

SUUSSA LIUKENEVAN IBUPROFEENITABLETIN SOVELTUVUUS
LEIKKAUKSEN JÄLKEISEEN KIVUNHOITON

Hanna-Maria Lidsle
Pro Gradu -tutkielma
Proviisorin koulutusohjelma
Kuopion Yliopisto
Farmakologian laitos
Tammikuu 2008

KUOPIO YLIOPISTO, Farmaseuttinen tiedekunta

Proviisorin koulutusohjelma

Farmakologia

LIDSLE HANNA-MARIA, H.: Suussa liukenevan ibuprofeenitabletin soveltuvuus leikkauksen jälkeiseen kivunhoitoon

Opinnäytetutkielma 79 s., 4 liitettä (9 s.)

Opinnäytetutkielman ohjaajat:

LT, dosentti, erikoislääkäri Hannu Kokki ja LT, erikoislääkäri Merja Laisalmi

Tammikuu 2008

Avainsanat: ibuprofeeni, farmakokinetiikka, perioperatiivinen, postoperatiivinen, kivunhoito

Kipu on epämiellyttävä sensorinen tai emotionaalinen kokemus, johon liittyy mahdollinen tai selvä kudosvaurio. Kipuviesti kulkee ääreishermoston hermopäätteistä primaaristen, afferenttien hermoston välityksellä selkäyttimeen, ja projektioneuronien välityksellä edelleen aivoihin. Kipuviestin välittäjinä toimivat perifeeriset ja sentraaliset välittäjäaineet.

Leikkauksen jälkeinen kivunhoito on tärkeää, jotta voidaan välttää turhaa kärsimystä, edistää potilaan toipumista ja ehkäistä pitkittyvien kipuongelmien ilmenemistä. Perioperatiivinen kivunhoito voidaan toteuttaa pre-emptiivisesti, esimerkiksi epiduraalipuudutteilla ja postoperatiivisesti esimerkiksi opioideilla ja tulehduskipulääkkeillä.

Lääkeaineen ja mahasuolikanavan ominaisuuksien lisäksi ruoan ja muiden lääkeaineiden, kuten opioidien, aiheuttamat muutokset mahasuolikanavan pH:hon ja suolen toimintaan vaikuttavat lääkeaineiden imeytymiseen. Postoperatiivisessa vaiheessa myös sympaattisen hermoston aktivaatio vaikuttaa lääkeaineiden imeytymiseen.

Ibuprofeeni on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke, jonka on kliinisesti osoitettu olevan tehokas kivun, tulehduksen ja kuumeen hoidossa. Leikkauskivun hoidossa tulehduskipulääkkeiden käyttö on todettu vähentävän opioidien tarvetta, ja ibuprofeeni on yleisesti käytetty selkäleikkauspotilaiden peruskipulääkkeenä. Koska ibuprofeenin imeytyminen peräsuoleen annostelluista supoista on epäluotettava ja tabletin nieleminen välittömässä leikkauksen jälkeisessä vaiheessa on hankalaa, suussa liukeneva ibuprofeenitabletti voisi olla käyttökelpoinen postoperatiivisessa kivunhoidossa.

Tutkimuksessamme verrattiin leikkauksen jälkeen annostellun suussa liukenevan ibuprofeenitabletin farmakokinetiikkaa leikkausta edeltävän päivän farmakokinetiikkaan. Tutkimukseen osallistuneille 15:lle Kuopion Yliopistollisen sairaalan selkäleikkauspotilaalle annosteltiin kaksi 200 mg:n suussa liukenevaa ibuprofeenitablettia leikkausta edeltävänä päivänä ja leikkauspäivänä, minkä jälkeen heiltä otettiin 12 verinäytettä seuraavan kuuden tunnin aikana. Ibuprofeenin plasmapitoisuus määritettiin nestekromatografiomenetelmällä.

Tutkimuksemme mukaan sekä pitoisuus/aika-käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) ja korkein saavutettu plasmapitoisuus (C_{max}) olivat huomattavasti pienempiä leikkauspäivänä, verrattuna leikkausta edeltävään päivään. Ibuprofeenin heikentynyt imeytyminen välittömässä leikkauksen jälkeisessä vaiheessa johtuu mahalaukun tyhjenemisnopeuden hidastumisesta ja suolen hidastuneesta toiminnasta. Käyttämällämme ibuprofeeniannoksella (400 mg) analgeettinen pitoisuus ($\geq 10 \text{ mg l}^{-1}$) saavutettiin leikkausta edeltävänä päivänä, mutta ei leikkauspäivänä.

KUOPIO UNIVERSITY, Faculty of Pharmacy

Master of Pharmacy

Pharmacology

LIDSLE HANNA-MARIA, H.: Feasibility of orodispersible tablets of ibuprofen for the treatment of postoperative pain

Master's thesis 79 p., 4 appendixes (9 p.)

Supervisors:

MD, PhD, docent, specialist Hannu Kokki and MD, PhD, specialist Merja Laisalmi

January 2008

Key words: ibuprofen, pharmacokinetics, perioperative, postoperative, pain treatment

Pain is an unpleasant sensory or emotional experience associated with actual or potential tissue damage. The signals mediating pain move from the peripheral nociceptors, along the primary afferent nerves to the spinal cord, and further along the projection neurons to the brain. Peripheral and central transmitters are involved in the transmission of pain signaling.

Postoperative pain treatment is important in order to avoid unnecessary suffering, to improve recovery of the patient and to prevent persistent postoperative pain. Perioperative pain can be treated by pre-emptive dosing, for instance with epidural analgesia, or by postoperative treatment e.g. with opioids and/or anti-inflammatory analgesics.

Absorption of drugs is dependent on the characteristics of the drug and the condition of the gastrointestinal tract. Food and some drugs, like opioids, may alter absorption, by changing the pH and the motility of the gastrointestinal tract. During the postoperative period, activation of the sympathetic nervous system may alter drug absorption.

Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug, which is in clinical use for the treatment of pain, inflammation and fever. The use of anti-inflammatory drugs in postoperative pain treatment usually reduces the opioid requirement. In back surgery, ibuprofen is commonly used as adjunct analgesia. Orodispersible ibuprofen could be useful in the treatment of postoperative pain, since the absorption of ibuprofen from suppositories is variable and swallowing tablets during the immediate postoperative period is difficult.

In our study, the pharmacokinetics of the orodispersible ibuprofen was compared between the pre- and postoperative periods. The study was conducted on 15 patients undergoing back surgery in the Kuopio University Hospital. On the day before surgery and immediately after surgery, two 200 mg ibuprofen tablets were given, administered by dissolving them in the mouth and 12 blood samples were collected during the following six-hour period. The concentration of ibuprofen in the samples was assayed by liquid chromatography.

The findings from our study show that both the area under the concentration/time-curve (AUC) and the maximum plasma concentration (C_{max}) were significantly reduced immediately after the surgery, compared to the values from the previous day. In the postoperative period, the delay of the gastric emptying rate and the motility of the gastrointestinal tract reduce the absorption of ibuprofen. With the ibuprofen dose (400 mg) used in our study, a sufficient analgesic plasma concentration ($\geq 10 \text{ mg l}^{-1}$) was achieved on the preoperative day, but not on the postoperative day.

KUOPIO UNIVERSITET, Farmaceutiska fakultetet
Utbildningsprogram för provisor

Farmakologi

LIDSLE HANNA-MARIA, H.: Munsönderfallande ibuprofentablettens lämplighet för
vård av postoperativ smärta

Pro Gradu avhandling 79 s., 4 bilagor (9 s.)

Handledare:

MD, PhD, dosent, specialläkare Hannu Kokki och MD, PhD specialläkare Merja Laisalmi

Januari 2008

Nyckelord: ibuprofen, farmakokinetik, perioperativ, postoperativ, smärtlindring

Smärta är en obehaglig sensorisk och emotionell upplevelse med tillhörande möjlig eller tydlig vävnadsskada. Smärtsignalen går från perifera nervändor längs primära afferenta nerver till ryggmärgen, varifrån den längs projektionsnerver förs vidare till hjärnan. Smärtsignalen förmedlas av perifera och centrala transmittorer.

Smärtlindring efter operation är viktig för att undvika onödigt lidande, förbättra patientens återhämtning och förebygga förlängning av smärtan. Smärtlindringen kan ske preoperativt med till exempel epiduralbedövning och postoperativt med till exempel opioider och anti-inflammatoriska värkmediciner.

Absorptionen av läkemedel beror på läkemedlets och mag-tarmkanalens egenskaper. Därtill kan mat och andra läkemedel, såsom opioider, påverka absorptionen genom att förändra mag-tarmkanalens pH och motilitet. Under den postoperativa perioden inverkar också sympatiska nervsystemets aktivering på absorptionen.

Ibuprofen är en icke-steroidal anti-inflammatorisk värkmedicin som kliniskt bevisats effektiv för vård av värk, inflammation och feber. Användning av anti-inflammatoriska värkmediciner vid behandling av postoperativ smärta har bevisats minska på behovet av opioider, och därför används ibuprofen vanligen som supplement värkmedicin efter ryggoperationer. Eftersom absorptionen av ibuprofen från suppositorier är opålitlig och patienterna har svårt att svälja tabletter omedelbart efter operationen, kunde munsönderfallande ibuprofentablett vara användbar för postoperativ smärtlindring.

I vår undersökning jämförde vi munsönderfallande ibuprofentablettens farmakokinetik från operationsdagen med farmakokinetiken från doseringen dagen före operationen. 15 ryggoperationspatienter från Kuopio Universitets sjukhus deltog i undersökningen. Dagen innan operationen och omedelbart efter operationen doserades patienterna två 200 mg: s munsönderfallande ibuprofentabletter, varefter 12 blodprov togs under därpå följande sex timmar. Plasmakoncentrationen av ibuprofen fastställdes med hjälp av vätskekromatografi.

Enligt vår undersökning var både arean under koncentrations/tids-kurvan (AUC) och högsta plasmakoncentrationen (C_{max}) märkbart mindre under operationsdagen, jämfört med dagen innan operationen. Den försämrade absorptionen av ibuprofen omedelbart efter operationen beror på att magsäckens tömningshastighet och tarmkanalens motilitet är fördröjd. Med den använda ibuprofendosen (400 mg) uppnåddes smärtlindrande plasmakoncentration ($\geq 10 \text{ mg l}^{-1}$) under dagen innan operationen, men inte på operationsdagen.

ESIPUHE

Osallistuminen kliniseen lääketutkimukseen on ollut todella mielenkiintoista. Suuri kiitos ohjaajalleni, Hannu Kokille, asiantuntevasta ohjauksesta ja mahdollisuudesta osallistua tutkimukseen. Kiitokset kuuluvat myös toiselle ohjaajalleni, Merja Laisalmelle, avusta tarpeen tullen. Haluan myös kiittää Kuopion Yliopistollisen Sairaalan ortopedian ja neurokirurgian osaston, sekä heräämö 2:n henkilökuntaa avusta ja kärsivällisyydestä. Pehdyttämisestä ja mahdollisuudesta osallistua näytteiden analysointiin kiitokset kuuluvat Marko Lehtoselle ja Anne Riekkiselle. Lisäksi haluan kiittää Veli-Pekka Rantaa avusta farmakokineettisten ja tilastollisten laskujen kanssa.

Suuri kiitos kuuluu puolisololleni, Magnukselle, kärsivällisyydestä ja motivaatiosta opiskelun ja gradun teon aikana. Kiitos myös vanhemmilleni, läheisilleni ja ystävilleni tuesta ja avusta opiskelun aikana.

Pietarsaarella, tammikuu 2008



Hanna-Maria Lidsle

Lyhenteet:

ABC	<i>ATP-binding-cassette</i>
ACE -estäjät	angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjät
ASA	<i>American Society of Anesthesiologist physical status</i>
AUC	pitoisuus/aika-käyrän alle jäävä pinta-ala (<i>area under curve</i>)
BCRP	<i>breast cancer resistant protein</i>
CoA	koentsyymi A
C _{max}	korkein saavutettu plasmapitoisuus
COX	syklo-oksigenaasi
CYP	sytokromi P-450
EudraCT numero	Eurooppalaisessa tietokannassa (EudraCT) käytettävä tutkimuksen tunnistenumero, jonka toimeksiantaja hankkii
HCl	suolahappo
HPLC-UV	nestekromatografia ultravioletti detektorilla
IASP	Kansainvälinen kivuntutkimusyhdistys
logP	oktanoliv/vesi-jakautumiskerroin
LTD ₄	kystenyylileukotrieni D ₄
LTE ₄	kystenyylileukotrieni E ₄
MCT	monokarboksyylitransportteri
MDR-Pgp	<i>multiple drug resistance</i> -ryhmään kuuluva P-glykoproteiini
MRP	<i>multiple drug resistance</i> -proteiini
NMDA	N-metyyli-D-aspartaatti
OAT	orgaaninen anioni transportteri
OCT	orgaaninen kationi transportteri
PCA	<i>patient controlled analgesia</i>
PET1	peptiditransportteri 1
PGE ₂	prostaglandiini E ₂
PGD ₂	prostaglandiini D ₂
PGI ₂	prostasykliini
pKa	pH, jossa aine on puoliksi ionisoituneena ja puoliksi ionisoitumattomana
RP-HPLC	käänteisfaasineste-kromatografia
T _{max}	aika, jossa korkein plasmapitoisuus saavutetaan
TRPV1	vanilloidireseptori

SISÄLTÖ

TIIVISTELMÄ

ESIPUHE

LYHENTEET

1 JOHDANTO	9
2 KIPU	10
2.1 Yleistä	10
2.2 Kivun välittyminen	10
2.2.1 Perifeeriset välittäjäaineet	11
2.2.2 Sentraaliset välittäjäaineet	13
2.2.3 Herkistyminen ja hyperalgesia	14
2.3 Post-operatiivinen kipu	15
3 PERIOPERATIIVINEN KIVUNHOITO	16
3.1 Yleistä	16
3.2 Pre-emptiivinen kivunhoito	16
3.3 Postoperatiivinen kivunhoito	18
3.3.1 Opioidit	18
3.3.2 Tulehduskipulääkkeet	21
3.3.3 Parasetamoli	23
3.3.4 Puudutteet	24
3.3.5 Klonidiini	25
3.3.6 Muut hoitomuodot	25
4 LÄÄKKEEN IMEYTYMINEN	27
4.1 Yleistä	27
4.2 Lääkeaineen imeytyminen maha-suolikanavasta	27
4.2.1 Parasellulaarinen diffuusio	28
4.2.2 Transsellulaarinen diffuusio	28
4.2.3 Aktiivinen kuljetus	29
4.4 Ruoan vaikutus imeytymiseen	32
4.5 Lääkeaineinteraktioiden vaikutus imeytymiseen	33
4.6 Perioperatiivinen farmakokinetiikka	34
5 IBUPROFEENI	36
5.1 Yleistä	36
5.2 Historia	36
5.3 Vaikutusmekanismi	36
5.4 Keskushermostovaikutus	38
5.5 Kliininen käyttö	39
5.5.1 Perioperatiivinen kivunhoito	39
5.5.2 Vasta-aiheet	39
5.6 Farmakokinetiikka	40
5.6.1 Imeytyminen	40

5.6.2 Jakautuminen ja plasmaproteiinisitoutuminen.....	42
5.6.3 Metabolia	43
5.6.4 Eliminaatio.....	44
5.7 Haittavaikutukset	44
5.8 Yhteisvaikutukset.....	47
6 KLIININEN LÄÄKETUTKIMUS: SUUSSA LIUKENEVAN IBUPROFEENI- TABLETIN FARMAKOKINETIIKKA POTILAILLA, JOIDEN SELKÄLEIKKAUS TEHDÄÄN VAKIOIDUSSA YLEISANESTESIASSA	50
6.1 Johdanto	50
6.2 Tutkimuksen tavoitteet.....	51
6.3 Eettiset näkökohdat ja luvat	52
6.4 Tutkimusaineisto ja menetelmä	52
6.4.1 Potilaat	52
6.4.2 Tutkimuslääke.....	54
6.4.3 Anestesia ja muu lääkitys	54
6.4.4 Lääkkeen annostelu ja näytteiden otto.....	55
6.4.5 Näytteiden käsittely	55
6.4.6 Näytteiden analysointi	55
6.5 Farmakokineettinen analyysi	56
6.6 Tulokset.....	56
6.7 Pohdinta	61
6.8 Yhteenvedo	64
LÄHTEET	65
LIITTEET	

1 JOHDANTO

Tämän opinnäytetutkielman erikoistytönä on tutkittu suussa liukenevan ibuprofeenitabletin soveltuvuutta leikkauksen jälkeiseen kivunhoitoon selkäleikkauspotilailla. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää ibuprofeenin imeytymistä välittömässä leikkauksen jälkeisessä vaiheessa. Lääkeaineiden imeytyminen maha-suolikanavasta anestesian ja leikkauksen jälkeen on yleensä häiriintynyt, johtuen leikkauksen aiheuttaman stressin ja kivunhoitoon käytettyjen opioidien vaikutuksesta suoliston motiliteettiin. Annostelumuotona suussa liukeneva valmistemuoto olisi käyttökelpoinen välittömässä leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa, mutta ibuprofeenin imeytymisestä leikkauksen jälkeisessä vaiheessa on varsin vähän tietoa.

Opinnäytetutkielman kirjallisuuskatsaus käsittelee kivunhoidon kannalta tärkeitä seikkoja. Kipu on hyvin yleinen ongelma, joka hoitamattomana huonontaa potilaan elämänlaatua. Kipujärjestelmän tunteminen on mahdollistanut eri kautta vaikuttavien kipulääkkeiden kehittämisen. Eri kiputyyppejä hoidetaan eri vaikutusmekanismilla vaikuttavilla lääkeaineilla, ja vaikuttamalla kipujärjestelmän eri kohtiin saadaan aikaan tehokas kivunhoito. Tutkielman kirjallisuuskatsauksessa kipumekanismia käsitellään lähinnä tulehduskipulääkkeiden vaikutuskohteena.

Leikkauksen jälkeinen kivunhoito on tärkeää, jotta voidaan edistää potilaan toipumista ja estää kipuongelmien pitkittymistä. Tutkielmassa käsitellään leikkauskivun erityispiirteitä ja perioperatiivisia kivunhoitomuotoja. Tehokas kivunhoito edellyttää enteraalisesti annostellun lääkeaineen riittävää imeytymistä. Tässä tutkielmassa käsitellään imeytymiseen vaikuttavia asioita ja postoperatiivisen vaiheen imeytymisen erityispiirteitä. Leikkauksen jälkeistä kivunhoitoa voidaan tehostaa tulehduskipulääkkeillä. Steroideihin kuulumattoman tulehduskipulääkkeen, ibuprofeenin, jonka on kliinisesti todettu olevan tehokas leikkauskivun hoidossa, ominaispiirteitä käsitellään myös kirjallisuuskatsauksessa.

2 KIPU

2.1 Yleistä

Kipu on biologisen käsityksen mukaan elossa säilymisen ehto ja toimii varoitusmerkkinä (Kalso 2004₁). Kansainvälisen kivuntutkimusyhdistyksen (IASP) mukaan kipu on epämiellyttävä sensorinen tai emotionaalinen kokemus, johon liittyy mahdollinen tai selvä kudosaaurio, tai jota kuvataan samalla tavoin (Vainio 2004). Ihmisen emotionaaliset ja kognitiiviset kokemukset vaikuttavat kivun tuntemiseen, ja kipu heijastuu ihmisen käyttäytymiseen (Swarm ym. 2001).

2.2 Kivun välittyminen

Kipujärjestelmän toiminta voidaan jakaa neljään vaiheeseen: transduktioon, transmissioon, modulaatioon ja perseptioon. Transduktiossa noiseseptori aktivoituu ärsykkeen vaikutuksesta, transmissiossa hermoimpulssi siirtyy keskushermostoon, modulaatiovaiheessa kipuviesti muuntuu keskushermostossa, ja perseptiovaiheessa hermosolujen johtama impulssi aistitaan kipuna. (Kalso 2004₂.)

Primaariset, afferentit hermot ovat kipua välittäviä ääreishervoja. Näiden hermoimpulssia tuovien hermojen vapaat, ärsykkeisiin reagoivat hermopäätteet, noiseseptorit, sijaitsevat ääreishermostossa. Niiden soomat sijaitsevat selkäytimen takajuuriganliossa, jossa ne synapsoivat takasarven soluihin, ja hermoimpulssi etenee keskushermoston korkeampiin osiin. (Kalso 2004₂.)

Primaariset, afferentit kipua johtavat ääreishermit jaetaan paksumpiin myeliinitupellisiin A δ -syihin ja ohuisiin myeliinitupettomiin C-syihin (Kalso 2004₂). A δ -syiden hermopäätteissä sijaitsevat mekanotermaaliset noiseseptorit, joilla on korkea stimuloitumiskynnys, reagoivat voimakkaaseen haitalliseen ärsyккеeseen. Paksuina myeliinitupellisina hermosyynä A δ -syyt kykenevät johtamaan hermoimpulsseja nopeasti. Ensimmäiset kiputuntemukset ovat A δ -säikeiden johtamia ja kipu on yleensä pistävä ja paikallisesti rajattu. (Giordano 2005.) Polymodaaliset noiseseptorit, jotka reagoivat useisiin ärsyккеisiin, kuten mekaaniseen, termaaliseen ja kemiallisiin ärsyккеisiin, sijaitsevat

ohuiden myeliinitupettomien C-syiden hermopäätteissä, ja johtavat hermoimpulsseja A δ -sytä hitaammin (Riedel ja Neck 2001). Niiden johtama kipu on polttava, kalvava ja vähemmän rajattua (Giordano 2005).

Transduktio, konduktio, eli hermoimpulssin johtaminen, ja transmissio kuuluvat ääreishermoston tärkeimpiin tehtäviin (Kidd ja Urban 2001). Transduktio-vaiheessa hermopäätteiden kationikanavat aktivoituvat kudosaivourioita aiheuttavien kemiallisten, mekaanisten ja termiallisten ärsykkeiden energiasta, ja impulssi muuttuu primaaristen ääreishermoston kuljettamaksi elektrokemialliseksi hermoimpulssiksi (Giordano 2005, Kalso 2004₂). Transmissio-vaiheessa primaariset tuovat ääreishermoston siirtävät impulsseja transduktio-kohdasta selkäytimessä sijaitseviin päätteisiinsä, missä välittäjäneuronit aktivoituvat ja impulssi nousee aivorunkoon, talamukseen ja aivokuorelle (Kalso 2004₂).

Selkäytimen takasarven solut, välittäjäneuronit, joihin primaariset afferentit ääreishermoston suoraan synapsoivat, voidaan jakaa kolmeen pääryhmään: projektioneuroneihin, eksitatorisiin interneuroneihin ja inhibitorisiin interneuroneihin. Projektioneuronit siirtävät nosiseption aivorunkoon, talamukseen ja aivokuorelle, eksitatoriset interneuronit projektioneuroneihin, muihin interneuroneihin tai selkäydinheijasteita välittäviin motorisiin hermoihin, kun taas inhibitoriset interneuronit osallistuvat kivun kontrolliin. (Kalso 2004₂) Projektioneuroneiden aksonit päättyvät talamuksen tumakkeisiin (Riedel ja Neck 2001), joilla on projektioita eri puolille aivokuorta (Kalso 2004₂). Aivokuoren aktivaatio johtaa lopulta kivun tuntemiseen ja aistimiseen (Giordano 2005, Kalso 2004₂).

2.2.1 Perifeeriset välittäjäaineet

Kudosaivurio johtaa tulehdusvälittäjäaineiden vapautumiseen (Kidd ja Urban 2001). Vaurioituneista soluista vapautuu kalium (K^+) ja vety (H^+) -ioneja, bradykiniinia, histamiinia, serotoniinia (eli 5-hydroksitryptamiinia, 5-HT), adensiinitrifosfaattia (ATP) ja typpioksidia (NO). Kudosaivurioalueelle tulleet immuunijärjestelmän solut vapauttavat sytokiineja ja kasvutekijöitä, ja arakidonihapposynteesin aktivoituminen johtaa prostanooidien vapautumiseen. Kudosaivurion yhteydessä vapautuvat kemialliset välittäjäaineet voivat joko suoraan aiheuttaa kudosaivuriosärsytystä (esim. bradykiniini) tai ne voivat lisätä kudoksen herkkyyttä muille ärsykkeille (esim. prostaglandiini). (Kalso 2004₂.)

Bradykiniini vapautuu kudonvaurion johdosta tulehdusreaktion alkuvaiheessa (Kidd ja Urban 2001) ja on tehokkaimpia tunnettuja kipua aiheuttavia aineita (Kalso 2004₂). Bradykiniinin vaikutus välittyy neuroneissa sekä muissa soluissa esiintyvän B₂-reseptorin kautta (Kidd ja Urban 2001) ja se vaikuttaa kivun välittymiseen aktivoimalla sensorisia neuroneja, supistamalla sileitä lihaksia sekä aktivoimalla prostanooidien synteesiä (Kalso 2004₂).

Prostaglandiinit, prostasykliinit, tromboksaanit ja leukotrieenit, joita kutsutaan eikosanoideiksi, muodostuvat monitydyttymättömistä rasvahapoista arakidonihapon metaboliatuotteina. Prostaglandiinit, prostasykliinit ja tromboksaani ovat prostanoideja ja niiden muodostumista syntetisoivat syklo-oksigenaasi (COX) -entsyymit. (Moilanen ja Kankaanranta 2007.)

COX-entsyymit voidaan jakaa kahteen pääryhmään: COX-1- ja COX-2-entsyymeihin (Kidd ja Urban 2001). COX-1-entsyymi on konstitutiivinen, eli rakenteellinen, ja esiintyy normaalisti kaikissa soluissa (Moilanen ja Vapaatalo 2003, Moilanen ja Kankaanranta 2004). COX-1-entsyymi on tärkeä säätelijä muun muassa verihiutaleiden aggregaatioissa ja ruoansulatuskanavan suojausmekanismeissa. COX-2-entsyymi vuorostaan indusoituu kudonvaurioalueella ja tulehduspesäkkeissä mm. sytokiinin, bakteerituotteiden, kasvutekijöiden ja joidenkin hormonien vaikutuksesta (Kidd ja Urban 2001, Moilanen ym. 2004). COX-2-entsyymi ei normaalisti esiinny kaikissa soluissa, mutta vähissä määrin sitä on löydetty mm. munuaisista, selkäytimestä ja aivoista (Zeilhofer 2007).

Prostanoideista prostaglandiini E₂ (PGE₂), prostaglandiini D₂ (PGD₂) ja prostasykliini (PGI₂) on todettu yleisesti esiintyvän tulehduksessa ja kivussa. Näiden prostanooidien muodostuminen, indusoidun COX-2-entsyymin katalysoimana, laajentaa verisuonia ja aiheuttaa tyypillisiä tulehdukseen liittyviä oireita, kuten punoitusta, kuumotusta ja turvotusta (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Prostanoidit toimivat paikallisina välittäjäaineina ja vaikuttavat pääasiassa G-proteiinikytkentäisten prostanoidisolukalvovreseptoreiden kautta, mutta voivat myös vaikuttaa *peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR) -ryhmän tumareseptoreiden kautta (Simmons ym. 2004, Zeilhofer 2007). Prostanoidit eivät yleensä suoraan aktivoi nosisseptoreita, vaan ne aiheuttavat *hyperalgesiaa*, eli herkistävät nosisseptoreita muiden tulehdusta aiheuttavien välittäjäaineiden, kuten histamiinin, bradykiniinin ja trypsiinin, vaikutuksille (Kalso

2004₂). Prostanoidien aiheuttama herkistyminen välittyy pääasiassa perifeerisissä myeliinitupettomissa C-hermosyissä esiintyvien epäselektiivisten kationikanavien, vanilloidireseptorien (TRPV1), kautta (Moriyama ym. 2005).

Prostanoidien lisäksi arakidonihaposta muodostuu lipoksigenaasientsyymin avulla leukotrieenejä (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Tämä tapahtuu lähinnä granulosyyteissa, makrofaageissa ja syöttösoluissa tulehduksen ja allergisen reaktion yhteydessä. Leukotrieeneistä etenkin kystenyylileukotreenit LTD₄ ja LTE₄ aiheuttavat keuhkoputkien supistumista, jolla on merkitystä mm. tulehduskipulääkkeiden haittavaikutusten kannalta (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Tosin leukotrieenien tarkkoja vaikutusmekanismeja kipujärjestelmässä ei tunneta, mutta leukotrieenit vaikuttanevat sensorisiin neuroneihin stimuloimalla muita soluja vapauttamaan neuroneita herkistäviä välittäjäaineita, kuten esimerkiksi prostanoideja ja substanssi P:tä (Kalso 2004₂).

Sytokiinit, kuten interleukiinit, tuumorinekroositekijät ja interferonit, ovat immuunijärjestelmän soluja, joilla on tulehdusta välittävä vaikutus. Ne voivat suoraan vaikuttaa perifeerisiin neuroneihin tai epäsuorasti muiden välittäjäaineiden kautta. (Kidd ja Urban 2001, Kalso 2004₂.)

ATP:tä esiintyy normaalisti kaikissa soluissa, mutta kudosvaurion yhteydessä sitä vapautuu suuria määriä. ATP saattaa vapauttaa sytokiineja ja prostanoideja, jotka tunnetusti herkistävät neuroneja. Myös serotoniinia vapautuu verihituleista ja syöttösoluista kudosvaurion yhteydessä ja se voi suoraan herkistää tai aktivoida neuroneja. Lisäksi syöttösoluista vapautuva histamiini voi suurina pitoisuuksina aiheuttaa kipua, mutta yleisimmin kutinaa ja vasodilataatiota. (Kalso 2004₂.)

2.2.2 Sentraaliset välittäjäaineet

Selkäytimessä primääriset afferentit ääreishermit synapsoivat takajuuren soluihin ja vapauttavat nopean eksikaation välittäjäaineita, kuten glutamaattia ja ATP:tä (Kalso 2004₂). Pitkäkestoinen nosiseptio puolestaan vapauttaa lukuisia neuropeptidejä, kuten takykiini substanssi P:tä (Giordano 2005). Glutamaatti aktivoi N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) ja non-N-metyyli-D-aspartaatti (nonNMDA) -reseptoreja, ja aktivaatio johtaa solunsisäisen kalsiumpitoisuuden nousuun, proteiinikinaasi C:n aktivaatioon,

prostanoidisynteesin lisääntymiseen ja välittäjäneuronien herkistymiseen (Giordano 2005, Svensson ja Yaksh 2002). Substanssi P vuorostaan vaikuttaa neurokiniini 1 (NK-1) -reseptoriin, ja aktivaatio johtaa erilaisten solunsisäisten entsyymien aktivaatioon ja histamiinin ja serotoniinin vapautumiseen. Lisäksi afferentit nosiseptorit vapauttavat *calcitonin gene related peptidiä* (CGRP), joka lisää typpioksidin synteesiä. (Giordano 2005.)

Keskushermostossa selkäytimen takasarvessa sekä COX-1- että COX-2-entsyymiä esiintyy konstitutiivisesti (Svensson ja Yaksh 2002). Tulehdusvälittäjäaineiden, kuten interleukiini-1 β :n ja sytokiinien, sekä substanssi P:n vapautuminen lisää COX-2-entsyymien määrää (Svensson ja Yaksh 2002), mikä johtaa prostaglandiinisynteesin, ja etenkin prostaglandiini E₂ määrän lisääntymiseen (Clifford ja Woolf 2004). Keskushermostossa prostaglandiinien määrän nousu johtaa viivästyneen ja pitkittyneen kivun välittymiseen (Clifford ja Woolf 2004).

2.2.3 Herkistyminen ja hyperalgesia

Kudosvauriosta seuraava kipu voi pitkittyä ja johtaa kudosten kipujärjestelmän herkistymiseen erilaisille ärsykkeille. Jatkuva kudosvaurio, kudosvaurioalueella vapautuvat kemialliset ärsykkeet, ja nosiseptorissa ja keskushermostossa tapahtuvat muutokset, voivat johtaa kivun pitkittymiseen, *primaarisen* tai *sekundaarisen hyperalgesian* kehittymiseen tai *allodyniaan*. (Kalso 2004₂.)

Primaarinen hyperalgesia on tila, jossa normaalisti vain vähän kipua aiheuttavat ärsykkeet aistitaan tavallista kivuliaampina ja voimakkaampina (Kalso 2004₂). Primaarinen hyperalgesia johtuu yleensä mekaanisesta tai termalisestä stimulaatiosta (Pogatzki-Zahn ym. 2007). Primaarisessa hyperalgesiassa kynnys ärsykkeille on laskenut ja kipu välittyy kudosvaurioalueelta pääosin C-syiden kautta. Sekundaarisessa hyperalgesiassa vaurioalueen ympäröivältä alueelta kipuvaste on tavanomaista voimakkaampi. Tämä johtuu keskushermoston neuronien herkistymisestä ja välittyy tavallisesti kudosvaurioaluetta ympäröivien A β - ja A δ -säikeiden avulla. Lisäksi kipujärjestelmän herkistyminen voi johtaa allodyniaan, jossa normaalisti kivuton stimulaatio aiheuttaa kipuvasteen. (Kalso 2004₂.)

2.3 Post-operatiivinen kipu

Leikkaus aiheuttaa kudonvauriota ja johtaa perifeeristen nosiseptoreiden herkistymiseen. Kipu voi aiheutua sekä toimenpiteen suorasta nosiseptoristimulaatiosta että leikkaukseen liittyvästä tulehdusreaktiosta, joka aiheuttaa perifeeristen ja sentraalisten nosiseptoreiden herkistymistä. (Dahl ja Ræder 2000.) Leikkauksen aiheuttaman kivun voimakkuuteen, laatuun ja keston vaikuttavat potilaan psykofyysinen ominaislaatu, sekä toimenpiteen kohde, luonne ja kesto. Myös leikkauksiin paikka, kirurgisten komplikaatioiden esiintyminen ja anestesiategniikka vaikuttavat kipuun. (Salomäki ja Rosenberg 2006.)

Leikkauskivun farmakologia eroaa hieman tavallisesta tulehduskivusta (Zhu ym. 2005). Tulehduskivussa COX-2-ensyymillä on keskeinen asema kivun välityksessä, kun taas välittömästi leikkauksen jälkeisessä vaiheessa kipu välittyy pääasiassa konstitutiivisesti esiintyvän COX-1-ensyymien avulla (Zhu ym. 2003). Näin ollen COX-1-ensyymien estäminen saattaa olla tärkeämpi, kuin COX-2-ensyymien estäminen, välittömässä leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa (Zhu ym. 2005). Muutaman tunnin kuluttua leikkauksen jälkeen esiintyy myös COX-2-ensyymien aiheuttamaa sentraalista herkistymistä ja tulehdusta (Clifford ja Woolf 2004), joten COX-2-ensyymien estolla on myös hyötyä postoperatiivisessa kivun hoidossa (McCrorry ja Fitzgerald 2004).

3 PERIOPERATIIVINEN KIVUNHOITO

3.1 Yleistä

Perioperatiivisella kivun hoidolla tarkoitetaan ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen tapahtuvaa kivun hoitoa. Leikkauksen jälkeinen kipu on voimakkuudeltaan ja kestoaltaan hyvin vaihteleva. Eri leikkausten aiheuttamat kivut ja yksilöiden kiputuntemukset vaihtelevat suuresti. Leikkauspotilaiden tehokas kivun hoito on tärkeää. Kivun hoidon tarkoituksena on välttää turhaa kärsimystä, edistää leikkauspotilaan toipumista ja ehkäistä pitkittyvien kipuongelmien ilmenemistä. (Kalso 2004₃.)

3.2 Pre-emptiivinen kivunhoito

Pre-emptiivisella, eli ennakoivalla, kivunhoidolla tarkoitetaan kivun hoitoa ennen kudosaaurion syntyä, jolloin vältetään kudosaaurion ja tulehduksen aiheuttaman sentraalisen herkistymisen syntyä (Kissin 2000). Teorian mukaan pre-emptiivinen kivunlievitys on tehokkaampaa kuin saman kipulääkityksen annostelu kudosaaurion synnyttyä (Kissin 1996). Pre-emptiivinen kivunhoito on osoitettu tehokkaaksi lähinnä amputaatioihin liittyvän aavesäryn ehkäisyyn (Kalso 2004₃), mutta on myös todettu vähentävän läpilyöntikipulääkkeiden tarvetta muiden leikkauksien yhteydessä (Ong ym. 2005).

Pre-emptiiviseen kivunhoitoon voidaan käyttää epiduraalipuudutetta, paikallisesti haavaan injisoitavaa puudutetta, steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (*non-steroidal anti-inflammatory drug*, NSAID)¹, NMDA-antagonisteja ja opioideja (Ong ym. 2005). Näistä epiduraalipuudutteet ovat tehokkaimpia pre-emptiivisesti käytettävistä hoitomuodoista ja voivat vähentää postoperatiivisesti esiintyvää kipua jopa 25 %. Lisäksi ne vähentävät ja myöhästyttävät läpilyöntikipulääkkeiden tarvetta. (Ong ym. 2005.)

Tutkimusten mukaan NSAID:t eivät merkittävästi lievitä postoperatiivisesti esiintyvää kipua, mutta vähentävät epiduraalipuudutteiden tapaan läpilyöntikipulääkkeiden käyttöä ja

¹ Jatkossa tulehduskipulääkkeistä puhuttaessa, tarkoitetaan steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä, ellei toisin mainita.

myöhästyttävät niiden tarvetta (Ong ym. 2005). Esimerkiksi COX-2-entsyymiä suosivan etorikoksibin pre-emptiivinen käyttö on todettu olevan tehokas tietyissä leikkauksissa. Puuran ym. (2006) tutkimuksen mukaan, etorikoksibin annostelu pre-emptiivisesti sappirakon tähytysleikkauksen yhteydessä vähensi postoperatiivisten opioidien tarvetta. Toisaalta Smirnovin ym. (2007) tutkimuksessa, jossa etorikoksibi annosteltiin pre-emptiivisesti kilpirauhasleikkauksen yhteydessä, selvää opioiditarpeen vähenemistä leikkauksen jälkeen ei voitu osoittaa.

Pre-emptiivisesti annosteltuina perinteisten tulehduskipulääkkeiden teho on, pääasiassa COX-2-entsyymiä inhiboivien tulehduskipulääkkeiden tapaan, vaihteleva. Salosen ym. (2001) aikuisilla ja Kokin ja Salosen (2002) lapsilla tehdyissä tutkimuksissa verrattiin ketoprofeenin tehoa pre-emptiivisesti ja postoperatiivisesti annosteltuna nielurisojen poistoleikkauksen yhteydessä. Pre-emptiivisesti annosteltu ketoprofeeni ei kummassakaan tutkimuksessa lievittänyt leikkauksen jälkeistä kipua tehokkaammin, eikä vähentänyt opioidien tarvetta, verrattuna post-operatiivisesti annosteltuun ketoprofeeniin. Sen sijaan sekä pre-emptiivisessä että postoperatiivisessä ketoprofeeni-ryhmässä olleiden potilaiden leikkauksen jälkeinen opioiditarve oli pienempi verrattuna plaseboryhmien potilaiden tarpeisiin. Wnêkin ym. (2004) tutkimuksen mukaan pre-emptiivisesti annosteltu ketoprofeeni taas vähensi postoperatiivisen vaiheen ketoprofeeni tarvetta verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet ketoprofeenia pre-emptiivisesti.

Myös glukokortikoideja voidaan käyttää pre-emptiivisesti kivun hoitoon leikkauksien yhteydessä. Bisgaardin ym. (2003) tutkimuksen mukaan sappirakon tähytysleikkauksen yhteydessä pre-emptiivisesti annosteltu deksametasoni vähensi potilaiden kipua, uupumusta ja pahoinvointia, sekä nopeutti potilaiden toipumista plaseboryhmään verrattuna. Myös pre-emptiivisesti annosteltu gabapentiini on osoittanut tehostavan kivunhoitoa ja vähentävän postoperatiivisten opioidien tarvetta (Seib ja Paul 2006).

Paikallisesti vaikuttavien puudutteen infiltraatio leikkaushaavaan ei merkittävästi vaikuta kipua lievittävästi, mutta vähentää tulehduskipulääkkeiden tavoin läpilyöntikipulääkkeiden käyttöä ja myöhästyttää niiden tarvetta. Sen sijaan pre-emptiivisesti käytetyt NMDA-reseptoriantagonistit ja systeemisesti käytetyt opioidit eivät merkittävästi vaikuttaneet postoperatiiviseen kipuun eikä lisäkipulääkkeiden käyttöön. (Ong ym.2005.)

Monien lääkeaineiden, kuten esimerkiksi monien tulehduskipulääkkeiden, pre-emptiivinen teho on osoittamaton. Tämä johtuu mm. siitä, että monet tehdyt tutkimukset ovat asetelmaltaan huonoja. Monissa tutkimuksissa lääkeaineen pre-emptiivistä tehoa on verrattu pre-emptiivisesti annosteltuun lumevalmisteeseen. Vain harvoissa tutkimuksissa (mm. Salonen ym. 2001 ja Kokki ja Salonen 2002) lääkeaineen tehoa on verrattu pre-emptiivisesti ja postoperatiivisesti annosteltuna, vaikka tämänlainen tutkimusasetelma paremmin osoittaisi kipulääkkeen oikean annosteluajankohdan. (Kokki H, henkilökohtainen tiedonanto 2007.)

3.3 Postoperatiivinen kivunhoito

Postoperatiivisen kivunhoidon tavoitteena on potilaiden nopea mobilisaatio ja yleinen toipuminen (Dahl ja Ræder 2000). Eri kivunhoitomenetelmillä voidaan vaikuttaa kivunsäätelyjärjestelmän eri kohtiin, kuten perifeerisiin hermopäätteisiin, pre- ja postsynaptisesti selkäytimen takajuuriganglioon sekä aivoihin (Kalso 2004₃). Kipujärjestelmän eri kohtiin ja eri tavoin vaikuttavilla lääkeaineilla on keskenään synergistisiä vaikutuksia (Kalso 2004₃), ja eri analgeettisten aineiden yhdistäminen on todettu tehokkaaksi kivunlievityksessä. Haittavaikutusten vähenemistä ei ole voitu osoittaa, mutta lääkeaineiden yhdistäminen yleensä vähentää haittavaikutusten vaikeusastetta (Marret ym. 2005). Post-operatiivisessa kivunhoidossa käytetään yleisimmin opioideja, steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä, parasetamolia, puudutteita, NMDA-reseptori antagonisteja sekä α_2 -reseptori agonisteja. (Dahl ja Ræder 2000.)

3.3.1 Opioidit

Opioidit ovat tehokkaimpia käytössä olevia kipulääkkeitä (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Ne vaikuttavat sentraalisesti estämällä kivun välittymistä aivoissa, selkäytimessä ja perifeerisissä hermopäätteissä opioidireseptorien välityksellä. Selkäytimen takasarvessa on runsaasti opioidireseptoreja, jotka suurimmaksi osaksi sijaitsevat presynaptisesti primaaristen afferenttien hermosäikeiden päätteissä. Presynaptisesti opioidit estävät erilaisten neurotransmittereiden, kuten asetylikoliinin, noradrenaliinin, dopamiinin, serotoniinin ja substanssi P:n, vapautumista. (Kalso ja Vainio 2004.) Postsynaptisesti selkäytimen takasarvessa sijaitsevien opioidireseptorien estäminen vuorostaan vähentää selkäydinhermojen herkkyyttä ja kipuviestin etenemistä keskushermostossa (Swarm ym.

2001). Keskiaivojen alueella opioidireseptorien aktivaatio johtaa kivun kontrolliin osallistuvien inhibitoristen neuronien aktivointiin (Kalso ja Vainio 2004).

Opioidit ovat tehokkaita akuuteissa kiputiloissa, kuten esimerkiksi leikkauskivussa, jossa kipu aiheutuu kudonsvauriosta ja tulehduksesta (Kalso ja Vainio 2004). Opioidien aiheuttamat haittavaikutukset, kuten väsymys, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, kutina, suun kuivuminen ja hengityslama, voivat kuitenkin rajoittaa niiden käyttöä (Kalso ja Vainio 2004). Opioidit hidastavat myös suoliston toiminnan normalisoitumista leikkauksen jälkeen (Swarm ym. 2001). Lisäksi opioidit voivat aiheuttaa riippuvuutta ja toleranssia (Kalso ja Vainio 2004). Opioidiannoksen yksilöllinen titraus on tärkeää, koska yksilöiden väliset erot opioidien farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa voivat olla 10-kertaiset, ja sekä opioidien teho että niiden aiheuttamat haittavaikutukset ovat riippuvaisia käytetystä annoksesta (Swarm ym. 2001, Liu ja Wu 2007). Opioidien aiheuttamien haittavaikutusten takia postoperatiivisessa kivunhoidossa on viime vuosina pyritty siirtymään balansoituun kombinoituun kivunhoitoon ja hyödyntämään eri järjestelmien kautta vaikuttavien lääkeaineiden synergistisiä vaikutuksia (Dahl ja Ræder 2000, Marret ym. 2005, Salomäki ja Rosenberg 2006).

Oksikodoni, yhdessä morfiinin, fentanyylin, hydromorfiinin ja metadonin kanssa, ovat World Health Organizationin (WHO) luokittelun mukaan vahvoja opioideja (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Oksikodoni on Suomessa yleisimmin käytetty opioidi postoperatiivisessa kivunhoidossa (Kalso ja Vainio 2004). Se annostellaan tavallisesti laskimonsisäisesti, subkutaanisesti, lihakseen tai suuhun. Akuutissa kivunhoidossa oksikodonia ei yleensä annostella epiduraalisesti eikä spinaalisesti huonon tehon takia, vaikka oksikodonin tehosta on ristiriitaista tietoa. Myöskään pitkäkestoisessa kivunhoidossa oksikodonin eduista epiduraalisesti tai spinaalisesti annosteltuun morfiiniin ei ole selvää näyttöä (Bäcklund ym. 1997, Yanagidate ja Dohi 2004). Maha-suolikanavan toimiessa, oksikodoni voidaan annostella suun kautta annettavana liuksena, kapseleina tai depottabletteina (Salomäki ja Rosenberg 2006). Oksikodonin lisäksi postoperatiivisessa kivunhoidossa voidaan käyttää morfiinia ja fentanyyliä (Kalso 2004₃). Morfiini voidaan annostella laskimonsisäisesti, lihakseen, spinaalisesti tai suun kautta annosteltavana liuksena, depottablettina tai -kapselina, sekä kipupumpun avulla laskimoon (Pharmaca Fennica 2007). Fentanyyli, tehokkaana ja nopeavaikutteisena opioidina, on tärkeimpiä leikkauksen aikana käytettävistä opioideista. Vielä nopeatehoisempia vaihtoehtoja

leikkauksen aikaiseen kivunhoitoon ovat alfentaniili, sufentaniili ja remifentaniili. (Kalso 2004₃.) Fentanyyli on myös tavallinen opioidi päiväkirurgisen toimenpiteen postoperatiivisen kivun hoitoon (Kokki H, henkilökohtainen tiedonanto 2007). Laskimonsisäisen annostelun lisäksi postoperatiivisessa kivunhoidossa sitä voidaan annostella epiduraalisesti ja imeskelytablettina suuonteloon (Kalso 2004₃, Pharmaca Fennica 2007).

Epiduraalisesti annosteltu opioidi antaa hyvän kivunlievityksen ja mahdollistaa aikaisen mobilisaation (Salomäki ja Rosenberg 2006). Kun morfiini annostellaan epiduraalisesti, saadaan suora vaikutus selkäytimen takasarven opioidireseptoreihin (Kalso 2004₃). Vesiliukoisen morfiinin lisäksi rasvaliukoisempi fentanyyli voidaan annostella epiduraalisesti (Kalso 2004₃). Osa epiduraaliseen tilaan annostellusta opioidista kulkee duuran läpi, mutta suurin osa, varsinkin rasvaliukoisesta fentanyylistä, imeytyy verenkiertoon ja aiheuttaa systeemisen vaikutuksen (Swarm ym. 2001). Epiduraalisesti annostellut opioidit eivät yleensä tarjoa systeemisiä opioideja parempaa kivunlievitystä, mutta tarvittava morfiiniannos on tavallisesti 10 % systeemisesti käytetystä annoksesta (Swarm ym. 2001). Fentanyylillä ero on kuitenkin selvästi pienempi, johtuen lääkeaineen imeytymisestä verenkiertoon. Epiduraalisesti annostellut opioidit tarjoavat kivunlievitystä vaikuttamalla suoraan sensorisiin, motorisiin ja autonomisiin hermoihin, ja aiheuttavat yleensä vähemmän haittavaikutuksia kuin systeemisesti ja subaraknoidaalisesti annostellut opioidit, johtuen mm. pienemmästä annoksesta. (Kalso 2004₃).

Subaraknoidaalisella annostuksella, eli aivo-selkäydinnesteen sekaan ruiskutetulla opioidilla, analgeettinen teho saadaan huomattavasti pienemmillä opioidiannoksilla. Tarvittava annos on 5-10 % epiduraalisesta opioidiannoksesta ja vain noin 1-2 % laskimonsisäisestä annoksesta (Swarm ym. 2001). Vesiliukoinen morfiini kulkeutuu likvorikierron mukana korkeammalle keskushermostoon, ja näin ollen sen analgeettinen teho on hyvä. Toisaalta hengityslaman riski, ja myös muiden haittavaikutusten, kuten pahoinvoinnin, riski on suurempi kuin epiduraalista annostelutekniikkaa käyttäessä. Rasvaliukoisemman fentanyylin analgeettinen teho on heikompi mutta toisaalta hengityslaman riski pienempi verrattuna morfiiniin. (Kalso 2004₃, Salomäki ja Rosenberg 2006.)

Postoperatiivisessa kivunhoidossa opioideja voidaan myös annostella PCA-pumpulla laskimoon, subkutaanisesti, epiduraalisesti tai spinaalisesti. Suomessa PCA-hoidossa käytetään yleisimmin oksikodonia ja morfiinia. PCA-laitteen säädöt mahdollistavat yksilölliseen annosteluun ja yksilöllisiin annosteluväleihin (Kalso 2004₃). PCA saattaa parantaa kivun hoitoa, mutta sen tuomat edut verrattuna tarpeen mukaan hoitajan, laskimoon tai lihakseen, annostelemiin opioideihin, ovat pieniä. Vastoin aikaisemmin valloilla ollutta käsitystä, uusimmat tutkimukset osoittavat PCA-menetelmään liittyvän merkittävän hengitystielaman riskin, koska opioidiannokset ovat tavallisesti suurempia leikkausta seuraavan vuorokauden aikana, verrattuna tarpeen mukaan hoitajan annostelemiin annoksiin. (Liu ja Wu 2007.)

3.3.2 Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet estävät prostanoidisynteesiä estämällä niitä syntetisoivien COX-entsyymien vaikutusta. Tulehduskipulääkkeet pystyvät estämään leikkauksen ja kudosvaurion seurauksena lisääntyneen prostanoidisynteesin sekä perifeerisissä että sentraalisissa hermopäätteissä (Zhu ym. 2005).

Tulehduskipulääkkeet ovat paljon käytettyjä ja tutkittuja postoperatiivisessa kivunhoidossa (Swarm ym. 2001). Tutkimusten mukaan tulehduskipulääkkeet on todettu tehokkaiksi lievän ja kohtalaisen kivun hoidossa. Ne myös tehostavat kivunhoitoa ja vähentävät opioidien tarvetta kovan postoperatiivisen kivun hoidossa (Swarm ym. 2001). Leikkaustyyppin mukaan tulehduskipulääkkeet voivat vähentää opioidien tarvetta jopa 30–70 % (Kalso 2004₃). Lisäksi ne vähentävät opioidien aiheuttamien haittavaikutusten, kuten pahoinvoinnin, oksentelun ja sedaation, esiintymistä (Liu ja Wu 2007).

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset voivat osalle potilaista olla vaarallisia, ja siksi niiden käyttö tulisi perustua tarkkaan harkintaan (Salomäki ja Rosenberg 2006). Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia ovat mm. ruoansulatuskanavan limakalvovaurio, munuaisten vajaatoiminta, elektrolyyttitasapainon häiriö, maksan vajaatoiminta, verenkierron häiriö sekä haavan hidastunut paraneminen (Swarm ym. 2001). Perioperatiivisen lyhytaikaisen kivunhoidon yhteydessä lähinnä verenkierron häiriöt ja haavan paranemiseen liittyvät ongelmat ovat ajankohtaisia. Epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet häiritsevät veren hyytymistä estämällä COX-1-

entsyimin tromboksaanisynteesiä, ja näin ollen epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet, kuten esimerkiksi ibuprofeeni, saattavat lisätä verenvuototaipumusta enemmän kuin pääasiassa COX-2-entsyymiä estävät tulehduskipulääkkeet (Aho ym. 2003). COX-2-entsyimin esto on vuorostaan todettu huonontavan murtumien luutumista (Endo ym. 2002) sekä hidastavan ruoansulatuskanavan limakalvohaavojen paranemista (Hawkey 2000). Tulehduskipulääkkeiden käyttö leikkauksen aiheuttamassa korjaamattomassa hypovolemiassa voi vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan, ja etenkin vanhukset ovat herkkiä munuasiin kohdistuville haittavaikutuksille (Salomäki ja Rosenberg 2006).

Perinteisistä tulehduskipulääkkeistä postoperatiivisessa kivunhoidossa käytetään lähinnä diklofenaakkia, ibuprofeenia, ketoprofeenia ja ketorolaakkia (Kalso 2004₃). Välittömässä postoperatiivisessa vaiheessa, jolloin maha-suolikanava voi olla lamaantunut, tulehduskipulääkkeet annostellaan tavallisesti laskimonsisäisesti (Salomäki ja Rosenberg 2006). Potilaan alkaessa syödä lääke voidaan annostella suun kautta. Mm. Salonen ym. (2001) ja Kokki ja Salonen (2002) ovat tutkimuksissaan osoittaneet, että ketoprofeenin käyttö vähentää opioidien tarvetta postoperatiivisessa kivunhoidossa. Myös oksikodonia ja ibuprofeenia sisältävä yhdistelmävalmiste, on todettu olevan tehokkaampi postoperatiivisessa kivunhoidossa, kuin pelkästään oksikodonia sisältävä valmiste (Van Dyke ym. 2004).

Pääasiassa COX-2-entsyymiä estävät tulehduskipulääkkeet ovat myös tehokkaita postoperatiivisessa kivunhoidossa. Ne vaikuttavat vähemmän, perinteisiin tulehduskipulääkkeisiin nähden, verihitaleiden aggregaation estoon, ja eivät näin ollen lisää verenvuodon riskiä perioperatiivisessa kivunhoidossa. Toisaalta ne saattavat lisätä valtimopuolen tromboosialttiutta. (Kalso ja Vainio 2004.) Rofekoksibilla ja parekoksibilla näyttää olevan samankaltainen analgeettinen teho kuin perinteisillä tulehduskipulääkkeillä (Rømsing ja Møinchen 2004), mutta lisääntyneiden sydän- ja verisuonisto-komplikaatioiden takia rofekoksibi on vedetty pois markkinoilta. Myös etorikoksibi on todettu tehokkaaksi postoperatiivisessa kivunhoidossa, ja yhdistettynä opioideihin se tehostaa kivunhoitoa ja vähentää opioidien tarvetta (Rasmussen ym. 2005). Tosin Smirnovin ym. (2007) tutkimuksen mukaan etorikoksibi ei vähentänyt opioidien tarvetta ensimmäisten kuuden tunnin sisällä kilpirauhasleikkauksen jälkeen. Tämä voi johtua siitä, että välittömässä postoperatiivisessa nosiseptiossa, ensimmäisten leikkausta seuraavien

tuntien aikana, COX-1-entsyymien estolla on COX-2-entsyymien estoa suurempi merkitys (Zhu ym. 2003).

Pääasiassa COX-2-entsyymiä estävien tulehduskipulääkkeiden teho postoperatiivisessa kivunhoidossa on useissa tutkimuksissa verrattu perinteisten tulehduskipulääkkeiden tehoon. Mm. Nikanne ym. (2005) ovat tutkimuksessaan osoittaneet COX-1-entsyymien eston tärkeyden välittömässä postoperatiivisessa vaiheessa. Tutkimuksessaan he vertasivat ketoprofeenin ja selekoksibin tehoa nielurisaleikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Ensimmäisten neljän tunnin aikana selekoksibi-ryhmän potilaiden opioiditarve oli suurempi kuin ketoprofeeniryhmän potilaiden tarve. Seuraavien 20 tunnin aikana sen sijaan potilaiden opioiditarve molemmissa ryhmissä oli samanlainen, mutta pienempi kuin plaseboryhmän potilaiden tarve. Tässä tutkimuksessa pääasiassa COX-2-entsyymiä estävän lääkkeen, selekoksibin, todettiin nopeuttavan potilaiden toipumista ja palaamista päivittäisiin askareisiin. Ahon ym. (2003) tutkimuksessa COX-2-entsyymiä estävää nimesulidia verrattiin ibuprofeeniin. Välittömästi leikkauksen jälkeen lääkeaineet olivat teholtaan samanveroisia ja myös opioiditarpeen suhteen potilasryhmät olivat samanveroisia. Myöhemmässä vaiheessa, 4-6 tunnin kuluttua leikkauksesta, nimesulidi oli tehokkaampi, ja tämän ryhmän potilaat toipuivat nopeammin kuin ibuprofeeni-ryhmän potilaat.

COX-entsyymimuodon estosuhteen lisäksi, tulehduskipulääkkeen annos, annosteluajankohta ja farmakokineettiset ominaisuudet, kuten imeytyminen, puoliintumisaika ja jakautumistilavuus, vaikuttavat lääkkeen tehoon.

3.3.3 Parasetamoli

Parasetamoli, jonka analgeettinen teho on samankaltainen, mutta anti-inflammatorinen vaikutus on heikompi kuin muilla tulehduskipulääkkeillä, on myös todettu tehokkaaksi kipulääkkeeksi postoperatiivisessa kivunhoidossa (Kalso ja Vainio 2004). Parasetamolin yhdistäminen tulehduskipulääkkeeseen tehostaa lääkkeiden analgeettista tehoa verrattuna parasetamoliin yksinään käytettynä (Montgomery 1996, Hyllested ym. 2002). Tutkimusten mukaan parasetamolin postoperatiivinen annostelu saattaa vähentää opioidien tarvetta 20–30 %. (Dahl ja Ræder 2000, Remy ym. 2005). Leikkauksen laadulla lienee vaikutusta parasetamolin postoperatiiviseen tehoon (Hyllested ym. 2002). Lahtisen ym. (2002) tutkimuksessa suonensisäisesti annosteltu parasetamolin esiaste, propasetamoli, ei

huomattavasti tehostanut kivunhoitoa, eikä merkittävästi vähentänyt opioidien kokonaistarvetta sepelvaltimon ohitusleikkauksen yhteydessä tutkimuksessa käytetyllä annoksella. Sen sijaan parasetamoli on todettu tehokkaaksi pienempien leikkauksien jälkeisessä kivunhoidossa. Propasetamolin on todettu vähentävän opioidien tarvetta huomattavasti ja tehostavan kivunhoitoa ortopedisten leikkausten yhteydessä (Peduto ym. 1998), mutta sen sijaan hammaskirurgian postoperatiivisessa kivunhoidossa NSAID:t lienevät parasetamolia tehokkaampia (Hyllested ym. 2002).

Postoperatiivisessa kivunhoidossa laskimoannostelu takaa, että lääke pääsee verenkiertoon. Kun mahasuolikanavan toiminta on palautunut, kivunhoitoa voidaan jatkaa oraalisella annostelulla. Parasetamolia ei pidä annostella rektaalisesti, koska imeytyminen peräsuolesta on epätäydellistä ja vaihtelevaa (Dahl ja Ræder 2000). Rektaalisesti annosteltu parasetamoli ei yleensä takaa riittävää kivunlievitystä postoperatiivisessa vaiheessa, eikä vähennä opioidien tarvetta (Beck ym. 2000).

3.3.4 Puudutteet

Postoperatiiviseen kivunlievitykseen voidaan myös käyttää puudutteita. Puudutteet voidaan annostella epiduraalisena tai subaraknoidaalisen infuusiona, hermopunokseen infusoiduna, johtopuudutuksena ja perifeerisesti haavaan injisoituna. (Kalso 2004₃.)

Postoperatiivisilla epiduraalisilla puudutteilla pyritään estämään kipua välittävien hermojen toimintaa leikkaustyyppin vaatimien segmenttien alueella (Kalso 2004₃). Tavallisimmin käytettyjä puudutteita ovat (levo)bupivakaiini ja ropivakaiini. Tarvittaessa puudutteen analgeettista tehoa voidaan parantaa lisäämällä opioidi, klonidiini tai adrenaliini infuusionesteeseen (Kalso 2004₃, Niemi ja Breivik 2003). Epiduraalinen puuduteinfuusio estää leikkauksen jälkeisen stressivasteen syntyä, vähentää tromboemolisten komplikaatioiden ilmenemistä ja nopeuttaa suolen toimintaa (Swarm ym. 2001). Epiduraaliset puudutteet voivat toisaalta aiheuttaa motorista heikkoutta, virtsaumpea sekä verenpaineen laskua (Kalso 2004₃).

Puudutteet voidaan myös annostella subaraknoidaalisesti ja niiden analgeettista vaikutusta voidaan tehostaa samanaikaisesti annosteltavalla opioidilla (Kalso 2004₃). Perifeeristen kestopuudutusten avulla voidaan puuduttaa hermopunoksia (esim. hartiapunos tai

lannepunos), paikallisia ääreishervoja ja toimenpidealueelta johtavia hervoja. (Swarm ym. 2001, Salomäki ja Rosenberg 2006.) Paikallisten puudutteiden käyttö on tutkimusten mukaan tehostanut postoperatiivista kivunhoitoa ja vähentänyt opioidien tarvetta monien erityyppisten leikkauksien yhteydessä (Dahl ja Ræder 2000). Puudutteen infiltraatio haavaa ympäröiviin kudoksiin on todettu tehokkaaksi kivunhoidossa, eikä sen ole todettu vaikuttavan haavan paranemiseen (Swarm ym. 2000). Lisäksi puudutteen infiltraatio niveleen tehostaa postoperatiivista kivunhoitoa (Akçan ym. 1999, Salomäki ja Rosenberg 2006). Epiduraalipuudutteiden, perifeeristen kestopuudutteiden ja haavan paikallispuudutteiden jatkuva infuusio on todettu systeemisiä opioideja tehokkaammaksi kivunlievityksessä, leikkausta seuraavien kolmen ensimmäisten päivien aikana (Liu ja Wu 2007).

3.3.5 Klonidiini

Puudutteiden ja opioidien lisäksi epiduraalisesti voidaan annostella α_2 -reseptori agonistia, klonidiinia (Swarm ym. 2001). α_2 -reseptoreja esiintyy primaaristen afferentien nosiseptoreiden pre- ja postsynaptisissä päissä selkäytimen takasarvessa (Rathmell ym. 2005). Klonidiinin analgeettinen vaikutus perustuu välittäjäaineiden vapautumisen estymiseen ja sekundaaristen nosiseptoreiden hyperpolarisaation estymiseen. Lisäksi klonidiinilla on rauhoittava, ahdistuneisuutta vähentävä ja analgeettinen vaikutus (Dahl ja Ræder 2000). Vaikutusmekanisminsa kautta klonidiini voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten verenpaineen laskua ja bradykardiaa (Swarm ym. 2001). Epiduraalisesti ja subaraknoidaalaisesti annostellun klonidiinin analgeettinen teho on parempi kuin laskimonsisäisesti annosteltu (Bernard ym. 1995), ja lisäksi klonidiinin käyttö saattaa vähentää opioidien tarvetta jopa 50 % (De Kock ym. 1993). Näin ollen klonidiinin yhdistäminen epiduraalisiin opioideihin ja puudutteisiin tehostaa postoperatiivista kivunhoitoa (Swarm ym. 2001). Klonidiinin haittavaikutukset, kuten sedaatio ja verenpaineenlasku, kuitenkin rajoittavat sen käyttöä (Dahl ja Ræder 2000).

3.3.6 Muut hoitomuodot

Edellä mainittujen yleisimmin käytettyjen hoitomuotojen lisäksi monia muita postoperatiivisen kivun hoitomuotoja on tutkittu. NMDA-reseptoriantagonistit, kuten ketamiini ja deksrometorfaani, on todettu tehokkaiksi postoperatiivisessa kivunhoidossa

(Schmid ym. 1999, Weinbroum ym. 2002). Myös gabapentiini ja pregabaliini, joilla on antihyperalgeettinen vaikutus, ovat tehokkaita ja hyvin siedettyjä sekä pre- (Seib ja Paul 2006) että postoperatiivisesti (Dahl ym. 2004) annosteltuina. Kortikosteroideilla, joilla on sekä arakidonihapon prostanoidi- että leukotrieenisynteesiä estävä vaikutus, on anti-inflammatorisen vaikutuksensa lisäksi todettu olevan analgeettinen vaikutus. Lisäksi esimerkiksi deksametasonia voidaan käyttää leikkauksen jälkeen pahoinvoinnin vähentämiseen. Kortikosteroidit saattavat tosin huonontaa immuunipuolustusta, mutta soveltuvat lyhytaikaiseen käyttöön postoperatiivisessa kivunhoidossa etenkin potilaille, joille steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden käyttö on vasta-aiheista. (Dahl ja Ræder 2000.)

Lääkehoitojen lisäksi postoperatiiviseen kivunhoitoon voidaan käyttää lääkkeettömiä hoitomuotoja. Transkutaaninen sähköinen hermostimulaatio, TENS, stimuloi kipuviestin välittymistä estäviä inhibitorisia interneuroneja. Lisäksi akupunktuurista saattaa olla hyötyä. Lääkkeettömien hoitomuotojen hyöty postoperatiivisessa kivunhoidossa on edelleen epäselvä. (Swarm ym. 2001.)

4 LÄÄKKEEN IMEYTYMINEN

4.1 Yleistä

Lääkeaineen imeytyminen on riippuvainen sen kulkeutumisesta solukalvon läpi. Kulkeutuminen kalvorakenteiden läpi voi tapahtua passiivisen filtraation tai diffuusion avulla, sekä aktiivisen kuljetuksen avulla. Passiivinen kuljetus on riippuvainen pitoisuusgradientista, hydrostaattisesta paineesta sekä elektrolyyttisestä ja osmoottisesta voimasta, kun taas aktiivinen kuljetus on riippuvainen kuljetusproteiinien ominaisuuksista. Lääkeaineen imeytyminen riippuu kalvorakenteiden läpäisevyydestä, annostelumuodosta, lääkevalmisteen hajoamisesta ja liukenemisestä, sekä annosteluympäristön ominaisuuksista, kuten pH:sta, nestevirtauksesta ja mahalaukun tyhjenemisnopeudesta. (Huupponen ja Raunio 2007.) Lääkkeen imeytyminen ruoansulatuskanavan seinämän läpi määrää oraalisesti annostellun lääkkeen tehon ja hyötyosuuden. Lisäksi paikallisesti annostellut lääkkeet, kuten silmätipat, nenäsumutteet, inhalaatiojauheet ja iholle annostellut lääkkeet voivat paikallisen vaikutuksensa lisäksi imeytyä solukalvon läpi ja aiheuttaa systeemisen vasteen. (Rowland ja Tozer 1995.)

4.2 Lääkeaineen imeytyminen maha-suolikanavasta

Oraalinen annostelu on tavallisin lääkeannostelutapa. Se on edullinen, helposti toteutettava ja turvallinen. Monilta haittavaikutuksilta voidaan välttyä, koska maha-suolikanavalla on kyky tehdä monet valmisteen sisältämät proteiinit ja epäpuhtaudet vaarattomiksi. Lisäksi lääkeaineen plasmapitoisuus nousee hitaammin ja jää laakeammaksi kuin injektoidun lääkeaineen pitoisuus. (Huupponen ja Raunio 2007.)

Monet tekijät vaikuttavat oraalisesti annostellun lääkkeen imeytymiseen. Imeytymiseen vaikuttavat lääkeaineen ominaisuuksien, kuten liukenemisen ja hajoamisnopeuden, (Martinez ja Amidon 2002) lisäksi yksilöiden väliset erot, ruoansulatuskanavan ominaisuudet, kalvorakenteiden permeabiliteetti, kuljetusproteiinit sekä ulkoiset tekijät, kuten samanaikaisesti nautittu ruoka ja muut lääkeaineet (Kivistö ja Neuvonen 2004).

Oraalisesti annostellun lääkeaineen passiivinen imeytyminen ruoansulatuskanavasta tapahtuu parasellulaarisen tai transsellulaarisen diffuusion avulla (Engman 2003). Lisäksi

imeytyminen voi tapahtua aktiivisesti kuljetusproteiinien avulla (Huupponen ja Raunio 2007).

4.2.1 Parasellulaarinen diffuusio

Parasellulaarisella diffuusiolla tarkoitetaan lääkeaineen kulkeutumista solujen välissä olevien vesitäytteisten huokosten läpi, suuremmasta konsentraatiosta pienempään (Engman 2003). Diffuusio kalvorakenteiden välistä edellyttää riittävän pientä molekyyliainetta ja lisäksi se on riippuvainen aukkojen koosta. Sen sijaan lääkeaineen rasvaliukoisuudella ei ole merkitystä. (Marvola ym. 2007.) Koska solujen väliset aukot muodostavat vain murto-osan ruoansulatuskanavan pinnasta, vain harvat lääkeaineet imeytyvät niiden läpi (Stenberg ym. 2000). Lisäksi ohutsuolen epiteelisolujen, eli enterosyyttien välissä olevat sidokset (*tight junctions*) rajoittavat lääkeaineiden kulkeutumista huokoisten kautta (Engmanin 2003). Tosin lisääntynyt nestevirtaus suoliston epiteelisolukerroksen läpi lisää lääkeaineen parasellulaarista imeytymistä, mikä perustuu pääasiassa epiteelisolujen välissä olevien sidosten lisääntyneeseen permeabiliteettiin (Karlsson ym. 1999, Lane ym. 2006). Filtraatio, eli suodattuminen eroaa parasellulaarisesta diffuusiosta siten, että aine siirtyy solujen välisten huokosten kautta nestevirran mukana (Marvola ym. 2007). Filtraatiolla ei ole merkitystä lääkeaineen imeytymisessä, mutta sen sijaan lääkeaineen jakautumisessa ja eliminaatiossa, koska huokoisempien kapillaariseinämien läpi ja munuaisen glomeruluksessa, useammat, ja myös suhteellisesti suuremmat molekyylit pystyvät suodattumaan (Huupponen ja Raunio 2007).

4.2.2 Transsellulaarinen diffuusio

Päästäkseen solun sisään, lääkeaineen on kuljettava solukalvon läpi (Engman 2003). Transsellulaarisesti tapahtuvassa diffuusiossa solukalvon ominaisuudet ja aineen rasvaliukoisuus rajoittavat imeytymistä solukalvon läpi (Huupponen ja Raunio 2007). Diffuusiossa aine liukenee apikaalisen solukalvon lipidirakenteisiin ja diffundoituu solukalvon toiselle rajapinnalle, vapautuu sytoplasmaan ja diffundoituu edelleen basolateraalisen solukalvon läpi verenkiertoon (Engman 2003).

Rasvaliukoisuuden lisäksi diffuusio on riippuvainen lääkeaineen dissosioitumisasteesta, joka määräytyy aineen dissosioitumisvakion pK_a :n, sekä ympäristön pH :n mukaan.

Happamassa ympäristössä, kuten esimerkiksi mahalaukussa, heikot hapot ovat lähes täysin ionisoitumattomassa rasvaliukoisessa muodossa ja pystyvät kulkemaan solukalvon läpi. Sen sijaan emäkset ovat happamassa ympäristössä polaarisisessä ionisoituneessa muodossa eivätkä pääse kulkeutumaan solukalvon läpi. Vuorostaan emäksisessä ympäristössä heikot hapot ovat polaarisisessä ionisoituneessa muodossa, eivätkä pääse kulkemaan solukalvon läpi, kuten emäksiset aineet, jotka tässä ympäristössä ovat rasvaliukoisemmassa ionisoitumattomassa muodossa. (Huupponen ja Raunio 2007.) Näin ollen esimerkiksi mahalaukun happamassa ympäristössä rasvaliukoisessa, ionisoitumattomassa muodossa olevat heikot hapot voivat imeytyä solukalvon läpi, ja voivat kertyä solun sisään (Engman 2003). Tämä johtuu siitä, että solun sisällä, pH:n ollessa korkeampi, aineen ionisoitumisaste nousee, eikä aine pääse kulkeutumaan enterosyytin basolateraalimembraanin läpi verenkiertoon, ja lääkeaine kertyy soluun (*ion trapping*) (Moilanen ja Kankaanranta 2007).

Lääkeaineen dissosioitumisasteen lisäksi sen imeytymiseen vaikuttaa suoliston pinnalla oleva sekoittumaton vesikerros (*unstirred water layer*). Sekoittumaton vesikerros rajoittaa hyvin rasvaliukoisten aineiden imeytymistä. (Pang 2003.) Tosin sappisuolat pystyvät muodostamaan misellejä rasvaliukoisten aineiden kanssa, mikä helpottaa niiden kulkeutumista vesikerroksen läpi (Shen ym. 2001). Vesikerrosta hyvin läpäisevien vesiliukoisten ja polaaristen aineiden imeytymisessä vuorostaan solukalvon vastus on imeytymistä rajoittava tekijä. Imeytyäkseen hyvin transsellulaarisesti, aineella on oltava sekä lipofiilisiä että hydrofiilisiä ominaisuuksia. (Pang 2003)

4.2.3 Aktiivinen kuljetus

Aineet, jotka ovat liian suuria suodattuaikseen ja liian polaarisia diffundoituaikseen solukalvon läpi, siirtyvät aktiivisen kuljetuksen avulla. Aktiivinen kuljetus tapahtuu solukalvossa sijaitsevien hydrofobisten kuljetusproteiinien avulla. (Huupponen ja Raunio 2007.) Aktiivisen kuljetuksen edellytyksenä on, että lääkeaine muistuttaa riittävästi kuljetusproteiinin luonnollista substraattia, jotta se pystyy sitoutumaan proteiiniin (Marvola ym. 2007). Jos aineen siirtyminen tapahtuu pienemmästä pitoisuudesta suurempaan, kuljetus vaatii energiaa. Jos aine vuorostaan siirtyy suuremmasta pitoisuudesta pienempään, jolloin kuljetus ei vaadi energiaa, kyseessä on helpotettu diffuusio. (Huupponen ja Raunio 2007.) Aktiivinen kuljetusmekanismi on saturoituva ja

sen avulla imeytyvät lääkeaineet voivat noudattaa epälineaarista farmakokinetiikkaa. Suurin osa lääkeaineista imeytyy passiivisen kuljetuksen avulla, mutta aktiivisella kuljetuksella lienee suurempi merkitys lääkeaineiden imeytymiselle, kuin mitä aikaisemmin on luultu. (Engman 2003.)

Kuljetusproteiineista peptiditransportteri 1 (PET1) lienee parhaiten tunnettu. Se sijaitsee enterosyyttien apikaalisella membraanilla ja kuljettaa pääasiassa di- ja tripeptidejä sekä β -laktaamiantibiootteja ja valasikloviiria enterosyytiin sisään. Monokarboksyylitransportteri (MCT) sen sijaan on todettu sijaitsevan sekä apikaalisella että basolateraalilla membraanilla. Se kuljettaa pääasiassa lyhyitä rasvahappoketjuja ja salisyylihappoa. Tosin sen tehtävä anionisten lääkeaineiden kuljettamisessa lienee edelleen epäselvä, koska heikkojen happojen imeytyminen voi myös tapahtua ionisoitumattoman muodon diffuusiona. Orgaanisia anionitransporttereita (OAT) ei ole vielä löydetty ihmisen suoliston epiteelisoluista, mutta ne saattavat vaikuttaa orgaanisten anionien kuljetukseen sekä apikaalisella että basolateraalilla membraanilla. Orgaanisesta kationitransportteri-perheestä kationitransportterit 1 (OCT1) ja 2 (OCT2) on löydetty ihmisen enterosyyteistä, ja todennäköisimmin ne sijaitsevat enterosyyttien basolateraalilla membraanilla. (Katsura ja Inui 2003.)

Lääkeaineen imeytymistä rajoittaa mm. aineiden ulosvirtausta aiheuttavat kuljetusproteiinit (*efflux transporter*) (Katsura ja Inui 2003). Tähän ryhmään kuuluvat *ATP-binding-cassette* (ABC) -perheen kuljetusproteiinit, kuten *multiple drug resistant* -proteiinit (MDR1-Pgp, MRP2, MRP3, MRP4, MRP5, MRP6, MRP7) ja *breast cancer resistant* -proteiini (BCRP) (Martinez ja Amidon 2002, Engman 2003). Näistä kuljetusproteiineista MDR1-Pgp, MRP2 ja BCRP sijaitsevat enterosyyttien apikaalisella membraanilla, missä ne pumppaavat enterosyyteihin imeytyneet lääkeaineet takaisin ohutsuoleen (Engman 2003). MRP3 puolestaan sijaitsee basolateraalilla membraanilla, ja pumppaa enterosyytteihin kulkeutuneet lääkeaineet takaisin verenkiertoon (Katsura ja Inui 2003). ABC-perheen kuljetusproteiinit vaikuttavat näin ollen lääkkeiden hyötyosuuteen tehostamalla tai rajoittamalla niiden imeytymistä verenkiertoon. Yksilöiden väliset erot lääkeaineen imeytymisessä ja tehossa voivat mm. johtua vaihteluista proteiinia koodaavan geenin ilmentymisessä ja proteiinin tehossa. ABC-perheen kuljetusproteiinit kykenevät kuljettamaan useita eri lääkeaineita, mutta perheen alatyypit ovat omille substraatilleen spesifisiä. (Engman 2003.)

4.3 Maha-suolikanavan ominaisuuksien vaikutus imeytymiseen

Lääkeaineen ominaisuuksien lisäksi monet elimistön fysiologiset tekijät vaikuttavat oraalisesti annostellun lääkeaineen imeytymiseen. Lääkeaineen kokonaisimeytymisen muuttuessa merkitys on kliinisesti suurempi kuin imeytymisen hidastumisella tai nopeutumisella (Kivistö ja Neuvonen 1997).

Imeytyminen mahalaukusta on hyvin vähäistä, vaikka mm. heikkojen happojen rasvaliukoisuus mahalaukun happamassa ympäristössä on hyvä. Tämä johtuu siitä, että vain liuennut lääkeaine voi imeytyä, ja mahalaukussa heikkojen happojen vesiliukoisuus on hyvin vähäistä. (Rowland ja Tozer 1995, Huupponen ja Raunio 2007.) Lisäksi mahalaukun pinta-ala (1 m²) on hyvin pieni verrattuna ohutsuolen pinta-alaan (200 m²) (Himberg ja Marvola 2002). Ohutsuolen neutraalisessa ympäristössä, missä pH on 6,6–7,5, myös suhteellisen pienen ionisoitumattoman lääkeaineosuuden imeytyminen on tehokasta. Ohutsuolen villusten suuri pinta-ala ja imeytymiseen erikoistuneet enterosyytit kompensoivat orgaanisten happojen kohdalla epäedullisemmän pH:n. Lisäksi lääkeainemolekyylejä eteenpäin kuljettava verenkierto on nopea. Näin ollen mahalaukun tyhjenemisnopeus ja lääkeaineen pääsy ohutsuoleen on tärkeä imeytymistä rajoittava tekijä. (Rowland ja Tozer 1995, Kivistö ja Neuvonen 2004.)

Maha-suolikanavan sairaudet ja maha-suolikanavaan kohdistuvat leikkaukset, voivat vaikuttaa lääkeaineiden ja muiden ravintoaineiden imeytymiseen. Keliakian ja huonossa hoitotasapainossa olevan laktoosi-intoleranssin aiheuttama villusatrofia pienentää ohutsuolen pinta-alaa, ja lisäksi mahan tyhjenemisen nopeutuminen ja mahdollinen suolistoflooran muutos, voivat huonontaa lääkeaineiden imeytymistä. Myös tulehdukselliset suolistotaudit voivat huonontaa lääkeaineen imeytymistä. (Himberg ja Marvola 2002.)

Annosteltaessa lääkeaineita suun limakalvolle, imeytymiseen vaikuttavat suuontelon ominaisuudet. Imeytyminen suun limakalvolta tapahtuu ensisijaisesti diffuusion avulla. Kuten jo aikaisemmin on todettu, hyvin rasvaliukoiset aineet imeytyvät hyvin solukalvon läpi. Tosin imeytyäkseen suun limakalvolta, lääkeaineen on ensin liuettava sylkeen. Lääkeaineet, joiden logP-arvo on 1,6–3,3, ovat riittävän vesiliukoisia kyetäkseen liukenemaan suuontelon hieman happamassa ympäristössä (pH 5,5–7), minkä jälkeen

ionisoitumaton muoto pääsee kulkemaan limakalvon epiteelisolujen läpi. Suun limakalvoannostelun edut ovat mm. nopea pääsy verenkiertoon ja maksan ensikierron metabolian ohittaminen. Lisäksi suun limakalvolle on mahdollistua annostella mahahapon vaikutuksesta inaktivoituvia lääkeaineita. (Florence ja Attwood 1998.)

4.4 Ruoan vaikutus imeytymiseen

Ruoka voi edistää, hidastaa tai huonontaa lääkeaineen imeytymistä maha-suolikanavasta (Singh ja Malhotra 2004). Normaalisti mahalaukun pH on 1–2, mutta 60–90 minuutin aikana ruokailun jälkeen pH nousee jopa 3–5:n (Charman ym. 1997). Näin ollen nautittu ruoka muuttaa lääkeaineiden liukenemis- ja diffuusio-ominaisuuksia. Mahalaukun happamassa ympäristössä huonosti liukenevien heikkojen happojen imeytyminen voi parantua ruoan nostaessa mahalaukun pH:ta. (Charman ym. 1997, Martinez ja Amidon 2002). Toisaalta ruokailu heikentää varsinkin heikkojen emästen imeytymistä ja pienentää niiden hyötyosuutta. pH:n muutos vaikuttaa myös lääkevalmisteen hajoamisominaisuuksiin. Ruokailun aiheuttama pH:n nousu voi huonontaa kalvopäällysteisten lääkevalmisteiden hajoamis- ja liukenemisominaisuuksia, ja näin ollen lääkeaineen vapautuminen muuttuu. Lisäksi pH:n nousu voi huonontaa depottablettien hyötyosuutta, vaikuttamalla lääkeaineen vapautumiseen kalvopäällysteen läpi. (Charman ym. 1997.)

Maha-suolikanavan nestevirtaus ja mahalaukun tyhjenemisnopeus voivat myös vaikuttaa lääkeaineen imeytymiseen. Lisääntynyt nestevirtaus parantaa etenkin hyvin liukenevien lääkeaineiden imeytymistä, joiden imeytymistä rajoittavana tekijänä on mahalaukun tyhjenemisnopeus (Martinez ja Amidon 2002). Lisäksi ruokailun aiheuttama lisääntynyt vesivirtaus ohutsuolen seinämän läpi parantaa etenkin pienikokoisten vesiliukoisten aineiden parasellulaarisesti tapahtuvaa imeytymistä (Lu ym. 1992).

Rasvaisen ruoan nauttiminen voi sekä parantaa että huonontaa lääkeaineen imeytymistä. Rasvainen ruoka lisää sappihappojen erittymistä, jolloin lipidiliukoisten aineiden liukeneminen ja kulkeutuminen sekoittumattoman vesikerroksen läpi paranee. Lisäksi rasvaisen ruoan nauttiminen hidastaa mahalaukun tyhjenemistä. Tämä parantaa huonosti mahalaukun happamassa ympäristössä liukenevien lääkeaineiden liukoisuutta, ja rasvaisen ruoan nauttimisen aiheuttama lisääntynyt nestevirtaus saattaa parantaa joidenkin lääkeaineiden imeytymistä. Toisaalta rasvainen ruoka hidastaa mahalaukussa hyvin

liukenevien ja ohutsuolessa imeytyvien emäksisten aineiden imeytymistä, johtuen mahalaukun hidastuneesta tyhjenemisnopeudesta. Tämä viivästyttää etenkin ohutsuolessa hajoavien enterotablettien ja -kapselien vaikutusta ja pienentää mahalaukun happamaa ympäristöä huonosti kestävien aineiden hyötyosuutta. (Rowland ja Tozer 1994, Singh ja Malhotra 2004)

Runsaasti proteiineja sisältävän ruoan nauttiminen vaikuttaa lääkkeiden imeytymiseen. Imeytyminen saattaa parantua johtuen suolistoalueen parantuneesta verenkierrosta. Tosin ruoan sisältämät proteiinit saattavat muuttaa lääkeaineen ominaisuuksia ja voivat muuttaa lääkeaineen ensikierron metaboliaa ja hyötyosuutta. (Singh ja Malhotra 2004.)

Ruoka-aineiden on todettu aiheuttavan interaktioita lääkeaineiden kanssa. Greippimehu nostaa joidenkin korkean ensikierron metabolian omaavien lääkeaineiden, kuten esimerkiksi nifedipiinin, felodipiinin ja terbinafiinin plasmapitoisuutta ja hyötyosuutta, inhiboimalla näitä lääkeaineita metaboloivan sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin toimintaa suolen seinämässä (Bailey ym. 1998). Appelsiinimehun pravastatiinin plasmapitoisuutta nostava vaikutus perustunee OAT-proteiinin vaikutukseen (Koitabashi ym. 2006). Lääkeaineen imeytyminen voi lisäksi huonontua jos ruoan sisältämät aineet sitovat lääkeainetta. (Rowland ja Tozer 1994, Singh ja Malhotra 2004.) Kelatoivat aineet, kuten alumiini, kalsium, rauta ja magnesium, voivat huonontaa esimerkiksi bisfosfonaattien, fluorokinolonien ja tetrasykliinien imeytymistä (Kivistö ja Neuvonen 1997).

4.5 Lääkeaineinteraktioiden vaikutus imeytymiseen

Imeytymisvaiheen lääkeinteraktiot aiheuttavat muutoksia lääkeaineiden plasmapitoisuuksissa. Lääkeinteraktio voi mm. johtua lääkeaineiden välisestä kilpailusta kuljetusproteiineista. Esimerkiksi rifampisiini lisää MDR1 Pg-proteiinin esiintymistä enterosyyttien apikaalisella membraanilla (Greiner ym. 1999). Tämän seurauksena mm. oraalisesti annostellun digoksiinin imeytyminen vähenee ja hyötyosuus pienenee, koska kuljetusproteiinin vaikutuksesta enterosyytteihin imeytyneen lääkeaineen ulosvirtaus takaisin ohutsuolessa lisääntyy. Myös masennukseen käytettävä, rohdosvalmisteeksi luokiteltu mäkikuisma, lisää MDR1 Pg-proteiinin esiintymistä ja tutkimusten mukaan

yhteiskäyttö pienentää mm. HIV-lääkkeen, indinaviirin, plasmapitoisuutta huomattavasti (Piscitelli ym. 2000).

Lääkkeiden vaikutukset maha-suolikanavan ominaisuuksiin voivat vaikuttaa muiden lääkkeiden imeytymiseen. Mm. antasidit ja mahahapon eritystä vähentävät histamiini-2 (H₂) -reseptori ja protonipumpun salpaajat nostavat mahalaukun pH:ta ja näin ollen vaikuttavat muiden lääkeaineiden liukenemiseen ja imeytymiseen (Charman ym. 1997). Antasidien ja happosalpaajien aiheuttama pH:n nousu vähentää huomattavasti esimerkiksi ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytymistä (Kivistö ja Neuvonen 1997).

pH-muutoksen lisäksi lääkkeet voivat vaikuttaa mahalaukun tyhjenemisnopeuteen ja suoliston motiliteettiin. Opioidit hidastavat sekä mahalaukun tyhjenemistä että suolen motiliteettia, ja näin ollen ne huonontavat joidenkin samanaikaisesti oraalisesti annosteltavien lääkkeiden imeytymistä (Thorn ym. 1996). Mm. parasetamolin kanssa samanaikaisesti annosteltu morfiini, pienentää huomattavasti parasetamolin plasmapitoisuutta (Murphy ym. 1997). Tämä johtuu lääkeaineen hidastuneesta pääsystä ohutsuoleen, mistä parasetamoli emäksisenä aineena imeytyy (Kennedy ja van Rij 2006). Sen sijaan ibuprofeenin plasmapitoisuus, oraalisesti annostellun ibuprofeenin ja oksikodonin yhdistelmävalmisteen jälkeen, ei merkittävästi eronnut yksinään annostellun ibuprofeenin plasmapitoisuudesta, koska ibuprofeeni heikkona happona kykenee imeytymään myös mahalaukusta (Kapil ym. 2004). Opioidien lisäksi myös antikolinergisesti vaikuttavat lääkeaineet ja antasidit, voivat hidastaa mahalaukun tyhjenemistä. Sen sijaan metoklopramidi, sisapridi, loperamidi ja magnesiumhydroksidi voivat nopeuttaa mahan tyhjenemistä, ja näin ollen nopeuttaa lääkeaineiden, esimerkiksi nukahtamislääkkeiden, vaikutuksen alkua. (Kivistö ja Neuvonen 1997.)

4.6 Perioperatiivinen farmakokinetiikka

Leikkaus vaikuttaa hidastavasti maha-suolikanavan motiliteettiin. Hidastunut motiliteetti ja suolilama voivat johtua mm. leikkauksen ja stressin aiheuttamasta sympaattisen hermoston lisääntyneestä aktivaatiosta, mikä vähentää suoliston aktiviteettia. Lisäksi leikkauksen aiheuttamat muutokset hormonien ja välittäjäaineiden vapautumisessa hidastavat suolen toimintaa. (Luckey ym. 2003.) Etenkin suoliston alueella tehtävien leikkausten yhteydessä, joihin liittyy suoliston fyysistä käsittelyä, makrofaagien aiheuttama tulehdusreaktio voi olla

syynä pitkittyneeseen suolilamaan (The ym. 2007). Myös paksusuolen lihaksiston aktiviteetti on leikkauksen jälkeen heikentynyt (Luckey ym. 2003).

Suoliston fysiologisten muutosten lisäksi anestesia ja perioperatiivisesti käytettävät lääkkeet vaikuttavat suoliston motiliteettiin. Anestesiassa käytettävät lääkeaineet kuten esimerkiksi atropiini, halotaani ja enfluraani, vaikuttavat eniten niiden paksusuolen alueilla, joilla hermostollisella säätelyllä on suurin merkitys. Sen sijaan epiduraali- ja paikallispuudutus aiheuttavat opioidianalgesiaa vähemmän suolilamaa, johtuen endokriinistä stressiä vähentävästä vaikutusmekanismistaan. (Luckey ym. 2003.)

Suoliston motiliteetin väheneminen hidastaa ja huonontaa lääkeaineiden imeytymistä. Parasetamolin plasmapitoisuus on pienempi morfiiniin yhdisteltynä, kuin yksinään annosteltuna, ja ibuprofeenin plasmapitoisuus on huomattavasti pienempi postoperatiivisessa vaiheessa, kuin annosteltuna viikkoa ennen toimenpidettä (Murphy ym. 1997, Jamal ja Kunz-Dober 1999). Sepelvaltimon ohitusleikkauspotilailla β -reseptorisalpaaja metoprololin plasmapitoisuus on huomattavasti alhaisempi leikkauksen jälkeisenä päivänä verrattuna pitoisuuteen leikkausta edeltävänä päivänä (Valtola ym. 2007). Kolmantena päivänä leikkauksen jälkeen pitoisuus on taas korkeampi kuin leikkausta seuraavana päivänä. Alentunut plasmapitoisuus johtuu suoliston hidastuneesta motiliteetista. Metoprololi on luonteeltaan heikko emäs, ja näin ollen se on miltei täysin ionisoituneessa polaarissa muodossa mahalaukun happamassa ympäristössä, eikä pääse imeytymään. Ohitusleikkaus voi myös aiheuttaa suolistovilluksen atrofiaa, verenkierron muutoksia, ödeemaa sekä ohutsuolen iskemiaa, mitkä voivat heikentää lääkeaineen imeytymistä.

5 IBUPROFEENI

5.1 Yleistä

Ibuprofeeni on Suomessa eniten käytetty tulehduskipulääke, niin itsehoidossa kuin myös reseptivalmisteena (Klaukka ym. 2007). Ibuprofeeni on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke, jolla on analgeettinen, anti-inflammatorinen ja antipyreettinen vaikutus. Lisäksi ibuprofeeni vaikuttaa verihiutaleisiin estämällä reversiibelisti niiden aggregoitumista. Ibuprofeeni on rakenteeltaan propionihappojohdos ja on tunnetusti tehokas akuutin kivun ja kuumeen hoidossa. Ibuprofeenin vaikutusmekanismi on pitkään ollut tiedossa, ja se perustuu pääasiassa prostaglandiinisynteesin estoon (Moilanen ja Kankaanranta 2007, Zeilhofer 2007).

5.2 Historia

Ibuprofeeni tuli Iso-Britannian markkinoille 1969, USA:han 1974 ja Suomeen 1979 reseptivalmisteena, korvaamaan asetyylisalisyylihappoa kivun hoidossa (Hao ym. 2005, Orion 2005). Itsehoitovalmisteeksi se päätyi Iso-Britanniassa 1983 ja USA:ssa 1984. Suomessa 200 mg:n ibuprofeeni sai myyntiluvan itsehoitovalmisteena 1986 ja 400 mg:n ibuprofeeni vuorostaan 1989 (Orion 2005).

5.3 Vaikutusmekanismi

Ibuprofeeni on epäselektiivinen tulehduskipulääke, josta on olemassa kaksi raseemista muotoa: S(+)-enantiomeeri ja R(-)-enantiomeeri. Prostanoidisynteesin esto perustuu S(+)-enantiomeerin vaikutukseen. Elimistössä noin 60 % ibuprofeenin R(-)-enantiomeerin kiraalimuodosta muuttuu aktiiviseksi S(+)-enantiomeeriksi (Hao ym. 2005, Rodrigues 2005.) R(-)-enantiomeeri muuttuu hydrolaasin avulla R-ibuprofeeni-koentsyymi A:ksi (CoA), joka vuorostaan epimerisaation avulla muuttuu S-ibuprofeeni-CoA:ksi, josta lopulta hydrolaasin avulla tulee S(+)-ibuprofeeni (Hao ym. 2005).

Ibuprofeeni sitoutuu palautuvasti COX-entsyymien katalyyttiseen keskukseen, jolloin arakidonihapon sitoutuminen COX-entsyymiin estyy. Terapeuttisina pitoisuuksina ibuprofeeni estää sekä COX-1- että COX-2-entsyymien katalysoimaa prostanooidisynteesiä,

ja näin ollen prostanoidien muodostuminen arakidonihaposta estyy. (Moilanen ja Kankaanranta 2007.)

COX-1- ja COX-2-entsyymien syklo-oksigenaasiosan katalyyttiset keskuksat ovat rakenteeltaan erilaiset. Tulehduskipulääkkeiden affiniteetti COX-1- ja COX-2-entsyymeihin vaihtelee, mikä on mahdollistanut pääasiassa COX-2-entsyymiä estävien tulehduskipulääkkeiden kehittämisen. (Simmons ym. 2004, Moilanen ja Kankaanranta 2007.) Sekä perinteisten että pääasiassa COX-2-entsyymiä estävien tulehduskipulääkkeiden terapeuttiset analgeettiset vaikutukset tulevat pääasiassa COX-2-entsyymien estymisen kautta. COX-1-entsyymien estymisen kautta vuorostaan tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset, sekä niiden terapeuttinen antitromboottinen vaikutus, tulevat esiin (Capone ym. 2007). Lääkeaineiden selektiivisyys kuvataan COX-2/COX-1-estosuhteella, ja mitä alhaisempi estosuhte lääkeaineella on, sitä COX-2-selektiivisempi se on (Moilanen ym. 2004). Uudemmissa, pääasiassa COX-entsyymiä estävillä tulehduskipulääkkeillä, on alhainen estosuhte, ja näin ollen aiheuttavat vähemmän ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kuin perinteiset tulehduskipulääkkeet. Perinteisistä tulehduskipulääkkeistä ibuprofeenin estosuhte on yksi alhaisimmista ja siksi se on hyvin siedetty. (Botting 2006, Moilanen ym. 2004, Moilanen ja Kankaanranta 2007.)

Ibuprofeenin analgeettinen, eli kipua lievittävä vaikutus perustuu prostanoidisynteesin estoon kipuhermopäätteissä, jolloin kipuviestin kulku estyy (Moilanen ja Vapaatalo 2003). Analgeettinen vaikutus tulee selvimmin esille tulehdukseen ja kudusvaurioon liittyvässä kivussa, kuten tuki- ja liikuntaelinten taudeissa ja vammoissa, hammassärkyssä, sekä leikkauksen jälkeisessä kivussa. Lisäksi ibuprofeeni estää tehokkaasti myös kuukautiskipuihin liittyviä, prostaglandiinien aiheuttamia, supistuksia. (Moilanen ja Kankaanranta 2007.)

Ibuprofeenin analgeettinen vaikutus saadaan tavallisesti vuorokausiannoksella 1200 mg (3 x 400 mg) (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Terapeuttisena plasmapitoisuutena on pidetty 10 mg l⁻¹ (Pharmaca Fennica 2007). Tutkimukset kuitenkin viittaavat siihen, että analgeettisen vaikutuksen saavuttamiseen, tarvittaisiin suurempia pitoisuuksia Kokin ym. (2007) lapsipotilailla tehdyn tutkimuksen mukaan, ibuprofeenin analgeettinen plasmapitoisuus postoperatiivisessa vaiheessa oli keskimäärin 21 mg l⁻¹. Aikuisilla Steenin

ym. (2000) tehdyn tutkimuksen mukaan puolet tutkituista potilaista koki kivunlievitystä plasmapitoisuudella 26 mg l⁻¹.

Ibuprofeenin antipyreettinen, eli kuumetta alentava vaikutus perustuu prostaglandiinituotannon estosta hypotalamuksessa. Estämällä tulehdustauteihin liittyvän sytokiinin käynnistämän PGE₂ tuotannon hypotalamuksessa, kehon lämmönsäätelykeskuksen tavoitelämpötila palautuu normaaliarvoihin. (Moilanen ja Kankaanranta 2007)

Tulehdusreaktio syntyy lukuisten tulehdusta välittävien aineiden yhteisvaikutuksena ja näin ollen anti-inflammatorisen vaikutuksen saavuttamiseen tarvitaan yleensä suurempi vuorokausiannos (2400 mg) kuin analgeettisen vaikutuksen saavuttamiseen (1200 mg) (Moilanen ja Vapaatalo 2003, Moilanen ja Kankaanranta 2007). Ibuprofeeni ja muut tulehduskipulääkkeet tehoavat parhaiten akuutin tulehduksen oireisiin, kuten punoitukseen, turvotukseen, kuumotukseen ja kipuun, esimerkiksi kurkkukivun ja auringonpolttamien yhteydessä. Tulehduskipulääkkeiden teho kroonisen tulehduksen hoidossa on edelleen kyseenalainen, ja pitkäaikaisessa käytössä, esimerkiksi nivelreuman hoidossa, niitä käytetään lähinnä analgeettisen vaikutuksensa vuoksi (Moilanen ja Kankaanranta 2007).

Ibuprofeenilla on analgeettisen, antipyreettisen ja anti-inflammatorisen vaikutuksensa lisäksi myös verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus. Se estää palautuvasti verihiutaleiden aggregaatiota aiheuttavan tromboksaani A₂:n ja verisuonia laajentavan PGI₂:n muodostumista (Moilanen ja Vapaatalo 2003).

5.4 Keskushermostovaikutus

Ibuprofeeni on todettu vaikuttavan kipumekanismiin myös sentraalisesti keskushermostossa (Malmberg ja Yaksh 1992, Zhu ym. 2005). Perifeerinen kudonvaurio johtaa välittäjäaineiden vapautumiseen keskushermostossa, ja NMDA- ja NK-1-reseptorien aktivaatio vuorostaan lisää prostanoidisynteesiä keskushermostossa. COX-entsyymien esto selkäytimen alueella vähentää etenkin PGE₂:n muodostumista ja näin ollen kipuviestin eteneminen keskushermostossa estyy (Svensson ja Yaksh 2002). Välittömässä leikkauksen jälkeisessä vaiheessa, ennen kuin COX-2-entsyymi on aktivoitunut, COX-1-entsyymien estolla lienee merkittävä vaikutus kivun hoidon kannalta (Zhu ym. 2003).

Tutkimukset ovat osoittaneet, että ibuprofeenilla saattaa olla suojaava vaikutus keskushermoston rappeutumissairauksia, kuten Alzheimerin ja Parkinsonin tautia vastaan (Gasparini ym. 2004). Tämä perustunee siihen, että tulehduskipulääkkeet estävät Alzheimerin taudin kuvaan kuuluvien β -amyloidien aggregaatiota, vähentää niiden muodostumista sekä rajoittaa mikroglia- ja astrosyyttisolujen aktivaatiota (Parepally ym. 2006).

5.5 Kliininen käyttö

Ibuprofeenin käyttöaiheita ovat leikkauksen jälkeisen ja vammoihin liittyvän kivun hoito, lihasluustoperäiset kipu- ja tulehdustilat (esim. reuma ja artroosi), syövästä aiheutuvat kivut, migreeni, kuukautiskivut sekä eräät koliikit (Kalso ja Vainio 2004). Sen sijaan neuropaattisen kivun hoidossa ibuprofeenista ei yleensä ole hyötyä. Kivun hoidossa ibuprofeenin käyttö tulisi olla mahdollisimman lyhytaikaista mahdollisimman pienillä annoksilla, jotta haittavaikutusten, ja etenkin ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten, riskiä voidaan pienentää (Schaffer ym. 2006). Tulehdusreaktion ja kipumekanismien estymisen lisäksi, ibuprofeenin indikaatioksi on hyväksytty keskosten avoimen valtimotiehyeen sulkeminen (*patent ductus arteriosus*)(EMEA 2005).

5.5.1 Perioperatiivinen kivunhoito

Ibuprofeenin tehoa perioperatiivisessa kivunhoidossa on osoitettu lukuisissa tutkimuksissa. Plummerin ym. (1996) tutkimuksen mukaan, preoperatiivisesti annosteltu pitkävaikutteinen ibuprofeeni todettiin tehostavan postoperatiivista kivunhoitoa ja postoperatiivisesti annosteltu ibuprofeeni todettiin vähentävän opioidien tarvetta postoperatiivisessa kivunhoidossa. Kokin ym. (1994) tutkimuksen mukaan myös anestesian alussa rektaalisesti annostellun ibuprofeenin todettiin vähentävän opioidien tarvetta ja lapsipotilaiden kipua, verrattuna plaseboon.

5.5.2 Vasta-aiheet

Ibuprofeenin käytölle vasta-aiheisia tiloja ovat aktiivinen ulkustauti, viimeinen raskauskolmannes sekä astma ja allergia, jos potilas saa yliherkkyysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä. Erityistä varovaisuutta tulisi

noudattaa henkilöillä, joilla on suurempi alttius ruoansulatuskanavan haittavaikutuksille, munuaisten vajaatoimintaa, verenpainetautia tai sydämen vajaatoimintaa, sekä iäkkäillä potilailla, joilla munuaisverenkierto on heikentynyt. Ibuprofeenin käyttö saattaa myös heikentää naisen hedelmällisyyttä ja lisätä vuotoriskiä post-operatiivisessa kivun hoidossa. (Pharmaca Fennica 2007)

5.5.3 Siedettävyyys

Vaikka ibuprofeeni on perinteisistä tulehduskipulääkkeistä hyvin siedetty, eri tulehduskipulääkkeiden siedettävyyttä ja tehoa verrattaessa, myös lääkeaineiden annosriippuvuutta on huomioitava. Tutkimukset ovat osoittaneet, että analgeettisen vaikutuksen saavuttamiseen ketoprofeenia tarvitaan 12,5 mg, mikä teholtaan vastaa 400 mg ibuprofeenia. Ketoprofeenia käytetään kuitenkin tavallisesti 25 mg:n annoksina, mikä vastaisi noin 800 milligrammaa ibuprofeenia, jolloin myös haittavaikutusten riski kasvaa. (Sunshine ym. 1998, Kokki H. henkilökohtainen tiedonanto 2007)

5.6 Farmakokinetiikka

5.6.1 Imeytyminen

Ibuprofeeni annostellaan tavallisimmin suun kautta ja sen imeytyminen mahasuolikanavasta, on propionihapporakenteen ansiosta, nopea ja lähes täydellinen (Hao ym. 2005). Ibuprofeenin biologinen hyötyosuus on yli 80 % ja plasman huippupitoisuus saavutetaan tavallisella kalvopäällystetyllä 200 mg:n tabletilla keskimäärin 1,5 tunnin kuluttua lääkkeen otosta (Pharmaca Fennica 2007). Ibuprofeenin pKa-arvo on 5,2 (Mannila ym. 2005), joten mahalaukun happamassa ympäristössä ibuprofeeni on ionisoitumattomassa muodossa ja pystyy imeytymään solukalvon läpi passiivisen diffuusion avulla (Hao ym. 2005). Lääkeaine voi imeytyä ainoastaan liuenneessa muodossa, ja koska ibuprofeenin vesiliukoisuus mahan happamassa pH:ssa on huono, imeytyminen mahalaukusta on vähäistä. Imeytyminen tapahtuu näin ollen pääasiassa ohutsuoilesta. (Huupponen ja Raunio 2007.) pH:n lisäksi myös veden virtaus suolen seinämän läpi vaikuttaa ibuprofeenin imeytymiseen (Lane ym. 2006) ja raseemisella muodolla voi myös olla vaikutusta lääkeaineen imeytymiseen (Hao ym. 2005). On myös

mahdollista, että ibuprofeeni imeytyy aktiivisesti monokarboksyyli-kuljetusproteiinin (MCT) avulla (Tamai 1995).

Ibuprofeenin molekyyliomuoto on myös todettu vaikuttavan imeytymiseen. Suomessa markkinoilla olevat raseemiset ibuprofeenivalmisteet sisältävät yhtä suuria määriä S(+)- ja R(-)-enantiomeeria. Suomen markkinoilta vasta poistunut deksibuprofeeni sisälsi pelkästään aktiivista S(+)-enantiomeeria. (Pharmaca Fennica 2007.) Muita tutkittuja molekyylimuotoja ovat esimerkiksi ibuprofeeni arginaatti, joka on nopeasti liukeneva suolamuoto. Se muodostuu L-arginiini aminohaposta ja raseemisesta ibuprofeenista. (Sádaba ym. 2006.) Sen imeytyminen suun kautta annosteltuna on nopeampaa ja kivunlievitys on todettu olevan tehokkaampaa kuin tavallisella raseemisella ibuprofeenilla ja deksibuprofeenilla (Sádaba ym. 2006). Myös ibuprofeenin natriumdihydraattisuolamuoto on todettu imeytyvän paremmin ja vaikuttavan tehokkaammin kipuun, kuin tavallinen raseeminen ibuprofeeni (Schleier ym. 2007). Lisäksi Klueglichin ym. (2005) tutkimuksen mukaan ibuprofeenin lysinaatti- ja ekstrudaattimuodot imeytyvät huomattavasti tavallista ibuprofeenia paremmin, sekä tyhjään vatsaan että ruokailun yhteydessä annosteltuina.

Lääkeaineen ominaisuuksien lisäksi monet fysiologiset tekijät vaikuttavat lääkeaineen imeytymiseen. Vuorokausirytmii voi vaikuttaa ibuprofeenin imeytymiseen, johtuen muutoksista elimistön fysiologisessa aktiviteetissa (Halsas ym. 1999). Ruoansulatuskanavan pH, verenkierto, munuaistoiminta ja maksaentsyymien toiminta vaihtelee vuorokauden aikana. Halsasin ym. (1999) tutkimuksen mukaan, aamulla annostellun nopeasti hajoavan ibuprofeenikapselin jälkeen, plasman huippupitoisuus saavutetaan nopeammin ja saavutettu pitoisuus on korkeampi, kuin illalla annostellun ibuprofeenikapselin jälkeen. Toisaalta samassa tutkimuksessa illalla annostellun pitkävaikutteisen tabletin jälkeen ibuprofeenin huippupitoisuus oli korkeampi ja se saavutettiin nopeammin, verrattuna aamulla annosteltuun tablettiin. Tämä johtune siitä, että illalla ja yöllä ruoansulatuskanavan pH-arvo on suotuisampi tabletin liukenemiselle.

Samanaikaisesti tai lyhyen ajan sisällä nautittu ruoka vaikuttaa ibuprofeenin imeytymiseen (Halsas ym. 1999). Ruoka vaikuttaa mahalaukun tyhjenemiseen ja ruoansulatuskanavan pH:hon, ja huonontaa yleensä lääkkeen imeytymistä. Ruoan vaikutus lääkkeen imeytymiseen riippuu kuitenkin lääkevalmisteen ominaisuuksista, sekä ruoan sisältämästä

proteiini- ja kalorimääristä. Ruoka voi joskus jopa parantaa lääkkeen imeytymistä. Klueglichin ym. (2005) tutkimuksen mukaan ennen lääkkeen annostelua nautittu aamupala vähensi ibuprofeenin plasmapitoisuutta sekä myöhästytti huippupitoisuuden saavuttamista verrattuna tyhjään vatsaan annosteltuun ibuprofeeniin. Heidän mukaan ruoka ja sen aiheuttama pH:n nousu parantaa ibuprofeenin liukenemistä, mutta huonontunut imeytyminen saattaa johtua siitä, että ohutsuolen alkupäässä, mistä ibuprofeeni pääosin imeytyy, se kulkee ruokamassan sisällä. Toisaalta Kapilin ym. (2004) tekemässä tutkimuksessa ruoka ei merkittävästi vaikuttanut ibuprofeenin imeytymiseen.

5.6.2 Jakautuminen ja plasmaproteiinisitoutuminen

Ibuprofeeni noudattaa yleensä ensimmäisen asteen farmakokinetiikkaa, joka voidaan selittää yksi-tilamallilla (Jacqz-Aigrain ja Anderson 2006). Jakautumistilavuus on aikuisilla $0,1-0,2 \text{ l kg}^{-1}$ (Pharmaca Fennica 2007), mutta lapsilla se voi olla jopa kaksinkertainen (Jacqz-Aigrain ja Anderson 2006). Ibuprofeenin pitoisuus plasmassa nousee keskimäärin 1,6 kertaa, jos ibuprofeeniannos kaksinkertaistetaan 400 mg:sta 800 mg:aan, toisin sanoen sen farmakokinetiikka ei ole lineaarista (Lötsch 1997).

Terapeuttisilla annoksilla ibuprofeeni sitoutuu yli 99 % plasman albumiiniproteiiniin ja suuremmilla annoksilla on todettu epälineaarista sitoutumista. S(+)- ja R(-)-enantiomeereilla on kaksi sitoutumispaikkaa albumiiniproteiinilla; toinen korkealla ja toinen matalalla affiniteetilla. R(-)-enantiomeerilla on 2,6 kertaa suurempi affiniteetti korkean affiniteetin sitoutumispaikkaan, kuin S(+)-enantiomeerilla. Tämä tarkoittaa sitä, että S(+)-enantiomeeria on enemmän vapaana verenkierrrossa ja pääsee näin paremmin kulkeutumaan vaikutuskohtiinsa. (Hao ym. 2005.) Toisaalta tulehdusreaktion seurauksena tulehduspesäkkeen verisuonten läpäisevyys lisääntyy, jolloin myös proteiineihin sitoutunut osuus pääsee kertymään tulehduspesäkkeisiin (Moilanen ja Vapaatalo 2003).

Ibuprofeenin ionisoitumaton muoto on varsin rasvaliukoinen ja pääsee näin ollen kulkeutumaan aivo-veriesterin läpi keskushermostoon (Parepally ym. 2006). Ionisoitumatonta ibuprofeenia on kuitenkin hyvin vähän, koska fysiologisessa pH:ssa suurin osa (99 %) ibuprofeenista on ionisoituneessa muodossa (Barbato ym. 1997). Barbaton ym. (1997) mukaan plasman pH:ssa 7,4 ibuprofeenin logP-arvo on 1,1, mikä mahdollistaa ibuprofeenin kulkemista veri-aivoesterin läpi. On myös mahdollista, että

plasmaproteiineihin sitoutunut osa pääsee kulkeutumaan keskushermostoon kuljetusproteiinien avulla. Tämä aktiivinen kuljetus tapahtunee pääasiassa OAT3:n ja MRP:n avulla (Parepally ym. 2006, Khamdang ym. 2002).

Kokki ym. (2007) ovat tutkimuksessaan osoittaneet ibuprofeenin nopean keskushermostopenetraation. Heidän tutkimuksensa mukaan ibuprofeenin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä oli korkeimmillaan 30–40 minuutin kuluttua iv-annostelusta, minkä jälkeen pitoisuus nopeasti laski. Kahden tunnin kuluttua annostelusta pitoisuus oli laskenut alle 10 minuutin kohdalla määritetyn pitoisuuden. 30 minuutin kuluttua iv-annostelusta selkäydinnesteen pitoisuus ylitti plasman sitoutumattoman ibuprofeenipitoisuuden jopa nelinkertaisesti. Aivo-selkäydinnesteen pitoisuus muodostaa tavallisesti noin 1-2 % vakaan tilan plasmapitoisuudesta (Parepally ym. 2006).

5.6.3 Metabolia

Ibuprofeeni metaboloituu pääasiassa maksan oksidatiivisten CYP-entsyymien ja uridiinifosfaatti (UDP) -glukuronidaation avulla virtsan ja sapon mukana erittyviksi vesiliukoisiksi molekyyleiksi (Hao ym. 2005, Jacqz-Aigrain ja Anderson 2006). Ibuprofeenin maksametabolia on stereoselektiivinen. Sekä S(+)- että R(-)-ibuprofeenin ensimmäisen vaiheen metabolia tapahtuu pääasiassa CYP2C9-entsyymien hydroksylaation avulla, mutta R(-)-enantiomeeri metaboloituu myös CYP2C8-entsyymien avulla (Tornio ym. 2007). Lisäksi pieni osa, noin 10 % ibuprofeenista metaboloituu CYP2C19-entsyymien avulla (McGinnity ym. 2000). S(+)-ibuprofeenin päämetaboliitit ovat karboksi-ibuprofeeni (45 %), 2-hydroksi-ibuprofeeni (28 %) ja ibuprofeeniglukuronidi (14 %) (Rodrigues 2005). Lisäksi muodostuu pieniä määriä 1- ja 3-hydroksi-ibuprofeenia. Noin 60 % R(-)-ibuprofeenista muuttuu S(+)-ibuprofeeniksi ja loput R(-)-ibuprofeenista metaboloituu R(-)-ibuprofeeni karboksimetaboliiteiksi (20 %), 2-hydroksi-R(-)-ibuprofeeniksi (10 %) ja R(-)-ibuprofeeni-asyyliglukuronidiksi (9 %). (Pharmaca Fennica 2007.)

Metaboliaentsyymien polymorfia voi vaikuttaa ibuprofeenin metaboliaan ja eliminaatioon. S(+)-ibuprofeenia metaboloivan CYP2C9-entsyymien geenistä on löydetty 13 muotoa ja polymorfia on varsin yleinen. Tavallisimpia ja eniten tutkittuja polymorfioita ovat CYP2C9*2 ja CYP2C9*3 ja ne esiintyvät tavallisemmin vaaleaihoisessa populaatiossa kuin tummaihoisilla. Kaukaasialaisilla CYP2C9*3 polymorfia esiintyy 3-16 %:lla ja

CYP2C9*2 8-19 %:lla väestöstä. (Hao ym. 2005.) CYP2C9*2 ja CYP2C9*3 homotsygooteilla S(+)-ibuprofeenin metabolia on hidastunut ja näin ollen ibuprofeeniannoksen AUC on suurentunut (Rodrigues 2005). CYP2C8-entsyymien geenistä on löydetty viisi muotoa ja polymorfia hidastaa R(-)-ibuprofeenin metaboliaa, ja saattaa myös vaikuttaa S(+)-ibuprofeenin metaboliaan (Hao ym. 2005). R(-)-ibuprofeenin hidastuneella metaboliolla farmakokineettinen ja farmakodynaaminen merkitys on vähäinen, koska kiraalimuoto on farmakologisesti inaktiivinen. Sen sijaan S(+)-ibuprofeenin hidastuneella metaboliolla on merkittävä vaikutus sekä lääkkeen tehoon että sen aiheuttamiin haittavaikutuksiin. (Rodrigues 2005, Hao ym. 2005.)

5.6.4 Eliminaatio

Ibuprofeenin puoliintumisaika plasmassa on 2–3 tuntia ja aivo-selkäydinnesteessä 4–6 tuntia (Pharmaca Fennica 2007). Ibuprofeenin maksassa muodostuneet inaktiiviset metaboliitit, hydroksi-, karboksi- ja glukuronidi-ibuprofeeni, sekä pieni määrä muuttumatonta ibuprofeenia, erittyvät virtsaan. Tavallisesti 80–90 % ibuprofeenista erittyy munuaisten kautta virtsaan, ja 60–70 % annoksesta erittyy 24 tunnin sisällä annostelusta (Hao ym. 2005). Munuais erityis tapahtuu orgaanisten transportteriproteiinien OAT1 ja OAT3 avulla (Khamdang ym. 2002, Launay-Vacher ym. 2006). Lisäksi pieni osa ibuprofeenista ja sen metaboliiteista erittyvät sappeen ja osallistuvat enterohepaattiseen kiertoon (Hao ym. 2005).

5.7 Haittavaikutukset

Ibuprofeeni on eniten käytetty tulehduskipulääke Suomessa, ja näin ollen eniten haittavaikutuksia aiheuttava lääkeaine. Haittavaikutukset johtuvat tavallisesti ibuprofeenin farmakologisista ominaisuuksista ja vaikutusmekanismista, ja yleistyvät varsinkin pitkäaikaisessa käytössä. Yleisimmät haittavaikutukset kohdistuvat maha-suolikanavan limakalvoon, trombosyyttiaggregaatioon ja munuasiin. (Moilanen ja Kankaanranta 2007.)

Maha-suolikanavaan kohdistuvat haittavaikutukset johtuvat limakalvoja suojaavan COX-1-entsyymien estosta. Ibuprofeeni estää PGE₂:n aiheuttamaa maha suojaavan liman ja bikarbonaatin eritystä. (Moilanen ja Kankaanranta 2007.) Lisäksi se estää prostanoidien verisuonia laajentavaa ja limakalvon verenkiertoa parantavaa vaikutusta (Moilanen ja

Vapaatalo 2003). Ibuprofeenin mahahaitat voivat myös johtua ionisieppauksesta (*ion trapping*). Mahan happamassa ympäristössä lääkeaine on rasvaliukoisessa ionisoitumattomassa muodossa ja pääsee diffundoitumaan solukalvon läpi solun sisään. Solun sisällä neutraalisessa ympäristössä ibuprofeeni on vesiliukoisessa ionisoituneessa muodossa ja diffundoituu huonosti solukalvon läpi, ja näin ollen lääkeaine kertyy soluun ja solunsisäinen pitoisuus nousee. (Moilanen ja Kankaanranta 2007)

Ibuprofeeni aiheuttaa yleisesti närästystä, ylävatsakipua, ripulia ja pahoinvointia (Pharmaca Fennica 2007). Ibuprofeenin käyttäjistä 70–90 %:lle kehittyy pinnallisia limakalvovaurioita mahalaukkuun ja pohjukaissuoleen (Käypä hoito 2003) ja 25 %:lle pitkäaikaiskäyttäjistä kehittyy krooninen maha- ja pohjukaissuolihaava (Helin-Salmivaara 2007). Tulehduskipulääkekuus voi usein olla oireeton ja ilmetä vasta limakalvon verenvuotona. Henkeä uhkaavaan ulkustautiin sairastuvista 40 % ja ulkustautiin kuolevista 50 % on käyttänyt tulehduskipulääkkeitä. Ulkustaudin oireita voidaan estää lisäämällä protonipumpun estäjä (lansopratsoli tai omepratsoli) ibuprofeenin rinnalle. (Helin-Salmivaara 2007.) Ibuprofeeni voi myös pahentaa tai laukaista haavaisen paksusuolentulehduksen ja suolistohaavaumat voivat kliinisesti ilmetä veriulosteina, raudanpuutosanemiana, hypoalbuminemiana, ripulina ja rajuina suolistoverenvuotoina. Suolistovaurioita on mahdollista ehkäistä metronidatsolilla ja sulfasalasiinilla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten riski kasvaa iän mukana sekä muun samanaikaisen lääkityksen, kuten glukokortikoidien, serotoniinin takaisinoton estäjien ja varfariinin, johdosta (Helin-Salmivaara 2007, SFINX).

Ibuprofeenin käyttö on myös todettu lisäävän sydäninfarktin riskiä ja haittavaikutus johtuu verisuonia laajentavien prostanoidien estosta (Helin-Salmivaara 2007). Ibuprofeenin käyttäjillä on tutkimusten mukaan 24 % korkeampi riski saada sydäninfarkti, ja pitkäaikaiskäyttäjillä riski on sitäkin suurempi (Hippisley-Cox ja Coupland 2005). Riskiä suurentavat tupakointi, ylipaino, ruokavalio, elämäntapa ja korkea ikä (Ray ym. 2002). Ibuprofeeni saattaa myös altistaa sydämen vajaatoiminnalle ja voi pahentaa olemassa olevaa vajaatoimintaa (Helin-Salmivaara 2007).

Prostanoidien verisuonia laajentavan vaikutuksen estäminen heikentää myös munuaisten verenkiertoa (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Akuutti munuaisten vajaatoiminta voi kehittyä etenkin potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta, nestevajaus tai munuaissairaus.

Suositusannoksia käytettäessä munuaistoiminnan akuutti iskeminen häiriö on varsin harvinainen ja korjautuu yleensä lääkityksen lopetettua (Moilanen ja Vapaatalo 2003). Ibuprofeeni voi myös aiheuttaa natriumin ja veden retentiota, mikä johtaa turvotuksiin ja saattaa huonontaa diureettien ja verenpainelääkkeiden tehoa. Lisäksi COX-2-entsyymien esto edelleen huonontaa munuaisverenkiertoa ja vähentää reniinin eritystä, mikä voi johtaa hyperkalemiaan. (Moilanen ja Kankaanranta 2007.) Muita munuusiin kohdistuvia haittavaikutuksia ovat mm. interstitiaalinefriitti. Se kehittyy allergisella mekanismilla ja on harvinainen haittavaikutus, joka yleensä korjaantuu lääkityksen lopetettua (Moilanen ja Vapaatalo 2003). Sen sijaan analgeettinefropatia on korjautumaton, mutta erittäin harvinainen ibuprofeenin aiheuttama munuaisvaurio, johon liittyy papillanekroosi ja krooninen interstitiaalinefriitti (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Ibuprofeenin aktiivinen kuljetus OAT:en kautta voi johtaa lääkeaineen kertymiseen munuusiin, mikä vuorostaan voi aiheuttaa papillanekroosia (Khamdang ym. 2002).

Trombosyytteihin kohdistuva haittavaikutus johtuu ibuprofeenin farmakologisista ominaisuuksista. Ibuprofeeni saattaa lisätä verenvuototaipumusta, koska COX-1-entsyymien inhibiointi estää ohimenevästi hyytymistekijä TXA₂:n muodostumista (Moilanen ja Kankaanranta 2007).

Tulehduskipulääkkeet voivat myös aiheuttaa keuhkoputkien supistusta (Moilanen ja Vapaatalo 2003). Ilmiö kutsutaan asetyylisalisyylihappo-herkäksi astmaksi (*aspirin induced asthma*), ja sitä esiintyy 5-10 %:lla astmaatikoista. Keuhkoputkien supistus johtuu kysteinyylileukotrieenien välittämästä reaktiosta. Kun prostanoidituotanto arakidonihaposta estetään tulehduskipulääkkeellä, suhteellisesti suuremmasta osasta arakidonihappoa muodostuu keuhkoputkia supistavia kysteiinileukotrieneja (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Tulehduskipulääkkeet saattavat myös aiheuttaa muita allergisia reaktioita ja iho-oireita, kuten urtikariaa, aurinkoihottumaa, angioedeemaa, eosinofilisia keuhkoreaktioita ja anafylaktisia reaktioita (Helin-Salmivaara 2007, Moilanen ja Kankaanranta 2007).

Ibuprofeenin harvinaisempiin haittavaikutuksiin kuuluvat maksaan kohdistuvat haittavaikutukset (Käypä hoito 2003). Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa maksa-arvojen nousua ja maksavaurio on yleensä kolestaattinen, hepatosellulaarinen tai

sekamuotoinen. Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset johtunevat ibuprofeenin kertymisestä hepatosyytteihin OAT:en kuljettamina (Khamdang ym. 2002).

Ibuprofeeni estää myös kohdun supisteluja voimistavien prostanoidien vaikutusta, ja voi hidastaa synnytyksen käynnistymistä ja pidentää synnytyksen kestoja (Moilanen ja Vapaatalo 2003). Sikiökaudella tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa valtimotiehyeen ennenaikaista sulkeutumista. Tulehduskipulääkkeillä on myös vaikutusta ovulaatioon ja siittiöiden kulkuun kohdussa ja munajohtimissa, ja saattavat pahentaa hedelmättömyysongelmia (Moilanen ja Kankaanranta 2007).

5.8 Yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa johtuvat ibuprofeenin vaikutusmekanismista ja farmakokineettisistä muutoksista mm. proteiineihin sitoutumisessa, lääkeainemetaboliassa, eliminaatiossa ja munuaiserytyksessä (Jacqz-Aigrain ja Anderson 2006).

Yhteisvaikutus voi johtua CYP-entsyymimetaboliasta. Ibuprofeenin lisäksi monet lääkeaineet metaboloituvat CYP2C9- ja CYP2C8-entsyymien kautta, ja voivat näin ollen vaikuttaa ibuprofeenin tehoon. Vastaavasti ibuprofeeni voi myös vaikuttaa muiden lääkeaineiden tehoon. Sienilääkkeet flukonatsoli ja vorikonatsoli inhiboivat CYP2C9-entsyymin S(+)-ibuprofeenimetaboliaa ja plasman ibuprofeeni-pitoisuus nousee (Hynninen ym. 2006, SFINX 2007). CYP2C8-entsyymien kautta metaboloituva gemfibrosiili nostaa plasman R(-)-ibuprofeenipitoisuutta, mutta interaktion kliininen merkitys on pieni (Tornio ym. 2007).

Varfariini metaboloituu ibuprofeenin tapaan CYP2C9-entsyymien kautta ja teoreettinen mahdollisuus on, että yhteiskäyttö saattaa nostaa varfariinin pitoisuutta (SFINX 2007). Tavallinen haitta ibuprofeenin ja varfariinin yhteiskäytössä on kuitenkin suurentunut maha-suolikanavavuodon riski veren heikentyneen hyytymisen johdosta (SFINX 2007, Micromedex 2007). Ibuprofeenin käyttö yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa heikentää asetyylisalisyylihapon sydäntä ja verisuonia suojaavaa vaikutusta, ja tämän seurauksena sydänkohtauksen riski saattaa suurentua (McDonald ja Wey 2003). Myös klopidrogeelin ja

pienimolekyyllisten hepariinien, kuten daltepariinin ja enoksapariinin, yhteiskäyttö saattaa pidentää vuotoaikaa ja lisätä verenvuotokomplikaatioita.

Serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) vähentävät verihiutaleiden aggregaatiota vähentämällä verihiutaleiden serotoniini-pitoisuutta. Yhteiskäytössä ibuprofeenin kanssa ne lisäävät maha-suolikanavavuodon riskiä, koska mahan limakalvoa suojaava COX-1-entsyymien toiminta on estynyt. Myös muut masennuksen hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten venlafaksiini, milnasipraani, tratsodoni, nefatsodoni, reboksetiini, amitriptyliini, nortriptyliini, doksepiidi, mianseriini, trimipramiini ja klomipramiini, voivat yhteiskäytössä ibuprofeenin kanssa merkittävästi lisätä maha-suolikanavavuodon riskiä. Jos yhteiskäyttö on välttämätön, mahasuojalääkkeeksi voidaan käyttää protonipumpun estäjää. (SFINX 2007.)

Angiotensiinikonvertaasientsyymien (ACE) -estäjien ja ibuprofeenin yhteiskäyttö voi johtaa heikentyneeseen munuaisfunktioon. Lisäksi ibuprofeeni voi heikentää ACE-estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Yhteisvaikutus johtuu ACE-estäjien ja ibuprofeenin vastakkaisesta vaikutuksesta munuaisten natriumin ja veden filtraatioon ja verisuonia laajentavien prostanoidien määrän vähentymisestä munuaisissa. Myös β -salpaajien verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä yhteiskäytössä ibuprofeenin kanssa. Ibuprofeeni voi myös heikentää tiatsidi- ja loopdiureettien, sekä kaliumia säästävien diureettien verenpainetta alentavaa ja nestettä poistavaa vaikutusta. Myös angiotensiini-II (AT₁) -reseptorisalpaajien verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä yhteiskäytössä ibuprofeenin kanssa, johtuen natriumin vähentyneestä erityksestä. (SFINX 2007.)

Ibuprofeenin ja litiumin yhteiskäyttö voi johtaa hengenvaaralliseen litiummyrkytykseen, koska litiumin munuaiseritys vähenee prostanoidisynteesiin aiheuttaman munuaisvasokonstriktion seurauksena (SFINX 2007). Myös fenytoiinin pitoisuus voi nousta yhteiskäytön johdosta ja lisätä fenytoiinimyrkytyksen riskiä (Micromedex 2007). Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttö ibuprofeenin kanssa saattaa lisätä munuaistoksisuutta ja siklosporiini voi nostaa ibuprofeenin plasmapitoisuutta (SFINX 2007, Micromedex 2007). Fluorokinoloniantibiootti norfloksasiini ja levofloksasiini saattavat yhteiskäytössä ibuprofeenin kanssa aiheuttaa keskushermostostimulaatiota ja -kohtauksia (Micromedex 2007).

Ibuprofeeni voi nostaa sulfonyyliureoiden plasmapitoisuuksia ja tämän seurauksena lisätä hypoglykemian riskiä. Metotreksaatin yhteiskäyttö ibuprofeenin kanssa voi johtaa metotreksaatin akkumulaatioon ja lisätä metotreksaatti-intoksikaation riskiä. (Micromedex 2007.) Metotreksaatin heikentynyt munuais erityis johtuu erityyseen osallistuvien transportteriproteiinien, kuten OAT1:n, MRP2:n ja MRP4:n, estosta (Masuda ym. 1997, El-Sheik ym. 2007). Heikentynyt munuais erityis voi johtaa pansytopeniaan (SFINX 2007).

Kolestyramiinin nauttiminen ibuprofeenin kanssa heikentää ibuprofeenin imeytymistä. Vastaavasti magnesiumin samanaikainen nauttiminen parantaa ibuprofeenin imeytymistä ja saattaa nopeuttaa sen vaikutusta (SFINX 2007).

6 KLIININEN LÄÄKETUTKIMUS: SUUSSA LIUKENEVAN IBUPROFEENI-TABLETIN FARMAKOKINETIIKKA POTILAILLA, JOIDEN SELKÄLEIKKAUS TEHDÄÄN VAKIOIDUSSA YLEISANESTESIASSA

6.1 Johdanto

Ibuprofeeni on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke, jonka on kliinisesti osoitettu olevan tehokas kivun, tulehduksen ja kuumeen hoidossa. Kirurgia aiheuttaa potilaille sekä kipua että tulehdusreaktion, ja näin ollen leikkauspotilaiden kivun hoito tulehduskipulääkkeillä on perusteltua. Tulehduskipulääkkeiden käytön leikkauskivun hoidossa on myös todettu vähentävän opioidien tarvetta (Salonen ym. 2001). Postoperatiivisen kivun hoito on tärkeää, koska kärsimyksen vähenemisen lisäksi kipulääkitys edistää potilaiden toipumista ja ehkäisee pitkittyneiden kipuongelmien esiintymistä (Kalso 2004₃).

Ibuprofeeni on yleisesti käytetty taustakipulääke selkäleikkauspotilaiden postoperatiivisen kivun hoidossa. Tähän asti postoperatiivinen ibuprofeeni-lääkitys on tavallisesti annosteltu suppoina peräsuoleen tai tabletteina suun kautta, koska laskimoon annosteltavaa ibuprofeenivalmistetta ei ole Suomessa markkinoilla. Eri annostelumuuodoilla on erilainen imeytymisnopeus ja hyötyosuus. Peräsuolen verenkierto ja suppojen koostumus ja hajoamisnopeus vaikuttavat lääkeaineen imeytymiseen peräsuolesta (Kyllönen ym. 2005) ja imeytyminen voi olla epäluotettavaa ja annostelumuoto epämiellyttävä (Kivistö ja Neuvonen 2004). Nieltäviä tabletteja käytetään vähän postoperatiivisessa kivun hoidossa, koska välittömässä anestesian jälkeisessä vaiheessa tabletin nieleminen on hankalaa ja se voi juuttua ruokatorveen.

Leikkauksen jälkeen nesteen ja liuenneen tabletin nieleminen onnistuu paremmin kuin kiinteän tabletin tai kapselin nieleminen, ja näin ollen suussa hajoava ibuprofeeni-tabletti voisi olla käyttökelpoinen postoperatiivisessa kivunhoidossa. Annostelumuoto olisi helpompi ja miellyttävämpi käyttää kuin suppojen käyttö tai laskimoannostelu. Potilaiden hoitomyöntyvyyttä voitaisiin parantaa ja hoitohenkilökunnan työmäärää voitaisiin vähentää korvaamalla osa suppoina annettavasta ibuprofeenista ja laskimoon annettavasta ketoprofeenista suussa liukenevalla ibuprofeeni-tabletilla.

Suussa hajoavaa ibuprofeeni-valmistetta ei ole Suomessa markkinoilla, mutta tutkimuksessa käytettyä Nurofen Meltlets[®]-tablettia (Crookes Healthcare Limited, UK) on saatavana itsehoitovalmisteena esimerkiksi Englannissa. Suussa liukenevan ibuprofeeni-valmisteen farmakokinetiikkaa välittömässä leikkauksen ja yleisanestesian jälkeisessä tilassa on tutkittu varsin vähän. Imeytyminen postoperatiivisessa vaiheessa on tärkeä selvittää, koska muut anestesian ja kirurgian yhteydessä annostellut lääkkeet ja itse toimenpide voivat vaikuttaa ibuprofeenin farmakokinetiikkaan.

6.2 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää ibuprofeenin imeytymistä suussa liukenevasta ibuprofeeni-tabletista välittömässä anestesian jälkeisessä vaiheessa. Tutkimukseen osallistuneet potilaat toimivat omina kontrolleinaan. Leikkausta edeltävänä päivänä potilaille annosteltiin suuhun kaksi 200 mg Nurofen Meltlets[®]-tablettia. Leikkauksen jälkeen sama annostelu toistettiin kun potilas oli toipunut anestesiasta sen verran, että hän pystyi nielemään vettä.

Tutkimuksessa verrattiin leikkauksen jälkeen annostellun ibuprofeenin farmakokinetiikkaa leikkausta edeltävän päivän farmakokinetiikkaan. Anestesian jälkeen annetun suussa liukenevan ibuprofeeni-tabletin aikaansaamaa, pitoisuus/aika-käyrän alle jäävää pinta-alaa (*area under curve*, AUC) verrattiin leikkausta edeltävänä päivänä annostellun ibuprofeenin pinta-alaan. Tutkimuksessa arvioitiin myös korkein saavutettu plasmapitoisuus (C_{max}), niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat plasmapitoisuuden 10 mg l⁻¹, aika, jossa C_{max} saavutettiin (T_{max}), sekä tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset. Lisäksi leikkauksen jälkeen tarkasteltiin potilaiden ilmoittamia kipuarvoja levossa ja liikkeessä 11-arvoisella numeraalisella asteikolla (0 = ei kipua, 10 = kovin kuviteltava kipu).

Tutkimuksen otoskoko ei laskettu, mutta 15 potilaan farmakokinetiikan mittaaminen arvioitiin antavan riittävän kuvan suussa liukenevan ibuprofeenin farmakokinetiikasta välittömässä leikkauksen jälkeisessä vaiheessa. Kansainvälisissä tutkimusohjeissa yleisesti hyväksyttävä pienin otoskoko farmakokineettisissä tutkimuksissa on 12 potilasta.

6.3 Eettiset näkökohdat ja luvat

Kliiniselle lääketutkimukselle pyydettiin lupa Kuopion Yliopistollisen Sairaalan (KYS) anesthesiologian ja tehohoidon klinikan ylilääkäriltä, kirurgian klinikan ylilääkäriltä ja Pohjois-Savon Sairaanhoidopiirin eettiseltä toimikunnalta (§ 108/17.4.2007) (liite 1). Lääkelaitokselle tehtiin ilmoitus tutkimuksesta (nro. 271/2006/30.4.2007) (liite 2) ja tutkimus rekisteröitiin eurooppalaiseen tietokantaan (EudraCT nro. 2006–006302-29). Laki (488/99) ja asetus (986/99) lääketieteellisestä tutkimuksesta, lääkelaki (395/1987), laki potilaan asemasta ja oikeuksista (785/92), henkilötietolaki (523/99) sekä geenitekniikkalaki (377/95) ja -asetus (821/95) huomioitiin tutkimuksessa lääkelaitoksen määräysten mukaisesti. (Lääkelaitos, Määräys 2/2004.) Lisäksi tutkimuksessa huomioitiin Maailman Lääkäriliiton laatima ”Helsingin Julistus” ihmiseen kohdistuvan lääketieteellisen tutkimustyön eettisistä periaatteista (Saarni 2005). Tutkimus suoritettiin hyvää kliinistä tutkimustapaa noudattaen (GCP) (EMEA 2002).

6.4 Tutkimusaineisto ja menetelmä

6.4.1 Potilaat

Tutkimukseen otettiin 15 aikuispotilasta, jotka tulivat KYS:iin selkäleikkaukseen. Potilaiden leikkaus toteutettiin vakioidussa yleisanestesiassa, ja tulehduskipulääke oli suunniteltu käytettäväksi leikkauksen jälkeisen kivun taustakipulääkkeenä.

Tutkimukseen otetuilla selkäleikkauspotilailla ei ollut vakavia perussairauksia ja heidän suorituskykynsä oli *American Society of Anesthesiologist physical status (ASA)* -luokituksen mukaan 1–3. Tutkimukseen valituilla potilailla ei ollut vasta-aiheita ibuprofeenin käytölle, eikä heillä ollut tiedossa tilaa, joka vaikuttaisi lääkkeen imeytymiseen suun limakalvoilta. Potilaille annettiin tietoa tutkimuksesta sekä suullisesti että kirjallisesti, minkä jälkeen heiltä pyydettiin kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumiselle (liite 3 ja 4). Potilaiden poissulkukriteereitä olivat edellä mainittujen lisäksi munuaisten tai maksan vajaatoiminta, vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, todettu vaikea iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus tai aivoverisuonisairaus, aktiivinen ulkustauti, tulehduskellinen suolistosairaus, yliherkkyys ibuprofeenille tai tutkimusvalmisteiden lisäaineille, astma ja allergia, jos potilas saa

yliherkkyysoireita asetyylisalisyylihaposta tai muista tulehduskipulääkkeistä, painoindeksi (BMI) yli 30 kg m⁻², muu vasta-aihe ibuprofeenin käytölle tai jos potilas ei antanut vapaaehtoista kirjallista suostumusta tutkimukseen.

Tutkimukseen pyydettiin 16 potilasta, joista 11 potilasta KYS:n ortopedian osastolta ja 4 potilasta neurokirurgian osastolta osallistuivat. Ortopedian osastolta yksi tutkimukseen soveltunut potilas kieltäytyi tutkimuksesta, koska hän ei halunnut ottaa tarpeetonta tulehduskipulääkettä leikkausta edeltävänä päivänä.

Tutkimukseen osallistuneista potilaista 10 oli naisia, joista 7 oli ortopedian osastolta ja 5 oli miehiä, joista 4 oli ortopedian osastolta. Potilaiden tiedot on esitetty taulukossa 1. Kahdeksalla potilaalla oli muita sairauksia, kuten verenpainetauti (n = 6), astma, sepelvaltimotauti, hyperkolesterolemia, hypotyreoosi sekä nivel- ja lihaskudosreuma (n = 1). Verenpainetaudin lisäksi yhdellä potilaalla oli sydämen vajaatoimintaa ja yhdellä potilaalla sydämen vajaatoiminta ja eturauhasen liikakasvu.

Taulukko 1. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden perustiedot

Sukupuoli	10 naista 5 miestä
Ikä	29–75 v (ka.55 v)
Pituus	156–180 cm (ka. 167 cm)
Paino	50–83 kg (ka. 67 kg)
ASA-luokka	1 6 potilasta 2 6 potilasta 3 3 potilasta

Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli käytössä muita lääkkeitä, kuten obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeitä (R03) (n = 2), reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä (C09) (n = 3), sydänlääkkeitä (C01) (n = 3), β-salpaajia (C07) (n = 4), diureetteja (C03) (n = 3), antitromboottisia lääkkeitä (B01), hyperkolesterolemia lääkkeitä (C10) (n = 4), allergialääkkeitä (R06) (n = 4), nivelrikon hoitoon käytettäviä lääkkeitä (M01) (n = 2), masennuslääkkeitä (N06) (n = 3) ja hormonilääkkeitä (G03) (n = 3). Lisäksi yksittäisillä potilailla oli käytössä kilpirauhasen toimintahäiriöihin käytettävä lääke (H03), kalsiumkanavan salpaaja (C08), kihtilääke (M04), sedatiivi (N05), kortikosteroidi (H02), reumatautien hoitoon käytettäviä lääkkeitä (L01, P01), lääke oraaliseen elektrolyyttihäiriöön (A12), hivenaine (A12),

anemialääke/vitamiini (B03), ADHD-oireyhtymän lääke (N06), urologisten sairauksien lääke (G04) sekä virislääke (J05). 13 potilaalla oli käytössä kipulääke (M01, N02): ibuprofeeni (n = 4), parasetamoli-kodeiini yhdistelmävalmiste (n = 5), parasetamoli, meloksikaami, diklofenaakki (n = 2), ja selekoksibi, asetyylilisäylylihapo, ibuprofeeni-kodeiini yhdistelmävalmiste ja tramadoli (n = 1). Näistä potilaista kuusi käyttivät tulehduskipulääkkeitä yhdessä parasetamolin tai parasetamoli-kodeiini yhdistelmävalmisteen kanssa. Lisäksi yhdellä potilaalla oli käytössä neuropaattiseen kipuun käytettävää pregabaliinia (N03).

6.4.2 Tutkimuslääke

Nurofen Meltlets[®] on nopeasti suussa liukeneva tabletti. Tabletti annostellaan kielelle ja tabletin sokerimatriisi hajoaa keskimäärin 48 sekunnissa ja vapauttaa ibuprofeeni-rakeet, jotka peittävät ibuprofeenin makua kunnes se pääsee mahalaukuun. Ibuprofeeni-rakeet hajoavat 50 sekunnin sisällä tabletin liukenemisestä. Ibuprofeenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 2,5 tunnin kuluttua annostelusta ja sen puoliintumisaika on keskimäärin 2 tuntia. (SPC Nurofen Meltlets.)

6.4.3 Anestesia ja muu lääkitys

Tutkimuspotilaiden selkäleikkaus tehtiin vakioidussa yleisanestesiassa. Esilääkkeenä käytettiin diatsepaamia 10 mg suun kautta 60 minuuttia ennen leikkausta. Anestesian induktioon käytettiin propofolia, lihasrelaksaatioon sisatrakuuria ja anestesian ylläpitoon sevofluraani happi-ilma seosta. Leikkauksen aikana opioidina käytettiin remifentaniiliä 50 µg/ml tasaisena infuusiona 5-10 ml/tunti ja infuusiota jatkettiin heräämössä 2 ml/tunti. Lämpilyöntikipuun käytettiin oksikodonia 2-3 mg laskimoon. Lisäksi 14 potilaalle annettiin 1 g parasetamolia laskimoon. Suunnitellusta anestesiakaavasta poikettiin viidessä tapauksessa. Potilaille 9 ja 10 annettiin suunnitellun anestesiakaavan lisäksi tiopentaalia. Potilaille 8 ja 13 käytettiin esilääkkeenä midatsolaamia, lihasrelaksanttina sisatrakuuria, anesteettina tiopentaalia ja opioidina remifentaniiliä, ja potilaalle 12 käytettiin edellä mainitun anesteetin ja opioidin sijaan propofolia ja fentanyyliä.

6.4.4 Lääkkeen annostelu ja näytteiden otto

Leikkausta edeltävänä päivänä potilaalle laitettiin laskimokanyyli kyynärtaipeeseen näytteiden ottoa varten. Laskimokanyylista otettiin 0-näyte, minkä jälkeen potilaalle annosteltiin suuhun kaksi 200 mg (ibuprofeeniannos 400 mg) suussa liukenevaa Nurofen meltlets[®] -tablettia. Lääkkeen annon jälkeen laskimokanyylista otettiin verinäytteitä 5, 15, 30 ja 45 minuutin, sekä 1, 1½, 2, 2½, 3, 4 ja 6 tunnin kuluttua.

Toimenpidepäivänä heräämössä potilaalta otettiin 0-näyte laskimokanyylista. Potilaalle annosteltiin sama ibuprofeeniannos, eli kaksi 200 mg:n suussa liukenevaa tablettia, kun hän oli herännyt anestesiasta, hänen nielun suojarefleksinsä arvioitiin palautuneen luotettavasti ja hän pystyi nielemään 20 ml vettä. Lääkkeen annon jälkeen potilaalta otettiin verinäytteitä edellisen päivän tapaan suunnitellun aikataulun mukaisesti. Sekä leikkausta edeltävänä päivänä että toimenpidepäivänä potilaalta otettiin 12 näytettä (á 3,5 ml).

6.4.5 Näytteiden käsittely

Verinäytteet otettiin vakuumputkiin. Näytteet sentrifugoitiin välittömästi näytteenoton jälkeen 10 min huoneenlämmössä kierrosnopeudella 3200 rpm, minkä jälkeen plasmaosa otettiin talteen ja jaettiin kahteen Eppendorf-putkeen. Näytteet pakastettiin -70 °C:een ja näytteet säilytettiin pakastettuina analysointiin saakka.

6.4.6 Näytteiden analysointi

Näytteet analysoitiin Kuopion Yliopiston farmaseuttisen kemian laitoksella. Tutkimuksessa käytettiin Marko Lehtosen kehittämää menetelmää ibuprofeenin kvantitatiiviseen määrittelyyn plasmanäytteistä. Määrittelyssä käytettiin nestekromatografiamenetelmää (HPLC-UV) (Lehtonen 2007).

Määrittelyssä yhteydessä plasmanäytteeseen (200 µl) lisättiin 20 µl 2 M suolahappoa (HCl), 50 µl sisäisen standardin käyttöliuosta, joka sisälsi diklofenaakkia ja naprokseenia, sekä 50 µl metanolia. Näytteen proteiinit saostettiin lisäämällä 400 µl kylmää asetonitriiliä, minkä jälkeen näytteet sentrifugoitiin. Proteiinisaostuksen jälkeen plasmasta eristettiin

ibuprofeeni, ja analysoinnissa käytetyt sisäiset standardit, näytetaustasta käänteisfaasineste-kromatografisesti (RP-HPLC). Ibuprofeenin ja sisäisen standardin tunnistus ja pitoisuuden määrittäminen perustuu kromatografisiin retentioaikoihin ja UV-spektriin, ja piikkien vaste määritetään niiden pinta-alasta. (Lehtonen 2007.)

Näytteet määritettiin HPLC-UV laitteella (Agilent Technologies 1100 HPLC System) aallonpituudella UV 229 nm. Laitteen analyttisen kolonnin (Zorbax Eclipse XDB-C18) lämpötila oli 50°C, injektio-tilavuus 10 µl, virtausnopeus 1,3 ml min⁻¹ ja ajoaika 9 minuuttia. Laitteistoa ohjattiin ja pitoisuuksien määrittäminen tapahtui Agilent ChemStation -ohjelmistolla. (Lehtonen 2007.)

Menetelmän luotettavuus todistettiin tekemällä määrittäykset selektiivisyydestä, lineaarisuudesta, toistettavuudesta, oikeellisuudesta ja saannosta. (Lehtonen 2007.)

6.5 Farmakokineettinen analyysi

Näytteiden farmakokineettiset parametrit, AUC, C_{max} ja T_{max}, määritettiin käyttäen *Pharsight Win-Nonlin*[®] 5.0.1 -ohjelman tilavapaata analyysia (*noncompartmental analysis*, NCA). Tilavapaa, eli tilanteesta riippumattoman, analyysi mahdollistaa tärkeimpien farmakokineettisten parametrien määrittämistä ekstravaskulaarisen lääkeannon jälkeen. Lisäksi tulosten käsittelyssä käytettiin apuna *Microsoft*[®] *Office Excel 2003*-ohjelmaa.

Potilastietojen tallentamiseen ja tulosten käsittelyyn käytettiin *Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 14.0 for Windows)* -ohjelmaa. Tilastolliset laskut tehtiin parittaisella t-testillä, käyttäen *SigmaStat for Windows Version 3.5* -ohjelmaa, jonka normaalisuudesta perustuu Kolmogorov-Smirnov testiin. Tilastolliset laskut tehtiin myös SPSS-ohjelman parittaisella t-testillä ja Wilcoxonin testillä. P-arvon ollessa pienempi kuin 0,05, tuloksia pidettiin tilastollisesti merkitsevinä.

6.6 Tulokset

Kaikkien tutkimuspotilaiden osalta tutkimus suoritettiin loppuun asti. Kaikilta potilailta saatiin otettua kaikki 12 näytettä sekä pre- että postoperatiivisena päivänä, paitsi potilaalta 2, jolta postoperatiivinen näyte 5 minuutin kohdalta puuttuu. Näytteet saatiin otettua

ajallaan tutkimussuunnitelman aikataulun mukaisesti, muutaman minuutin poikkeuksia lukuun ottamatta. Farmakokineettiset parametrit on laskettu toteutuneen ajan perusteella.

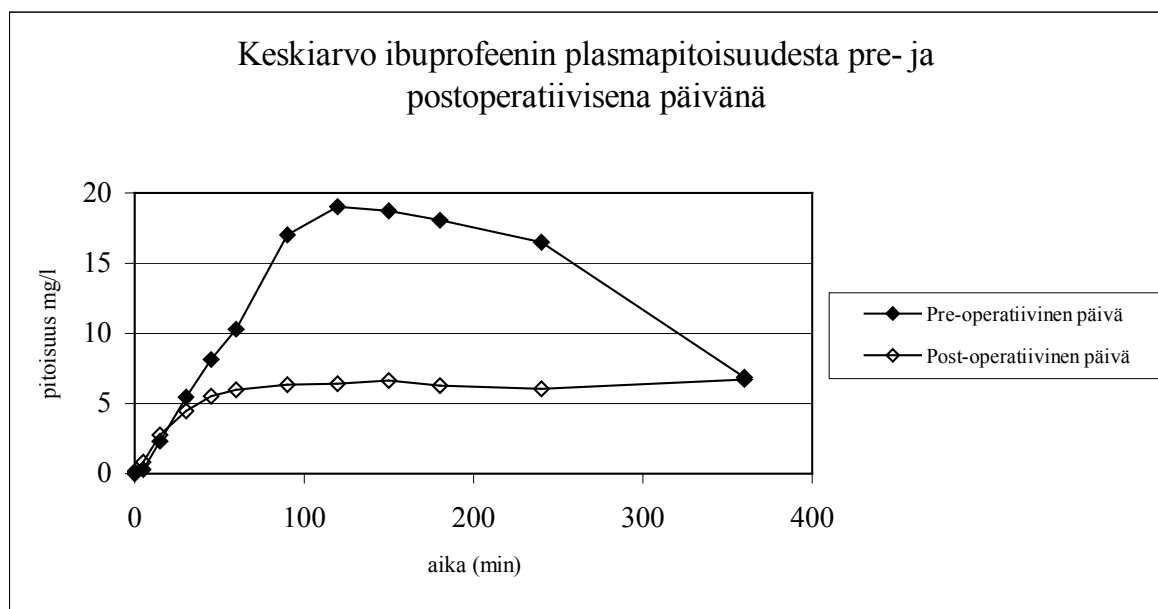
Taulukko 2. Yksilölliset farmakokineettiset parametrit pre- ja postoperatiivisilta päiviltä. (* tilastollisesti merkitsevä ero tutkimuspäivien välillä [P < 0,001])

Potilas nro.	AUC ₍₀₋₃₆₀₎ (mg min /l) *		Cmax (mg/l) *		Tmax (min)	
	Preoperatiivinen päivä	Postoperatiivinen päivä	Preoperatiivinen päivä	Postoperatiivinen päivä	Preoperatiivinen päivä	Postoperatiivinen päivä
1	5327	2644	32,6	9,6	180	363
2	4487	1531	31,9	10,9	152	367
3	5880	1059	43,1	4,2	240	60
4	5064	1928	29,6	7,4	120	90
5	3532	1901	19,0	10,1	120	360
6	4352	2053	24,5	7,5	90	90
7	5531	2021	24,3	6,7	120	151
8	3846	2898	17,8	9,5	194	130
9	5580	2900	27,6	11,2	180	180
10	5135	2579	32,5	10,5	90	240
11	3116	2128	21,5	8,2	240	46
12	6978	2556	34,8	10,4	90	150
13	3278	1072	12,4	4,9	246	45
14	4116	2319	26,9	9,0	90	120
15	5869	2533	22,8	9,2	180	150
ka.	4806	2141	26,7	8,6	155	169

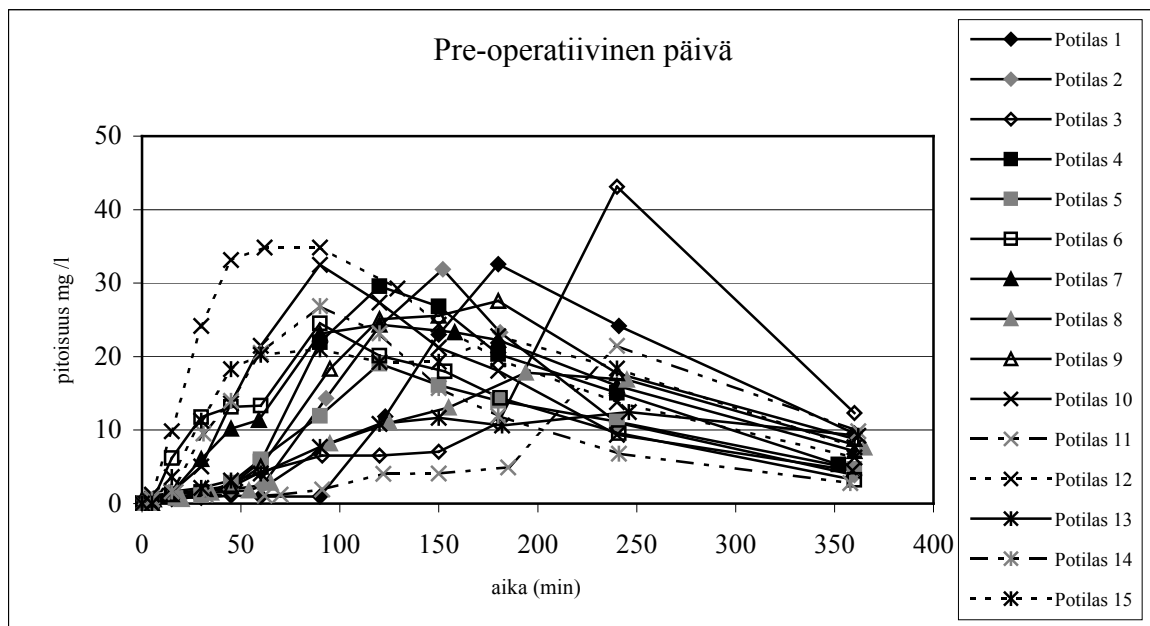
Suussa liukenevan ibuprofeeni-tabletin hyötyosuudessa, pre- ja postoperatiivisen annostelun jälkeen, oli huomattava ero (taulukko 2). Keskiarvot pre- ja postoperatiivisen päivän plasmapitoisuuksista on esitetty kuvassa 1. Preoperatiivisena päivänä pitoisuus/aika-käyrän alle jäävä pinta-ala aikavälillä 0–360 minuuttia (AUC₀₋₃₆₀) vaihteli 3116 ja 5880 mg min l⁻¹ välillä (ka. 4806 mg min l⁻¹). Postoperatiivisena päivänä AUC₀₋₃₆₀ oli huomattavasti pienempi, eli 1059–2900 mg min l⁻¹ (ka. 2141 mg min l⁻¹). AUC:n ero tutkimuspäivien välillä on tilastollisesti merkitsevä (P < 0,001). Pitoisuus/aika-käyrän alle jäävää kokonaispinta-alaa (AUC_{0-∞}) ei voida määrittää, koska ensimmäisten kuuden tunnin aikana eliminaatiovaihetta ei ollut kaikilla potilailla määritettävissä. Potilaiden AUC₀₋₃₆₀:t on esitetty kuvissa 2 ja 3. Kuvassa 4 on kuvattu AUC:n ero pre- ja postoperatiivisen päivän välillä.

Korkeimmassa saavutetussa plasmapitoisuudessa oli myös huomattava ero tutkimuspäivien välillä (taulukko 2, kuva 1). Preoperatiivisena päivänä C_{max} oli 12,4–43,1 mg L⁻¹ (ka. 26,7 mg l⁻¹), kun se postoperatiivisena päivänä oli 4,2–11,2 mg l⁻¹ (ka. 8,6 mg l⁻¹). Myös C_{max}:in suhteen tutkimuspäivien välillä ero on tilastollisesti merkitsevä (P < 0,001). Potilaalla 9 oli preoperatiivisessa nollanäytteessä ibuprofeenia 0,5 mg l⁻¹ ja potilailla 8, 9 ja 11 oli pieni pitoisuus ibuprofeenia postoperatiivisessa nollanäytteessä (< 6 % saavutetusta C_{max}:ista), millä ei ole merkitystä saavutettuun C_{max}:iin. Sen sijaan, potilaalla 13 ibuprofeenipitoisuus postoperatiivisessa nollanäytteessä oli 1,1 mg l⁻¹, millä saattaa olla merkitystä saavutettuun C_{max}:iin, koska se muodostaa 22 % postoperatiivisesti saavutetusta C_{max}:ista. Potilaiden plasmapitoisuudet pre- ja postoperatiivisista päivistä on esitetty kuvissa 2, 3 ja 5.

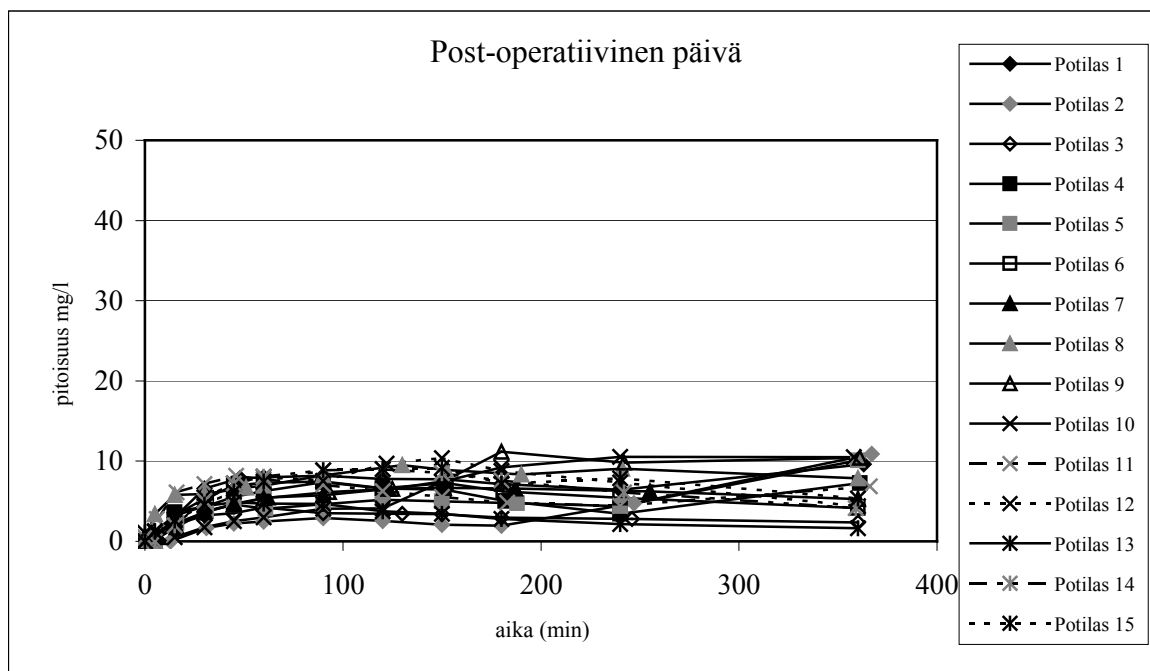
Preoperatiivisena päivänä T_{max} saavutettiin 90–246 (ka. 155) minuutin kuluttua lääkkeen annostelusta ja postoperatiivisena päivänä se saavutettiin 45–367 (169) minuutin kuluttua lääkkeen annostelusta. T_{max}:in ero tutkimuspäivien välillä ei ole merkitsevä, mikä on myös nähtävissä pitoisuus/aika-käyrä kuvioista (kuva 1 ja 6).



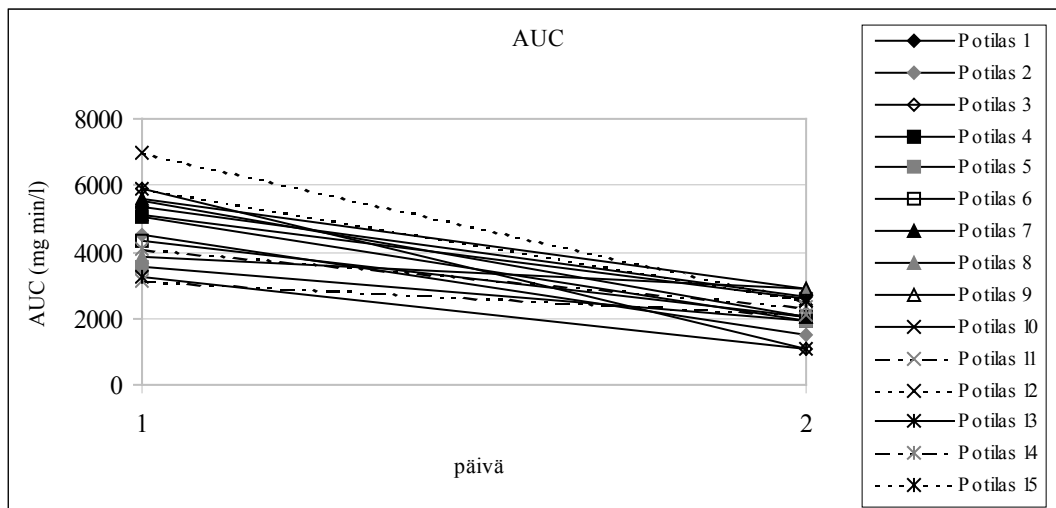
Kuva 1. Keskiarvot tutkimuspotilaiden pitoisuus/aika-käyristä pre- ja postoperatiiviselta päivältä.



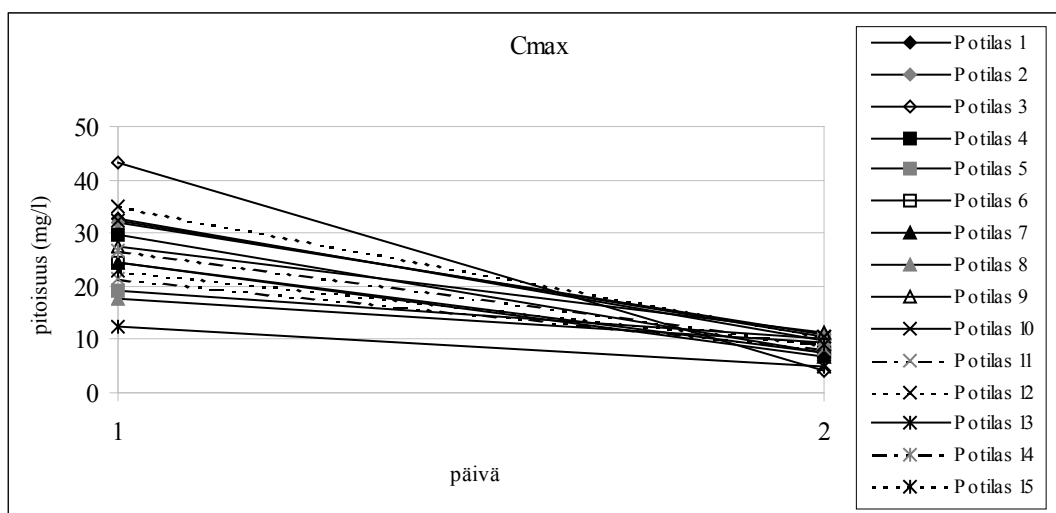
Kuva 2. Tutkimuspotilaiden pitoisuus/aika-käyrät preoperatiiviselta päivältä.



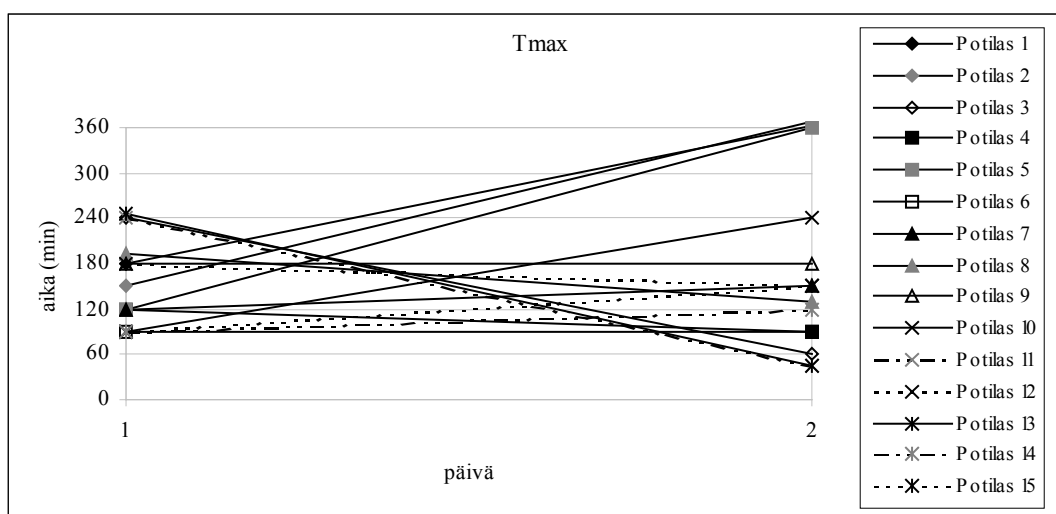
Kuva 3. Tutkimuspotilaiden pitoisuus/aika-käyrät postoperatiiviselta päivältä.



Kuva 4. Potilaiden AUC pre- (päivä 1) ja postoperatiivisena päivänä (päivä 2).



Kuva 5. Potilaiden Cmax pre- (päivä 1) ja postoperatiivisena päivänä (päivä 2).



Kuva 6. Potilaiden Tmax pre- (päivä 1) ja postoperatiivisena päivänä (päivä 2).

Preoperatiivisena päivänä kaikki tutkimuspotilaat saavuttivat analgeettiseksi luokitellun plasmapitoisuuden 10 mg l^{-1} 30–240 (ka. 92) minuutin kuluessa lääkkeen annostelusta ja plasmapitoisuus pysyi tämän yläpuolella keskimäärin 145 minuuttia. Sen sijaan postoperatiivisena päivänä vain viisi potilasta saavuttivat tämän plasmapitoisuuden ja pitoisuus saavutettiin 150–367 (ka. 259) minuutin kuluttua lääkkeen annostelusta. Ibuprofeenilla ei ollut suurta vaikutusta potilaiden leikkauksen jälkeen ilmoittamiin kipuarvoihin, koska analgeettinen plasmapitoisuus ylittyi viidellä potilaalla vain hieman ja pysyi rajan yläpuolella vain lyhyen ajan.

Koska plasmanäytteitä otettiin vain kuuden tunnin ajan lääkkeen annostelusta, täydellistä AUC:tä tai eliminaatiota ei pystytty määrittämään. Preoperatiivisen annostelun jälkeen seitsemällä potilaalla oli nähtävissä eliminaatiovaihetta, ja näiden potilaiden osalta voidaan todeta, että eliminaation puoliintumisaika oli 83–117 (ka. 96) minuuttia.

Lääkkeiden annostelu onnistui kaikilla potilailla hyvin. Tabletit liukenivat hyvin suuhun ja olivat potilaiden mielestä miellyttävän makuisia. Post-operatiivinen annostelu potilaalle 8 venyi pahoinvoinnin takia, kun potilas otti tabletit kahdessa erässä 9 min välein.

Kuudella potilaalla ilmeni pahoinvointia leikkauksen jälkeen, joista kahdella potilaalla jo heräämööön tullessa. Pahoinvointi johtuu todennäköisemmin leikkauksesta ja opioidilääkityksestä, kuin tutkimuslääkkeestä.

6.7 Pohdinta

Lääkeaineiden imeytyminen maha-suolikanavasta tapahtuu pääasiassa ohutsuoletta, koska ohutsuolen villusten suuri pinta-ala ja imeytymiseen erikoistuneet enterosyytit edesauttavat, myös suhteellisen pienen ionisoitumattoman muodon, imeytymistä. Heikot hapot, kuten ibuprofeeni, ovat mahalaukun happamassa ympäristössä lähes täysin ionisoitumattomassa muodossa, ja ionisoitumisteorian mukaan ne imeytyvät myös mahalaukusta. Rajoittavana tekijänä niiden imeytymiselle mahalaukusta on kuitenkin se, että vain liuenneessa muodossa oleva lääkeaine pystyy imeytymään. Mahalaukun happamassa ympäristössä heikot hapot ovat huonoliukoisia, ja näin ollen niiden imeytyminen mahalaukusta on vähäistä, vaikka liuenneessa muodossa oleva lääkeaine olisikin täysin ionisoitumattomassa muodossa. (Huupponen ja Raunio 2007.)

Tutkimustulostemme perusteella ibuprofeenin imeytyminen normaalitilanteessa, preoperatiivisena päivänä, näyttäisi tapahtuvan pääasiassa ohutsuolesta, mutta imeytymistä tapahtunee jonkun verran myös mahalaukusta. Lääkkeen viipyminen mahassa vaihtelee normaalisti muutamasta minuutista useisiin tunteihin, ja myös paastovaiheessa vaihteluväli voi olla 5-120 minuuttia (Marvola ym. 2007). Lisäksi veden nauttiminen lääkkeen annostelun yhteydessä nopeuttaa lääkeaineen siirtymistä ohutsuoleen (Marvola ym. 2007). Koska ibuprofeenin plasmapitoisuus on kaikilla potilailla mitattavissa 15 minuutin kuluttua lääkkeen annostelusta ja muutamalla potilaalla jo 5 minuutin kuluessa, voidaan olettaa, että osa lääkeaineesta on imeytynyt jo ennen ohutsuoleen pääsyä.

Potilaiden välinen suuri vaihtelu ibuprofeenin plasmapitoisuudessa, johtunee yksilöiden välisistä eroista lääkeaineen imeytymisessä. Ennen tutkimuslääkkeen antoa nautittu ruoka vaikuttaa myös imeytymiseen. Klueglichin ym. (2005) tutkimuksen mukaan samanaikaisesti nautittu aamupala huononsi ibuprofeenin imeytymistä, vaikka lääkeaineen liukeneminen mahalaukussa parani, koska ibuprofeeni kulki ohutsuolen alkupäässä ruokamassan sisällä. Tutkimuksessamme lääkkeen annostelu tapahtui preoperatiivisena päivänä keskimäärin 134 minuuttia lounaan jälkeen. Potilaalle 8 lääke annosteltiin lounaan yhteydessä, mikä voi olla syynä pieneen plasmapitoisuuteen (C_{max} 17,8 mg l⁻¹, ka. 26,7 mg l⁻¹), hitaaseen imeytymiseen (T_{max} 194 min, ka. 155 min) ja pieneen AUC:hen (3846 mg min l⁻¹, ka. 4806 mg min l⁻¹). Potilaalla 8 postoperatiivinen imeytyminen sen sijaan oli nopeaa ja AUC yksi suurimmista. Potilaalle 12 lääke annosteltiin preoperatiivisena päivänä 6 tunnin paaston jälkeen, mistä johtunee potilaan korkea plasmapitoisuus (C_{max} 34,8 mg l⁻¹), nopea imeytyminen (T_{max} 90 min) ja suuri AUC (6978 mg min l⁻¹). Postoperatiivisena päivänä sen sijaan potilaan C_{max} ja AUC ylittivät vain hieman kaikkien potilaiden arvojen mukaan laskettuja keskiarvoja.

Tavallisen kalvopäällysteisen ibuprofeeni-tabletin huippupitoisuus (25–40 mg l⁻¹) saavutetaan 1–2 tunnissa lääkkeen annostelusta (Lääkelaitos 2007, Pharmaca Fennica 2007). Suussa liukenevalla ibuprofeeni-tabletilla huippupitoisuus saavutetaan myöhemmin. Tutkimustulostemme ja Nurofen Meltlets[®]-tablettien valmisteyhteenvedon (SPC) mukaan, huippupitoisuus saavutetaan 2,5 tunnin kuluttua annostelusta. Tutkimuksessamme kaikkien potilaiden plasmapitoisuus ylitti preoperatiivisena päivänä analgeettisena pitoisuutena pidetyn 10 mg l⁻¹. Tosin tuoreemmat tutkimukset viittaavat siihen, että analgeettiseen tehoon tarvittaisiin suurempi pitoisuus (21 mg l⁻¹) (Kokki ym. 2007). Preoperatiivisena

päivänä 13 tutkimuspotilasta saavuttivat tämän plasmapitoisuuden. Niiden potilaiden osalta, joilta eliminaation puoliintumisaika oli määritettävissä, eliminaatioaika (83–117, ka. 96 min) oli hieman lyhyempi, kuin ibuprofeeni normaali puoliintumisaikaa (n. 120 min) (Lääkelaitos 2007). Märittämämme eliminaation puoliintumisaika on suuntaa antava, koska se perustuu pitoisuusmittauksiin vain kuuden tunnin ajalta, jolloin täydellistä AUC:ta ei voida määrittää.

Postoperatiivisena päivänä ibuprofeenin imeytyminen oli huomattavasti vähäisempää kuin preoperatiivisena päivänä (kuva 1). Postoperatiivisen päivän AUC on keskimäärin 45 % preoperatiivisen päivän AUC:sta ja postoperatiivisen päivän C_{max} on keskimäärin 32 % preoperatiivisen päivän C_{max}:sta. Ibuprofeenin pienentynyt huippupitoisuus ja vähentynyt imeytyminen johtunevat leikkauksen aiheuttamasta stressivasteesta ja sympaattisen hermoston aktivaatiosta, jolloin suoliston motilitetti hidastuu (Luckey ym. 2003). Lisäksi leikkauksen aikana käytetyt lääkkeet hidastavat suolen motiliteettia. Postoperatiivinen laskimonsisäisen oksikodoniannos oli 2–21 mg (ka. 9 mg), ja lisäksi kaikille potilaille annosteltiin remifentaniiliä tai fentanyyliä leikkauksen aikana, joista remifentaniili-infuusiota jatkettiin heräämössä. Leikkauksen aikana käytetyt opioidit lisäävät mahasuolikanavan tonusta. Sfinkterien sulkeutuessa mahalaukun tyhjeneminen ja suolen sisällön kulku hidastuu, ja lisäksi suolen sisältö kuivuu rauhaserityksen vähentyessä (Hagelberg ja Pertovaara 2007).

Postoperatiivisena päivänä lääkeaineen imeytymistä nähdään 10 potilaalla jo 5 minuutin, ja 14 potilaalla 15 minuutin kuluttua lääkkeenannostelusta. Heikkona hapona ibuprofeeni kykenee imeytymään myös mahalaukusta. Postoperatiivisessa vaiheessa mahalaukun hidastunut tyhjeneminen voi edesauttaa ibuprofeenin liukenemista mahalaukun happamassa ympäristössä, ja näin ollen parantaa imeytymistä mahalaukusta. Ibuprofeenin vähentynyt imeytyminen (pienempi AUC) johtunee siitä, että ibuprofeenin pääsy ohutsuoleen, mistä se pääosin imeytyy, on hidastunut. Tutkimuksessamme ibuprofeenin imeytymisnopeus pre- ja postoperatiivisena päivänä oli alussa (0-30 min) miltei samanlainen (kuva 1). Sen sijaan parasetamolin ja metoprololin imeytyminen postoperatiivisessa vaiheessa on huomattavasti preoperatiivista imeytymistä hitaampaa, koska emäksisinä aineina ne eivät imeydy mahalaukusta, ja hidastunut pääsy ohutsuoleen vaikuttaa huomattavasti niiden imeytymisnopeuteen (Kennedy ja Rij 2006). Tulostemme perusteella mahdolliset muutokset ibuprofeenin kokonaisimeytymiseen eivät ole

määritettävissä, koska imeytyminen voi jatkua vielä viimeisen mittausajankohdan jälkeen. Kuitenkin voidaan todeta, että vain viiden potilaan plasmapitoisuus ylitti aikaisemmin analgeettisena pitoisuutena pidetyn pitoisuuden 10 mg l^{-1} . Näin ollen suussa liukenevana tablettina annostellulla 400 milligramman ibuprofeeniannoksella ei saada analgeettista vaikutusta.

Lisätutkimuksissa voitaisiin mm. selvittää suussa liukenevan ibuprofeenin vaikutusta postoperatiiviseen opioiditarpeeseen, verrattuna plaseboryhmän tarpeeseen. Lisäksi voitaisiin käyttää isompaa lääkettä, jolla mahdollisesti saavutettaisiin analgeettinen teho ja opioiditarpeen pienenemistä. Koska imeytyminen maha-suolikanavasta välittömässä leikkauksen jälkeisessä vaiheessa on huono, on kuitenkin mahdollista, että annoksen suureneminen ei merkittävästi paranna lääkkeen tehoa.

6.8 Yhteenveto

Yhteenvetona voidaan todeta, että suussa liukenevasta tablettista ibuprofeenin imeytyminen normaalitilanteessa oli hieman hitaampaa kuin mitä on ilmoitettu kalvopäällysteiselle tabletille. Preoperatiivisesti annostellulla suussa liukenevalla 400 mg:lla ibuprofeenilla saavutettiin analgeettinen plasmapitoisuus. Postoperatiivisessa vaiheessa imeytyminen maha-suolikanavasta on huono, ja näin ollen suussa liukenevalla ibuprofeeni-tabletilla ei saavutettu analgeettista plasmapitoisuutta 400 mg:n annoksella.

LÄHTEET

Aho M, Kokki H, Nikanne E: Nimesulide versus ibuprofen for postoperative tonsillectomy pain. *Clin Drug Invest* 23 (10): 651–660, 2003

Akça O, Melischek M, Scheck T ym.: Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet* 354: 41–42, 1999

Bäcklund M, Lindgren L, Kajimoto Y, Rosenberg PH: Comparison of epidural morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *J Clin Anesth* 9: 30–35, 1997

Bailey D, Malcolm J, Arnold O, Spence JD: Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 46: 101–110, 1998

Barbato F, La Rotonda MI, Quanglia F: Interactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with phospholipids: comparison between octanol/buffer partition coefficients and chromatographic indexes on immobilized artificial membranes. *J Pharm Sci* 86: 225–229, 1997

Beck DH, Schenk MR, Hagemann K: The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: A double-blinded, randomized study. *Anesth Analg* 90:431–436, 2000

Bernard JM, Kick O, Bonnet F: Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 81: 706–712, 1995

Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J: Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 238: 651–660, 2003

Botting RM: Inhibitors of cyclooxygenases: Mechanism, selectivity and uses. *J Physiol Pharmacol* 57:5: 113–124, 2006

Botting R, Ayoub SS: COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 72(2): 85–87, 2005

Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, Sacchetti A, Sciulli MG, Patrignani P: Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 82: 85–94, 2007

Charman WN, Porter CJH, Mithani S, Dressman JB: Physicochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption: The role of lipids and pH. *J Pharm Sci* 86:3: 269–282, 1997

Clifford J, Woolf MD: Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 140: 441–451, 2004

Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S: Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 1130–1136, 2004

Dahl V, Ræder JC: Non-opioid postoperative analgesia. Review article. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 1191–1203, 2000

De Kock M, Crochet B, Morimont C ym.: Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 79(3): 525–531, 1993

El-Sheikh AAK, van den Heuvel JJMW, Koenderink JB, Russel FGM: Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with multidrug resistance protein (MRP) 2/ABCC2- and MRP4/ABCC4-mediated methotrexate transport. *J Pharmacol Exp Ther* 320: 229–235, 2007

EMA: Guidelines for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95, 2002. Haettu internetistä 27.11.2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>

EMA: Scientific discussion, Peda ®, 2005. Haettu internetistä 27.11.2007. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/peda/064204en6.pdf>

Endo K, Sairyō K, Komatsubara S ym.: Cyclooxygenase-2 inhibitor inhibits the fracture healing. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 21(5): 235–238, 2002

Engman H: Intestinal barriers to oral drug absorption. Cytochrome P450 3A and ABC-transport proteins. *Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy* 296, 2003

Florence T, Attwood D: Buccal and sublingual absorption. Kirjassa: *Physicochemical principles of pharmacy* ss. 392–395, 3 painos. Toim. Florence T, Attwood D, Pharmaceutical press, London 1998

Gasparini L, Ongini Eja Wenk G: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Alzheimer's disease: old and new mechanisms of action. *J Neurochem* 91: 521–536, 2004

Giordano J: The Neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain Physician* 8: 277–290, 2005

Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P ym.: The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 102:147–153, 1999

Hagelberg N, Pertovaara A: Opioidit. Kirjassa *Farmakologia ja toksikologia*. ss. 343–362. 7. uudistettu painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J. *Medicina*, Kuopio, 2007

Halsas M, Hietala J, Veski P, Jürjensson H, Marvola M: Morning versus evening dosing of ibuprofen using conventional and time-controlled release formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 189: 179–185, 1999

Hao H, Wang G, Sun J: Enantioselective pharmacokinetics of ibuprofen and involved mechanism, *Drug metabolism reviews* 37: 215–234, 2005

Hawkey CJ: Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 119: 521–535, 2000

Helin-Salmivaara A: Tulehduskipulääkkeiden turvallinen käyttö. Lääkärin käsikirja 2.5.2007 Duodecim. Haettu Internetistä 13.6.2007

http://www.terveysportti.fi/ltk/ltk.koti?p_haku=tulehduskipulääkkeiden%20turvallinen%20käyttö

Himberg JJ, Marvola M: Lääkkeiden antotavat. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, ss. 27–34, 1. laitos. Toim. Neuvonen PJ, Himberg JJ, Huupponen R, Kivistö KT, Ylitalo P, Kandidaattikustannus OY, Jyväskylä 2002

Hippisley-Cox J, Coupland C: Risk of Myocardial infarction in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 330: 1366–1373, 2005

Huupponen R, Raunio H: Farmakokinetiikka. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia ss. 87–98, 7. uudistettu painos. Toim. Koulu M ja Tuomisto J, Medicina, Kuopio 2007

Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H: Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 88(2): 199–214, 2002

Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K ym.: Effects of the antifungals voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of S-(+)- and R-(-)-ibuprofen. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 1967–1972, 2006

Jacqz-Aigrain E, Anderson BJ: Pain control: Non-steroidal anti-inflammatory agents. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 11: 251–259, 2006

Jamali F, Kunz-Dober CM: Pain-mediated altered absorption and metabolism of ibuprofen: an explanation for decreased serum enantiomer concentration after dental surgery. *J Clin Pharmacol* 47: 391–396, 1999

Kalso E: Kivun biologinen merkitys. Kirjassa Kipu s. 85 2. painos. Toim. Kalso E ja Vainio A, Duodecim, Helsinki 2004,

Kalso E: Kivun mekanismit. Kirjassa Kipu ss. 50–84 2. painos. Toim. Kalso E ja Vainio A, Duodecim, Helsinki 2004₂

Kalso E: Vamman ja leikkauksen jälkeinen kipu. Kirjassa Kipu ss. 222–254 2. painos. Toim. Kalso E ja Vainio A, Duodecim, Helsinki 2004₃

Kalso E, Vainio A: Kivun hoitomuodot. Kirjassa Kipu ss.127–208 2. painos. Toim. Kalso E ja Vainio A, Duodecim, Helsinki 2004

Kapil R, Nolting A, Roy P, Fiske W, Benedek I, Abramowitz W: Pharmacokinetic properties of combination oxycodone plus racemic ibuprofen: Two randomized, open-label, crossover studies in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 26:(12), 2015–2025, 2004

Karlsson J, Ungell AL, Gråsjö J, Artursson P: Paracellular drug transport across intestinal epithelia: influence of charge and induced water flow. *Eur J Pharmaceutical Sciences* 9: 47–56, 1999

Katsura T, Inui KI: Intestinal absorption of drugs mediated by the drug transporters: mechanisms and regulation. *Drug Metab Pharmacokin* 18 (1): 1–15, 2003

Kennedy J M, van Rij AM: Drug absorption from the small intestine in immediate postoperative patients. *Br J Anaesth* 97:171–180, 2006

Khamdang S, Takeda M, Noshiro R ym.: Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 303 (2): 534–539, 2002

Kidd BL, Urban LA: Mechanism of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 87 (1): 3–11, 2001

Kissin I: Preemptive analgesia: Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 84:5: 1015–1019, 1996

Kissin I: Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 93: 1138–1143, 2000

Kivistö K, Neuvonen PJ: Lääkkeiden imeytymiseen liittyvät yhteisvaikutukset. Suomen Lääkärilehti 52(26): 2967, 1997

Kivistö K, Neuvonen PJ: Farmakokinetiikka. Kirjassa Farmakologia ja toksikologia, ss.75–94, 6. painos. Toim. Koulu M, Medicina 2004

Klaukka T, Juhana E, Idänpää-Heikkilä JE, Helin-Salmivaara A, Hupponen R: Kipulääkityksessä tapahtuu: ibuprofeeni, parasetamoli ja glukosamiini nousussa, koksibit laskussa. Suomen Lääkärilehti 62: 46–48, 2007

Klueglic M, Ring A, Scheuerer S ym.: Ibuprofen extrudate, a novel, rapidly dissolving ibuprofen formulation: Relative bioavailability compared to ibuprofen lysinate and regular ibuprofen and food effect on all formulations. J Clin Pharmacol 45:1055–1061, 2005

Koitabashi Y, Kumai T, Matsumoto N ym.: Orange juice increased the bioavailability of pravastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitor, in rats and healthy human subjects. Life Sci 78: 2852–2859, 2006

Kokki H, Hendolin H, Maunuksela EL, Vainio J, Nuutinen L: Ibuprofen in the treatment of postoperative pain in small children. A randomized double-blind-placebo controlled parallel group study. Acta Anaesthesiol Scand 38: 467–472, 1994

Kokki H, Kumpulainen E, Lehtonen M ym.: Cerebrospinal fluid distribution of ibuprofen after intravenous administration in children. Pediatrics 120: 1002–1008, 2007

Kokki H, Salonen A: Comparison of pre- and postoperative administration of ketoprofen for analgesia after tonsillectomy in children. Pediatric Anaesthesia 12: 162–167, 2002

Kyllönen M, Olkkola KT, Seppälä T, Ryhänen P: Perioperative pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers after rectal administration. Pediatric Anaesthesia 15 (7): 566–573, 2005

Käypä hoito 2003: Tulehduskipulääkkeiden turvallinen käyttö. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Gastroenterologiyhdistys ry:n ja Suomen Reumatologisen

Yhdistyksen asettama työryhmä. Duodecim 18.9.2003. Haettu Internetistä 13.6.2007.
http://www.terveysportti.fi/ltk/ltk.koti?p_haku=tulehduskipulääkkeiden%20turvallinen%20käyttö

Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H, Hakala T, Hynynen M: Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesth Analg* 95: 813–819, 2002

Lane ME, Levis KA, Corrigan OI: Effect of intestinal fluid flux on ibuprofen absorption in the rat intestine. *International Journal of Pharmaceutics* 309: 60–66, 2006

Launay-Vacher V, Izzedine H, Karie S, Hulot J S, Baumelou A, Deray G: Renal tubular drug transporters. *Nephron Physiol* 103: 97–106, 2006

Lehtonen M: Ibuprofeenin HPLC määrittäminen plasmanäytteestä. Julkaisematon ohje. Kuopion Yliopisto, FLK/Lääkeaineanalytiikkalaboratorio 13.9.2007

Liu SS, Wu CL: The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg* 105: 789–808, 2007

Lu HH, Thomas J, Fleisher D: Influence of D-glucose-induced water absorption on rat jejunal uptake of two passively absorbed drugs. *J Pharm Sci* 81(1): 21–25, 1992

Luckey A, Livingston E, Taché Y: Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg* 138: 206–214, 2003

Lääkelaitos: Ibumetin SPC. Haettu internetistä 21.11.2007.
<http://spc.nam.fi/indox/nam/html/nam/humspc/6/122026.shtml>

Lääkelaitos, Määräys 2/2004: Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset. Haettu internetistä 16.9.2007. http://www.nam.fi/uploads/maaraykset/M2_2004.pdf

Lötsch J, Hummel T, Kraetsch H, Kobal G: The negative mucosal potential: separating central and peripheral effects of NSAIDs in man. *Eur J Clin Pharmacol* 52: 359–364, 1997

MacDonald TM, Wei L: Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 361: 573–74, 2003

Malmberg AB, Yaksh TL: Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 263: 136–146, 1992

Mannila A, Rautio J, Lehtonen M, Järvinen T, Savolainen J: Inefficient central nervous system delivery limits the use of ibuprofen in neurodegenerative diseases. *Eur J Pharm Sci* 24:101–105, 2005

Marett E, Kurdi O, Zufferey P, Bonett F: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 102 (6):1249-1260, 2005

Martinez MN, Amidon GL: A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: A review of fundamentals. *J Clin Pharmacol* 42:620–643, 2002

Marvola M, Urtti A, Mönkkönen J: Farmakokinetiikka. Kirjassa Biofarmasia ja farmakokinetiikka. ss. 10–41. Toim. Marvola M, Urtti A, Mönkkönen J. Fortis, Jyväskylä, 2007

Masuda S, Saito H, Inui K-I: Interactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with rat renal organic anion transporter, OAT-K11. *J Pharmacol Exp Ther* 283: 1039–1042, 1997

McCrory C, Fitzgerald D: Spinal Prostagalandin formation and pain perception following thoracotomy. A role for cyclooxygenase-2. *Chest* 125:4: 1321–1327, 2004

McGinnity DF, Parker AJ, Soars M, Riley RJ: Automated definition of the enzymology of drug oxidation by the major human drug metabolising cytochrome P 450s. *Drug Metab Dispos* 28:11: 1327–1334, 2000

Micromedex lääkeinteraktiotietokanta. Haettu internetistä 15.6.2007.

<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

Moilanen E, Kankaanranta H, Martio J: Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia, ss. 293–326, 6. painos. Toim. Koulu M, Medicina 2004

Moilanen E, Kankaanranta H: Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia, ss. 293–328, 7. uudistettu painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J, Medicina, Kuopio 2007

Moilanen E, Vapaatalo H: Tulehdus- ja immunologisia reaktioita vaimentavat lääkeaineet. Kirjassa: Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. ss. 444–461, 3. painos. Toim. Pelkonen O, Ruskoaho H, Duodecim, Helsinki 2003

Montgomery JE, Sutherland CJ, Kestin IG, Sneyd JR: Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J Anaesth* 77:445–447, 1996

Moriyama T, Higashi T, Togashi K ym.: Sensitization of TRPV1 by EP₁ and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain* 1: 3, 2005.

Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, Murphy MB: Opioid-induced delay in gastric emptying: A peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology* 87(4): 765–770, 1997

Niemi G, Breivik H: The minimally effective concentration of adrenaline in a low concentration thoracic epidural analgesic infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomized, double-blind, dose-finding study. *Acta Anesthesiol Scand* 47 (4): 439–450, 2003

Nikanne E, Kokki H, Salo J, Linna TJ: Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: A placebo-controlled clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 287-294, 2005

Ong CK-S, Lirk P, Seymour R, Jenkins BR: The efficacy on preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg* 100:757–773, 2005

Orion 2005. Haettu internetistä 17.6.2007.

<http://www.orion.fi/sijoittajille/lehdistotiedotteet.shtml/a08?22393>

Pang KS: Modeling of intestinal drug absorption: roles of transporters and metabolic enzymes (for the gillette review series). *Drug Metab Dispos* 31: 1507–519, 2003

Parepally JMR, Mandula H, Smith RQ: Brain uptake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Ibuprofen, flubriprofen and indometacin. *Pharmaceutical Research* 23: 873–881, 2006

Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S: Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:3:293–298, 1998

Pharmaca Fennica 2007. Haettu internetistä 12.6.2007.

<http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uku.fi:2048/>

Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D ym.: Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 355: 547–548, 2000

Plummer JL, Owen H, Ilsley AH ym.: Sustained-release ibuprofen as an adjunct to morphine patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 83: 92–96, 1996

Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Brennan TJ: Postoperative pain – clinical implications of basic research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21:1:3–13, 2007

Puura A, Puolakka P, Rorarius M, Salmelin R, Lindgren L: Etoricoxib pre-medication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 50: 688–693, 2006

Rasmussen GL, Malmstrom K, Bourne MH ym.: Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: A randomized, double-Blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 101: 1104–1111, 2005

Rathmell JP, Lair TR, Nauman B: The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 101: 30–43, 2005

Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 359: 118–123, 2002

Remy C, Marret E, Bonnet F: Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 94:4: 505–513, 2005

Riedel W, Neck G: Nociception, pain and antinociception: current concepts. *Z Rheumatol* 60: 404–415, 2001

Rodrigues AD: Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: Are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos* 33:11: 1567–1575, 2005

Rowland M, Tozer TN: Absorption. Kirjassa: *Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications* ss.119–136. 3. painos. Toim. Rowland M, Tozer TN, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1995

Rømsing J, Møiniche S: A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 525–546, 2004

Saarni S: Maailman lääkäriunionin Helsingin julistus: Ihmiseen kohdistuvan lääketieteellisen tutkimustyön eettiset periaatteet. Kirjassa *Lääkärin etiikka*, ss. 190–194, Suomen Lääkäriliitto 2005

Sádaba B, Campanero MA, Muñoz-Juarez MJ ym.: A comparative study of the pharmacokinetics of ibuprofen arginate versus dexibuprofen in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 62: 849–854, 2006

Salomäki T, Rosenberg P: Leikkauksen jälkeinen kivunhoito. Kirjassa Anestesiologia ja tehohoito. ss. 838–851. 2. uudistettu painos. Toim. Roserberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K, Takkunen O, Duodecim, Helsinki, 2006

Salonen A, Kokki H, Tuovinen K: I.V. ketoprofen for analgesia after tonsillectomy: comparison of pre- and post-operative administration. *Br J Anaesth* 86: 377–381, 2001

Schaffer D, Florin T, Eagle C ym.: Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *Med J Aust* 185:9: 501–506, 2006

Schleier P, Prochnau A, Schmidt-Westhausen AM ym.: Ibuprofen sodium dihydrate, an ibuprofen formulation with improved absorption characteristics, provides faster and greater pain relief than ibuprofen acid: *Int J Clin Pharmacol Ther* 45(2): 89–97, 2007

Schmid RL, Sandler AN, Katz J: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 82: 111–125, 1999

Seib RK, Paul JE: Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anesth* 53:5: 461–469, 2006

SFINX lääkeinteraktiotietokanta. Haettu internetistä 13.6.2007.

http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uku.fi:2048/terveysportti/ia_yhteisvaikutus.koti

Shen H, Howles P, Tso P: From interaction of lipidic vehicles with intestinal epithelial cell membranes to the formation and secretion of chylomicrons. *Advanced Drug Delivery Reviews* 50: 103–125, 2001

Simon AM, O'Connor JP: Dose and time-dependent effects of cyclooxygenase-2 inhibition on fracture healing. *J Bone Joint Surg Am* 83:3: 500–511, 2007

Simmons DL, Botting RM, Hla T: Cyclooxygenase isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 56:387–437, 2004

Singh BN, Malhotra BK: Effect of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents. *Clin Pharmacokinet* 43(15): 1127–1156, 2004

Smirnov G, Terävä M, Tuomilehto H, Hujala K, Seppänen M, Kokki H: Does preoperative etoricoxib have an opioid-sparing effect in patients with thyroid surgery – a prospective, placebocontrolled study. *Julkaisematon*, 2007

Steen AE, Reeh, PW, Geisslinger G, Steen KH: Plasma levels after peroral and topical ibuprofen and effects upon low pH-induced cutaneous and muscle pain. *Eur J Pain* 4: 195–209, 2000

Stenberg P, Luthman K, Artursson P: Virtual screening of intestinal drug permeability. *Journal of Controlled Release* 65: 231–243, 2000

Sunshine A, Olson NZ, Marrero I, Tirado S: Onset and duration of analgesia for low-dose ketoprofen in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 38(12): 1155–1164, 1998

Svensson CI, Yaksh TL: The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 42: 553–583, 2002

Swarm RA, Karanikolas M, Kalauokalani D: Pain treatment in the perioperative period. *Curr Probl Surg* 38: 833–920, 2001

Tamai I, Takanaga H, Maeda H ym.: Participation of a proton-cotransporter MCT1, in the intestinal transport of mono-carboxylic acids. *Biochem Biophys Res Commun* 214(2): 482–489, 1995

The FO, Boeckxstaens GE, Snoek SA ym.: Activation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway Ameliorates Postoperative Ileus in Mice. *Gastroenterology* 133: 1219–1228, 2007

Thorn SE, Wattwil M, Lindberg G, Säwe J Source: Systemic and central effects of morphine on gastroduodenal motility. *Acta Anaesthesiol Scand* 40(2): 177–186, 1996

Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT: Stereoselective interaction between the CYP2C_b inhibitor gemfibrozil and racemic ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol* 63: 463–469, 2007

Vainio A: Kiputilojen jaottelu. Kirjassa Kipu s. 94 2. painos. Toim. Kalso E ja Vainio A, Duodecim, Helsinki 2004

Valtola A, Kokki H, Gergov M: Does coronary artery bypass surgery affect metoprolol bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 63: 471–478, 2007

Van Dyke T, Litkowski LJ, Kiersch TA ym.: Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain: a double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clin Ther* 26(12): 2003–2014, 2004

Weinbroum AA, Gorodetzky A, Nirkin A: Dextromethorphan for the reduction of immediate and late postoperative pain and morphine consumption in orthopedic oncology patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Cancer* 95: 1164–1170, 2002

Wnêk W, Zajczkowska R, Wordliczek J: Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol* 56: 547–552, 2004

Yanagidate F, Dohi S: Epidural oxycodone or morphine following gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 93 (3): 362–367, 2004

Zeilhofer HU: Prostanoids in nociception and pain. *Biochem Pharmacol* 73(2): 165–174, 2007

Zhu X, Conklin DR, Eisenach JC: Cyclooxygenase-1 in the spinal cord plays an important role in postoperative pain. *Pain* 104: 15–23, 2003

Zhu X, Conklin DR, Eisenach JC: Preoperative inhibition of cyclooxygenase-1 in the spinal cord reduces postoperative pain. *Anesth Analg* 100: 1390–1393, 2005

POHJOIS-SAVON
SAIRAANHOITOPUOLUSTUS
KUNTAYHTYMÄ

OTE PÖYTÄKIRJASTA

Sivu 1

Tutkimuseettinen toimikunta

17.04.2007

108 §

Kokki Hannu

Leikkausyksikkö 2
Tehohoito ja operatiiviset tukipalvelut

PÖYTÄKIRJANOTE

1 // 2007

1/2007 NUROFEN MELTLETS TABLETTIEN FARMAKOKINETIIKKA SELKÄLEIKATTAVILLA POTILAILLA. TVH KOKKI HANNU.

Muutosilmoitus 14.3.2007: tutkimussuunnitelman muutos.

Päätös

Tutkimuseettinen toimikunta:
Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisen toimikunnan
lausunto.

Hyväksyttiin muutosilmoitus ja toimitetut asiakirjat.

Otteen oikeaksi todistaa

Yhteystiedot

Tuula Pirttilä
puheenjohtaja
Tutkimuseettinen toimikunta
Hallintokeskus
PL 1777
70211 KUOPIO
Sähköposti: Mari.Ollikainen@kuh.fi



LÄÄKELAITOS
LÄKEMEDELSVERKET
NATIONAL AGENCY
FOR MEDICINES

Ilmoitus käsittelystä

1(1)

Helsinki 09.05.2007 KLnro 271/2006
EudraCT 2006-006302-29

KYS
Hannu Kokki
KYS Anestesiayksikkö 2
PL 1777
70211 KUOPIO

Kliininen lääketutkimuksenne

**Nurofen Meltlets tablettien farmakokinetiikka selkäleikattavilla potilailla
IBU-Selkä 11-11-2006**

Lääkelaitos (Ali Bardy, LKT,Dos.) on käsitellyt (30.4.2007) ilmoituksenne asiakohdassa mainitusta lääketutkimuksesta. Tutkimuksen aloittamiselle ei ole estettä niissä keskuksissa, jotka on ilmoitettu asianmukaisesti Lääkelaitokselle ja joista eettinen toimikunta on antanut puoltavan lausunnon.

Tutkimuksesta vastaavan tutkijan/sponsorin on annettava selvitys tutkimuksen tuloksista Lääkelaitokselle viimeistään vuoden kuluessa sen päättymisestä. Selvitys tulee antaa yhteenvedon, synopsiksen tai eripainoksen muodossa tai muulla vastaavalla tavalla. Täydelliset tutkimustulokset sisältävä laaja tutkimusraportti tulee toimittaa vain Lääkelaitoksen pyynnöstä. Lääkelaitoksen määräys Nro 2/2004 *Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset*.

Suvi Mantere
Koordinaattori

Kirjeenvaihto-osoite:
Lääkelaitos
Valvontaosasto
Kliiniset lääketutkimukset
PL 55
00301 HELSINKI
Fax (09) 4733 4310

TIEDOTE TUTKITTAVALLE**8.5.2007****Tutkimus – NUROFEN MELTLETS TABLETTIEN FARMAKOKINETIIKKA POTILAILLA, JOIDEN SELKÄLEIKKAUS TEHDÄÄN VAKIOIDUSSA YLEISANESTESIASSA**

Olette tulossa KYSin selkäleikkaukseen. Pyydämme Teitä perehtymään tähän tutkimustiedotteeseen, jossa kerrotaan KYSissä tehtävästä tutkimuksesta. Perehdyttyänne tähän tiedotteeseen teille järjestetään mahdollisuus esittää kysymyksiä tutkimuksesta, jonka jälkeen teiltä pyydetään suostumus tutkimukseen osallistumisesta.

Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää suussa liukenevan ibuprofeeni-tablettien (Nurofen Meltlets) imeytymistä ja erittymistä selkäleikatuilla potilailla.

Tutkimukseen otetaan 15 potilasta, jotka tulevat KYSissä suoritettavaan selkäleikkaukseen. Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta on arvioinut tutkimussuunnitelman ja antanut siitä puoltavan lausunnon.

Ibuprofeeni on ns. ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke (NSAID). Ibuprofeenia käytetään yleisesti leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon. Lievässä kivussa ibuprofeeni voi riittää yksinään, ja kovemmassa kivussa ibuprofeenia käytetään peruskipulääkkeenä parantamaan saavutettua kivunlievitystä, ja vähentämään vahvempien kipulääkkeiden tarvetta ja niiden aiheuttamia haittavaikutuksia.

Yleisesti ottaen ibuprofeeni on hyvin siedetty ja tehokas lääke. Hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta tai maksasairaus, on noudatettava varovaisuutta. Ibuprofeeni saattaa harvoissa tapauksissa aiheuttaa allergisia reaktioita ja ihottumaa. Hoitoannoksilla sen haitalliset ruuansulatuskanavavauriot liittyvät pääasiassa pitkittyneeseen kipulääkityksen käyttöön.

Tutkimuksen kulku

Tutkimus toteutetaan sairaalahoitonne aikana kahden päivän kuluessa. Tutkimus ei vaadi ylimääräisiä käyntejä eikä pitkitä Teidän sairaalahoitoanne. Toimenpidettä edeltävänä päivänä tutkimuksessa mukana oleville potilaille annetaan ibuprofeenia 400mg suun kautta kahtena suussa liukenevana tablettina. Sama lääke annetaan toimenpidepäivänä heräämössä, kun potilas on herännyt nukutuksesta ja pystyy nielemään.

Tutkimuksessa mukana olevilta potilailta otetaan verinäytteitä, a' 3,5ml, laskimoon asetetun kanyylin kautta. Ensimmäinen näyte otetaan ennen tutkimuslääkkeen antoa, ja lääkkeen annon jälkeen verinäytteet otetaan 5min, 15min, 30min, 45min, 1h, 1½h, 2h, 2½h, 3 h, 4h ja 6h kuluttua lääkkeen annosta. Verinäytteet otetaan siis kahtena päivänä: toimenpidettä edeltävänä päivänä (12 näytettä) ja toimenpidepäivänä (12 näytettä) suuhun tapatuvan annostelun jälkeen. Leikkauksen yhteydessä kirurgi ottaa 1 ml näytteen selkäydinnestestä.

Verinäytteistä ja selkäydinnestenäytteestä määritetään ibuprofeeni-pitoisuudet. Vertaamalla saatuja pitoisuuksia voidaan arvioida imeytyykö suuhun annettu lääke riittävän hyvin leikkauksen ja anestesian jälkeen.

Tutkimukseen osallistumisesta ei makseta palkkiota, eikä tutkimuksesta aiheudu Teille mitään ylimääräisiä kustannuksia. Tutkimus tehdään sairaalan omana tutkimuksena, eikä mikään ulkopuolinen taho osallistu tutkimuksen rahoitukseen.

Tutkimukseen liittyvät hyödyt ja riskit

Tutkimukseen osallistumisesta ei ole Teille välitöntä hyötyä. Teidän toipumistanne leikkauksesta seurataan yhtä huolellisesti ja mahdollinen leikkauksen jälkeinen kipunne hoidetaan samoin periaattein kuin potilailla, jotka eivät osallistu tutkimukseen. Ne potilaat, jotka eivät osallistu tähän tutkimukseen, saavat heräämössä suussa liukenevien ibuprofeeni tablettien sijasta tulehduskipulääkkeenä ketoprofeenia laskimoon.

Tutkimusta varten Teille laitetaan kyynärtaipeeseen laskimokanyyli, josta tutkimusverinäytteet otetaan. Tämä kanyyli on ylimääräinen, Teidän tavanomaiseen hoitoonne kuulumaton, mutta arviomme mukaan siitä ei ole Teille merkittävää haittaa. Selkäydinneste näyte otetaan toimenpiteen yhteydessä, eikä siitä koidu arviomme mukaan Teille ylimääräistä kipua tai vaaraa.

Sairaalan potilasvahinkovakuutus ja lääkevahinkovakuutus kattaa tutkittaville aiheutuvat riskit, mutta arviomme mukaan tutkimukseen ei liity mitään merkittäviä tavanomaisesta hoidosta poikkeavia riskejä.

Luottamuksellisuus, tietojen käsittely ja säilyttäminen

Teistä kerättyä tietoa ja tutkimustuloksia käsitellään luottamuksellisesti henkilötietolain edellyttämällä tavalla. Yksittäisille tutkimushenkilöille annetaan tunnuskoodi ja tieto säilytetään koodattuna tutkimustiedostossa. Tulokset analysoidaan ryhmätasolla koodattuina, jolloin yksittäinen henkilö ei ole tunnistettavissa ilman koodiavainta. Koodiavainta, jonka avulla yksittäisen tutkittavan tiedot ja tulokset voidaan tunnistaa, säilyttää päätutkija (Hannu Kokki) eikä tietoja anneta tutkimuksen ulkopuolisille henkilöille. Tutkimuksessa kerättävistä tiedoista ja tutkimustuloksista ei tehdä merkintöjä sairauskertomukseenne. Lopulliset tutkimustulokset raportoidaan ryhmätasolla eikä yksittäisten tutkittavien tunnistaminen ole mahdollista. Tutkimustiedostoa ja tutkimuksen yhteydessä kerättyjä näytteitä säilytetään KYSissä 15 vuotta, jonka jälkeen ne hävitetään.

Vapaaehtoisuus

Tutkimukseen osallistuminen on täysin vapaaehtoista, ja voitte keskeyttää tutkimuksen koska tahansa. Tutkimuksesta kieltäytyminen tai sen keskeyttäminen ei vaikuta millään tavalla hoitoonne.

Tutkimustuloksista tiedottaminen

Halutessanne saatte omat tutkimustuloksenne tietoonne. Muuten tutkimustulokset pyritään julkaisemaan kansainvälisessä tieteellisessä lehdessä, ja tutkimustuloksia esitetään tieteellisissä kokouksissa. Tutkimustuloksia käytetään myös osana lääketieteen kandidaatti Susanna Bromsin väitöskirjaa ja Hanna-Maria Lidslen pro gradu tutkielmaa.

Lisätiedot

Pyydämme teitä esittämään kysymyksiä tutkimuksesta päätutkija Hannu Kokki, 044 7174654, tai avustavat tutkijat Merja Laisalmi, 044 7174764, tai Susanna Broms, 050 3708076

Tutkijoiden yhteystiedot

Päätutkija: dosentti, anestesiaerikoislääkäri Hannu Kokki, 044 7174654
Avustavat tutkijat: anestesiaerikoislääkäri Merja Laisalmi, 044 7174764, ortopedian erikoislääkäri Hannu Miettinen, 79 3844, neurokirurgian erikoislääkäri Sakari Savolainen, 79 2317, LK Susanna Broms, 050 3708076, farmaseutti Hanna-Maria Lidsle, 040 573 30690

**TUTKITTAVAN SUOSTUMUS
NUROFEN MELTLETS TABLETTIEN FARMAKOKINETIIKKA
POTILAILLA, JOIDEN SELKÄLEIKKAUS TEHDÄÄN
VAKIOIDUSSA YLEISANESTESIASSA**

Minua _____ on pyydetty osallistumaan yllämainittuun tieteelliseen tutkimukseen, jonka tarkoituksena on selvittää suussa liukenevan ibuprofeenitabletin imeytymistä selkäleikatuilla potilailla

Olen perehtynyt kirjalliseen tutkimuselosteeseen, saanut suullisen esityksen ja minulla on ollut tilaisuus esittää siitä kysymyksiä. Olen saanut riittävät tiedot oikeuksistani, tutkimuksen tarkoituksesta ja sen toteutuksesta sekä tutkimuksen hyödyistä ja riskeistä.

Ymmärrän, että osallistumiseni on vapaaehtoista. Olen selvillä siitä, että voin peruuttaa tämän suostumukseni koska tahansa syytä ilmoittamatta ja ilman että peruutukseni vaikuta kohteluuni tai saamaani hoitoon millään tavalla. Tiedän, että tietojani käsitellään luottamuksellisesti.

Tutkittavan nimi

Tutkittavan osoite/henkilötunnus

Päivämäärä

Allekirjoitus

Suostumuksen vastaanottaja Päivämäärä

Allekirjoitus

**TUTKITTAVAN SUOSTUMUS
NUROFEN MELTLETS TABLETTIEN FARMAKOKINETIIKKA
POTILAILLA, JOIDEN SELKÄLEIKKAUS TEHDÄÄN
VAKIOIDUSSA YLEISANESTESIASSA**

Minua _____ on pyydetty osallistumaan yllämainittuun tieteelliseen tutkimukseen, jonka tarkoituksena on selvittää suussa liukenevan ibuprofeenitabletin imeytymistä selkäleikatuilla potilailla

Olen perehtynyt kirjalliseen tutkimuselosteeseen, saanut suullisen esityksen ja minulla on ollut tilaisuus esittää siitä kysymyksiä. Olen saanut riittävät tiedot oikeuksistani, tutkimuksen tarkoituksesta ja sen toteutuksesta sekä tutkimuksen hyödyistä ja riskeistä.

Ymmärrän, että osallistumiseni on vapaaehtoista. Olen selvillä siitä, että voin peruuttaa tämän suostumukseni koska tahansa syytä ilmoittamatta ja ilman että peruutukseni vaikuta kohteluuni tai saamaani hoitoon millään tavalla. Tiedän, että tietojani käsitellään luottamuksellisesti.

Tutkittavan nimi

Tutkittavan osoite/henkilötunnus

Päivämäärä

Allekirjoitus

Suostumuksen vastaanottaja Päivämäärä

Allekirjoitus

**NUROFEN MELTLETS TABLETTIEN FARMAKOKINETIIKKA
POTILAILLA, JOIDEN SELKÄLEIKKAUS TEHDÄÄN
VAKIOIDUSSA YLEISANESTESIASSA**

ESITIIETOLOMAKE

Tutkimusnro: _____

Nimi: _____ Osoite: _____

Syntymäaika: _____
Ikä: _____ Puh: _____

Pituus: _____ Paino: _____

ASA-luokka _____

Muut
sairaudet: _____Lääkkeet viimeinen
viikko: __________

**NUROFEN MELTLETS TABLETTIEN FARMAKOKINETIIKKA
POTILAILLA, JOIDEN SELKÄLEIKKAUS TEHDÄÄN
VAKIOIDUSSA YLEISANESTESIASSA**

Tutkimusnro: _____

SEURANTALOMAKE

NIMITARRA

Toimenpidettä edeltävä pvm: _____

Milloin syönyt viimeksi _____ Milloin juonut viimeksi _____

Tutkimuslääkkeen antoaika _____

Onnistuiko lääkkeen anto: kyllä / ei, miten poikkiesi

Haittavaikutukset _____

Muu
lääkitys _____

Näytteen ottoaika		Haitat/huomiot
Näyte	Klo	
0 min	_____	_____
5 min	_____	_____
15 min	_____	_____
30 min	_____	_____
45 min	_____	_____
1 h	_____	_____
1½ h	_____	_____
2 h	_____	_____
2½ h	_____	_____
3 h	_____	_____
4 h	_____	_____
6 h	_____	_____

**NUROFEN MELTLETS TABLETTIEN FARMAKOKINETIIKKA
POTILAILLA, JOIDEN SELKÄLEIKKAUS TEHDÄÄN
VAKIOIDUSSA YLEISANESTESIASSA**

Tutkimusnro: _____

SEURANTALOMAKE

NIMITARRA

Toimenpidepvm: _____ Tehty toimenpide: _____

Toimenpide alkoi klo _____ Anestesia alkoi: _____

Toimenpide loppui klo _____ Anestesia loppui: _____

Toteutettu anestesia: _____

Tutkimuslääkkeen antoaika _____

Onnistuiko lääkkeen anto: kyllä / ei, miten poikkesi _____

Ensimmäisenä lisäkipulääke: milloin ja mitä sai _____

Haittavaikutukset

Näytteen ottoaika		Haitat/huomiot	LIKVOR klo. _____
Näyte	Klo		
0 min	_____	_____	_____
5 min	_____	_____	_____
15 min	_____	_____	_____
30 min	_____	_____	_____
45 min	_____	_____	_____
1 h	_____	_____	_____
1½ h	_____	_____	_____
2 h	_____	_____	_____
2½ h	_____	_____	_____
3 h	_____	_____	_____
4 h	_____	_____	_____
6 h	_____	_____	_____