

Aito ihmelääke

Toisen maailmansodan jälkeinen vuosikymmen eli 1950-luku oli lääketieteellisen nousukautta. Tuolloin kehitettiin monia tärkeitä uusia vaikutusmekanismeihin perustuvia lääkkeitä muun muassa infektioiden, psyykkisten sairauksien, verenpainetaudin ja tulehdussairauksien hoitoon. Osa näistä lääkkeistä on käytössä vielä tänäkin päivänä, ja useat niistä ovat olleet johtomolekyyleinä nykyisille lääkeaineille. Tästä joukosta löytyy myös tarinani ihmelääke.

Ihmelääke-ehdokkaat

Ihmelääke-käsitettä voidaan tarkastella monelta kannalta. Potilaat saattavat ihastuneina kutsua ihmelääkkeiksi sellaisia valmisteita, jotka ovat parantaneet taudin (uusi antibiootti), lievittäneet kiusallisia oireita (sildenafilili), tehneet vaikeat oireet siedettäväksi (kipulääkkeet, glyseryyliitriniraatti) tai vieneet leikkauskivun (anestetit). Reumapotilaan taudin eteneminen saattaa pysähtyä ja nivelmuutokset osin korjaantuakin uusilla biologisilla lääkkeillä. Biologiset lääkkeet voivat purra myös joihinkin pahanlaatuisiin sairauksiin. Potilaan verenpainearvot saattavat palata suositustasolle (uudet verenpainelääkkeet) tai laboratorioarvot normalisoitua (statiinit) ja niin edelleen. Tällaiset lääkkeet tuntuvat potilaan lisäksi joskus hoitavasta lääkäristäkin ihmelääkkeiltä. Media on herkästi luomassa kuvaa ihmeparanemisista ja ihmelääkkeistä yksittäisten tapausten perusteella. Jokin näistä ihmeistä saattaa selittyä virheellisellä diagnoosilla tai väärinkäsityksellä.

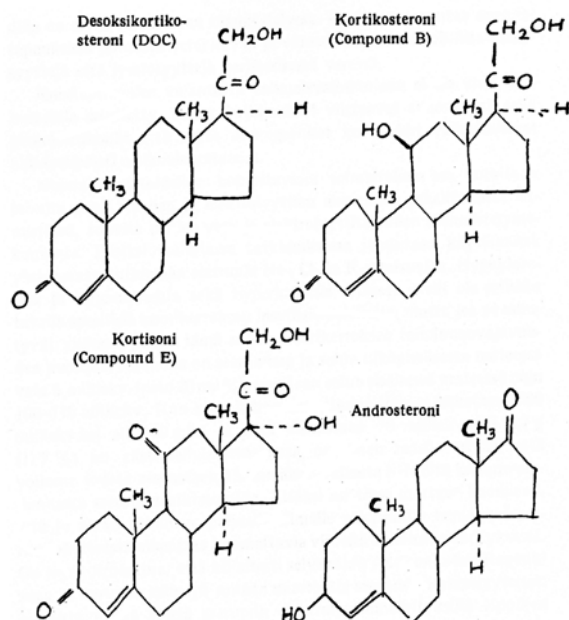
Minua farmakologina ihmetyttää kaikkivoipa lume, joka jatkuvasti lääkekokeissa yllättää mitä moninaisimmissa sairaustiloissa; sen

teho on yleensä 10–50 % (kasvaimia lukuun ottamatta). Myös lumeen lukuisat haittavaikutukset hämmästyttävät (nosebo).

Rokotteet ovat ihmeaineita. Polio ja monet muutkin tarttuvat taudit saadaan hävitetyksi – ainakin hetkellisesti – rokotteilla. Malariaan ja muihinkin trooppisiin tauteihin löytyy uutta lääkkeellistä apua, kun on nöyryytyä katsomaan taaksepäin perinteisiin luonnon lääkkeisiin. Lääkeyritys on saattanut kehittää vuosien kalliin työn tuloksena uuden lääkkeen, jota muutaman vuoden ajan myydään yksinoikeudella maailmanlaajuisesti miljardien eurojen edestä. Se voi silloin olla yrityksen kannalta ihmelääke. Äskettäin kehitetty polypill (asetyyliisalisyylihapo, hydroklooritiatsidi, lisinopriili ja simvastatiini samassa valmisteessa) sai lääketieteellisessä sarjassa (BMJ) jo otsikossakin ihmelääkkeen arvon. Tarkemmin luettuna tulokset eivät sittenkään olleet kovin kummallisia (Rodgers ym. 2011). Kaikkia edellä mainittuja ja monia muitakin lääkkeitä voidaan pitää jostakin näkökulmasta tarkasteltuna ihmelääkkeenä.

Omaa arviointia

Omana ihmelääkkeenäni hylkäsin kaikki edellä luetellut – lumeenkin, koska sen käyttöä potilaan hoidossa pidetään epäeettisenä. Useimmissa lääkehoitovertailuissa se on toki välttämätön. Melkein puolivuosisataisen farmakologin kokemuksen perusteella jätin jäljelle kaksi kandidaattia: asetyyliisalisyylihapon (ASA) ja kortikosteroidit (kortisoni). Samaan tulokseen päätyi eräs farmakologisesti orientoitunut ystäväni, paljon nähnyt työterveyslääkäri. Monet muut haastattelemani kollegat



KUVA 1. Lisämunuaiskuorihormonit Duodecim-lehden alkuperäiskuvan mukaan (Krusius 1951).

olivat uudehkojen, selektiivisten, yksittäisiin sairauksiin käytettävien lääkkeiden kannalla.

ASA tuntui minusta jo ikänsä puolesta kunnioitettavalta ehdokkaalta. Se tarjoaa jatkuvas-
ti uutta ja näyttää pärjäävän veren notkistajana hyvin uusia kalliita tuotteita vastaan. Suoliston alueen syöpien ehkäisykin voidaan todennäköisesti piakkoin lukea asetyylilisäyylihapon ansioksi. Niin ikään siitä uskotaan olevan apua Alzheimerin taudissa (Pelkonen 2009). Alkuperäisiä käyttöaiheita kipua, tulehdusta ja kuumetta ei tietenkään sovi unohtaa. Lisäksi asetyylilisäyylihapon vaikutusmekanismin selviäminen vuonna 1971, yli 70 vuotta keksimisensä jälkeen, antoi lääketeollisuudelle prostaglandiinitutkimuksen myötä voimakkaan sysäyksen uusien tulehduskipulääkkeiden kehittämiseen (esim. COX-2:n selektiiviset estäjät) (Vane ja Botting 2003).

Lopputulema, kortisoni

Kaikesta tästä huolimatta varsinaiseksi omaksi ihmelääkkeekseni valitsin kortisonin. Tätä nimeä käytän tässä lisämunuaisen kuorihormonin johdoksista (KUVA 1). Miten ihailta-

van laaja kirjo eri sairauksia onkaan lueteltu kortisonin käyttöaihelistalla. Tulehduksen sammuttajana kortisoni on ylivertainen, olipa sitten kyseessä reuma, muut sidekudossairaudet, nefroottinen syndrooma, hyttysten pistot, kutina, allergiat iholla, silmissä tai keuhkoputkissa, ahtauttavat keuhkosairaudet, sarkoidoosi, tulehdukselliset suolistosairaudet, immunologiset maksasairaudet, eräät veritaudit, elinsiirrot, aivopaineen nousu, myrkytykset, käärmeenpurema ja niin edelleen. Kortisoni sopii myös joidenkin infektiolääkkeiden ja solunsalpaajien tukihoidoksi. Unohtaa ei luonnollisestikaan saa lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa eli Addisonin tautia. Usein hoito on oikeinmukaista mutta joskus toki parantavaakin. Jo vuonna 1951, muutama vuosi kortisonin keksimisen jälkeen, professori Soisalo kuvasi Duodecim-lehden artikkelissa käyttöalueita seuraavissa tautiryhmissä: endokriiniset taudit, aineenvaihduntataudit, kollageenitaudit, allergiset sairaudet, akuutit tulehdukselliset silmätaudit, akuutit tulehdukselliset ihotaudit, akuutit tulehdukselliset suolen limakalvon taudit, nefroosisyndrooma, veritaudit ja alkoholismi (*sic!* kirjoittajan huomautus). Hän jatkaa:



KUVA 2. Harvey Cushing. Edmund Tarbell (1908) öljy kankaalle. Dittrick Medical History Center.

"Tautiryhmien luettelo on kieltämättä kirjava, ja siksi herääkin kysymys, onko näillä ryhmillä jotakin yhteistä keskenään, koska sama hormoni voi saada monien niihin kuuluvien tautien näkyvät oireet paranemaan."

Tänä päivänäkin voi kysyä, miten ihmeessä kaikissa näissä vaivoissa saatetaan hyötyä samasta lääkkeestä – kortisonista. Kuutisen vuosikymmentä tätä on jo ihmetelty ja monia mahdollisia ja mahdottomia vaikutusmekanismeja esitetty (Haynes ja Larner 1975, Schimmer ja Funder 2011). Ilmeisesti eri patologisissa tiloissa jokin näistä monista on toisia merkityksellisempi. Joka tapauksessa kortisoni estää tulehduksen välittäjäaineista ainakin prostaglandiinien, leukotrieenien, histamiinin ja joidenkin sytokiinin (interleukiinit 1, 2, 3 ja 6, TNF- α , gammainterferoni) sekä useiden adheesiomolekyylien muodostusta tai vapautumista. Vaikutukset näkyvät eri solutyypeissä eri voimakkuudella. En ryhdy arvailemaan, miten kaikki tämä solutasolla tapahtuu.

Näin pitkällehän kaikki olisi hyvin, mutta kuten hyvin tiedämme, kortisonin haittavaikeuslista on yhtä pitkä kuin käyttöaiheiden luettelo. Keskeisimpiä haittoja ovat neste- ja

elektrolyyttitasapainon häiriöt, metaboliset haitat muun muassa sokeritasapainossa ja rasva-aineenvaihdunnassa, immunivasteiden heikkeneminen, ruoansulatuskanavan haavauumat, osteoporoosi ja luunmurtumat, lihasheikkous, euforia, unettomuus, kaihi sekä kasvun hidastuminen nuorilla.

Kortisonin historiaa

Lisämunuaisten kuoren fysiologisen merkityksen oivallus ajoittuu jo 1850-luvulle, jolloin Addison kuvasi hänen nimeään nykyään kantavan kliinisen oireyhtymän. Fysiologi Brown-Séquard osoitti lisämunuaisten elintärkeän tehtävän. 1930-luvulla selvisi, että lisämunuaisten ydin ei ole tärkeämpi kuin kuori ja että kuorella on merkittävä tehtävä elektrolyyttien ja hiilihydraattien aineenvaihdunnassa. Löydettiin kaksi erilaista kuoriperäistä hormonia, "salt and sugar hormones". Vuonna 1932 neurokirurgi Cushing (**KUVA 2**) kuvasi hyperkortisolismia oireyhtymän, joka voi olla, kuten hyvin tiedämme, endogeeninen tai eksogeeninen.

Ajan tavan mukaan erittävistä rauhasista valmistettiin uutteita, joita ruiskutettiin eläi-

miin. Tämän jälkeen todettiin samanlaisia vaikutuksia kuin Cushing oli kuvannut esiintyvän ihmisillä. Vuonna 1942 Reichstein ja Shoppee eristivät kiteytetystä lisämunuaisuudesta 28 steroidia. Viisi niistä, muun muassa kortisoni, kortisoli ja kortikosteroni, olivat biologisesti aktiivisia. Aldosteronin puhdistaminen ja karakterisointi etenivät noin vuosikymmenen verran jäljessä. Vain vähän jäljessä ensin mainitusta tutkimuksesta kulkivat lisämunuaisen kuorta stimuloivan adrenokortikotropiinin (ACTH) eristäminen ja karakterisointi (Haynes ja Lerner 1975).

Hench työtovereineen oli havainnut jo 1926, että reumapotilaiden oireisto lievitettiin, kun potilas tuli raskaaksi tai keltaiseksi. Vuonna 1948 Henchillä oli käsissään sellaisia määriä kortisonia, että yhdellä reumapotilaalla voitiin osoittaa taudin dramaattinen remissio. Vuotta myöhemmin Hench ja kemiallisen tutkimuksen sankarit Kendall ja Reichstein saivat Nobelin palkinnon fysiologiassa tai lääketieteessä. Uusia käyttöaiheita löydettiin jatkuvasti (Soisalo 1951, Haynes ja Lerner 1975).

Yhdysvaltalainen Merck & Co., Inc oli lääkeyritys, jonka tutkijat kehittivät kaupallisen kortisonin. Keväällä 1948 yritys ilmoitti, että muutama gramma hormonia oli saatavissa kliinisiin kokeisiin. Syyskuussa samana vuonna Hench ja Kendall ensi kerran ruiskuttivat tätä lääkettä kroonista reumaa sairastavalle potilaalle. Kerrotaan, että suomalainen sisätautilääkäri matkusti 1951 Yhdysvaltoihin hakemaan potilaalleen kortisonia (MSD:n historia). Aikakauskirja Duodecimissa ilmestyi 1951 neljä artikkelia ACTH:sta ja kortisonista. Mukana oli pitkä yleiskatsaus näistä aineista (Soisalo 1951), niitä koskevia kliinisiä kokemuksia (Virkkunen 1951), havaintoja niiden käytöstä eräissä ihotaudeissa (Kilpinen ja Pätiälä 1951) sekä tuloksia laboratoriotutkimuksista (Krusius 1951). Huomionarvoista on, että kaikki artikkelit tulivat samasta klinikasta Kivelän sairaalan sisätautien osastosta, jonka esimiehenä toimi professori P. Soisalo. Kyseessä oli reumatauteihin erikoistunut yksikkö Helsingissä.

1950-luvulla fysiologinen tutkimus, syntetttinen kemia ja farmakologia edistivät ke-

hitystä. Kortisonin rakennetta muokattiin, ja syntyi analogeja, joilla oli voimakkaammat tulehdusvastaiset vaikutukset, vähäisemmät vaikutukset hiilihydraattiaineenvaihduntaan ja erityisesti vähemmän mineralokortikoidisia haittoja. Silti varoittavia sanoja kirjoitettiin: ”It cannot be overemphasized that the corticosteroids, in pharmacological doses, are powerful drugs with slow cumulative toxic effects on all tissues, which may be inapparent until made manifest by a catastrophe” (Haynes ja Lerner 1975).

Tapauselostus

Valitessani ihmelääkettä päädyin kortisoniin ehkä myös siksi, että minulla on muistoissani läheinen potilastapaus kuuden vuosikymmenen takaa ja omakin kokemus lääkkeen käytöstä. Olin vähän toisella kymmenellä, kun seurasin tällä ihmelääkkeellä aikaansaautua ihmeparantumista. Isoäitini peltiseppä Hilja oli sairastanut jo vuosia yhä pahenevaa nivelreumaa, joka aiheutti kipuja ja rajoitti liikumista. Pienikokoinen isoisäni Kalle joutui nostamaan aikoinaan riskiä mummuni erityisesti konstruoidulle ”pytylle”, WC:tä kun ei sisätiloissa ollut. Ruokakin tuotiin vuoteeseen. Oli kokeiltu kaikkea: Hota-pulveria, aspiriinia, raparperin lehtien alla auringossa lämmittelyä, mustajuuriteetä, savikylpyjä, kuppausta ja niin edelleen. Varmasti kaikki tuon ajan konstit oli yritetty – tuloksetta.

Muistaakseni 1951 Vammalan kauppalanlääkäri, ehkä luettuaan edellä mainittuja Duodecimin artikkeleita, määräsi mummulleni äskettäin myyntiin tullutta uutta lääkettä. Sain viedä reseptin apteekkiin ja hakea lääkkeen. Se oli isossa ruskeassa purkissa, jossa oli valkoinen etiketti ja punainen teksti. Purkin kyljessä luki ”Cortisone”, valmistaja oli Star (kuinkas muuten tamperelainen kirjoittaja muistaisikaan). Tabletit olivat tuon ajan mukaisesti suuria, miehen peukalon kynnen kokoisia. Ihmettelin, miten sellaisen voisi nielaista. Kauhistelinkin myös purkin hintaa: lääke maksoi pappan kahden viikon tienestin verran. Parin viikon kuluessa lääke osoitti tehonsa. Mummuni alkoi liikkua keppien varassa. Hain apteekista

inkkarikuvioisia Hota-pulveripusseja enää ker-
ran viikossa aikaisemman kahden sijasta. Vä-
hitellen mummu palasi takaisin verstaaseensa
kevyempien pläkkittöiden pariin. Ihme oli ta-
pahtunut!

Myöhemmin mummun kunto kuitenkin
huononi, sillä jatkuvaa kortisonihoitoa ei us-
kallettu antaa. Senaikaisen Hota-pulverin sisäl-
tämä fenasetiini, erinomainen kipulääke kyllä,
vaurioitti mummun munuaisia, kuten myö-
hemmin osoitettiin tapahtuneen Husqvarnan
tehtaan työntekijöille Ruotsissa fenasetiinia
sisältäneen ex tempore -särkylääkkeen käytön
vuoksi. Mummuni ajoittain saama kortisoni
saattoi ehkä hidastaa munuaisvaurion etene-
mistä, koska hän eli vielä muutaman vuoden.
”Kyllä tuosta Heikistä tulee lääkäri, kun se pe-
see niin usein käsiään”, mummuni oli ennusta-
nut ollessani vasta alakouluikäinen. Hän kuoli
ylioppilasvuoteni – näkemättä ennustuk-
sensa toteutumista.

Itse sain kortisonihoitoa 40 vuotta sitten
keuhkopussitulehduksen aiheuttamien kiin-
nikkeiden estämiseksi. Tuolta ajalta muistan
hyvin jatkuvan iloisen elämänasenteeni, eufo-
rian sekä poskien pyöristymisen ja punoituk-
sen. Sivullinenkin pani nämä oireet merkille.

Onneksi haittojen pelko on omista opiske-
luajoistani 1960-luvulta vähentynyt. Monien
ihmisten elämänlaatu on kortisonin avulla
ratkaisevasti korjaantunut, ja jonkun tauti on
jopa kokonaan parantunut. Oikean annostuk-
sen ja hoitoajan sekä yhteisvaikutusten oppi-
minen on vähentänyt merkittävien haittavai-
kutusten esiintymistä.

Lopuksi

Tiedämmekö jo kaiken kortisonista? Emme.
Tämän lääkkeen käyttöönotosta on kulunut
yli 60 vuotta. Emme silti tiedä, miten se solu-
tasolla loppujen lopuksi vaikuttaa. Monia me-
kanismeja on esitetty. Ehkä useat niistä toimi-
vat yhdessä, ja eri taudeissa saattavat vaikuttaa
eri mekanismit. Myös asetyylisalisyylihapon
ja glyseryylitriinitraatin vaikutusmekanismien
selviäminen otti aikansa – sikäli kuin ne ovat
selvinneet.

Kortisoni on lääke, joka tehoaa hyvin mo-
niin sairauksiin ja auttaa miljoonia ja miljo-
onia potilaita mutta aiheuttaa oikein käytettynä
vain suhteellisen vähän haittoja. Farmakologil-
le on tärkeää, että kortisoni tarjoaa edelleen
kiinnostavan tutkimusalueen vaikutusmekani-
smien selvittämisessä. Olinhan tässä mukana
itsekin pari vuotta post doc -kaudella Hanno-
verissa. Tämä on yksi valintaperusteistani.

Lopuksi on hyvä lainata professori Soisalon
artikkelia: ”Tähän supistuvatkin tosiseikkoihin
pohjautuvat tietomme ACTH:n ja kortisonin
vaikutustavoista, mutta on viisaampaa toistai-
seksi tyytyä niihin kuin lähteä spekulatiion
hedelmättömille poluille.” ■

**HEIKKI VAPAATALO, LKT, farmakologian
emeritusprofessori**
Helsingin yliopiston biolääketieteen laitos,
farmakologia

KIRJALLISUUTTA

• Haynes RC Jr, Larner J. Adrenocortico-
trophic hormone; adrenocortical steroids
and their synthetic analogs; inhibitors of
adrenocortical steroid biosynthesis. Kir-
jassa: Goodman LS, Gilman A, toim. *The
Pharmacological Basis of Therapeutics* 5.
ed. New York: MacMillan Publishing Co
Inc 1975, s. 1472–1506.

• Kilpinen O, Pätiälä R. Havaintoja
ACTH:n ja kortisonin käytöstä eräissä
ihotaudeissa. *Duodecim* 1951;67:568–74.

• Krusius FE. Lisämunuaiskuoren toimin-
takeista. *Duodecim* 1951;67:539–53.

• MSD:n historia: [www.msd-finland.com/
content/corporate/about_msd/fi_about_
history.html](http://www.msd-finland.com/content/corporate/about_msd/fi_about_history.html)

• Pelkonen O. Miksi asetyylisalisyyliha-
polla on niin monia vaikutuksia ja käyt-
tökohteita? *Duodecim* 2009;110:225–8.

• Rodgers A, Patel A, Berwanger O,
ym. for PILL Collaborative Group. An
international randomized placebo –
controlled trial of a four component
combination pill (“polypill”) in people
with raised cardiovascular risk. *PLoS One*
2011;6:e19857.

• Schimmer BP, Funder JW. ACTH,

adrenal steroids, and pharmacology of
the adrenal cortex. Kirjassa: Brunton L,
Chabner B, Knollman B, toim. *Goodman
& Gilman’s The Pharmacological Basis of
Therapeutics*, 12. painos. New York: Mc
Graw Hill Medical 2011, s. 1209–35.

• Soisalo P. ACTH ja kortisoni. *Duodecim*
1951;67:507–38.

• Vane JR, Botting RM. The mechanism
of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;
110:255–8.

• Virkkunen M. Kokemuksia ACTH- ja
kortisonihoidosta. *Duodecim* 1951;67:
560–7.