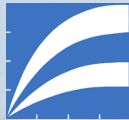


e-Transmitteri



SUOMEN FARMAKOLOGIYHDISTYKSEN JÄSENLEHTI 4/2015

No. 116, 32. vuosikerta

21.12.2015

Joulu on taas...

Hyvä Suomen farmakologiyhdistyksen jäsen! Vuosi 2015 alkaa olla pulkassa, kirjaimellisesti, ja joulun pyhät lähestyvät. Vuoden loppu muistuttaa myös siitä, että e-Transmitteri viettää juhlallista 1-vuotissyntymäpäiväänsä. Vuosi 2015 toi farmakologeille niin hyviä kuin surullisiakin uutisia. Hyvistä uutisista mainittakoon mm. kahden suuren eurooppalaisen farmakologian järjestön, EPHAR:n ja EACPT:n, päätös yhdistää toimintatapojaan Itävallan farmakologiyhdistyksen

APHAR:n kokouksen yhteydessä pidetyssä EPHAR:n kokouksessa 18.9.2015 Grazissa. Raportti kokouksesta julkaistiin edellisessä Transmitterissä 3/2015. Toisaalta Helsingistä tuli suruviesti SFY:n pitkäaikaisen jäsenen ja farmakologian vaikuttajan, Juhana E. Idänpään-Heikkilän poismenosta 10.10.2015. Kunnianosoitus

ja muistokirjoitus Idänpään-Heikkilän elämäntyöstä löytyy tämän lehden sisäsivuilta.

Toimitus haluaa toivottaa niin omasta kuin koko SFY:n johtokunnan puolesta kaikille Transmitterin lukijoille rauhallista joulua ja menestyksestä uutta vuotta 2016!



Tiesithän, että...

- SUOMEEN GLÖGI ON RANTAUTUNUT RUOTSISTA, JA SUOMEN GLÖGI-SANA TULEE RUOTSIN SANASTA GLÖGG, JOKA TAAS ON MUOTOUTUNUT SANOISTA GLÖDGAT VIN ELI HEHKUVIINI.
- PÄIVITTÄMÄLLÄ YHTEYSTIETOSI JA SÄHKÖPOSTIOSOITTEESI OSOITTEESSA WWW.SFY.FI VARMISTAT KATKEAMATTOMAN TRANSMITTERIN JAKELUN ITSELLESI!

Tässä numerossa:

PUHEENJOHTAJAN PALSTA	2
JUHANA E. IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄN MUISTOKIRJOITUS HEIKKI VAPAATALO & PERTTI NEUVONEN	2
ELÄINTEN TUTKIMUS- JA OPETUSKÄYTÖN PERIAATTEET SUOMESSA EILA KALISTE	5
VUODEN 2014 FARMAKOLOGIAN VÄITÖSKIRJA TUOMAS LILIUS	8
JÄSENASIAT JA KOKOUSKALENTERI	12
SFY:N JOHTOKUNTA JA KANNATAJAJÄSENET	13

Julkaisija: Suomen Farmakologiyhdistys

Toimitus: Tiedotussihteeri Timo Sarajärvi

Kuvat: Aaro Jalkanen, Timo Sarajärvi

Yhteystiedot: Itä-Suomen yliopisto, Biolääketieteen yksikkö, Lääketieteen laitos, PL 1627, 70211 Kuopio

Puh: 050-3871272, e-mail: tiedottaja@sfy.fi

Osoitteenmuutokset: osoitteessa <http://www.sfy.fi/jasentietojenpaivitys.html> tai e-mail: tiedottaja@sfy.fi

Materiaalin toimittaminen Transmitteriin: Seuraava Transmitteri 1/2016 ilmestyy paperisena versiona maaliskuun alkuun 2016. Lehteen tarkoitetut kirjoitukset ja tiedotteet pyydetään toimittamaan tiedotussihteerille 30.03.2016 mennessä. Toimitus pidättää oikeuden lyhentää, otsikoida ja käsitellä lähetettyjä kirjoituksia.



Puheenjohtajan palsta

Hyvät farmakologit,

SFY:n syyskokouksen yhteydessä pidetyssä symposiumissa käsiteltiin farmakologian opetusta ja sen kehittämismahdollisuuksia. Oli hienoa todeta, että Suomessa on erittäin kattava ja laadukas farmakologian opetustarjonta ja että kaikissa yksiköissä on kehitetty aktiivisesti opetusta. Symposiumin osallistujat olivat yksimielisiä siitä, että yhteistyötä koulutusyksiköiden välillä kannattaa ehdottomasti lisätä. Toimeen päätettiin tarttua heti alkuvuodesta 2016 – SFY kutsuu koolle farmakologian koulutusyksiköiden vastuuhenkilöt jatkotyöstämään symposiumissa esille nousseita yhteistyöideoita.

SFY:n syyskokous avattiin vuoden 2014 ansiokkaan väitöskirjan palkinnon saajan, LT Tuomas Liliuksen erinomaisella esitelmällä. Väitöskirjatsaus löytyy sivulta 8. Vielä kerran onnittelut Tuomakselle! Syyskokouksessa käsiteltiin sääntömääräiset asiat. Uusina jäseninä johtokunnassa aloittavat dos. Outi Salminen Helsingin yliopiston farmasian tiedekunnasta ja dos. Riina Nieminen Tampereen yliopiston lääketieteen yksiköstä. Jäsenmaksut säilyvät ennallaan ja ne laskutetaan keväällä 2016. Valtaosa SFY:n toimintamenoista kohdennetaan viime vuoden tapaan jäsentöimintaan eli matkapurahoihin, väitöskirjapalkintoon, tieteellisiin

symposiumeihin ja tiedottamiseen. Syyskokouksen pöytäkirja ja toimintasuunnitelma julkaistaan seuraavassa Transmitterissa.

Lääketutkimuksen tohtoriohjelman (FinPharma Doctoral Program; FPDP) toiminta lakkaa tämän vuoden lopussa tutkijakoulujen siirryttyä yliopistojen vastuulle. Kansalliselle lääketutkimuksen verkostolle on kuitenkin ollut vahva ja laaja-alainen kannatus, joten FinPharmaNet on päätetty perustaa uudelleen koordinoimaan kansallista yhteistyötä.

Hyvää joulua ja menestyskästä vuotta 2016!

Kuopiossa 17.12.2015

Markus Forsberg

“---HELSINGIN
JULISTUKSEN
MYÖHEMPIEN
VERSIÖIDEN
AJANTASAISTA-
MISESSA
JUHANALLA
OLIKIN WHO:N
EDUSTAJANA JO
MERKITTÄVÄ
OSUUS.”

MUISTOKIRJOITUS

Juhana E Idänpään-Heikkilä, s. 1.7.1937 — k. 10.10.2015

Pertti Neuvonen & Heikki Vapaatalo

Suomen Farmakologiyhdistyksen kunniajäsen professori Juhana E Idänpään-Heikkilä, kansainvälisesti ehkä tunnetuin suomalainen farmakologi, on poissa.

Vaikka Juhana syntyi Pihtiputaalla, hänen juurensa olivat pitkälti Hämeessä, Vanajan pitäjässä. Juhanan isoisän isä, niin ikään Juhana Idänpään-Heikkilä, oli valistunut ja varakas (ratsu)tilallinen

(rusthollari), joka toimi mm. valtiopäivämiehenä talonpoikaissäädyn valitsemana edustajana 1800-luvun jälkipuoliskolla ja oli tunnettu hyvänä puhujana.

Juhana kirjoitti ylioppilaaksi Haapajärven

yhteiskoulusta 1958 ja aloitti heti lääketieteen opinnot Helsingin yliopistossa. Suoritettuaan lääketieteen kandidaatin tutkinnon Juhana meni varusmiespalve-lukseen menestyen sielläkin erinomaisesti. Tästä osoituksena oli valinta RUK kurssin 110 oppilaskunnan puheenjohtajaksi. Opiskeluaikana Juhana oli mm. Helsingin yliopiston ylioppilaskunnan hallituksessa, missä hän solmi kontakteja moniin valtakunnan tuleviin vaikuttajiin. Lääketieteen lisensiaatin tutkinto valmistui 1966 ja lääketieteen ja kirurgian tohtorin tutkinto 1968.

Juhanan opiskeluaikana 1964 järjestettiin Maailman lääkäriiliiton yleiskokous Helsingissä. Tässä historiallisessa kokouksessa viimeisteltiin tutkimusetiikan peruskiviin kuuluva ns. Helsingin julistus. Tällöin Juhanan osuus toki rajoittui lähetin tehtäviin eri delegaatioiden välillä, mutta Helsingin julistuksen myöhempien versioiden ajantasaistamisessa Juhanalla olikin WHO:n edustajana jo merkittävä osuus.

Juhana teki väitöskirjatyönsä Helsingin yliopiston farmakologian

laitoksessa, joka silloin sijaitsi Siltavuorenpenger 10:ssä, kaupungin keskustassa. Väitöskirjan aiheen oli antanut farmakologian professori Armas Vartiainen, mutta seuraava oppituolin haltija, professori Matti K. Paasonen toimi pääasiallisena ohjaajana. Väitöskirja käsitteli norkapiinia "Pharmacological studies on nescapine with special reference to the distribution and elimination of 3H-nescapine in mice and rats". Juhanan väitöskirja oli ensimmäisiä ns. "nippuväitöskirjoja". Siinä oli yhteenvedon lisäksi kolme osajulkaisua, mutta tuon ajan määräysten mukaan niissä ei saanut näkyä tekijänä mahdollisten kanssatutkijoiden nimiä.

Heikki Vapaatalo muistelee Juhanan tieteellisen tutkimustyön alkua ja vaiheita:

"Varusmiespalvelun jälkeen Juhana tuli kanssani samalle lääketieteelliseen kurssille. Tentimme farmakologian keväällä 1962 professori Armas Vartiainen. Useimmat "tutkimuskärpäsen" puraisemat kurssitoverit olivat jo tekemässä tutkimustyötä anatomialla, fysiologialla tai lääketieteellisellä kemialla. Nyt oli "viimeinen mahdollisuus" aloittaa teo-



Kuva 1. Juhana E. Idänpään-Heikkilä.

reettisilla aloilla. Niinpä Juhana päätyi minun ja kahden muun kurssitoverimme kanssa sananmukaisesti samalla ovenavauksella erikoistoihin "Farmikselle", joka oli tunnettu humanin ystävällisestä suhtautumisesta opiskelijoihin. Lisäksi "oli tietoa", että erikoistyy saattoi parantaa arvosanaa. Kaikki meistä aikanaan saivatkin laudaturin. Aakosjärjestyksen mukaan professori Vartiainen otti ohjattavakseen kaksi ensimmäistä siis myös Juhanan, ja ohjasi toiset kaksi silloisen apulaisprofessori Matti K. Paasonen luo."

"Väittelimme molemmat 1968, ja Juhana lähti pian tämän jälkeen post doc-koulutukseen Houstoniin, Teksasiin, missä Mauno Airaksinen oli ollut tutkijana jo parin vuoden ajan. USA:ssa Juhana tutki mm.

"USA:SSA JUHANA TUTKI MM. AMFETAMIININ, LSD:N, LYSERGIDIN, HARMALIININ JA ERÄIDEN PSYYKEN-LÄÄKKEIDEN KUDOSJAKAUTUMISTA JA KESKUSHERMOSTOON KULKEUTUMISTA KOE-ELÄIMILLÄ."

“KOSKA EI
OLLUT
VARSINAISTA
KYLMLABORA-
TORIOTA TAI
JÄÄHDYTETTÄ-
VÄÄ KRYO-
STAATTIA, LEIK-
KASIMME HIIRIÄ,
PIKKUROTTIA JA
ISOMPIENKIN
ELÄINTEN
ELIMIÄ KYLMÄ-
HUONEESSA
(-18 °C) KARVA-
LAKKI PÄÄSSÄ,
TOPPATAKKI
PÄÄLLÄ JA
LÄMPÖKENGÄT
JALOISSA.”

amfetamiinin, LSD:n, lysergidin, harmaliinin ja eräiden psykykenlääkkeiden kudostakautumista ja keskushermostoon kulkeutumista koe-eläimillä. Juhanan palattua takaisin Suomeen 1969 teimme Farmiksella yhteisiä tutkimuksia käyttäen radioaktiivisilla isotoopeilla merkittyjä lääkeaineita ja autordiografiaa. Kudokset piti leikata mikrotomilla ”pakasessa” ja laittaa sitten teippiin kiinnitetyt ohuet leikkeet pelkän punavalon ”loisteessa” kasetteihin röntgenfilmin päälle. Koska ei ollut varsinaista kylmlaboratoriota tai jäähdytettävää kryostaattia, leikkasimme hiiriä, pikkurottia ja isompienkin eläinten elimiä kylmähuoneessa (-18 °C) karvalakki päässä, toppatakki päällä ja lämpökengät jaloissa. Myös lääketieteen kandidaatti Pertti Neuvonen oli mukana useissa tutkimuksissamme tultuaan Farmikselle jo ennen kandidaattia. Yhteiset kokemuksemme Juhanan kanssa niin tutkimuksen kuin farmakologian opetuksenkin parissa lähensivät meitä ja ystäväystyimme.”

Juhana hoiti farmakologian opetusvirkoja Helsingin yliopiston farmakologian ja farmasian laitoksissa ja myös Oulun yliopistossa. Kliinistä kokemusta hän hankki useissa sairaaloissa ja oli

kiinnostunut varsinkin psykiatriasta. Rusetti kuului Juhanan imagoon (Kuva 1) jo opiskeluajoista lähtien, kravattia emme muista hänen milloinkaan käyttäneen. Kuitenkin joskus vapaa-ajan asussa rusetti oli jäänyt pois (Kuva 2).

Juhanasta tuli 1971



Kuva 2. Juhana E. Idänpään-Heikkilä, Pihtiputaan Rotaryt, lokakuu 2009. IC patikointi Polio Plussan hyväksi.

Lääkintöhallitukseen ensimmäinen kokopäivätoiminen farmakologi, tehtävää osa-aikaisesti hoitaneiden Mauno Airaksisen ja Mauri Mattilan jälkeen, ja hän toimi farmakologian ylilääkärinä vuoteen 1990 eli käytännössä Lääkintöhallituksen lakkauttamiseen saakka. Juhanan toiminta Lääkintöhallituksessa sai laajasti kiitosta niin lääkäreiltä kuin lääketieteellisyydeltäkin ja hänen aikanaan uusien lääke-

valmisteiden rekisteröintijärjestelmä vakiintui. Juhana oli joviaali huippuasiantuntija, joka kehitti kliinisten lääketutkimusten säännöstöjä, paransi lääkeinformaatiota, seurasi lääkkeiden haittavaikutusilmoituksia ja edesauttoi monin tavoin lääketurvallisuutta, mutta

myös neuvoi avuliaasti lääketieteellisuutta ongelmien ratkaisemiseksi. Suomessa havaittiin ensimmäisenä maailmassa klotsapiinin käyttöön liittyvät vakavat, kuolemaan johtaneet haittavaikutukset kesällä 1975. Nämä tapaukset olivat esimerkki täysin yllättävistä lääkehaitoista, joihin lääkeviranomaiset joutuivat reagoimaan nopeasti. Kliinikkokollegoiden ja viranomaisten valppaus pelasti ilmeisesti enem-

miltä kuolemantapauksilta ja herätti tunnistamaan ongelman maailmanlaajuisesti. SIC!-lehdessä (2/2015, ss. 6-13) on oivallinen kuvaus näistä 40 vuoden takaisista tapahtumista, eli siitä miten toimittiin odottamattoman, hengenvaarallisen haittavaikutuksen ilmetessä.

Suomen lääkeviranomaiset saivat nostetta lääkevalvonnan toimivuudesta. Niinpä FDA kutsui 1982 Juhanan vuodeksi USA:han kehittämään myyntilupahakemusten tieteellisen dokumentaation arviointia. Huumausainetuntemuksensa ja aloitteellisuutensa ansiosta Juhana oli useita vuosia Suomen edustajana YK:n huumausainekomissiossa ja sen puheenjohtajana 1986. Hänet kutsuttiin WHO:n lääkeohjelmien varajohtajaksi Geneveen 1990, ja hän oli ko. ohjelmien johtajana 1995-1999. Juhana toimi mm. CIOMS:in (The Council for International Organizations of Medical Sciences) pääsihteerinä ja osallistui keskeisesti ICH:n (International Conference of Harmonization) työskentelyyn. ICH:n tehtävänä oli ja on edelleen harmonisoida eri maiden (alkuvaiheessa ennen kaikkea USA:n,

Japanin ja EU:n) vaatimuksia lääkkeiden myyntilupatutkimuksissa, jotta tutkimuksia ei tarvitsisi toistaa eri maissa. Vielä jäätyään eläkkeelle WHO:n lääkehallinnon johtajan tehtävistä 1999 Juhana jatkoi kansainvälisissä tehtävissä, aina kuolemaansa saakka. Juhanan ura lääketutkimusten ja tutkimusetiikan säädösten ja huumausainneiden valvonnan kehittämiseksi on vertaansa vailla. Kukaan muu suomalainen lääkealan vaikuttaja ei ole tavannut niin monia eri valtioiden johtohenkilöitä ja toiminut yhtä paljon kansainvälisen lääkepolitiikan asiantuntijana kuin hän.

Suomalaiset lääkärit hyötyivät vielä viime viikkoihin asti Juhanan toimittamasta, lääkealan uutisia käsitelleestä "TYÖSSÄ/ Lääkemaailmassa tapahtuu" -palstasta Suomen Lääkärilehdessä. Juhana seurasi useita, myös vähemmän tunnettuja lehtiä ja nettisivuja, joissa kerrottiin lääkealan viimeisimmistä tapahtumista, niin uusista lääkkeistä ja kliinisten tutkimusten tuloksista kuin äskettäin raportoiduista haittavaikutuksista tai eri maiden lääkeviranomaisten kiinnostavista päätöksistä. Juhanan asiantuntemus,

objektiivisuus ja sujuva kynän käyttö tekivät palstasta mieluista luettavaa ainakin lääkkeistä kiinnostuneille.

Juhana Idänpään-Heikkilä sai eri tahoilta niin kotimaasta kuin ulkomailta järjestöiltä huomionosoituksia ja palkintoja. Tasavallan Presidentti myönsi Juhanalle professorin arvon 1999 ja Suomen Farmakologiyhdistys kutsui hänet kunniajäsenekseen 2009.

Suomen Farmakologiyhdistys ja suomalaiset lääkärit ovat menettäneet Juhanassa arvostetun opettajan, tutkijan ja ystävällisen ja inhimillisen, kansainvälisesti tunnustetun hallintomiehen.

Juhanan pitkäaikaisina työtovereina ja ystävinä otamme lämpimästi osaa puolison, lasten ja lastenlasten syvään suruun.

Teksti: Pertti Neuvonen & Heikki Vapaatalo

Kuvat: Suomen Seniorilääkärit ry, Pihtiputaan Rotaryklubi

Juhana Eljas Idänpään-Heikkilä (s. 01.07.1937 Pihtiputaalla) menehtyi vaikeaan sairauteen 10.10.2015 Helsingissä.

*"JUHANAN JATKOI
KANSAINVÄLIS-
SÄ TEHTÄVISSÄ,
AINA
KUOLEMAANSA
SAAKKA.
JUHANAN URA
LÄÄKETUTKIMUS-
TEN JA TUTKIMUS-
ETIIKAN
SÄÄDÖSTEN JA
HUUMAUSAI-
NEIDEN
VALVONNAN
KEHITTÄMISESSÄ
ON VERTAANSA
VAILLA."*

“UUTENA
TOIMIJANA
SAIMME
KANSALLISEN
TOKES-
NEUVOTTELU-
KUNNAN (TIETEEL-
LISIIN TAI OPETUS-
TARKOITUKSIIN
KÄYTETTÄVIEN
ELÄINTEN SUOJE-
LUN NEUVOTTE-
LUKUNTA), JONKA
TEHTÄVÄNÄ ON
SEURATA ALALLA
TAPAHTUVAA
KEHITYSTÄ SEKÄ
OHJATA SITÄ
ERITYISESTI 3R-
MENETELMIEN
EDISTÄMISEKSI.”

Eläinten tutkimus- ja opetuskäytön periaatteet Suomessa

Eila Kaliste

Eläinten tutkimus- ja opetuskäyttöä (koe-eläintoimintaa) koskeva sääntely uudistui vuonna 2013, kun voimaan tulivat laki ja asetus tieteellisiin tai opetustarkoituksiin käytettävien eläinten suojelusta. Uudistuksella toteutettiin kansallisesti EU:n vuonna 2010 antama direktiivi (2010/63/EU). Uudistus toi koe-eläintoiminnassa mukana oleville tutkijoille, koe-eläinkeskuksille ja viranomaisille paljon uusia velvoitteita.

Oheisen ppt-esityksen tarkoituksena (linkki esitykseen löytyy tämän jutun lopusta) on kuvata nykyiset eläinten tutkimus- ja opetuskäytön perussäännöt sekä antaa yleiskuva toiminnassa mukana olevista osapuolista ja näiden tehtävistä. EU:n komissio ohjaa sääntelyn toteuttamista luomalla nettisivuilleen ohjeistusta: [Animals used for scientific purposes - Environment - European Commission](#). Tietoa löytyy myös

MMM:n ja ELLAn sivuilta. Esitys julkaistaan hankelupalautakunnan nettisivuilla myös englanniksi.

Muutoksia entiseen verrattuna

Koe-eläintoiminnan peruskäsitteet muutettiin yhtenäisiksi direktiivin terminologian kanssa. Laissa ei enää puhuta eläinkokeista eikä koe-eläimistä, vaan eläinten käytöstä tieteellisiin tai opetustarkoituksiin. Lain piiriin kuuluvat selkärangaiset eläimet sekä pääjalkaiset. Myös nisäkäiden sikiöt kehityksensä viimeisen kolmanneksen ajalla sekä itsenäisesti ruokailevat toukkamuodot ovat lain suojelun piirissä.

Toiminnanharjoittaja (toimija) voi olla käyttäjä, kasvattaja tai välittäjä. Toimijalla on yksi tai useampia laitoksia, joissa hankkeita toteutetaan. Tavallisesti toimija on yliopisto, joka harjoittaa eläimillä tehtävää tutkimusta ja kasvattaa eläimiä sitä

varten (eli on sekä käyttäjä että kasvattaja). Yliopistolla on useita laitoksia eli eläinyksiköitä, joissa eläimiä pidetään ja koetoimenpiteet tehdään.

Uutena toimijana saimme kansallisen Tokes-neuvottelukunnan (Tieteellisiin tai opetustarkoituksiin käytettävien eläinten suojelun neuvottelukunta), jonka tehtävänä on seurata alalla tapahtuvaa kehitystä sekä ohjata sitä erityisesti 3R-menetelmien edistämiseksi. Toiminnan valvonta keskitettiin Etelä- ja Itä-Suomen aluehallintovirastoihin. Toiminnanharjoittajilla tulee olla eläinten hyvinvointiryhmä, jonka tehtävänä on seurata ja ohjata laitosten toimintaa eläinten hyvinvointiin liittyen sekä edistää 3R-periaatteita. Entiseen tapaan toiminnanharjoittajalla on oltava nimetty eläinlääkäri. Laissa nimetään vastuuhenkilöt velvoitteineen: toiminnasta vastaava, laitoksesta vastaava, hankkeen toteuttamisesta vastaava sekä nimetty

eläinlääkäri.

Eläinten kanssa työskentelevien henkilöiden koulutus ja pätevyyden varmistaminen uudistuivat. Toimenpiteiden tekijöille, hankkeiden suunnittelijoille, eläinten hoitajille sekä eläinten lopettajille on määritetty koulutuksen ja käytännön harjoittelun vaatimukset. Hankkeiden suunnittelijalla on oltava lain mukainen pätevyys. Toimenpiteiden tekijöiden pätevyyden puolestaan arvioi toiminnanharjoittajan nimeämä(t) henkilö(t). Pätevyys arvioidaan lajisekä toimenpidekohdaisesti. Aiemmin pätevyyden hankkineet ovat edelleen päteviä siirtymäsäännöksen nojalla.

Eläimille tehtävät toimenpiteet tehdään hankkeessa, jolle on oltava lupa. Toimenpidekäsite pitää sisällään kaikki käsittelyt, jotka yksittäiselle eläimelle tehdään tietyn tutkimustavoitteen saavuttamiseksi. Toimenpiteet luokitellaan niistä aiheutuvan haitan perusteella. Eläinkoelupa muuttui hankeluvaksi ja eläinkoelupalautakunta hankelupalautakunnaksi. Hakemusten käsittelyn ohjeistus tarkentui. Hankeluvista julkaistaan

netissä yleistajuiset tiivistelmät. Etukäteisarvioinnin lisäksi hankkeet, joissa tehdään vakavimpiin vakavuusluokkiin kuuluvia toimenpiteitä, joutuvat myös takautuvaan arviointiin. Eläinten käytön tilastointi muuttui ja tilastointi tapahtuu toimenpiteiden tosiasiallisen vakavuuden mukaan luokiteltuna.

3R-periaatteiden merkitys korostunut

3R-periaatteet (Replacement, Reduction, Refinement eli korvaaminen, vähentäminen, parantaminen) ovat uudessa lainsäädännössä hyvin korostetusti esillä. 3R-menetelmien edistämisen velvollisuus on kaikilla osapuolilla sekä laitoksissa että viranomaisissa. Tutkijoiden on pohdittava 3R-menetelmien käyttömahdollisuutta hankkeita suunnitellessaan ja perusteltava valintansa hankelupahakemuksessaan.

Refinement-periaatetta on sovellettava myös eläinten kasvatuksessa ja hoidossa. Tavoitteena on antaa eläimelle mahdollisimman hyvä elämä syntymästä kuolemaan.

EU:n komissiolla ja jäsenvaltioilla on myös 3R-periaatteiden edistämisen velvoite. Suomessa edistämistä toteuttaa (aiemmin mainittujen lisäksi) Tokes-neuvottelukunta.

Vaihtoehtoisten menetelmien edistämisen tavoite on EU:ssa erityisesti lakisääteiseen testamiseen liittyen. FICAM (Finnish Centre for Alternative Methods, www.ficam.fi) toimii EURL ECVAM:n referenssilaboratoriona ja osallistuu EU:n PARERE (Preliminary Assessment of REgulatory RElevance) verkoston toimintaan.

Teksti: Eila Kaliste, Hankelupalautakunnan johtava esittelijä, Etelä-Suomen aluehallintovirasto

Linkki ppt-esitykseen on nähtävissä [ELLA:n](#) nettisivuilla ja myös alla olevan linkin kautta:

[Eläinten tutkimus ja opetuskäyttö 2015](#)

Vuoden 2014 farmakologian väitöskirja: Uusia näkemyksiä opioiditoleranssin hoitoon

Tuomas Lilius

Opioideja käytetään ensisijaisina lääkkeinä keskivaikeassa tai vaikeassa akuutissa kivussa. Pitkäaikainen opioidihoito etenkin ei-syöpäperäisessä kivussa saattaa johtaa ongelmiin, kuten toleranssin, riippuvuuden ja vieroitusoireiden kehittymiseen. Toleranssi tarkoittaa käytännössä, että samanlaisen vasteen saamiseksi tarvitaan yhä suurempi lääkeannos. Suuret opioidiannokset aiheuttavat usein haittoja, kuten sedaatiota, pahoinvointia ja ummetusta. Nämä saattavat johtaa opioidihoidon keskeyttämiseen ja huonoon kivunhoitoon. Etenkin koe-eläintöissä on kuvattu myös opioidin aiheuttama hyperalgesia (opioid-induced hyperalgesia, OIH) (1), jossa suurianoksen ja/tai pitkäaikainen opioidihoito voi olla kiputilan hoidon kannalta jopa haitallinen.

Opioiditoleranssin mekanismeja on perinteisesti kuvailtu hyvin neuronikeskeisiksi. Opioidien toistuva anto saattaa johtaa adaptiivisiin muutok-

siin, kuten opioidireseptorien internalisaatioon, muutoksiin opioidireseptoreihin kytkeytyvien G-proteiinien kokoonpanossa, NMDA-reseptorien lisäntyneeseen toimintaan tai typpioksidin tuotantoon. On myös esitetty teorioita antiopioidijärjestelmästä, jonka välittäjaineina toimisivat kolestokiniini tai dynorfiini.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin neljää sekä rakenteellisesti että toiminnallisesti erilaista lääkettä, ibudilastia, atipametsolia, spironolaktonia ja ketamiinia, kokeellisissa opioidihoidon rottamalleissa. Tutkimus pyrki selvittämään, onko näillä lääkkeillä mahdollisesti opioidihoitoa tehostavia ominaisuuksia.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa käytettiin Sprague-Dawley-urosrottia, joiden paino tutkimusten alkaessa oli 200–350 g. Kivun tutkimuksen käytettiin ihmisillä käytettävien kiputestien kaltaisia kuuman ja mekaanisen kivun väistötestejä



Kuva. Tuomas Lilius.

(tail-flick, hot plate, paw pressure) sekä sedaatiota ja koordinaatiota mittaavia testejä. Opioidihoidon eri vaiheita mallinnettiin aina akuutista kertaannosta nelipäiväiseen opioiditoleranssimalliin. Opioideja ja tutkimuslääkkeitä annettiin joko nahanalaisesti, intraperitoneaalisesti tai suoraan aivo-selkäydinnesteeseen tutkimusmallista ja -lääkkeestä riippuen. Lääkkeiden ja niiden metaboliittien pitoisuuksia mitattiin massaspektrometrialla.

Hypoteesit, tulokset ja johtopäätökset

Koe-eläintöissä on ha-

“PITKÄAIKAINEN
OPIOIDIHOITO
ETENKIN EI-SYÖPÄ-
PERÄISESSÄ
KIVUSSA SAATTAA
JOHTAA
ONGELMIIN,
KUTEN TOLERANS-
SSIN, RIIPPU-
VUUDEN JA VIE-
ROITUSOIREIDEN
KEHITTYYMISEEN”

vaittu, että osa opioidien keskushermostovaikutuksista ei välity opioidireseptorien kautta. Keskushermoston gliasolut (etenkin astrosyytit ja mikroglia) on aiemmin kuvattu lähinnä tukisoluina, joiden tehtävä on tukea ja ravita neuronien toimintaa. Nämä solut kuitenkin reagoivat ärhäkkäästi patologiin keskushermoston prosesseihin, kuten traumaan tai aivoverenkiertohäiriöihin. Gliasoluilla voi olla merkittävä rooli myös opioiditoleranssin kehittämisessä ja kivun kroonistumisessa (2). On esitetty, että opioidien vaikutukset gliaan välittyisivät joko suoraan glian opioidireseptorien kautta tai vaihtoehtoisesti toll like -reseptorien (TLR), lähinnä TLR4:n kautta. Aktivoituessaan patologistesti gliasolukko hypertrofioituu ja alkaa erittää proinflammatorisia sytokiineja, mikä lisää kipua välittävien neuronien eksitaatiota. Ilmiö on parhaiten kuvattu koe-eläinmalleissa selkäytimen tasolla. Glian rooli kivun säätelyssä ihmisellä on vielä pitkälti selvittämättä.

Astmalääke, fosfodiesterasiestäjä ibudilastia tutkitaan usean neurologisen sairauden hoitoon

sen gliaa estävien vaikutusten vuoksi (3). Ensimmäisessä osatyössä ibudilastia tutkittiin yhdistettynä morfiiniin erilaisissa opioidihoidon malleissa. Akuutit kokeet osoittivat, että yllättävästi ibudilastilla oli omaa sedatiivista ja antinosiseptiivista vaikutusta. Morfiinitoleranssi pystyttiin osittain kumoamaan annoksella ibudilastia. Kuitenkaan opioiditoleranssin kehittymistä ei voitu estää samanaikaisella ibudilast-käsittelyllä. Ibudilastin vaikutusmekanismi vaatii lisäselvityksiä.

Morfiini-3-glukuronidilla (M3G) lieenee morfiinihyperalgesian muodostumisessa tärkeä rooli, koska sillä on mahdollisesti neuroeksitatorisia vaikutuksia. Olisi siis ideaalista, jos M3G:a muodostuisi mahdollisimman vähän. Kolmannessa osatyössä tutkittu diureetti spironolaktoni on aldosteronin antagonist, mutta mahdollisesti myös morfiinia metaboloivan UGT-entsyymin estäjä (4). Se on antinosiseptiivinen rotan hermojuuri-vauriomallissa (5) ja myös fibromyalgiapotilaiden on esitetty hyötyvän spironolaktonista sen anti-inflammatoristen vaikutusten vuoksi (6).

Tutkimuksessamme spironolaktoni aiheutti morfiinin vasteen nelinkertaistumisen. Pitoisuussmittaukset osoittivat, että kyseessä on todennäköisesti P-glykoproteiinin (vierasaineiden ulosheittäjäproteiini) eston kautta välittyvä morfiinin aivopitoisuuden nousu ja morfiinieliminaation hidastuminen, ei UGT:n estovaikutus. Tämän farmakokineettisen interaktion merkitystä olisi hyvä selvittää myös ihmisessä.

Eläintutkimusten perusteella on näyttöä siitä, että erittäin pienillä opioidiantagonistiannoksilla voitaneen paradoksaalisesti vahvistaa opioidiagonistien antinosiseptiivista vaikutusta etenkin selkäytimen tasolla (7). Ihmisillä systeemistä yhteiskäytöstä on risti-riitaista näyttöä (8). Vastaava paradoksaalinen ilmiö on kuvattu annettaessa erittäin pieniä annoksia α_2 -reseptori-antagonisteja. Heterodimeeristen reseptorikompleksien muodostuminen μ -reseptorien ja α_2 -adrenergisten reseptorien välille saattaa tehostaa μ -opioidireseptorin toimintaa (9). Teorian mukaan α_2 -reseptoriin sitoutunut antagonisti voi muuttaa dimeerissä olevan opioidi-



direseptorin konformaatiota siten, että sen kytkeytyminen opioiditoleranssia aiheuttaviin stimuloiviin G-proteiineihin (Gs) estyy (10).

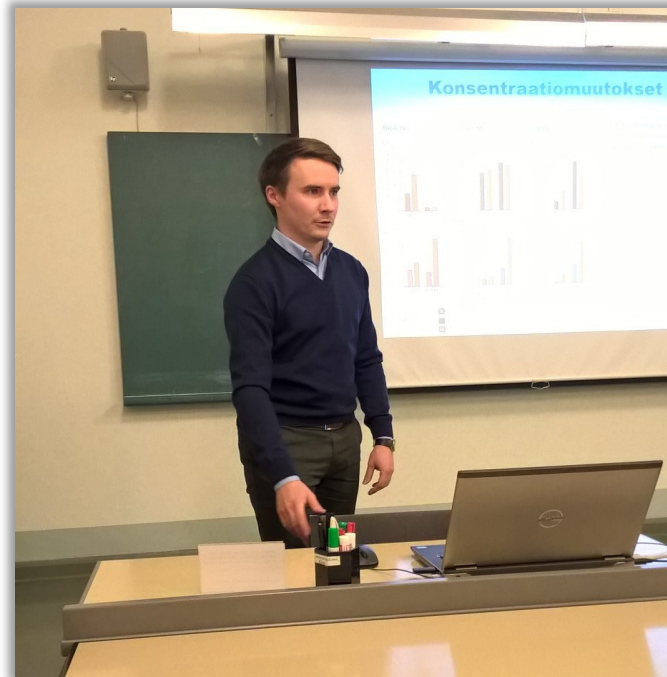
Tutkimme selektiivistä $\alpha 2$ -adrenoseptoria-antagonisti atipametsolia, jota käytetään anestesian jälkeisessä eläinten herätyksessä. Morfiinia annettiin sekä intratekaalisesti että subkutaanisesti yhdistettynä erittäin pieniin atipametsoliannoksiin. Systeminen atipametsoli ei vaikuttanut systeemi-

muodostumisen jälkeen. Hyöty ei kuitenkaan ollut suuri, ja käytännössä tällaisen interaktion hyödyntäminen ihmisessä on monimutkaista.

Ketamiini on ollut nousevan kiinnostuksen kohteena. On vähäistä näyttöä siitä, että se vähentää opioiditarvetta perioperatiivisesti (11), ehkäisee opioidihyperalgesiaa (12) ja mahdollisesti vähentää opioiditarvetta myös syöpäkivun hoidossa (13). Laajalti hyväksytyn teorian mu-

NMDA-antagonisteilla (14). Osatyössä tutkittiin ketamiinin ja morfiinin mahdollista farmakokiineettistä interaktiota. Morfiinipumppuhoidossa olleille rotille annetun pienen ketamiiniannoksen jälkeen ketamiinin aivopitoisuuden havaittiin olevan 1,4-kertainen verrattuna morfiinikäsittelmättömiin rottiin. Myös ketamiinin kiinnostavan metaboliitin, norketamiinin, aivopitoisuus oli morfiinitoleranteilla eläimillä yli kolminkertainen. Morfiiniesikäsittely myös hidasti ketamiinin eliminaatiota. Näyttää siltä, että kroonisella opioidihoidolla saattaa olla merkittävä vaikutus ketamiinin farmakokinetikkaan. Interaktion jatkoselvittely on meneillään parhailaan.

Opioiditoleranssi ja krooninen kipu ovat haastava tutkimuskohde, ja vaikuttaa siltä, että yksittäiseen kohteeseen vaikuttamalla kaikkia pitkäaikaisen opioidihoidon ongelmia ei kyetä kitkemään. Väitöskirja demonstroi, miten lääkeaineiden yhteisvaikutuksia tutkittaessa tulee huomioda sekä farmakodynaamiset että -kineettiset interaktiot. Opioidien hyöty-haitta-



Kuva. Tuomas Lilius pitämässä väitöskirjaesitelmäänsä SFY:n syys-symposiumissa 10.12.2015.

sen morfiinin vasteeseen, mutta spinaalisesti atipametsoli lisäsi spinaalisen morfiinin vastetta sekä akuutisti että toleranssin

kaan sen hyödyllinen vaikutus välittyy NMDA-antagonismin kautta, koska hyöty on saavutettu muillakin kokeellisilla

suhdetta saatetaan ko-
hentaa luomalla uusia
molekyylejä, jotka opioi-
direseptoriin sitouduttu-
aan aktivoivat edullisia
solunsisäisiä signalointi-
reittejä (analgesia) ja hi-
dastavat haitallisia reitte-
jä. Ne sitoutuvat myös
mahdollisesti toiseen vai-
kutuspaiikkaan esimer-
kiksi estäen patologista
glia-aktivaatiota. Ideaali-
nen opioidi olisi itsessään
aktiivinen ilman mer-
kittäviä farmakokineetti-
siä interaktioita tai vas-
teeseen vaikuttavia far-
makogeneettisiä taustate-
kijöitä.

*Teksti: Tuomas Lilius, LT,
erikoistuva lääkäri*

*HY, lääketieteellinen tiede-
kunta, farmakologian osas-
to, HYKS, ATeK*

tuomas.lilius@helsinki.fi

Tuomas Lilius väitteli
Helsingin yliopistossa
28.11.2014. Vastaväittäjä-
nä toimi LKT, professori
Mika Scheinin Turun yli-
opistosta.

Väitöskirjan esitarkastaji-
na toimivat LKT, profes-
sori Raimo Tuominen
Helsingin yliopistosta,
sekä LT, dosentti Juhana
J. Idänpään-Heikkilä,
GSK Finland.

Väitöskirja on nähtävissä

pdf-muodossa osoitteessa
[https://helda.helsinki.fi/
bitstream/
handle/10138/144105/
Thesis-Lilius.pdf](https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/144105/Thesis-Lilius.pdf)

Väitöskirjan yhteenveto

Viiiteet

1. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, ym. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med* 2009; 10: 829–39.
2. Ji R-R, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013; 154: Suppl 1:S10–28.
3. Rolan P, Hutchinson M, Johnson K. Ibudilast: a review of its pharmacology, efficacy and safety in respiratory and neurological disease. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2897–904.
4. Knights KM, Bowalgaha K, Miners JO. Spironolactone and canrenone inhibit UGT2B7-catalyzed human liver and kidney microsomal aldosterone 18beta-glucuronidation: a potential drug interaction. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 1011–4.
5. Sun Y-E, Peng L, Sun X, ym. Intrathecal injection of spironolactone attenuates radicular pain by inhibition of spinal microglia activation in a rat model. *PLoS ONE* 2012; 7: e39897.
6. Wernze H, Herdegen T. Long-term efficacy of spironolactone on pain, mood, and quality of life in women with fibromyalgia: An observational case series. *Scand J Pain* 2014; 5: 63–71.
7. Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, ym. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300 :588–96.
8. Davis M, Goforth HW, Gamier P. Oxycodone combined with opioid receptor antagonists: efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 389–402.
9. Jordan BA, Gomes I, Rios C, ym. Functional interactions between mu opioid and alpha 2A-adrenergic receptors. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 1317–24.
10. Vilardaga J-P, Nikolaev VO, Lorenz K, ym. Conformational cross-talk between alpha2A-adrenergic and mu-opioid receptors controls cell signaling. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 126–31.
11. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1 (2006). Art. No.: CD004603. DOI: 10.1002/14651858.CD004603.pub2.
12. Wu L, Huang X, Sun L. The efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on improving the postoperative pain intensity and satisfaction after remifentanyl-based anesthesia in adults: a meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2015 Mar 27.
13. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (2012). Art. No.: CD003351. DOI: 10.1002/14651858.CD003351.pub2.
14. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of opiate tolerance by non-competitive N-D-aspartate receptor antagonists. *Brain Res* 1994; 633: 178–88.

on julkaistu myös Suo-
men Anestesiologiyhdys-
tyksen lehdessä [Finnas-
nestissa](#) aikaisemmin tä-
nä syksynä (nro 3/ 2015).

“OPIOIDIEN
HYÖTY-HAITTA-
SUHDETTA SAA-
TETAAN KOHEN-
TAA LUOMALLA
UUSIA MOLE-
KYYLEJÄ, JOTKA
OPIOIDIRESEPTO-
RIIN SITOUDET-
TUAAN AKTI-
VOIVAT EDULLI-
SIA SOLUNSIÄI-
SIÄ SIGNALOINTI-
REITTEJÄ
(ANALGESIA) JA
HIDASTAVAT
HAITALLISIA
REITTEJÄ.”

Jäsenasiat



SFY:N JÄSENEKSI LIITTYMINEN

Suomen farmakologiyhdistyksen jäseneksi hyväksymisen edellytyksenä on, että asianomainen toimii tai on toiminut farmakologian tai sen lähialojen tutkimus- tai opetustehtävissä. Lisäksi vaaditaan kahden jäsenen suositus ja johtokunnan puolto. Jäseneksi hyväksyminen vahvistetaan Suomen Farmakologiyhdistyksen yleiskokouksissa. Hakemuslomake ja tarkemmat ohjeet löytyvät yhdistyksen kotisivuilta (www.sfy.fi)

SFY:N SÄHKÖPOSTILISTALLE LIITTYMINEN

SFY:n sähköpostilistalla tiedotetaan yhdistyksen ajankohtaisista asioista sekä esimerkiksi farmakologian alan koulutuksista. *Huomaa myös, että osa jäsenpostista (kaksi e-Transmitteria sekä uutiskirje Synapsi) lähetetään jäsenille ainoastaan sähköisessä muodossa sähköpostitse, joten sähköpostilistalle kannattaa ehdottomasti liittyä!*

SFY:n sähköpostilistalle liityt automaattisesti kun päivität yhteystietosi käyttämällä jäsentietojen

päivityslomaketta osoitteessa

<http://www.sfy.fi/jasentietojenpaivitys.html>

tai lähettämällä päivitetty jäsentietosi (nimi, arvo/titteli, postiosoite, ja sähköpostiosoite) otsikolla SFY-LISTA sähköpostitse osoitteeseen tiedottaja@sfy.fi. Jäsentiedot kannattaa päivittää vaikka ihan varmuuden vuoksi silloinkin kun et ole varma mitä tietoja olet viimeksi rekisteriimme antanut. Näin varmistat että postimme saapuu aina oikeaan osoitteeseen.

Kokouskalenteri

Date: 26.-30.6.2016

Place: Istanbul, Turkki

7th European Congress of Pharmacology (EPHAR).

<http://www.ephar2016.org/>

More meetings at

<http://www.ephar.org/meetings.html>

Ajankohtaista tietoa farmakologian ja lähialojen kursseista:

FinPharmaNet:

<http://fpdp.fi/>

Kliinisen lääketutkimuksen tutkijakoulu:

<http://www.kltk.fi/>

Kokous- ja koulutustiedotteita voi toimittaa SFY:n tiedotussihteeri Timo Sarajärvelle:

tiedottaja@sfy.fi





Toimitus:

Tiedotussihteeri Timo Sarajärvi
Itä-Suomen yliopisto,
Biolääketieteen yksikkö,
Lääketieteen laitos, PL 1627,
70211 Kuopio
Puhelin: 050-3871272
Email: tiedottaja@sfy.fi

Kannattajajäsenemme:



Löydät meidät
myös internetistä!

www.sfy.fi

Johtokunta:

Prof. Markus Forsberg

Puheenjohtaja
Itä-Suomen yliopisto, Kuopion
kampus, Farmasian laitos, far-
makologia
PL 1627, 70211 Kuopio
Puh. 040-355 3780
e-mail:
puheenjohtaja@sfy.fi

Prof. Ullamari Pesonen,

Varapuheenjohtaja
Turun yliopisto ja Orion Pharma
PL 425, 20101 Turku
Puh. 010-426 7967
fax 010-426 7459
e-mail:
ullamari.pesonen@orionpharma.com

Dos. Risto Kerkelä

Oulun yliopisto
Biolääketieteen laitos, farmakolo-
gia ja toksikologia
PL 5000
90220 Oulu
Puh. 08-537 5252
e-mail:
risto.kerkela@oulu.fi

Dos. Riku Korhonen

Tampereen yliopisto,
Lääketieteen laitos, farmakologia
33014 Tampere
Puh. 050-413 7001
e-mail: riku.korhonen@uta.fi

Prof. Erkki Palva

Fimea
PL 55, 00034 FIMEA
Puh. 029 522 3300
e-mail: erkki.palva@fimea.fi

Dos. Petteri Piepponen

Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmakologian ja lääkehoidon
osasto
PL 56, 00014 Helsingin yliopisto
Puh. 09-191 59477
e-mail:
petteri.piepponen@helsinki.fi

Prof. Eero Mervaala

Helsingin yliopisto
Biolääketieteen laitos, farmakolo-
gia
PL 63, 00014 Helsingin yliopisto
Puh. 09-191 25355
e-mail: eero.mervaala@helsinki.fi

Prof. Markku Koulu

Turun yliopisto
Biolääketieteen laitos, farmakolo-
gia, lääkekehitys ja lääkehoito
20014 Turun yliopisto
Puh. 02-2333 7548
fax 02-2333 7216
e-mail: markku.koulu@utu.fi

Dos. Jukka Mäenpää

Astra Zeneca
Research and Development
Patient Safety
Pepparedsleden 1
SE-43183 Mölndal, Sweden
Puh. +46 31 77 61715
fax +46 31 77 63765
e-mail:
jukka.maenpaa@astrazeneca.com



Transmitterin toimitus toivottaa lukijoille
hyvää joulua ja menestyksestä
uutta vuotta 2016!