

LASKIMOON ANNETUN KETOPROFEENIN JA DEKSKETOPROFEENIN AIHEUTTAMA KIRVELY

Aleksi Nokela
Pro gradu- tutkielma
Proviisorin koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Farmasian laitos, farmakologia
toukokuu 2012

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Farmasian laitos

Proviisorin koulutusohjelma

Farmakologian pääaine

NOKELA ALEKSI, J: Laskimoon annetun ketoprofeenin ja deksketoprofeenin aiheuttama kirvely

Pro gradu-tutkielma 65 s., 6 liitettä (12 s.)

Ohjaajat: LT, professori, erikoislääkäri Hannu Kokki ja professori Hannu Raunio

toukokuu 2012

Avainsanat: ketoprofeeni, deksketoprofeeni, laskimonsisäinen annostelu, antopaikan kipu ja kirvely

TIIVISTELMÄ

Lääkkeiden laskimonsisäinen annostelu on suositeltavaa tapauksissa, joissa lääkkeenotto suun kautta ei ole mahdollista. Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ruoansulatuskanavan toiminta on lamaantunut, mikä merkittävästi hidastaa suun kautta otettujen lääkkeiden imeytymistä. Tämän seurauksena lääkkeen vaikutuksen alku hidastuu. Leikkauksenjälkeinen lääkkeiden annostelu on suositeltavaa toteuttaa laskimonsisäisesti. Laskimonsisäisen annostelun tärkeys korostuu erityisesti leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa, sillä kipulääkkeen vaikutuksen on ilmevä mahdollisimman nopeasti.

Joidenkin lääkeaineiden kohdalla esiintyy laskimonsisäisen annostelun yhteydessä haittavaikutuksena antopaikan ärsytystä, mikä ilmenee kipuna ja kirvelynä. Antopaikan kipu ja kirvely voi olla kliinisessä työssä merkittävä haitta. Kipu ja kirvely lääkkeen annostelukohdassa vähentää potilastyytyväisyyttä sekä potilaiden hoitomyöntyvyyttä.

Ketoprofeeni on propionihappojohdoksiin kuuluva tulehduskipulääke, jolla on kaksi optista isomeeria, R- ja S-enantiomeerit. Enantiomeereista vain S, eli deksketoprofeeni, on biologisesti aktiivinen. R-enantiomeeri saattaa kuitenkin myötävaikuttaa osaan raseemisen ketoprofeenin haittavaikutuksista. Ketoprofeenia käytetään yleisesti leikkauksenjälkeisessä kivunhoidossa ja se vähentää potilaiden kokemaa kipua merkittävästi. Laskimonsisäisen annostelun yhteydessä ketoprofeeni kuitenkin aiheuttaa osalle potilaista merkittävää antopaikan kipua ja kirvelyä, mikä voi johtaa annostelun keskeytymiseen.

Erikoistyon tarkoituksena oli verrata laskimoon annetun raseemisen ketoprofeenin ja deksketoprofeenin aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä leikkauspotilaille. Mikäli deksketoprofeeni aiheuttaisi vähemmän antopaikan kipua ja kirvelyä, olisi tästä merkittävä hyöty potilastyytyväisyyden ja potilaiden hoitomyöntyvyyden kannalta.

Erikoistyon tulosten perusteella laskimoon annetun deksketoprofeenin havaittiin aiheuttavan vähemmän antopaikan kipua ja kirvelyä kuin raseemisen ketoprofeenin. Todennäköisesti tämä johtuu ainakin osittain siitä, että raseemista ketoprofeenia joudutaan antamaan kaksinkertainen määrä deksketoprofeeniin nähden saman vaikutuksen saavuttamiseksi. Antopaikan kivun ja kirvelyn havaittiin olevan lievempää myös potilailla, joille annostelu tapahtui käsivarren tai kynnärtaipeen laskimoihin kämmenselän laskimoiden sijasta. Tämä selittyy osittain todennäköisesti sillä, että kämmenselän laskimot ovat kooltaan pienempiä. Lisäksi tuloksista havaittiin antopaikan kivun ja kirvelyn olevan yleisempää naisilla kuin miehillä, mikä oli oletettavaa sillä naiset aistivat kipua herkemmin kuin miehet.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Department of pharmacy

Academic degree of Master of Science in Pharmacy

Pharmacology

NOKELA ALEKSI, J: Irritation after intravenous administration of ketoprofen and dexketoprofen

Master's Thesis 65 p., 6 appendixes (12 p.)

Supervisors: MD, professor, specialist Hannu Kokki and professor Hannu Raunio

May 2012

Keywords: ketoprofen, dexketoprofen, intravenous administration, application site pain and burning

Intravenous administration of drugs is recommended when the administration of the drug by mouth is not possible. Surgical operations cause the paralyzation of the digestive tract, which significantly slows down the absorption of drugs taken by mouth. Thus the effect of the drug is delayed. For this reason it is advised to perform postoperative drug delivery by intravenous administration. This is particularly important for management of postoperative pain since it is essential to gain the analgesic effect as quickly as possible.

Some intravenously administered drugs can inflict irritation of the application site, which usually occurs as sensations of pain and burning. The pain and burning at the site of application is significant adverse effect in clinical practice. The sensation of pain and burning during intravenous drug delivery reduces patient satisfaction and patient compliance.

Ketoprofen is a propionic acid derivative, which belongs to the class of anti-inflammatory drugs. Ketoprofen consists of two optical isomers, R- and S-enantiomers. Only the S-enantiomer, dexketoprofen, possesses biological activity. The R-enantiomer may, however, contribute to the part of the side effects of racemic ketoprofen. Ketoprofen is used in the treatment of post-operative pain and it substantially reduces the pain experienced by patients. However, intravenous administration of ketoprofen may inflict sensations of pain and burning at the site of application in a significant proportion of patients. This sensation can lead to an interruption of dosing of the drug.

The aim of this study was to compare sensations of pain and burning at the site of application in surgical patients after intravenous administration of racemic ketoprofen and dexketoprofen. If the pain and burning at the application site after administration of dexketoprofen would be lesser than after administration of racemic ketoprofen, would that produce significant benefit on patient satisfaction and patient compliance.

According to results of our study the intravenous administration of dexketoprofen was found to cause less pain and burning at the application site than the administration of racemic ketoprofen. This is likely due to the fact that the amount needed to achieve the analgesic effect is two times higher for racemic ketoprofen than for dexketoprofen. Sensations of pain and burning were found to be less severe in patients who were dosed at a vein in arm or elbow than at a vein of the back of the hand. This is probably partly explained by the smaller size of the veins in the back of the hand. In addition, the results showed that sensations of pain and burning were more severe among women than among men. This result was expected since women are more sensitive to pain than men.

ESIPUHE

On ollut erittäin antoisaa ja mielenkiintoista olla osallisena kliinisessä tutkimuksessa. Haluankin suuresti kiittää ohjaajaani Hannu Kokkia mahdollisuudesta osallistua tutkimuksen tekemiseen ja asiantuntevasta ohjauksesta sekä neuvoista. Suuret kiitokset kuuluvat myös Merja Kokille kaikesta käytännön avusta, jota ilman työ olisi varmasti jäänyt tekemättä, sekä toiselle ohjaajalleni Hannu Rauniolle. Haluan lisäksi osoittaa kiitokseni Kuopion yliopistollisen sairaalan Puijon ja Tarinan sairaaloiden päiväkirurgisten osastojen koko henkilökunnalle avusta ja kärsivällisyydestä.

Haluan kiittää perhettäni, ystäviäni ja muita läheisiä kaikesta tuesta ja avusta jota olen opiskeluideni aikana saanut. Ilman tuota tukea olisivat opinnot tuskin edenneet ja valmistuminenkin jäänyt tapahtumatta. Tästä on hyvä lähteä jatkamaan kohti uusia haasteita.

Kuopiossa, toukokuu 2012

Alexi Nokela

SISÄLTÖ

ESIPUHE

TIIVISTELMÄ

1	JOHDANTO	7
2	LÄÄKKEIDEN LASKIMONSISÄINEN ANNOSTELU	9
2.1	Yleistä.....	9
2.2	Käyttö	10
2.2.1	Yleistä	10
2.2.2	Perioperatiivinen käyttö	10
2.3	Haitat	11
2.3.1	Laskimonsisäisen annostelun haittavaikutukset.....	11
2.3.2	Antopaikan kipu ja kirvely.....	12
3	PROPOFOLI.....	15
3.1	Yleistä.....	15
3.2	Käyttöaiheet.....	16
3.3	Vasta-aiheet	18
3.4	Vaikutusmekanismi	18
3.5	Farmakokinetiikka.....	19
3.5.1	Jakautuminen ja plasmaproteiinisitoutuminen.....	19
3.5.2	Metabolia	20
3.5.3	Eliminaatio	20
3.6	Haittavaikutukset.....	20
3.6.1	Yleisiä haittavaikutuksia	20
3.6.2	Laskimoannostuksesta aiheutuva antopaikan kipu ja kirvely	21
3.7	Yhteisvaikutukset	23
4	KETOPROFEENI.....	25
4.1	Yleistä.....	25
4.2	Käyttöaiheet.....	26
4.3	Vasta-aiheet	27
4.4	Vaikutusmekanismi	28
4.5	Farmakokinetiikka.....	32
4.5.1	Imeytyminen	32
4.5.2	Jakautuminen ja plasmaproteiinisitoutuminen.....	33
4.5.3	Metabolia	33

4.5.4	Eliminaatio	34
4.6	Haittavaikutukset.....	34
4.6.1	Yleisiä haittavaikutuksia	34
4.6.2	Laskimoannostuksesta aiheutuva antopaikan kipu ja kirvely	36
4.7	Yhteisvaikutukset	36
5	KLININEN LÄÄKETUTKIMUS: LASKIMOON ANNETUN KETOPROFEENIN JA DEKSKETOPROFEENIN AIHEUTTAMA KIRVELY	39
5.1	Tutkimuksen perusteet ja tarkoitus.....	39
5.2	Tutkimuksen luvat ja eettiset näkökohdat	39
5.3	Tutkimuksen aineisto ja menetelmä	41
5.3.1	Potilaat	41
5.3.2	Tutkimuksen kulku	43
5.4	Tulokset.....	44
5.5	Pohdinta.....	51
5.6	Yhteenvedo.....	54
6	KIRJALLISUUS.....	55
LIITTEET		

1 JOHDANTO

Pro gradu-tutkielmani kirjallisuudessa käsitellen lääkkeiden laskimonsisäistä annostelua ja siitä haettavaikutuksena ilmenevää antopaikan ärsytystä. Lisäksi kirjallisuudessa keskitytään tarkemmin propofoliin ja ketoprofeeniin sekä niiden aiheuttamaan antopaikan ärsytykseen. Propofoli aiheuttaa hyvin yleisenä haettavaikutuksena antopaikan ärsytystä, joten sitä käsitellään kirjallisuudessa tarkemmin. Tutkielmani kirjallisuudessa käsitellään tarkemmin myös ketoprofeenia, sillä tutkielmani erikoistyössä verrataan laskimoon annetun raseemisen ketoprofeenin ja deksketoprofeenin aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä leikkauspotilailla.

Kun halutaan lääkkeen vaikutuksen alkavan nopeasti, on suositeltavaa annostella lääkkeet laskimonsisäisesti (Mönkkönen ja Himberg 2011). Laskimonsisäisen annostelun etuna ovat muun muassa se, että lääkkeen tarvittavaa annosta sekä mahdollisia haettavaikutuksia pystytään kontrolloimaan tarkasti (Ala-Kokko 1999). Laskimonsisäistä lääkkeiden annostelua käytetään tilanteissa, joissa lääkettä ei voida antaa suun kautta. Kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ruoansulatuskanavan toiminta lamaantuu (Luckey ym. 2004), jolloin suunkautta otettujen lääkkeiden imeytyminen hidastuu. Tästä syystä leikkauksenjälkeisessä kivunhoidossa kipulääkkeet annostellaan laskimonsisäisesti, jotta kipua saadaan hoidettua mahdollisimman tehokkaasti (Salomäki ym. 1999).

Lääkkeiden laskimonsisäisestä annostelusta voi aiheutua haettavaikutuksena antopaikassa esiintyvää ärsytystä, joka ilmenee kipuna ja epämiellyttävänä tunteena (Mönkkönen ja Himberg 2011). Antopaikassa esiintyvä kipu ja kirvely ovatkin eräiden laskimoon annosteltavien lääkeaineiden kohdalla keskeinen ongelma (Leeson ym. 2007). Esimerkiksi laskimoanesteetti propofoli aiheuttaa erittäin yleisesti antopaikan kipua ja kirvelyä (Gupta ym. 2007). Antopaikassa esiintyvä kipu ja kirvely vähentävät potilastyytyväisyyttä (Doenicke ym. 1996) ja huonontaa potilaan hoitomyöntyvyyttä.

Ketoprofeeni on propionihappojohdoksiin kuuluva tulehduskipulääke (Barden ym. 2009). Ketoprofeenimolekyylillä on kaksi optista isomeeria, R- ja S-enantiomeerit. Vain S-enantiomeerin, eli deksketoprofeenin oletetaan olevan biologisesti aktiivinen. R-enantiomeeri saattaa kuitenkin aiheuttaa osan raseemisen valmisteen haettavaikutuksista (Barbanoj ym. 2001). Ketoprofeeni vähentää potilaiden kokemaa kipua merkittävästi, ja sitä käytetään laskimoon annettuna kirurgisten toimenpiteiden jälkeiseen kivunhoitoon (Kokki 2010).

Laskimoon annettu ketoprofeeni aiheuttaa haittavaikutuksena osalle potilaista antopaikan kipua ja kirvelyä, mikä on kliinisessä käytössä keskeinen haitta (Kokki 2010). Koska deksketoprofeenivalmiste sisältää vain biologisesti vaikuttavaa isomeeria, uskotaan deksketoprofeenin aiheuttavan vähemmän laskimoannosta aiheutuvaa antopaikan kipua ja kirvelyä kuin raseemisen ketoprofeenin. Kliinisen käyttökokeilun perusteella onkin saatu tätä tukevia tuloksia.

2 LÄÄKKEIDEN LASKIMONSISÄINEN ANNOSTELU

2.1 Yleistä

Lääkkeen annostelu oraalisesti eli suun kautta ei ole aina mahdollista (Huupponen ja Raunio 2007). Tämä voi johtua esimerkiksi siitä, että lääkeaine imeytyy suun kautta annettuna huonosti tai ei ollenkaan tai että oraalisesti annetun lääkeaineen vaikutus saattaa alkaa liian hitaasti. Jos lääkkeellä on runsasta maksassa ja suolen limakalvolla tapahtuvaa ensikierron metaboliaa, jää suun kautta annetun lääkkeen vaikutus liian vähäiseksi. Oraalinen annostelu on hankalaa myös siinä tapauksessa, kun halutaan kohdentaa lääkkeen vaikutus vain paikallisesti johonkin tiettyyn elimeen. Näissä tilanteissa lääke voidaan antaa parenteraalisesti. Parenteraalisia annostelumuotoja ovat laskimonsisäinen (intravenoosi; i.v.), valtimonsisäinen (intra-arteriaalinen; i.a.), ihonalainen (subkutaaninen; s.c.) ja lihaksensisäinen (intramuskulaarinen; i.m.) injektio (Mönkkönen ja Himberg 2011). Lisäksi parenteraalisiin annostelumuotoihin luokitellaan paikallinen annostelu silmiin, iholle ja nenän limakalvoille, ja inhalaatio keuhkoihin.

Laskimoon annettaessa lääkeaine voi olla vesiliuoksena, emulsiona tai se voi koostua liposomeista tai miselleistä (Marvola ym. 2007). Kaikki lääkkeet eivät ole vesiliukoisia. Jotta huonosti vesiliukoisia lääkeaineita voidaan käyttää laskimonsisäisesti, niiden veteen liuottamiseen tarvitaan keraliuottimia. Keraliuottimina voidaan käyttää esimerkiksi etanolia, propyleeniglykolia, etyyliasetattia ja glyserolia. Erittäin rasvaliukoisten lääkeaineiden käytössä laskimoannostelu on mahdollista vain emulsiona (Baker ym. 2005). Laskimonsisäisen annostelun hyötyinä ovat mahdollisuus käyttää suuria tilavuuksia sekä lääkeannoksen nopeus, tarkkuus ja hyvä säädeltävyys (Huupponen ja Raunio 2007). Yleisimmin laskimonsisäiseen annosteluun käytetään kämmenselän tai kyynärtaipeen laskimoa. Lääkkeen annostelulla laskimoon pystytään välttämään maksan ja suolen seinämän ensikierron metabolia, jolloin lääkeaineen biologinen hyötyosuus on 100 % (Marvola ym. 2007).

Lääkeaine voidaan antaa laskimoon joko injektiona tai infuusiona (Marvola ym. 2007). Injektio voidaan antaa nopeana, 1-2 minuuttia kestäväenä, bolusinjektiona tai hitaampana, 10–12 minuuttia kestäväenä, injektiona. Laskimonsisäistä infuusiota käytetään, kun halutaan antaa hitaasti suuria nestetilavuuksia. Infuusiot ovat erityisen hyödyllisiä niissä tapauksissa, joissa käytettävän lääkeaineen terapeuttinen leveys on pieni ja puoliintumisaika on lyhyt. Infuusiolääkinnässä voidaan tarkkaan kontrolloida lääkeaineen antonopeutta ja siten säätää lääkeainepitoisuus oikealle tasolle.

Tällä tavoin infuusion avulla voidaan pitää lääkainepitoisuus terapeuttisella tasolla ja siten pidentää lääkkeen vaikutusta.

2.2 Käyttö

2.2.1 Yleistä

Laskimonsisäisen antotavan käyttäminen on erityisen hyödyllinen, kun lääkevaikutuksen halutaan alkavan nopeasti (Mönkkönen ja Himberg 2011, Huupponen ja Raunio 2007). Esimerkiksi akuutin kivun hoidossa lääkkeen laskimonsisäinen annostelu voi olla tarpeellista, sillä kovan akuutin kivun seurauksena ruoansulatuskanavan toiminta lamaantuu (Kalso ja Vainio 2002). Laskimonsisäinen annostelu on suositeltavaa tehohoidon potilaiden lääkinnässä (Ala-Kokko 1999). Esimerkiksi tehohoitopotilaiden kivunhoidossa uskotaan, että jatkuvaa laskimonsisäistä infuusiota käyttämällä saadaan lääkkeen kivunlievitykseen tarvittava kokonaisannos ja sen mahdollisesti aiheuttamat haittavaikutukset mahdollisimman vähäisiksi.

2.2.2 Perioperatiivinen käyttö

Kirurgisten toimenpiteiden jälkeen ohutsuolen ja mahalaukun normaali toiminta on yleensä lamaantunut (Luckey ym. 2004). Tämä on seurausta muun muassa toimenpiteen aiheuttamista muutoksista ruoansulatuselimistön hermostollisessa tasapainossa. Hermostollisesti maha-suolikanavaa säädellään sekä paikallisten että keskushermoston autonomisten heijasteiden kautta (Haug ym. 2007). Autonominen hermosto muodostuu sympaattisesta ja parasympaattisesta hermostosta. Sympaattisen hermoston tehtävänä on hillitä maha-suolikanavan toimintaa vähentämällä sen liikettä eli motiliteettiä ja ruoansulatusentsyymien eritystä. Parasympaattisen hermoston vaikutus on päinvastainen, joten sen aktivaatio tehostaa motiliteettiä ja eritystoimintaa. Leikkauksesta ja siihen liittyvän jännityksen ja stressin vaikutuksesta sympaattisen hermoston aktiivisuus lisääntyy, mikä johtaa gastrointestinaalisen motiliteetin vähenemiseen (Luckey ym. 2004). Hermostollisen vaikutuksen lisäksi myös kirurgian seurauksena tapahtuvilla muutoksilla hermovälittäjäaineiden ja hormonien vapautumisessa on maha-suolikanavan toimintaa hidastavia vaikutuksia. Erityisesti suoliston alueella tapahtuvat kirurgiset toimenpiteet aiheuttavat, edellä mainittujen tekijöiden lisäksi, inflammatorisen reaktion *muscularis externassa* tapahtuvan makrofagien aktivoitumisen seurauksena, mikä myös johtaa suoliston toiminnan lamaantumiseen.

Mahalaukun ja ohutsuolen lisäksi kirurgiset toimenpiteet voivat aiheuttaa toiminnan lamaantumista myös paksusuolella.

Itse kirurgisten toimenpiteiden lisäksi toimenpiteiden yhteydessä annetuilla lääkeaineilla on vaikutusta maha-suolikanavan toimintaan (Walldén ym. 2006). Sekä sevofluraanilla tapahtuvan inhalaatioanestesian että propofoli-remifentaniiliseoksella suoritettavan laskimoanestesian on havaittu aiheuttavan ruoansulatuskanavan toiminnan lamaantumista. Laskimoanesteeteista myös deksmedetomidini aiheuttaa maha-suolikanavan toiminnan hidastumista (Iirola ym. 2011). Vaikka itse anestesia hidastaa ruoansulatuskanavan toimintaa, johtuu suurin osa maha-suolikanavaa lamaavista lääkevaikutuksista muista kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä käytettävistä lääkeaineista. Leikkauskivun hoidossa käytettävät opioidit hidastavat ruoansulatuselimistön toimintaa (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Tämä johtuu opioidien aiheuttamasta, koko ruoansulatuskanavan sileän lihaksen jänneyden eli tonuksen noususta. Tämä johtaa mahalaukun tyhjenemisen ja koko suolen sisällön kulun hidastumiseen.

Maha-suolikanavan toiminnan hidastumisen takia leikkauksen jälkeisen lääkkeiden annostelun tulisi tapahtua laskimonsisäisesti (Salomäki ym. 1999). Lisäksi leikkauksen jälkeen saattaa esiintyä pahoinvointia ja oksentelua, mikä myös rajoittaa lääkkeiden annostelua suun kautta. Kipulääkkeiden laskimoannostelu kirurgisen toimenpiteen jälkeen on tärkeää, sillä nopea ja tehokas lääkevaikutus on erityisen tärkeää leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa (Kokki 1999, Salomäki ym. 1999). Hoitamattomana kipu voi omalta osaltaan rajoittaa jalkeille pääsyä leikkauksen jälkeen, sekä pahimmassa tapauksessa muuttua krooniseksi.

2.3 Haitat

2.3.1 Laskimonsisäisen annostelun haittavaikutukset

Lääkkeiden laskimonsisäisestä annostelusta voi aiheutua useita haittavaikutuksia (Raunio ja Huupponen 2007). Yksi merkittävimmistä haittavaikutusten aiheuttajista on nopeaa laskimonsisäistä bolusinjektiota seuraava lääkeaineen pitoisuuden nopea kohoaminen heti injektion jälkeen (Marvola ym. 2007, Raunio ja Huupponen 2007). Haittavaikutukset eivät ole seurausta pelkästään lääkeaineen farmakologisista, vaan myös sen fysikaalisista ominaisuuksista kuten liukoisuudesta. Jos laskimoon annostellun lääkkeen liukoisuus on huono, voi se elimistössä saostuessaan tukkia kapillaarisuonia tai aiheuttaa embolian (Marvola ym. 2007). Liukoisuuden

lisäksi laskimoon annosteltavan lääkeaineen puhtaus on tärkeää, sillä laskimonsisäinen annostelu voi johtaa infektiin, mikäli lääkeaine ei ole steriiliä tai sisältää pyrogeenejä (Raunio ja Huupponen 2007). Välillisesti lääkkeiden laskimoannostelun aiheuttaman infektion riskiä lisäävät annosteluun tarvittavat katetrit (Ruokonen 1999). Katetri-infektioista johtuvat sairaalainfektiot ovat yleisiä, ja ne voivat johtaa sepsikseen sekä lisätä potilaiden kuolleisuutta ja hoidon kustannuksia.

Lääkkeiden laskimonsisäisestä annostelusta voi aiheutua systeemisiä immunologisia ja allergisia reaktioita, jotka voivat ilmetä pian annostelun aloittamisesta (Pajno 2011). Myös anafylaktisen shokin mahdollisuus on olemassa. Allergiset haittavaikutukset voivat ilmetä myös lievempinä, lääkkeen antopaikassa ilmeneviä haittavaikutuksina, kuten urtikariana eli nokkosihottumana (Souhami ja Feld 1978). Erittäin harvinaisina immunologisina, iholla ilmenevinä haittavaikutuksina, voi esiintyä myös Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymä), joita on kuvattu esimerkiksi tulehduskipulääke diklofenaakin laskimonsisäisen annon yhteydessä (Ward ym. 2010). Molemmille oireyhtymille ominaisia oireita ovat kuume, ihottuma sekä rakkojen muodostuminen limakalvoille.

Haittavaikutuksia voi seurata lääkkeen epäonnistuneesta annostelusta laskimoon (Mönkkönen ja Himberg 2011, Raunio ja Huupponen 2007). Mikäli potilaan laskimoon tarkoitettu lääke annostellaan vahingossa laskimonviereiseen kudokseen (ekstravasaatio), saattaa siitä aiheutua muun kipua ja kudonvaurioita (Roe 2011). Kudonvaurio voi olla merkittävää ja pitkäkestoista, ja se voi vaikuttaa potilaan toimintakykyyn. Ekstravasaation myötä kudoksen infektoitumisen riski voi lisääntyä.

2.3.2 Antopaikan kipu ja kirvely

Lääkkeiden annostelu perifeerisiin laskimoihin voi aiheuttaa paikallista ärsytystä lääkkeen antopaikassa (Mönkkönen ja Himberg 2011). Ärsytys voi ilmetä kipuna ja epämiellyttävänä tunteena (Kaabashi ym. 2007). Yleisesti ottaen kipua ilmenee sitä enemmän, mitä pienempään laskimoon lääke on annosteltu. Paikallinen kipu ja ärsytys ovat eräiden laskimoon annosteltavien lääkkeiden käytön keskeinen ongelma (Leeson ym. 2007). Antopaikan kipu tai kirvely voi olla niin voimakasta, että lääkkeen anto joudutaan keskeyttämään. Annostelusta aiheutuva antopaikan kipu on yksi tärkeimmistä potilastyytyväisyyttä ja potilaiden hoitomyöntyvyyttä vähentävistä tekijöistä (Doenicke ym. 1996).

Kipu tai kirvely lääkkeen antopaikassa voi ilmetä joko välittömästi laskimonsisäisen annostelun alkaessa tai viivästyneesti annostelun jo jatkuttua jonkin aikaa (Tan ja Onsiong 1998). Välittömän vaikutuksen taustalla uskotaan olevan lääkeaineen annostelusta johtuva suora ärsytysvaikutus laskimoon (Tan ja Onsiong 1998, Eriksson 1997). Viivästyneen kivun taustalla taas uskotaan olevan epäsuora, kiniinikaskaadiin kuuluvien, perifeeristen, kivun välittäjäaineiden kautta tapahtuva mekanismi (Tan ja Onsiong 1998). Nämä kemialliset välittäjäaineet voivat suoraan aiheuttaa kudosärsytystä (Kalso 2002). Esimerkiksi bradykiniini on eräs tehokkaimmista kipua aiheuttavista tulehdusvälittäjäaineista. Laskimossa tuntuva kipusignaali aistitaan todennäköisesti laskimoiden seinämissä olevien vapaiden afferenttien hermopäätteiden kautta. Laskimoissa aistittu kipu välittyy keskushermostoon myeliinitupellisia A δ -kipuhermoja pitkin (Tan ja Onsiong 1998, Eriksson 1997).

Lääkkeiden laskimonsisäisestä annostelusta aiheutuva antopaikan kipu ja kirvely voi olla seurausta useasta tekijästä (Kang ym. 2010, Raunio ja Huupponen 2007). Lääkeaineet, esimerkiksi eräät sytostaatit, voivat itsessään aiheuttaa kudosaivourioita ja siten ärsyttää laskimoa johon se annostellaan (Nagata ym. 2011). Lääkeaineen luontaisista ominaisuuksista johtuen lääkevalmisteen pH tai osmoottisuus eivät aina ole fysiologisia, mikä saattaa ärsyttää laskimon seinämää (Tan ja Onsiong 1998, Huupponen ja Raunio 2007). Lisäksi lääkevalmisteen korkealla tai matalalla lämpötilalla saattaa olla vaikutusta antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemiseen ja voimakkuuteen (Tan ja Onsiong 1998). Lääkevalmisteen ominaisuuksien lisäksi antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemiseen vaikuttavat lääkkeen annostelunopeus, annostelukohta, annosteluun käytetyn laskimon koko sekä veren puskurointikyky.

Monien huonosti vesiliukoisten lääkeaineiden keraliuottimina käytetyt aineet voivat aiheuttaa kipua tai kirvelyä laskimonsisäisen annostelun yhteydessä (Leeson 2007). Lääkevalmisteiden, joissa keraliuottimena on käytetty propyleeniglykolia, on havaittu aiheuttavan antopaikan kipua tai kirvelyä laskimonsisäisesti annosteltuna (Leeson 2007, Doenicke 1992). Syynä kipuun uskotaan olevan propyleeniglykoli-lääkeaineliuoksen hyperosmolaalisuus, mikä todennäköisesti aiheuttaa ärsytystä laskimoissa (Kosarek ym. 2011, Doenicke 1992). Propyleeniglykolin lisäksi myös keraliuottimena käytetty etanolin aiheuttaa antopaikan laskimoärsytystä ja kipua (Xiong ym. 2008, Yu ym. 2006). Antopaikan kipu ja kirvely on myös laskimoon emulsiona annettujen lääkkeiden ongelma (Lee ym. 2011, Baker ym. 2005).

Laskimoon annettujen lääkkeiden aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä on pyritty vähentämään tai kokonaan poistamaan eri menetelmin (Tan ja Onsiong 1998). Lääkkeen aiheuttamaa kipua

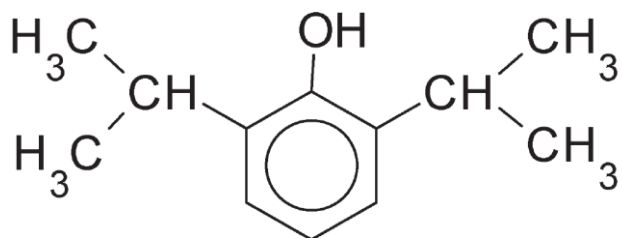
voidaan vähentää muun muassa lääkeaineen lämmityksellä tai jäädytyksellä, annostelemalla lääkeaine suurempaan laskimoon tai laimentamalla lääkeaine isompaan nestetilavuuteen. Lääkeaineen annostelunopeuden hidastaminen vähentää laskimoärsytystä. Lääkkeiden laskimoärsytystä on pyritty vähentämään annostelemalla niitä muiden lääkeaineiden yhteydessä. Esimerkiksi anestesia-aine ketamiinin käyttäminen laskimoa ärsyttävän lääkeaineen annon yhteydessä voi vähentää antopaikan kipua (Koo 2006, Khosravi ym. 2004). Myös pientä annosta opioideja ennen laskimokipua aiheuttavan lääkkeen annostelua, voidaan käyttää vähentämään antopaikan ärsytysoireita (Jalota ym. 2011). Esimerkiksi fentanyylin on havaittu vähentävän ainakin diatsepaamin laskimoannostelusta aiheutuvaa antopaikan kipua (Khosravi ym. 2004). Myös paikallispuudutteita, kuten lidokaiinia, on käytetty antopaikan laskimoärsytyksen vähentämiseen joko yhdessä laskimoärsytystä aiheuttavan lääkeaineen kanssa tai ennakoivasti ennen sen annostelua (Kaabachi ym. 2007, Tan ja Onsiong 1998). Edellä mainittujen lisäksi lääkkeiden aiheuttaman laskimoärsytyksen vähentämiseen on tutkittu myös muun muassa metoklopramidia (Liaw ym. 1999), ramosetronia (Lee ym. 2011) ja ondansetronia (Ambesh ym. 1999).

Lääkeaineiden laskimoannostelun aiheuttaman antopaikan kivun ja kirvelyn vähentäminen on mahdollista myös lääkevalmisteen uudelleenformuloinnilla, jolloin esimerkiksi lääkevalmisteen osmolaliteettia muutetaan fysiologisemmaksi (Nagata ym. 2011). Uudelleenformuloinnilla voidaan myös parantaa rasvaliukoisten lääkeaineiden vesiliukoisuutta (Kumpulainen ym. 2008). Mikäli aihiolääketeknologiaa hyödyntämällä lääkeaineen vesiliukoisuutta saataisiin parannettua eikä sitä tarvitsisi annostella laskimoon emulsiona, voisi myös lääkeaineen aiheuttama laskimoärsytys jäädä vähäisemmäksi.

3 PROPOFOLI

3.1 Yleistä

Propofoli eli 2,6-di-isopropyylifenoli on laskimoanesteetteihin lukeutuva lääkeaine (Olkkola ja Scheinin 2007). Puhdas propofoli on huoneenlämmössä kellertävää, öljymäistä ainetta. Propofolin jäätymispiste on 19 celsiusastetta. Kemialliselta rakenteeltaan propofoli kuuluu alkyylifenolijohdannaisiin (Wang ym. 2007). Propofoli on heikosti hapan ja sen pKa on 11 (Eriksson ym. 1997). Rakenteeltaan propofoli on hyvin yksinkertainen (kuva 1) (Olkkola ja Scheinin 2007, Baker ja Naguib 2005). Molekyylin rakenne koostuu fenolista, johon on hydroksyyliin nähden orto-asemiin liittyneenä kaksi isopropyyliryhmää (Baker ja Naguib 2005). Molekyylin ainoa ionisoitumaan kykenevä funktionaalinen ryhmä on hydroksyyliin ryhmä. Muut osat, bentseenirengas ja isopropyyliryhmät, ovat erittäin rasvaliukoisia. Näistä kemiallisista ominaisuuksista johtuen propofolimolekyylistä ei voida muodostaa vesiliukoista suolaa, ja se on huonosti veteen liukeneva. Propofoli saadaan kuitenkin sekoittumaan veteen öljy-vesi-emulsion muodostuksen kautta rasvaliukoisten apuaineiden avulla. Optimaalinen formulaatio saadaan aikaan käyttämällä emulsion rasvafaasina soijaöljyä ja emulgaattorina munalesitiiniä. Emulsio saadaan glyserolia käyttämällä veren kanssa isotoniseksi ja emulsion pH säädetään valmisteen stabiiliuden kannalta sopivaksi natriumhydroksidilla.



Kuva 1. Propofolin kemiallinen rakenne (muokattu lähteestä: Olkkola ja Scheinin 2007).

Kliiniseen käyttöön tarkoitettuja propofolivalmisteita on olemassa eri vahvuuksia (Olkkola ja Scheinin 2007, Scheinin ja Valtonen 1999). Suomessa markkinoilla olevat propofolivalmisteet ovat laskimoon injektiona tai infuusiona annosteltavia emulsioita (Lääkkeet ja Hinnat -tietokanta 2012). Valmisteet ovat vahvuudeltaan 5, 10 ja 20 milligrammaa yhdessä millilitrassa emulsiota.

3.2 Käyttöaiheet

Propofolilla on sekä rauhoittava eli sedatiivinen että unettava vaikutus (Ellett 2010). Lisäksi propofoli aiheuttaa tilapäistä amnesiaa eli muistamattomuutta. Farmakologisten vaikutustensa takia propofolia käytetään kliinisesti yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon (Rosenberg ym. 2011, Scheinin ja Valtonen 1999). Nukahtaminen propofolilla tapahtuu nopeasti ja miellyttävästi (Olkkola ja Scheinin 2007). Myös anestesiasta herääminen tapahtuu nopeasti, eikä siitä aiheudu kovin paljoa pahoinvointia ja oksentelua (Ellett 2010, White 2008). Propofolista on suosituin anestesian induktioon käytetty lääkeaine länsimaissa (Olkkola ja Scheinin 2007). Propofolin käyttöaihe on myös leikkaus- ja tehohoitopotilaiden lyhyt- tai pitkäaikainen sedaatio (Rosenberg ym. 2011, Scheinin ja Valtonen 1999). Anestesian induktioon ja ylläpitoon sekä kirurgisten toimenpiteiden aikaiseen sedaatioon propofoli soveltuu aikuisille ja yli yhden kuukauden ikäisille lapsille (Fimea 2012g). Tehohoidossa sen käyttö sedaatioissa on rajattu yli 16-vuotiaisiin potilaisiin.

Yleisanestesian induktiossa propofolia annetaan kliinisen vasteen mukaan 20–40 milligrammaa kymmenen sekunnin välein anestesian alkamiseen saakka (Fimea 2012f). Yleisanestesian induktioon tarvittavan propofolin määrän vaihteluväli aikuisilla on 0,9–8,3 milligrammaa painokiloa kohden (Kokki ym. 2007). Keskimäärin propofolia tarvitaan 1,5–2,5 milligrammaa painokiloa kohden (Fimea 2012g). Yli 55-vuotiaiden, sekä anestesariskiryhmiin III ja IV (American Society of Anesthesiologist physical status; ASA) kuuluvien sydämen vajaatoimintapotilaiden tarve propofolille voi olla vähäisempi, joten kokonaisannos voidaan vähentää yhteen milligrammaan painokiloa kohden. Lapsien kohdalla anestesian induktioon tarvittava propofoliannos tulee säätää yksilöllisesti lapsen iän ja painon mukaan. Monille kahdeksan vuotta täyttäneille lapsille 2,5 milligrammaa painokiloa kohden on sopiva annos anestesian induktioon, mutta nuoremmat lapset saattavat tarvita suurempiakin annoksia. Kuten aikuistenkin kohdalla, myös ASA-ryhmiin III ja IV kuuluvien lapsipotilaiden annoksia voidaan joutua pienentämään.

Yleisanestesian ylläpidossa aikuisilla propofolia voidaan antaa potilaille jatkuvana infuusiona tai toistuvina bolusinjektioina (Fimea 2012g). Bolusinjektioita käytettäessä propofolia annetaan aikuisille 25–50 milligramman lisäannoksia kliinisen vasteen mukaan. Infuusiota käytettäessä anestesian ylläpitoon tarvittava propofoliannos on aikuisilla yleensä 4–12 milligrammaa painokiloa kohden tunnissa. Iäkkäämpien ja huonokuntoisempien (ASA-ryhmät III ja IV) potilaiden kohdalla voidaan joutua käyttämään pienempää annosta. Yleisesti käytetty annos on 4–5 milligrammaa painokiloa kohden tunnissa (Kokki H, suullinen tiedonanto 23.5.2012). Myös lapsipotilaiden kohdalla anestesian ylläpidossa voidaan propofolia antaa infuusiona tai toistuvina bolusinjektioina. Annostelu voi vaihdella potilaskohtaisesti, mutta infuusiolla antonopeudella 15 milligrammaa painokiloa kohden tunnissa saadaan tavallisesti aikaan riittävä anestesia. ASA-ryhmiin III ja IV kuuluvien lapsipotilaiden kohdalla annoksia suositellaan pienennettäväksi.

Käytettäessä propofolia leikkauksenaikaiseen sedaatioon aikuisilla, säädetään annos ja annosnopeus kliinisen vasteen mukaan (Fimea 2012g). Useimpien potilaiden kohdalla riittävä sedaatio saavutetaan antamalla 0,5–1 milligrammaa propofolia 1–5 minuutin aikana. Saavutetun sedaation ylläpito infuusiolla onnistuu useimpien potilaiden kohdalla antamalla 1,5–4,5 milligrammaa propofolia painokiloa kohden tunnissa, mutta tarvittaessa sedaation ylläpitoannos pitää säätää potilaskohtaisesti. Sedaatiota voidaan tarvittaessa syventää antamalla potilaalle infuusion lisäksi bolusinjektioina 10–20 milligramman suuruisia annoksia propofolia. Sedaatioon tarvittavaa annosta voidaan joutua pienentämään yli 55-vuotiaiden potilaiden ja ASA-ryhmiin III ja IV kuuluvien potilaiden kohdalla. Useimpien lapsipotilaiden kohdalla tarvitaan leikkauksenaikaisen sedaation aloittamiseen 1–2 milligrammaa propofolia painokiloa kohden. Sedaation ylläpitoon useimmille lapsille riittää infuusiona annettuna 1,5–9 milligrammaa propofolia painokiloa kohden tunnissa. Annostusta tulee kuitenkin tarkastella potilaskohtaisesti ja pienentää tai suurentaa tarpeen vaatiessa. Myös lapsipotilaiden kohdalla sedaatiota voidaan syventää antamalla propofolia infuusion lisäksi bolusinjektioina annoksella yksi milligrammaa painokiloa kohden. ASA-ryhmiin III ja IV kuuluvien lapsipotilaiden kohdalla annoksien pienentäminen on suositeltavaa.

Tehohoitopotilaiden sedaatioon käytettäessä propofolia suositellaan annettavaksi jatkuvana infuusiona (Fimea 2012g). Tyydyttävän sedaation taso saavutetaan useimpien potilaiden kohdalla annoksella 0,3–4 milligrammaa propofolia painokiloa kohden tunnissa. Annos tulee sovittaa yksilöllisesti kunkin potilaan ja halutun sedaation syvyyden mukaan.

3.3 Vasta-aiheet

Propofolia ei tule käyttää alle yhden kuukauden ikäisillä lapsilla (Fimea 2012g, Rosenberg ym. 2011, Scheinin ja Valtonen 1999). Koska käytettäessä propofolia alle 16-vuotiaiden tehohoitopotilaiden sedaatioon on havaittu vakavia ja jopa kuolemaanjohtavia haittavaikutuksia, on propofolin käyttö 16-vuotiaiden tai nuorempien potilaiden sedaatioon tehohoidossa vasta-aiheista (Fimea 2012g).

3.4 Vaikutusmekanismi

Propofolin ominaisuudet välittyvät pääasiallisesti sen keskushermostovaikutusten välityksellä (Ellett 2010). Tarkkaa vaikutusmekanismia ei ole selvitetty (Trapani ym. 2000). Propofolin vaikutusmekanismi näyttäisi välittyvän useiden eri reseptoreiden kautta. Tyypin A gamma-aminovoihapporeseptorien ($GABA_A$) lisäksi propofolin uskotaan vaikuttavan myös muihin ligandin säätelemiin ionikanavareseptoreihin, esimerkiksi glysiinireseptoreihin. Jänniteherkillä ionikanavareseptoreilla saattaa myös olla osuutta propofolin vaikutuksen ilmenemiseen.

Pääasiallisesti propofolin vaikutusmekanismi näyttäisi ilmenevän inhibitoristen, $GABA_A$ -reseptoreiden kautta (Moraga-Cid ym. 2011, Stewart ym. 2011, Trapani ym. 2000). $GABA_A$ -reseptorit kuuluvat pentameerisiin, ligandien säätelemiin ionikanavareseptoreihin (Stewart ym. 2011). Reseptorit koostuvat alayksiköistä, joista tärkeimmät ovat tyyppiä α , β ja γ (Koulu 2007). Ligandin eli gamma-aminovoihapon (γ -aminobutyric acid, GABA) sitoutuessa, tapahtuu reseptoreiden aktivaatio. Tämä johtaa kloridikanavan aukeamiseen, jolloin kloridi-ionien (Cl^-) sisäänvirtauksen aiheuttamana kohdeneuroni hyperpolarisoituu ja sen herkkyys ärsykeille vähenee. Propofoli näyttäisi vaikuttavan $GABA_A$ -reseptorin toimintaan säätelemällä suoraan kloridikanavan aktiivisuutta (Stewart ym. 2011, Trapani ym. 2000). $GABA_A$ -reseptorin β -alayksiköillä uskotaan olevan ratkaiseva merkitys propofolin aiheuttaman reseptoreiden aktivaation kannalta.

$GABA_A$ -reseptorien lisäksi propofolin oletetaan aktivoivan myös glysiinireseptoreita ja siten lisäävän niiden inhibitorista vaikutusta (Moraga-Cid ym. 2011, Rudolph ja Antkowiak 2004). Glysiinireseptorit ovat $GABA_A$ -reseptoreiden tavoin pentameerisia kloridikanavareseptoreita (Moraga-Cid ym. 2011, Koulu 2007). Myös niiden tehtävä on vaikuttaa inhibitorisesti hermosignaalien välittymiseen keskushermostossa. Glysiinireseptorit rakentuvat kahdesta β - ja kolmesta α -alayksiköstä (Koulu 2007).

On mahdollista, että propofolin farmakologiset vaikutukset selittyvät GABA_A- ja glysiinireseptorien aktiivisuuden lisäämisen lisäksi myös jänniteherkkien natriumkanavien (Na⁺) salpauksen kautta (Trapani ym. 2000). Jänniteherkillä natriumkanavilla on merkittävä osuus hermosignaalin välityksessä (Pere 2007). Hermosolun depolarisaation alussa jänniteherkät natriumkanavat aukeavat, mikä johtaa natrium-ionien virtaukseen solun sisään. Tämä johtaa solun lepotilassa olevan negatiivisen varauksen häviämiseen ja siten lopulta hermosignaalin etenemiseen. Useiden lääkeaineiden avulla voidaan vaikuttaa jänniteherkkien natriumkanavien toimintaan ja siten hermosignaalin välitykseen (Pere 2007, Haeseler ym. 2002). Esimerkiksi puudutteilla voidaan estää hermosignaalin eteneminen, sillä ne salpaavat jänniteherkkiä natriumkanavia (Pere 2007). Myös propofoli näyttää salpaavan jänniteherkkiä natriumkanavia (Haeseler ym. 2002).

3.5 Farmakokinetiikka

Koska suoraan laskimoon annosteltujen lääkeaineiden kudoksiin imeytyminen tapahtuu melko nopeasti (York 2002), myös propofolin pitoisuus veressä vähenee nopeasti kerta-annoksen jälkeen (Olkkola ja Scheinin 2007). Propofolin farmakokineetiikan kuvaamiseksi käytetään usein kolmitilamallia (Olkkola ja Scheinin 2007, Gan 2006). Kolmitilamalli ilmentää erinomaisesti propofolin farmakokinetiikalle tunnusomaisia piirteitä eli nopeaa jakautumista sentraaliseen tilaan, nopeaa uudelleenjakautumista vähäsuonisempiin kudoksiin sekä metabolista puhdistumaa ja hidasta kudoksista vapautumista (Gan 2006, McKeage ja Perry 2003).

3.5.1 Jakautuminen ja plasmaproteiinisitoutuminen

Verenkierrossa propofoli on lähes kokonaan, 97–99 %, sitoutuneena plasman proteiineihin (Gan 2006). Suuren rasvaliukoisuutensa ansiosta propofolin jakaantumistilavuus on suuri (Gan 2006). Propofoli jakaantuu hyvin nopeasti niihin kudoksiin, joiden veren läpivirtaus on suuri, kuten aivoihin. Rasvaliukoisuutensa ansiosta propofoli ohittaa nopeasti veri-aivoesteen ja pääsee keskushermostoon (McKeage ja Perry 2003). Hyvän keskushermostoläpäisevyyden ansiosta propofolin vaikutus alkaa nopeasti (Gan 2006, McKeage ja Perry 2003). Propofolin jakaantumisen puoliintumisaika nopean verenvirtauksen kudoksiin on 1–8 minuuttia (Rosenberg ym. 2011, Olkkola ja Scheinin 2007). Propofolin jakaantuminen perifeerisiin kudoksiin, kuten lihaksiin ja rasvakudokseen tapahtuu hitaammin (McKeage ja Perry 2003). Puoliintumisaika perifeerisiin kudoksiin jakautumiselle on 30–70 minuuttia (Rosenberg ym. 2011, Olkkola ja Scheinin 2007).

3.5.2 Metabolia

Propofolin metabolia tapahtuu yli 88 % maksassa (Gan 2006). Pääasiassa propofoli metaboloituu glukuronidikonjugaateiksi (Kansaku ym. 2011). Glukunoridin liittäminen tapahtuu UDP-glukuronyylitransferaasientsyymien (UGT1A9) katalysoimana joko sytokromi P450-entsyymien (esimerkiksi CYP2B6, CYP3A4 ja CYP1A2) hapettamaan välimetaboliittiin tai suoraan metaboloimattomaan propofoliin. Osa propofolista metaboloituu maksassa sulfaattikonjugaateiksi (Rosenberg ym. 2011). Metaboliitit erittyvät edelleen virtsaan. Muuttumattomana propofolia erittyy virtsaan alle 0,3 % (Gan 2006). Propofolin puhdistumaksi koko verestä on määritetty 22–30 millittraa minuutissa painokiloa kohden (Rosenberg ym. 2011, Olkkola ja Scheinin 2007). Koska puhdistuma ylittää maksan verenvirtauksen, tapahtuu propofolin metaboliaa myös maksan ulkopuolella (Rosenberg ym. 2011, Olkkola ja Scheinin 2007, Gan 2006). Propofolin suuresta puhdistumasta johtuen suurin osa lääkeaineesta metaboloituu jo sen jakautumisvaiheessa. Propofolin vaikutuksen nopea päättymisen on seurausta propofolin nopeasta jakautumisesta perifeerisiin kudoksiin, kuten lihaksiin ja sisäelimiin.

3.5.3 Eliminaatio

Propofolin lopullinen eliminaatio tapahtuu sen jakaantuessa perifeerisistä kudoksista takaisin verenkiertoon (Rosenberg ym. 2011, Olkkola ja Scheinin 2007). Tämä terminaalinen eliminaatio tapahtuu hitaasti ja sen puoliintumisaika on 4–24 tuntia. Terminaalaisella eliminaatiolla ei ole kliinistä merkitystä propofolin vaikutuksen päättymiseen.

3.6 Haittavaikutukset

3.6.1 Yleisiä haittavaikutuksia

Propofolin verenpainetta alentava ominaisuus on sen merkittävin haittavaikutus (Fimea 2012g, Rosenberg ym. 2011). Verenpainetta alentava vaikutus on seurausta perifeeristen verisuonien laajenemisesta sekä sydämen sykettä hidastavasta vaikutuksesta. Sydämen sykkeen alenemisen ja alentuneen verenpaineen ilmeneminen ovat yleisiä haittavaikutuksia ja niiden esiintyvyys on 1–10 prosenttia hoidetuista potilaista (Fimea 2012g). Muita yleisiä haittavaikutuksia ovat heräämisvaiheen aikana esiintyvä pahoinvointi ja oksentelu, sekä anestesian induktion aikana esiintyvät hengityskatkokset.

Propofolin käytössä ilmenee myös harvinaisempia haittavaikutuksia (Fimea 2012g). Näihin lukeutuvat muun muassa toimenpiteen jälkeinen tajuttomuus, haimatulehdus sekä anaflyaktinen reaktio. Näitä haittavaikutuksia ilmenee kuitenkin alle yhdellä potilaalla 10 000 hoidetusta.

3.6.2 Laskimoannostuksesta aiheutuva antopaikan kipu ja kirvely

Propofolin hyvin yleinen haittavaikutus on sen annostelupaikassa esiintyvä kipu ja kirvely (Borazan ym. 2010, Canbay ym 2008, Gupta ym. 2007). Antopaikan kipua ja kirvelyä ilmenee 28–90 % potilaista. Lapsilla esiintyvyyden on arvioitu olevan 28–85 % välillä (Kaabachi 2008, Gupta ym. 2007). Lapsipotilaiden kohdalla antopaikan kivun ja kirvelyn ilmeneminen on sitä yleisempää mitä nuoremasta lapsesta on kyse (Gupta ym. 2007). Kuten muutkin fenolijohdannaiset myös propofoli aiheuttaa ihon ja limakalvojen ärsytystä (Tan ja Onsiong 1998). Joten propofolin aiheuttama kipu ilmenee yleensä välittömästi annostelun aloittaessa (Gupta ym. 2007, Tan ja Onsiong 1998). Harvoissa tapauksissa antopaikan kipu ja kirvely voi ilmetä myös viivästyneesti, epäsuoran mekanismin kautta.

Propofolin aiheuttaman antopaikan kivun ja kirvelyn uskotaan riippuvan useasta tekijästä (Kang ym. 2010, Gupta ym. 2007). Kivun ilmenemiseen vaikuttavat lääkkeen antopaikka sekä annosteluun käytetyn laskimon koko (Gupta ym. 2007). Pienemmillä lapsilla useammin esiintyvän antopaikan kivun ja kirvelyn oletetaan ainakin osaltaan johtuvan juuri laskimoiden pienemmästä koosta (Kaabachi ym. 2008, Gupta ym. 2007). Lisäksi antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemiseen vaikuttavat myös injektion nopeus, veren puskurointikyky sekä annosteltavan propofolin lämpötila (Tan ja Onsiong 1998).

Propofolin aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä on pyritty vähentämään useilla eri keinoilla. (Jalota ym. 2010, Gupta ym. 2007, Picard ja Tramèr 2000). Annosteltaessa propofoli kämmenselän laskimon sijasta kyynärvarren laskimoon ilmenee kipua ja kirvelyä harvemmin (Jalota ym. 2011). Annostelupaikan lisäksi myös laskimon koolla on havaittu olevan merkitystä. Tämän oletetaan johtuvan pienempien ja suurempien laskimoiden välisistä eroista laskimoiden endoteelirakenteessa, sekä kipureseptoreiden määrässä ja laadussa. Suuremmissa laskimoissa veren virtausnopeus on suurempi, joten veren puskurointikyky on suurempi annettaessa propofolia suurempaan laskimoon. Suurempaan laskimoon annettuna propofolin paikallinen pitoisuus kasvaa korkeaksi, joten myös haittavaikutuksena ilmenevä kipu jää vähäisemmäksi. Vaikka propofolin annostelunopeuden ja käytetyn aineen lämpötilalla on myös uskottu olevan vaikutusta propofolin aiheuttamaan kipuun ja

kirvelyy on viimeaikaisissa tutkimuksissa havaittu, että propofolin lämmityksellä ja jäädytyksellä tai erilaisilla antonopeuksilla ei ole ollut vaikutusta kivun ja kirvelyn ilmenemiseen tai voimakkuuteen (Jalota ym. 2011, Picard ja Tramèr 2000).

Propofolin aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä voidaan vähentää muiden lääkeaineiden avulla (Jalota ym. 2011, Picard ja Tramèr 2000). Tehokkaimmin propofolin aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä voidaan vähentää laskimoanesteetti tiopentaalin avulla (Kokki H, suullinen tiedonanto 23.5.2012). Paikallisuudute lidokaiinia käytetään yhdessä propofolin kanssa antopaikan kivun ja kirvelyn vähentämiseen (Beyaz ym. 2011, Kaabachi ym. 2008). Lidokaiinia annostellaan propofolin kanssa samaan laskimoon joko ennen propofolin annostelua tai yhdessä propofolin kanssa. Mikäli lidokaiinia annostellaan yhdessä propofolin kanssa, tulee lääkeaineet sekoittaa keskenään juuri ennen annostelua (Kaabachi ym. 2008). Myös opioidien, kuten petidiinin, fentanylin ja alfentaniilin annostelu ennen propofolia on havaittu vähentävän antopaikan kipua ja kirvelyä (Jalota ym. 2011, Picard ja Tramèr 2000). Tulehduskipulääkkeistä muun muassa diklofenaakin ja ketorolaakin käyttö esilääkkeenä vähentää propofolin aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä (Jalota ym. 2011). Laskimoon annosteltavan parasetamolin antaminen esilääkityksenä, näyttäisi myös vähentävän propofolin aiheuttamaa laskimoärsytystä (Borazan ym. 2010, Canbay ym. 2008). Laskimoanesteeteista ketamiinia on käytetty yhdessä propofolin kanssa vähentämään laskimoärsytystä (Beyaz ym. 2011, Jalota ym. 2011, Kaabachi ym. 2008). Ketamiinin kyky vähentää propofolin aiheuttamaa antopaikan kipua on kuitenkin, ainakin lapsipotilaiden kohdalla, vähäisempää kuin lidokaiinilla (Kaabachi ym. 2008). Muita lääkeaineita, joilla uskotaan voitavan vähentää propofolin aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä, ovat muun muassa metoklopramidi (Picard ja Tramèr 2000), ondansetroni (Ambesh 1999) ja ramosetroni (Lee ym. 2011).

Muokkaamalla propofolivalmisteiden formulointia on pyritty vaikuttamaan propofolin aiheuttamaan antopaikan kipuun ja kirvelyy (Schaub ym. 2004). Emulsiossa vapaa propofoli on jakaantuneena rasvafaasin ja vesifaasin välillä (Tan ja Onsiang 1998). Propofolin korkea pitoisuus emulsion vesifaasissa lisää kirvelyn ilmaantuvuutta (Schaub ym. 2004, Tan ja Onsiang 1998). Lisäämällä emulsion rasvapitoisuutta saadaan vähennettyä vapaan propofolin osuutta vesifaasissa, jolloin myös antopaikan kipu ja kirvely jää vähäisemmäksi. Vähemmän lipidejä sisältävä propofolin mikroemulsio aiheuttaa enemmän antopaikan kipua ja kirvelyä kuin perinteisesti käytetty rasvaemulsio (Lee ym. 2011). Parantamalla esimerkiksi aiholiäketeknologian avulla propofolin vesiliukoisuutta voidaan mahdollisesti vähentää sen aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä.

Paremmiin vesiliukoisiin propofolin aihiolääkkeisiin onkin jo kehitetty. Tällaisia ovat muun muassa propofolifosfaatti ja propofolietyyli-dioksi fosfaatti (Kumpulainen ym. 2008).

3.7 Yhteisvaikutukset

Propofolilla on kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia useiden lääkeaineiden kanssa (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Yhteisvaikutukset eivät aina ole haitallisia, sillä esimerkiksi propofolin käyttö yhdessä muiden sedaatiota aiheuttavien aineiden kanssa vähentää molempien annostarvetta ja siten myös mahdollisten haittavaikutusten ilmenemisen todennäköisyyttä (Kokki H, suullinen tiedonanto 23.5.2012). Käytettäessä propofolin lisäksi yleisanestesia-aineita tai muita sedaatiota aiheuttavia aineita propofolin annosta tulee pienentää (Fimea 2012f). Näin siis opioideilla, laskimoanesteetti deksmedetomidinillä sekä bentsodiatsepiineilla on yhteisvaikutusriski yhteiskäytössä propofolin kanssa (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Lisäksi yhteisvaikutuksia yhteiskäytössä propofolin kanssa saattaa esiintyä puuduteaine lidokaiinilla, beetasalpaaja esmololilla, solunsalpaaja sytarabiinilla sekä lihasrelaksantti baklofeenilla.

Käytettäessä propofolia yhdessä opioidien, kuten alfentaniilin kanssa propofolin eliminaatio sekä molempien lääkkeiden annostarve vähenee (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Lisäksi propofolin sykettä ja systolista verenpainetta alentava vaikutus tehostuu. Yhteiskäytössä molempien lääkkeiden annostusta tulisi pienentää sekä seurattava tarkasti potilaan verenpainetta, sydämen toimintaa, tajunnan tasoa ja hengitystä.

Muun muassa deksmedetomidiniin, esmololin, lidokaiiniin että sytarabiiniin yhteiskäyttö propofolin kanssa voivat vähentää sen annostarvetta (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Yhteiskäyttö deksmedetomidiniin kanssa aiheuttaa propofolin annostarpeen pienenemisen 60–70 %:lla. Esmololin samanaikainen käyttö propofolin kanssa laskee anestesian induktioon tarvittavaa propofolin annostarvetta. Lidokaiini voi vähentää samanaikaisesti käytetyn propofolin yleisanestesiassa tarvittavaa annosta. Sytarabiiniin ja propofolin yhteiskäytöstä saattaa aiheutua merkittävää sydämen harvalyöntisyyttä. Propofoliannoksen pienentäminen voi siis olla tarpeen, mikäli propofolia joudutaan käyttämään yhdessä neljän edellä mainitun lääkeaineen kanssa.

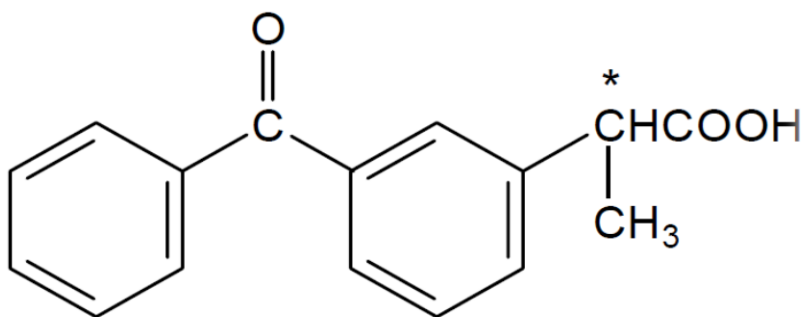
Bentsodiatsepiinien, kuten midatsolaamin ja propofolin yhteiskäytössä molempien lääkkeiden väsyttävät ja sedatiiviset ominaisuudet voimistuvat (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Yhteiskäytössä on tärkeää seurata molempien lääkkeiden vastetta sekä tarvittaessa muuttaa

annostuksia. Baklofeenin ja propofolin yhteisvaikutukset ovat hieman epäselviä. On kuitenkin mahdollista, että kouristuksien mahdollisuus voi lisääntyä käytettäessä baklofeenia ja propofolia yhtä aikaa.

4 KETOPROFEENI

4.1 Yleistä

Ketoprofeeni, (R, S)-2-(3-bentsoyylifenyyli)-propanihappo, on propionihappojohdoksiin kuuluva tulehduskipulääke (NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug) (Barden ym. 2009, Moilanen ja Kankaanranta 2007). Ketoprofeeni on raseeminen lääkeaine eli ketoprofeenimolekyylillä on kaksi optista isomeeria, R- ja S-enantiomeerit (Barden ym. 2009). Vain S-enantiomeerin, eli deksketoprofeenin, oletetaan olevan biologisesti aktiivinen (Barden ym. 2009, Fuder ym. 1997). Ketoprofeenin S-enantiomeerin rakennekaava on esitetty kuvassa 2. Ketoprofeeni on heikosti hapan lääkeaine ja sen pKa-arvo on 4,6. (Sheng ym. 2006). Puhdas ketoprofeeni esiintyy huoneenlämmössä valkoisena, kiteisenä jauheena ja sen sulamispiste on 94–97 celsiusasteen välillä (European pharmacopeia 2007). Ketoprofeenin liukoisuus veteen on huono (Del Gaudio ym. 2009, European pharmacopeia 2007). Ketoprofeeni liukenee hyvin etanoliin, asetoniin tai dikloorimetaniin (European pharmacopeia 2007). Huonosta vesiliukoisuudesta huolimatta ketoprofeenista on olemassa liuosmuotoisia valmisteita (Barden ym. 2009, Cashman 1993). Raseeminen ketoprofeeni saadaan muodostamaan aminohappo arginiin kanssa vesiliukoinen suola, jolloin se saadaan liukenemaan veteen (Cashman 1993). Deksketoprofeeni voi muodostaa tris(hydroksimetyyli)aminometaanin (Tris) kanssa vesiliukoisen suolan eli deksketoprofeenitrometamol, joka on vesiliukoinen (Mauleón ym. 1996).



Kuva 2. Ketoprofeenin kemiallinen rakenne. Kiraliakeskus merkitty * (muokattu lähteestä: Barbanoj ym. 2001).

Ketoprofeeni on kliinisessä käytössä sekä raseemisina, eli molempia enantiomeereja sisältävinä, että pelkästään deksketoprofeenia sisältävinä valmisteina (Lääkkeet ja Hinnat-tietokanta 2012, Barden ym. 2009). Suomessa markkinoilla on raseemista ketoprofeenia 25, 50 ja 100 milligramman

tablettina sekä 200 milligramman depottablettina (Lääkkeet ja Hinnat-tietokanta 2012). Raseemista ketoprofeenia on saatavilla 50 ja 100 milligramman vahvaisina kapsuleina sekä 100 ja 200 milligramman vahvaisina depotkapsuleina. Markkinoilla olevan raseemisen ketoprofeenin injektiooliuos on vahvuudeltaan 50 milligrammaa yhdessä millilitrassa liuosta. Lisäksi raseemista ketoprofeenia on saatavilla 2,5 % geelinä sekä oraaliliuoksena, jonka vahvuus on 25 milligrammaa yhdessä annoksessa liuosta.

Deksketoprofeenia on Suomessa saatavilla tablettina ja laskimoon annosteltavana liuoksena (Lääkkeet ja Hinnat-tietokanta 2012). Tablettimuotoisen valmisteen vahvuus on 25 milligrammaa ja nesteen vahvuus on 25 milligrammaa yhdessä millilitrassa liuosta (Lääkkeet ja Hinnat-tietokanta 2012).

4.2 Käyttöaiheet

Ketoprofeeniilla on tulehduskipulääkkeenä kipua, kuumetta ja tulehdusta lievittävä vaikutus (Kokki 2010, Barden ym. 2009). Ketoprofeeni on yleisesti lasten ja aikuisten hoitoon käytetty lääke (Kokki 2010). Aikuisten käyttöaiheisiin lukeutuvat muun muassa kuumeen, nivelreuman, pehmytkudosreuman, trauman- sekä leikkauksenjälkeisen tulehduksen ja turvotuksen hoito sekä kohtalaisen kovan tai kovan trauman- ja leikkauksenjälkeisen kivun hoito (Fimea 2012d, Fimea 2012e, Moilanen ja Kankaanranta 2007). Lisäksi ketoprofeenia voidaan käyttää kihtikivun, migreenin sekä kuukautiskipujen hoitoon. Lapsille ketoprofeenia käytetään kivun ja kuumeen oireenmukaiseen hoitoon aina puolen vuoden iästä alkaen (Kokki 2010).

Koska kirurgisista toimenpiteistä aiheutuu usein sekä tulehdusta että kipua, soveltuu ketoprofeeni hyvin leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon (Kokki 2003). Ketoprofeeni vähentää leikkauspotilaiden kokemaa kipua merkittävästi muun muassa nielu- ja kitarisaleikkauksen (Salonen ym. 2001), karsastusleikkauksen (Kokki 1999) sekä isompien toimenpiteiden, kuten ortopedisten ja virtsa- ja sukupuolielinleikkausten yhteydessä (Kokki 2010). Ketoprofeenia voidaan antaa kovemmassa leikkauksenjälkeisessä kivussa yhdessä muiden kipulääkkeiden, kuten parasetamolin kanssa (Salonen ym. 2009). Ketoprofeenia voidaan myös käyttää kovemman kivun hoidossa yhteiskäytössä opioidien kanssa (Salonen ym. 2001). Täten voidaan vähentää leikkauskivun hoitoon tarvittavien opioidien tarvetta. Laskimoon annosteltua ja suun kautta otettua ketoprofeenia käytetään yleisesti myös epiduraalisen ja muun, puudutuksin toteutetun kivunhoidon kanssa (Kokki ym. 1999).

Raseemisen ketoprofeenin annostus on itsehoitoon tarkoitetuilla 25 milligramman tableteilla aikuisilla ja yli 12-vuotiailla lapsilla muun muassa tilapäisen kuumeen ja kivun hoitoon yksi tabletti korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa (Fimea 2012d). Vahvemmillä, lääkärin määräyksellä saatavilla valmisteilla, aikuisten tavallinen annostus esimerkiksi reumaoireisiin, leikkauksenjälkeisiin kiputiloihin, migreenin ehkäisyyn ja kuumeeseen on 100 milligrammaa kaksi kertaa vuorokaudessa (Fimea 2012e). 20–50 kiloa painavien lasten vastaavat annokset ovat 50 milligrammaa 2 kertaa vuorokaudessa. Yli 50 kilogrammaa painaville lapsille voidaan antaa sama annos kuin aikuisille. Iäkkäillä potilailla 100 milligramman annosta vuorokaudessa ei tulisi ylittää. Annosteltaessa ketoprofeenia laskimoon, voidaan annos sekä lapsilla että aikuisilla määrittää painon mukaan (Kokki 2010). Laskimonsisäiseen annostukseen voidaan soveltaa annosta yksi milligramma ketoprofeenia painokiloa kohti 100 milligrammaan asti korkeintaan kolme kertaa vuorokaudessa.

Koska vain ketoprofeenin S-enantiomeerin, eli deksketoprofeenin, oletetaan olevan biologisesti aktiivinen, tarvitaan sitä raseemiseen ketoprofeenin nähden vain puolet saman tehon saavuttamiseksi (Barden ym. 2009, Barbanoj ym. 2001). Laskimoon annosteltavan deksketoprofeenin kokonaisannos aikuisilla ja lapsilla on 0,5 milligrammaa painokiloa kohti 50 milligrammaan asti. Itsehoitoon tarkoitettuja deksketoprofeenivalmisteita ei ole markkinoilla Suomessa, joten kaikki valmisteet vaativat lääkärin määräyksen (Fimea 2012a). Deksketoprofeenitablettien annostus aikuisille on 25 milligrammaa enintään 3 kertaa vuorokaudessa. Iäkkäiden kohdalla suositellaan hoidon alkuvaiheessa vuorokauden maksimiannokseksi 50 milligrammaa. Maksimiannos voidaan nostaa myöhemmin 75 milligrammaan, mikäli potilas näyttää sietävän lääkettä. Deksketoprofeenin injektionesteen kohdalla aikuisten normaaliannos on 50 milligrammaa maksimissaan 3 kertaa vuorokaudessa (Fimea 2012b). Iäkkäillä voidaan vuorokauden kokonaisannos laskea 50 milligrammaan, mikäli potilaan munuaisten toiminta on iän myötä heikentynyt merkittävästi.

4.3 Vasta-aiheet

Potilaille, jotka ovat yliherkkiä ketoprofeenille, asetyylilisisylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille, ketoprofeenin käyttö on vasta-aiheista (Fimea 2012b, Fimea 2012f). Ketoprofeeni saattaa aiheuttaa astmakohtauksen, allergisia reaktioita, kuten nokkosihottumaa tai pahimmassa tapauksessa anafylaktisen reaktion. Ketoprofeenin käyttö on vasta-aiheista myös potilailla joilla on maha- tai pohjukaissuolihaava tai ovat aiemmin sairastaneet sellaisen, joilla aikaisempi tulehduskipulääkkeiden käyttö on aiheuttanut verenvuodon ruoansulatuskanavassa, joilla

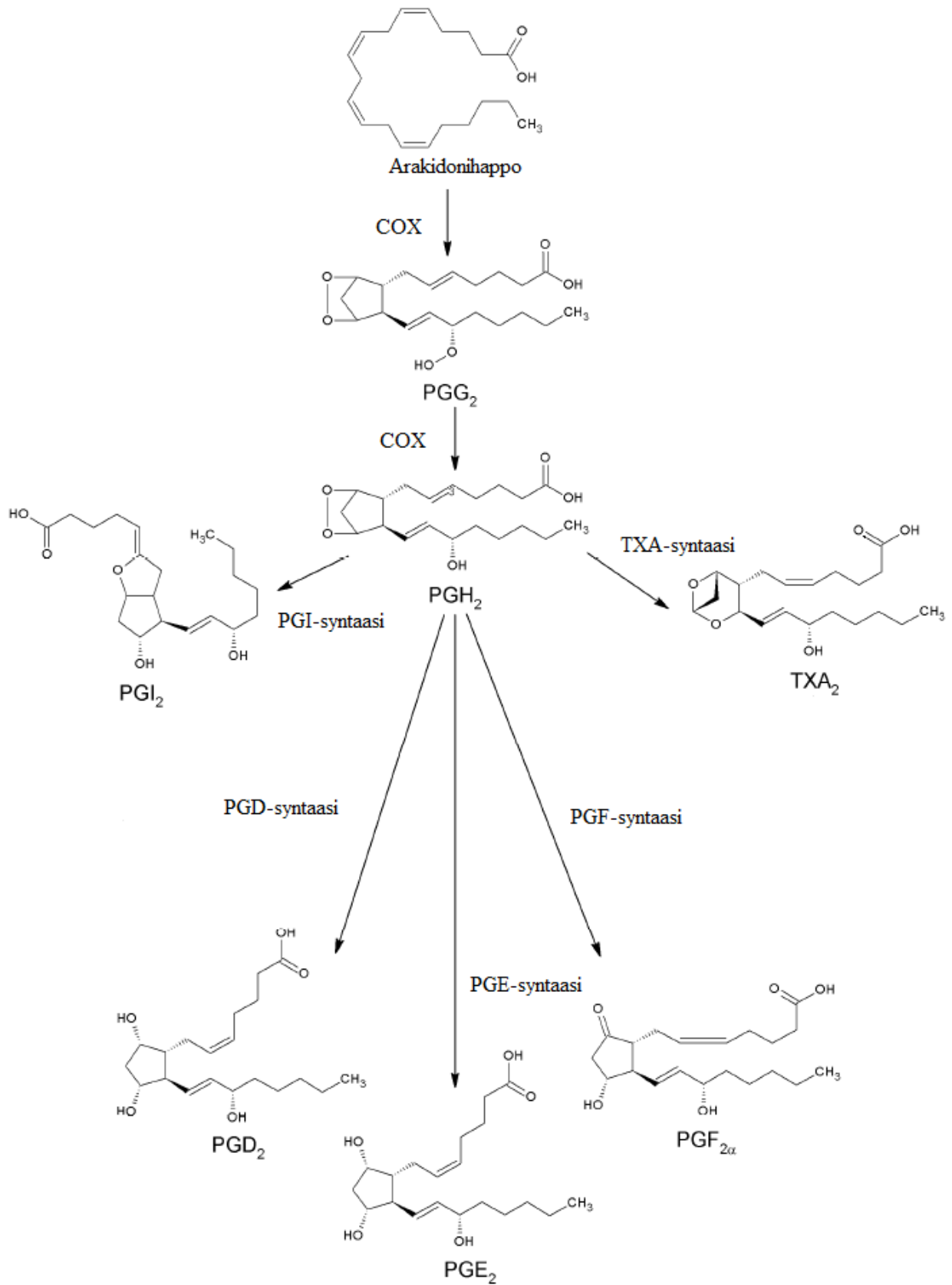
on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta, joilla on munuaisten ja maksan vaikea vajaatoiminta tai joilla on verenvuototaipumus.

Ketoprofeenia ei tule käyttää ensimmäisen eikä kolmannen raskauskolmanneksen aikana (Raskaus ja imetys-tietokanta 2012). Ketoprofeenin tai muiden tulehduskipulääkkeiden käyttö ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana voi lisätä keskenmenon riskiä. Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana ketoprofeenin käyttö saattaa aiheuttaa sikiön valtimotiehyen ennenaikaisen sulkeutumisen, keuhkovaltimopaineen nousun sekä munuaisten toimintahäiriön. Seurauksena voi olla lapsiveden määrän väheneminen ja sikiön munuaisten vajaatoiminta. Lisäksi ketoprofeenin käyttöä raskauden viimeisen kolmanneksen aikana voi viivästyttää ja pitkittää synnytystä. Ketoprofeeni voi vaikuuttaa hedelmöittymistä, joten ketoprofeenin käyttö on vasta-aiheista raskautta suunnittelevilla naisilla.

4.4 Vaikutusmekanismi

Prostanoidit, prostaglandiinit, prostasykliini ja tromboksaanit ovat paikallisesti vaikuttavia välittäjäaineita (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Ne osallistuvat useiden fysiologisten toimintojen, kuten sileän lihaksen tonuksen, veren hyytymisen sekä mahahapon ja muiden sisäeritystoimintojen säätelyyn. Prostanoidia tuotetaan lähes kaikissa elimistön soluissa. Prostanoidit syntetisoidaan arakidonihaposta ja niiden synteesiin ovat osallisina syklo-oksigenaasi (COX) entsyymit. Prostanoidien synteesiin arakidonihaposta ja siihen osallistuvia entsyymejä on esitetty kuvassa 3. COX-entsyymeistä tunnetaan kaksi eri isoentsyymiä. Näistä pääosin COX-1 vastaa normaalista, fysiologisiin toimintoihin tarvittavasta prostanoidien tuotannosta. Prostasykliiniä (PGI₂) tarvitaan laajentamaan verisuonia ja estämään verihitaleiden aggregaatiota, prostaglandiini E₂:ta (PGE₂) tarvitaan mahan limakalvon suojaamiseksi ja tromboksaania (TXA₂) tarvitaan verihitaleiden aggregoitumisen mahdollistamiseksi (Kalso 2002). COX-2:lla on fysiologisten toimintojen kannalta vähemmän merkitystä. Normaalitilanteessa sen esiintyminen on vähäistä, mutta sitä on joissakin kudoksissa, kuten munuaisissa. Tulehdustilojen aikana COX-2:en määrä perifeerisissä kudoksissa ja keskushermostossa lisääntyy huomattavasti. Keskushermostossa COX-2:en määrä lisääntyy myös pitkäkestoisen kipuärsytyksen seurauksena. COX-2:n lisääntymisen seurauksena tapahtuu voimakasta prostaglandiinien synteesiä. Prostaglandiinit eivät itse aiheuta kipua, mutta ne ovat osallisina kivun säätelyssä. (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Prostaglandiinit säätelevät kipusignaalin kulkua selkäytimessä, ja aiheuttavat kipua herkistämällä kipuhermoja muiden tulehdusvälittäjäaineiden kuten bradykiniinin vaikutuksille. Ne vaikuttavat kivun ilmenemiseen myös fysiologisten vaikutustensa kautta, kuten lisäämällä migreenikipua aivoverisuonten

vasodilataatiota ja pahentamalla kuukautiskipuja lisäämällä kohdun lihasten supistelua (Kalso 2002).



Kuva 3. Prostanoidien synteesireitti ja siihen osallistuvia entsyymejä (muokattu lähteestä: Kumpulainen 2010).

Ketoprofeenin, kuten muidenkin NSAID-lääkkeiden keskeinen vaikutusmekanismi perustuu COX-entsyymien estoon (Vane ja Botting 1998). Tulehduskipulääkkeiden terapeuttisten vaikutusten uskotaan välittyvän pääasiassa COX-2:en eston kautta, kun taas haittavaikutusten uskotaan olevan seurausta COX1:en estosta (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Ketoprofeeni kuuluu epäselektiivisiin tulehduskipulääkkeisiin sillä se estää sekä COX-1:ta että COX-2:ta lähes yhtä voimakkaasti (Barden ym. 2009, Kantor 1986). Ketoprofeenilla on perifeerisen COX-eston lisäksi vaikutusta myös keskushermostossa. Se läpäisee veriaivoesteen nopeasti (Mannila ym. 2006, Burian ja Geisslinger 2005). Tämän ansiosta ketoprofeenilla saavutetaan nopea keskushermostovälitteinen kivunlievitys akuutin kivun hoidossa (Mannila ym. 2006).

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin ketoprofeeni vähentää tulehdusreaktiota estämällä prostaglandiinisynteesiä ja tulehdusreaktioon osallistuvia plasmakiinejä (Kalso 2002). Lievästi happamana lääkeaineena ketoprofeeni kertyy tulehdusalueelle, sillä tulehdusalueella kudoksen pH on matalampi kuin terveiden kudosten (Laitinen ja Salomäki 1999). On myös mahdollista, että ketoprofeeni estää leukosyyttien kerääntymistä tulehduspaikalle ja vähentää siellä esiintyviä vapaita radikaaleja (Kalso 2002).

Ketoprofeenin kipua lievittävä vaikutus ilmenee selvimmin kiputiloissa, joihin liittyy lisääntynyt prostaglandiinien tuotanto (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Tällaisia ovat muun muassa tulehduksista tai kudolvaurioista johtuvat kiputilat, kuten tuki- ja liikuntaelinten vammat, hammassärky ja leikkauksenjälkeiset kiputilat. Prostaglandiinien tuotannon lisääntyminen ei rajoitu pelkästään perifeerisiin kudoksiin (Buvanendran ym. 2006). Kirurgisten toimenpiteiden jälkeen muun muassa PGE₂:en määrä keskushermostossa on selvästi lisääntynyt. Ketoprofeenia voidaan käyttää myös migreenin ja kuukautiskipujen hoitoon, sillä prostaglandiinien synteesin väheneminen lisää aivoverisuonten supistumista ja vähentää kohdun lihasten supistelua (Moilanen ja Kankaanranta 2007).

Ketoprofeenilla on myös kuumetta alentava vaikutus (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Myös tämä perustuu COX-entsyymien estoon, sillä tulehdustilanteissa bakteerien ja kudostuhon aiheuttama sytokiinien lisääntyminen aktivoi PGE₂:en tuotannon lisääntymisen hypotalamuksessa. Hypotalamuksessa sijaitsevassa lämmönsäätelykeskuksessa lisääntynyt PGE₂ aiheuttaa kehon normaalin tavoitelämpötilan kohoamisen mikä johtaa kuumeeseen. Ketoprofeeni voi COX-entsyymien eston kautta vähentää PGE₂:en määrää hypotalamuksessa, jolloin kehon tavoitelämpötila palaa lopulta normaaliksi ja kuume laskee.

Vain ketoprofeenin S-enantiomeerillä, eli deksketoprofeenilla oletetaan olevan terapeuttista tehoa (Barden ym. 2009, Fuder ym. 1997). On siis todennäköistä, että vain S-enantiomeeri kykenee estämään COX-entsyymejä. R-enantiomeerilla saattaa kuitenkin olla COX-estosta riippumattomalla mekanismilla tapahtuvaa, neuropaattista kipua lievittävää vaikutusta (Barbanoj ym. 2001, Ossipov ym. 2000).

4.5 Farmakokinetiikka

Ketoprofeenin farmakokinetiikkaa on kuvattu sekä lapsilla että aikuisilla (Kokki 2010). Farmakokineettisen profiilin on havaittu olevan samankaltainen aikuisilla ja yli puolivuotiailla lapsilla. Lapsilla ja aikuisilla voidaan täten soveltaa samaa painokiloon suhteutettua, laskimonsisäisesti annosteltavan ketoprofeenin annostusta.

4.5.1 Imeytyminen

Suun kautta otettuna ketoprofeeni imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta (Kokki 2010). Korkein plasmapitoisuus saavutetaan 0,8–2,4 tunnin sisällä annoksen ottamisesta. Depotvalmisteiden kohdalla ketoprofeenin korkein plasmapitoisuus jää matalammaksi ja se saavutetaan hieman hitaammin, noin 3,5–10 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Suun kautta otetun ketoprofeenin hyötyosuus on korkea, yli 92 %. Samanaikaisesti nautittu ruoka hidastaa suun kautta otetun ketoprofeenin imeytymistä. Ruoka ei kuitenkaan vähennä imeytyneen ketoprofeenin kokonaismäärää.

Suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen raseemisen ketoprofeenin enantiomeerien plasmapitoisuuksien välillä ei ole eroa (Sallustio ym. 1988). Molempien enantiomeerien imeytyminen ruoansulatuskanavasta tapahtuu yhtä tehokkaasti ja samalla nopeudella (Kokki ym. 2003, Mauleón ym. 1996).

Vaikka itse deksketoprofeenin enantiomeerien välisessä imeytymisessä ei olekaan eroa, on havaittu että deksketoprofeenia ja raseemista ketoprofeenia sisältävien valmisteiden välillä on eroa imeytymisessä (Barbanoj ym. 2001). On havaittu, että deksketoprofeenivalmisteiden kohdalla imeytyminen tapahtuu nopeammin kuin raseemisten ketoprofeenivalmisteiden kohdalla. Tämän oletetaan olevan seurausta formulaatiossa käytetyn deksketoprofeenitrometamolien hyvästä liukoisuudesta veteen. Nopean vesiliukoisuuden ansiosta deksketoprofeenivalmisteiden plasman

huippupitoisuus on hieman korkeampi ja se saavutetaan nopeammin kuin raseemisten valmisteiden kohdalla. Näin ollen suun kautta annostellun deksketoprofeenivalmisteen vaikutukset ilmenevät hieman nopeammin kuin raseemisen ketoprofeenivalmisteen.

4.5.2 Jakautuminen ja plasmaproteiinisitoutuminen

Verenkierrossa yli 95 % ketoprofeenista on sitoutuneena plasman proteiineihin. R-enantiomeerin sitoutuminen plasman proteiineihin on tiukempaa kuin S-enantiomeerin eli deksketoprofeenin (Sallustio ym. 1988). Korkean plasmaproteiinisitoutumisensa johdosta ketoprofeeni on pääasiassa jakaantuneena plasmatilaan (Jamali ja Brocks 1990). Plasmatilasta ketoprofeenia siirtyy vaikutuspaikalleen tulehtuneeseen perifeeriseen kudokseen, kuten nivelnesteeseen, missä sen pitoisuus ylittää terapeuttisen tason. Perifeerisiin kudoksiin siirtymisen lisäksi ketoprofeeni läpäisee veri-aivoesteen ja pääsevän keskushermostoon (Mannila ym. 2006, Kokki 2002). Lapsipotilailla tehdyssä tutkimuksessa määritettiin aivo-selkäydinnesteessä olevan ketoprofeenin pitoisuudeksi 1,4–24 nanogrammaa millilitrassa, kun ketoprofeeni oli annosteltu laskimeen annoksella 1 milligramma painokiloa kohden (Mannila ym. 2006).

4.5.3 Metabolia

Pääosa ketoprofeenista metaboloituu maksan entsyymien toimesta (Kokki 2010). Pääasiallisesti ketoprofeeni metaboloidaan epästabiileiksi glukunoridikonjugaateiksi, jotka eritetään munuaisten kautta virtsaan (Kokki 2010). Ketoprofeeni voi metaboloitua myös hapettumisen kautta, mutta tällä metaboliareitillä uskotaan olevan vähän käytännön merkitystä (Barbanoj ym. 2001). Glukunoridimetaboliittien epästabiilisuudesta johtuen voivat ne plasmassa hydrolysoitua takaisin vapaaksi ketoprofeeniksi. Mikäli munuaistoiminta on heikentynyt, kuten monilla iäkkäillä ihmisillä, voi ketoprofeenin metaboliittien erityis virtsaan vähentyä (Fimea 2012f, Kokki 2010). Tämä lisää myös konjugaattien hydrolysaatiosta vapautuvan vapaan ketoprofeenin pitoisuutta. Ketoprofeenia ei pääse kuitenkaan kertymään elimistöön edes toistuvan annostelun seurauksena, sillä ketoprofeenin eliminaation puoliintumisaika on lyhyt. Noin 85 % ketoprofeenista erittyy virtsaan konjugaatteina, kun taas ulosteisiin päätyy vain 1,5–8 % (Fimea 2012f). Muuttumatonta ketoprofeenia erittyy virtsaan alle 1 %.

Ketoprofeenin enantiomeerien välillä näyttäisi tapahtuvan metabolian kautta jonkin verran muuntelua (Jamali ja Brocks 1990, Sallustio ym. 1988). Pieni osa R-enantiomeereista muutetaan

metaboloimalla S-enantiomeereiksi, eli deksketoprofeeniksi (Barbanoj ym. 2001). Tämä metaboliareitti näyttäisi olevan yksisuuntainen, joten S-enantiomeerin muuttamista R-enantiomeeriksi ei tapahdu. Tämä on voitu päätellä siitä, että deksketoprofeenin annostelun jälkeen ei ole havaittu virtsassa esiintyvän R-enantiomeereja (Barbanoj ym. 2001).

4.5.4 Eliminaatio

Ketoprofeenin eliminaatio tapahtuu lähes täydellisesti metabolian kautta eikä se saturoidu käytettäessä normaaleja terapeuttisia annoksia (Barbanoj ym. 2001). Ketoprofeenin terminaalinen puoliintumisaika on lyhyt, 1,5–2 tuntia (Kokki 2010).

4.6 Haittavaikutukset

4.6.1 Yleisiä haittavaikutuksia

Prostanoidit osallistuvat monien fysiologisten toimintojen säätelyyn, joten niiden synteesin esto on syynä useisiin ketoprofeenin, kuten myös muiden tulehduskipulääkkeiden, haittavaikutuksiin (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Yleisimmin haitat ilmenevät ruoansulatuskanavassa, mutta myös harvinaisempia, kuten munuaisten ja hengityselimistön haittavaikutuksia voi ilmetä.

Ketoprofeenin haittavaikutukset maha-suolikanavassa välittyvät COX-1:en eston kautta (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Pääasiassa COX-1:en kautta syntetisoidut prostanoidit, kuten PGE₂ ja PGI₂, osallistuvat ruoansulatuskanavan limakalvon suojaamiseen mahahappoa ja ruoansulatusentsyymejä vastaan. Kyseiset prostanoidit ylläpitävät limakalvon normaalia verenkiertoa. Lisäksi ne edistävät limakalvon vaurioiden korjaantumista muun muassa vähentämällä happoa neutraloivan bikarbonaatin eritystä sekä vähentämällä mahahapon eritystä. Estämällä COX-1:en toiminta ketoprofeenilla tai jollain muulla tulehduskipulääkkeellä estetään samalla tämän keskeisen ruoansulatuskanavan suojausmekanismin toiminta. Ketoprofeenin mahahaitat voivat COX-1:en eston lisäksi johtua myös sen kemiallisesta rakenteesta. Heikkona happona (pKa 4,6) suurin osa ketoprofeenista on mahan happamassa pH:ssa huonosti vesiliukoisessa, ionittumattomassa muodossa, jolloin se kykenee helposti siirtymään mahan epiteelisolujen solukalvojen läpi solunsisäiseen tilaan. Solujen sisäinen pH taas on neutraali, joten pääosin ketoprofeeni esiintyy vesiliukoisena, ionittuneena muotona. Ionittunut muoto läpäisee huonosti solukalvoja, joten ketoprofeenin solunsisäinen pitoisuus voi kasvaa hyvinkin suureksi, jolloin COX-1:en esto

tehostuu. Lisäksi suurilla solunsisäisillä ketoprofeenin pitoisuuksilla voi lääkeaineen happamuudesta johtuen olla suoria toksisia vaikutuksia, mikä johtaa mahan limakalvon vaurioitumiseen. Myös ketoprofeenin R-enantiomeerin oletetaan kykenevän juuri tällä mekanismilla aiheuttamaan vaurioita ruoansulatuskanavan limakalvoihin, vaikka se ei kykenekään estämään COX-entsyymien toimintaa (Barbanoj ym. 2001). Kyseisten mekanismien aiheuttamat ruoansulatuskanavan limakalvovauriot ovat yleisimpiä ketoprofeenin ja myös muiden tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksista (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Yleiset haittavaikutukset ilmenevät pahoinvointina, oksenteluna, vatsakipuna ja ylävatsakipuna, joita esiintyy noin 1–10 % käyttäjistä (Fimea 2012f). Melko harvinaisina haittavaikutuksina voi ilmetä ummetusta, ripulia ja mahan limakalvon tulehdusta. Harvinaisina haittavaikutuksina voi ilmetä muun muassa ruoansulatuskanavan haavaumia, paksusuolen tulehdusta sekä hengenvaarallisia ruoansulatuskanavan verenvuotoja.

Ketoprofeenin aiheuttamat haittavaikutukset voivat kohdistua myös munuaisiin (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Ketoprofeeni, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, voi heikentää munuaisten verenkiertoa ja vähentää muun muassa sydämen vajaatoimintapotilaiden ja munuaissairaiden glomerulussuodatusta. Ketoprofeenin käytön seurauksena voi aiheutua akuutti munuaisten vajaatoiminta, mikä kuitenkin yleensä korjaantuu lääkityksen lopettamisen jälkeen. Haittavaikutuksen mekanismina on verisuonien laajentavien prostanoidien synteesin väheneminen COX-eston seurauksena. Lisäksi ketoprofeeni ja muut tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa turvotusta lisäämällä veden ja natriumin takaisinottoa. Veden ja natriumin takaisinoton lisääntyminen on seurausta COX-2:en estosta. Fysiologisesti COX-2:ta esiintyy munuaisissa *macula densan* alueella, missä sen tehtävänä on osallistua reniinin erityksen ja munuaisten verenkierron säätelyyn. Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää reniinin eritystä ja kaliumin lisääntyntä takaisinottoa, mikä voi johtaa hyperkalemiaan. Ketoprofeenin aiheuttamat munuaishaitat ovat kuitenkin hyvin harvinaisia (Fimea 2010e). Käytettäessä suositeltuja annoksia ei ketoprofeenilla normaalitilanteessa ole merkittävää vaikutusta munuaisten toimintaan (Moilanen ja Kankaanranta 2007).

Noin 5-10 %:lla astmaatikoista voi tulehduskipulääkkeiden, kuten ketoprofeenin käyttö aiheuttaa keuhkoputkien supistumista (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Kyseinen oire ei aiheudu yliherkkyydestä jollekin tietylle tulehduskipulääkkeelle, vaan on koko lääkeryhmän haittavaikutus. Kaikki tulehduskipulääkkeet ovat astmaatikoille vasta-aiheisia, mikäli jokin niistä on joskus aiheuttanut vakavan astmareaktion. Myös tämän haittavaikutuksen uskotaan olevan seurausta COX-

entsyymien estosta. Kun prostanoidien synteesi on estetty tulehduskipulääkkeillä, metaboloituu suurempi osa arakidonihaposta muiden metaboliareittien kautta. Eräs tällainen metaboliareitti muodostaa arakidonihaposta 5-lipoksigenaasin katalysoimana kysteinyylileukotrieenejä, joiden suhteellinen pitoisuus kasvaa normaaliin fysiologiseen tilaan verrattuna. Kysteinyylileukotrieenit aiheuttavat keuhkoputkien supistusta, joten niiden määrän lisääntymisen tulehduskipulääkkeitä käytettäessä oletetaan aiheuttavan astmakohtauksen.

Ketoprofeeni lisää verenvuototaipumusta ja pidentää verenvuotoaikaa (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Tämä on seurausta COX-entsyymien eston seurauksena tapahtuvasta tromboksaanin (TXA₂) synteesin vähenemisestä, sillä tromboksaani välittää verihituleiden aggregoitumista ja verisuonten supistumista. Ketoprofeenin verenvuotoriskiä lisäävästä vaikutuksesta huolimatta sitä voidaan kuitenkin käyttää suhteellisen turvallisesti myös leikkauspotilaiden, kuten nielurisaleikkauspotilaiden kivunhoidossa ilman suurta riskiä verenvuodosta (Cardwell ym. 2005).

Ketoprofeeni aiheuttaa myös allergisia häirtavaikutuksia. Allergisista häirtavaikutuksista lievät ihottumat ovat melko harvinaisia. Myös harvinaisia häirtavaikutuksia, kuten anafylaktisen shokin esiintyy ketoprofeenin käytön yhteydessä (Fimea 2012f, Moilanen ja Kankaanranta 2007). Harvinaisena allergisena häirtavaikutuksena paikallisesti annosteltu ketoprofeeni voi aiheuttaa valoyliherkkyyttä (Fimea 2012c).

4.6.2 Laskimoannostuksesta aiheutuva antopaikan kipu ja kirvely

Laskimoon annettuna ketoprofeeni voi aiheuttaa häirtavaikutuksena antopaikan kipua ja kirvelyä (Kostamovaara ym. 1998). Antopaikan kipua ja kirvelyä voi esiintyä sekä raseemista ketoprofeenia että deksketoprofeenia sisältää valmistetta käytettäessä (Fimea 2012b, Fimea 2012e). Kliinisen käyttökokeilun perusteella on havaittu, että laskimoon annetun deksketoprofeenin aiheuttama kipu ja kirvely saattaisi olla harvinaisempaa, lievempää ja lyhytkestoisempaa kuin raseemisella ketoprofeenilla (Kokki ym. 2010).

4.7 Yhteisvaikutukset

Ketoprofeenilla on kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia useiden eri lääkeaineiden kanssa (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Ketoprofeenin merkittävimmät, yhteiskäytöstä johtuvat häirtavaikutukset liittyvät verenvuotoriskin lisääntymiseen. Esimerkiksi verenhennuslääkkeitä,

kuten varfariinia tai hepariinia käyttävien potilaiden tulisi välttää ketoprofeenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden käyttöä, sillä yhteiskäytössä voi ruoansulatuskanavan verenvuotojen riski olla kaksi tai kolme kertaa korkeampi. Ketoprofeenin yhteiskäyttö verihituleiden aggregaatiota estävän klopidogreelin kanssa lisää paitsi ruoansulatuskanavan myös aivoverenvuodon riskiä, joten myös näiden yhteiskäyttöä tulisi välttää.

Myös useilla muilla lääkeaineilla on ketoprofeenin kanssa yhteiskäytössä ruoansulatuskanavan verenvuodon riskiä lisäävä vaikutus (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Tällaisia lääkeaineita ovat muun muassa masennuslääkkeet fluoksetiini, fluvoksamiini, venlafaksiini, paroksetiini, doksepiini, milnasipraani, klomipramiini, tratsodoni, sitalopraami, essitalopraami, duloksetiini, trimipramiini ja nortriptyliini. Masennuslääkkeiden verenvuotoa lisäävän vaikutus liittyy serotoniinin vähenemiseen verihituleissa (de Abajo ja García-Rodríguez 2008). Mikäli kyseisten lääkkeiden yhteiskäyttöä ketoprofeenin kanssa ei voida välttää, tulee potilaan verenkuvasta seurata muun muassa hemoglobiiniarvoa (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012).

Ketoprofeenia ei tule käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden eikä kortikosteroidien kanssa (Fimea 2010f). Yhteiskäyttö muun muassa asetyyilisalisyylihapon, ibuprofeenin, prednisonin, prednisolonin sekä etorikoksibin tai muiden kortikosteroidien ja tulehduskipulääkkeiden kanssa lisää mahasuolikanavan haavaumien ja verenvuodon riskiä.

Ketoprofeeni vähentää litiumin erittymistä munuaisten kautta, jolloin litiumin pitoisuus plasmassa kohoa toksiselle tasolle (Fimea 2012f, SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Yhteiskäytön välttäminen on suositeltavaa, mutta mikäli lääkkeitä joudutaan käyttämään yhdessä, tulee litiumin pitoisuuksia plasmassa seurata tarkasti ja tarvittaessa muunnella litiumin annosta pitoisuusmittausten perusteella.

Verenpainelääkkeiden, kuten ACE-estäjien, diureettien, beetasalpaajien ja angiotensiini II-antagonistien teho saattaa heiketä yhteiskäytössä ketoprofeenin kanssa (Fimea 2012f, SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Ketoprofeeni vähentää verisuonia laajentavien prostaglandiinien synteesiä, joten verenpainelääkkeiden verenpainetta alentava vaikutus voi jäädä vähäisemmäksi (Fimea 2012f). Lisäksi diureettien, ACE-estäjien sekä angiotensiini II-antagonistien yhteiskäytössä ketoprofeenin kanssa on riski munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen. Yhteiskäytössä verenpainetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkasti.

Mikäli metotreksaattia ja ketoprofeenia käytetään yhdessä, tulisi hoidon alkuvaiheessa seurata verenkuvaa tarkasti (Fimea 2012f, SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Mikäli ketoprofeeni heikentää munuaisten toimintaa, on mahdollista että metotreksaatin pitoisuus kohoaa liian korkeaksi ja saattaa johtaa lopulta pansytopeniaan (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012).

Probenesidi voi yhteiskäytössä ketoprofeenin kanssa kohottaa ketoprofeenin pitoisuutta plasmassa (Fimea 2012f, SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Yhteiskäytön aikana tulee seurata ketoprofeenin aiheuttamien haittavaikutusten mahdollista ilmaantumista ja tarvittaessa pienentää ketoprofeenin annostusta (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Yhteisvaikutuksen mekanismina uskotaan olevan probenesidin kyky syrjäyttää ketoprofeenia plasman proteiineista ja vähentää sen metaboliaa maksassa, mikä lopulta johtaa ketoprofeenin puhdistuman pienenemiseen (Fimea 2012f).

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttö ketoprofeenin kanssa lisää munuaistoksisuuden riskiä (Fimea 2012f, SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012). Riski on kohonnut erityisesti iäkkäiden potilaiden kohdalla (Fimea 2012e). Yhteiskäytön aikana tulee seurata potilaan yleistilaa ja munuaisten toimintaa. (SFINX-lääkeinteraktiotietokanta 2012).

Kaikki yhteisvaikutukset eivät ole haitallisia, ja lääkeyhdistelmiä voidaan käyttää vähentämään haittavaikutusten ilmenemistä (Neuvonen 2011). Tämä pätee myös ketoprofeenin kohdalla, sillä sen ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä sen kanssa yhdessä esimerkiksi misoprostolia tai protonipumpun estäjää, kuten omepratsolia (Moilanen ja Kankaanranta 2007). Lisäksi ketoprofeenin käyttö yhdessä muiden kipulääkkeiden, kuten opioidien kanssa tehostaa kivun lievittymistä ja pienentää lääkkeiden annostarvetta ja mahdollisia haittavaikutuksia (Salonen ym. 2001).

5 KLIININEN LÄÄKETUTKIMUS: LASKIMOON ANNETUN KETOPROFEENIN JA DEKSKETOPROFEENIN AIHEUTTAMA KIRVELY

5.1 Tutkimuksen perusteet ja tarkoitus

Ketoprofeenia käytetään leikkausten jälkeisenä kipulääkkeenä ja sen on havaittu merkittävästi vähentävän potilaiden kokemaa kipua (Kokki 2010). Ketoprofeeni voi riittää lievän leikkauskivun hoidossa yksinään, mutta kovemman kivun hoidossa ketoprofeenia annetaan yhdessä opioidin kanssa (Salonen ym. 2001). Yhteiskäyttö ketoprofeenin kanssa vähentää kivunhoitoon tarvittavien opioidien tarvetta 30–50 %, jolloin opioidien haittavaikutukset jäävät vähäisemmiksi ja kivun lievitys tehostuu.

Raseemisen ketoprofeenin vaikuttava enantiomeeri on S-enantiomeeri eli deksketoprofeeni, eikä R-enantiomeerillä arvella olevan merkittävää kipua lievittävää vaikutusta (Barden ym. 2009, Barbanoj ym. 2001). R-enantiomeeri saattaa kuitenkin aiheuttaa osan raseemisen valmisteen haittavaikutuksista (Barbanoj ym. 2001). Ketoprofeeni aiheuttaa laskimoon annettuna osalle potilaista kipua ja kirvelyä antopaikassa (Kokki 2010). Antopaikan kipu on joidenkin potilaiden kohdalla niin voimakasta, että lääkkeen anto voidaan joutua keskeyttämään, joten ketoprofeenin aiheuttama antopaikan kipu ja kirvely on kliinisessä työssä keskeinen haitta. Kliinisen käyttökokeilun perusteella näyttäisi, että deksketoprofeeni aiheuttaisi vähemmän antopaikan kipua ja kirvelyä kuin raseeminen ketoprofeeni.

Tutkimuksen tarkoituksena oli verrata laskimoinjektiona annetun raseemisen ketoprofeenin ja deksketoprofeenin aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä leikkauspotilailla. Tutkimuksen suorittamista perustelee ketoprofeenin yleinen käyttö leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon ja kliiniset havainnot siitä, että deksketoprofeeni aiheuttaisi vähemmän antopaikan kipua ja kirvelyä kuin raseeminen ketoprofeeni. Mikäli deksketoprofeeni aiheuttaisi vähemmän antopaikan kipua kuin raseeminen valmiste, olisi tällä merkittävä hyöty potilaiden hoitomyöntyvyyden kannalta.

5.2 Tutkimuksen luvat ja eettiset näkökohdat

Tutkimukselle pyydettiin lupa Kuopion yliopistollisen sairaalan kirurgian- ja anestesia- ja leikkaustoiminta palveluyksikön ylilääkäriltä, ja Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin eettiseltä toimikunnalta (liite 1). Tutkimuksesta ilmoitettiin Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen

(Fimea) (nro. 50/2011/13.6.2011) (liite 2) ja rekisteröitiin eurooppalaiseen tietokantaan (EudraCT nro. 2011-000566-36). Tutkimuksen suorittamisessa noudatettiin Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen määräystä: ”Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääkemääräykset” (Fimea, Määräys 1/2007). Tutkimuksen suorittamisessa huomioitiin Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus (Saarni 2005) ja hyvä kliininen tutkimustapa (GCP; Good Clinical Practice) (EMA 2002).

Tutkimukseen pyydettäville potilaille annettiin tietoa tutkimuksesta ja sen kulusta suullisesti ja kirjallisella potilastiedotteella (liite 3). Potilaille varattiin riittävästi aikaa lukea kirjallinen potilastiedote ja esittää tutkijalle mahdollisia tutkimukseen liittyviä kysymyksiä ennen suostumuksen antamista. Potilailta pyydettiin tietoinen kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta (liite 4). Suostumus tutkimukseen oli potilaille täysin vapaaehtoista, ja siihen osallistuminen tai siitä kieltäytyminen ei vaikuttanut heidän hoitoonsa eikä kohteluunsa millään tavalla. Potilaille oli oikeus keskeyttää tutkimus milloin tahansa ja ilman mitään selitettävää syytä. Keskeytyksellä ei ollut vaikutusta potilaan kohteluun tai hoidon jatkuvuuteen. Potilaille eikä tutkijoille maksettu palkkioita tutkimuksesta.

Tutkimuksen suorittamiselle ei ollut eettistä estettä, sillä tutkimukseen otettiin mukaan vain potilaita, joille oli tarkoitus antaa leikkauksen yhteydessä ennakoivana kipulääkityksenä ketoprofeenia. Täten yksityisen potilaan kohdalla tutkimukseen osallistumisesta ei ollut varsinaista lisähyötyä, sillä he olisivat saaneet ketoprofeenia joka tapauksessa. Yhteisön kannalta tutkimuksesta oli kuitenkin merkittävästi hyötyä, sillä sen avulla voitiin selvittää onko ketoprofeenivalmisteiden välillä ero kipua ja kirvelyä aiheuttavassa ominaisuudessa. Tätä tietoa voitaisiin jatkossa käyttää hoitomyöntyvyyden kannalta suotuisamman valmisteiden valinnassa. Tutkimuksen eettisyyttä puolsi myös se, että molemmat tutkimuksessa käytettävät lääkkeet olivat kliinisessä käytössä olevia, myyntiluvallisia valmisteita.

Tulehduskipulääkkeiden parhaasta antoajankohdasta ei ole yksiselitteistä näyttöä, eikä ole varmuutta siitä kannattaako ensimmäinen annos tulehduskipulääkettä antaa jo ennen leikkausta vai vasta sen jälkeen. (White ym. 2011, Salonen ym. 2001). Tässä tutkimuksessa ensimmäinen tutkimuslääkeannos pyrittiin mahdollisuuksien mukaan antamaan potilaille ennen leikkausta ja toinen tutkimuslääkeannos leikkauksen jälkeen. Potilaat pääsivät siis hyötymään sekä preoperatiivisesta että postoperatiivisesta kivunhoidosta.

Vaikka tutkimuksessa oli mukana erityisryhmiin kuuluvia potilaita, iäkkäitä, ei siitä aiheutunut tutkimuksen suorittamiseen liittyviä eettisiä riskejä. Iäkkäistä, kuten muistakin potilaista, suljettiin pois ne, joilla arvioitiin olevan vasta-aiheita ketoprofeenille. Tuoreiden suositusten mukaan iäkkäillä potilailla epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet, kuten ketoprofeeni, ovat suositeltavampia kuin COX-2 selektiiviset koksibit (American Geriatrics Society Panel 2009). Koksibeihin, kuten selekoksibiin ja etorikoksibiin arvioidaan liittyvän epäselektiivisiä tulehduskipulääkkeitä suuremmat riskit esimerkiksi aivo- ja sydäntapahtumista.

5.3 Tutkimuksen aineisto ja menetelmä

5.3.1 Potilaat

Tutkimuksen aineistona oli kaiken kaikkiaan 240 potilasta, joista 120 kerättiin Kuopion yliopistollisesta sairaalasta ja 120 potilasta Porista, Satakunnan keskussairaalasta. Tässä työssä käsitellään vain Kuopion yliopistollisesta sairaalasta kerättyjä tutkimuspotilaita. Tutkimukseen otettiin 120 Kuopion yliopistollisen sairaalan Puijon sairaalaan ja Tarinan sairaalaan elektiiviseen (ei-päivystykselliseen) toimenpiteeseen tulevaa leikkauspotilasta, joille oli suunniteltu käytettäväksi ketoprofeenia ennakoivana kipulääkityksenä. Tutkimus suoritettiin kahdessa ikäryhmässä: aikuiset, ikä 18–64 vuotta ja iäkkäät potilaat, ikä 65–85 vuotta. Molempiin ikäryhmiin otettiin 60 potilasta. Otoskoon laskun perusteena on kliinisessä käytössä ilmennyt havainto, jonka mukaan noin joka kolmas raseemista ketoprofeenia ja yksi kymmenestä deksketoprofeenia saaneista potilaista kokee antopaikan kipua ja kirvelyä kohtalaisena tai kovana (Kokki ym. 2010). Jotta tutkimukselle saataisiin 0,8 voima merkitsevyystasolla 0,05 kumpaankin ryhmään tarvitaan 44 potilasta per ryhmä. Poisjääntien ja keskeyttäneiden korvaamiseksi kumpaankin ikäryhmään otettiin 60 potilasta.

Tutkimukseen osallistuvien potilaiden tuli olla iältään 18–85 vuotta ja heillä tuli olla tarkoituksena käyttää laskimoon annettavaa ketoprofeenia ennakoivana kipulääkityksenä elektiivisen toimenpiteen yhteydessä. Lisäksi potilaiden tuli olla perusterveitä ja kuulua anestesariskiryhmiin (ASA) I–III, eikä heillä saanut olla vasta-aiheita tutkimuslääkkeille. Kaikilta tutkimukseen osallistuvilta pyydettiin kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta.

Tutkimukseen ei otettu mukaan niitä potilaita, joilta ei saatu vapaaehtoista kirjallista suostumusta tai jotka halusivat jäädä pois tutkimuksesta. Tutkimuksesta suljettiin pois myös potilaat, joilla oli merkittäviä perussairauksia tai jotka kuuluivat ASA-ryhmiin IV ja V. Tutkimukseen ei otettu

potilaita, joille ei oltu suunniteltu käytettäväksi ennakoitavana kipulääkityksenä ketoprofeenia. Muita tutkimuksen poissulkukriteereitä olivat vasta-aihe ketoprofeenille, yliherkkyys ketoprofenille ja muille tulehduskipulääkkeille, yliherkkyys ketoprofeenivalmisteiden muille ainesosille, astma, jota tulehduskipulääkkeet pahentavat, aikaisemmin sairastettu maha- tai pohjukais-suolihaava, aktiivinen ulkustauti tai maha-suolikanavan verenvuoto, tulehduksellinen suolistosairaus, raskaus tai imetys, sydämen vajaatoiminta, maksan tai munuaisten vajaatoiminta, iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus, aivoverisuonisairaus, verenvuototaipumus, trombosytopenia, suuri riski leikkauksen liittyvästä verenvuodosta tai epätäydellisestä hemostaasista. Tutkimukseen ei otettu fertiili-ikäisiä naisia, mikäli raskauden mahdollisuutta ei voitu luotettavasti poissulkea.

Tutkimukseen pyydettiin mukaan 147 Kuopion yliopistollisen sairaalan Puijon ja Tarinan sairaaloihin elektiiiviseen toimenpiteeseen tulevaa potilasta. Mukaan pyydetyistä potilaista 12 kieltäytyi osallistumasta tutkimukseen. Lisäksi 13 potilaan kohdalla jokin tutkimuksen poissulkukriteereistä täyttyi eikä heitä voitu ottaa mukaan tutkimukseen. Kahdella tutkimukseen suostuneella potilaalla tutkimus keskeytettiin leikkaukseen liittyvistä syistä ennen tutkimuslääkkeiden antoa, joten he jäivät pois tutkimuksesta. Näiden kahden keskeyttäneen potilaan tilalle pyydettiin tutkimukseen mukaan kaksi muuta potilasta. Yhteensä tutkimukseen otettiin 60 iältään 18–64-vuotiasta potilasta ja 60 iältään 65–85-vuotiasta potilasta. Suurimmalla osalla potilaista (n=87) oli jokin perussairaus ja suurimmalla osalla (n=103) oli käytössä vähintään yksi lääke.

Suurin osa tutkimukseen otetuista potilaista (n=112) oli ollut aiemminkin jossain kirurgisessa toimenpiteessä. Aiemmin leikkauksissa olleista potilaista noin neljännes (n=31) ilmoitti toimenpiteissä ilmenneen ongelmia. Yhdellä potilaalla 18–64-vuotiaiden potilaiden ikäryhmässä ei anestesia toteutunut suunnitellulla tavalla, sillä aiottu paikallispuudutus muuttui yleisanestesiaksi. Samassa ikäryhmässä kahden potilaan toimenpidettä ei voitu suorittaa suunnitellulla tavalla. Ikäryhmässä 65–85-vuotiaat sekä toimenpiteet että anestesia toteutuivat suunnitellulla tavalla. Esilääkityksen saaneista potilaista suurin osa (n=110) sai ennen toimenpidettä 1–2 grammaa parasetamolia. Parasetamolia esilääkkeenä saaneista potilaista 13 sai lisäksi 2,5–10 milligrammaa diatsepaamia. Potilaista, joille ei annettu esilääkkeenä parasetamolia, annettiin joko 10 milligrammaa diatsepaamia (n=2), 10 milligrammaa diatsepaamia ja 10 milligrammaa oksikodonia (n=3), yksi milligramma midatsolaamia ja 50 mikrogrammaa fentanyyliä (n=). Tai yksi milligrammaa midatsolaamia, 50 mikrogrammaa fentanyyliä, 10 milligrammaa oksikodonia sekä 10 milligrammaa diatsepaamia (n=1).

5.3.2 Tutkimuksen kulku

Kuopion yliopistolliseen sairaalaan elekttiiviseen toimenpiteeseen tulevien potilaiden soveltuvuus tutkimukseen arvioitiin ja heiltä pyydettiin suostumus tutkimuspotilaiksi kirjallisella suostumuskaavakkeella leikkauspäivän aamuna. Ennen luvan pyytämistä potilaalle annettiin sekä suullinen että kirjallinen informaatio tutkimuksen kulusta, siinä tehtävistä toimenpiteistä, siihen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä, ja sen yhteydessä tapahtuvasta henkilötietojen käsittelystä. Lisäksi tutkittavalle annettiin tietoa hänen oikeuksistaan ja vakuutusturvasta, tutkimuksen tarkoituksesta ja sen luonteesta. Potilaille varattiin riittävästi aikaa tutustua tutkimuksesta kertovaan informaatioon ja mahdollisuuden esittää lisäkysymyksiä kaikista tutkimukseen liittyvistä asioista.

Tutkimus suoritettiin kaksoissokkoutettuna, satunnaistettuna ja vaihtovuoroisena kahden rinnakkaisen ryhmän tutkimuksena. Vaihtovuoroista tutkimusasetelmaa käyttämällä pyrittiin vähentämään harhan mahdollisuutta, sillä potilaat toimivat tutkimuksessa omina kontrolleinaan. Tutkimuksen alussa potilaille laitettiin yläraajan laskimoon tutkimusvalmisteiden antoa varten kanyyli, jonka aukiolo varmistettiin huuhtelemalla kanyyli keittosuolalla. Kanyyli pyrittiin laittamaan vastakkaiseen yläraajaan, kuin mihin muut leikkauksen aikana annettavat lääkkeet annettiin. Tämän jälkeen tutkimuspotilaat arvottiin tutkimusryhmään, jolloin he saivat ensimmäisenä tutkimuslääkeannoksena laskimoon, joko 0,5 milligrammaa painokiloa kohden raseemista ketoprofeenia (Orudis®, Sanofi-Aventis Oy, Helsinki, Suomi) tai 0,25 milligrammaa painokiloa kohden deksketoprofeenia (Kettesse®, Menarini International Operations Luxembourg SA, Luxembourg, Luxemburg). Maksimiannos raseemiselle ketoprofeenille oli 50 milligrammaa ja deksketoprofeenille 25 milligrammaa. Lääkeannos annettiin 20 millilitrassa 0,9 % keittosuolaliuosta. Lääkkeenanto suoritettiin kuuden minuutin aikana infuusiopumpun avulla infuusionopeudella 200 millilitraa tunnissa. Lopuksi kanyyli huuhdeltiin keittosuolaliuoksella. Ensimmäinen tutkimuslääkeannos pyrittiin antamaan potilaalle ennen kirurgista toimenpidettä. Mikäli ensimmäistä tutkimuslääkeannosta ei voitu antaa ennen toimenpidettä, annettiin molemmat tutkimusvalmisteet toimenpiteen jälkeen, mutta kuitenkin arvan osoittamassa järjestyksessä ja vähintään kahden tunnin välein.

Leikkauksen jälkeen, mutta aikaisintaan kahden tunnin kuluttua ensimmäisestä tutkimusvalmisteen annosta, potilaat saivat toisen tutkimusannoksen vaihtovuoroista valmistetta. Eli potilaat jotka saivat ensimmäisenä annoksena raseemista ketoprofeenia, saivat toisena annoksena

deksketoprofeenia ja päinvastoin. Täten tutkimuspotilaat saivat yhteensä yhden painonmukaisen kivunhoitoannoksen ketoprofeenia jaettuna kahteen tutkimuslääkeannokseen. Toisen tutkimuslääkeannoksen annostelu tapahtui samaan kanyyliin kuin ensimmäisenkin tutkimuslääkkeen. Ennen toisen annoksen antoa kanyylin aukiolo varmistettiin huuhtelemalla se uudelleen keittosuolaliuoksella. Mikäli ensimmäistä tutkimuslääkeannosta ei pystytty antamaan ennen leikkausta ja molemmat annokset annettiin leikkauksen jälkeen, pidettiin annosten välillä vähintään kahden tunnin mittainen tauko. Tutkimuksen kulkukaavio on esitetty liitteessä 5.

Potilailta kysyttiin tutkimuslääkkeiden annon yhteydessä valmisteiden aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä 4-portaisella sanallisella arviolla (Verbal Rating Scale, VRS): ei, lievää, kohtalaisen kovaa tai kovaa. Lisäksi antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemistä kysyttiin 11-portaisella, numeraalisella asteikolla (Numerical Rating Scale, NRS): 0-10 (0 = ei kipua ja kirvelyä ja 10 = kovin kuviteltavissa oleva kipu ja kirvely). Saadut tulokset kirjattiin ylös seurantalomakkeeseen (liite 6) myöhempää käsittelyä varten. Tutkimuslääkkeen annon yhteydessä pyydettiin potilasta itseään ja sairaanhoitajaa arvioimaan oliko annettu tutkimuslääke raseemista ketoprofeenia vai deksketoprofeenia. Mikäli potilas koki tutkimusvalmisteesta aiheutuvan kivun ja kirvelyn olevan kovaa, keskeytettiin valmisteiden antaminen ja seurattiin kuinka pitkään antopaikan kipu ja kirvely jatkui. Mikäli kipu ja kirvely vaimenivat viiden minuutin kuluessa annostelun keskeytyksestä, jatkettiin tutkimusvalmisteiden antoa. Mikäli kipu tai kirvely kuitenkin ilmaantui uudelleen kovana, lopetettiin kyseisen tutkimuslääkeannoksen anto potilaalle lopullisesti.

Viikon kuluttua tutkimuksesta potilaille soitettiin ja varmistettiin, mitä jälkioireita, kuten kipua ja kirvelyä tai muita paikallisoireita oli esiintynyt. Soittokyselyn tiedonkeruuseen käytettiin strukturoitua kaavaketta (liite 7).

Tulosten käsittelyyn käytettiin Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 19.0 for Windows) -ohjelmaa. Tilastolliset arvioinnit tehtiin lineaarisella seka-analyysillä (linear mixed model), Wilcoxonin testillä sekä khii-toiseen testillä. Tuloksia pidettiin tilastollisesti merkitsevinä, kun p-arvo oli pienempi kuin 0,05.

5.4 Tulokset

Tutkimukseen osallistuneista 120 potilaasta, suurin osa (n=105) sai molemmat tutkimuslääkeannokset tutkimussuunnitelman mukaisesti. Potilaat saivat tutkimuslääkkeet kahdessa

ryhmässä. Ryhmä A:n potilaat (n=63) saivat ensimmäisenä tutkimuslääkeannoksena raseemista ketoprofeenia ja toisena tutkimuslääkeannoksena deksketoprofeenia. Ryhmä B:n potilaat (n=57) saivat ensimmäisenä annoksena deksketoprofeenia ja toisena tutkimuslääkeannoksena raseemista ketoprofeenia. Kolmella potilaalla jouduttiin ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen antaminen keskeyttämään, mutta annos pystyttiin kuitenkin antamaan loppuun aloitettaessa uudelleen. Potilaista kaksi kuului ryhmään B ja yksi ryhmään A. Toisen tutkimuslääkkeen annon yhteydessä vastaava tilanne esiintyi yhden, ryhmään B kuuluvan potilaan kohdalla. 15 potilaan kohdalla jouduttiin jommankumman, tai molempien tutkimuslääkkeiden antaminen keskeyttämään kokonaan. Ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen antaminen jouduttiin keskeyttämään kokonaan kahdeksalta potilaalta. Viisi potilaista kuului ryhmään A ja kolme ryhmään B. Toisen tutkimuslääkeannoksen antaminen keskeytyi kokonaan seitsemän potilaan kohdalla. Kaikki potilaat kuuluivat ryhmään B. Kahdella potilaista jouduttiin molempien tutkimuslääkeannoksien anto keskeyttämään kokonaan. Molemmat potilaat kuuluivat ryhmään B. Kahdella potilaista ensimmäisen tutkimuslääkkeen anto keskeytettiin, mutta pystyttiin tauon jälkeen jatkamaan loppuun ja lisäksi toisen tutkimuslääkkeen anto keskeytettiin kokonaan. Molemmat potilaat kuuluivat ryhmään B. Kaikkien potilaiden kohdalla tutkimuslääkeannoksen keskeytyksen syynä oli potilaan mielestä kohtuuttoman kovan antopaikan kivun ja kirvelyn ilmeneminen.

Tutkimuksen tulosten käsittelyistä jätettiin pois yksi ikäryhmään 18–64-vuotiaat kuulunut potilas. Kyseisen potilaan kohdalla tutkimuslääkkeiden antaminen tapahtui käsin infuusiopumpun sijasta. Tästä aiheutuvan harhan mahdollisuuden takia potilas päätettiin jättää pois tulosten analysoinneista, vaikka tällä ei ollutkaan tulosten kannalta tilastollista merkitystä. Analysoitavan aineiston kokonaismääräksi saatiin 119 potilasta. Potilaiden perustiedot on esitetty taulukossa 1 ja potilaiden leikkaustiedot taulukossa 2.

Kahden tutkimuslääkkeen välinen ero antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemisessä analysoitiin käyttäen kahden toisistaan riippuvaisen ryhmän vertailevaa Wilcoxonin testiä. Tuloksista havaittiin, että tutkimuslääkkeiden välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero ($p=0,001$) antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemisessä ja voimakkuudessa.

Tarkempia tuloksia varten aineistolle suoritettiin monimuuttuja-analyysi käyttäen lineaarista sekamallia (linear mixed model). Antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemisen ja voimakkuuden eroa tarkasteltiin usean muuttujan kohdalla. Tarkasteltavina muuttujina oli tutkimuslääke, tutkimuslääkkeiden antojärjestys, potilaan ikäryhmä, tutkimuslääkekanyylin paikka, kummassa

kädessä tutkimuslääkekanyyli oli, potilaan aikaisemmat kipukokemukset, potilaan sukupuoli, potilaalle suoritettu leikkaus sekä potilaan leikkauksessa käytetty anestesia.

Tässä tutkimuksessa raseeminen ketoprofeeni aiheutti tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,001$) enemmän antopaikan kipua ja kirvelyä kuin deksketoprofeenin. Antopaikan kivun ja kirvelyn ilmeneminen tutkimuslääkkeiden annostelun jälkeen on esitetty taulukossa 3. Tutkimuslääkkeiden antojärjestyksellä näytti olevan merkitystä antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemiseen ja voimakkuuteen. Potilaat, jotka saivat ensimmäisenä tutkimuslääkkeenä raseemista ketoprofeenia (ryhmä A), deksketoprofeeni aiheutti huomattavasti vähemmän antopaikan kipua ja kirvelyä kuin raseeminen ketoprofeeni. Potilailla, jotka saivat ensimmäisenä annoksena deksketoprofeenia (ryhmä B), ei ero raseemisen ketoprofeenin ja deksketoprofeenin aiheuttaman antopaikan kivulla ja kirvelyllä ollut niin merkittävä.

Potilaiden sukupuolella havaittiin olevan merkitystä ketoprofeenin antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemiseen ja voimakkuuteen. Naisilla antopaikan kipua ja kirvelyä havaittiin esiintyvän tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,004$) enemmän kuin miehillä. Lisäksi merkitystä havaittiin olevan myös tutkimuslääkekanyylin paikalla. Potilailla, joille kanyyli oli laitettu kämmenselkään, esiintyi tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,021$) enemmän antopaikan kipua ja kirvelyä kuin potilailla joilla kanyyli oli käsivarressa tai kyynärtaipeessa. Potilailla, joilla kanyyli oli käsivarressa tai kyynärvarressa, välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää ($p=0,207$) eroa kivun ja kirvelyn ilmenemisissä. Tilastollisesti merkitsevää eroa ($p=0,313$) ei havaittu olevan myöskään sillä, kumpaan käteen kanyyli oli laitettu.

Ikäryhmien välillä ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää eroa ($p=0,280$) ketoprofeenin aiheuttaman antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemisessä. Eroa ei myöskään havaittu olevan potilaiden aikaisemmillä kipukokemuksilla ($p=0,089$). Potilaille tehdyillä kirurgisilla toimenpiteillä sekä potilailla käytetyillä anestesoilla ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää eroa antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemisessä.

Tutkimuslääkkeen annon yhteydessä pyydettiin potilasta ja sairaanhoitajaa arvioimaan kumpaa tutkimuslääkettä potilaalle mahdollisesti annettiin. Arvioiden tulokset on esitetty taulukossa 5a ja 5b. Sairaanhoitajien ja potilaiden arvioita analysoitiin khii-toiseen testin avulla. Tuloksista havaittiin että, ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen jälkeen eivät sairaanhoitajat ($p=0,104$) eivätkä potilaat itse ($p=0,369$) osanneet arvata kumpaa tutkimuslääkkeistä potilaille annettiin. Toisen

tutkimuslääkeannoksen annon jälkeen taas sekä sairaanhoitajat ($p=0,001$) että potilaat itse ($p=0,001$) arvasivat tilastollisesti merkitsevästi oikein, kumpaa tutkimuslääkettä oli annettu.

Viikon kuluttua tutkimuksesta suoritettuun soittokyselyyn vastasi 116 potilasta, joten vastausprosentiksi saatiin 97. Kolme potilasta ilmoitti tutkimuslääkkeiden antopaikassa ilmenneen kipua ja kirvelyä. Yksi potilaista ilmoitti kivun ja kirvelyn olleen lievää (NRS 3), yksi kohtalaisen kovaa (NRS 4) ja yksi kovaa (NRS 4). Soittokyselyssä 50 potilasta ilmoitti tutkimuslääkkeen antopaikassa esiintyneen mustelman ja kolme potilasta ilmoitti antopaikassa ilmenneen punoitusta.

Taulukko 1. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden perustiedot. Tiedot on esitetty seuraavasti: potilaiden lukumäärä tai ka[minimi-maksimi]; mediaani(SD), 95 % luottamusväli.

Ikäryhmä	18–64-vuotiaat n=59	65–85-vuotiaat n=60
Sukupuoli (n)		
Mies	28	26
Nainen	31	34
Ikä (vuosia)	50 [19–64]; 54(11), 29–64	73 [65–84]; 73(5) 65–83
Pituus (cm)	170[150–187]; 170(9) 156–185	167[150–183]; 165(9) 152–182
Paino (kg)	84[54–132]; 79(18) 62–125	78[47–129]; 75(15) 56–109
Painoindeksi (BMI; kg/m ²)	29[21–47]; 28(6) 23–42	28[19–40]; 27(5) 21–37
ASA- ryhmä (n)		
I	35	6
II	22	24
III	2	30
Aikaisempia kipukokemuksia (n)		
Kyllä	27	25
Ei	32	35
Tutkimuslääkekanyylin paikka (n)		
Käsi ranteesta sormiin	55	42
Käsivarsi	2	17
Kyynärtaive	2	1
Kumpaan käteen kanyyli laitettiin (n)		
Vasen	24	29
Oikea	35	31

Taulukko 2. Perustiedot tutkimuspotilaiden kirurgisista toimenpiteistä. Tiedot on esitetty seuraavasti: potilaiden lukumäärä tai ka[minimi-maksimi]; mediaani(SD), 95 % luottamusväli.

Ikäryhmä	18–64-vuotiaat n=59	65–85-vuotiaat n=60
Leikkaustyyppi (n)		
Urologinen/gynekologinen kirurgia	15	13
Ortopedinen kirurgia	22	37
Plastiikka- ja muu pintakirurgia	10	5
Silmä- ja korvakirurgia	4	2
Tyrä- tai muu gastrokirurgia	8	3
Leikkauksen esilääkitys (n)		
Kyllä	58	58
Ei	1	2
Anestesia (n)		
Spinaalipuudutus	18	19
Yleisanestesia	22	11
Plexuspuudutus	4	0
Paikallispuudutus	8	7
Spinaali- + epiduraalipuudutus	6	19
Interskaleenipuudutus + yleisanestesia	1	1
i.v. anestesia kipulääkkeellä	0	2
Leikkauksen kesto (h:min)	0:57 [0:09–3:58]; 0:50(0:38) 0:09–1:55	0:57[0:11–4:10]; 0:50(0:38) 0:19–2:17
Leikkausvuoto (n)		
Ei	47	45
Kyllä	12	15
Leikkausvuodon määrä (ml)	320[50–650]; 275(183) 50–500	261[20–800]; 177(213) 20–400

Taulukko 3. Tutkimuslääkkeiden aiheuttama antopaikan kipu ja kirvely tutkimuspotilailla. Tiedot on esitetty seuraavasti: potilaiden lukumäärä tai ka[mini-maksimi]; mediaani(SD), 95 % luottamusväli.

Ensimmäinen tutkimuslääkeannos (n=119)	Ryhmä A: raseeminen ketoprofeeni 0,5 mg/kg (n=63)	Ryhmä B: deksketoprofeeni 0,25 mg/kg (n=56)
NRS (0–10)	5[0–9]; 5(2) 0–8	5 [0–10]; 5(3) 0–9
Sanallinen kipuasteikko (n)		
Ei kipua ja kirvelyä	5	6
Lievä kipu ja kirvely	25	23
Kohtalaisen kova kipu ja kirvely	31	22
Kova kipu ja kirvely	2	5
Toinen tutkimuslääkeannos (n=119)	Ryhmä A: deksketoprofeeni 0,25 mg/kg (n=63)	Ryhmä B raseeminen ketoprofeeni 0,5 mg/kg (n=56)
NRS (0–10)	1[0–7]; 1(2) 0–5	5[0–10]; 5(3) 0–9
Sanallinen kipuasteikko (n)		
Ei kipua ja kirvelyä	33	3
Lievä kipu ja kirvely	24	26
Kohtalaisen kova kipu ja kirvely	6	19
Kova kipu ja kirvely	0	7

Taulukko 4a. Potilailta ja sairaanhoitajilta kysytyt arviot potilailta, jotka saivat ensimmäisenä annoksen raseemista ketoprofeenia ja toisena annoksena deksketoprofeenia.

	Ensimmäinen tutkimuslääkeannos: Raseeminen ketoprofeeni 0,5 mg/kg (n=63)	Toinen tutkimuslääkeannos: Deksketoprofeeni 0,25 mg/kg (n=63)
Potilaan arvaus (n)		
Raseeminen ketoprofeeni	40	8
Deksketoprofeeni	18	47
Ei osaa sanoa	5	8
Sairanhoitajan arvaus (n)		
Raseeminen ketoprofeeni	45	7
Deksketoprofeeni	18	54
Ei osaa sanoa	0	2

Taulukko 4b. Potilailta ja sairaanhoitajilta kysytyt arviot potilailta, jotka saivat ensimmäisenä annoksena deksketoprofeenia ja toisena annoksena raseemista ketoprofeenia.

	Ensimmäinen tutkimuslääkeannos: Deksketoprofeeni 0,25 mg/kg (n=56)	Toinen tutkimuslääkeannos: Raseeminen ketoprofeeni 0,5 mg/kg (n=56)
Potilaan arvaus (n)		
Raseeminen ketoprofeeni	31	26
Deksketoprofeeni	16	24
Ei osaa sanoa	9	6
Sairaanhoitajan arvaus (n)		
Raseeminen ketoprofeeni	32	32
Deksketoprofeeni	24	22
Ei osaa sanoa	0	2

5.5 Pohdinta

Tulosten perusteella raseeminen ketoprofeeni näytti aiheuttavan enemmän antopaikan kipua ja kirvelyä kuin deksketoprofeeni. Näin ollen deksketoprofeenin käyttö perioperatiivisen kivun hoidossa saattaisi parantaa potilasmukavuutta ja hoitomyöntyvyyttä. Tälle erolle kivun ja kirvelyn ilmenemisessä ja voimakkuudessa saattaa olla useita syitä. Koska deksketoprofeenivalmiste sisältää vain ketoprofeenin biologisesti aktiivista enantiomeeria, S-enantiomeeria, voidaan deksketoprofeenia antaa puolet siitä määrästä mitä raseemista ketoprofeenia tarvitaan kivun lievitykseen. Tällöin laskimoon annosteltaessa raseemisen ketoprofeenin kohdalla kasvaa paikallinen, laskimonsisäinen lääkeainepitoisuus suuremmaksi kuin deksketoprofeenin kohdalla. Suuremmasta paikallisesta lääkeainepitoisuudesta johtuen raseemisen ketoprofeenin aiheuttama ärsytys laskimoiden seinämiin on todennäköisesti suurempaa. Lisäksi deksketoprofeenista valmistettu suola, deksketoprofeenitrometamoli on paremmin vesiliukoinen kuin raseemisessä ketoprofeenivalmisteissa oleva ketoprofeenin arginiinisuolo (Barbanoj ym. 2001). Tällöin raseemisessä ketoprofeenissa saattaa olla enemmän vapaita, huonosti vesiliukoisia ketoprofeenimolekyylejä, jotka heikkoina happoina voivat ärsyttää laskimoiden seinämää. Deksketoprofeenin ollessa paremmin vesiliukoisena on myös vapaan lääkeaineen pitoisuus pienempi ja laskimoiden ärsytys todennäköisesti lievempää.

Tuloksista havaittiin, että tutkimusvalmisteiden antojärjestyksellä oli vaikutusta antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemisessä ja voimakkuudessa. Potilaat, joille oli ensin annettu raseemista ketoprofeenia ja toisena annoksena deksketoprofeenia (ryhmä A), havaitsivat deksketoprofeenin aiheuttaneen selvästi vähemmän antopaikan kipua ja kirvelyä. Potilailta, joille annettiin

ensimmäisenä annoksena deksketoprofeenia ja toisena annoksena raseemista ketoprofeenia (ryhmä B), oli ero valmisteiden aiheuttaman antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemisellä ja voimakkuudella pienempi. Tämän tuloksen syynä voi olla se, että potilaat eivät ennen ensimmäisen tutkimuslääkkeen antoa voineet verrata tutkimusvalmisteen aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä mihinkään. Toisen lääkkeen annon jälkeen heillä oli jo vertailukohtana ensimmäisestä tutkimuslääkkeestä mahdollisesti aiheutunut antopaikan kipu ja kirvely. Lisäksi eroon saattaa vaikuttaa ensimmäisen tutkimusvalmisteen anto. Koska ketoprofeeni tulehduskipulääkkeenä vähentää kivun astimista, saattaa ensimmäisen tutkimusvalmisteen anto vähentää toisen valmisteen aiheuttamaa antopaikan kivun ja kirvelyn ilmaantumista ja voimakkuutta.

Esilääkkeinä annetut kipulääkkeet saattavat myös vaikuttaa tutkimusvalmisteiden aiheuttaman antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemiseen ja voimakkuuteen. Koska suurin osa potilaista (n=110) sai esilääkkeenä kipulääke parasetamolia, voidaan olettaa että esilääkkeenä annettu parasetamoli ei aiheuttanut harhaa tuloksiin. On myös oletettavaa, että kahdelle potilaalle esilääkkeenä annettu fentanyl ei lyhytvaikutteisena opioidina vaikuttanut tutkimuslääkkeiden annosta aiheutuvaan antopaikan kivun tai kirvelyn ilmenemiseen tai voimakkuuteen. Yhdelle potilaalle annettiin esilääkkeenä pitkävaikutteisesta oksikodonivalmistetta, jolla saattoi olla vaikutusta tutkimuslääkkeiden antopaikan kipuun ja kirvelyyn. Koska oksikodonia esilääkkeinä saaneita potilaita oli kuitenkin vain yksi, ei vaikutuksella ollut todennäköisimmin 119 potilaan aineistossa tilastollista merkitystä. Myös anestesia-aineet saattaisivat vaikuttaa antopaikan kivun ja kirvelyn ilmaantuvuuteen. Tuloksien perusteella kuitenkin havaittiin, että eri anestesoilla ja leikkaustyypeillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta potilaiden ilmoittamaan ketoprofeenin aiheuttamaan antopaikan kipuun ja kirvelyyn.

Naisilla havaittiin tutkimuslääkkeiden annon yhteydessä ilmenevän enemmän antopaikan kipua ja kirvelyä kuin miehillä. Tämä olikin oletettava tulos, sillä naisten kohdalla kivun aistimisen on havaittu olevan herkempää kuin miehillä (Miller ja Newton 2006). Lisäksi antopaikan kipua ja kirvelyä havaittiin esiintyvän tilastollisesti merkitsevästi enemmän potilailla, joilla kanyyli oli laitettu kämmenselkään kuin potilailla, joilla kanyyli oli käsivarressa tai kyynärtaipessa. Tämä aiheutuu todennäköisesti siitä, että laskimot ovat kooltaan suurempia käsivarressa ja kyynärtaipessa kuin kämmenselässä (Jalota ym. 2011). Lisäksi eroa voi olla laskimoiden endoteelirakenteissa ja kipureseptoreiden määrässä ja laadussa. Annosteltaessa ketoprofeenia käsivarreen tai kyynärtaipen suurempiin laskimoihin on veren virtausnopeus suurempi, eikä ketoprofeenin paikallinen pitoisuus pääse kasvamaan niin korkeaksi. Näin antopaikan kipu jää

mahdollisesti vähäisemmäksi, kuin siinä tapauksessa että ketoprofeeni annosteltaisiin kämmenselän laskimoon. Näin ollen ketoprofeenin aiheuttamaa kipua ja kirvelyä voitaisiin mahdollisesti vähentää annostelemalla se kämmenselän laskimon sijaan käsivarteen tai kyynärtaipeeseen.

Kliinisen käyttökokeilun perusteella oli oletettavaa, että iäkkäämmillä potilailla saattaisi ilmetä vähemmän ketoprofeenin aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä kuin nuoremmilla potilailla (Kokki 2010). Tämän 119 potilaan aineiston perusteella ei kuitenkaan pystytty osoittamaan, että ikäryhmien välillä olisi ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Tuloksista havaittiin, että sairaanhoitajat ja potilaat eivät osanneet arvata ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen kohdalla, kumpaa tutkimusvalmistetta potilaille annettiin. Toisen tutkimusvalmisteen kohdalla arvasivat sekä sairaanhoitajat että potilaat oikein, että kumpaa valmistetta potilas sai. Tämä tulos selittyy todennäköisesti sillä, että ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen kohdalla ei potilaalla eikä sairaanhoitajalla ollut vertailukohtaa kivun ja kirvelyn ilmaantumiselle ja voimakkuudelle. Toisen annoksen kohdalla pystyttiin tutkimuslääkkeen aiheuttamaa kipua ja kirvelyä vertaamaan ensimmäiseen annokseen, joten oikean valmisteen arvaaminenkin oli todennäköisesti helpompaa.

Potilaille viikon kuluttua suoritettua soittokyselyssä vain 2,6 % vastanneista ilmoitti tutkimuslääkkeiden antopaikassa ilmenneen kipua ja kirvelyä. Tästä voidaan päätellä, että ketoprofeenin aiheuttama antopaikan kipu ja kirvely on merkittäväällä osalla potilaista lyhytaikaista ja mahdolliset myöhemmät haittavaikutukset ovat harvinaisia. Kyselyyn vastanneista potilaista 43 % ilmoitti antopaikassa esiintyneen mustelman ja 2,6 % ilmoitti antopaikassa ilmenneen punoitusta. Mustelman ja punoituksen sekä tutkimuslääkkeen annon välistä suhdetta on vaikea selittää, sillä mustelma tai punoitus olisi saattanut aiheutua pelkästä kanyylin laitosta.

Ketoprofeenin aiheuttamaa antopaikan kirvelyä olisi mielenkiintoista verrata muihin tunnetusti antopaikan kipua ja kirvelyä aiheuttaviin lääkeaineisiin. Koska propofoli aiheuttaa erittäin yleisesti antopaikan kipua ja kirvelyä (Borazan ym. 2010, Canbay ym 2008, Gupta ym. 2007) sopisi se vertailuvalmisteeksi erittäin hyvin. Propofolin käyttäminen antopaikan kipua ja kirvelyä aiheuttavana vertailuvalmisteenä jätettiin Fimean pyynnöstä pois tästä tutkimuksesta, joten jatkotutkimus, jossa ketoprofeenia voitaisiin verrata propofoliin, voisi olla järkevä. Ketoprofeenin aiheuttamaa antopaikan kipua ja kirvelyä olisi järkevää tutkia myös lapsipotilaiden kohdalla, sillä lapsipotilaiden hoitomyöntyvyyden kannalta kivuton lääkkeenannostelu on ensiarvoisen tärkeää.

Koska lapsipotilaat jätettiin Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan suosituksesta pois tästä tutkimuksesta, voitaisiin jatkossa suorittaa tutkimus ketoprofeenin aiheuttamasta antopaikan kivusta ja kirvelystä myös lapsipotilailla.

5.6 Yhteenveto

Yhteenvetona voidaan todeta, että laskimoon annettuna deksketoprofeeni aiheuttaa vähemmän antopaikan kipua ja kirvelyä kuin raseeminen ketoprofeeni. Lisäksi havaittiin että tutkimuslääkkeiden antojärjestyksellä oli merkitystä antopaikan oireiden ilmenemisessä. Antopaikan kivun ja kirvelyn havaittiin olevan yleisempää naispotilailla kuin miehillä. Potilailla, joille ketoprofeeni annosteltiin kämmenselän laskimoon, havaittiin antopaikan kipua ja kirvelyä ilmenevän yleisemmin, kuin potilailla joille lääke annosteltiin käsivarren tai kyynärtaipeen laskimoon. Potilaiden iällä, aikaisemmilla kipukokemuksilla, potilaalle suoritettulla kirurgisella toimenpiteellä ja potilaalla käytetyllä anestesiolla ei havaittu olevan merkitystä ketoprofeenin aiheuttaman antopaikan kivun ja kirvelyn ilmenemisessä tai voimakkuudessa.

6 KIRJALLISUUS

Ala-Kokko T: Sedaatio ja kivunhoito tehohoidossa. Kirjassa: Anestesiologia ja tehohoito, ss. 862–873. 1. Painos. Toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Kanto J, Takala J. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 1999

Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK: Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg.*89(1):197–9, 1999

American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons: Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.*57: 1331–1346, 2009

Baker MT, Naguib M: Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology.*103(4):860–76, 2005

Barbanoj M, Antonijoan R, Gich I: Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet.*40(4):245–62, 2001

Barden J, Derry S, McQuay H, Moore R.: Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007355. DOI: 10.1002/14651858.CD007355.pub2

Beyaz S, T Fek A, Tokgöz O: The effect of propofol lipuro with and without lidocaine on injection pain in children. *Niger J Clin Pract.*14(1):60–4, 2011

Borazan H, Erdem T, Kececioglu M, Otelcioglu S: Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of lidocaine with different doses of paracetamol. *Eur J Anaesthesiol.*27(3):253–7, 2010

Burian M, Geisslinger G: COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther.*107(2):139–54, 2005

Buvanendran A, Kroin J, Berger R, Hallab N, Saha C, Negrescu C, Moric M, Caicedo M, Tuman K: Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology*.104(3):403–10, 2006

Canbay O, Celebi N, Arun O, Karagöz AH, Saricaoğlu F, Ozgen S: Efficacy of intravenous acetaminophen and lidocaine on propofol injection pain. *Br J Anaesth*.100(1):95–8, 2008

Cashman J: Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus postoperative pain. *J R Soc Med*. 86(8):464–7, 1993

Cardwell M, Siviter G, Smith A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003591. DOI: 10.1002/14651858.CD003591.pub2.

de Abajo F, García-Rodríguez L: Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry*.65(7):795–803, 2008

Del Gaudio P, Russo P, Rosaria Lauro M, Colombo P, Aquino R: Encapsulation of ketoprofen and ketoprofen lysinate by prilling for controlled drug release. *AAPS PharmSciTech*.10(4):1178–85, 2009

Doenicke A, Nebauer AE, Hoernecke R, Mayer M, Roizen MF: Osmolalities of propylene glycol-containing drug formulations for parenteral use. Should propylene glycol be used as a solvent? *Anesth Analg*.75(3):431–5, 1992

Doenicke A, Roizen M, Rau J, Kellermann W, Babl J: Reducing Pain During Propofol Injection: The Role of the Solvent. *Anesth Analg*. 82:472–4, 1996

Ellett ML: Review of propofol and auxiliary medications used for sedation. *Gastroenterol Nurs*.33(4):284–95, 2010

Eriksson M, Englesson S, Niklasson F, Hartvig P: Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain. *Br J Anaesth.*78(5):502–6, 1997

European pharmacopoeia. 6. painos, ss. 2218–2220. Council of Europe, Strasbourg 2007

Fimea. Määräys 1/2007: ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset. Haettu internetistä 13.4.2012.

http://www.fimea.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/laakelaitos/embeds/maaraykset_M_2007-1.pdf

Fimea: Ketesse 25 mg kalvopäällysteiset tabletit SPC. Haettu internetistä 22.3.2012a.

<http://www.fimea.fi/laaketieto/valmisteyhteenvedot/humspc>

Fimea: Ketesse 50 mg/2 ml injektioneste SPC. Haettu internetistä 22.3.2012b.

<http://www.fimea.fi/laaketieto/valmisteyhteenvedot/humspc>

Fimea: ORUDIS 2,5 % geeli SPC. Haettu internetistä 22.3.2012c.

<http://www.fimea.fi/laaketieto/valmisteyhteenvedot/humspc>

Fimea: Ketorin 25 mg tabletti SPC. Haettu internetistä 22.3.2012d.

<http://www.fimea.fi/laaketieto/valmisteyhteenvedot/humspc>

Fimea: ORUDIS 50 mg/ml injektioneste SPC. Haettu internetistä 22.3.2012e.

<http://www.fimea.fi/laaketieto/valmisteyhteenvedot/humspc>

Fimea: ORUDIS 50 mg kapseli, ORUDIS 100mg kapseli SPC. Haettu internetistä 22.3.2012f.

<http://www.fimea.fi/laaketieto/valmisteyhteenvedot/humspc>

Fimea: Propofol-Lipuro 10 mg SPC. Haettu internetistä 22.3.2012g.

<http://www.fimea.fi/laaketieto/valmisteyhteenvedot/humspc>

Fuder H, Stiegler S, Wetzelsberger N, Wieckhorst G, Lange R, Lücker P: Effect of buffering on pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers in man. *Br J Clin Pharmacol.*44(6):527–30, 1997

Gan T: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. *Clin Pharmacokinet.*45(9):855–69, 2006

Gupta M ,Mishra S, Gupta D, Gujjar M, Bhatnagar S: Prevention of pain on propofol injection: a comparative, randomized, double blind study between lignocaine, pethidine, dexamethasone and placebo. *The Internet Journal of Anesthesiology.*11(2), 2007

Haeseler G, Bufler J, Merken S, Dengler R, Aronson J, Leuwer M : Block of voltage-operated sodium channels by 2,6-dimethylphenol, a structural analogue of lidocaine's aromatic tail. *Br J Pharmacol.*137(2):285–93, 2002

Hagelber N, Pertovaara A: Opioidit. Kirjassa: *Farmakologia ja Toksikologia*, ss. 343–362. 7. painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J . Kustannusosakeyhtiö Medicina Oy, Kuopio 2007

Haug E, Sand O, Sjaastad Ø: Ruuansulatuselimistö. Kirjassa: *Ihmisen fysiologia*, ss. 372–410. 3. Painos. Werner Soderström Osakeyhtiö, 2007

Huupponen R, Raunio H: Farmakokinetiikka. Kirjassa: *Farmakologia ja Toksikologia*, ss. 67–84. 7. painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J . Kustannusosakeyhtiö Medicina Oy, Kuopio 2007

Iirola T, Vilo S, Aantaa R, Wendelin-Saarenhovi M, Neuvonen PJ, Scheinin M, Olkkola K: Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and oro-caecal transit in healthy volunteers. *Br J Anaesth.*106(4):522–7, 2011

Jalota L, Kalira V, George E, Shi Y, Hornuss C, Radke O, Pace N, Apfel C: Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ.*342:d1110, 2011.
DOI:10.1136/bmj.d1110

Jamali F, Brocks D: Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet.*19(3):197–217, 1990

Kaabachi O, Chettaoui O, Ouezini R, Abdelaziz A, Cherif R, Kokki H : A ketamine-propofol admixture does not reduce the pain on injection compared with a lidocaine-propofol admixture. *Paediatr Anaesth.*17(8):734–7, 2007

Kalso E: Kivun mekanismit. Kirjassa: Kipu, ss. 50–84. 2. Painos. Toim. Kalso E, Vainio A. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2002

Kalso E: Kivun lääkehoito. Kirjassa: Kipu, ss. 127–175. 2. Painos. Toim. Kalso E, Vainio A. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2002

Kang HJ, Kwon MY, Choi BM, Koo MS, Jang YJ, Lee MA: Clinical factors affecting the pain on injection of propofol. *Korean J Anesthesiol.*58(3):239–43, 2010

Kansaku F, Kumai T, Sasaki K, Yokozuka M, Shimizu M, Tateda T, Murayama N, Kobayashi S, Yamazaki H: Individual differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetic agent propofol with regard to CYP2B6 and UGT1A9 genotype and patient age. *Drug Metab Pharmacokinet.*26(5):532–7, 2011

Kantor T: Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy.*6(3):93–103, 1986

Khosravi MB, Azemati S, Azemati M, Khosravi A: The effect of ketamine and fentanyl in reducing the pain of diazepam injection. *Middle East J Anesthesiol.*17(6):1093–8, 2004

Kokki H: Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr. Drugs* 12(5):313–29, 2010

Kokki H: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. *Paediatr Drugs.*5(2):103–23, 2003

Kokki H, Homan E, Tuovinen K: Perioperative treatment with i.v. ketoprofen reduces pain and vomiting in children after strabismus surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 43: 13–18, 1999

Kokki H, Karvinen M, Jekunen A: Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children. *Paediatr Anaesth.* 12(4):313–6, 2002

Kokki H, Karvinen M, Suhonen P: Pharmacokinetics of intravenous and rectal ketoprofen in young children. *Clin Pharmacokinet.*42(4):373–9, 2003

Kokki H, Saarelainen T, Kokki M. Dexketoprofeeni aiheuttaa vähemmän laskimoärsytystä kuin raseeminen ketoprofeeni. *FINNANEST* 43(4), 2010

Kokki H, Wennervirta J, Laisalmi M, Vakkuri A: Regular tramadol use does not affect the propofol dose requirement for induction of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.*24(9):776-81, 2007

Koo SW, Cho SJ, Kim YK, Ham KD, Hwang JH: Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection. *Anesth Analg.*103(6):1444–7, 2006

Koulu M: Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio. Kirjassa: Farmakologia ja Toksikologia, ss. 155–195. 7. painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J . Kustannusosakeyhtiö Medicina Oy, Kuopio 2007

Kosarek L, Hart SR, Schultz L, Digiovanni N: Increase in venous complications associated with etomidate use during a propofol shortage: an example of clinically important adverse effects related to drug substitution. *Ochsner J.*11(2):143–6, 2011

Kostamovaara PA, Hendolin H, Kokki H, Nuutinen LS: Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally efficacious for pain relief after total hip replacement surgery. *Br J Anaesth.*81(3):369–72, 1998

Kumpulainen E: Central nervous system permeation of non-steroidala anti-inflammatory drugs and paracetamol in children. Publications of the University of Eastern Finland. Dissertations in Health Sciences 14, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio 2010

Kumpulainen H, Järvinen T, Mannila A, Leppänen J, Nevalainen T, Mäntylä A, Vepsäläinen J, Rautio J: Synthesis, in vitro and in vivo characterization of novel ethyl dioxy phosphate prodrug of propofol. *Eur J Pharm Sci.*34(2-3):110–7, 2008

Laitinen J, Salomäki T: Opioidit ja tulehduskipulääkkeet. Kirjassa: Anestesiologia ja tehohoito, ss. 110–124. 1. Painos. Toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Kanto J, Takala J. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 1999

Lee HY, Kim SH, So KY: Prevention of microemulsion propofol injection pain: a comparison of a combination of lidocaine and ramosetron with lidocaine or ramosetron alone. *Korean J Anesthesiol.*61(1):30–4, 2011

Leeson R, Harrison S, Ernst C, Hamilton D, Mermelstein F, Gawarecki D, Moshman M, Carr D: Dyloject, a novel injectable diclofenac formulation, offers greater safety and efficacy than voltarol for postoperative dental pain. *Reg Anesth Pain Med.*32(4):303–10, 2007

Liaw WJ, Pang WW, Chang DP, Hwang MH: Pain on injection of propofol: the mitigating influence of metoclopramide using different techniques. *Acta Anaesthesiol Scand.*43(1):24–7, 1999

Luckey A, Livingston E, Taché Y: Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg.*138(2):206–14, 2004

Lääkkeet ja Hinnat-tietokanta. Haettu Internetistä 21.3.2012. www.terveysportti.fi

Marvola M, Urtti A, Mönkkönen J: Injektiot ja implantit. Kirjassa: Biofarmasia ja farmakokinetiikka, ss. 234–241. 1. painos. Toim. Marvola M, Urtti A, Mönkkönen J. Farmasian opiskelijajyhdistys Fortis Ry, Kuopio 2007

Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G: Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs.*52(5):24–45, 1996

McKeage K, Perry C: Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs.*17(4):235–72, 2003

Miller C, Newton SE: Pain perception and expression: the influence of gender, personal self-efficacy, and lifespan socialization. *Pain Manag Nurs.*7(4):148–52, 2006

Moilanen E, Kankaanranta H: Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet. Kirjassa: Farmakologia ja Toksikologia, ss. 293–326. 7. painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J. Kustannusosakeyhtiö Medicina Oy, Kuopio 2007

Moraga-Cid G, Yevenes GE, Schmalzing G, Peoples RW, Aguayo LG : A Single phenylalanine residue in the main intracellular loop of $\alpha 1$ γ -aminobutyric acid type A and glycine receptors influences their sensitivity to propofol. *Anesthesiology*.115(3):464–73, 2011

Mönkkönen J, Himberg JJ: Lääkkeiden antotavat. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, ss. 31–37. 2. painos. Toim. Neuvonen P, Backman J, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö K. Kandidaattikustannus Oy, Helsinki 2011

Nagata K, Egashira N, Yamada T, Watanabe H, Yamauchi Y, Oishi R: Change of formulation decreases venous irritation in breast cancer patients receiving epirubicin. *Support Care Cancer*, 2011. DOI 10.1007/s00520-011-1166-0

Neuvonen P: Lääkeaineiden haitalliset yhteisvaikutukset. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, ss. 49–66. 2. painos. Toim. Neuvonen P, Backman J, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö K. Kandidaattikustannus Oy, Helsinki 2011

Olkkola K, Scheinin H: Yleisanestesia- aineet. Kirjassa: Farmakologia ja Toksikologia, ss. 329–342. 7. painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J . Kustannusosakeyhtiö Medicina Oy, Kuopio 2007

Ossipov M, Jerussi T, Ren K, Sun H, Porreca F:Differential effects of spinal (R)-ketoprofen and (S)-ketoprofen against signs of neuropathic pain and tonic nociception: evidence for a novel mechanism of action of (R)-ketoprofen against tactile allodynia. *Pain*.87(2):193–9, 2000

Pajno GB, Crisafulli G, Caminiti L, Marseglia GL, Cardinale F, Paravati F, Caffarelli C: Perioperative allergy: therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*.24(4):101–4, 2011

Pere P: Puudutteet. Kirjassa: Farmakologia ja Toksikologia, ss. 257–264. 7. painos. Toim. Koulu M, Tuomisto J. Kustannusosakeyhtiö Medicina Oy, Kuopio 2007

Picard P, Tramèr M: Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*.90(4):963–9, 2000

Raskaus ja imetys- tietokanta. Haettu internetistä 15.4.2012. www.terveysportti.fi

Roe H: Anthracycline extravasations: prevention and management. *Br J Nurs.*20(17):S16–22, 2011

Rosenberg P, Scheinin H, Olkkola K: Anestesia- aineet. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, ss. 795–814. 2. painos. Toim. Neuvonen P, Backman J, Himberg J-J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö K. Kandaattikustannus Oy, Helsinki 2011

Rudolph U, Antkowiak B: Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci.*5(9):709–20, 2004

Ruokonen E: Tehohoidon infektiot. Kirjassa: Anestesiologia ja tehohoito, ss. 829–842. 1. Painos. Toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Kanto J, Takala J. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 1999

Saarni S: Maailman lääkäriliiton Helsingin julistus: Ihmiseen kohdistuvan lääketieteellisen tutkimustyön eettiset periaatteet. Kirjassa: Lääkärin etiikka, ss. 190–194, Suomen lääkäriliitto, Helsinki, 2005

Sallustio B, Purdie Y, Whitehead A, Ahern M, Meffin P: The disposition of ketoprofen enantiomers in man. *Br J Clin Pharmacol.*26(6):765–70, 1988

Salomäki T, Laitinen J, Rosenberg P: Leikkauksenjälkeinen kivunhoito. Kirjassa: Anestesiologia ja tehohoito, ss. 758–770. 1. Painos. Toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Kanto J, Takala J. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 1999

Salonen A, Kokki H, Tuovinen K. I.v. ketoprofen for analgesia after tonsillectomy: comparison of pre- and post-operative administration. *Br J Anaesth.*86(3):377–81, 2001

Salonen A, Silvola J, Kokki H. Does 1 or 2 g paracetamol added to ketoprofen enhance analgesia in adult tonsillectomy patients? *Acta Anaesthesiol Scand.*53(9):1200–6, 2009

Schaub E, Kern C, Landau R: Pain on injection: a double-blind comparison of propofol with lidocaine pretreatment versus propofol formulated with long- and medium-chain triglycerides. *Anesth Analg.*99(6):1699–702, 2004

Scheinin H, Valtonen M: Laskimoanestesia ja sedaatio. Kirjassa: Anestesiologia ja tehohoito, ss. 95–109. 1. Painos. Toim. Rosenberg P, Alahuhta S, Kanto J, Takala J. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 1999

Sheng J, Kasim N, Chandrasekharan R, Amidon G: Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: effects of pH combined with surfactant. *Eur J Pharm Sci.*29(3-4):306–14, 2006

SFINX- lääkeinteraktiotietokanta. Haettu internetistä 23.3.2012. www.terveysportti.fi

Stewart DS, Savechenkov PY, Dostalova Z, Chiara DC, Ge R, Raines DE, Cohen JB, Forman SA, Bruzik KS, Miller KW : p-(4-Azipentyl)propofol: a potent photoreactive general anesthetic derivative of propofol. *J Med Chem.*54(23):8124–35, 2011

Souhami L, Feld R: Urticaria following intravenous doxorubicin administration. *JAMA* 240(15):1624–6, 1978

Tan CH, Onsiong MK: Pain on injection of propofol. *Anaesthesia.*53(5):468–76, 1998

Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G: Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem.*7(2):249–71, 2000

Vane J, Botting R: Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.*104(3A):2–22S, 1998

Walldén J, Thörn SE, Lövgqvist A, Wattwil L, Wattwil M: The effect of anesthetic technique on early postoperative gastric emptying: comparison of propofol-remifentanil and opioid-free sevoflurane anesthesia. *J Anesth.*20(4):261–7, 2006

Wang H, Cork R, Rao A: Development of a new generation of propofol. *Curr Opin Anaesthesiol.* 20(4):311–5, 2007

Ward K, Archambault R, Mersfelder T: Severe adverse skin reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm.*67(3):206–13, 2010

White P: Propofol: its role in changing the practice of anesthesia. *Anesthesiology*.109(6):1132–6, 2008

White P, Rosow CE, Shafer SL; Editorial Board of Anesthesia & Analgesia: The Scott Reuben Saga: One Last Retraction. *Anesth Analg*.112(3):512–5, 2011

Xiong R, Lu W, Li J, Wang P, Xu R, Chen T: Preparation and characterization of intravenously injectable nimodipine nanosuspension. *Int J Pharm*.28;350(1-2):338–4, 2008

York P: The design of dosage forms. Kirjassa: *Pharmaceutics: the science of dosage form design*, ss. 1–12. 2. Painos. Toim. Aulton M. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2002

Yu J, He HB, Tang X: Formulation and evaluation of nimodipine-loaded lipid microspheres. *J Pharm Pharmacol*.58(11):1429–35, 2006

POHJOIS-SAVON
SAIRAANHOITOPAIIRIN
KUNTAYHTYMÄ

LAUSUNTO

Sivu 1

Tutkimuseettinen toimikunta

28.09.2011

Kokki Hannu
Anestesian ja leikkaustoiminnan palveluyksikkö
Rak. 3, 0. krs

80 // 2011

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisen toimikunnan lausunto

**80/2011 LASKIMOON ANNETUN KETOPROFEENIN JA DEKSKETOPROFEENIN
AIHEUTTAMA KIRVELY. KETO-KIRVELY. 14072010. EUDRACT 2011-000566-36.
TVH KOKKI HANNU. .**

Toimitetut asiakirjat: tiedote tutkittavalle (28.9.2011)

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettisen toimikunnan
tutkimuskoordinaattori on saanut pyydetyt asiakirjat ja
todennut sen asiallisiksi.


Arja Halkoaho
Tutkimuskoordinaattori

Yhteystiedot

Tutkimuseettinen toimikunta
Hallintokeskus
PL 1777
70211 Kuopio
Puhelin:
Faksi:
Sähköposti: Arja.Halkoaho@kuh.fi

fimea

Ilmoitus käsittelystä

1(1)

Helsinki 13.06.2011 KLnro 50/2011
EudraCT 2011-000566-36

KYS
Hannu Kokki
KYS Anestesiayksikkö 2
70211 KUOPIO

Kliininen lääketutkimukseenne

**Laskimoon annetun ketoprofeenin ja deksketoprofeenin aiheuttama kirvely
14072010**

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea (yllilääkäri Johanna Honkalammi) on käsitellyt (13.06.2011) ilmoituksenne asiakohdassa mainitusta lääketutkimuksesta eikä ole todennut estettä tutkimuksen aloittamiselle. Tutkimuksen voi aloittaa edellyttäen että eettinen toimikunta/TUKIJA on antanut siitä puoltavan lausunnon.

Tutkimuksesta vastaavan tutkijan/sponsorin on annettava selvitys tutkimuksen tuloksista Fimealle viimeistään vuoden kuluessa sen päättymisestä. Selvitys tulee antaa yhteenvedon, synopsisen tai eripainoksen muodossa tai muulla vastaavalla tavalla. Täydelliset tutkimustulokset sisältävä laaja tutkimusraportti tulee toimittaa vain Fimean pyynnöstä.

Lääkelaitoksen määräys Nro 1/2007 *Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset.*


Ilpo Lundberg
Koordinaattori

Kirjeenvaihto-osoite:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkevalmisteiden arviointi 1 -prosessi
Kliiniset lääketutkimukset -yksikkö
PL 55
00301 Helsinki
Fax (09) 47334 4310

TIEDOTE TUTKITTAVALLE

Tutkimus – LASKIMOON ANNETUN KETOPROFEENIN JA DEKSKETOPROFEENIN AIHEUTTAMA KIRVELY

Tämän tiedotteen tarkoitus on pyytää Teitä osallistumaan tieteelliseen tutkimukseen ja tutustumaan tähän tiedotteeseen, jossa kerrotaan KYS:ssa/ SaKS:ssa tehtävästä tutkimuksesta. Pehdyttyänne tähän tiedotteeseen Teille järjestetään mahdollisuus esittää kysymyksiä tutkimuksesta, jonka jälkeen Teiltä pyydetään suostumus tutkimukseen osallistumisesta.

Tutkimuksesta vastaa KYSin Anestesia ja leikkaustoiminta palveluyksikön ylilääkäri, professori Hannu Kokki. Tutkimuksen yhteyshenkilö Satakunnan keskussairaалassa on ylilääkäri Sari Sjövall. Tutkimus tehdään Kuopion yliopistollisen sairaalan, Satakunnan keskussairaalan ja Itä-Suomen yliopiston yhteistyönä.

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta on arvioinut tutkimussuunnitelman ja antanut siitä puoltavan lausunnon.

Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena on verrata kahden laskimoon annettavan tulehduskipulääkkeen, ketoprofeenin ja deksketoprofeenin, aiheuttamaa antopaikan kipua/kirvelyä. Ketoprofeeni on yleisesti käytössä oleva tulehduskipulääke. Ketoprofeeni vähentää leikkauspotilaiden kokemaa kipua merkittävästi. Deksketoprofeeni on ketoprofeenista edelleen kehitetty valmiste. Sillä saadaan sama kipua lievittävä teho puolta pienemmällä annoksella, mutta haittavaikutusten määrä ja vaikeus ovat ilmeisesti vähäisempiä. Molemmat lääkkeet ovat yleisessä käytössä leikkauspotilaiden kivunhoidossa. Leikkauspotilaille ketoprofeenia ja deksketoprofeenia annetaan laskimoon niin pitkään kuin lääkkeen ottaminen suun kautta ei onnistu luotettavasti. Molempien lääkkeiden tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ylävatsan ärsytys ja -kipu, pahoinvointi, oksentelu ja laskimoon annettuna paikallinen laskimoärsytys/antopaikan kipu.

Tutkimus suoritetaan Kuopion yliopistollisessa sairaalassa ja Satakunnan keskussairaалassa. Tutkimukseen valitaan 100 tervettä 18-85 vuotiasta leikkauspotilasta, joille on suunniteltu käytettäväksi ketoprofeenia ennakoivana kipulääkityksenä. Tutkimukseen valittavilta potilailta pyydetään kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta.

Tutkimukseen ei valita potilaita, joilla on vasta-aiheita (deks)ketoprofeenille, kuten yliherkkyys (deks)ketoprofeenille tai muille tulehduskipulääkkeille, astma, jota tulehduskipulääkkeet pahentavat, maha- tai pohjukkaissuolihaava, tulehdussellinen suolistosairaus, raskaus tai imetys, sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta, sydänsairaus, valtimosairaus, aivoverisuonisairaus, tai verenvuototaipumus.

Tutkimuksessa potilaat saavat ennen leikkausta arvan perusteella joko ketoprofeenia tai deksketoprofeenia. Leikkauksen jälkeen potilas saa toista tutkimuslääkettä. Tutkimus tehdään sokkoutettuna, joten potilas ja tutkija eivät tiedä lääkkeen annon aikana kumpaa lääkettä annetaan. Kaikki potilaat saavat siis sekä ketoprofeenia että deksketoprofeenia, toista ennen leikkausta ja toista sen jälkeen.

Tutkimuksen kulku

Ennen leikkausta potilaat arvotaan tutkimusryhmään, jolloin he saavat ennen leikkausta laskimoon, joko 0,5 mg/kg ketoprofeenia tai 0,25mg /kg deksketoprofeenia 6 minuutin aikana laskimoon.

Leikkauksen jälkeen, mutta aikaisintaan 2 tunnin kuluttua ensimmäisestä tutkittavan valmisteen annosta potilaat saavat sitten toista tutkittavaa lääkettä laskimoon. Eli potilaat jotka saivat ennen leikkausta ketoprofeenia, saavat leikkauksen jälkeen deksketoprofeenia ja päinvastoin.

Potilailta kysytään ketoprofeenin ja deksketoprofeenin annon yhteydessä antopaikan kipua/kirvelyä sanallisella arviolla (ei, lievää, kohtalaisen kovaa, kovaa kipua/kirvelyä) ja numero-asteikolla (0 = ei kipua/kirvelyä ja 10 = kovin kipua/kirvelyä).

Tutkimukseen osallistumisesta ei makseta palkkiota potilaille eikä tutkijoille. Tutkimus toteutetaan Teidän sairaalahoitonne aikana, se ei pitkitä sairaalassaoloaikaanne eikä vaadi Teiltä ylimääräisiä sairaalakäyntejä tai muita toimenpiteitä. Viikon kuluttua leikkauksesta Teiltä varmistetaan puhelimitse, onko lääkkeen antopaikassa ilmennyt mitään ongelmia.

Tutkimukseen liittyvät hyödyt ja riskit

Tutkimuksesta ei ole Teille itsellenne välitöntä hyötyä, sillä Teille annetaan sama ennakoiva kipulääkitys, jonka Te olisitte muutenkin saaneet. Tutkimus ei vaikuta arviomme mukaan Teidän sairaalahoitoon ja leikkauksesta toipumiseen.

Molempia tutkimuksessa käytettäviä valmisteita käytetään yleisesti kivunhoidossa leikkauksien yhteydessä ja tutkimukseen otetaan vain potilailta, jotka joka tapauksessa saisivat tutkittavia valmisteita.

Niiden potilaiden osalta, jotka saavat kohtuuttoman voimakkaan kipu- tai kirvelyreaktion tutkittavan lääkeaineen ensimmäisen annon jälkeen, tutkimus keskeytetään.

Sairaalan ottama potilasvahinkovakuutus ja lääkevahinkovakuutus kattavat tästä tutkimuksesta aiheutuvat riskit. Olette koko tutkimuksen ajan sairaalahoidossa ja Teidän vointianne valvotaan tarkasti koko tutkimuksen ajan.

Vapaaehtoisuus

Tutkimukseen osallistuminen on täysin vapaaehtoista ja voitte keskeyttää tutkimuksen koska tahansa. Tutkimuksesta kieltäytyminen tai sen keskeyttäminen ei vaikuta millään tavalla hoitoon, Teidän kohteluunne tai potilas-lääkäri-suhteeseenne.

Jos Te ette halua lähteä tutkimukseen mukaan Teille annetaan normaalikäytännön mukainen leikkauksenaikainen kivunhoito. Mikäli keskeytätte tutkimuksen, keskeyttämiseen mennessä teistä kerätyt tiedot käytetään osana tutkimusaineistoa.

Luottamuksellisuus, tietojen käsittely ja säilyttäminen

Keräämme tietoa Teistä myös potilasasiakirjoista. Teistä kerättyä tietoa ja tutkimustuloksia käsitellään luottamuksellisesti henkilötietolain edellyttämällä tavalla.

Teidän henkilöllisyys ja tutkimustiedot pidetään luottamuksellisena. Lääketutkimuksia valvovilla valvontaviranomaisilla on oikeus saada tietoja tutkittavien tutkimustiedoista tutkimusmenetelmien varmistamiseksi loukkaamatta tutkittavien yksityisyyden suojaa.

Yksittäisille tutkimushenkilöille annetaan tunnusnumero ja tieto säilytetään koodattuna tutkimustiedostossa. Tulokset analysoidaan ryhmätasolla, eikä yksittäinen henkilö ole tunnistettavissa. Koodiavainta, jonka avulla yksittäisen tutkittavan tiedot ja tulokset voidaan tunnistaa, säilyttää vastaava tutkija, ylilääkäri 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 säilytetään Kuopion yliopistollisessa keskussairaalassa 15 vuotta, jonka jälkeen ne hävitetään salaisen paperijätteen mukana silppuamalla.

Suostumuksellanne kerättäviä tietoja ei käytetä jatkotutkimuksissa.

Tutkimuksen rahoitus

Tutkimus tehdään sairaalan ja yliopiston omana tutkimuksena, sillä ei ole ulkopuolista rahoittajaa, esimerkiksi mikään lääketehdas ei ole mukana tässä tutkimuksessa. Tutkimus rahoitetaan sairaalan tutkimusrahoituksella (EVO-rahoitus).

Tutkimustuloksista tiedottaminen

Tutkimustulokset pyritään julkaisemaan kansainvälisessä tieteellisessä julkaisusarjassa. Tutkimus on osa farmasian opiskelija Aleksin Nokelan Pro gradu-tutkielmaa ja lääketieteen opiskelija Lassi Halisen syventäviä opintoja.

Tutkimuksen päätyminen

Yksittäisen potilaan osalta tutkimus päättyy kun toinen tutkimusvalmiste on annettu leikkauksen jälkeen. Lisäksi viikon kuluttua Teiltä varmistetaan puhelimitse, ettei lääkkeen antopaikassa ole ilmennyt uusia oireita. Tutkimus voidaan tarvittaessa keskeyttää myös tutkimuksen suorittajan taholta.

Lisätiedot

Pyydämme Teitä tarvittaessa esittämään tutkimukseen liittyviä kysymyksiä tutkimuksesta vastaavalle henkilölle tai muille tutkimusryhmän jäsenille.

Tutkijoiden yhteystiedot

Hannu Kokki, ylilääkäri, professori Puh. 044 7174654 Sposti: hannu.kokki@kuh.fi	Sari Sjövall, ylilääkäri Puh: 02 - 627 71 sari.sjovall@satshp.fi
---------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

Alexin Nokela Puh. 040 778 1341	Lassi Halinen Puh. 0400 243 557
------------------------------------	------------------------------------

SUOSTUMUS LÄÄKETIETEELLISEEN TUTKIMUKSEEN

LASKIMOON ANNETUN KETOPROFEENIN JA DEKSKETOPROFEENIN AIHEUTTAMA KIRVELY

Minua on pyydetty osallistumaan *ketoprofeeni*-kipulääkkeellä KYS:ssa/SaKS:ssa suoritettavaan lääketieteelliseen tutkimukseen.

Olen saanut, lukenut ja ymmärtänyt tutkimuksesta kertovan tiedotteen. Tiedotteesta olen saanut riittävän selvityksen tutkimuksesta *Laskimoon annetun ketoprofeenin ja deksketoprofeenin aiheuttama kirvely (KETO-kirvely, EudraCT 2011-000566-36)* ja sen yhteydessä suoritettavasta tietojen keräämisestä, käsittelystä ja luovuttamisesta. Tiedotteen sisältö on kerrottu minulle myös suullisesti ja olen saanut riittävän vastauksen kaikkiin tutkimusta koskeviin kysymyksiini.

Tiedot antoi: _____
___ / ___ / 20 ___. Minulla on ollut riittävästi aikaa harkita osallistumistani tutkimukseen.

Minulle kerrotaan, mistä minua koskevia tietoja hankitaan. Annan luvan itseäni koskevien, tutkimuksen kannalta tarpeellisten tietojen keräämisen ylilääkäri *Hannu Kokin* tutkimusrekisteriin.

Kaikki minusta tutkimuksen aikana kerättävät tiedot käsitellään luottamuksellisina. Tutkimuksessa kerätyt tiedot koodataan siten, ettei henkilöllisyyden selvittäminen ole myöhemmin mahdollista ilman purkukoodia. Purkukoodi säilytetään suljettuna ylilääkäri *Hannu Kokin* arkistossa.

Lääkevalvonnasta ja – turvallisuudesta vastaavan viranomaisen, FIMEAn, edustajilla on oikeus varmistaa tutkimustietojen totuudenmukaisuus ja tutkimuksen asianmukainen suorittaminen. Tämä tapahtuu vertaamalla tutkimustietoja alkuperäisiin sairaskertomuksiini ja terveydentilaani koskeviin tietoihin. Kaikki edellä mainitut tahot ovat velvollisia pitämään tiedot salassa.

Ymmärrän, että osallistumiseni tähän tutkimukseen on täysin vapaaehtoista. Minulla on oikeus milloin tahansa tutkimuksen aikana ja syytä ilmoittamatta keskeyttää tutkimukseen osallistuminen. Tutkimuksesta kieltäytyminen tai sen keskeyttäminen ei vaikuta jatkohoitooni. Olen tietoinen siitä, että minusta keskeyttämiseeni mennessä kerättyjä tietoja käytetään osana tutkimusaineistoa ja lääkkeen turvallisuusarviointia.

Allekirjoituksellani vahvistan osallistumiseni tähän tutkimukseen ja suostun vapaaehtoisesti tutkittavaksi.

Allekirjoitus

Päiväys

Nimen selvennys

Syntymäaika

Osoite

Suostumus vastaanotettu:

Tutkijalääkäriin allekirjoitus

Päiväys

Nimen selvennys

Liite 4.

ESITIETOLOMAKE

Tutkimusno: _____

Nimi: _____ Syntymäaika: _____

Osoite: _____

Puh: _____

Ikä: _____ Pituus: _____ Paino: _____ ASA-luokka _____

Ikäryhmä: 18-64 v. 65-85 v.

Perussairaudet: _____

Viimeisen kahden viikon aikana käytetyt lääkkeet:

Aikaisemmat leikkaukset: EI _____ KYLLÄ _____ Mitä? _____

Niissä esiintyneet ongelmat:

Aikaisemmat kivut ja annetut kivunhoidot, haitat yms:

Ensimmäisen tutkimusvalmisteen anto preoperatiivisesti

Tutkimusnro _____

Nimitarra

PVM _____

Lääkkeen anto alkoi klo _____

Annos: _____

(Kettesse 0,25 mg/kg tai Orudis 0,5 mg/kg 20 ml Na0.9 infuusionopeus 200 ml/h)

Antoaika: klo _____

Antopaikka: 1= käsi ranteesta sormiin
3= kyynärtaive

2 = käsivarsi
4 muu, mikä _____

Kumpi puoli: 1 = vasen 2 = oikea

Kivun/kirvelyn voimakkuus:

1 = ei kipua/kirvelyä

2 = lievä kipu/kirvely

3 = kohtalaisen kova kipu/kirvely

4 = kova kipu/kirvely

NRS 0-10: _____ (0 = ei kipua/kirvelyä ja 10 = kovin kipu/kirvely)

Jouduttiinko keskeyttämään kivun/kirvelyn takia: EI KYLLÄ

Pystyttiinkö jatkamaan: EI KYLLÄ, kuinka pian _____

Sietikö koko annoksen: KYLLÄ EI

Miksi ei voitu antaa koko annosta: 1 = kipu/kirvely 2 = muu syy, mikä:

Muuta huomioitavaa: _____

Hoitajan arvaus saiko: 1 = Raseeminen 2 = Deksketoprofeeni 3 = Ei osaa sanoa

Potilaan arvaus saiko: 1 = Raseeminen 2 = Deksketoprofeeni 3 = Ei osaa sanoa

(pyri aina arvaamaan, vältä käyttämästä EOS)

Preopeatiivinen lääkkeen anto: Kettesse 0,25 mg/kg tai Orudis 0,5 mg/kg 20 ml Na0.9 infuusionopeus 200 ml/h

LEIKKAUSTIEDOT

Tutkimusno: _____

SEURANTALOMAKE

NIMITARRA

Leikkauspvm: _____

Esilääkitys: mitä _____ milloin: _____

Mikä leikkaus: _____

Leikkaus alkoi klo _____ Leikkaus päättyi klo _____

Leikkausvuoto (ml) _____

Oliko leikkauksessa poikkeavaa EI ___ KYLLÄ , Mitä? _____

Mikä anestesia: _____

Toteutuiko anestesia suunnitelman mukaan: KYLLÄ EI, miten poikkesi? _____

Muut huomiot: _____

Toisen tutkimusvalmisteen anto postoperatiivisesti

Tutkimusnro _____

Nimi tarra

PVM _____

Lääkkeen anto alkoi klo _____

Annos: _____

(Kettesse 0,25 mg/kg tai Orudis 0,5 mg/kg 20 ml Na0.9 infuusionopeus 200 ml/h)

Antoaika: klo _____

Antopaikka: 1= käsi ranteesta sormiin
3= kyynärtaive

2 = käsivarsi
4 muu, mikä _____

Kumpi puoli: 1 = vasen 2 = oikea

Kivun/kirvelyn voimakkuus:

1 = ei kipua/kirvelyä

2 = lievä kipu/kirvely

3 = kohtalaisen kova kipu/kirvely

4 = kova kipu/kirvely

NRS 0-10: _____ (0 = ei kipua/kirvelyä ja 10 = kovin kipu/kirvely)

Jouduttiinko keskeyttämään kivun/kirvelyn takia: EI KYLLÄ

Pystyttiinkö jatkamaan: EI KYLLÄ, kuinka pian _____

Sietikö koko annoksen: KYLLÄ EI

Miksi ei voitu antaa koko annosta: 1 = kipu/kirvely 2 = muu syy, mikä:

Muuta huomioitavaa: _____

Hoitajan arvaus saiko: 1 = Raseeminen 2 = Deksketoprofeeni 3 = Ei osaa sanoa

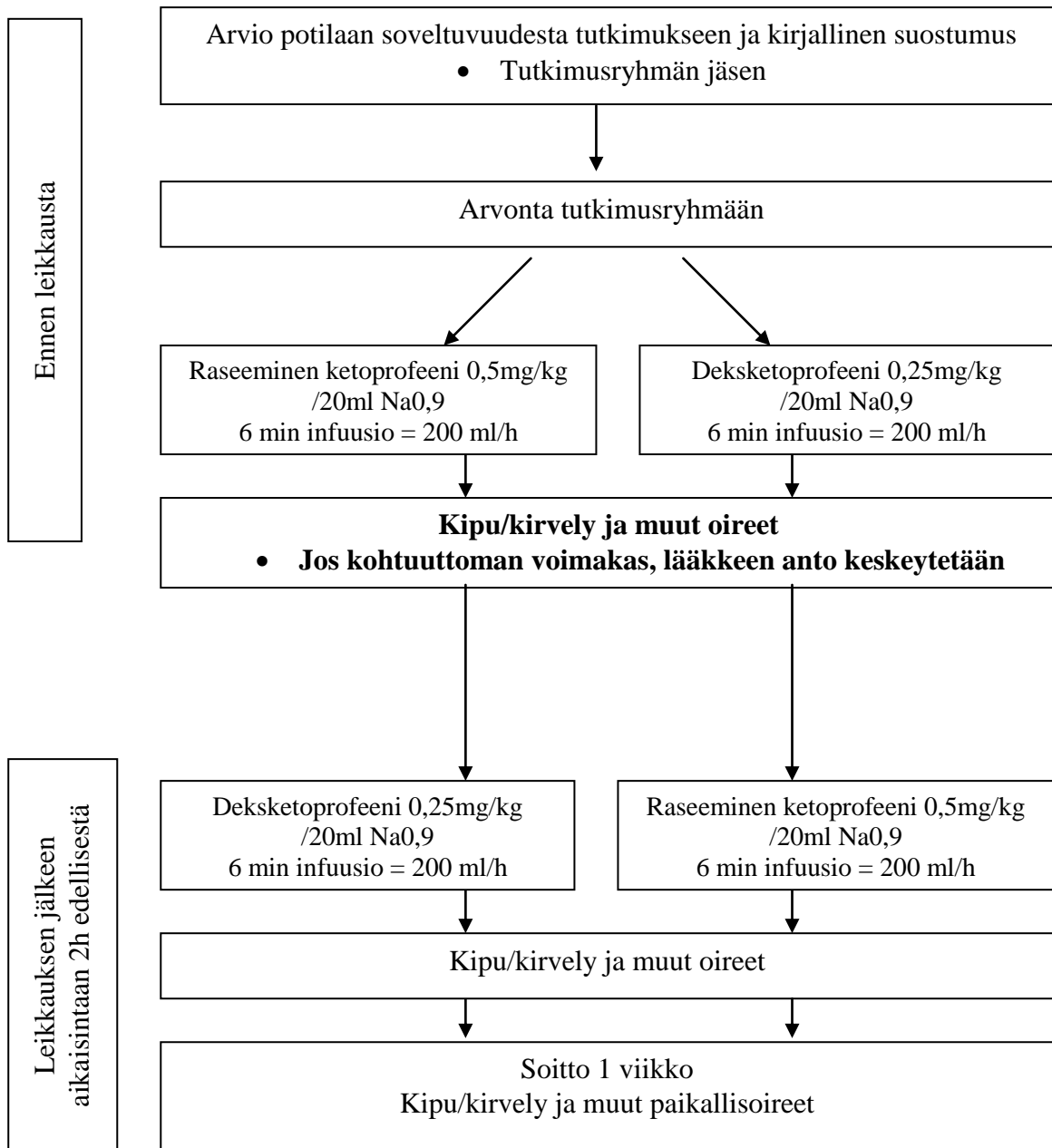
Potilaan arvaus saiko: 1 = Raseeminen 2 = Deksketoprofeeni 3 = Ei osaa sanoa

(pyri aina arvaamaan, vältä käyttämästä EOS)

Postopeatiivinen lääkkeen anto: Ketesse 0,25 mg/kg tai Orudis 0,5 mg/kg 20 ml Na0.9 infuusionopeus 200 ml/h

Liite 5

Flow chart KETO-kirvely



Liite 6.

Viikon kuluttua tutkimuksesta suoritettava kysely:

Tutkimusno: _____

Nimi: _____ Syntymäaika: _____

Osoite: _____

Puh: _____

Onko esiintynyt antopaikan kipua: EI KYLLÄ
Kivun voimakkuus:

1 = ei kipua/kirvelyä

2 = lievä kipu/kirvely

3 = kohtalaisen kova kipu/kirvely

4 = kova kipu/kirvely

NRS 0-10: _____ (0 = ei kipua ja 10 = kovin kipu)

Onko esiintynyt muita antopaikan oireita:

Mustelma: EI KYLLÄ, kuvaus _____

Punoitus: EI KYLLÄ, kuvaus _____

Muu: EI KYLLÄ mitä: _____

Onko esiintynyt muita kuin antopaikan hättävaiikutuksia

EI KYLLÄ mitä: _____

Leikkauskivun voimakkuus nyt:

1 = ei kipua/kirvelyä

2 = lievä kipu/kirvely

3 = kohtalaisen kova kipu/kirvely

4 = kova kipu/kirvely

RS 0-10: _____ (0 = ei kipua ja 10 = kovin kipu)

Nyt käytössä oleva kipulääkitys: _____

Muuta huomioitavaa:

KIITOS!