pale *Functionality related characteristics*, jossa esitetään fysikaalisia ja fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia, jotka ovat kriittisiä kyseisten apuainemien tyypillisissä käyttötarkoituksissa. Lisäksi ko. kappaleessa on mainittu menetelmiä, joilla kyseiset ominaisuudet voidaan tutkia. Hyväksymiskriteerejä ei monografioiden kuitenkään esitetä. Apuainemonografioita on jatkossa tarkoitettu täydentää erityisesti silloin kun kyseisestä aineesta on saatavilla useita fysikaalisia laatuja.

Lisätietoja 5. painokseen tehdyistä muutoksista

Kooste 5. painoksen uudistetuista monografioiden ja analyysimenetelmistä sekä niihin tehdyistä sisältömuutoksista on julkaistu *Pharmeuropassa* (Vol. 16, nro 3). Vastaava kooste täydennysosaan 5.1 liittyen on myöskin jo julkaistu *Pharmeuropassa* (Vol 16, nro 4). Lisätietoja 5. painoksesta ja farmakopean käytöstä on julkaistu myös EDQM:n internet-sivulla: <http://www.pheur.org/>

European farmakopean 5. painoksen ja sen täydennysosat voi tilata kirjakauttan kautta tai osoitteesta EDQM Publications, (European Pharmacopoeia), BP 907, F-67029 Strasbourg Cedex 1, France; Fax +33 3 88 41 27 71; E-mail: publications@pheur.org.

Tilauksen voi tehdä myös EDQM:n verkkosivulla: <http://www.pheur.org/>



Jorma Ahokas
Danielle Seviør

Key Centre for Applied and Nutritional
Toxicology, School of Medical Sciences,
RMIT University, Australia

Vaihtoehtolääkintä Australiassa

‘Täydentävät’ tai ‘vaihtoehtoiset’ hoitomuodot eivät aina ole olleet täydentäviä tai vaihtoehtoisia. Aikoinaan nämä olivat ainoita saatavilla olevia hoitoja. Kasvikunnasta, joskus eläinkunnasta tai mineraaleista peräisin olevilla tuotteilla on perinteisesti hoidettu ihmisten vaivoja ja sairauksia. Monissa kehitysmaissa potilaiden hoito on yhä pääosin kasveista saatavien valmisteiden varassa. WHO:n arvion mukaan niihin luottaa jopa 80 % kehitysmaiden väestöstä (1).

Eri hoitomuotojen hyödyistä ja haitoista keskusteltaessa unohdetaan usein, että monet nykyisistä lääkkeistä ovat lähtöisin kasvikunnasta (taulukko 1).

Modernin kemian kehittymisen myötä lääkekasvien vaikuttavat aineet eristettiin ja puhdistettiin. 1900-luvulla pyrittiin saavuttamaan ennustettavia hoitutuloksia puhdistetuilla tai kemiallisesti tuotetuilla valmisteilla. Lähestymistapa on ollut erittäin tehokas ja tuottanut ennennäkemättömän määrän uusia hoitoja. Kuitenkin “perinteisten” hoitojen suosio on lisääntynyt kaikkialla maailmassa. Suuntaus on selvä myös Australiassa. Myös terveydenhuollon kenttä ja valvontaviranomaiset alkavat kiinnostua täydentävästä lääketieteestä.

Australian lääkäriiliiton (AMA) määritelmä termistä **täydentävät lääkkeet** (*complementary medicine*) on “laaja valikoima ilman reseptiä saatavia tuotteita, joille esitetään terveydellisiä väittämiä, kuten rohdosvalmisteet, homeopaattiset valmisteet ja erilaiset ravintolisät”.

Täydentäviin hoitoihin (*complementary therapies*) kuuluvat akupunktio, kiropraktiikka, osteopatia, naturopatia, aromaterapia, refleksiologia, iridologia, kinesiologia ja meditaatio (2). Usein termi *complementary medicine* viittaa sekä valmisteisiin että hoitoihin.

Australian lääkevalvontaviranomaiset (*The Therapeutic Goods Administration of Australia, TGA*) määrittelevät täydentävän lääkinnän seuraavasti: “hoito-ohjelma, jolla pyritään estämään tai parantamaan sairautta tai vaivaa tai ylläpitämään terveyttä, ja jonka tehoa ei välttämättä ole osoitettu länsimaisen lääketieteen edellyttämällä tavalla.” (3).

Määritelmät ovat samansuuntaisia kuin WHO:lla, joka määrittelee käsitteen *complementary and alternative medicine* (CAM) “valikoima terveydenhoidon käytäntöjä, jotka eivät perustu maan omaan perinteeseen eivätkä kuulu vallitsevan terveydenhoitojärjestelmän menetelmiin” (1). Tätä nyt melko tarkkaa määritelmää voidaan joutua muut-

tamaan silloin kun täydentävien hoitojen määrä lisääntyy ja saattaa joissakin maissa ohittaa tavanomaiset lääketieteen hoidot.

Historiallisesta käytöstä nykyaikaan

Sairauksien farmakologinen hoito alkoi kauan sitten yrttien käytöstä (4). Kautta maailman kasvilääkkeet olivat perinteisen kansanparannuksen tärkeä osa. Jo määritelmä “perinteisesti käytetyt” rohdosvalmisteet viittaa valmisteiden historialliseen käyttöön. Täydentävät lääkkeet ovat säilyttäneet suosionsa historiallisista ja kulttuuriin liittyvistä syistä, riippumatta niiden tehosta. Näitä tuotteita on nyt laajasti kaupallisesti saatavilla, erityisesti kehitysmaissa. Niiden kaupallinen markkinointi on johtanut käyttötäpoihin, joita ei tunnettu perinteisessä parantamisessa. Hyvä esimerkki tästä on efedraa (*Ephedra sinica*, Chinese Ephedra, Ma huang) sisältävien tuotteiden käyttö laihduttavana tai suorituskykyä lisäävänä valmisteena (5).

Täydentävien lääkkeiden käyttö Australiassa

Täydentävien lääkkeiden käyttö on lisääntynyt jyrkästi Australiassa. Yli 52 % väestöstä käyttää vaihtoehtolääkkeitä ja 23 % käy täydentäviä hoitoja tarjoavilla parantajilla. On

Taulukko 1. Tunnetuimpia esimerkkejä kasvikunnasta peräisin olevista lääkkeistä

Salisylaatit (‘aspiiriini’, ASA)
Oopiumi (morfiini, kodeiini)
Digitalis
Skopolamiini
Atropiini
Kolkisiini
Kokaiini

Pajun kuori (*Salix sp.*)
Oopiumunikko (*Papaver somniferum*)
Sormustinkukka (*Digitalis purpurea*)
Trumpettikukka (*Brugmansia suaveolens*)
Belladonna (*Atropa belladonna*)
Myrkkylilja (*Colchicum autumnale*)
Kokan lehdet (*Erythroxylum coca*)

arvioitu, että vuonna 2000 australialaiset hankkivat 1 671 miljoonalla dollarilla täydentäviä lääkkeitä itsehoitoon, kun taas lääkärin määräämiin lääkkeisiin he käyttivät 688 miljoonaa dollaria. Kuvassa 1 verrataan täydentäviin hoitoihin, täydentäviin lääkkeisiin ja reseptilääkkeisiin käytettyjä rahasummia Australiassa. Kuvan perusteella näyttää siltä, että reseptilääkkeiden kulutus on noin kaksinkertaistunut ja täydentävien lääkkeiden kulutus lähes kolminkertaistunut vuosien 1993 ja 2000 välillä.

Huomattava osa Australiassa käytetyistä täydentävistä lääkkeistä on yrttivalmisteita. Taulukossa 2 on kymmenen eniten myytyä yrttivalmistetta Australiassa vuosilta 2000–2001. Samat valmisteet ovat suosittuja myös USA:ssa ja muissa länsimaissa.

Haittavaikutukset

Yksi täydentäviin lääkkeisiin liittyvistä suurimmista ongelmista on, että monet uskovat niiden olevan turvallisia, koska ne ovat peräisin luonnosta. MacLennanin ym. (6) tutkimuksessa 90 % täydentäviä lääkkeitä käyttävistä henkilöistä arveli niiden olevan turvallisia. Tämä usko turvallisuuteen pysyy jotakuinkin horjumattomana, vaikka Australian haittavaikutuksia seuraava komitea (*Australian Government Adverse Drug Reactions Advisory Committee, ADRAC*) saa vuosittain 150–200 haittailmoitusta täydentävistä lääkkeistä (7). Tavallisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat päänsärky, ihottumat, huimaus, pahoinvointi ja vatsavaivat (8).

Luku 150–200 on pieni verrattuna ADRACille vuosittain ilmoitettua 12 000:sta tavanomaisten lääkkeiden haittavaikutuksesta, mutta tulee muistaa, että täydentävät lääkkeet on vasta äskettäin lisätty ADRACille ilmoitettavien valmisteiden listalle. Muita syitä haittojen vähäiseen ilmoittamiseen ovat tuotteiden helppo saatavuus sekä usein myös hoidon tarjoajien ja käyttäjien tietämättömyys siitä, mitä tarkoittaa haittavaikutus. Myös itsehoito täydentävillä lääkkeillä johtanee haittojen aliraportointiin. Ilmoitettujen haittojen vähäisyyttä suhteessa täydentävien valmisteiden käyttöön ei

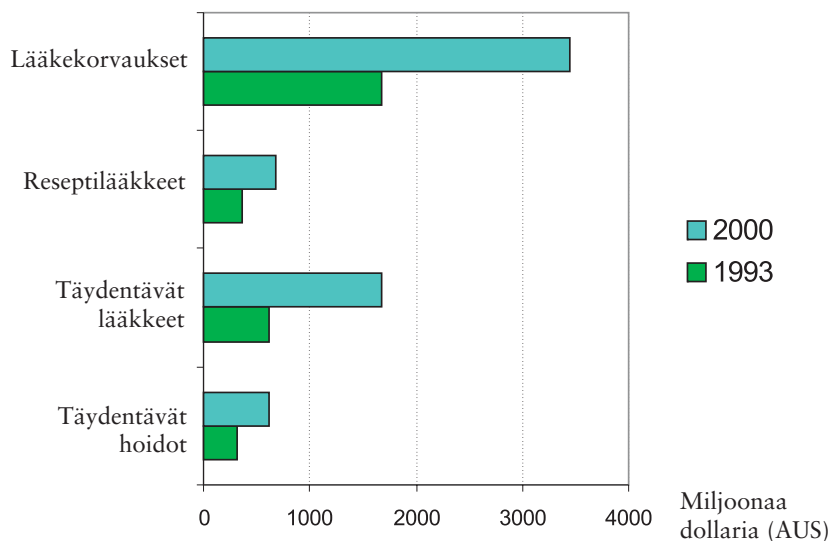
voi pitää osoituksena valmisteiden turvallisuudesta.

Haittojen syitä

Täydentävien hoitokeinojen käytön lisääntyminen länsimaissa on johtanut niiden hallitsemattomaan markkinointiin ja käyttöön. Joissakin tapauksissa näillä on ollut kohtalokkaita seurauksia. Vuonna 1993 raportoitiin yli sata palautumatonta munuaisvauriota nuorilla naisilla, jotka olivat käyneet belgialaisella laihdutuskllinikalla. Munuaisvauriot jäljitettiin johtuviksi siitä, että *Stephania tetrandra* -kasvin sijasta valmisteseen oli vahingossa lisätty erittäin toksista aristolokkiayrttiä (*Aristolochia fangchi*). Muiden *Aristolochia*-lajien tunnistamisessa on tapahtunut virheitä mm. Britanniassa, Kiinassa ja Ranskassa (9). Rohdoksen tai aineen korvaantuminen tai korvaaminen toisella voi tapahtua vahingossa tai tahallisesti. Tahallinen rohdoksen korvaaminen toisella tai laiton ”tehostaminen” lääkeaineella voi johtaa vaarallisiin seuraamuksiin. Tiedetään, että kortikosteroidia on lisätty ihottuman hoitoon tarkoitettuihin voiteisiin, ja luontais- tuotteina markkinoiduista valmisteista on löytynyt useita reseptilääkkeitä, kuten sildenafiliä, glibenklamidia, varfariinia ja alpratsolaamia (9).

Täydentävien lääkkeiden markkinoinnin lisääntyessä tuotteiden laatuvaatimusten merkitys korostuu. Huono laatu on terveystarvittaville. Tammikuussa 2003 suuren geneerisiä ja täydentäviä lääkkeitä valmistavan australialaisen tehtaan tuotannon laatu herätti Australian lääkevalvontaviranomaisten huomiota. Ensinnäkin todettiin, että matkapahoinvointiin tarkoitettujen tablettien vaikuttavan aineen (hyoskiinihydrobromidi) määrä vaihteli 0–700 % ilmoitetusta määrästä. Jatkotutkimuksissa löytyi toiminnassa huomattava määrä epäselvyyksiä, jotka vaikuttivat tehtaan valmistamien tuotteiden laatuun. Taulukossa 3 on tämän tehtaan toimintaa koskevista valvontaviranomaisten huomioista yhteenvehto. Niiden seurauksena markkinoilta poistettiin 219 valmistetta huhtikuussa 2003. Lääketehtaan toimilupa peruttiin ja tehdas on selvitystilassa.

Täydentävien lääkkeiden raskasmetallikontaminaatiosta on useita esimerkkejä. Raskasmetalli voi olla peräisin saastuneesta raaka-aineesta, käsittelystä valmistuksen aikana tai sitä on voitu lisätä tuotteeseen tahallisesti. Jälkimmäisessä tapauksessa se mahdollisesti myös ilmoitetaan täydentävän lääkkeen ainesosana. Kiinalaisessa farmakopeassa on viitisenkymmentä tuoteohjetta, joihin kuuluu raskasmetalleja, kuten arsenikkia tai elohopeaa.



Kuva 1. Täydentäviin lääkkeisiin ja hoitoihin sekä reseptilääkkeisiin käytetyt rahamäärät Australiassa vuosina 1993 ja 2000. Vertailun vuoksi on esitetty lääkekorvausten kokonaissumma (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS on valtion maksamat korvaukset reseptilääkkeistä).

Taulukko 2. Suosituimpien yrttivalmisteiden vähittäismyynti apteekista ja valintamyymälöistä Australiassa 2000 ja 2001. Mukaeltu Wohlmuthin ja kumppaneiden artikkelista (10).

Yrttivalmiste	AUS dollaria	% osuus yrttivalmisteiden myynnistä
Punahattuvalmisteet (<i>Echinacea sp.</i>)	15,500,000	13
Kasviestrogeenivalmisteet	11,000,000	9
Helokkiöljyvalmisteet (<i>Oenothera biennis</i>)	10,000,000	8
Valkosipuli/piparjuurivalmisteet (<i>Allium sativum/Radicula rusticana</i>)	7,500,000	6
Rohtovirmajuurivalmisteet (<i>Valeriana officinalis</i>)	6,500,000	5
Neidonhiuspuuvalmisteet (<i>Ginkgo biloba</i>)	6,500,000	5
Mäkiuismavalmisteet (<i>Hypericum perforatum</i>)	6,500,000	5
Guaranavalmisteet	4,500,000	4
Sellerivalmisteet (<i>Apium graveolens</i>)	4,500,000	4
Valkosipulivalmisteet (<i>Allium sativum</i>)	4,000,000	3

Australialainen lehti julkaisi seuraavan kertomuksen raskasmetalleja sisältävän täydentävän lääkkeen aiheuttamasta tapauksesta:

“Saastuneet rohdostabletit myrkyttivät vauvan

Suurimmat tähän asti havaitut lyijypitoisuudet mitattiin Adelaiden sairaalassa syntyneestä vauvasta, jonka äiti oli käyttänyt saastuneita rohdostabletteja. Lapsi syntyi kriittisesti sairaana, mutta säilyi hengissä huolimatta siitä, että veren lyijypitoisuus oli 25 kertaa suurempi kuin suurin hyväksyttävä pitoisuus. Lapsen 24-vuotias äiti, joka oli saapunut maahan Intiasta, oli käyttänyt vatsavaivojen hoitoon yhdeksän vuoden ajan rohdostabletteja, joita itämaiseen lääketieteeseen perehtynyt lääkäri oli määrännyt. Yhdeksän raskauskuukauden aikana naisen arvioitu lyijyn saanti oli vähintään 50-kertainen verrattuna keskimääräiseen länsimaiseen väestöön. Lapsella oli syntyessään enkefalopati-nimellä tunnettu aivosairaus.” (The Age 19/08/2002)

Toinen täydentäviin valmisteisiin liittyvä merkittävä huolenaihe on, että ne ovat itsehoitovalmisteita ja näin ollen niitä käyttävät henkilöt, jotka ehkä jättävät hakematta muuta hoitoa mahdollisesti vakavaan sairauteen.

Muita haittavaikutuksia aiheuttavia tuotteita ovat esimerkiksi pyrolitsidiinialkaloideja sisältävät valmisteet, kuten rohtoraunioyrttituotteet (*Symphymum officinale*).

Täydentävät hoitomuodotkin voivat olla haitallisia. Useimmat ongelmat ovat liittyneet akupunktioon, jonka on kuvattu aiheuttaneen sys-

teemi-infektioita, endokardiittia, septikemiaa, hepatiitti-B:tä, HIV-infektioita, osteomyeliittia, myosiittia, peritoniittia ja ilmarintaa (11).

Täydentävä lääkintä ja länsimaiset lääkkeet

On osoitettu, että täydentävillä lääkkeillä voi olla haitallisia yhteisvaikutuksia tavanomaisten lääkkeiden kanssa. Australiassa jopa 30 % väestöstä käyttää kiinalaisia ja länsimaisia lääkkeitä samanaikaisesti (6). Tähän perustuen on arvioitu, että nelisen miljoona australialaista voi altistua näille yhteisvaikutuksille tänä vuonna (12).

Haitallisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta pahentaa se, että potilaat eivät kerro lääkäreilleen käyt-

tävänsä täydentävää lääkintää. Amerikkalaisen tutkimuksen mukaan 63–72 % potilaista ei kertonut lääkärille vaihtoehtoisista lääkkeitään tai hoidostaan (13). Syyksi ilmoitettiin mm. “lääkärin ei ole tärkeää tietää siitä” (61 %), “lääkäri ei koskaan kysynyt “(60 %), “ei kuulu lääkärille” (31 %) ja “lääkäri ei ymmärtäisi” (20 %). Eräässä australialaisessa tutkimuksessa 57 % potilaista ei myöskään kertonut lääkärille täydentävästä lääkinnästään (6).

“Bush medicines”

Australian alkuasukkaiden, aboriginaalien perinteisiin lääkkeisiin eli ns. korpilääkintään on kiinnitetty melko vähän huomiota. Alkuasukkailla on holistinen käsitys terveydestä, ja alkuasukkaiden virallisessa terveysstrategiassa sanotaan seuraavaa: “Terveys ei vain fyysinen vaan myös sosiaalinen, emotionaalinen ja kulttuurinen koko yhteisön hyvinvointi. Tämä on kokonaiskäsitys elämästä ja siihen sisältyy myös elämän-kuoleman-elämän syklinen käsite.”

Aboriginaalit ovat yli 40 000 vuoden aikana hankkineet perinpohjaiset tiedot ympäristöstään ja käyttäneet hyväkseen kasvi- ja eläinkuntaa. Webb (15) osoitti, että monet perinteisistä lääkkeistä todella sisälsivät biologisesti vaikuttavia aineosia. Esimerkkejä ovat *Alstonia*

Taulukko 3. Australian lääkevalvontaviranomaisten huomioita tehtaan tarkastuksessa (14)

- Valmistusaineiden, erityisesti kasviperäisten raaka-aineiden väärä identifiointi, mikä voisi johtaa vakaviin elinvaurioihin kuten munais- ja maksavaurioihin.
- Ristikontaminaatio tai raaka-aineiden vaihtuminen tuotantoteknistä syistä voi johtaa vakavaan allergiseen reaktioon, jopa anafyksiiaan.
- Mahdollisesti infektioita aiheuttava mikrobiologinen kontaminaatio, johtuen huonoista lähtöaineista ja huolimattomasta käsittelystä, huonoista puhdistuskäytännöistä ja riittämättömistä toimintaohjeista.
- Lehmän ruston korvaaminen hain rustolla, mistä voi seurata vakavia allergisia reaktioita, jopa anafylaktinen reaktio, kala-allergisilla henkilöillä.
- Hain ruston korvaaminen lehmän rustolla, jonka TSE-puhtautta ei ole varmistettu ja jonka alkuperämaasta ei ole tietoa.
- Naudan ternimaidon hankinta ei-hyväksytyiltä toimittajilta, jotka eivät ole varmistuneet raaka-aineen TSE-vaarasta.
- Valmiiden tuotteiden testitulosten muuttaminen, jotta valmisteet näyttäisivät täyttäneen vaatimukset.
- Vitamiinivalmisteen testitulosten sepittäminen vientiä varten, jotta tuote näyttäisi täyttäneen vaatimukset.

constricta, joka sisältää reserpiiniä (verenpainetta alentava ja rauhoittava aine) ja sikäläinen päivänkakkara (*Spilanthe spp.*), joka sisältää puuduttavaa spilantolia.

Puolet maailman lääkkeisiin tarvittavasta hyoskiinista ja skopolamiinista saadaan australialaisesta pituri-nimisestä puusta (*Duboisia hopwoodii*), jota alkuasukkaat ovat käyttäneet emujen ja kalojen metsästyksessä (16). Epäilemättä löytyy vielä useita muita "bush medicines", jotka odottavat tutkimusta, vaikkakin suuri osa alkuasukkaiden perimätiedosta voi olla kadonnut.

Täydentävien lääkkeiden valvonnasta

Tuotteiden kansainvälinen liikkuvuus tekee näiden valvonnan vaikeaksi. Joissakin maissa täydentävien lääkkeiden valmistukselle on tiukat vaatimukset, mutta näin ei ole kaikkialla. USA:ssa useimpia rohdoksia sisältäviä valmisteita säädelään ja markkinoidaan ravintolisinä. Se tarkoittaa, että niille ei tarvitse hakea ruokaa, lääkkeitä ja kosmetiikkaa koskevan lainsäädännön mukaista lupaa, vaan riittää, että tuotteet täyttävät ravintolisistä koskevat vaatimukset vuodelta 1994. Tämä taas tarkoittaa sitä, että ne eivät kuulu FDA:n valvontaan eikä niiden valmistuksessa tarvitse noudattaa hyviä tuotantotapoja. Tuotteen markkinoinnissa voi väittää sen vaikuttavan elimistön toimintaan tai rakenteeseen, kunhan ei väitä tuotteen parantavan tai ehkäisevän sairautta.

Toisin kuin USA:ssa, esimerkiksi Saksassa lääkkeinä myytävien rohdosvalmisteiden ('kasviläkkeet') vaatimukset tehon, turvallisuuden ja laadun suhteen ovat samat kuin tavanomaisten lääkkeiden vaatimukset. Huhtikuussa 2004 EU:ssa julkaistiin perinteisiä kasvirohdosvalmisteita koskeva direktiivi 2004/24/EC (17). Sen mukaan perinteisten kasvirohdosvalmisteiden edellytetään täyttävän turvallisuus- ja laatuvaatimukset, ja niiden mukana tulee antaa tarpeelliset tiedot valmisteen turvallisuudesta käytöstä. Perinteisten kasvirohdosvalmisteiden tehoa ei tarvitse osoittaa tutkimuksilla, mutta hakijan tulee osoittaa valmisteen käytön perinteisyys.

Valvonta Australiassa

Australia on yksi harvoista maista, joissa on perustettu täydentävän lääkinnän työryhmä. Sen ohjelma julkaistiin tammikuussa 1999. Ohjelman tarkoituksena on "edistää täydentävän terveydenhoidon tuotteiden pääsyä markkinoille ja samalla varmistaa, että tuotteet ovat turvallisia ja korkealaatuisia ja vaikuttavat siten kuin niiden väitetään vaikuttavan". Ryhmän tärkeimmät toimitatavat ovat mainonnan ja siitä annettavien ohjeiden tarkistaminen ja turvallisuusseurannan parantaminen.

Täydentäviä hoitotuotteita valvova toimisto (*The Office of Complementary Medicines*) on lääkkeitä valvovan TGA:n osa. Toinen elin, *The Complementary Healthcare Consultative Forum* on organisaatio, joka pyrkii lisäämään valvontaviranomaisten, teollisuuden ja kuluttajien välistä keskustelua.

TGA valvoo siis lääkkeitä, joihin lasketaan kuuluvaksi myös täydentävät lääkkeet. Kaikki kaupan olevat valmisteet täytyy kirjata tai rekisteröidä TGA:ssa ja niillä tulee olla "AustL" tai "AustR" numero. AustL tuotteiden laatu ja turvallisuus on arvioitu ja AustR tuotteista on niiden lisäksi arvioitu teho. Joulukuussa 1997 perustettiin asiantuntijakomitea (*Complementary Medicines Evaluation Committee*), joka arvioi uudet täydentävät lääkkeet ja muut täydentävään hoitoon tarkoitettut tuotteet.

Liittovaltio valvoo tuotteita, mutta osavaltiot valvovat ammatinharjoittajia. Kiinalaisen lääketieteen rekisteröintiä koskeva laki säädettiin Victorian osavaltion parlamentissa vuonna 2000. Siellä ryhdyttiin ensimmäisenä valvomaan kiinalaista lääketiedettä, tällä hetkellä New South Walesin osavaltio kartoittaa asiaa.

Sairausvakuutus ja täydentävät lääkkeet

Sairausvakuutuksen laajuus vaikuttaa täydentävien lääkkeiden käyttöön. Yleensä potilas maksaa itse täydentävät lääkkeensä Australiassa. Yksityiset sairausvakuutukset voivat korvata joidenkin täydentävien hoitojen kuluja, mutta tämä koskee lähinnä kiropraktiikkaa, naturopatiaa,

osteopatiaa ja rekisteröityä kiinalaisen lääketieteen hoitoa. Julkinen sairausvakuutus korvaa akupunktion vain, kun se on lääkärin suosittelemaa.

Lopuksi

Kuluttajalle ei voida taata täydentävien lääkkeiden turvallisuutta huolimatta eri maiden valvontayrityksistä. Omassa maassa valmistetut tuotteet voivat olla melko hyvin valvottuja. Internetkauppa ja valmisteiden henkilökohtainen maahantuonti ovat muuttaneet koko tilanteen. Hämmästä lähteistä peräisin olevien tuotteiden hankinta on niin helppoa, että paikallisen valvonnan merkitys on heikentynyt. Lisäksi maiden erilainen suhtautuminen tuotteiden valvontaan lisää kuluttajien hämmennystä.

Täydentävien lääkkeiden käyttöön liittyy jatkuvasti suuria ongelmia. Yksi niistä on yleinen käsitys, että luonnontuotteet ovat luonnostaan turvallisia. Täydentävien lääkkeiden valikoiman ja käytön lisääntyessä on mahdollista, että löytyy aiemmin tuntemattomia, viivästyneitä toksisuudesta johtuvia haittoja. On myös varmaa, että tavallisten ja täydentävien lääkkeiden yhteisvaikutukset tulevat lisääntymään.

Kirjallisuus

1. World Health Organization (2004). Guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicine. Italy, World Health Organization. (<http://www.who.int/medicines/>)
2. Australian Medical Association (2002). AMA position statement – Complementary medicine. Australia.
3. Therapeutic Goods Administration (2004). Australian regulatory guidelines for complementary medicines (ARGCM) Part 1, Australian Government, Department of Health and Ageing.
4. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Rational Phytotherapy. A Physicians' Guide to Herbal Medicine. 4. Ed. Springer 2001, s. 166-167.

5. Shaw D, Leon C, Murray V, Volans G. Patients' use of complementary medicine (letter). *Lancet*. 1998;352:408.
6. MacLennan A, Wilson D and Taylor A. The escalating cost and prevalence of alternative medicine. *Preventive Medicine* 2002;35:166-173.
7. O'Brien K. Complementary and alternative medicine: The move into mainstream healthcare. *Clinical and Experimental Optometry* 2004;87(2):110-120.
8. Fogliani C ja Khoury R. Complementary medicine as a model in the Australian healthcare system. *J Australasian College of Nutritional and Environmental Medicine* 2003;22(2):9-12.
9. Medicines Control Agency (2002). *Safety of Herbal Medicinal Products*. England.
10. Wohlmuth H, Oliver C ja Nathan P. A review of the status of western herbal medicine in Australia. *J Herbal Pharmacotherapy* 2002;2(2):33-46.
11. Bensoussan A, Myers S ja Carlton A. Risks associated with the practice of traditional chinese medicine. *Archives of Family Medicine* 2000;9:1071-78.
12. Myers S ja Cheras P. The other side of the coin: safety of complementary and alternative medicine. *Medical J Australia* 2004;181(4):22-225.
13. Eisenberg D, Kessler R, Van Rompay M, Kaptchuk T, Wilkey S, Appel S ja Davis R. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: Results from a national survey. *Annals of Internal Medicine* 2001;135(5):344-351.
14. Therapeutic Goods Administration (2003). *Media Release – TGA reminds Australians of the potential danger of Pan Pharmaceuticals*. Australia.
15. Webb LJ (1969). *Australian Plants and Chemical Research*, The Jacaranda Press.
16. Pearn J (1981). "Corcked up. Clinical hyoscine poisoning with alkaloids of the native corkwood, Duboisia." *Medical J Australia* 2: 422-423.
17. http://pharmacos.eudra.org/F2/review/doc/final_public/Dir_2004_24_20040430_EN.pdf

Maailman Terveysjärjestön ohjeita vaihtoehtolääkinnästä kuluttajalle

Maailman Terveysjärjestö on vuonna 2002 julkaisut perinteisen lääkinnän strategian ja vuonna 2004 ohjeiston siitä, miten kuluttajia voidaan opastaa käyttämään oikein vaihtoehtolääkinnän hoitoja ja valmisteita. Julkaisuissa termejä 'perinteinen lääkintä' (traditional medicine) ja 'vaihtoehtolääkintä' (alternative medicine) käytetään synonyymeinä. Yksinkertaisesti määriteltynä vaihtoehtolääkinnällä tarkoitetaan kaikkea koululääketieteen ulkopuolista hoitoa eli hoitomuotoja, jotka eivät sisälly länsimaisen lääkärin koulutukseen. Usein puhutaan myös täydentävästä lääkinnästä (complementary medicine) ja Suomessa myös uskomuslääkinnästä. Vaihtoehtolääkintään kuuluu ainakin pari sataa erilaista hoitomuotoa, joista eurooppalaisia esimerkkejä ovat kasvilääkintä, antroposofia ja iirisdiagnostiikka.

Julkaisut löytyvät WHO:n verkkosivuilta:

- **World Health Organization. WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005.**

- http://www.who.int/medicines/library/trm/trm_strat_eng.pdf

- **World Health Organization. Guidelines on Developing Consumer Information on Proper Use of Traditional, Complementary and Alternative Medicine.**

- <http://www.who.int/medicines/library/trm/Consumer.pdf>

Seuraavassa vaihtoehtolääkintää ja kasvilääkkeitä koskevia poimintoja näistä julkaisuista

- Nykyisin käytössä olevista lääkkeistä 25 % on peräisin perinteisesti lääkkeinä käytetyistä kasveista.
- Kiinassa perinteisten rohdosvalmisteiden (Traditional Chinese Medicines, TCM) käyttö on 30–50 % lääkkeiden kokonaiskulutuksesta.
- Ghanassa, Malissa, Nigeriassa ja Sambianssa 60 % lapsista, joilla on malariasta johtuva korkea kuume, saa ensimmäiseksi lääkkeeksi perinteistä yrttilääkettä.
- Euroopassa, Pohjois-Amerikassa ja muissa teollistuneissa maissa yli 50 % väestöstä on käyttänyt täydentäviä valmisteita tai hoitoja ainakin kerran elämässään.
- San Franciscossa, Lontoossa ja Etelä-Afrikassa 75 % HIV/AIDS-potilaista käyttää täydentäviä lääkkeitä.
- 70 % kanadalaisista on käyttänyt täydentävää lääkitystä vähintään kerran.
- Saksassa 90 % väestöstä on käyttänyt luonnonlääkkeitä joskus elämässään. Saksassa vuosien 1995 ja 2000 välillä erityiskoulutuksen luonnonlääkkeiden käyttöön saaneiden lääkäreiden lukumäärä on lähes kaksinkertaistunut ja on nyt 10 800.
- Yhdysvalloissa 158 miljoonaa aikuisväestöstä käyttää täydentäviä lääkkeitä ja niihin kulutettiin 17 miljardia USD vuonna 2000.
- UK:ssa vuosittainen täydentävien lääkkeiden kulutus on 230 miljoonaa USD.
- Maailmanlaajuinen yrttilääkkeiden myynti on vuosittain yli 60 miljardia USD ja kasvaa jatkuvasti.

Jorma Ahokas ja Anna-Liisa Enkovaara

Turvallinen hoitoyksikkö – malli terveydenhuollon hoitoyksikön riskienhallintaan

Terveydenhuollon hoitoyksikön toimintaan sisältyy erilaisia riskejä. Riskit voivat liittyä potilaan tilaan ja sen muutoksiin, laitteiden toimivuuteen ja niiden käyttöön, työtapoihin, hoitoyksikön organisaatioon, tiedon kulkuun tai toimintaympäristöön.

Mitä vaativampaa hoitoyksikön toiminta on, sitä enemmän edellytetään hoitohenkilöstön toiminnassa ammattitaitoa. Potilaan tutkimuksessa ja hoidossa käytettävien laitteiden ja tarvikkeiden toimivuuden ja suorituskyvyn varmistaminen on yksi turvallisuuden avaintekijöistä. Hoitoyksikön toiminnan kehittämisessä tulee ottaa huomioon myös muita tekijöitä, sillä suuri osa riskeistä kohdistuu myös henkilökuntaan. Laitteiden toimintahäiriöiden, työympäristön ja ulkoisten tekijöiden lisäksi hoitohenkilökunnan työterveyteen ja -turvallisuuteen vaikuttavat henkilökunnan osaaminen, töiden organisointi, sosiaaliset suhteet ja työyhteisön toimivuus. Hoitohenkilökuntaan kohdistuu työn sisällöstä aiheutuvia ja ulkoisia paineita, jotka lisäävät inhimillisen virheen mahdollisuutta. Seurauksena voi olla vaaratilanne tai läheltä piti -tilanne.

Turvallisuuden varmistamiseksi sekä potilaan että hoitohenkilökunnan kannalta on hoitoyksikön riskejä käsiteltävä kokonaisuutena. Kaikki osatekijät vaikuttavat toisiinsa ja toiminnan turvallisuuteen.

Tavoitteet ja toteutus

Lääkelaitos, VTT ja Työsuojelurahasto käynnistivät vuonna 2003 hankkeen, jonka tavoitteena oli tunnistaa ja arvioida tehohoitoyksikössä potilaaseen ja henkilökuntaan kohdistuvat turvallisuusriskit. Hanke päättyi kesäkuussa 2004. Hankkeessa laadittiin helposti sovellettava malli terveydenhuollon hoitoyksikön riskienhallintaan. Case-kohteina hankkeessa olivat Kuopion ja Oulun

yliopistosairaaloitten teho- ja anestesiaosastot. Tutkimuksen toteutti VTT Tuotteet ja tuotanto.

Hankkeen aikana case-yksiköiden toiminta mallinnettiin sekä potilaiden että hoitohenkilöstön kannalta. Mallinnuksen avulla rajattiin analysoitavat kohteet ja valittiin sopivat riskianalyysimenetelmät. Tämän jälkeen tunnistettiin, arvioitiin ja priorisoiittiin henkilöstöön ja potilaaseen kohdistuneet riskit, jotka liittyivät laitteiden toimintaan, niiden käyttöön ja kunnossapitoon, toimintatapoihin, organisaatioon ja tiedonkulkuun.

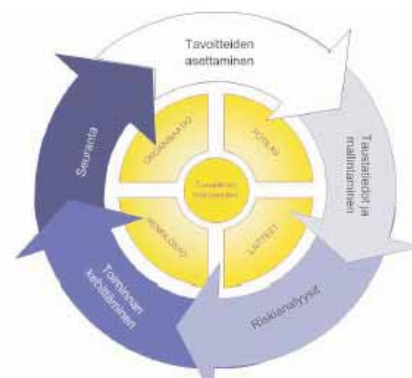
Case-yksiköt arvioivat ja luokittelivat mallin avulla 200–300 erilaista riskiä. Havaittuja ongelmia olivat mm. laitteiden käyttökoulutuksen puutteellisuus, vähäiset henkilöstöresurssit, terävien esineiden hävittäminen, infektiovaara ja osastojen ahtaat tilat. Riskin arvioinnin jälkeen valittiin tarvittavat toimenpiteet turvallisuustason ylläpitämiseksi ja parantamiseksi. Kehityskohteita löytyi mm. perehdytyksestä, tiedottamisesta ja johtamisesta.

Toimintamalli riskienhallintaan

Hankkeessa kehitetty uusi toimintamalli tukee riskienhallintaa osana hoito- ja hoivayksiköiden päivittäistä työtä. Malli ohjaa kunkin yksikön analysoimaan itse riskejään oman toiminnan lähtökohdista ja näkökulmasta. Hoitoyksikön riskien hallinnassa tärkeintä on johdon ja työtekijöiden sitoutuminen kehittämistyöhön. Riskienhallinta ei ole vain ohimenevä prosessi vaan osa päivittäistä työtä, johon Turvallinen hoitoyksikkö -riskienhallintamalli on oivallinen käytännön työkalu.

Turvallinen hoitoyksikkö -menetelytapa on jaettu toiminnallisesti viiteen osakokonaisuuteen. Liikkeelle lähdetään tavoitteiden asettamisella. Tämän jälkeen kootaan taustatietoa

hoitoyksiköstä ja mallinnetaan sen nykyinen toiminta. Toiminnan kuvauksen perusteella valitaan ne osat alueet, joista laaditaan riskianalyysit. Ensi sijaisten kohteiden valinnassa tulisi ottaa huomioon toimintojen kriittisyys potilaan ja henkilöstön turvallisuutta ajatellen. Riskianalyysin tulosten perusteella suunnitellaan kehittämistoimenpiteet, joiden toteutumista seurataan tiiviisti. Koko kehittämisprosessin ajan otetaan huomioon neljä näkökulmaa: potilas, henkilöstö, laitteet ja organisaatio. Tavoitteena on ympyrän keskipisteesseen fokuoitetun turvallisen hoitoyksikön (kuva).



Riskienhallintamalli on julkaistu marraskuussa Lääkelaitoksen julkaisusarjassa (2/2004). Sen tavoitteena on luoda edellytykset omaehtoiseen riskien arviointiin ja toiminnan kehittämiseen. Julkaisussa esitetty malli on toteutukseltaan yksinkertainen ja helposti ymmärrettävissä. Julkaisun liitteenä on prosessin eri vaiheissa apuna käytettäviä lomakkeita. Tarkoituksena on kannustaa hoitoyksiköitä mallin käyttöön, vaikka riskien arviointia ei olisi aiemmin tehtykään.

Kirjallisuutta

Turvallinen hoitoyksikkö – Malli terveydenhuollon hoitoyksikön riskienhallintaan, Lääkelaitoksen julkaisusarja 2/2004 (<http://www.nam.fi/julkaisut>)

Turvallinen hoitoyksikkö, VTT:n tutkimusraportti BTUO46-041255 (<http://www.vtt.fi/tuo/46/projektit/thy>)

Mikrobilääkkeet koiran ja kissan parodontiitissa

Parodontiitti on sekä koiran että kissan tavallisin suusairaus. Sen hallinta perustuu omistajan suorittamaan päivittäiseen plakin poistoon sekä eläinlääkärin anestesiassa säännöllisesti tekemään perusteelliseen hammashoitoon. Mikrobilääkkeitä ei tule yksinään käyttää parodontiitin hoitoon.

Hammaskiven poistoon tuleva koira tai kissa on jokapäiväinen potilas pieneläinpraktiikassa. Eläinlääkäri arvioi eläimen suun ja hampaiden tilanteen usein myös muiden käyntien yhteydessä. Antibiootteja tarvitaan usein hammashoitojen yhteydessä, mutta niitä käytetään myös paljon väärin. Epäilemättä juuri parodontiitti on se sairaus, jonka kohdalla virhearviointeja eniten tehdään. Osalla eläinten omistajista on lisäksi ainakin hoidon alkuvaiheessa vahva usko antibioottien kaikkivoipaisuuteen sairauden hoidossa.

Parodontiitti merkitsee hammas- ja ympäröivän ja kiinnittävän kudoksen tulehdusta ja se on sekä koiran että kissan tavallisin suusairaus: noin 60–70 %:lla on jonkinasteisia parodontiittimuutoksia. Tyypillinen vaikea-asteista parodontiittia sairastava koirapotilas on pienikokoinen ja iäkäs (1).

Parodontiitin aiheuttaa plakki, mutta bakteereilla on merkittävä osuus sen patogeenisissä. Kliinisesti parodontiitti ilmenee syventyneinä ientaskuina, vetäytyneinä ikeninä ja hampaiden liikkuvuuden lisääntymisenä, röntgenkuivissa luukatona. Sen katsotaan olevan palautumaton sairaus eli jo syntyneet muutokset eivät parane, mutta sairauden etenemistä voidaan hallita asiallisella hoidolla.

Parodontiitin hoito koostuu seuraavista osa-alueista: päivittäinen plakin poisto kotona eli eläimen hampaiden harjaaminen sekä säännöllinen eläinlääkärin anestesiassa suorittama hammashoito (hammaskiven ja plakin poisto, tulehduspesäkkeinä toimivien hampaiden poisto, mahdollinen parodontaalikirurgia). Varmasti oleellisin ero ihmispo-

tilaisiin nähden on se, että vain osa eläinten omistajista (ja eläimistä) on riittävän motivoituneita eläimen hampaiden päivittäiseen harjaamiseen, ja siten tärkein osa hoitoa jää toteuttamatta. Hampaiden plakin poistoon on tarjolla myös erilaisia antimikrobisia huuhteita, ruokavaliota ja puruluita, jotka poistavat plakkia, mutta eivät yhtä tehokkaasti kuin harjaaminen (1).

Bakteerilääkkeitä voidaan käyttää joko bakteremian ja haavainfektioiden ehkäisyyn eläinlääkärin suorittaman hammashoidon yhteydessä tai lähinnä em. hoidon jälkeen tukihoitona.

Ehkäisy

Terveen eläimen plakista voidaan eristää yli 300 bakteerilajia. Kaikissa suuhun ja hampaisiin kohdistuvissa toimenpiteissä, joissa aiheutetaan verenvuotoa, altistetaan eläin myös bakteremialle. Käytännössä näin käy hammaskiven ja plakin poistossa (ientaskujen puhdistus), hampaiden poistossa ja kaikissa suun kirurgisissa toimenpiteissä. Suuperäisen bakteremian yhteydessä verestä tavallisimmin eristettyjä mikrobeja ovat *Streptococcus spp.*, *Pasteurella spp.* ja *Actinomyces spp.* (1).

Terveen, nuoren koiran tiedetään eliminoivan suuperäisen bakteremian vajaassa 20 minuutissa. Voidaan kuitenkin olettaa, että eläin, jolla on jokin immuunijärjestelmää kuormittava sairaus, immunosuppressiivinen lääkitys, sydämen vajaatoiminta, elimellinen tai metabolinen

perussairaus tai tekonivel, ei pysty eliminoimaan bakteremiaa yhtä tehokkaasti, ja eläin kuuluu siten riskiryhmään. Mahdollisia bakteremian seurauksia ovat endokardiitti, munuaiskerästulehdus, polyartriitti, polyvaskuliitti, autoimmuunitaudit, diskospondyliitti, endotoksemia, märkäpesäkkeet eri elimissä ja krooninen keuhkosairaus (1). Parodontiitin vaikeusasteen ja munuaisten tulehdusmuutosten väliltä on löydetty selkeä korrelaatio lopetetuilta koirilta (2).

Bakteerilääke ei ole ainoa tapa ehkäistä bakteremiaa, vaan sitä voidaan merkittävästi lievittää myös huuhtelemalla suuta huolellisesti ennen toimenpidettä laimealla klorheksidiiniliuoksella (esim. 0,12–0,2 %) (1). Tämä sopii rutiininomaisesti tehtäväksi jokaiselle hammaspotilaalle.

Ihmisillä tehtyjen tutkimusten perusteella haavainfektoriskin suun alueella katsotaan olevan huomattavasti pienempi kuin vastaavanlaajuisilla ja vastaavan puhtausluokan kirurgisilla toimenpiteillä muualla elimistössä. Tämä johtuu siitä, että suussa on erittäin hyvä verenkierto ja paikallinen immuunivaste. Esimerkiksi lyhytkestoisten hampaanpoistojen, viiltojen ja fläppien (limakalvoperiostikieleke) kohdalla riskin katsotaan olevan ihmisillä vain noin 1 %:n luokkaa (3), kun muualla elimistössä se olisi vähintään 4 % (4). Kudosvauriot ja toimenpiteen pitkäkestoisuus lisäävät toisaalta haavainfektion todennäköisyyttä (3, 4). Koska eläimen hammashoito tehdään aina yleisanestesiassa ja usein yhdellä hoitokerralla, vaikea-asteisen parodontiittipotilaan hoito puhdistukseen ja laajoine poistoineen saattaa viedä useita tunteja. Suussa joudutaan usein tilanteeseen, jossa terve, steriili kudos altistuu suun mikrobeille, esimerkiksi leikkauksellisissa hampaan poistoissa, joita suurin osa eläinten hampaanpoistoista on.

Haavainfektion ja bakteremian ehkäisemiseksi antibiootin tulee olla



kudoksessa ja verenkierrassa riittävä pitoisuutena ennen verisuonivaurion muodostumista. Käytännössä mikrobilääke annetaan laskimoon anestesian induktion yhteydessä. Jos toimenpide kestää yli 90 minuuttia, lääkeannos voidaan uusia kahden tunnin välein leikkauksen aikana. Tarkoitukseen sopii hyvin esimerkiksi ampisilliini tai amoksisilliini annoksella 20 mg/kg tai metronidatsoli annoksella 15 mg/kg (1, 4).

Hoito

Parodontiitti on sekainfektio, jossa subgingivaalinen bakteeristo muuttuu sairauden edetessä yhä anaerobisempaan suuntaan. Terveen koiran ientaskuissa anaerobisten mikrobien osuus on noin 25 %, kun parodontiittipotilaalla se on noin 95 % (1). Mikrobit ovat pitkälti samoja kuin ihmisillä (*Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* ja spirokeetat). Tärkein poikkeus on, että koirilta löytyy vain satunnaisesti ihmisillä hyvin merkittävää *Actinobacillus actinomycetemcomitans* -bakteeria (1, 5, 6). Kissojen ja koirien välillä ei ole merkittäviä eroja (1).

Anaerobisissa infektioissa suositetaan yleensä bakterisidista antibiootia, kuten beetalaktaameja ja nitroimidatsoleja. Parodontiittihoidon käytettävän antibiootin pitää luonnollisesti saavuttaa riittävä pitoisuus hammasta ympäröivässä kudoksessa sekä ientaskussa olevassa nesteessä. Vaikka nykyään antibiootin valinnan tulee ensisijaisesti perustua viljelytulokseen, se ei ole suun infektioissa mahdollista. Parodontiittibakteerit ovat niin vaikeita viljeltäviä, että lääkevalinta täytyy tehdä muilla perusteilla, kuten yleinen tietämys suun bakteriologiasta, aikaisemmat hoitokokemukset ja antibiootin sopivuus potilaalle.

Usein käytettyjä lääkkeitä parodontiitin hoitoon ovat amoksisilliini, ampisilliini, amoksisilliini-klavulaanihappo, klindamysiini, metronidatsoli, doksisykliini ja spiramysiini. Lupaavimpia nimenomaan yhdistettynä muuhun parodontiittihoidon ovat metronidatsoli ja tinidatsoli, sillä näillä on erittäin sopiva antibakteerinen kirjo, alhainen toksisuus ja erittäin hyvä penetraatio hammasta ympäröiviin kudoksiin (1, 5). Aminope-

Parodontiitin hoitoon sopivia oraalisia bakteerilääkkeitä

Amoksisilliini
Amoksisilliini-klavulaanihappo
Doksisykliini
Klindamysiini
Metronidatsoli

20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa
20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa
10 mg/kg kerran vuorokaudessa
5,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa
10–15 mg/kg kahdesti vuorokaudessa

nisilliinien penetraatio parodontaalikudoksiin vaihtelee ja ientaskunesteeseen ne penetroituvat huonosti, mutta niiden kirjo on erinomainen (5). Klindamysiini taas on bakteriostaattinen, mutta kliinisissä tutkimuksissa se on toiminut hyvin ja sitä voidaan käyttää myös osteomyeliitin hoitoon (5, 7). Spiramysiinillä on erinomainen penetraatio hammasta ympäröiviin kudoksiin, mutta se tehoaa pääasiassa vain gram-positiivisiin bakteereihin (5).

Tässä yhteydessä ei voi liikaa korostaa sitä, ettei antibioottia tule yksinään käyttää eläimen parodontiitin hoitoon. Antibioottikuurilla ei voi koskaan korvata mekaanista hammaskiven ja plakin poistoa eikä tulehdusta ylläpitävien hampaiden poistoja.

Sen sijaan systeemisestä antibiootista on todettu olevan hyötyä yhdistettynä eläinlääkärin suorittamaan perusteelliseen hampaiden hoitoon. Niillä on kudosten paranemista edistävä vaikutus ja niiden käyttö saattaa pidentää sitä aikaa, joka kuluu eläimen tarvitsemien hoitokertojen välillä. Parodontaalipatogeenien määrät pysyvät hoidon jälkeen pitkempään pienempinä, ja hoidossa tarvitaan vähemmän kirurgiaa. Vaikea-asteiseen parodontiittiin saattaa liittyä alveolaariluun osteiittia. Tällaisessa tapauksessa erityisesti luumun hyvin penetroituvasta antibiootista, kuten metronidatsolista tai klindamysiinistä, on hyötyä paranemisessa poistojen jälkeen. Yleensä riittää 4–5 päivän pituinen kuuri suun kautta toimenpiteen jälkeen (1, 5, 6, 8). Osteomyeliitissä tarvitaan useita viikkoja kestävä lääkitys (5).

Jos parodontiitti on poikkeuksellisen raju tai siihen liittyy suun limakalvojen haavautumista (koiran haavainen stomatiitti tai kissan gingivostomatiitti), systeemistä antibioottia suositellaan annettavaksi mekaanisen puhdistuksen ja poistojen jälkeen (1, 6, 8). Kun eläimellä on parodontiitin takia krooninen oronasaalifisteli, systeeminen antibioottikuuri edistää sen paranemista merkittävästi, kun-

han hammas poistetaan leikkauksellisesti ja nenäepiteeli poistetaan alveolikuopasta huolellisesti (1). Eläimelle, jolla on pehmytosaturvotusta suun alueella, suositellaan antibioottia sekä pre- että postoperatiivisesti (1). Jos parodontiittiin liittyy systeemisen sairauden oireita, esimerkiksi märkäpesäkkeitä muualla elimistössä, antibiootin käyttö on perusteltua (1).

Uutta eläinlääkinnässä ovat paikallisesti syventyneisiin ientaskuihin annettavat hitaasti lääkettä vapauttavat antibioottivalmisteet, joita käytetään perusteellisen ientaskujen puhdistuksen yhteydessä. Tulokset parodontiitin hoidossa ovat alustavasti lupaavia (9). Ihmislääkevalmisteina käytössä ovat doksisykliiniä ja metronidatsolia sisältävät geelit, eläimille hyväksytyt vastaavia valmisteita ei vielä ole markkinoilla Suomessa.

Lähteet

1. Crossley DA, Penman S. Manual of Small Animal Dentistry. BSAVA, 2nd ed, 1995:105-113, 129-131, 148
2. DeBowes LJ ym. Association of Periodontal Disease and Histologic Lesions in Multiple Organs from 45 Dogs. J Vet Dent 1996; 13(2):57-60
3. Moreno ym. Complication Rates Associated with Different Treatments for Mandibular Fractures. J Oral Maxillofac Surg 2000; 58(3): 273-80
4. Laitinen O. Kirurgisten haavainfektioiden profylaksia koirilla ja kissoilla. Suom Eläinlääkäril 2001; 107(4):220-224
5. Sarkiala E, Harvey C. Systemic Antibiotics in the Treatment of Periodontitis in Dogs. Sem Vet Med Surg (Small Animal) 1993; 8(3):197-203
6. Wiggs RB, Lobprice HB. Veterinary Dentistry, Principles and Practice. Lippincott-Raven, 1997: 191-196, 211-212
7. Zetner K, Schmidt H, Pfeiffer S. Concentrations of Clindamycin in the Mandibular Bone of Companion Animals. Vet Ther 2003 Summer; 4(2):166-71
8. Harvey CE, Emily PP. Small Animal Dentistry. Mosby, 1993: 138-141
9. Zetner K, Rothmueller G. Treatment of Periodontal Pockets with Doxycycline in Beagles. Vet Ther 2002 Winter; 3(4):441-452

Haittavaikutusilmoitukset eläinlääkkeistä 2003

Lääkelaitokselle vuonna 2003 tehdyt ilmoitukset eläinlääkkeiden käyttöön liittyneistä haitoista esitetään kahdessa eri artikkelissa. Tässä numerossa esitellään farmakologisista valmisteista eli tavonomaista lääkevalmisteista ilmoitetut haittavaikutukset. Seuraavassa numerossa käsitellään immunologisiin lääkevalmisteisiin liittyneitä haittoja.

Haittavaikutusilmoitusten määrä on kasvanut, mutta tuotantoeläimillä ilmenneistä haittavaikutuksista tehdään edelleen hyvin vähän ilmoituksia. Eniten ilmoituksia (82 kpl) saatiin jälleen koiran lääkehoidosta; kaikkiaan 60 lääkevalmistetta koskevaa ilmoitusta (kaavio).

Haittavaikutukset tuotantoeläimillä

Vuoden 2003 aikana Lääkelaitos vastaanotti yhdeksän ilmoitusta sialla, naudalla ja hevosella epäillyistä haittavaikutuksista. Seitsemän ilmoitusta koski yliherkkyysoireita ja kaksi yliannostusta. Amoksisilliinistä aiheutui sialle anafylaktinen reaktio. Oireet olivat klassiset: emakko tuli levottomaksi välittömästi injektion jälkeen, heittäytyi selälleen ja hengitti tuskaisesti ja tiuhaan. Sen silmäluomet punertuivat ja silmissä todettiin nystagmus.



Prokaiini-G-penisilliiniin 3–5-kertainen yliannostus aiheutti prokaiinimyrkytyksen 200 porsaalle, joista kolme menehtyi. Oireita olivat velttous, oksentelu ja mahan turvotus.

Naudoilla todettiin penisilliiniin aiheuttamia yliherkkyysoireita, lisäksi yksi vasikka menehtyi saatu-

aan yliannoksen ksylatsiinia.

Hevosilla todettiin myös yliherkkyysoireita, joista yksi oli erittäin harvinainen fluniksiinista aiheutunut anafylaktinen reaktio. Hevosen kurkunpää turposi aiheuttaen akuutin, vakavan hengenhädistyksen.

Tuotantoeläimien haittavaikutusten ilmaantuvuus on arvoitus, koska haitoista ilmoitetaan niukasti. Lääkelaitos toivoo aktiivisuutta ilmoittelussa etenkin kunnaneläinlääkäreiltä, jotta epäillyt haittavaikutukset tulisivat raportoitua.

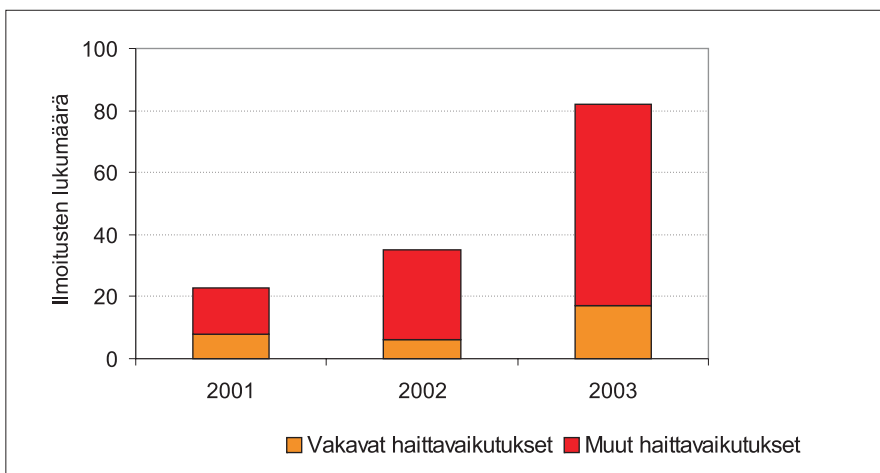
Kani ja anestesia

Kanien, jyrtsijöiden ja eksoottisten eläinlajien haittavaikutuksista ei juuri ilmoitella. Tämä voi osaksi johtua siitä, ettei lääkkeen aiheuttama haittaa ole helppo erottaa jo muutenkin huonokuntoisen eläimen oireilusta. Muistutamme kuitenkin, ettei tapahtuman tarvitse olla selvä haittavaikutus, jotta siitä voisi tehdä ilmoituksen. Riittää, että haittaa epäillään.

Kanista tehtiin vain yksi haittailmoitus: kani ei herännyt medetomidini-ketamiinanestesiasta ja menehtyi seuraavana päivänä. Vastavia ilmoituksia tulee myös muista eläinlajeista; ilman ruumiinavaustietoja näihin on mahdoton ottaa kantaa.

Kissojen haittavaikutukset

Kissojen haitoista tehtiin 11 ilmoitusta, joista 6 luokiteltiin vakaviksi. Ainoastaan yksi ilmoitus koski sel-



Eläinten lääkehoitoihin liittyneet haittavaikutustapaukset 2001–2003

vää yliherkkyyssreaktiota, joka aiheutui amoksisilliini-klavulaanihapovalmisteesta. Toinen samasta yhdistelmästä tehty ilmoitus koski kissan oksentelua antibioottikuurin aikana. Amoksisilliini-klavulaanihapposta aiheutunut oksentelu on odottamaton haittavaikutus, koska siitä ei ole mainintaa lääkkeen valmisteyhteenvedossa. Kyseessä saattaa silti olla melko tavallinen haitta, ja nimenomaan näistä odottamattomista haitoista toivotaan ilmoituksia.

Medetomidiniin anto aiheutti kolmelle kissalle akuutin keuhkoödeeman. Keuhkoödeema on mainittu Domitorin valmisteyhteenvedossa harvinaisena haittavaikutuksena, jonka mekanismia ei tunneta. Tapaukset ovat olleet poikkeuksetta akuutisti henkeä uhkaavia. Osalla kissoista on voitu jälkikäteen todeta kardiomyopatia altistavana tekijänä, osalla taas sydämen ekkokardiografiassa ei ole havaittu normaalia poikkeavaa.

Permetriinin anto kissalle aiheuttaa vuosittain myrkytyksiä Euroopassa (2) huolimatta siitä, ettei sitä saa valmisteyhteenvedon mukaan antaa kissalle. Suomessa ilmoitettiin viime vuonna yhdestä kissasta, joka sai lääkkeestä neurologisia oireita, mutta toipui lopulta intensiivisen tukihoidon jälkeen. Kissalla oli tyypilliset oireet: tärinä, hypersalivaatio, mydriaasi, ataksia ja kouristuksia. Oireet ilmenevät yleensä muutaman tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta ja niiden vakavuus vaihtelee annoksesta riippuen. Vakavassa tapauksessa myrkytys voi johtaa kissan kuolemaan, mutta moni kissa toipuu tukihoidolla noin kolmessa tai useammassa päivässä (4).

Enrofloksasiini-injektio aiheutti kissalle nahanalaisesti annettuna vakavan nekroottisen dermatiitin. Sama lääke suonensisäisesti annettuna aiheutti kahdelle kissalle neurologisia oireita ja epileptiformisia kohtauksia. Suonensisäinen antotapa ei ole valmistajan suosittelema, eikä siitä ole mainintaa valmisteyhteenvedossa. Varmaa mekanismia haittavaikutuksen synnylle on hankala osoittaa nykyisillä tiedoilla. Valmisteyhteenvedossa sekä kirjallisuudessa (3, 5) mainitaan enro- ja siprofloksasiinin voivan aiheuttaa keskushermostostimulaatiota. Mainitaan myös, että kouristustapauksiin voi



liittyä hyvin suuret kinoloniannokset. On mahdollista, että laskimonsisäisesti annettuna pitoisuus ohjeannoksellakin nousee veressä hetkellisesti hyvin suureksi, mikä aiheuttaa keskushermosto-oireita.

Kaksi kissaa lopetettiin ivermektiiniyliannoksen aiheuttamien kouristusten vuoksi. Ivermektiiniä käytetään ilmeisesti yhä kissan loishäätöihin, vaikka muita turvallisempia myyntiluvallisia lääkkeitä on runsaasti.

Lääkehaitat koirilla

Tavanomaisista lääkevalmisteista tehtiin 60 haittailmoitusta koiralta. Eniten ilmoituksia tehtiin sisä- ja ulkolöislääkkeistä (30 ilmoitusta). Fenbendatsolista saatiin kolme ilmoitusta, joissa koirille oli aiheutunut ripulia tai vatsakipua. Nitroskanaatista tehtiin neljä ilmoitusta; kolmella koiralla todettiin lääkkeen antamisen jälkeen kakomista, röyhtäilyä ja ummetusta, yhdellä oksentelua ja apeutta ja yhdellä koiralla oksentelua ja ataksiaa. Nitroskanaatin haittavaikutuksista on kerrrottu TABUssa nro 3/2004 (6).

Ulkolöisvalmisteista tehtiin selvästi enemmän ilmoituksia kuin sisälöislääkkeistä. Kahdeksalla koiralla epäiltiin permetriinin paikallisvalmisteiden aiheuttaneen kutinaa, punoitusta ja ihotulehdusta antokohdassa. Selvästi valmisteiden aiheuttamista ataksiatapauksista ei vuonna 2003 tehty yhtään ilmoitusta.

Deltametriiniä sisältävä kaulapanta antoi aiheen kahdeksaan ilmoitukseen. Kuudella koiralla kaulalla todettiin kutinaa sekä joissakin tapauksissa lisäksi punoitusta ja turvotusta. Yhdessä tapauksessa epäil-

tiin deltametriinin aiheuttaneen koiralle vapinaa ja oksentelua. Kerran epäiltiin saman lääkevalmisteiden terapeuttisen vasteen puuttumista, koska koiralla oli havaittu punkkeja peräpäässä 3 kuukautta pannaan asentamisen jälkeen. Tämän valmisteiden kohdalla ilmoitteluprofiili oli tyypillinen; uudesta lääkevalmisteesta ilmoiteltiin melko ahkerasti, mutta uutuudenviehätyksen kadottua ilmoituksia ei enää ole tullut.

Antibioottien aiheuttamista haittavaikutusepäilyistä tehtiin 14 ilmoitusta. Penisilliinijohdannaiset amoksisilliini, amoksisilliini-klavulaanihappo ja kefaleksiini aiheuttivat odotetusti yliherkkyyssreaktioita ja pahoinvointia (5 ilmoitusta). Myös trimetopriimi-sulfonamidi-yhdistelmät aiheuttivat odotettuja haittoja: kolmessa tapauksessa kuivasilmäisyttä ja yhdessä moniniveltulehduksen.

Metronidatsoli aiheutti collielle neurotoksisuuden. Koira sai enteriitin hoitoon ohjeannoksella metronidatsolia, ja kolmen viikon hoidon jälkeen koiralla todettiin tetrapareesi, nystagmus ja kuolaaminen. Koira toipui läkehoidon lopettamisen jälkeen. Kirjallisuus tuntee hyvin koirilla ilmenevän metronidatsoliin liittyvän neurotoksisuuden (3, 5). Yleensä kyseessä on pitkä lääkekuuri ja/tai korkeat annokset. Oireet häviävät 1–2 viikossa, kun lääkkeen anto lopetetaan (1).

Metronidatsolia annettiin myös sappitieleikkauksen jälkeen koiralle. Koira menehtyi leikkauksen jälkeen, eikä kuolinsyytä selvitetty. Metronidatsolin osuus kuolinsyyhyyn oli tässä tapauksessa epävarma, mutta Lääkelaitos muistuttaa, että metronidatsoli on pääsääntöisesti vasta-ai-

heinen maksan toimintahäiriöissä ja että sen haittavaikutuksiin kuuluu maksatoksisuus (5).

Tulehduskipulääkkeistä saatiin yhdeksän ilmoitusta. Useissa tapauksissa syy-yhteys ei ollut kovin selvä. Yhdessä tapauksessa tepoksaliinin annon jälkeen koira oksenteli ja sille kehittyi vakava verinen ripuli. Toisessa verisestä ripulista kärsivä koira pyörtyi saatuaan meloksiikaami-injektion.

Korvatipoista tehtiin kaksi ilmoitusta. Toisessa marbofloksasiinia, klotrimatsolia ja deksametasonia sisältävää valmistetta epäiltiin terapeuttisen vasteen puuttumisesta, ja toisessa gentamisiiniä, klotrimatsolia ja beetametasonia sisältävän valmisteen epäiltiin aiheuttaneen iäkkäälle koiralle kuulon menetyksen. Tämä haitta onkin mainittu valmisteen valmisteyhteenvedossa, joten haitta oli odotettu. Aglepristonin epäiltiin aiheuttaneen nartulle pyometran. Kabergoliinin anto aiheutti nartulle heikkoutta. Kabergoliini voi aiheuttaa hypotensiota, ja tämä saattoi olla nartun heikkouden taustalla.

Lääketurvatoiminnan eli farmakovigilanssin filosofiasta

Haittavaikutusrekisteriin tulee nykyään satoja ilmoituksia vuosittain, ja odotettujen, tavanomaisten haittavaikutusten ilmoituksiin laaditaan vakiovastaus. Silti jokainen haittavaikutusilmoitus on meille tärkeä, koska vasta haittojen yleisyys antaa lääkkeen turvallisuudesta tuiki tarpeellista tietoa.

Jokaiselle eläinlääkärille on varmaankin tuttu tilanne, kun eläin on menehtynyt tai saanut vakavia haittoja lääkkeestä ja omistaja kysyy kiihtyneenä, kenen on vastuu, ja miten näin vaarallinen lääke voi olla markkinoilla.

Kaikilla tehokkailla lääkkeillä on haittoja. Haittojen taajuus ratkaisee, ei yksittäinen haitta – niin draamaattinen kuin se voikin olla ilmaannuttuaan. Useimmat Suomessa tavattavat haittavaikutustaajuudet eläimillä ovat alle 1:10 000, ja hyöty-riskisuhde valmisteen käytölle on positiivinen. Tämä osoittaa, että lääkkeen myyntilupaa edeltävät tutkimukset ovat niin laajat ja tiukasti kontrolloidut, että valmisteen mahdolliset

haitat tiedetään melko tarkkaan.

Tietoisuus haittavaikutusten harvinaisuudesta ei tietenkään lohduta sitä omistajaa, jonka eläin saa lääkkeestä reaktion. Eläinlääkevalmistteilla, päivittäin kuin ihmisille tarkoitetuilla lääkkeillä, ei ole mahdollista tehdä laajamittaisia, kymmenillä tuhansilla eläinpotilaille tehtäviä tutkimuksia. Näissä tutkimuksissa selviäisi tarkemmin, kuinka taajaan tietty haitta ilmenee. Eläimille vaadittavissa myyntilupaa edellyttävissä tutkimuksissa lääkevalmistetta on useimmiten annettu vain sadoille eläimille. Siksi myyntiluvan jälkeinen haittavaikutusseuranta on tärkeä. Tässä ovat eläinlääkärit kentällä ratkaisevassa roolissa. Huhujen perusteella ei voi arvioida lääkkeen turvallisuutta, vaan haittavaikutuksia ja turvallisuusprofiilia voidaan seurata ainoastaan siten, että jokaisesta havaitusta haittavaikutusepäilystä tehdään ilmoitus Lääkelaitokselle tai valmisteen myyntiluvan haltijalle.

Lääkelaitoksen eläinlääkäritiimi on saatuaan palstatilaa TABU-lehdestä aloittanut sekä yksittäisistä valmisteista että yleisemminkin haittavaikutuksista tiedottamisen. Toivomme, että eläinlääkärit löytävät tämän tietokanavan ja lukevat tärkeiksi kokemistamme aiheista kirjoitettuja artikkeleita.

Lääkelaitos kiittää aktiivista eläinlääkärikuntaa mielenkiintoisista ilmoituksista. Kannustimena Lääkelaitos myöntää joka 100. ilmoituksen tekijälle diplomin aktiivisesta osallistumisesta eläinlääkkeiden haittavaikutusrekisterin kasvattamiseen!



Kirjallisuus

1. Evans, J., Levesque, D., Knowles, K., Longshore, R. & Plummer, S. Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: retrospective study of 21 cases. *J Vet Intern Med.* 17, 2003: 304-310.
2. Gray, A. Permethrin toxicity in cats following use of canine permethrin spot-on products. *Vet. Rec. Nov 2001:660.*
3. Maddison, J., Page, S. & Church, D. *Small Animal Clinical Pharmacology*, W.B. Saunders, 2002.
4. Martin, A. & Chapman, M. Permethrin toxicity in cats. *Vet Rec 25, 2000: 639.*
5. Plumb, D.C. *Veterinary Drug Handbook*, 4th ed, Pharma Vet Publishing, Minnesota, 2002.
6. Saukko, T-M. Haittavaikutusilmoitukset nitroskanaatista. *TABU 3, 2004:17.*

Lääkelaitos ei myönnä erityislupia Zoletilin käyttöön sialla 1.1.2005 jälkeen

Zoletil-injektiokuiva-aine sisältää tiletamiinia ja tsolatsepaamia. Tätä anesteettia on käytetty Suomessa mm. sikojen nukutukseen. Euroopan komitean jäämämissio totesi, ettei näille lääkeaineille ole määritetty MRL-arvoa eli jäämien enimmäismäärää, eikä lääkevalmisteelle siten voida määrätä perusteltua varoaikaa. Zoletil injetiokuiva-aineen käyttö sialla ei ole sallittua 30.6.2005 jälkeen. Erityislupia tälle lääkevalmisteelle voidaan myöntää edelleen niiden eläinten anestesiaan, jotka eivät päädy ihmisravinnoksi.

Jouko Koppinen

Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia loka-marraskuussa 2004

FORTEKOR VET 2,5 mg tabletti, Novartis Healthcare A/S
Benazeprili hydrochloridum QCo9AA07R

Kohde-eläinlajit: Koira ja kissa.

*Koira: Sydämen vajaatoiminta.
Kissa: Krooninen munuaisten vajaatoiminta.*

GASTROGARD 370 mg/g oraalipasta, Merial S.A.S
Omeprazolom QA02BC01R

Kohde-eläinlaji: Hevoset, mukaan lukien yli 4-viikkoiset varsat.

Mahahaavan hoito.

MILBEMAX VET TABLETIT KISSOILLE tabletti, päällystetty, Novartis Healthcare A/S
Praziquantelum QP54AB51R
Milbemycinoximum/milbemysinoksiimi

Kohde-eläinlaji: Kissa.

Heisi- ja pyörömatojen aiheuttamien sekainfektioiden hoito, kuten
- heisimadot (Dipylidium caninum, Taenia spp., Echinococcus multilocularis)
- pyörömadot (Ancylostoma tubaeforme, Toxocara cati)

MILBEMAX VET TABLETIT KOIRILLE tabletti, Novartis Healthcare A/S
Praziquantelum QP54AB51R
Milbemycinoximum/milbemysinoksiimi

Kohde-eläinlaji: Koira.

Heisi- ja pyörömatojen aiheuttamien sekainfektioiden hoito, kuten
- heisimadot (Dipylidium caninum, Taenia spp., Echinococcus spp., Mesocestoides spp.)
- pyörömadot (Ancylostoma caninum, Toxocara canis, Toxascaris leonina, Trichuris vulpis)

Valmistetta voidaan käyttää sydänmatotaudin (Dirofilaria immitis) ehkäisyyn, jos samanaikainen heisimatohoito on aiheellinen.

MILBEMAX VET TABLETIT PIENILLE KISSOILLE JA KISSANPENNUILE tabletti, päällystetty, Novartis Healthcare A/S
Praziquantelum QP54AB51R
Milbemycinoximum/milbemysinoksiimi

Kohde-eläinlaji: Kissa.

Heisi- ja pyörömatojen aiheuttamien sekainfektioiden hoito, kuten
- heisimadot (Dipylidium caninum, Taenia spp., Echinococcus multilocularis)
- pyörömadot (Ancylostoma tubaeforme, Toxocara cati)

MILBEMAX VET TABLETIT PIENILLE KOIRILLE JA KOIRANPENNUILE tabletti, Novartis Healthcare A/S
Praziquantelum QP54AB51R
Milbemycinoximum/milbemysinoksiimi

Kohde-eläinlaji: Koira.

Heisi- ja pyörömatojen aiheuttamien sekainfektioiden hoito, kuten
- heisimadot (Dipylidium caninum, Taenia spp., Echinococcus spp., Mesocestoides spp.)
- pyörömadot (Ancylostoma caninum, Toxocara canis, Toxascaris leonina, Trichuris vulpis)

Valmistetta voidaan käyttää sydänmatotaudin (Dirofilaria immitis) ehkäisyyn, jos samanaikainen heisimatohoito on aiheellinen.

Parempaa palvelua Lääkelaitoksen verkkosivuilla www.nam.fi

Lääkehaku – ajantasaista tietoa lääkkeistä

Lääkehaku on maksuton ja kaikille avoin hakupalvelu, jonka avulla voi hakea tietoja myyntiluvan saaneista ihmisille ja eläimille tarkoitetuista lääkevalmisteista kaupanolotietoineen verkko-osoitteessa Lääketieto – Lääkehaku tai <http://namweb.nam.fi/namweb/do/haku/view?locale=fi>

Valmisteyhteenvedo (SPC) ja pakkausseloste (PIL) sekä ATC-luokan mukaiset rinnakkaisvalmisteet avautuvat linkkien kautta. Lääkehaku etsii tiedot myös liikenteessä haitallisista lääkkeistä ja niistä lääkevalmisteista, joihin liittyy määräämis- tai toimittamisehto.

Palvelu kattaa noin 6 400:n myyntiluvallisen lääkkeen tietojen lisäksi tiedot lääkkeistä, joiden myyntiluvat on peruutettu. Näitä palvelussa on noin 5 500 kpl. Tiedot päivitetään kerran vuorokaudessa. Lääkehaku palvelee myös englanninkielellä (<http://namweb.nam.fi/namweb/do/haku/view?locale=en>).

Rakenne ja uutiset kohderyhmille

Lääketeollisuus, apteekit, terveydenhuollon ammattilaiset ja lääkkeiden käyttäjät löytävät verkkopalvelun sisällön ja aiheitaan koskevat uutiset valmiiksi itselleen kohdennettuina. Sisältöä on täydennetty mm. usein kysytyillä kysymyksillä. Uutta ovat esimerkiksi lääketeollisuudelle suunnatut biologisia lääkevalmisteita ja lasten lääkettä koskevat aiheet sekä lääkkeiden käyttäjille tarkoitetut ohjeet matkailijan lääkkeistä.

Ajankohtaista-osiosta löytyvät kaikki julkaistut uutiset ja tiedotteet, avoimet työpaikat sekä merkittävimmät lausunnot ja tapahtumat. Aloituskäytössä on aina viimeisimmät kymmenen julkaistua uutista tai tiedotetta, mutta ajankohtaisia uutisia voi hakea myös kohderyhmäkohtaisten valmiiden hakujen avulla.

Kohderyhmäkohtaisten sivujen lisäksi verkkopalvelussa on osionsa lääketiedolle, lainsäädännölle ja terveydenhuollon laitteille ja tarvikkeille sekä julkaisuille ja tiedoille Lääkelaitoksen toiminnasta. Palaute/asiointilomakkeen avulla voi tilata julkaisuja, antaa palautetta tai kertoa muuttuneista yhteystiedoistaan.

Palvelun uudistamisessa on hyödynnetty verkkosivujen käyttäjätutkimuksen tuloksia. Tavoitteena on ollut selkeyttää verkkopalvelun rakennetta ja parantaa käytettävyyttä. Verkkosivujen uudistaminen asiakaslähtöiseksi oli eräs Lääkelaitoksen verkkopalvelustrategian mukaisista hankkeista.

Katja Lindgren-Äimänen

Lääkelaitoksen yleinen osasto tiedottaa

Yksityisten apteekkien liikevaihdon keskiarvo vuonna 2003 oli 2,73 miljoonaa euroa. Tämän perusteella niille sivuapteekkeille, joiden liikevaihto vuonna 2004 on vähintään 1,365 miljoonaa euroa, ei apteekkimaksulain (L apteekkimaksulain muuttamisesta 896/96, 2§) mukaan anneta sivuapteekkivähennystä edellyttäen, että niiden perustamisesta vuonna 2004 on kulunut vähintään viisi vuotta. Sivuapteekin liikevaihdolla tarkoitetaan sivuapteekin arvonlisäverotonta liikevaihtoa ennen vähennyksiä.

Ilmoitus apteekin tuloista ja menoista vuodelta 2004 tehdään Lääkelaitoksen ohjeen 1/2002 mukaisesti. Ohje ja lomake on saatavissa Lääkelaitoksen verkkosivulla, www.nam.fi–Apteekit–Apteekkimaksu.

Lisätietoja asiasta talouspäällikkö Marja-Liisa Hurme, puh. (09) 4733 4216.

Lääkelaitos antoi selvityksen apteekkimaksun poistamisesta

Lääkelaitos luovutti 15.11.2004 sosiaali- ja terveysministeri Sinikka Mönkäreelle selvityksen apteekkimaksun poistamisesta, lääketaksan uudistamisesta ja toimenpiteistä lääkkeiden saatavuuden varmistamiseksi. Selvityksessä ehdotetaan mm. apteekkimaksun asteittaista poistamista siten, että maksu ensivaiheessa puolitettaisiin ja lääketaksaa vastaavasti alennettaisiin. Lääkkeiden alueellisen saatavuuden varmistamiseksi ehdotetaan sivuapteekkijärjestelmän kehittämistä nykyistä joustavammaksi. Selvitys kokonaisuudessaan on julkaistu Lääkelaitoksen verkkosivulla http://www.nam.fi/ajankohtaista/uutiset/apteekkimaksuselvitys_2004.html.

Lääkelaitoksessa selvitettiin apteekkipalvelujen rakennetta ja lääkkeiden nykyistä saatavuutta, apteekkien taloudellista tilannetta ja kustannusrakennetta sekä lääkkeiden vähittäisjakelua muissa Pohjoismaissa ja niissä käytössä olevia tasaus- ja tukijärjestelmiä. Lisäksi tehtiin yksityiskohtaisia laskelmia apteekkimaksun kokonaan tai osittain poistamisen vaikutuksista.

Apteekkimaksu ja lääketaksa

Apteekkimaksu määrätään progressiivisella asteikolla apteekin ja sen mahdollisten sivuapteekkien yhteenlasketun liikevaihdon perusteella. Liikevaihdoltaan pienimmät apteekit eivät maksa apteekkimaksua lainkaan, kun taas liikevaihdoltaan suurimmat apteekit maksavat apteekkimaksua suhteellisesti suuremman osuuden liikevaihdostaan. Vuodelta 2003 apteekkimaksu oli keskimäärin 6,7 % kokonaisliikevaihdosta. Yksityiset apteekit tilittivät valtiolle yhteensä 110,3 miljoonaa euroa ja yliopistojen apteekit Helsingin ja Kuopion yliopistoille yhteensä 21,2 miljoonaa euroa.

Lääkkeiden vähittäishintana on käytettävä valtioneuvoston asetuksella säädettävän lääketaksan mukaista hintaa. Lääketaksa määrää siten tukkuhinnan perusteella määrättyvän apteekin myyntikatteen. Myyntikate on kaikille apteekkeille sama, mutta progressiivisen apteekkimaksun jälkeen jäävä kateprosent-

ti on pienemmille apteekkeille suurempi kuin suuremmille apteekkeille. Lääketaksa ja apteekkimaksu yhdessä ovat keskeinen osa Suomen apteekkijärjestelmän rakenteesta.

Apteekit Suomessa

Suomessa oli 1.8.2004 yhteensä 801 apteekkitoimipistettä. Näistä 602 oli yksityisiä apteekkeja ja 181 näiden alaisia sivuapteekkeja. Helsingin ja Kuopion yliopistojen apteekkien lisäksi maassa toimi 16 Helsingin yliopiston apteekin sivuapteekkia.

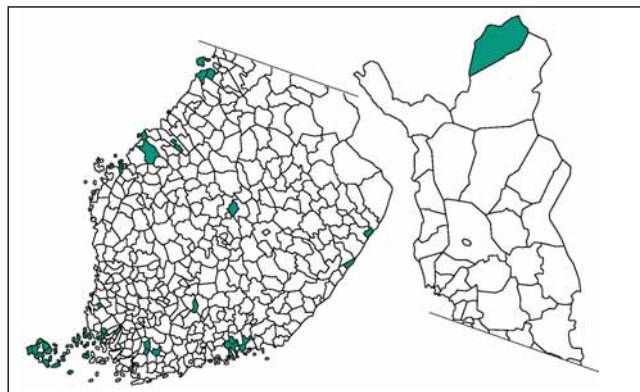
Väestömäärään suhteutettuna Suomessa on Pohjoismaiden tihein apteekkiverkosto. Suomen 444 kunnasta ilman apteekkia tai sivuapteekkia on 42 kuntaa (kuva). Näistä 13 sijaitsee Ahvenanmaan maakunnassa ja 13 Varsinais-Suomessa ja loput eri puolilla Suomea. Lähes kaikki ilman apteekkitoimipistettä olevat kunnat ovat väestömäärältään pieniä, alle 1 800 asukkaan kuntia.

Yksityisten apteekkien liikevaihdon keskiarvo vuonna 2003 oli 2,73 miljoonaa euroa. Keskiarvoa pienempien apteekkien osuus on lähes 60 %. Vuonna 2003 yksityisten apteekkien liikevaihto vaihteli alle 300 000 eurosta yli 10 000 000 euroon.

Keskeisiä ehdotuksia

Lääkelaitos päätyi selvityksessään ehdottamaan apteekkimaksun asteittaista poistamista. Ensivaiheessa apteekkimaksu puolitettaisiin nykyisestä tasosta ja lääketaksaa alennettaisiin vastaavasti siten, että lääkkeiden hinnat alenisivat keskimäärin 3,5:lla prosentilla. Eniten pienennet-

Karttaan on merkitty vihreällä ne kunnat, joissa ei ole apteekkia. Pisin etäisyys mannermaalla sijaitsevien kuntien keskustaajamasta lähimpään apteekkiin vaihtelee 8:sta kilometristä 28:aan kilometriin.



täisiin kaikkein kalleimpien lääkkeiden myyntikatetta. Lisäksi ehdotetaan, että apteekkimaksu määrätäisiin erikseen apteekkien ja sivuapteekkien osalta, minkä johdosta nykyistä suurempi joukko apteekkeja ei maksaisi apteekkimaksua lainkaan. Toimenpiteiden vaikutuksia apteekkien talouteen ja apteekkipalvelujen saatavuuteen tulisi seurata, ennen kuin harkitaan mahdollista apteekkimaksun uudelleen alentamista tai sen kokonaan poistamista.

Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan lääkkeiden oikean ja turvallisen käytön edistäminen edellyttää ammatillisuuteen perustuvaa lääkeneuvontaa ja lääkejakelua. Tämän takia Lääkelaitos ei kannata lääkekaappien lisäämistä eikä sellaisten lääkekaappien kehittämistä, joista voitaisiin toimittaa reseptilääkkeitä. Lääkelaitos ei myöskään pidä realistisena avohoidon lääkejakelun laajentamista kunnallisen terveydenhuollon toimipisteisiin.

Lääkkeiden alueellisen saatavuuden varmistamiseksi ehdotetaan sivuapteekkijärjestelmän kehittämistä ja laajentamista.

Lääkkeiden toimittaminen postitse voi edelleenkin olla ainoa vaihtoehto erittäin harvaan asutuilla alueilla. Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan kansalaisten tulee olla samanarvoisessa asemassa siten, että lääkkeiden hankkimisesta ei aiheutuisi asuinpaikasta riippuen ylimääräisiä kustannuksia. Lääkelaitos ehdottaa selvityksessään, että lähetyskulut tulisi voida korvata julkisista varoista.

Sami Paaskoski ja Liisa Turakka

WHO:n suosittelujen kansainvälisten yleisnimien (rINN) luettelo 51

Latinankielinen nimi Latinskt namn	Englanninkielinen nimi Engelskt namn	Ruotsinkielinen nimi Svenskt namn	Suomenkielinen nimi Finskt namn
<i>Adargileukinum alfa</i>	<i>Adargileukin alfa</i>	<i>Adargileukin-alfa</i>	<i>Adargileukiinialfa</i>
<i>Alamifovirum</i>	<i>Alamifovir</i>	<i>Alamifovir</i>	<i>Alamifoviiri</i>
<i>Aprinocarsenum</i>	<i>Aprinocarsen</i>	<i>Aprinokarsen</i>	<i>Aprinokarseeni</i>
<i>Belimumabum</i>	<i>Belimumab</i>	<i>Belimumab</i>	<i>Belimumabi</i>
<i>Cantuzumabum mertansinum</i>	<i>Cantuzumab mertansine</i>	<i>Kantuzumabmertansin</i>	<i>Kantutsumabimertansiini</i>
<i>Cimicoxibum</i>	<i>Cimicoxib</i>	<i>Simikoksib</i>	<i>Simikoksibi</i>
<i>Dabuzalgronum</i>	<i>Dabuzalgron</i>	<i>Dabuzalgron</i>	<i>Dabutsalgroni</i>
<i>Dacinostatium</i>	<i>Dacinostat</i>	<i>Dacinostat</i>	<i>Dasinostaatti</i>
<i>Dalbavancinum</i>	<i>Dalbavancin</i>	<i>Dalbavancin</i>	<i>Dalbavansiini</i>
<i>Deligoparinum natricum</i>	<i>Deligoparin sodium</i>	<i>Deligoparinnatrium</i>	<i>Deligopariinatrium</i>
<i>Desvenlafaxinum</i>	<i>Desvenlafaxine</i>	<i>Desvenlafaxin</i>	<i>Desvenlafaksiini</i>
<i>Dibotermium alfa</i>	<i>Dibotermium alfa</i>	<i>Dibotermium-alfa</i>	<i>Dibotermiini alfa</i>
<i>Diquafosolum</i>	<i>Diquafosol</i>	<i>Dikvafosol</i>	<i>Dikvafosoli</i>
<i>Disermolidum</i>	<i>Disermolide</i>	<i>Disermolid</i>	<i>Disermolidi</i>
<i>Edifolidum</i>	<i>Edifolidide</i>	<i>Edifolidid</i>	<i>Edifolididi</i>
<i>Edotecarinum</i>	<i>Edotecarin</i>	<i>Edotecarin</i>	<i>Edotekariini</i>
<i>Edratidum</i>	<i>Edratide</i>	<i>Edratid</i>	<i>Edratidi</i>
<i>Elsilimomabum</i>	<i>Elsilimomab</i>	<i>Elsilimomab</i>	<i>Elsilimomabi</i>
<i>Elvucitabinum</i>	<i>Elvucitabine</i>	<i>Elvucitabin</i>	<i>Elvusitabiini</i>
<i>Epitumomabum cituxetanum</i>	<i>Epitumomab cituxetan</i>	<i>Epitumomab cituxetan</i>	<i>Epitumomabisituksetaani</i>
<i>Eptotermium alfa</i>	<i>Eptotermium alfa</i>	<i>Eptotermium-alfa</i>	<i>Eptotermiini alfa</i>
<i>Exatecanum alideximerum</i>	<i>Exatecan alideximer</i>	<i>Exatekanalideximer</i>	<i>Eksatekaanialideksimeeri</i>
<i>Exenatidum</i>	<i>Exenatide</i>	<i>Exenatid</i>	<i>Eksenatidi</i>
<i>Firocoxibum</i>	<i>Firocoxib</i>	<i>Firocoxib</i>	<i>Firokoksibi</i>
<i>Fispemifenum</i>	<i>Fispemifene</i>	<i>Fispemifen</i>	<i>Fispemifeeni</i>
<i>Fluoresceinum liscolum</i>	<i>Fluorescein lisciol</i>	<i>Fluoresceinlisikol</i>	<i>Fluoreseiinilisikoli</i>
<i>Freselestatum</i>	<i>Freselestat</i>	<i>Freselestat</i>	<i>Freselestaatti</i>
<i>Galiximabum</i>	<i>Galiximab</i>	<i>Galiximab</i>	<i>Galiksimabi</i>
<i>Hemoglobinum raffimerum</i>	<i>Hemoglobin raffimer</i>	<i>Hemoglobin raffimer</i>	<i>Hemoglobiini raffimeeri</i>
<i>Icofungipenum</i>	<i>Icofungipen</i>	<i>Icofungipen</i>	<i>Icofungipeeni</i>
<i>Icrocaptidum</i>	<i>Icrocaptide</i>	<i>Icrocaptid</i>	<i>Icrocaptidi</i>
<i>Iferanserinum</i>	<i>Iferanserine</i>	<i>Iferanserine</i>	<i>Iferanseriini</i>
<i>Istradefyllinum</i>	<i>Istradefylline</i>	<i>Istradefyllin</i>	<i>Istradefylliini</i>
<i>Ixabepilonum</i>	<i>Ixabepilone</i>	<i>Ixabepilon</i>	<i>Iksabepiloni</i>
<i>Ladostigilum</i>	<i>Ladostigil</i>	<i>Ladostigil</i>	<i>Ladostigiili</i>
<i>Lapatinibum</i>	<i>Lapatinib</i>	<i>Lapatinib</i>	<i>Lapatinibi</i>
<i>Lomeguatribum</i>	<i>Lomeguatrib</i>	<i>Lomeguatrib</i>	<i>Lomeguatribi</i>
<i>Odiparcilum</i>	<i>Odiparcil</i>	<i>Odiparcil</i>	<i>Odiparsiili</i>
<i>Omigananum</i>	<i>Omiganan</i>	<i>Omiganan</i>	<i>Omiganaani</i>
<i>Pactimibum</i>	<i>Pactimibe</i>	<i>Pactimib</i>	<i>Paktimibi</i>
<i>Patupilonum</i>	<i>Patupilone</i>	<i>Patupilon</i>	<i>Patupiloni</i>
<i>Pertuzumabum</i>	<i>Pertuzumab</i>	<i>Pertuzumab</i>	<i>Pertutsumabi</i>
<i>Pixantronum</i>	<i>Pixantrone</i>	<i>Pixantron</i>	<i>Piksantroni</i>
<i>Pritumumabum</i>	<i>Pritumumab</i>	<i>Pritumumab</i>	<i>Pritumumabi</i>
<i>Ralfinamidum</i>	<i>Ralfinamide</i>	<i>Ralfinamid</i>	<i>Ralfinamidi</i>
<i>Rebimastatum</i>	<i>Rebimastat</i>	<i>Rebimastat</i>	<i>Rebimastaatti</i>
<i>Segesteronum</i>	<i>Segesterone</i>	<i>Segesteron</i>	<i>Segesteroni</i>
<i>Semapimodum</i>	<i>Semapimod</i>	<i>Semapimod</i>	<i>Semapimodi</i>
<i>Sufugolixum</i>	<i>Sufugolix</i>	<i>Sufugolix</i>	<i>Sufugoliksi</i>
<i>Tacapenemum</i>	<i>Tacapenem</i>	<i>Tacapenem</i>	<i>Takapeneemi</i>
<i>Tafluprostum</i>	<i>Tafluprost</i>	<i>Tafluprost</i>	<i>Tafluprosti</i>
<i>Talizumabum</i>	<i>Talizumab</i>	<i>Talizumab</i>	<i>Talitsumabi</i>
<i>Technetium[99mTc]nitridocadum</i>	<i>Technetium[99mTc]nitridocade</i>	<i>Teknetium[99mTc]nitridokad</i>	<i>Teknetium[99mTc]nitridokadi</i>
<i>Tesofensinum</i>	<i>Tesofensine</i>	<i>Tesofensin</i>	<i>Tesofensiini</i>
<i>Tifenazoxidum</i>	<i>Tifenazoxide</i>	<i>Tifenazoxid</i>	<i>Tifenatsoksidi</i>
<i>Tisocalcitatium</i>	<i>Tisocalcitate</i>	<i>Tisokalsitat</i>	<i>Tisokalsitaatti</i>
<i>Ulifloxacinum</i>	<i>Ulifloxacin</i>	<i>Ulifloxacin</i>	<i>Ulifloksasiini</i>
<i>Vareniclinum</i>	<i>Varenicline</i>	<i>Vareniklin</i>	<i>Varenikliini</i>