

**KIRJALLINEN OSA:
BENTSODIATSEPIINIEN KÄYTTÖ LAPSIPOTILAILLA**

Kirsi Toljamo
Pro gradu -tutkielma
Proviisorin koulutusohjelma
Kuopion yliopisto
Farmaseuttisen kemian laitos
Marraskuu 2008

KUOPION YLIOPISTO, farmaseuttinen tiedekunta

Proviisorin koulutusohjelma

Lääke- ja apuainekemia

TOLJAMO KIRSI, A.: Bentsodiatsepiinien käyttö lapsipotilailla, Use of benzodiazepines in pediatric patients

Pro gradu -tutkielma, 75 s., 1 liite (4 s.)

Opinnäytetutkielman ohjaajat:

Proviisori Ruut Kaartama ja dosentti Pekka Jarho

Marraskuu 2008

Avainsanat: bentsodiatsepiinit, esilääkitys, kouristusten hoito, syklodekstriinit, intraoraalinen lääkkeenanto

Tämän opinnäytetutkielman kirjallisessa osassa on käsitelty bentsodiatsepiinien käyttöä lapsilla. Kemialliselta rakenteeltaan bentsodiatsepiinit ovat aromaattisia yhdisteitä, joissa bentseenirenkaaseen on liittynyt diatsepiinirengas. Eri bentsodiatsepiinit poikkeavat toisistaan bentseeni- tai diatsepiinirenkaaseen sidoksissa olevien substituenttiryhmien suhteen, mistä seuraa eroja niiden fysikokemiallisissa, farmakokineettisissä ja farmakologisissa ominaisuuksissa. Kaikkien bentsodiatsepiinien vaikutusmekanismi perustuu GABA:n (gamma-aminovoihappo) vaikutuksen tehostamiseen aivoissa. Tästä johtuen lähes kaikki bentsodiatsepiinien aikaansaamat vaikutukset kohdistuvat keskushermostoon. Merkittävimpiä näistä vaikutuksista ovat sedatiivinen, hypnoottinen, anksiolyyttinen, antikonvulsiivinen, amnestinen ja lihaksia relaksoiva vaikutus. Näiden farmakologisten ominaisuuksien ansioista bentsodiatsepiineilla on paljon käyttöaiheita ja niitä pidetään yleisesti turvallisina ja hyvin siedettyinä lääkkeinä.

Lapsilla bentsodiatsepiineja käytetään lähinnä esilääkkeenä ennen kirurgisia ja muita toimenpiteitä sekä kouristusten hoidossa. Esilääkityksen tarkoituksena on vähentää lapsen pelkoa ja ahdistusta, helpottaa eroamista vanhemmista ja nopeuttaa anestesian aloitusta pidentämättä toimenpiteen jälkeistä toipumisaikaa. Bentsodiatsepiineista midatsolaami on eniten käytetty lasten esilääke. Kouristusten hoidossa bentsodiatsepiinien teho on merkittävä ja akuuttien kouristuskohtausten hoidossa niitä pidetään ensisijaisina lääkkeinä. Bentsodiatsepiineista diatsepaami on epäilemättä laajimmin käytössä oleva lääke hoidettaessa akuutteja kouristuskohtauksia, mutta myös loratsepaamia ja midatsolaamia käytetään yhä enemmän tutkimustiedon lisääntyessä.

Kokeellisessa osassa tutkittiin midatsolaamin kompleksoitumista hydroksipropyli(HP)- β -syklodekstriinin kanssa sekä sakkaroosin vaikutusta kompleksoitumiseen faasiliukoisuuskokeilla. Lisäksi tutkittiin Kuopion yliopistossa vuoden 2007 aikana kehitetyn liuosmaisen ja kiinteän midatsolaami-syklodekstriiniformulaation säilyvyyttä ja midatsolaamin imeytymistä kompleksista sublinguaaliannon jälkeen kaniineilla.

Faasiliukoisuuskokeissa huomattiin sakkaroosin parantavan midatsolaamin liukoisuutta 20 % HP- β -syklodekstriiniliuoksessa. Kaneilla tehdyissä imeytymiskokeissa midatsolaami-syklodekstriinikompleksien sublinguaaliannostelu onnistui hyvin, mutta plasman midatsolaamipitoisuudet olivat kaneilla matalammat kuin sublinguaalisesti annettulla kaupallisella verrokkivalmisteella. Midatsolaami-syklodekstriinikomplekseilla on kuitenkin etuna kaupalliseen valmistukseen nähden mahdollisuus annostella pienempi määrä valmistetta suuhun.

KUOPION YLIOPISTO, Faculty of Pharmacy
M.Sc. (Pharm) program
Pharmaceutical Chemistry
TOLJAMO KIRSI, A.: The use of benzodiazepines in pediatric patients
Master's thesis, 75 p., 1 appendix (4 p.)
Thesis instructors:
Ruut Kaartama M.Sc. (Pharm) and Docent Pekka Jarho
November 2008

Keywords: benzodiazepines, premedication, treatment of convulsions, cyclodextrins, intraoral administration

In the literary part of this thesis the use of benzodiazepines in pediatric patients has been discussed. Benzodiazepines are aromatic compounds where a benzene ring has linked with a diazepine ring. Due to the various substituents which have linked with the benzene or the diazepine rings, differences in physicochemical, pharmacokinetic and pharmacological characteristics can be found between different benzodiazepines. Mechanism of action is based on intensifying action of GABAs (gamma-aminobutyric acid) in the brain, and therefore practically all effects of the benzodiazepines are directed on the central nervous system. The main effects are sedation, hypnosis, decreased anxiety, anti-convulsant activity, amnesia and muscle relaxation. Because of these properties, benzodiazepines have many indications and are considered to be safe and well tolerated drugs.

Benzodiazepines are mainly used as premedication before surgical and other operation and treatment of convulsions in children. The use of premedication in children may reduce fear and anxiety, help to separation from parents and facility induction of anaesthesia without prolonging the recovery period. Midazolam is the most widely used drug in pediatric premedication. In the treatment of convulsions efficacy of benzodiazepines is significant and they are used as a first line agent for treatment of acute convulsions. In the treatment of acute convulsions, diazepam is undoubtedly the most widely used benzodiazepine drug. In addition, lorazepam and midazolam are used increasingly.

The experimental part of the research studied the complexation of midazolam with HP- β -cyclodextrin and the effect of saccharose on the complexation by using the phase solubility method. The stability of midazolam-cyclodextrin formulations developed in the University of Kuopio during 2007 was also studied. The absorption of midazolam from complexes was studied after sublingual administration in rabbits.

The result shows that saccharose improves the solubility of midazolam in 20 % HP- β -cyclodextrin solution. The administration of midazolam-cyclodextrin complexes to rabbits succeeds well, although plasma concentrations of midazolam were lower as in the commercial formulation. Advantages of midazolam-cyclodextrin formulations compared to the commercial formulation are smaller dosage volume needed.

Esipuhe

Tämä opinnäytetyö on tehty Kuopion yliopiston farmaseuttisen kemian laitoksella. Ohjaajinani toimivat Pekka Jarho ja Ruut Kaartama, joita haluan kiittää hyvästä ja asiantuntevasta ohjauksesta.

Kiitän myös opiskelutovereitani avusta, kannustuksesta sekä mukavista kahvi- ja lounastaukokeskusteluista.

Suurin kiitos kuuluu puolisololleni Jannelle kannustuksesta ja motivoinnista gradun teon aikana. Kiitos myös pienille tyttärilleni, Milenalle ja Sennille, kun annoitte äidille aina välillä työrauhan.

Kuopiossa 15.11.2008

Kirsi Toljamo

Käytetyt lyhenteet

AUC	pitoisuus-aika kuvaajan alle jäävä pinta-ala
BSTFA	N,O -bis(trimetyylisilyyli)trifluoroasetamidi
C_{\max}	huippupitoisuus plasmassa
F	biologinen hyötyosuus
GABA	gamma-aminovoihappo
GC	kaasukromatografia
GC-MS	kaasukromatografi-massaspektrometri
HP- β -CD	hydroksipropyyli- β -syklodekstriini
HPLC	suuren erotuskyvyn nestekromatografia
$K_{1:1}$	stabiiliusvakio 1:1-kompleksin muodostumiselle
$K_{1:2}$	stabiiliusvakio 1:2-kompleksin muodostumiselle
ka	keskiarvo
L_t	syklodekstriinin pitoisuus
MS	massaspektrometri
NZW	Uuden Seelannin valkoinen -kanikanta
RSD	suhteellinen keskihajonta
SD	keskihajonta
S_0	lääkeaineen ominaisliukoisuus
S_t	liunneen lääkeaineen pitoisuus
T_{\max}	aika, joka plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluu
$T_{1/2}$	eliminaation puoliintumisaika
VKEK	Valtakunnallinen koe-eläin keskus

Tiivistelmä

Esipuhe

Käytetyt lyhenteet

KIRJALLINEN OSA:

BENTSODIATSEPIINIEN KÄYTTÖ LAPSIPOTILAILLA

1 JOHDANTO	8
2 BENTSODIATSEPIINIEN OMINAISUUKSIA	9
2.1 Kemiallinen rakenne ja fysikokemialliset ominaisuudet	9
2.2 Vaikutusmekanismi.....	12
2.3 Farmakologia.....	13
2.4 Farmakokinetiikka.....	14
2.5 Haittavaikutukset ja lääkeaineinteraktiot	15
3 LÄÄKKEENANTO LAPSILLE	17
3.1 Lasten lääkintä	17
3.2 Eri lääkkeenantotavat lapsilla	18
3.2.1 Lääkkeenanto laskimoon ja lihakseen.....	18
3.2.2 Oraalinen lääkkeenanto	19
3.2.3 Intraoraalinen lääkkeenanto	19
3.2.4 Intranasaalinen lääkkeenanto	20
3.2.5 Rektaalinen lääkkeenanto	20
4 BENTSODIATSEPIINIEN KÄYTTÖ LAPSILLA	21
4.1 Esilääkitys	21
4.1.1 Midatsolaami esilääkkeenä	22
4.1.2 Midatsolaamin annostelutavat esilääkityksessä	26
4.1.3 Muut bentsodiatsepiinit esilääkityksessä	27
4.2 Kouristusten hoito	28
4.2.1 Diatsepaami kouristusten hoidossa	29
4.2.2 Loratsepaami kouristusten hoidossa	31
4.2.3 Midatsolaami kouristusten hoidossa	32
4.2.4 Muut bentsodiatsepiinit kouristusten hoidossa	34
4.3 Muut indikaatiot	36
5 YHTEENVETO	37

KOKEELLINEN OSA:
SYKLODEKSTRIINIKOMPLEKSOINNIN VAIKUTUS MIDATSOLAAMIN
SUBLINGUAALISEEN IMEYTYMISEEN

6	TEOREETTINEN TAUSTA	39
6.1	Midatsolaami	39
6.2	Syklodekstriinit	40
6.3	Intraoraalinen lääkkeenanto	42
7	TYÖN TARKOITUS	44
8	MATERIAALIT JA MENETELMÄT	45
8.1	Reagenssit	45
8.2	HPLC -analytiikka	45
8.2.1	Laitteiston osat	45
8.2.2	Ajo-olosuhteet	46
8.2.3	Standardiliuokset	46
8.3	GC-MS-analytiikka	47
8.3.1	Laitteiston osat	47
8.3.2	Ajo-olosuhteet	47
8.3.3	Standardiliuokset	48
8.3.4	Näytteenkäsittely	48
8.4	Faasiliukoisuuskokeet	49
8.5	Midatsolaami-syklodekstriinikompleksin valmistus	51
8.6	Säilyvyyskokeet	51
8.7	<i>In vivo</i> -imeytymiskokeet	52
8.7.1	Eläimet	52
8.7.2	Koejärjestelyt	52
8.7.3	Tulosten laskeminen kanin plasmanäytteistä	53
9	TULOKSET JA NIIDEN TARKASTELU	55
9.1	Faasiliukoisuuskokeet	55
9.2	Säilyvyyskokeet	56
9.3	<i>In vivo</i> -imeytymiskokeet	57
10	YHTEENVETO JA POHDINTA	62
	KIRJALLISUUS	64
	LIITE	

1 JOHDANTO

Ensimmäinen bentsodiatsepiini syntetisoitiin jo 1950-luvulla, mutta laskimonsisäinen käyttö alkoi 1960-luvulla, kun diatsepaamia alettiin käyttää anestesian induktiossa (Olkkola ja Ahonen 2008). Tällä hetkellä bentsodiatsepiineja on syntetisoitu tuhansia, joista kliinisessä käytössä on eri puolella maailmaa noin 30 (Bailey ym. 1994, Olkkola ja Ahonen 2008). Suomessa on markkinoilla 11 bentsodiatsepiinia, joita käytetään aikuisilla mm. yleistyneiden ahdistuneisuushäiriöiden, paniikkihäiriöiden, unettomuusoireiden, masennuksen ja somaattisten tilojen hoitoon (Pharmaca Fennica 2008). Useiden käyttöaiheiden ja bentsodiatsepiinien turvallisuuden vuoksi niiden käyttö on Suomessa lisääntynyt jatkuvasti jo muutaman vuosikymmenen ajan (Vorma ja Kuoppasalmi 2005). Suurimmalla osalla bentsodiatsepiinien käyttäjistä lääkitys on ongelmatonta, mutta väärinkäyttöäkin esiintyy. Väärinkäytön riski ja riippuvuuden kehittyminen liittyvät yleensä bentsodiatsepiinien pitkäaikaiseen käyttöön ja suuriin annoksiin (Möller 1999).

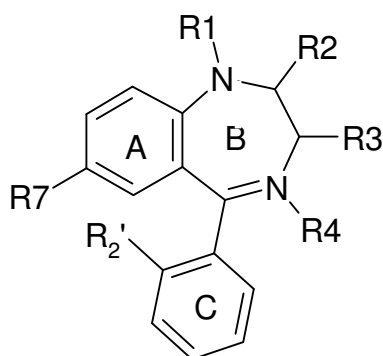
Markkinoilla olevista bentsodiatsepiineistä vain osasta löytyy annosteluohje lapsille ja lapsilla niitä käytetäänkin lähinnä esilääkkeenä, kouristusten hoidossa ja sedaatioissa (Pharmaca Fennica 2008). Yleensä lasten lääkitystä, kuten bentsodiatsepiinienkin käyttöä lapsilla, rajoittaa luotettavan tutkimustiedon puute eivätkä lapset näin ollen hyödy lääkekehityksestä yhtä paljon kuin aikuiset (Impicciatore ja Choonara 1999, Ceci ym. 2002). Tutkimustiedon vähyden lisäksi lasten lääkintää rajoittaa myös lapsille sopivien valmistemuotojen puute (Nahata 1999).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastelen lähinnä midatsolaamin käyttöä esilääkkeenä, diatsepaamin, loratsepaamin ja midatsolaamin käyttöä akuuttien kouristuskohtausten hoidossa sekä nitratsepaamin, klobatsaamin ja klonatsepaamin käyttöä epileptisten kohtausten ennaltaehkäisyssä. Lapsilla on tutkittu myös muita bentsodiatsepiineja, kuten alpratsolaamia, triatsolaamia ja tematsepaamia, mutta niiden turvallisuudesta ja tehosta lapsilla ei ole tarpeeksi luotettavaa tietoa.

2 BENTSODIATSEPIINIEN OMINAISUUKSIA

2.1 Kemiallinen rakenne ja fysikokemialliset ominaisuudet

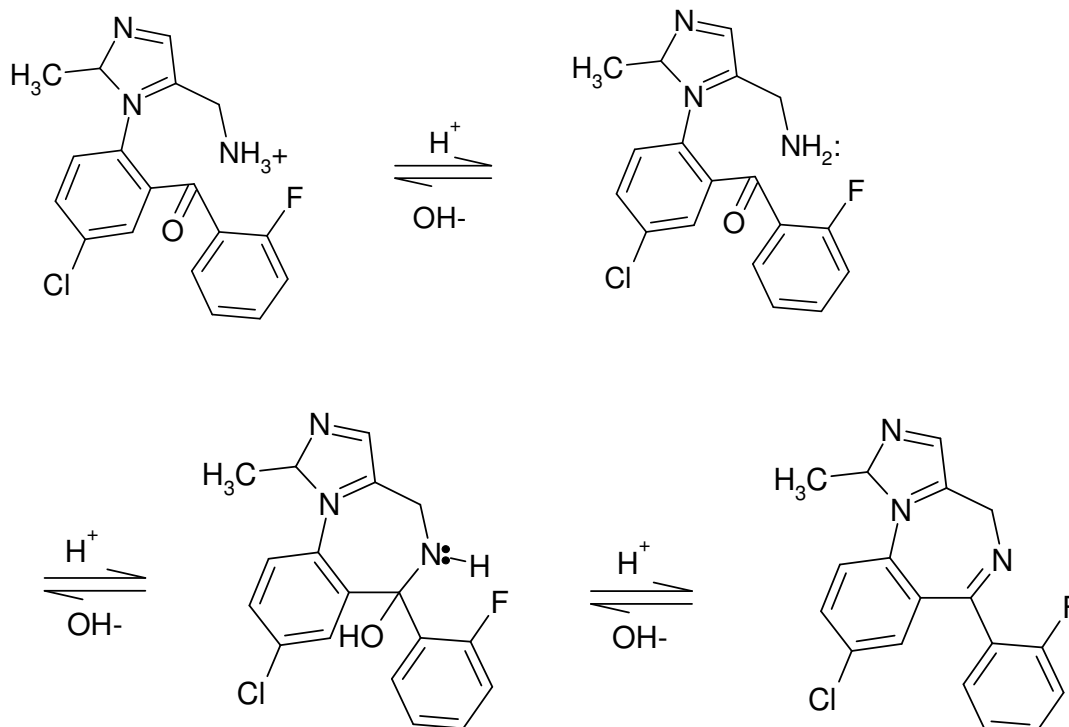
Bentsodiatsepiinit ovat kemialliselta rakenteeltaan toisilleen läheistä sukua olevia aromaattisia yhdisteitä (Syvälahti ja Hietala 2006). Bentsodiatsepiini -nimitys on peräisin lääkeaineryhmälle tyypillisestä rakenteesta, jossa bentseenirengas (rengas A, Kuva 1) on liittynyt 1,4 -diatsepiinirengaaseen (rengas B) (Charney ym. 2006). Bentsodiatsepiinit poikkeavat toisistaan bentseeni- tai diatsepiinirengaaseen sidoksissa olevien substituenttiryhmien suhteen, mistä seuraa eroja niiden tehossa, imeytymisessä ja farmakologisissa ominaisuuksissa. Esimerkiksi kaikilla anestesiologisesti merkittävillä bentsodiatsepiineilla on 5-aryylisubstituentti (rengas C) (Olkkola ja Ahonen 2008).



Kuva 1. Bentsodiatsepiinien yleisrakenne (Charney ym. 2006)

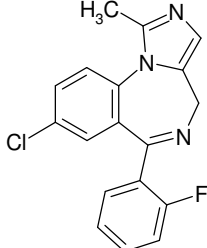
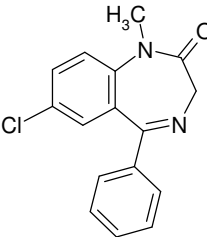
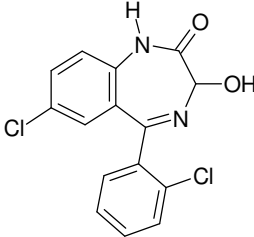
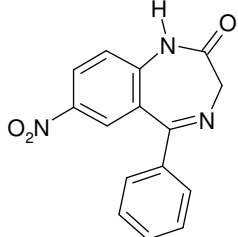
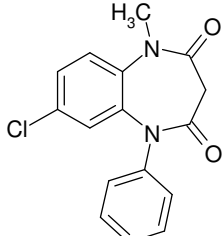
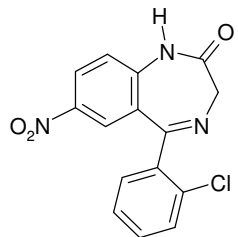
Useimmat bentsodiatsepiinit ovat rakenteeltaan ns. 1,4 -bentsodiatsepiineja (taulukko 1) (Reves ym. 1985). Ainoastaan epilepsialäkkeenä käytetty klobatsaami on ns. 1,5-bentsodiatsepiini. Imidatsolibentsodiatsepiinijohdoksilla, kuten esimerkiksi midatsolaamilla, diatsepiinirengaan asemaan 1,2 on liittynyt imidatsolirengas. Imidatsolirengaan ansiosta midatsolaami poikkeaa fysikokemiallisilta ominaisuuksiltaan muista bentsodiatsepiineista (Gerecke 1983). Erityispiirteitä muihin bentsodiatsepiineihin nähden ovat emäksisyys, stabiilius vesiliuoksessa ja nopea

metabolia. Midatsolaamin imidatsolirenkaan tyypin pK_a on 6,15, mistä johtuen suolamuodon valmistus on mahdollista. Lääkevalmisteissa midatsolaamista käytetään joko hydrokloridi- tai maleaattisuolamuotoa. Midatsolaamin, kuten muidenkin suolamuotoisten lääkeaineiden, liukoisuus riippuu liuoksen pH:sta. Happamassa liuoksessa midatsolaamin suolamuoto on hyvin vesiliukoinen (kuva 2), mikä mahdollistaa vesiliukoisen injektionesteen valmistuksen (Gerecke 1983). Kun kaupallista injektionestettä (n. pH=3,5) injektoidaan potilaaseen, pH nousee ja midatsolaamin rasvaliukoisuus paranee diatsepiinirenkaan sulkeutuessa. Renkaan sulkeutumisen puoliintumisaika on noin 10 minuuttia. Renkaan sulkeutuminen on reversiibeli prosessi eli happamassa ympäristössä rengas avautuu uudestaan. Fysiologisessa pH:ssa midatsolaami on yksi rasvaliukoisimmista bentsodiatsepiineista (Reves 1985). Sen suolamuotoinen injektioneste on myös hyvin siedetty sekä laskimoon että lihakseen annosteltuna. Muilla bentsodiatsepiineilla, kuten esimerkiksi diatsepaamilla, lääkevalmisteissa ei käytetä suolamuotoa, vaan niitä käytetään vapaina emäsmuotoisina molekyyleinä (Olkkola ja Ahonen 2008).



Kuva 2. Midatsolaamin diatsepiinirenkaan sulkeutuminen fysiologisessa pH:ssa (Gerecke 1983)

Taulukko 1. Tavallisimpien bentsodiatsepiinien molekyylipaino, pK_a -arvo ja rakennekaava (Clarke's Analysis of Drug and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material, 2004)

	M _w	pK _a	Rakennekaava
Midatsolaami	325,8	6,2	
Diatsepaami	284,7	3,3	
Loratsepaami	321,2	1,3 & 11,5	
Nitratsepaami	281,3	3,2 & 10,8	
Klobatsaami	300,8	-	
Klonatsepaami	315,7	1,5 & 10,5	

2.2 Vaikutusmekanismi

Bentsodiatsepiinien vaikutusmekanismi perustuu GABA:n (gamma-aminovoihappo) vaikutuksen tehostamiseen aivoissa (Charney ym. 2006). GABA on keskushermoston yleisin inhibitorinen välittäjäaine ja arviolta 20-50 % hermosynapseista käyttää GABA:a välittäjäaineena (Sieghart ym. 1999). GABA:n reseptorit voidaan jakaa kahteen pääluokkaan: GABA_A- ja GABA_B -reseptoreihin (Charney ym. 2006). Bentsodiatsepiinien vaikutuksen kannalta GABA_A -reseptorit ovat oleellisia, sillä bentsodiatsepiinit eivät sitoudu GABA_B -reseptoreihin (Olkkola ja Ahonen 2008). GABA_A -reseptori on kloridikanavareseptori, joka koostuu viidestä alayksiköstä (Charney ym. 2006). Alayksiköistä, jotka jaetaan luokkiin aminohappokoostumuksen mukaan, tunnetaan kuusi α -osasta, neljä β -osasta, kolme γ -osasta ja yksi δ -osanen (Barnard ym. 1998). Alayksiköistä muodostuu lukuisia erilaisia GABA_A -reseptorin alatyyppejä, jotka ovat jakaantuneet aivojen eri osiin (Möller 1999). Bentsodiatsepiinien aikaansaama GABA:n vaikutuksen tehostuminen vaihtelee suuresti aivojen eri osissa, selkäytimessä ja jopa eri synapseissa (Lader 1987).

Bentsodiatsepiinien oletetaan sitoutuvan GABA_A -reseptorissa γ - ja α -osan väliin (Burt 2003) ja α -osan rakennetta pidetään tärkeänä bentsodiatsepiinien affiniteetin määrittämisessä (Koulu ja Tuomisto 2006). Bentsodiatsepiinien sitoutuessa GABA_A -reseptorissa spesifiseen kohtaan tapahtuu reseptorissa konformaatiomuutos ja GABA:n sitoutuminen reseptoriin tehostuu. GABA avaa kloridikanavan, jolloin kloridi-ionit virtaavat soluun ja kohdaneuronin herkkyys ärsykeille vähenee solukalvon jännitteen pienentyessä (Bailey ym. 1994, Sieghart ym. 1999). GABA_A -reseptoreissa on sitoutumiskohtia myös muille farmakologisesti ja kliinisesti tärkeille lääkeaineille, kuten barbituraateille, alkoholille ja steroideille (Macdonald ja Olsen 1994). Erona bentsodiatsepiinien, barbituraattien ja alkoholin vaikutuksissa GABA_A -reseptoriin on se, että barbituraatit ja alkoholi voivat isoina annoksina avata kloridi-ionikanavia itsenäisesti ilman GABA:n läsnäoloa, kun taas bentsodiatsepiinit vaikuttavat vain sellaisissa GABA_A-reseptorikomplekseissa, joissa GABA:a on läsnä (Ballenger 1998).

2.3 Farmakologia

Bentsodiatsepiinien farmakologiset vaikutukset johtuvat GABA:n inhibitoristen vaikutusten lisääntymisestä keskushermostossa (Möller 1999). Tästä johtuen lähes kaikki bentsodiatsepiinien aikaansaamat vaikutukset kohdistuvat keskushermostoon (Charney ym. 2006). Merkittävimpiä näistä vaikutuksista ovat sedatiivinen (rauhottava), hypnoottinen, anksiolyyttinen (ahdistusta lievittävä), antikonvulsiivinen (kouristuksia vähentävä), amnestinen (muistia heikentävä) ja lihaksia relaksoiva vaikutus (Ashton 1994, Möller 1999, Charney ym. 2006). Vaikutukset riippuvat selkeästi bentsodiatsepiinien annoksesta, vaikka ne eivät enää kasva suurilla annoksilla (Olkkola ja Ahonen 2008). Pienillä annoksilla saadaan aikaan anksiolyyttisiä ja antikonvulsiivisia vaikutuksia. Kun annosta nostetaan, alkavat sedatiiviset ja amnestiset vaikutukset näkymään ja lopulta saavutetaan unitila. Vaikka bentsodiatsepiineillä voidaan saavuttaa unitila, niillä ei saada aikaan yleisanestesiaa kuten esimerkiksi barbituraateilla ja etanolilla (Lader 1987).

Vaikka kaikilla bentsodiatsepiineilla on samanlainen farmakologinen profiili, niiden kliininen käyttö vaihtelee huomattavasti (Charney ym. 2006). Niiden käyttö riippuu suurelta osin fysikokemiallisista ja farmakokineettisistä ominaisuuksista, joita on kuvattu kohdissa 2.1 ja 2.4.

Bentsodiatsepiineille on olemassa vastavaikuttajalääke, flumatseniili, joka lisää bentsodiatsepiinien käytön turvallisuutta (Brogden ja Goa 1991). Flumatseniili on rakenteeltaan imidatsolibentsodiatsepiini ja se kilpailee GABA_A-reseptoriin sitoutumisesta bentsodiatsepiinien kanssa. Aikuisilla flumatseniiliä käytetään sedatiivisen vaikutuksen kumoamiseen osittain tai kokonaan toimeenpiteen jälkeen sekä bentsodiatsepiinien yliannostuksissa (Shannon ym. 1997). Tutkimukset ovat osoittaneet flumatseniilin olevan tehokas ja turvallinen myös lapsilla sedatiivisen vaikutuksen kumoamisessa. Tutkituilla annoksilla (0,01-0,05 mg/kg) ei ilmennyt merkittäviä haittavaikutuksia.

2.4 Farmakokinetiikka

Bentsodiatsepiinien farmakokinetiikka on monimutkaista, sillä siihen vaikuttavat potilaan ja lääkeaineen ominaisuuksien lisäksi lääkeaineinteraktiot ja annostelutiheys (Bailey ym. 1994). Bentsodiatsepiinien farmakokinetiikassa on eroja vaikutuksen alkamisnopeudessa, vaikutuksen kestossa ja metaboliassa (Lader 1987, Möller 1999). Kaikki bentsodiatsepiinit ovat hyvin imeytyviä ja plasman huippupitoisuus saavutetaan 0,5-8 tunnissa (Bailey ym. 1994). Imeytyminen riippuu lääkeaineen rasvaliukoisuudesta. Mitä rasvaliukoisempi aine on, sitä nopeammin se imeytyy ja sitä nopeammin sen vaikutus alkaa. Diatsepaami, alpratsolaami, midatsolaami ja triatsolaami imeytyvät nopeasti ja plasman huippupitoisuus saavutetaan noin tunnissa (Himberg ja Marvola 2002). Vaikutuksen alkamisnopeuteen vaikuttaa imeytymisen lisäksi lääkkeenantotapa, lääkeaineen liukeneminen käytettyyn formulaatioon ja nopeus, jolla lääkeaine pääsee aivoihin (Lader 1987).

Bentsodiatsepiinien eliminaatio muuttumattomana munuaisten kautta on vähäistä niiden rasvaliukoisuuden vuoksi (Himberg ja Marvola 2002). Metaboloituminen tapahtuu lähes kaikilla bentsodiatsepiineilla maksan mikrosomaalisten entsyymien välityksellä, erityisesti CYP3A4- ja CYP2C19-entsyymien välityksellä (Charney ym. 2006). Eliminaation puoliintumisajat ($T_{1/2}$) vaihtelevat eri bentsodiatsepiineilla merkittävästi (taulukko 2) (Lader 1987). Bentsodiatsepiinit jaetaan kolmeen ryhmään eliminaation puoliintumisajan mukaan (Möller 1999). Lyhytvaikutteisilla eliminaation puoliintumisaika on alle viisi tuntia, keskipitkävaikutteisilla 5-24 tuntia ja pitkävaikutteisilla yli 24 tuntia. Eliminaation puoliintumisajat eivät aina kuitenkaan kerro luotettavasti lääkityksen kokonaisvaikutuksen kestoa, alkamisnopeutta ja kliinisiä vaikutuksia, sillä monilla bentsodiatsepiineilla on aktiivisia metaboliitteja, joilla on erilaiset puoliintumisajat (Bailey ym. 1994).

Taulukko 2. Bentsodiatsepiinien farmakokineettisiä ominaisuuksia terveiltä vapaaehtoisilta aikuisilta (Lähde: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 2006)

	$T_{1/2}$	F (%)	Plasman proteiineihin sitoutuminen (%)
Lyhytvaikutteiset:			
Midatsolaami	1,9 ± 0,6	44 ± 17	98
Keskipitkävaikutteiset:			
Loratsepaami	14 ± 5	93 ± 10	91
Alpratsolaami	12 ± 2	88 ± 16	71
Pitkävaikutteiset:			
Diatsepaami	43 ± 13	100 ± 14	99
Klonatsepaami	23 ± 5	98 ± 31	86

$T_{1/2}$ = eliminaation puoliintumisaika (h)

F = biologinen hyötyosuus oraaliannon jälkeen

2.5 Haittavaikutukset ja lääkeaineinteraktiot

Bentsodiatsepiineja pidetään yleisesti turvallisina ja hyvin siedettyinä lääkkeinä, joiden toksisuus on alhainen (Möller 1999). Keskushermostovaikutuksista johtuen niiden tavallisimpia haittavaikutuksia ovat väsymys, uneliaisuus, lihasheikkous sekä muisti- ja tasapainohäiriöt (Möller 1999, Himberg ja Marvola 2002). Lisäksi bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa osalle potilaista hengityslamaa, käytöshäiriöitä ja paradoksaalireaktion eli lisätä levottomuutta ja sekavuutta (Manner 2002, McNarama 2006). Riski hengityslamaan on olemassa etenkin isoilla annoksilla ja muiden sedatiivien tai antikonsultiivien kanssa käytettäessä (Ahmad ym. 2006, McNarama

2006). Hengitystä lamaavia vaikutuksia voi ilmetä myös annettaessa bentsodiatsepiineja (etenkin diatsepaamia, loratsepaamia tai klonatsepaamia) suoraan laskimoon (McNarama 2006). Raportoiduista hengityslaman saaneista potilaista puolet oli saanut aikaisemmin jotain muuta keskushermostoon vaikuttavaa lääkettä (Bailey ym. 1994). Suuriin annoksiin ja pitkäaikaiseen bentsodiatsepiinien käyttöön liittyy myös riippuvuuden kehittyminen ja väärinkäytön riski (Möller 1999).

Kliinisessä käytössä ja hypnoottisilla annoksilla ei bentsodiatsepiinien ole todettu vaikuttavan hengitykseen (Charney ym. 2006). Kuitenkin lapsia hoidettaessa on hengitystä tarkkailtava, sillä lapsilla lääkaineiden lisäksi hengitykseen saattaa vaikuttaa kipu, pelko tai rasitus (Fösel ym.1995). Lapsia on tarkkailtava hoidon aikana myös bentsodiatsepiinien aiheuttamien käytöshäiriöiden suhteen, sillä mahdollisina haittavaikutuksina ilmenevät aggressiivisuus, ylivilkkaus ja keskittymisvaikeudet voivat olla lapsilla vaikeita. Useissa lapsille tehdyissä tutkimuksissa odottamattomia sivuvaikutuksia ei kuitenkaan havaittu tai ne olivat vähäisiä (Anderson ym. 1990, Feld ym. 1990, McMillan ym. 1992, Funk ym. 2000). Haittavaikutuksia esiintyi lähinnä isoilla annoksilla ja annosta pienentämällä ne saatiin vähenemään (Rintahaka ym. 1999).

Bentsodiatsepiineillä voi esiintyä sekä farmakodynaamisia että farmakokineettisiä interaktioita muiden lääkeaineiden kanssa (Dresser ym. 2000). Farmakodynaamisia interaktioita ovat sedatiivisen vaikutuksen lisääntyminen käytettäessä bentsodiatsepiineja muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa (Bailey ym. 1994). Farmakokineettinen interaktio on kyseessä, kun bentsodiatsepiinien imeytyminen, jakaantuminen, metabolia tai erityis muuttuu muiden lääkeaineiden vaikutuksesta (Dresser ym. 2000). Interaktiot muiden maksan CYP-entsyymien, erityisesti CYP3A4:n ja CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa on huomioitava, sillä ne saattavat aiheuttaa muutoksia bentsodiatsepiinien plasmapitoisuuksissa (Charney ym. 2006). Kliinisesti merkittäviä CYP3A4-entsyymien inhibitoreita ovat esimerkiksi itrakonatsoli, ketokonatsoli, klaritromysiini, erytromysiini ja greippimehu (Dresser ym. 2000).

3 LÄÄKKEENANTO LAPSILLE

3.1 Lasten lääkintä

Lääkekehitys on edennyt viime vuosina ja vuosikymmeninä valtavasti, mutta lapset eivät ole hyötäneet kehityksestä sen mukaisesti, koska valtaosa aikuisille myyntiluvan saaneista lääkekeksinnöistä on rekisteröity lapsille vasta viiveellä tai ei ollenkaan (Impicciatore ja Choonara 1999, Ceci ym. 2002). Esimerkiksi Suomessa vuonna 1995 rekisteröidyistä lääkevalmisteista (yli 1700) vain 27,5 %:sta löytyi selkeä annosteluohje kaikenikäisille lapsille (Hoppu ja Jaakkola 1996). Tästä johtuen lääkärit joutuvat rutiininomaisesti hoitamaan lapsia lääkkeillä, joiden turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu riittävän laajasti lapsilla (Budetti 2003). Tällöin ei tiedetä luotettavasti lääkkeen terapeuttista annosta, metaboliaa, puoliintumisaikaa ja mahdollisia sivuvaikutuksia (Impicciatore ja Choonara 1999). Kuitenkin on selvää, että lapsilla käytetty lääkkeenantotapa ja lääkitys tulee olla tutkitusti tehokas ja turvallinen.

Yhdysvalloissa otettiin käyttöön 1990-luvun lopulla erityisiä kannustimia tehostamaan lasten lääkkeiden tutkimista ja kehittämistä (Steinbrook 2002). EU:ssa tuli joulukuussa 2006 voimaan Lastenlääkeasetus, jonka tavoitteena on Euroopan lasten terveyden parantaminen lisäämällä lapsille tarkoitettujen lääkkeiden tutkimista, kehittämistä ja rekisteröintiä (EY/1901/2006). Asetuksessa esitettyjen toimenpiteiden tarkoituksena on tehdä taloudellisesti mahdolliseksi myyntiluvan edellyttämät lääketutkimukset ja sopivien valmistemuotojen kehittäminen, jotta lasten lääkinnässä olisi tulevaisuudessa käytettävissä mahdollisimman nopeasti ja kattavasti kaikki ne merkittävät uudet lääkekeksinnöt, joita lapsille tarvitaan. Lisäksi lääkkeiden laatu, teho ja turvallisuus voidaan taata paremmin myyntilupaan liittyvän arviointiprosessin kautta kuin jos lääkkeitä käytetään lapsilla ilman myyntilupaa.

3.2 Eri lääkkeenantotavat lapsilla

Lapsille voidaan antaa lääkkeitä useita eri antoreittejä käyttäen (Strickley ym. 2008). Oraali-, rektaali-, nasaali- ja intraoraalilääkinnän lisäksi lääke voidaan antaa ihon läpi, injektiolla, keuhkojen kautta tai silmä- ja korvatippoja käyttäen. Kuitenkaan kaikista lääkkeistä, joita käytetään vastasyntyneillä ja pienillä lapsilla, ei ole saatavilla lapsille sopivaa valmistemuotoa (Nahata 1999). Sopivan valmistemuodon puuttuessa sairaaloissa joudutaan usein valmistamaan ex tempore -valmisteita, mikä tuo mukanaan liukenemis- ja säilyvyysongelmat. Sopivan valmistemuodon kehittäminen lapsille on merkittävä ja usein jopa vaikein osa lääkkeiden kehittämisessä, sillä lääkkeen on oltava helposti annosteltavissa eri ikäisille ja -kokoisille (Hoppu 2007). Vastasyntyneille esimerkiksi sopii parhaiten peräpuikot, pikkulapsille liuokset ja siirapit ja isommille lapsille pureskeltavat, suussa liukenevat ja poremaisat valmisteet (Strickley ym. 2008). Lasten lääkkeiden kehittämisessä tulee huomioida helpon annostelun lisäksi maku, sillä hyvän makuinen lääke on helppo annostella (Nahata 1999). Globaaleille lääkevalmistajille tosin joudutaan usein kehittämään useita makuja, sillä makumieltymykset vaihtelevat eri kulttuureissa (Strickley ym. 2008). Esimerkiksi Skandinaaviassa miellyttävät lakritsinmakuiset valmisteet, Euroopassa sitruunanmakuiset ja USA:ssa greipinmakuiset.

3.2.1 Lääkkeenanto laskimoon ja lihakseen

Lasten lääkinnässä pyritään käyttämään lasta miellyttäviä lääkkeenantotapoja (Manner 2002). Annettuessa lääke suoraan laskimoon tai lihakseen saadaan vaikutus alkamaan nopeasti, mutta lääkkeenanto aiheuttaa kipua ja lääkkeen antajan tulee olla harjaantunut infuusion tai injektion antoon (Mittal ym. 2006). Lisäksi lääkkeen antaminen laskimoon on teknisesti hankalaa sairaalan ulkopuolella ja lapsen kouristellessa (O'Regan ym. 1996, Muchohi ym. 2008). Suurin osa lasten anestesia- ja kivunlääkäreistä suosittelee noninvasiivista lääkkeenantoa kivuttomuuden vuoksi (Kogan ym. 2002). Kuitenkin esimerkiksi lasten epileptisissä kohtauksissa laskimoon annetun bentsodiatsepiinin teho on merkittävä verrattuna muihin antotapoihin (O'Regan ym. 1996).

3.2.2 Oraalinen lääkkeenanto

Sekä lapsilla että aikuisilla yleisin lääkkeenantotapa on oraalinen eli suun kautta tapahtuva annostelu (Himberg ja Marvola 2002). Oraalisesti annetun lääkeaineen imeytymiseen vaikuttavat monet fysiologiset tekijät, esimerkiksi mahan tyhjenemisnopeus, suolen motiliteetti ja suoliston mikrobit. Fysiologisista tekijöistä johtuen suun kautta annetun lääkeaineen imeytyminen on usein hidasta ja vaihtelevaa (Mittal ym. 2006). Pienten lasten lääkintä oraalista antotapaa käyttäen on yleistä, vaikka se voi olla vaikeaa, sillä lääkityksen onnistumiseksi lapsen on oltava yhteistyöhaluinen (Kogan ym. 2002). Oraalisesti annettavien formulaatioiden kehittäminen lapsille on haasteellista, sillä annosmuodon tulee sopia painonmukaiseen annosteluun ja maun pitää olla lapsille mieluinen (Strickley 2008).

3.2.3 Intraoraalinen lääkkeenanto

Intraoraalinen tarkoittaa yleisesti suuhun kohdistuvaa lääkitystä, joka tapahtuu tavallisimmin sublinguaalisesti (kielen alle), bukkalisesti (poskien limakalvoille) tai paikallisesti suun limakalvoa hoitamaan (Kurosaki ja Kimura 2000). Lasten lääkinnässä suuhun kohdistuvaa lääkkeenantoa pidetään hyvänä menetelmänä, sillä lapset pitävät intraoraalista lääkintää miellyttävämpänä kuin intranasaalista lääkintää (Karl ym. 1993). Suun limakalvoille tapahtuvan annostelun etuna on annostelun helppous ja kivuttomuus (Khalil ym. 1998). Lisäksi suun alueen runsas verisuonitus mahdollistaa lääkeaineen nopean imeytymisen suoraan systeemiseen verenkiertoon (Karl ym. 1993). Imeytyminen riippuu suun pH:sta, syljen erityksestä, lääkeaineen fysikokemiallisista ominaisuuksista sekä ajasta, minkä lääkeaine pysyy limakalvon pinnalla. Lääkeaineiden, joilla on voimakas ensikierron metabolia, biologista hyötyosuutta voidaan parantaa antamalla lääkeaine intraoraalisesti (Himberg ja Marvola 2002). Kuitenkin lääkeaine saattaa joutua nieltynä mahalaukkuun, jolloin se altistuu ensikierron metabolialle ja biologinen hyötyosuus huononee.

3.2.4 Intranasaalinen lääkkeenanto

Intranasaalisella lääkkeenannolla tarkoitetaan lääkeaineen annostelua suoraan nenän limakalvoille (Marvola ym. 2007). Etuna intranasaalisessa lääkkeenannossa on annostelun helppous, kivuttomuus ja mahdollisuus välttää ensikierron metabolia (Mittal ym. 2006). Lasten lääkinnässä intranasaaliannostelua pidetään hyvänä menetelmänä, sillä lääkkeenanto on helppouden lisäksi nopeaa ja tehokasta (Fösel ym. 1995). Nenän limakalvon runsaan verisuonituksen ja ison imeytymispinta-alan ansiosta lääkeaine imeytyy nopeasti systeemiseen verenkiertoon (O'Regan ym. 1996 Schwagmeier ym. 1998, Wolfe ja Macfarlane 2006). Lääkeaineiden, joilla on voimakas ensikierron metabolia, biologinen hyötyosuus saadaan paremmaksi intranasaalisesti annostelemalla kuin oraalisesti annostelemalla (O'Regan ym. 1996). Kuitenkin nenään annosteltu neste saattaa ärsyttää nenän limakalvoja ja valua suunieluun (Schwagmeier ym. 1998, Kokki ja Reinikainen 1999). Nielty ja GI-kanavan kautta imeytynyt lääkeaine vaikuttaa hitaammin kuin nenän limakalvoilta imeytynyt, eikä intranasaaliannon etuja tällöin saavuteta.

3.2.5 Rektaalinen lääkkeenanto

Rektaalisesti eli peräsuolen kautta voidaan annostella sekä paikallisesti että systeemisesti vaikuttavia lääkkeitä (Marvola ym. 2007). Lääkeaineen rektaaliannostelu tapahtuu joko peräpuikkojen tai peräruiskeiden avulla (Himberg ja Marvola 2002). Rektaalista antotapaa käytetään yleisesti lapsilla, vaikka sekä lapset että vanhemmat kokevat sen usein ahdistavana ja sosiaalisesti hankala (Scott ym. 1999, Kogan ym. 2002). Lisäksi rektaaliannon ongelmana on lääkeaineen hidas ja epätasainen imeytyminen (Mittal ym. 2006). Etuna rektaaliosessa lääkkeenannossa on mahdollisuus lääkitä tajutonta, oksentelevaa ja kouristelevaa potilasta (Marvola ym. 2007). Tästä johtuen esimerkiksi bentsodiatsepiineja käytetään rutiininomaisesti rektaalisesti annosteltuina lasten akuuteissa epileptisissä kohtauksissa (O'Regan 1996).

4 BENTSODIATSEPIINIEN KÄYTTÖ LAPSILLA

4.1 Esilääkitys

Esilääkitystä käytetään laajasti ennen kirurgisia ja muita toimenpiteitä (Arai ym. 2005) sekä hammaslääketieteessä (Raadal ym. 1999) lasta rauhoittamaan. Esilääkityksen tarve ja muoto, etenkin päiväkirurgiassa, ovat edelleen kiistanalaisia asioita, vaikka niitä on tutkittu paljon (Feld ym. 1990, Gelder ym. 1997, Riva ym. 1997, Duggan ym. 2002, Kogan ym. 2002). Tutkimusten mukaan 50-85 % lapsista on rauhallisia ilman esilääkettä ja 10-35 % rauhattomia ja pelokkaita esilääkityksestä huolimatta (Manner 2002). Esilääkkeeltä vaaditaan nopeaa ja varmaa vaikutuksen alkamista sekä lyhyttä vaikutuksen kestoa (McMillan ym. 1992, Funk ym. 2000). Lisäksi esilääke ei saisi aiheuttaa merkittäviä sivuvaikutuksia ja sen tulisi olla helppokäyttöinen (Funk ym. 2000). Lasten esilääkinnässä tulisi käyttää lasta miellyttäviä lääkkeenantotapoja välttämättä pistoksia (Manner 2002). Bentsodiatsepiineja pidetään lapsille sopivina, turvallisina ja tehokkaina esilääkkeinä, joilla on useita vaihtoehtoisia annostelutapoja (Feld ym. 1990, Arai ym. 2005).

Esilääkityksen tarkoituksena on vähentää lapsen pelkoa ja ahdistusta, helpottaa eroamista vanhemmista ja nopeuttaa anestesian aloitusta pidentämättä toimenpiteen jälkeistä toipumisaikaa (Feld ym. 1990, Riva ym. 1997, Kogan ym. 2002). Lapsilla toimenpidettä edeltävä pelko ja ahdistus ovat yleisiä ongelmia (Finley ym. 2006). Pelon vähentäminen on tärkeää potilaan mukavuuden kannalta, mutta pelkoa lieventämällä voidaan myös nopeuttaa lapsen toipumista sekä vähentää toimenpiteen jälkeisiä komplikaatioita, kuten käytöshäiriöitä (Duggan ym. 2002, Finley ym. 2006). Suurin osa vanhemmista haluaa lapsilleen esilääkityksen (Funk ym. 2000), sillä se vähentää myös vanhempien kokemaa emotionaalista traumaa (Parnis ym. 1992). Alle kuuden kuukauden ikäisille lapsille ei kuitenkaan suositella esilääkkeen käyttöä (Manner 2002).

Päiväkirurgiassa esilääkitystä ei aina pidetä välttämättömänä, vaikka esilääkkeen hyödyt tunnetaan hyvin (Parnis ym. 1992). Esilääkitystä pyritään välttämään päiväkirurgiassa lähinnä mahdollisten haittavaikutusten, kuten pidentyvän toipumisajan ja pahoinvoinnin

vuoksi. Kuitenkin päiväkirurgian tiedetään aiheuttavan pelkoa, joten esilääkitys voi olla merkittävä toimenpidettä helpottava tekijä (Duggan ym. 2002).

Yleisimmin lapsilla käytetty esilääke on midatsolaami (Kogan ym. 2002, Riva ym. 1997). Muista bentsodiatsepiineista lasten esilääkkeenä käytettäväksi on tutkittu mm. diatsepaamia (Mittal 2006), triatsolaamia (Raadal ym. 1999) tematsepaamia (Kanto 1986, Magboul ym. 1995) ja loratsepaamia (Cornejo ym. 1985, McCall ym. 1999).

4.1.1 Midatsolaami esilääkkeenä

Midatsolaami on vesiliukoinen ja kliiniseltä vaikutukseltaan lyhytvaikutteinen bentsodiatsepiini (O'Regan ym. 1996). Se imeytyy hyvin, vaikuttaa nopeasti eikä merkittäviä haittavaikutuksia esiinny terapeuttisilla annoksilla (Riva ym. 1997). Ominaisuuksiensa ansioista se on yleisimmin lapsilla käytetty esilääke sekä Euroopassa että USA:ssa (Riva ym. 1997, Funk 2000, Kogan ym. 2002). Se täyttää esilääkkeelle asetetut vaatimukset, sillä vaikutus alkaa nopeasti (10-20 min) ja vaikutuksen kesto on lyhyt (noin 30 min) (Geldner ym. 1997). Lisäksi midatsolaami on hyvin siedetty ja se voidaan annostella lapsille usealla eri tavalla (Feld ym. 1990, Geldner ym. 1997, Funk ym. 2000, Kogan ym. 2002).

Esilääkityksessä suosituin midatsolaamin annostelutapa on suun kautta annostelu (Feld ym. 1990, Riva ym. 1997), toisena suosittuna muotona on rektaalianto (Tolksdorf ja Eick 1991, Geldner ym. 1997). Muita vaihtoehtoisia annostelutapoja midatsolaamille ovat intranasaalinen, sublinguaalinen, bukkiaalinen ja laskimoon annostelu (Kogan ym. 2002). Lihakseen annostelua ei pidetä nykyään käyttökelpoisena ja suurin osa lastenlääkäreistä suosiikin noninvasiivista lääkkeenantoa. Taulukossa 3 on esitetty midatsolaamin annostelutapojen etuja ja ongelmia.

Esilääkityksessä käytetyn midatsolaamin annokset riippuvat annostelutavasta. Tutkimuksien mukaan riittävä sedatiivinen vaikutus oraalisesti annetulle midatsolaamille saadaan annoksella 0,5 mg/kg (Feld ym. 1990, Arai ym. 2005, Finley ym. 2006). McMillanin (1992) tutkimusryhmän mukaan kaikilla tutkituilla

midatsolaamin annoksilla, 0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg ja 1,0 mg/kg, saavutettiin yhtä hyvä sedatiivinen ja anksiolyytinen vaikutus lapsilla, mutta isoimmilla annoksilla esiintyi haittavaikutuksia kuten tasapainohäiriöitä, pahoinvointia ja näön sumenemista.

Rektaaliannostelussa midatsolaamin annos lapsilla on 0,3-0,5 mg/kg (Pharmaca Fennica 2008). Tutkimusten mukaan riittävä sedatiivinen vaikutus saatiin annoksella 0,5 mg/kg (Geldner ym. 1997, Kogan ym. 2002). Annosteltaessa midatsolaami intranasaalisesti riittävä vaikutus esilääkityksen kannalta saatiin annoksella 0,2 mg/kg (Karl ym. 1993, O'Regan ym. 1996, Geldner ym. 1997). Sublinguaaliannostelussa lapsille sopiva annos on 0,2-0,3 mg/kg esilääkityksen aikaansaamiseksi (Karl ym. 1993, Geldner ym. 1997, Kogan ym. 2002). Käytettäessä invasiivista lääkkeenantotapaa suositusannos laskimoon on alussa 0,025-0,1 mg/kg kokonaisannokseen 0,4-0,6 mg/kg asti riippuen lapsen iästä (Pharmaca Fennica 2008). Lihakseen annosteltaessa käytetään annosta 0,05-0,15 mg/kg. Tutkimuksen mukaan annoksella 0,2 mg/kg lihakseen annettuna saatiin sama vaikutus kuin annoksella 0,5 mg/kg suun kautta annettuna (Feld ym. 1988).

Midatsolaamin teho ei aina lyhyen eliminaatioajan vuoksi riitä toimenpiteen loppuun asti, joten useat tutkijat ovat yhdistäneet sen jonkun toisen lääkkeen kanssa saadakseen riittävän vaikutuksen aikaiseksi (Funk ym. 2000, Arai ym. 2005). Riittävä vaikutus on saatu pelkkää oraalista midatsolaamia käyttäen vain 60-80 %:lle potilaista (Feld 1990, McMillan 1992). Tästä johtuen midatsolaamin yhdistämistä ketamiinin tai diatsepaamin kanssa on tutkittu laajasti (Funk ym. 2000, Arai ym. 2005). Yhdistämällä pieni annos ketamiinia (3,0 mg/kg) midatsolaamin (0,5 mg/kg) kanssa saatiin tehokas esilääkitys yli 90 %:lle lapsista (Funk ym. 2000). Ketamiinin yhdistäminen midatsolaamin kanssa ei lisännyt sivuvaikutuksia eikä pidentänyt toipumista. Yhdistettäessä midatsolaami (0,25mg/kg) diatsepaamin (0,25 mg/kg) kanssa saatiin aikaan yhtä hyvä esilääkitys kuin pelkällä midatsolaamilla (0,5 mg/kg), mutta toipuminen oli lääkeyhdistelmällä parempi (Arai ym. 2005).

Suomessa yleisin käytössä oleva esilääke on midatsolaamin injektioneste (0,3-0,5 mg/kg) suun kautta annosteltuna (Annila 2003). Muista Suomen sairaaloista poiketen Kuopiossa on käytössä midatsolaamin (0,375 mg/kg) ja ketamiinin (1,25 mg/kg) yhdistelmä-lääkitys suun limakalvoille annosteltuna (Kokki ja Reinikainen 1999). Kuopiossa esilääkitystä käytetään rutiinisti päiväkirurgiassakin, mutta muissa Suomen

sairaaloissa päiväkirurgiassa ei useinkaan käytetä esilääkettä (Annila 2003). Esilääkettä ei ole koettu tarpeelliseksi etenkin silloin, jos vanhemmat voivat olla läsnä anestesian induktiossa.

Midatsolaamista on kliinisessä käytössä kaksi oraalisesti annettavaa valmistetta: kaupallinen oraaliliuos (Versed Syrup[®], Roche Oy) ja injektioneste (Dormicum[®], Roche ja Midazolam Hameln[®], Hameln Pharmaceuticals) (Brosius ja Bannister 2003, Pharmaca Fennica 2008). Oraaliliuosta ei kuitenkaan ole saatavilla Suomessa, joten lasten esilääkityksessä käytetään midatsolaamin injektionestettä suoraan suuhun annettuna (Annila 2003). Suomessa on markkinoilla midatsolaamin injektionesteen lisäksi tabletti (Dormicum[®]). Esilääkityksessä suun kautta annettavan injektionesteen ongelmana on kitkerä maku ja se, että liuosta pitää antaa lapsen suuhun melko suuri määrä (Kokki ja Reinikainen 1999). Koska suun kautta annosteltavalle midatsolaamiformulaatiolle olisi tarvetta, on midatsolaamista yritetty kehittää useita uusia formulaatioita pahan maun peittämiseksi ja hoitomyöntyvyyden parantamiseksi (Geldner ym. 1997, Khalil ym. 1998, Pandit ym. 2001, Kogan ym. 2002). Ennen kuin kaupallisia midatsolaamiliuoksia oli saatavilla, tutkimukset midatsolaamin imeytymisestä oraaliannon jälkeen tehtiin ex tempore -valmisteilla, joissa injektionestettä oli sekoitettu erilaisten pahaa makua peittävien lisäaineiden kanssa (Feld ym. 1990, McMillan 1992). Koska midatsolaamin rasvaliukoisuus riippuu pH:sta, saattaa tutkimusten tuloksetkin vaihdella riippuen käytetyn liuoksen ominaisuuksista (Coté ym. 2002). Kaupallisella midatsolaamisiirapilla saatiin sedatiivinen vaikutus aikaan pienemmällä annoksella kuin ex tempore -valmisteilla.

Taulukko 3. Midatsolaamin käyttö lapsilla: eri annostelutapojen etuja ja ongelmia (Lähteet: Feld ym. 1990, Karl ym. 1993, Fösel ym. 1995, Geldner ym. 1997, Riva ym. 1997, Kogan ym. 2002, Mittal ym. 2006).

Annostelutapa	Edut	Ongelmat
Lihaksen- /laskimonsisäinen	<ul style="list-style-type: none"> • Tehokas • Nopea vaikutuksen alkaminen • Hyvä hyötyosuus 	<ul style="list-style-type: none"> • Epäkäytännöllinen • Antajan tulee osata pistotekniikka • Saattaa aiheuttaa kipua • Vaatii steriilin valmisteen ja antovälineet
Oraalinen	<ul style="list-style-type: none"> • Potilasystävällinen annostelu • Non-invasiivinen antotapa 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensikierron metabolialle altistuminen • Mahan olosuhteille altistuminen • Hidas vaikutuksen alkaminen • Epämiellyttävä, vaikeasti peiteltävä maku
Rektaalinen	<ul style="list-style-type: none"> • Nopea imeytyminen • Sopii pienille lapsille • Sopii tajuttomille ja kouristeleville potilaille • Non-invasiivinen antotapa 	<ul style="list-style-type: none"> • Epämiellyttävä antoreitti • Imeytymisen vaihtelu yksilöiden välillä • Epätasainen imeytyminen
Intraoraalinen	<ul style="list-style-type: none"> • Potilasystävällinen antotapa • Nopea vaikutuksen alkaminen • Hyvä hyötyosuus • Ensikierron metabolian välttäminen • Non-invasiivinen antotapa 	<ul style="list-style-type: none"> • Epämiellyttävä, vaikeasti peiteltävä maku • Lääkkeen sylkeminen/nieleminen mahdollista • Pieni imeytymispinta-ala • Liukoisuusongelmat
Intranasaalinen	<ul style="list-style-type: none"> • Annostelun helppous • Nopea vaikutuksen alkaminen • Hyvä hyötyosuus • Ensikierron metabolian välttäminen • Non-invasiivinen antotapa 	<ul style="list-style-type: none"> • Epämiellyttävä, vaikeasti peiteltävä maku • Nenän limakalvojen polttelu ja ärsytys • Epämiellyttävä antotapa • Lääkkeen valuminen nenänieluun

4.1.2 Midatsolaamin annostelutavat esilääkityksessä

Esilääkityksessä suosituin lääkkeen annostelureitti on oraalinen antotapa (Kogan ym. 2002). Annosteltaessa midatsolaami suun kautta sen biologinen hyötyosuus on 35-44 % ja plasman huippupitoisuus saavutetaan 30-60 minuutissa (Kogan ym. 2002, McMillan ym. 1992, Riva ym. 1997, Schwagmeier ym. 1998). Alhaisen biologisen hyötyosuuden lisäksi midatsolaamin oraalista käyttöä haittaa lääkeaineen kitkerä ja vaikeasti peiteltävä maku (Kogan ym. 2002). Paremman biologisen hyötyosuuden ja nopeamman vaikutuksen alkamisen saavuttamiseksi on kehitetty vaihtoehtoisia lääkkeen antotapoja erityisesti lapsille (Schwagmeier ym. 1998). Mahdollisia antotapoja oraaliannon lisäksi ovat intranasaalinen, intraoraalinen ja rektaalinen annostelu sekä laskimoon ja lihakseen pistäminen (Kogan ym. 2002, Riva ym. 1997).

Midatsolaamin intranasaalista lääkkeenantoa pidetään lapsilla helppona, nopeana ja tehokkaana menetelmänä (Fösel ym. 1995). Useissa tutkimuksissa sillä on saatu aikaan melko optimaalinen esilääkevaikutus, vaikka lääkeannostelu koettiin osittain hankalana, sillä lääkeaine valui nieluun, ärsytti nenän limakalvoja, oli pahanmakuista ja yskitti (Tolksdorf ja Eick 1991, Walberg ym. 1991, Kokki ja Reinikainen 1999, Kogan ym. 2002). Annettaessa midatsolaami intranasalisesti, sen biologinen hyötyosuus on 78 % ja plasman huippupitoisuus saavutetaan 10 minuutissa (Walberg ym. 1991). Myös midatsolaamin bukkaaliannostelulla saadaan parempi biologinen hyötyosuus ja nopeampi vaikutuksen alkaminen kuin oraaliannostelulla (Schwagmeier ym. 1998). Schwagmeierin (1998) tutkimuksen mukaan midatsolaamin biologinen hyötyosuus bukkaaliannolla on 74,5 %, mikä on verrattavissa intranasaliannolla saavutettuun hyötyosuuteen. Plasman huippupitoisuus saavutettiin midatsolaamin bukkaaliannostelussa 30 minuutissa. Bukkaalisesti annostellun midatsolaamin hitaamman vaikutuksen alkamisen oletetaan johtuvan siitä, että osa lääkeaineesta joutuu nieltynä mahalaukkuun eikä tällöin imeydy suun limakalvojen kautta.

Karlin tutkimuksen (1993) mukaan midatsolaamilla saavutettiin sedatiivinen ja anksiolyyttinen vaikutus sekä intranasaalisen että bukkaalisen annon jälkeen 10 minuutissa. Bukkaalisesti annettu midatsolaami todettiin olevan sopivampi lapsille, sillä lapset hyväksyivät sen paremmin kuin intranasalisesti annetun (Karl ym. 1993).

Geldnerin tutkimusryhmä (1997) vertasi midatsolaamin imeytymistä intranasaali-, sublinguaali- ja rektaaliannon jälkeen. Tutkimuksessa sublinguaalianto hyväksyttiin parhaiten. Lisäksi midatsolaamin plasmapitoisuudet, samoin kuin saavutettu sedaatio, olivat parhaat sublinguaalisesti lääkettä saaneilla. Koganin tutkimuksessa (2002) annosteltaessa midatsolaamia oraalisesti, sublinguaalisesti ja rektaalisesti sedatiivinen ja anksiolyyttinen vaikutus saavutettiin 30 minuutissa. Intranasaalisesti annetun midatsolaamin vastaava vaikutus saavutettiin 20 minuuttia lääkkeen annostelusta.

Esilääkitykseen riittävä, nopea ja tehokas sedaatio ja anksiolyyssi saadaan aikaan usealla eri lääkkeenantotavalla (Kogan ym. 2002). Midatsolaamin pistäminen suoraan lihakseenkin on mahdollista, mutta sitä ei nykyään pidetä käytännöllisenä. Esilääkkeen antaminen lapselle usealla eri tavalla mahdollistaa optimaalisen hoidon jokaisessa tilanteessa (Karl ym. 1993).

4.1.3 Muut bentsodiatsepiinit esilääkityksessä

Useimpien bentsodiatsepiinien tehoa ei ole tutkittu lapsilla riittävästi, mikä rajoittaa niiden käyttöä esilääkityksessä (Karl ym. 1997). Aikaisemmin hammaslääketieteellisissä toimenpiteissä diatsepaami on ollut eniten lasten rauhoittamiseen käytetty bentsodiatsepiini (Tweedy ym. 2001). Nykyisin pelkän diatsepaamin käyttöä esilääkkeenä ei pidetä lapsille sopivana sen pitkävaikutteisuuden ja seurauksena oleva tokkuraisuuden vuoksi, vaikka diatsepaami on yksi yleisimmin käytetty esilääke aikuisilla (Duggan ym. 2002). Lapsilla käytetään useimmiten lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja, triatsolaamia ja midatsolaamia, toimenpiteiden esilääkkeenä. Myös tematsepaamin tehoa on tutkittu lapsilla (Magboul ym. 1995, Smith ym. 1985). Tämän hetken tutkimusten mukaan sekä triatsolaami että tematsepaami sopivat lasten esilääkkeiksi, mutta tietoa turvallisuudesta tarvitaan lisää (Karl ym. 1997, Magboul ym. 1995). Triatsolaami saattaisi olla jopa käyttökelpoisempi suun kautta annosteltuna kuin midatsolaami, sillä triatsolaami ei ole midatsolaamin tapaan kitkeränmakuinen (Raadal ym. 1999, Tweedy ym. 2001). Lisäksi triatsolaami imeytyy hyvin oraalisesti annettaessa, vaikutus on lyhyt ja toksisuus alhainen kuten midatsolaamillakin (Raadal ym. 1999). Midatsolaamin ja triatsolaamin lisäksi myös loratsepaamia käytetään

esilääkkeenä, lähinnä laskimonsisäisesti annettuna ennen diagnostisia ja kirurgisia toimenpiteitä (Cornejo ym. 1985). Kuitenkin loratsepaamin sopivuudesta lasten esilääkkeeksi löytyy ristiriitaista tietoa ja tutkimustietoa tarvitaan lisää (Cornejo ym. 1985, McCall ym. 1999).

4.2 Kouristusten hoito

Kouristukset ovat lapsuusiän yksi yleisimmistä neurologisista sairauksista (Shah ja Deshmukh 2005). Syynä kouristuksiin voi olla korkea kuume, epileptinen kohtaus, keskushermostoinfektio tai myrkytys (Korpela 1998). Suurin osa kohtauksista on lyhyitä ja häviää ilman hoitoa (Wolfe ja Macfarlane 2006). Jos kouristus kestää yli 5 minuuttia, nopea hoito on tärkeää. Hoitamattomana kohtaukset voivat johtaa pitkittyneeseen epileptiseen kohtaukseen (status epilepticus), aivovaurioon ja lisääntyneeseen kuolleisuusriskiin (Shah ja Deshmukh 2005). Kohtausten lopettaminen nopeasti on tärkeää, jotta systeemiset ja aivoihin kohdistuvat vauriot pysyvät mahdollisimman vähäisinä.

Akuuttien kouristuskohtausten ja epilepsian hoitoon sopivan lääkkeen tulisi olla turvallinen ja nopea vaikutteinen, jotta kohtaukset saataisiin nopeasti loppumaan (Lacey ym. 1986, McIntyre ym. 2005). Lisäksi antikonvulsiiivisella lääkkeellä ei saisi olla merkittäviä haittavaikutuksia ja sen pitäisi pystyä ehkäisemään uusiutuvia kohtauksia mahdollisimmin tehokkaasti (Muchohi ym. 2008). Akuutteihin kouristuskohtauksiin käytettävän lääkeformulaation tulisi olla myös helppokäyttöinen, sillä suurin osa kohtauksista alkaa sairaalan ulkopuolella ja nopea hoidon aloitus on vanhempien vastuulla (Wolfe ja Macfarlane 2006).

Epileptiset kohtaukset jaetaan kahteen pääluokkaan, paikallisalkuisiin eli pariaalisiin ja yleistyviin kohtauksiin (Keränen ja Bardy 2002). Paikallisalkuiset kohtaukset alkavat rajoitetussa osassa toista aivopuoliskoaa ja yleistyvät kohtaukset molemmissa aivopuoliskoissa samanaikaisesti. Kouristukset voivat olla toonisia (lihasten jäykistyminen), kloonisialia (rytmillinen nykiminen), toonis-kloonisialia tai myoklonisialia (yksittäiset tai sarjoittaiset lyhyet lihasnykäykset). Epilepsiaan käytettävien lääkkeiden

vaste kouristuksiin vaihtelee kohtaustyyppistä riippuen. Bentsodiatsepiinit ovat tehokkaita tiettyntyyppisten epileptisten kohtausten hoidossa, joita esiintyy lähinnä lapsilla (Farrell 1986). Akuuttien kohtausten hoidossa niitä pidetään ensisijaisina lääkkeinä (Shah ja Deshkukh 2005). Bentsodiatsepiinien tiedetään lopettavan akuutit kouristuskohtaukset ja status epilepticus nopeasti (Muchohi ym. 2008). Bentsodiatsepiineistä lasten kouristusten ja epilepsian hoitoon käytetään diatsepaamia, loratsepaamia, nitratsepaamia, klobatsaamia ja klonatsepaamia (Farrell 1986). Lisäksi midatsolaamin tiedetään olevan tehokas akuuttien kouristuskohtausten ja status epilepticuksen hoidossa (O'Regan ym. 1996, Mahmoudian ja Zadeh 2003). Diatsepaami ja loratsepaami ovat eniten kouristuskohtausten hoidossa käytettyjä lääkkeitä sekä aikuisilla että lapsilla (Wolfe ja Macfarlane 2006). Klobatsaamia ja klonatsepaamia käytetään tiettyntyyppisiin epilepsioihin lisälääkkeenä kouristuksia ehkäisemään, jos tavanomaisilla lääkkeillä ei saada riittävää vaikutusta (Farrell 1986, Wheless ym. 2007).

4.2.1 Diatsepaami kouristusten hoidossa

Diatsepaami on hyvin rasvaliukoinen bentsodiatsepiini (O'Regan ym. 1996). Rasvaliukoisena lääkeaineena se imeytyy hyvin ja vaikutus alkaa nopeasti (McIntyre ym. 2005). Vaikutus kouristuskohtausten hoidossa on kuitenkin lyhyt (Mahmoudian ja Zadeh 2004), sillä diatsepaami jakaantuu elimistöön nopeasti (McIntyre ym. 2005). Rektaalisesti annosteltaessa diatsepaamin vaikutus kestää noin 20-30 minuuttia ja suonensisäisesti annosteltaessa 10-20 minuuttia (Dieckmann 1994). Akuuttien kouristuskohtausten hoidossa diatsepaami on epäilemättä laajimmin käytössä oleva bentsodiatsepiini (Mahmoudian ja Zadeh 2004). Lapsilla sitä on käytetty useiden vuosien ajan ensisijaisena lääkkeenä sekä epileptisissä kouristuksissa (Qureshi ym. 2002) että kuumeikouristusten hoidossa ja ehkäisyssä (Rosman ym. 1993).

Diatsepaami voidaan annostella oraalisesti, rektaalisesti tai suoraan laskimoon (Rosman ym. 1993, Wolfe ja Macfarlane 2006). Lihakseen annostelua ei voi käyttää sen lipofiilisyyden vuoksi, sillä imeytyminen lihaksesta on hidasta ja epätasaisesta (Shah ja Deshmukh 2005). Koska oraaliannostelu ei sovellu pienille lapsille eikä akuuttihoitoon, diatsepaamia käytetään lasten kouristusten hoidossa rektaalisesti tai laskimonsisäisesti

(Farrell 1986). Kuitenkin lasten akuuttien kouristusten hoidossa sekä rektaali- että laskimonsisäiseen annosteluun liittyy ongelmia. Rektaaliannostelu on sosiaalisesti hankala (Scott ym. 1999) eikä imeytyminen aina ole tasaista (Mahmoudian ja Zadeh 2004). Laskimonsisäinen annostelu on hankalaa, usein jopa mahdotonta sairaalan ulkopuolella ja lapsen kouristellessa (O'Regan ym. 1996, Muchohi ym. 2008). Rektaalista antotapaa kuitenkin käytetään laajasti, sillä lääkkeen annostelu peräsuoleen on helpompaa kuin suonensisäinen lääkkeenanto (Dieckmann 1994). Etenkin akuuteissa kouristuskohtauksissa bentsodiatsepiinejä annetaan rutiinisti rektaalista antoreittiä käyttäen, vaikka esimerkiksi kouluissa opettajat ja kotioloissa lapsen huoltajat ovat haluttomia sen käytössä ja vanhemmat lapset kokevat menetelmän kiusallisena (O'Regan ym. 1996). Rektaalisesti annetun diatsepaamin vaikutus alkaa hitaammin kuin laskimoon annetulla diatsepaamilla (Wolfe ja Macfarlane 2006), mutta vaikutus kestää pitempään (Dieckmann 1994). Tutkimuksen mukaan rektaalisesti annettu diatsepaami ei ole niin tehokas kuin laskimoon annettu diatsepaami (Wolfe ja Macfarlane 2006). Tutkimuksen mukaan oraalisesti annettu diatsepaami imeytyi lapsilla yhtä nopeasti kuin rektaalisesti annettu diatsepaamiliuos ja paljon nopeammin kuin rektaalisesti annettu peräpuikko (Rosman ym. 1993).

Sekä kuumeikouristuksissa että epileptisissä kohtauksissa voidaan antaa diatsepaamia rektaalisesti ensiapuna heti, kun kohtauksen todetaan kestävän normaalia pidempään tai uusiutuvan (Käypä hoito 2005). Tutkimuksen mukaan rektaalisesti annettu diatsepaami on tehokas keskeyttämään sarjakohtaukset tai pitkittyneet kohtaukset ja ehkäisemään epileptisten kohtauksien uusiutumista (Kriel ym. 1999). Sairaalassa ensivaiheen lääkehoitona annetaan joko diatsepaamia tai loratsepaamia suonensisäisesti (Käypä hoito 2005). Kuumeikouristusten ehkäisyssä diatsepaamin teho on kiistanalainen. Luotettavaa näyttöä ei ole siitä, että kuumeen aikana annettu diatsepaami estäisi kuumeikouristuksia (Rantala ym. 1997).

Tutkimusten mukaan rektaalisesti annettu diatsepaami tehoaa 60-80 %:lle potilaista (Knudsen 1979, Hoppu ja Santavuori 1981). Diatsepaamin käyttöön liittyy kuitenkin riski kouristuskohtausten uusiutumiseen ja hengityslamaan (Norris ym. 1999, McIntyre ym. 2005). Tutkimuksen mukaan laskimonsisäisesti annettu diatsepaami aiheutti hengityslamaa 15 %:lle lapsista (Appleton ym. 1995). Rektaaliannostelussa hengityslamaa ilmeni vähemmän (Appleton ym. 1995, Norris ym. 1999).

Rektaalisesti annosteltaessa diatsepaamiliuoksen annos lapsille akuuteissa kouristuskohtauksissa on 0,5-1 mg/kg (Farrell 1986, Pharmaca Fennica 2008). Annos riippuu lapsen iästä, painosta ja yksilöllisestä vasteesta (Pharmaca Fennica 2008). Laskimoon annettaessa annos lapsille on 0,1-0,3 mg/kg hyvin hitaasti annettuna, jotta hengitys ei lamaantuisi (Farrell 1986, Pharmaca Fennica 2008). Kuumeikouristusten ennaltaehkäisyssä rektaaliliuoksen annos on 0,5 mg/kg kuumeen noustua yli 38,5 °C (Pharmaca Fennica 2008).

4.2.2 Loratsepaami kouristusten hoidossa

Loratsepaami on keskipitkävaikutteinen bentsodiatsepiini, joka tutkimusten mukaan on tehokas ja turvallinen sekä lasten akuuttien kouristuskohtausten hoidossa että niiden ehkäisyssä (Muchohi ym. 2008). Vaikka diatsepaami on tehokas pitkittyneen epilepsia-kohtauksen hoidossa, sen lyhytkestoinen vaikutus on johtanut siihen, että loratsepaamin käyttö on yleistynyt kouristuskohtausten hoidossa (McNarama 2006). Lasten pitkittyneiden epilepsia-kohtausten hoitoon loratsepaamia on käytetty laajasti suonensisäisesti annettuna ja sen on todettu olevan tehokas ja turvallinen vaihtoehto diatsepaamille (Lacey ym. 1986, Dieckmann 1994). Loratsepaamia pidetään sopivana kouristuskohtauksia hoitavana lääkkeenä, sillä se lopettaa kouristukset nopeasti ja vaikuttaa pitkään estäen kouristusten uusiutumisen (Lacey ym. 1986). Loratsepaamin kouristuksia ehkäisevä vaikutus kestää tutkimuksen mukaan vähintään 3 tuntia 83 %:lla potilaista ja yli 24 tuntia lähes 50 %:lla potilaista.

Loratsepaamia pidetään hyvänä vaihtoehtona diatsepaamille turvallisuuden ja tehokkuuden lisäksi myös siksi, että se voidaan antaa useampaa antoreittiä käyttäen kuin diatsepaami (Dieckmann 1994). Loratsepaami voidaan antaa suoraan lihaksen- ja laskimonsisäisesti, intranasalisesti tai intraoraalisesti (Wolfe ja Macfarlane 2005, Muchohi ym. 2008). Rektaalisestikin annettua loratsepaamia on käytetty onnistuneesti lapsilla, mutta tutkimuksia tarvitaan lisää (Dieckmann 1994). Ainakin pikkulapsille rektaalisesti annettu loratsepaami vaikuttaa käyttökelpoiselta (Appleton ym. 1995).

Tutkimuksen mukaan loratsepaami on yhtä tehokas kouristusten hoidossa kuin diatsepaami (Qureshi ym. 2002). Loratsepaamin etuja diatsepaamiin verrattuna ovat myös pitempi vaikutuksen kesto ja pienempi riski hengityslamaan (Qureshi ym. 2002, McIntyre ym. 2005). Lisäksi loratsepaamin kouristuksia ehkäisevä vaikutus on pitempi kuin diatsepaamilla (Muchohi ym. 2008). Kuitenkin loratsepaamin vaikutus alkaa hitaammin kuin diatsepaamilla, sillä diatsepaami läpäisee veriaivoesteen nopeammin paremman rasvaliukoisuutensa vuoksi (Lacey ym. 1986). Tutkimusten mukaan loratsepaamin vaikutus aikuisilla alkoi laskimoon annettaessa 3 minuutissa ja diatsepaamin 2 minuutissa (Qureshi ym. 2002). Verrattaessa loratsepaamia midatsolaamiin, tiedetään että loratsepaamin vaikutuksen kesto on pitempi kuin midatsolaamilla (Ahmad ym. 2006).

Suomessa on markkinoilla loratsepaamista ainoastaan tabletti (Temesta[®]) (Pharmaca Fennica 2008). Erityislupavalmisteenä on saatavilla loratsepaamin injektioneite (Ativan[®]) (Pharmaca Fennica 2008), jota Käypä hoito -suositukseen (2005) mukaan voidaan käyttää kouristelevalla lapselle laskimonsisäisesti ensivaiheen lääkehoitona sekä myokloonisina kohtauksina ilmenevän status epilepticuksen hoitoon. Suonensisäisesti annetun loratsepaamin annos lapsille on 0,05-0,1 mg/kg ja annoksen voi tarvittaessa toistaa kerran (Farrell 1984, Käypä hoito 2005).

4.2.3 Midatsolaami kouristusten hoidossa

Kuten luvussa 4.1.1 on kuvattu, midatsolaami on yleisesti käytössä oleva lasten esilääke. Ominaisuuksiensa ansioista midatsolaami sopii myös lasten kouristusten hoitoon (McIntyre ym. 2005). Tutkimusten mukaan se tehoaa sekä kuume-kouristuksiin että epileptisiin kohtauksiin. Lasten pitkittyneissä epileptisissä kohtauksissa midatsolaamia on käytetty jopa yleisanestesiaa korvaamaan (Saukkonen 1995). Midatsolaami täyttää kouristusten hoitoon käytettävän lääkkeen vaatimukset, sillä se on tehokas, turvallinen ja estää kouristusten uusiutumista noin tunnin ajan (McIntyre ym. 2005). Tutkimusten mukaan kouristukset loppuivat 60 %:lta lapsista 5 minuutissa ja kaikilta 10 minuutissa annettaessa midatsolaamia 0,2 mg/kg intranasaalisesti (Mahmoudian ja Zadeh 2004). Suun limakalvoille annettu midatsolaami lopetti

kouristukset kaikilta tutkituilta lapsilta 10 minuutissa hoidon aloituksesta käytettäessä annosta 0,5 mg/kg (McIntyre ym. 2005). Suonensisäistä lääkitystä käytettäessä tehokkaana alkuannoksena pidetään 0,15 mg/kg, jonka jälkeen annetaan jatkoinfusiona 1 µg/kg/min kunnes kohtausta on lauennut (Korpela 1998).

Mahdollisuus eri annostelutapojen käyttöön lisää midatsolaamin käyttöä lasten kouristusten hoidossa, sillä suonensisäinen lääkintä ei ole aina mahdollista kouristelevalle potilaalle (McIntyre ym. 2005). Lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet midatsolaamin olevan tehokas, turvallinen ja helposti annosteltavissa sekä sairaalassa että sairaalan ulkopuolella (Wolfe ja Macfarlane 2006). Suurin midatsolaamilla saavutettava etu onkin mahdollisuus hoitaa kouristuskohtauksia tehokkaasti esimerkiksi kotona ja koulussa.

Useissa lapsille ja nuorille tehdyissä tutkimuksissa rektaalisesti annettua diatsepaamia on verrattu suun ja nenän limakalvojen läpi (bukkaalisesti tai intranasalisesti) annettuun midatsolaamiin (Scott ym. 1999, Fisgin ym. 2002, McIntyre ym. 2005). Tutkimuksissa bukkalisesti tai intranasalisesti annetun midatsolaamin on todettu olevan tehokkaampi kuin rektaalisesti annettu diatsepaami. Bukkaalisesti annettu midatsolaami lopetti kouristukset 10 minuutissa 75 %:lla ja rektaalisesti annettu diatsepaami 59 %:lla tapauksista (Scott ym. 1999). Tutkittaessa intranasalisesti annettua midatsolaamia, se tehoi 87 % kohtauksista, kun vastaava luku rektaaliselle diatsepaamille oli 60 % (Fisgin ym. 2002). Kaikkien näiden tutkimusten mukaan suun tai nenän limakalvojen läpi annettu midatsolaami on helppokäyttöisempi ja se hyväksyttiin paremmin kuin rektaalisesti annettu diatsepaami. Midatsolaami ei kuitenkaan välttämättä vaikuta tarpeeksi pitkään ehkäistäkseen uusiutuvia kohtauksia (Ahmad ym. 2006).

Useissa sairaaloissa bentsodiatsepiineja käytetään ensisijaisesti antamalla lääke suoraan laskimoon, jolloin vaikutus saadaan alkamaan nopeasti (Wolfe ja Macfarlane 2006). Kuitenkin tutkimukset ovat osoittaneet, että intranasalisesti annettu midatsolaami on yhtä tehokas kuin laskimoon annettu diatsepaami (Mahmoudan ja Zadeh 2004, Mittal ym. 2006). Intranasalisesti annettu midatsolaami lopetti kouristukset keskimäärin 3,6 minuutissa ja laskimonsisäisesti annettu diatsepaami 2,9 minuutissa (Mahmoudian ja Zadeh 2004). Vaikka laskimoon annetun diatsepaamin vaikutus alkaa nopeammin kuin

nenään annetun midatsolaamin, saatiin kohtaukset loppumaan intranasaalisesti annetulla midatsolaamilla nopeammin, sillä lääkkeen anto nenään on nopeampaa kuin laskimoon anto (Mittal ym.2006).

4.2.4 Muut bentsodiatsepiinit kouristusten hoidossa

Nitratsepaamia, klobatsaamia ja klonatsepaamia ei käytetä akuuttien kouristuskohtausten hoidossa, vaan niiden käyttökohteena on kouristusten ehkäisy joko yksin tai yhdistettynä muiden epilepsialäkkeiden kanssa (Pharmaca Fennica 2008). Nitratsepaamia on käytetty Euroopassa useiden vuosikymmenten ajan tiettyntyyppisten, vaikeahoitoisten epilepsioiden hoidossa (Rintahaka ym. 1999, Farrell 1986). Lapsilla nitratsepaamin tehoa on tutkittu lähinnä vaikeahoitoisessa myokloonisissa kohtauksissa ja Lennox-Gastautin syndroomassa (Hosain ym. 2003, Rintahaka ym. 1999). Tutkimusten mukaan nitratsepaami on tehokas ja turvallinen lapsilla (Hosain ym. 2003). Nitratsepaamia voidaan käyttää muiden epilepsialäkkeiden kanssa, sillä valproaattia lukuunottamatta sillä ei ole merkittäviä kliinisiä yhteisvaikutuksia (Rintahaka ym. 1999). Käypä hoito (2007) -suosituksen mukaan nitratsepaami saattaa vähentää infantiilispasmeja ja olla hyödyllinen myokloonis-astaattisessa epilepsiassa ja Lennox-Gastautin syndroomassa. Suomessa on markkinoilla nitratsepaamista ainoastaan tabletti (Insomin[®]) ja annosohje löytyy yli 1-vuotiaille lapsille (Pharmaca Fennica 2008). Alle 12-vuotiaiden lasten hoito suositellaan kuitenkin toteutettavan erikoislääkärin valvonnassa.

Klobatsaami on 1,5 -bentsodiatsepiini johdos, jolla on kaikki tavanomaisten 1,4-bentsodiatsepiinien farmakologiset vaikutukset (Bardy ym. 1991). Farmakologisista vaikutuksista antiepileptinen vaikutus on korostunut, minkä vuoksi sitä käytetään epilepsian hoidossa lisälääkkeenä etenkin lapsilla, jos tavanomaisilla lääkkeillä ei saada riittävää apua (Farrell 1986, Bardy ym. 1991, Wheless ym. 2007). Vaihtoehtoisesti sitä voidaan käyttää myös monoterapialääkkeenä paikallisalkuisten epilepsioiden hoidossa (Käypä hoito 2007, Farrell 1986) Tutkimusten mukaan klobatsaami tehoaa parhaiten myokloonisiin ja epätyypillisiin poissaolokohtauksiin sekä vaikeahoitoisiin epilepsioihin (Farrell 1986, Ashton 1994). Klobatsaami on yleensä hyvin siedetty ja sen

haittavaikutukset ovat vähäisempiä ja harvinaisempia kuin muilla bentsodiatsepiineilla (Ng ja Collins 2007). Lapsipotilaille voi aiheutua painonnousua sekä käytöshäiriöitä. Tutkimuksen mukaan kolmasosalle potilaista kehittyi toleranssi, joka hävisi annosta nostamalla (Farrell 1986). Toleranssin kehittyessä hoito suositellaan kuitenkin lopetettavan, sillä annoksen nosto auttaa vain tilapäisesti ja isoihin annoksiin liittyy sivuvaikutuksien ilmaantumista ja vaikeampia vieroitusoireita (Bardy ym. 1991).

Klonatsepaamia käytetään lapsilla lähinnä poissaolo- ja myokloonisten kohtausten hoidossa (McNarama 2006). Myoklonisissa kohtauksissa lapsille voidaan suonensisäisen klonatsepaamin lisäksi antaa myös diatsepaamia tai loratsepaamia (Käypä hoito 2005). Klonatsepaamin tehoa on tutkittu myös ainakin Lennox-Gastautin ja CSWS –oireyhtymien hoidossa lisälääkkeenä (Dumermuth ja Kovacs 1973, Ohtsuka ym. 1992). Luotettavaa näyttöä klonatsepaamin tehosta niiden hoitoon ei kuitenkaan ole. Klonatsepaamin käyttöä rajoittaa tutkimustiedon puutteen lisäksi myös joillakin potilailla ilmenevät sivuvaikutukset ja toleranssin kehittyminen (Farrell 1986, Sugai 1993). Klonatsepaami ei ole niin tehokas kuin nitratsepaami ja usein se korvataan nitratsepaamilla sivuvaikutusten ja toleranssin kehittymisen vuoksi (Sugai 1993).

4.3 Muut indikaatiot

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastelen lähinnä bentsodiatsepiinien käyttöä lasten esilääkityksessä ja kouristusten hoidossa. Esilääkitys ennen anestesiaa sekä epileptisten ja muiden kouristusten hoito ovat lapsilla merkittävimmät bentsodiatsepiinien indikaatiot. Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi bentsodiatsepiineilla on paljon muitakin käyttöaiheita. Bentsodiatsepiineja käytetään aikuisilla laajasti mm. yleistyneiden ahdistuneisuushäiriöiden, paniikkihäiriöiden, unettomuusoireiden, masennuksen ja somaattisten tilojen hoitoon (Möller 1999).

Lapsilla bentsodiatsepiinien käyttöä rajoittaa tutkimustiedon puute, mutta ainakin alpratsolaamista löytyy tietoa lasten tuskaisuuden ja levottomuuden hoidossa (Simeon ym. 1992). Alpratsolaamin turvallisuutta ja tehoa ei kuitenkaan ole varmistettu alle 18-vuotiaille (Pharmaca Fennica 2008). Midatsolaamia käytetään esilääkityksen ja kouristusten hoidon lisäksi perussedaatiassa ennen diagnostista toimenpidettä ja leikkausta sekä sedaation ylläpidossa tehohoidossa. Toisin kuin aikuisilla bentsodiatsepiineja ei käytetä lapsilla unilääkkeenä.

5 YHTEENVETO

Bentsodiatsepiineilla on paljon indikaatioita johtuen niiden farmakologisista vaikutuksista ja niiden käyttö on lisääntynyt useiden vuosikymmenten ajan tutkimustiedon karttuessa. Useimmilla bentsodiatsepiineilla on kuitenkin myyntilupa ainoastaan aikuisille eikä niiden turvallisuudesta lasten lääkinnässä ole tarpeeksi tietoa.

Lasten lääkityksen halutaan kuitenkin olevan tehokkuuden lisäksi turvallista ja lasten lääkkeisiin halutaan panostaa, vaikka se ei aina olekaan taloudellista lääkkeenvalmistajan kannalta. Uusien lakien ja määräysten avulla on pyritty kannustamaan lääkkeenvalmistajia lasten lääkkeiden kehittämiseen. Lasten kliinisten kokeiden ja lapsille sopivien lääkkeiden määrä onkin lisääntynyt eri kannustimien myötä (Steinbrook 2002). Kuitenkin useista lääkeaineista ja -valmisteista tarvitaan tutkimustietoa lisää ennen kuin niitä voidaan käyttää turvallisesti lapsilla.

Lasten esilääkkeenä käytettävää midatsolaamia on tutkittu paljon ja lääkeaineen pahaa makua on yritetty peittää eri tavoin. Tutkimusten mukaan sokeri ja makuaineet eivät kuitenkaan ole lisänneet midatsolaamin hyväksyntää sublinguaalisesti annosteltaessa (Karl ym. 1993). Tämä kertoo jonkun verran lastenlääkkeiden kehittämisen haasteellisuudesta. Lisää työtä siis tarvitaan, jotta saavutetaan lääkevalmiste tai lääkkeenantotapa, jonka lapset hyväksyvät.

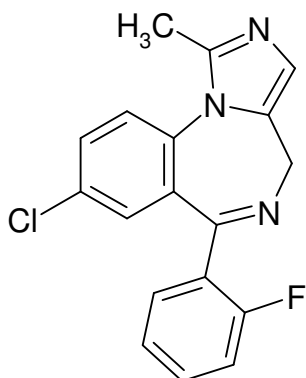
Lasten kouristusten hoidossa bentsodiatsepiineja pidetään turvallisina ja tehokkaina. Kuitenkin eniten käytetyn bentsodiatsepiinin, diatsepaamin, annostelutavat ovat ongelmallisia. Tämä on johtanut kiinnostuksen lisääntymiseen muita bentsodiatsepiineja kohtaan etenkin akuuttien kouristusten hoidossa. Tutkimukset ovat osoittaneet mm. midatsolaamin ja loratsepaamin olevan hyviä vaihtoehtoja diatsepaamille hoidettaessa lasten akuutteja kouristuskohtauksia. Todennäköisesti tulevaisuudessa limakalvojen läpi annosteltava midatsolaami tai loratsepaami tulee olemaan kouristusten hoidossa yleisemmin käytetty lääkeaine kuin rektaalisesti annosteltu diatsepaami.

KOKEELLINEN OSA:
SYKLODEKSTRIINIKOMPLEKSOINNIN VAIKUTUS MIDATSOLAAMIN
SUBLINGUAALISEEN IMEYTYMISEEN

6 TEOREETTINEN TAUSTA

6.1 Midatsolaami

Midatsolaami on vesiliukoinen ja lyhytvaikutteinen bentsodiatsepiini, jota käytetään mm. esilääkkeenä ja erilaisten toimenpiteiden yhteydessä rauhoittavana ja unta antavana lääkeaineena (Kogan ym. 2002, Feld ym. 1990) Midatsolaami on turvallinen ja tehokas anksiolyytti ja sitä voidaan antaa elimistöön monia eri antotapoja käyttäen (Karl ym. 1993). Perinteisesti midatsolaami annetaan laskimon sisäisesti, mutta lapsilla käytetyin antotapa on suun kautta annostelu (Evers ym. 2006). Midatsolaami on rakenteeltaan 1,4-bentsodiatsepiinijohdos (Kuva 3), joka vaikuttaa aivoissa sitoutumalla GABA_A-reseptorikompleksiin ja edistään tällä tavoin GABA:n inhibitorisia vaikutuksia (Syvälahti ja Hietala 2007).



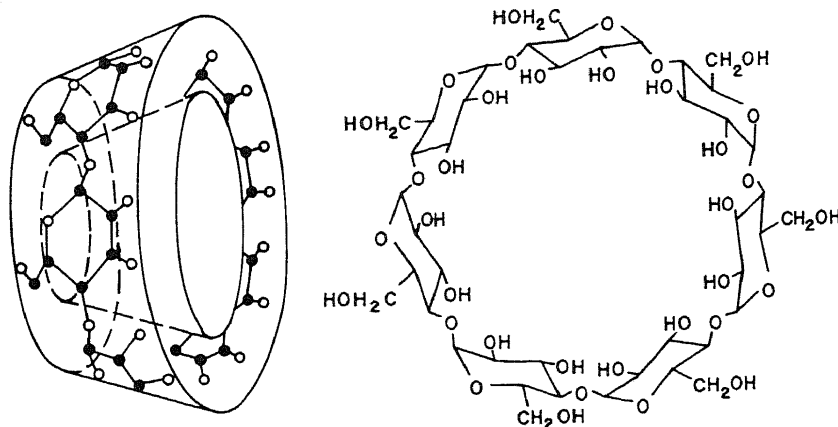
Kuva 3. Midatsolaamin rakenne (Syvälahti ja Hietala 2007).

Midatsolaamin farmakokineettisia etuja muihin bentsodiatsepiineihin verrattuna ovat nopea vaikutuksen alkaminen ja lyhyt vaikutuksen kesto (Evers ym. 2006). Sedatiivisella annoksella midatsolaamia (0,01-0,07 mg/kg) laskimoon annettuna saavutetaan huippupitoisuus veressä 2 minuutissa ja sedaatio kestää noin 30 minuuttia (Reves ym. 1985). Lyhytvaikutteinen midatsolaami imeytyy ja eliminoituu nopeasti eikä tästä johtuen tilapäisesti oikeilla annoksilla käytettynä aiheuta merkittäviä haittavaikutuksia.

Suomessa on markkinoilla midatsolaamista kaksi valmistemuotoa, injektio-este (Dormicum[®], Roche ja Midazolam Hameln[®], Hameln Pharmaceuticals) ja tabletti (Dormicum[®]) (Pharmaca Fennica 2008). Hiljattain on tullut saataville erityisluvallisena valmisteena myös suuhun annosteltava liuos (Epistatus[®], Vitafl), jonka indikaationa on epilepsia. Suomessa ei ole markkinoilla bukkaaliantoon ja esilääkkeeksi tarkoitettua formulaatiota, vaikka sille olisi tarvetta, sillä yleisin Suomessa käytetty esilääke lapsilla on midatsolaamin injektio-este suoraan suuhun annettuna (Annila 2003). Suuhun annetun injektio-esteen ongelmana on kuitenkin paha maku ja se, että liuosta pitää antaa suuhun melko iso määrä (Kokki ja Reinikainen 1999). Näin ollen Suomessa olisi tarvetta bukkaaliantoon sopivalle midatsolaamivalmisteelle, jonka maku olisi hyvä ja jota ei tarvitsisi antaa suurta määrää suuhun.

6.2 Syklodekstriinit

Syklodekstriinit ovat rengasrakenteisia oligosakkarideja, joissa on 6-8 glukopyranoosi- eli glukoosiyksikköä α -1,4-glykosididoksilla toisiinsa kiinnittyneinä (Loftsson ym. 2005). Toisiinsa kiinnittyneet glykopyranoosiyksiköt muodostavat kolmiulotteisen rakenteen, joka kuvataan molemmista päistä avoimena olevana kartiona (Kuva 4). Kartion sisäpinnalla olevat hapet sekä C3- ja C5 -hiilissä olevat vedyt tekevät rakenteen sisäpuolelta hydrofobisen, kun taas ulkopinnan hydroksyyli-ryhmät antavat syklodekstriineille hydrofiilisen ulkopinnan (Bekers ym. 1991).

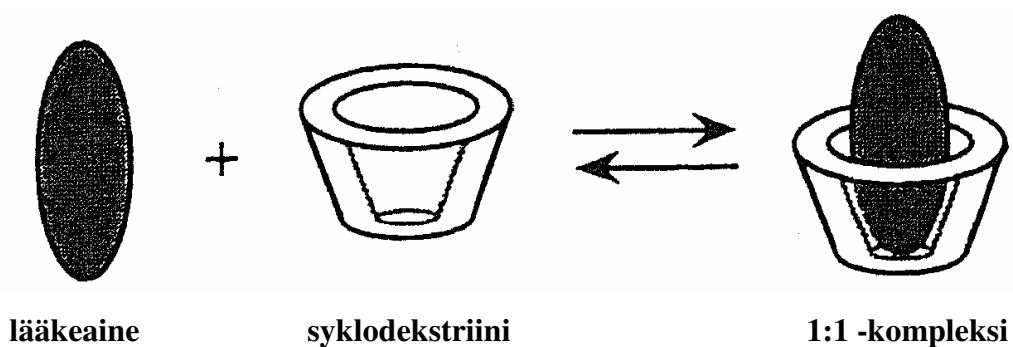


Kuva 4. β -syklodekstriinin rakenne (Loftsson ja Brewster 1996).

Luonnon syklodekstriineiksi kutsutaan pelkistä glukoosiyksiköistä muodostuvia syklodekstriinejä, α -, β - ja γ - syklodekstriinejä (Frömming ja Szejtli 1994). Syklodekstriinien johdokset ovat muodostuneet luonnon syklodekstriineista, joihin on liittynyt erilaisia funktionaalisia ryhmiä.

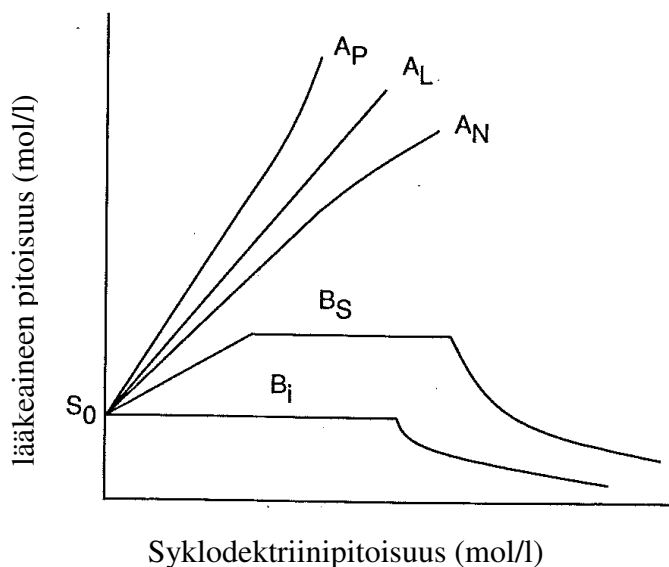
Syklodekstriinejä on hyödynnetty moniin eri tarkoituksiin mm. maataloudessa, elintarviketeollisuudessa, kosmetiikassa ja analyttisessä kemiassa (Szejtli 1998, Singh ym. 2002). Farmaseuttisella alalla niitä on hyödynnetty monissa eri lääkeformulaatioissa. Syklodekstriinien kemiallinen rakenne tunnetaan hyvin, niillä ei ole farmakologisia vaikutuksia ja niiden toksisuus on vähäinen, joten ne soveltuvat hyvin lääkkeiden apuaineiksi (Uekama ym. 1998). Merkittävä syklodekstriineillä saavutettava etu on huonosti veteen liukenevien lääkeaineiden vesiliukoisuuden parantaminen (Loftsson ja Brewster 1996). Syklodekstriinien avulla voidaan myös mm. säädellä lääkeaineen liukoisuusnopeutta, vähentää lääkeaineiden aiheuttamaa ärsytystä sekä parantaa säilyvyyttä ja makua (Uekama ja Otagiri 1987, Loftsson ja Brewster 1996, Rajewski ja Stella 1996).

Syklodekstriinikompleksit muodostuvat useimmiten kuvan 5 mukaisesti, jolloin yksi lääkeinemolekyylillä on kompleksoitunut yhden syklodekstriinimolekyylin kanssa (1:1 -kompleksi) (Rajewski ja Stella 1996). Mikäli kompleksoitava lääkeinemolekyylillä ei ole kokonaan syklodekstriinin sisällä, voi ulkopuolella oleva osa kompleksoitua toisen tai jopa useamman syklodekstriinimolekyylin kanssa (Bekers ym. 1991). Lääkeaineen kompleksoituessa kahden syklodekstriinin kanssa muodostuu 1:2 -kompleksi.



Kuva 5. Lääkeaineen ja syklodekstriinin välille muodostuva 1:1-kompleksi (Rajewski ja Stella 1996).

Kompleksoitumista voidaan tutkia faasiliukoisuusmenetelmällä, jolloin komplekseille saadaan laskettua kompleksoitumisvakiot (K1:1 ja K1:2) (Higuchi ja Connors 1965). Kompleksoitumisvakiot kuvaavat kompleksien muodostumisen ja hajoamisen tasapainoa (Bekers ym. 1991). Faasiliukoisuusmenetelmää käytettäessä piirretään faasiliukoisuus-kuvaajat, joissa liuosten lääkeainepitoisuudet (mol/l) esitetään syklodekstriinipitoisuuksien (mol/l) funktiona (Higuchi ja Connors 1965). Kuvaajia on kahta eri tyyppiä (Kuva 6). A-tyypin kuvaajat ovat tyypillisiä vesiliukoisille syklodekstriinijohdoksille, jolloin lääkeaineen pitoisuus kasvaa syklodekstriinipitoisuuden kasvaessa (Higuchi ja Connors 1965). B-tyypin kuvaajat ovat tyypillisiä luonnon syklodekstriineille, joiden liukoisuus komplekseja muodostaessa on rajoittunut.



Kuva 6. Faasiliukoisuuskuvaajien tyypit (Loftsson ym. 2005).

6.3 Intraoraalinen lääkkeenanto

Intraoraalinen tarkoittaa yleisesti suuhun kohdistuvaa lääkitystä, joka tapahtuu tavallisimmin sublinguaalisesti (kielen alle), bukkalisesti (poskien limakalvoille) tai paikallisesti (Kurosaki ja Kimura 2000). Bukkaalisessa ja sublinguaalisessa lääkkeenannossa lääkeaine imeytyy suoraan systeemiseen verenkiertoon suun limakalvojen läpi, paikallisessa annostelussa on tarkoitus hoitaa suun limakalvoa.

Intraoraalisella lääkkeenannolla on paljon etuja verrattuna muihin lääkkeenantoreitteihin. Annosteltaessa lääke suun limakalvojen kautta voidaan mm. välttää maksan ensikierron metabolia, saadaan lääkkeen vaikutus alkamaan nopeasti ja lääkkeen annostelu voidaan tarvittaessa keskeyttää helposti (Rathbone ym. 1994). Lisäksi lääkkeiden annostelu suuhun on helppoa eikä lääkkeen tarvitse kestää vatsan happamuutta. Intraoraaliseen lääkkeenantoon, kuten muihin lääkkeenantotapoihinkin, liittyy myös rajoituksia. Suuontelon kokonaispinta-ala on aikuisella pieni (noin 170 cm²), limakalvojen permeabiliteetti alhainen ja sylkeä erittyy jatkuvasti. Jatkuva syljen erityys aiheuttaa nielemistä ja tällöin sylki voi kuljettaa lääkkeen mahalaukkuun. Kuitenkin sylki on tärkeä lääkkeen liukenemisen kannalta, vaikka liukeneminen on rajoittunutta syljen pienen määrän takia.

Lapset kokevat injektiot ja peräruiskeet epämiellyttävinä, minkä takia niiden käyttöä pyritään vähentämään (Kokki ja Reinikainen 1999). Intraoraalinen lääkkeenanto, samoin kuin suun kautta tapahtuva lääkkeenanto, on etenkin lapsilla hyvä vaihtoehto rektaalille ja laskimonsisäiselle annostelulle.

Systemien hoidon onnistuminen intraoraalisella lääkkeenannolla edellyttää lääkevalmisteen pysymistä suussa riittävän kauan ja lääkeaineen vapautumista ja imeytymistä tarpeeksi nopeasti suussa vallitsevissa olosuhteissa (Marvola ym. 2007). Suuhun kohdistuvassa lääkityksessä lääkeaineen pieni molekyylikoko, lipofiilisyyys ja alhainen ionisoitumisaste edesauttavat lääkkeen imeytymistä (Dali ym. 2006). Intraoraalista lääkkeenantoa tutkittaessa koe-eläiminä käytetään usein kaneja, koska niillä on lähes samanlainen bukkaalitalan rakenne ja koostumus kuin ihmisellä (Yamahara ja Lee 1993). Lisäksi kaneilla poskien (bukkaaliset) limakalvot eivät ole keratisoituneet kuten ei ihmiselläkään (Ho ym. 1992). Kanilla bukkaalitala on kuitenkin pienempi kuin ihmisellä, jolloin myös imeytymispinta-ala ja syljen määrä ovat pienemmät.

7 TYÖN TARKOITUS

Erikoistyössäni tutkittiin suun limakalvoilta imeytyviä midatsolaamiformulaatioita. Tutkimuksessa käytetyt syklodekstriiniformulaatiot oli kehitetty Kuopion yliopiston Farmaseuttisen kemian laitoksella vuoden 2007 aikana.

Kokeellinen osa jakautui seuraaviin osa-alueisiin:

- 1) Midatsolaamin ja hydroksipropyli- β -syklodekstriinin (HP- β -CD) kompleksoitumisen tutkiminen sekä sakkaroosin vaikutus kompleksoitumiseen
- 2) Midatsolaamikompleksien säilyvyyden tutkiminen
- 3) Midatsolaami-syklodekstriiniformulaatioiden imeytyminen sublinguaaliannostelun jälkeen koe-eläimillä.

Työn ensimmäisessä osassa tutkittiin faasiliukoisuuskokeiden avulla midatsolaamin kompleksoitumista HP- β -CD:n sekä HP- β -CD:n ja sakkaroosin kanssa pH:ssa 5. Syklodekstriinien avulla valmistettiin midatsolaamista sublinguaaliseen annosteluun sopiva liuosmuotoinen ja kiinteä, jauhemainen formulaatio. Liuosformulaatiossa midatsolaamipitoisuus oli kaksinkertainen Dormicum[®] -injektionesteeseen verrattuna. Syklodekstriinin ja sakkaroosin avulla saatiin myös peitettyä midatsolaamin pahaa makua. Työn toisessa osassa tutkittiin valmistettujen midatsolaamikompleksien säilyvyyttä. Lopuksi tutkittiin midatsolaamin sublinguaalista imeytymistä midatsolaami-syklodekstriinikomplekseista kaneilla.

Saatujen tulosten perusteella arvioitiin soveltuvatko tässä tutkimuksessa käytetyt midatsolaami-syklodekstriinikompleksit sublinguaaliantoon.

8 MATERIAALIT JA MENETELMÄT

8.1 Reagenssit

Midatsolaamiamäs plasmanäytteiden analysointiin oli hankittu European Pharmacopoeialta (Strasbourg, Ranska). Midatsolaami-HCl ($\geq 98\%$) midatsolaami-syklodektriinikompleksien valmistukseen oli hankittu Titan Pharmalta (Bombay, Intia). Midatsolaami-D₄-maleaatti ($\geq 98\%$) ja α -OH-midatsolaami ($\geq 99\%$) oli hankittu Cerilliant Corporationilta (Teksas, USA). HP- β -CD (Cavasol[®] W7 HP) oli hankittu Wacker Chemie GmbH:lta (Burghausen, Saksa). Sakkaroosi oli hankittu European Pharmacopoeialta (Strasbourg, Ranska). Midatsolaami (Dormicum[®]) oli hankittu Roche Oy:ltä (Espoo, Suomi), fentanyyli-fluanisoni (Hypnorm[®]) Janssen Pharmaceuticalta (Beerse, Belgia), medetomidiini (Domitor[®]) Orion Pharmalta (Espoo, Suomi) ja ketamiini (Ketalar[®]) Pfizerilta (Espoo, Suomi).

N,O -bis(trimetyylisilyyli)trifluoroasetamidi (BSTFA, GC-laatu) ja pyridiini (GC-laatu) oli hankittu Sigma-Aldrich:lta (Steinheim, Saksa). Asetonitriili (HPLC-laatu) ja metanoli (HPLC-laatu) oli hankittu J.T.Bakerilta (Deventer, Hollanti). Vesi oli Milli-Q-laatua (18,2 Ω) ja se puhdistettiin joko Maxima LS -laitteella (USF^{ELGA}, Englanti) tai Milli-Q Gradient A10-laitteella (Millipore[®], USA). Humaaniplasma oli ostettu Suomen Punaiselta Ristiltä.

8.2 HPLC -analytiikka

8.2.1 Laitteiston osat

Korkean erotuskyvyn nestekromatografiaa (HPLC) käytettiin säilyvyys- ja faasiliukoisuuskokeissa midatsolaamipitoisuuksien määrittämiseen. Käytössä oli Agilent 1100 -sarjan laitteisto (Agilent Technologies Inc., Saksa), johon kuului pumppu (Binary Pump G1312A), membraanikaasunpoistaja (Micro Vacuum Degasser G1379A),

automaattinen näytteensyöttäjä (Autosampler G1313A), kolonniuuni (Thermostatted Column Compartment G1316A) ja UV-detektori (Diode Array Detector G1315B). Tulokset analysoitiin Agilent ChemStation for LC Systems (Rev. A.10.01) -ohjelmistolla ja kolonnina käytettiin Agilentin ZORBAX SB-C18 (4,6mm x 150mm, 5µm) -käänteisfaasikolonnia.

8.2.2 Ajo-olosuhteet

Sekä faasiliukoisuus- että säilyvyyskokeiden analytiikassa käytettiin 6 minuutin ajomenetelmää, jossa virtausnopeus oli 1 ml/min, injektioilavuus 10 µl, kolonnin lämpötila 28 °C, detektioaallonpituus 240 nm ja paine keskimäärin 58 bar. Ajoliuksena oli veden (40%) ja asetonitriilin (60%) seos ja kalibrointi tehtiin ulkoisen standardin menetelmällä.

HPLC -menetelmä validoitiin jokaisella käyttökerralla injektioistettavuuden ja lineaarisuuden suhteen. Injektioistettavuus tutkittiin injisoimalla kuusi kertaa samasta näytteestä, ja suhteellisen keskihajonnan (RSD) arvon piikin pinta-aloille tuli olla alle 1,9 %. Menetelmän lineaarisuutta kuvaavan korrelaatiokertoimen R^2 -arvon tuli olla vähintään 0,997.

8.2.3 Standardiliuokset

Kantaliuokset HPLC-määritysten standardiliuosten valmistukseen tehtiin punnitsemalla analyysivaiheella noin 5 mg midatsolaamia (5,56 mg suolamuotoa) ja liuottamalla se 5 ml:aan asetonitriiliä (midatsolaamipitoisuus 1 mg/ml). Kantaliuokset säilytettiin pakastimessa (-20 °C) ja laimennokset standardeja varten tehtiin jokaisena analyysipäivänä. Standardiliuokset laimennettiin kantaliuoksesta veden (40%) ja asetonitriilin (60%) seoksella välille 1-100 µg/ml. Standardisuora tehtiin kuudesta eri pitoisuudesta.

8.3 GC-MS-analytiikka

8.3.1 Laitteiston osat

Kanin plasmanäytteistä eristettiin midatsolaami ja sen aktiivinen päämetaboliitti α -OH-midatsolaami käänteisfaasiuutolla, jonka jälkeen yhdisteiden erottelu tehtiin kaasukromatografilla (GC) ja pitoisuuden määrittäminen massaspektrometrilla (MS). Plasmanäytteiden analysoinnissa käytettiin sisäisen standardin menetelmää. Käytössä oli kaasukromatografi-massaspektrometri (GC-MS), johon kuului kaasukromatografi (Agilent 6890 Network GC System), injektor/autosampleri (Agilent 7683 ALS Autoinjektor) ja massaspektrometri (Agilent 5973 Network Mass Selective Detector) sekä käsinpakattu, deaktivoitu, lasivillaa sisältävä liner (Agilent 5188-6567)(Agilent Technologies Inc., USA). Ohjelmistona oli Agilent Enhanced ChemStation (versio C.00.01.08) ja kolonnina 5% fenyyli-metyylisiloksaanikapillaarikoloni (HP-5MS; 30m x 0,25 mm, 0,25 μ m) (Agilent Technologies Inc, USA).

8.3.2 Ajo-olosuhteet

Kantajakaasuna käytetyn heliumin virtausnopeudeksi asetettiin 1 ml/min ja näytteen injektio-tilavuudeksi 0,2 μ l (pulsed splitless -injektio). Injektorin lämpötila oli 250 °C ja paine 11,00 psi, paitsi injektio-aikana paine oli 30,00 psi 1,5 min ajan. Kolonniin lämpötila oli alussa 110 °C yhden minuutin ajan, jonka jälkeen lämpötilaa nostettiin 30 °C minuutissa 300 °C:een viiden minuutin ajaksi, jolloin kokonaisajoaika oli 12,33 minuuttia. Ionisaatiomenetelmänä oli negatiivinen kemiallinen ionisaatio ja ionisaatiokammion sekä kvadrupolin lämpötilana oli 150 °C ja transfer linen 290 °C. Reagenssikaasuna käytettiin metaania (40 %). Detektorilta analysoitiin massaisotoopit, jotka olivat midatsolaamille 325,1 m/z, α -OH-midatsolaamille 413,3 m/z ja sisäiselle standardille (midatsolaami-D₄-malaatti) 329,3 m/z.

GC-MS-menetelmä validoitiin jokaisena näytteenkäsittelypäivänä injektio-toistettavuuden ja lineaarisuuden suhteen. Lisäksi määritettiin menetelmän oikeellisuus

ja saanto. Injektiotoistettavuus tutkittiin injisoimalla kuusi kertaa samasta näytteestä ja RSD:n arvon piikin pinta-aloille tuli olla alle 5 % ja retentioajoille alle 0,5 %. Menetelmän lineaarisuutta kuvaavan korrelaatiokertoimen R-arvon tuli olla vähintään 0,95. Oikeellisuus laskettiin laadunvalvontastandardeista kalibraatiosuoran avulla vertaamalla mitattua pitoisuutta teoreettiseen arvoon ja sen tuli olla $\pm 15\%$ (pienimmällä laadunvalvontapitoisuudella $\pm 20\%$). Menetelmän saanto tuli olla 70-120 %.

8.3.3 Standardiliuokset

GC-määrityksiä varten valmistettiin kahdet kantaliuokset midatsolaamista ja α -OH-midatsolaamista. Toinen kantaliuos oli laadunvalvonta- ja toinen kalibroitistandardeja varten. Kantaliuokseen punnittiin midatsolaamia analyysiväällä tarkasti noin 2 mg ja liuotettiin 20 ml:aan metanolia (pitoisuus 100 μ l/ml). α -OH-midatsolaamin kantaliuokseen käytettiin kaupallista α -OH-midatsolaamiliuosta (100 μ g/ml), joka laimennettiin metanolilla pitoisuuteen 1 μ g/ml. Näistä kantaliuoksista laimennettiin jokaisena analyysipäivänä standardiliuosten käyttöläimennokset, joiden pitoisuudet olivat välillä 2-200 ng/ml (midatsolaamille) ja 1-100 ng/ml (α -OH-midatsolaamille). Sisäisen standardin kantaliuos (1 μ g/ml) valmistettiin kaupallisesta midatsolaami-D₄-maleaattiliuoksesta (100 μ g/ml) laimentamalla se metanoliin. Kantaliuoksesta valmistetun sisäisen standardin käyttöläimennöksen pitoisuus oli 200 ng/ml. Kaikkia kantaliuoksia säilytettiin pakastimessa (-20 °C) valolta suojattuna.

Näytteenkäsittelyä varten valmistettiin 50 mM NaH₂PO₄ -puskuriliuos (pH 6), 2 M HCl-liuos ja 5% ammoniakkin metanoliliuos.

8.3.4 Näytteenkäsittely

Standardinäytteiden valmistus kiinteäfaasiuuttoa varten aloitettiin pipetoimalla 100 μ l midatsolaamin ja α -OH-midatsolaamin käyttöstandardeja sekä 100 μ l sisäisen

standardin käyttöliuosta lasisiin koeputkiin ja haihduttamalla näytteet kuiviin typpihaihduttimella (Organomation N-EVAP 112, Organomation Associates Inc, USA), jonka vesihauteen lämpötila oli 40 °C. Standardinäytteisiin käytettiin puhdasta humaaniplasmaa, joka oli ollut syväjässä (-80 °C). Humaaniplasmaa pipetoitiin koeputkiin 0,5 ml, lisättiin 1 ml pH 6 puskuria ja 50 µl 2M HCl:a hyvin sekoittaen 10 s ajan.

Tutkittavien kaniplasmanäytteiden käsittely aloitettiin pipetoimalla 100 µl sisäisen standardin käyttöliuosta koeputkiin. Plasmanäytteiden annettiin sulaa huoneenlämmössä, minkä jälkeen niitä pipetoitiin 0,5 ml koeputkiin, joista sisäinen standardi oli haihdutettu typpihaihduttimella. Lisäksi koeputkiin pipetoitiin 1 ml puskuria ja 50 µl HCl:a hyvin sekoittaen (10 s) kuten standardinäytteitäkin valmistessa.

Kiinteäfaasiuutto aloitettiin tasapainottamalla uuttoputket (Strata-X-C Mixed-Mode 33 µm Polymer Strong Cation 30mg/3ml, Phenomenex, USA) ensin 2 ml:lla metanolia ja sitten 2 ml:lla puskuria päästämättä kolonnia kuivaksi. Näyte ajettiin esikäsitellyn uuttoputken läpi ja uuttoputki pestiin 2 ml:lla vettä ja 2 ml:lla metanolia. Uuttoputket kuivattiin vakuumissa ja eluointiliuoksen annettiin imeytyä putkiin 1 minuutin ajan ennen eluointia. Eluointi tehtiin 2 ml:lla 5% ammoniakkin metanoliliuosta. Eluointiliuos haihdutettiin kuiviin typpihaihduttimella ja haihdutusjäännös silyloitiin BSTFA:lla ja pyridiinillä hyvin sekoittaen (10 s). Ennen vialleihin siirtoa näytteitä pidettiin lämpökaapissa (50 °C) 30 minuuttia.

8.4 Faasiliukoisuuskokeet

Faasiliukoisuuskokeissa tutkittiin midatsolaamin kompleksoitumista eri vahvuisissa HP-β-CD -liuoksissa (pH 5). Lisäksi tutkittiin, lisääkö sakkaroosi midatsolaamin kompleksoitumista HP-β-CD:n kanssa.

Kokeita varten valmistettiin 0,16 M asetaattipuskuriliuokset, joissa HP-β-CD-pitoisuudet olivat 2,5%, 5%, 7,5%, 10%, 15% ja 20% (m/V) sekä liuos, jossa oli pelkkää puskuria (midatsolaamin ominaisliukoisuuden määrittämiseen).

Muovisiin koeputkiin laitettiin ylimäärin midatsolaamia ja 1 ml syklodekstriinin puskuriliuosta. Jokainen näyte tehtiin kolmena rinnakkaisena. Liuoksia ravisteltiin koeputkiravistelijassa (1 300-1 400 rpm) 3 vuorokauden ajan tarkistaen pH kerran vuorokaudessa. Ravistelun aikana tarkistettiin säännöllisesti, että putkissa oli jäljellä liukenematonta midatsolaamia. Ravistelun päätyttyä liukenematon midatsolaami suodatettiin 0,45 µm membraanisuolettimilla ja laimennettiin kahtena rinnakkaisena laimennoksena veden (40%) ja asetonitriilin (60%) seoksella. Liuosten midatsolaamipitoisuudet analysoitiin HPLC-laitteella.

Tutkittaessa sakkaroosin vaikutusta midatsolaamin kompleksoitumiseen lisättiin HP-β-CD-liuoksiin 50% sakkaroosia. Liuosten HP-β-CD-pitoisuudet olivat samat kuten HP-β-CD:n faasiliukoisuuskokeissa. Liuokset valmistettiin ja analysoitiin kuten HP-β-CD-liuoksetkin.

Analyysitulosten perusteella piirrettiin faasiliukoisuuskvaajat, joissa liuosten midatsolaamipitoisuudet (mol/l) esitettiin HP-β-CD-pitoisuuksien (mol/l) funktiona. Faasiliukoisuuskvaajista (A_P -tyyppi) laskettiin stabiiliusvakiot $K_{1:1}$ ja $K_{1:2}$ kaavalla 1, jossa $[S_0]$ on midatsolaamin ominaisliukoisuus (mol/l) käytettyyn liuottimeen, $[S_t]$ liuenneen midatsolaamin pitoisuus (mol/l) ja $[L_t]$ syklodekstriinin pitoisuus (mol/l) liuoksessa.

$$\frac{[S_t] - [S_0]}{L_t} = K_{1:1} S_0 + K_{1:1} K_{1:2} [S_0] [L_t] \quad (\text{Kaava 1})$$

Kaava 1 on muotoa $y = ax + b$, jossa $y = ([S_t] - [S_0]) / [L_t]$, $a = K_{1:1} \times K_{1:2} \times [S_0]$ ja $b = K_{1:1} \times S_0$. Tämän perusteella tehtiin suora, jossa $([S_t] - [S_0]) / [L_t]$ ilmaistiin $[L_t]$:n funktiona. Stabiiliusvakio $K_{1:1}$ saatiin ratkaistua piirretyn suoran y-akselin leikkauspisteen avulla, minkä jälkeen $K_{1:2}$ voitiin ratkaista suoran kulmakertoimesta.

8.5 Midatsolaami-syklodekstriinikompleksin valmistus

Midatsolaami-syklodekstriinikompleksista valmistettiin liuosmuotoinen sekä kiinteä jauhemainen formulaatio. Liuokseen punnittiin midatsolaamia 10 mg/ml, HP- β -CD:tä 200 mg/ml (20%) ja sakkaroosia 500 mg/ml (50%) ja ne liuotettiin 20 mM asetaattipuskuriin (pH 5, $\mu=0,15$). Liuoksen pH tarkastettiin ja säädettiin tarvittaessa 1 M NaOH -liuoksella. Tarkan midatsolaamipitoisuuden määrittämistä varten liuos laimennettiin 1:400 veden (80%) ja asetonitriilin (20%) seoksella ja analysoitiin HPLC-laitteella.

Kiinteä midatsolaami-syklodekstriinikompleksi valmistettiin vakuumikuivaamalla liuos, jossa oli 2 mg/ml midatsolaamia, 4 % HP- β -CD:tä ja 10 % sakkaroosia. Liuottimena oli 20mM asetaattipuskuri ($\mu=0,15$) pH 5. Vakuumikuivain oli ModulyoD 230 (Thermo Savant, USA). Saatu kiinteä kompleksi seulottiin 0,15 μ m seulalla ja pitoisuusmäärittys tehtiin HPLC:lla. Formulaatiot säilytettiin jääkaapissa (4 °C).

8.6 Säilyvyyskokeet

Säilyvyyskokeet tehtiin liuosmuotoiselle midatsolaami-syklodekstriinikompleksille (n=3), Dormicum[®] -injektionesteelle (n=3) ja kiinteälle midatsolaamikompleksille (n=3). Säilyvyyttä tutkittiin määrittämällä liuoksien pitoisuudet 0, 1, 2 ja 4 viikon jälkeen valmistamisesta ja kiinteän kompleksin pitoisuudet 0, 1, 2, 4 ja 8 viikon jälkeen valmistamisesta. Formulaatioita säilytettiin tutkimuksen ajan jääkaapissa (4 °C).

Liuoksien pH:n muuttumista seurattiin tarkastamalla pH aina ennen pitoisuusmäärittäyksiä. Syklodekstriiniä sisältävät liuokset laimennettiin 1:200 veden (80%) ja asetonitriilin (20%) seoksella ja Dormicum[®] -injektioneste 1:100 veden (40%) ja asetonitriilin (60%) seoksella HPLC-analyysia varten. Kiinteää kompleksia punnittiin tarkasti noin 5,00 mg ja liuotettiin 10 ml:aan veden (80 %) ja asetonitriilin (20 %) seosta.

8.7 *In vivo* -imeytymiskokeet

Kohdan 8.5 mukaisesti valmistetuista liuosmuotoisesta ja kiinteästä midatsolaami-syklodekstriinikomplekseista tutkittiin midatsolaamin sublinguaalista imeytymistä kaneilla. Lisäksi verrokkivalmisteena tutkittiin Dormicum[®] -injektionesteen imeytymistä kielen alta sekä annettiin Dormicum[®] -injektionestettä laskimoon, jotta saatiin biologinen hyötyosuus laskettua.

8.7.1 Eläimet

Lupa koe-eläintutkimukselle oli haettu Etelä-Suomen lääninhallituksen yhteydessä olevalta eläinlääketieteelliseltä kunnalta. Koe-eläinlaitokset olivat terveitä Uuden Seelannin valkoisia (NZW) -albiinokaneja, jotka hankittiin valtakunnalliselta eläinlääketieteelliseltä keskukselta (VKEK, Kuopion yliopisto, Suomi). Sublinguaalikanikanta oli valmiina Kuopion yliopistossa, jossa sitä on käytetty useissa eri tutkimuskokonaisuuksissa (Mannila ym. 2005, 2006). Kaikki tutkittavat kanit (n=4) olivat uroksia painoltaan 3,2-4,2 kg. Kanit pidettiin koe-eläinlääketieteellisellä yksittäishäkeissä ja niiden annettiin syödä ja juoda vapaasti. Kokeiden aikana kanit pidettiin lämpiminä lamppujen ja pyyhkeiden avulla ja nesteytettiin 0,9 % natriumkloridiliuoksella (Baxter Oy, Vantaa, Suomi). Sublinguaaliannossa leuka asetettiin vaakasuoraan lääkkeen annon ja imeytymisen ajaksi (1 h), jottei tutkittava aine valu suusta pois.

8.7.2 Koejärjestelyt

Kanit nukutettiin antamalla niille kania kohti 0,05 mg fentanyyliä ja 1,5 mg fluanisonia fentanyyli-fluanisonivalmisteena (Hypnorm[®]), 15 mg/kg ketamiinia (Ketalar[®]) ja 0,25 mg/kg medetomidiniä (Domitor[®]). Tarvittaessa annettiin näytteenottoa helpottamaan lisänukutuksena kania kohti 0,015 mg fentanyyliä ja 0,5 mg fluanisonia, 15 mg ketamiinia ja 0,3 mg medetomidiniä 20 minuuttia ennen 3 tunnin näytettä.

Kaikilla neljällä formulaatiolla tehtiin neljä rinnakkaista koetta. Kokeiden välissä pidettiin vähintään 3 viikkoa taukoa, jotta midatsolaami ehti poistua kanien elimistössä ja kanien verimäärä palautua normaaliksi. Tutkittavia aineita annettiin kaneille sellainen määrä, jossa oli midatsolaamia 1 mg. Nestemäistä midatsolaami-syklodekstriinikompleksia annettiin 100 µl sublinguaalisesti, kiinteää midatsolaami-syklodekstriinikompleksia 85 mg sublinguaalisesti ja Dormicum® -injektionestettä 200 µl sekä sublinguaalisesti että laskimoon. Kiinteää midatsolaami-syklodekstriinikompleksia annettaessa kanien suuta kostutettiin vedellä 30 minuuttia lääkkeen annon jälkeen.

Verinäytteet otettiin kanin korvien valtimoista tai laskimoista ajanhetkillä 0, 2, 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180 ja 240 minuuttia. Veri kerättiin vakuumputkiin (Venoject®, Terumo Corporation, Belgia), joissa oli 0,06 ml EDTA:ta estämässä veren hyytymistä. Putket pidettiin jäähähteessä ja sentrifugoitiin 30 minuutin kuluessa näytteen ottamisesta. Sentrifugointi (Varifuge K 4500, Heraeus CHRIST GmbH, Saksa) tapahtui huoneenlämmössä 10 minuutin ajan (3 700 g). Näytteistä otettiin plasma talteen, joka laitettiin heti pakastimeen (-20°C) koepäivän ajaksi. Näytteet säilytettiin syväjäähässä (-80 °C) analysointiin saakka. Analysointi tehtiin GC-MS-laitteistolla kohdan 3.3.4 mukaisesti.

8.7.3 Tulosten laskeminen kanin plasmanäytteistä

Kanin plasmanäytteistä määritettiin huippupitoisuudet (C_{max}) ja aika, joka sen saavuttamiseen kului (t_{max}) suoraan pitoisuuskuvaajista. Pitoisuus-aika akselille piirretyn kuvaajan alle jäävän pinta-alan (AUC, area under curve) arvot määritettiin jokaiselle kanille Pharsight WinNonlin Professional (versio 5.0.1) -ohjelmalla (Pharsight Corporation, USA). Ohjelmassa valittiin tilavapaa malli ja ensimmäisen kertaluokan kinetiikka.

Biologinen hyötyosuus (F) määritettiin jokaiselle sublinguaalisesti annetulle midatsolaamiformulaatiolle kaavalla 2:

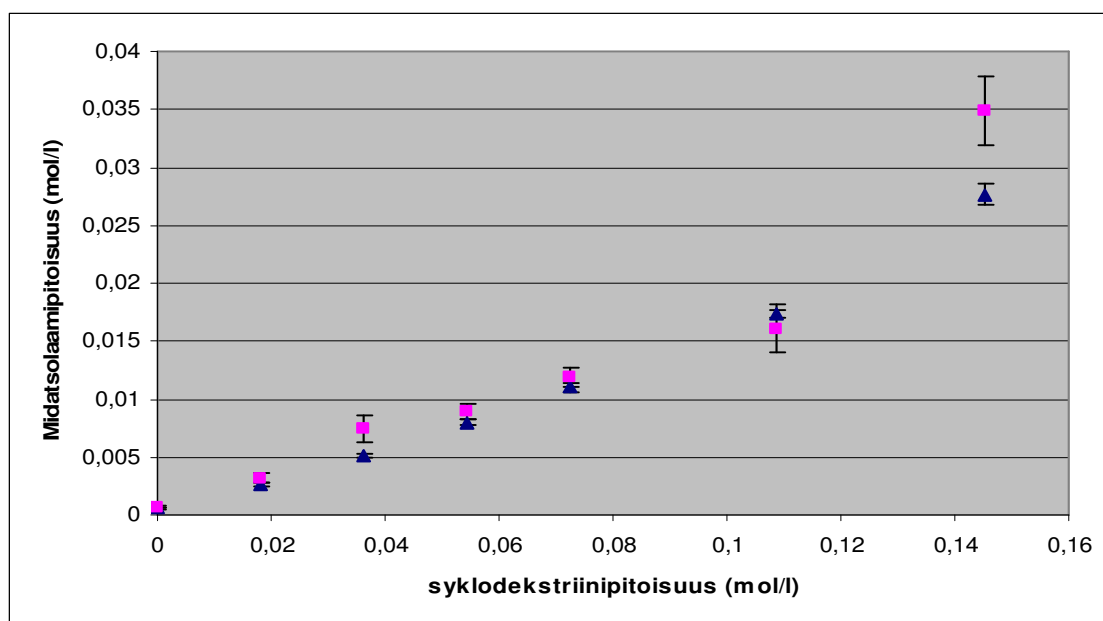
$$F = \frac{AUC_{SL}}{AUC_{IV}} \times 100\% \quad (\text{Kaava 2})$$

Kaavassa 2 AUC_{SL} on AUC -arvo sublinguaaliselle formulaatiolle ja AUC_{IV} on AUC -arvo laskimoon annetulle Dormicum[®]-injektionesteelle (1 mg).

9 TULOKSET JA NIIDEN TARKASTELU

9.1 Faasiliukoisuuskokeet

Kuvassa 7 on esitetty midatsolaamin ja HP- β -CD:n sekä midatsolaamin ja HP- β -CD+sakkaroosin faasiliukoisuuskuvaajat. Faasiliukoisuuskuvaaja on laadittu käyttäen tuloksien keskiarvoja (ka) ja keskihajontoja (SD). Molemmat liuokset muodostivat tutkitulla pitoisuusalueella A-tyypin kuvaajat, jotka ovat ominaisia hyvin veteen liukeneville komplekseille (Higuchi ja Connors 1965). Sekä midatsolaamin ja HP- β -CD:n että midatsolaamin ja HP- β -CD-sakkaroosiliuoksen faasiliukoisuuskuvaajat kaartuvat ylöspäin (A_P -tyyppinen), mikä viittaa useampiarvoisten kompleksien muodostumiseen korkeammissa syklodekstriinipitoisuuksissa.



Kuva 7. Midatsolaamin ja HP- β -CD:n (\blacktriangle) sekä midatsolaamin ja HP- β -CD+sakkaroosin (\blacksquare) faasiliukoisuuskuvaajat (ka \pm SD, n=3).

Taulukkoon 4 on koottu midatsolaamin ja tutkittujen liuosten muodostamien kompleksien näennäiset stabiiliusvakiot $K_{1:1}$ ja $K_{1:2}$ sekä suhdeluku, joka kuvaa midatsolaamin liukoisuutta 20 % HP- β -CD- ja HP- β -CD-sakkaroosiliuoksissa verrattuna midatsolaamin ominaisliukoisuuteen. Kompleksien stabiiliusvakioista saadaan tietoa lääkeaineen ja syklodekstriinien taipumuksesta muodostaa komplekseja. Midatsolaamin liukoisuutta käytettyyn liuottimeen saatiin parannettua 20 % HP- β -CD-

liuoksessa lähes 40-kertaa paremmaksi ja HP-β-CD-sakkaroosiliuoksessa lähes 50-kertaiseksi.

Taulukko 4. Midatsolaamin kompleksoituminen HP-β-CD:n kanssa ja sakkaroosin vaikutus kompleksoitumiseen

	$K_{1:1}$	$K_{1:2}$	$S_{20\%CD}/S_0$
HP-β-CD	143,1	5,54	39,37
HP-β-CD+sakkaroosi	183,93	5,13	49,58

$K_{1:1}$ = 1:1 -kompleksin stabiiliusvakio

$K_{1:2}$ = 1:2 -kompleksin stabiiliusvakio

$S_{20\%CD}/S_0$ = midatsolaamin liukoisuus 20 % syklodekstriiniliuokseen verrattuna ominaisliukoisuuteen käytetyssä liuotimessa

Faasiliukoisuuskokeiden perusteella voidaan osoittaa, että midatsolaamin liukoisuus paranee, kun se kompleksoidaan HP-β-CD:n kanssa. Lisäksi tutkimukset osoittavat, että sakkaroosi parantaa kompleksoitumista edelleen. Tästä johtuen imeytymiskokeissa käytettiin liuosta ja kiinteää kompleksia, joka oli valmistettu midatsolaamista, HP-β-CD:sta ja sakkaroosista.

9.2 Säilyvyyskokeet

Säilyvyyskokeiden tulokset on esitetty keskihajontoineen taulukossa 5. Liuoksissa ei tutkimuksen aikana makroskooppisesti määritettynä näkynyt muutoksia värissä eikä sakan muodostumisessa. Myöskään pH ei muuttunut merkittävästi tutkimuksen aikana. Midatsolaamin prosenttiosuus kiinteässä kompleksissa on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 5. Midatsolaamin pitoisuudet (mg/ml) HP-β-CD-liuoksessa ja Dormicum[®]-injektionesteessä alussa sekä 1, 2 ja 4 viikon jääkaappisäilytyksen (4°C) jälkeen ($k_a \pm SD$).

	HP-β-CD -liuos (mg/ml)	injektioneste (mg/ml)
alku	9,266 ± 0,202	4,936 ± 0,024
1.viikko	9,113 ± 0,547	4,926 ± 0,025
2.viikko	9,266 ± 0,202	4,936 ± 0,024
4.viikko	9,271 ± 0,626	4,901 ± 0,069

Taulukko 6. Midatsolaamin pitoisuus (%) kiinteässä HP- β -CD-sakkaroosikompleksissa säilyvyyskokeiden alussa sekä 1, 2, 4 ja 8 viikon jääkaappisäilytyksen (4°C) jälkeen (ka \pm SD).

	midatsolaamipitoisuus (%)
alku	1,049 \pm 0,048
1. viikko	1,022 \pm 0,054
2. viikko	0,961 \pm 0,037
4. viikko	0,895 \pm 0,081
8. viikko	0,979 \pm 0,023

9.3 *In vivo* -imeytymiskokeet

Imeytymiskokeet suoritettiin neljällä kanilla. Jokaista formulaatiota annettiin jokaiselle kanille kerran, joten rinnakkaismäärytyksiä kaikille formulaatioille saatiin neljä. Tutkimuksessa annettiin kaneille sellainen määrä formulaatiota, jossa oli midatsolaamia 1 mg. Kanien plasmanäytteistä analysointiin midatsolaamipitoisuuksien lisäksi α -OH-midatsolaamipitoisuudet.

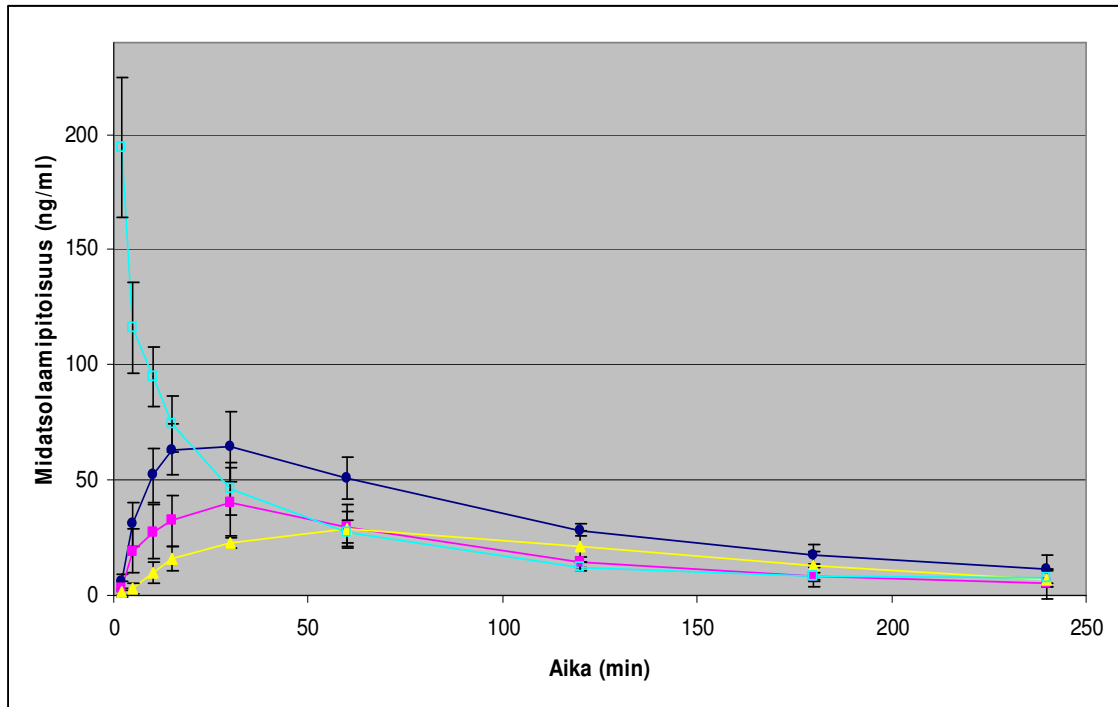
Liitteen 1 taulukoissa on koottuna kanikohtaiset midatsolaami- ja α -OH-midatsolaamipitoisuudet tutkittuina ajanhetkinä eri formulaatioiden annon jälkeen. Midatsolaamin pitoisuuskuvaajat jokaisesta tutkitusta formulaatiosta on esitetty kuvassa 8. Kuvaajasta nähdään eri formulaatioilla saavutetut plasman C_{\max} ja T_{\max} -arvot. Annettaessa Dormicum[®] -injektionestettä kielen alle midatsolaamin keskimääräiseksi huippupitoisuudeksi saatiin 66 ± 12 ng/ml (ka \pm SD) vastaavien lukujen ollessa liuosmuotoiselle ja kiinteälle midatsolaami-syklodekstriinikomplekseille 40 ± 15 ng/ml ja $30 \pm 6,0$ ng/ml. T_{\max} -arvoksi sublinguaalisesti annetulle Dormicum[®] -injektionesteelle saatiin 23 min (15-30 min), liuosmuotoiselle midatsolaami-syklodekstriinikompleksille 45 min (30-60 min) ja kiinteälle midatsolaami-syklodekstriinikompleksille 60 min (30-60 min). Midatsolaamin C_{\max} ja T_{\max} -arvot on koottu taulukkoon 8.

Kuvassa 9 midatsolaamipitoisuudet jokaiselle formulaatiolle on ilmoitettu logaritmisella asteikolla. Kuvaajista on selkeästi nähtävissä eliminaatiovaiheen alkaminen. Sublinguaalisesti annetuilla valmisteilla eliminaatiovaihe alkaa T_{\max} -arvon kohdalta,

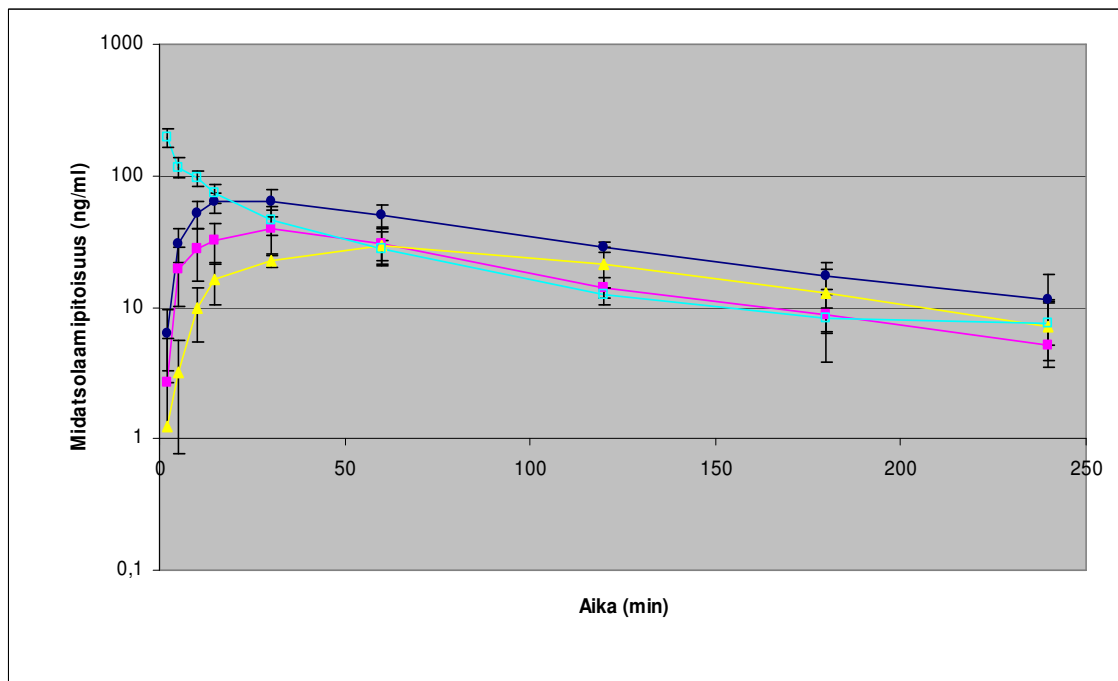
jolloin midatsolaamin huippupitoisuus on saavutettu. Laskimoon annetun formulaation eliminaatiovaihe alkaa 1-kertaluvun kinetiikan mukaan, kun jakaantumisvaihe on ohi. WinNonlin Pharsight -ohjelmalla saatiin määritettyä eliminaatiovaiheesta midatsolaamin puoliintumisajat ($T_{1/2}$), jotka olivat laskimoon annetulle Dormicum[®]-injektionesteelle 96 min (± 36 min), sublinguaalisesti annetulle Dormicum[®]-injektionesteelle 82 min ($\pm 8,4$ min), liuosmuotoiselle midatsolaami-syklodekstriinikompleksille 102 min (± 75 min) ja kiinteälle midatsolaami-syklodekstriinikompleksille 84 min (± 26 min).

Sublinguaalisesti annettujen formulaatioiden Dormicum[®]-injektionesteen, liuosmuotoisen midatsolaami-syklodekstriinikompleksin ja kiinteän midatsolaami-syklodekstriinikompleksin α -OH-midatsolaamin pitoisuuskuvaajat on esitetty kuvassa 10. α -OH-midatsolaamin C_{\max} -arvot on koottu taulukkoon 9. Taulukkoon 7 on koottu midatsolaamin keskimääräiset plasmapitoisuudet eri ajanhetkinä.

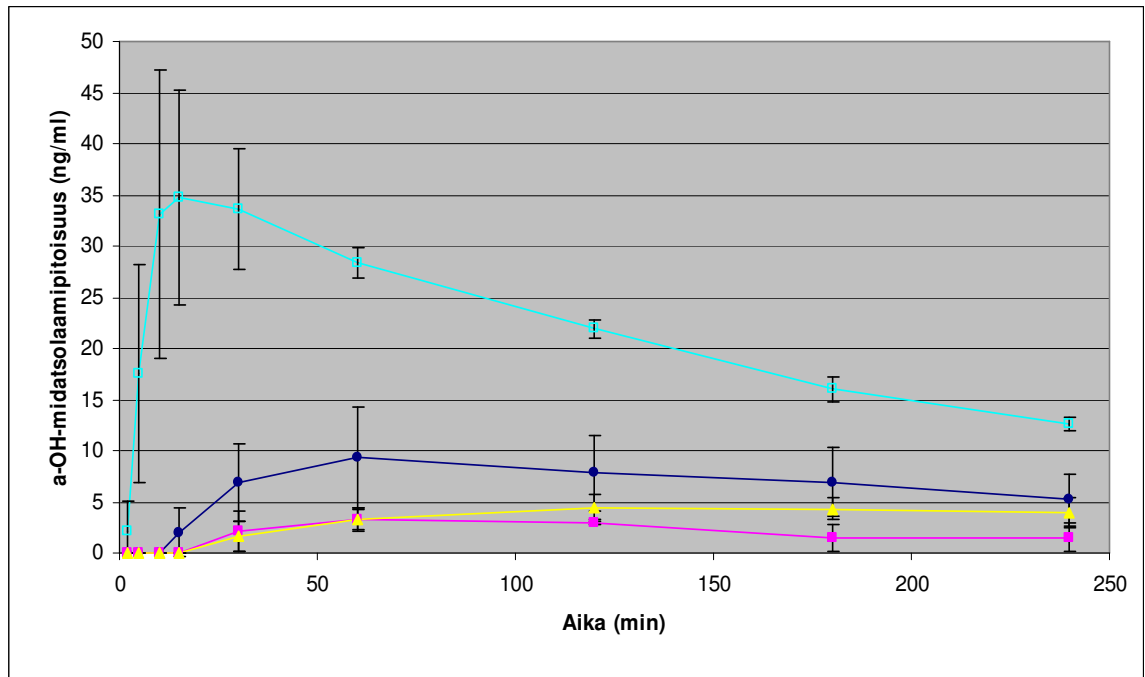
AUC -arvot määritettiin Pharsight WinNonlin Professional (versio 5.0.1) -ohjelmalla jokaiselle kanille ajanhetkestä 0 min ajanhetkeen 240 min ($AUC_{0-240\text{min}}$). Taulukossa 8 on esitetty midatsolaamin pitoisuuskuvaajista saadut $AUC_{0-240\text{min}}$ -arvot ja taulukossa 9 α -OH-midatsolaamin pitoisuuskuvaajista saadut vastaavat arvot. Sublinguaalisesti annettujen formulaatioiden (Dormicum[®]-injektionesteen, liuosmuotoisen midatsolaami-syklodekstriinikompleksin ja kiinteän midatsolaami-syklodekstriinikompleksin) biologiset hyötyosuudet on esitetty taulukossa 8. Hyötyosuudet laskettiin vertaamalla sublinguaaliannon $AUC_{0\text{min}-\infty}$ -arvoja laskimoannon $AUC_{0\text{min}-\infty}$ -arvojen keskiarvoon. Hyötyosuudet molemmissa midatsolaami-syklodekstriinikomplekseissa ovat lähes samat 79 % (± 30 %) ja 73 % (± 23 %), vaikka liuosmuotoisella kompleksilla saatiin suuremmat plasman huippupitoisuudet. Sublinguaalisen Dormicum[®] -injektionesteen hyötyosuudeksi saatiin 130 % (± 34 %). Lisäksi määritettiin sublinguaaliannostelun suhteelliset hyötyosuudet vertaamalla syklodekstriini-kompleksien $AUC_{0\text{min}-\infty}$ -arvoja Dormicum[®]-injektionesteen $AUC_{0\text{min}-\infty}$ -arvon keskiarvoon. Suhteelliseksi hyötyosuudeksi saatiin liuosmuotoiselle midatsolaami-syklodekstriinikompleksille 62 % (± 23 %) ja kiinteälle midatsolaami-syklodekstriinikompleksille 57 % (± 18 %).



Kuva 8. Midatsolaamipitoisuudet kaniin plasmassa Dormicum[®] -injektionestein laskimoon annon (□), Dormicum[®] -injektionestein sublinguaaliannon (●), liuosmuotoisen midatsolaami-syklodekstriinikompleksin sublinguaaliannon (■) ja kiinteän midatsolaami-syklodekstriinikompleksin sublinguaaliannon (▲) jälkeen (ka ± SD, n=4, annos 1 mg).



Kuva 9. Midatsolaamipitoisuudet logaritmisella asteikolla kaniin plasmassa Dormicum[®] -injektionestein laskimoon annon (□), Dormicum[®] -injektionestein sublinguaaliannon (●), liuosmuotoisen midatsolaami-syklodekstriinikompleksin sublinguaaliannon (■) ja kiinteän midatsolaami-syklodekstriinikompleksin sublinguaaliannon (▲) jälkeen (ka ± SD, n=4, annos 1 mg).



Kuva 10. α -OH-midatsolaamipitoisuudet kanien plasmassa Dormicum[®] -injektionesteen laskimoon annon (□), Dormicum[®] -injektionesteen sublinguaaliannon (●), liuosmuotoisen midatsolaami-syklodekstriini-kompleksin sublinguaaliannon (■) ja kiinteän midatsolaami-syklodekstriinikompleksin sublinguaaliannon (▲) jälkeen (ka \pm SD, n=3-4, annos 1 mg).

Taulukko 7. Midatsolaamin plasmapitoisuudet (ng/ml) tutkituilla ajanhetkillä (ka \pm SD, n=4, annos 1 mg)

Näytteenottoaika	I	II	III	IV
2	190 \pm 31	6,4 \pm 1,9	2,7 \pm 3,1	1,2 \pm 1,4
5	120 \pm 20	61 \pm 8,7	19 \pm 9,2	3,2 \pm 2,5
10	95 \pm 13	52 \pm 11	28 \pm 12	9,8 \pm 4,3
15	74 \pm 12	63 \pm 8,4	33 \pm 11	16 \pm 5,5
30	46 \pm 11	64 \pm 13	40 \pm 15	23 \pm 2,7
60	28 \pm 4,9	51 \pm 15	30 \pm 9,3	29 \pm 7,7
120	12 \pm 1,8	28 \pm 7,9	14 \pm 2,4	21 \pm 7,0
180	8,2 \pm 1,8	17 \pm 3,9	8,7 \pm 4,9	6,4 \pm 6,4
240	7,5 \pm 3,6	11 \pm 5,0	5,1 \pm 6,3	3,7 \pm 3,7

I = Dormicum[®] -injektioneste laskimoon

II = Dormicum[®] -injektioneste sublinguaalisesti

III = Liuosmuotoinen midatsolaami-syklodekstriini sublinguaalisesti

IV = Kiinteä midatsolaami-syklodekstriini sublinguaalisesti

Taulukko 8. Midatsolaamin AUC_{0-240min}, C_{max}, T_{max} ja F -arvot Dormicum® -injektionesteen laskimoon annon, Dormicum® -injektionesteen sublinguaaliannon, liuosmuotoisen midatsolaami-syklodekstriinikompleksin sublinguaaliannon ja kiinteän midatsolaami-syklodekstriinikompleksin sublinguaaliannon jälkeen (n=4, annos 1 mg).

	AUC _{0-240min} (ng/ml*min)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (min)	F (%)
Dormicum® laskimoon	6180 ± 972	190 ± 31	2	---
Dormicum® sublinguaalisesti	7840 ± 1770	66 ± 12	23 (15-30)	130 ± 34
Liuosmuotoinen kompleksi	4290 ± 1100	40 ± 15	30 (30-60)	79 ± 30
Kiinteä kompleksi	4310 ± 1140	30 ± 6,0	60 (30-60)	73 ± 23

AUC_{0-240min} = pitoisuus-aika kuvaajan alle jäävä pinta-ala ajanhetkestä 0 min ajanhetkeen 240 min (ka ± SD)

C_{max} = plasman huippupitoisuus (ka ± SD)

T_{max} = aika, joka kulunut huippupitoisuuden saavuttamiseen (mediaani, vaihteluväli)

F = biologinen hyötyosuus AUC_{IV} / AUC_{SL} * 100% (ka ± SD)

Taulukko 9. α-OH-midatsolaamin AUC_{0-240min}, C_{max} ja T_{max} -arvot Dormicum® -injektionesteen laskimoon annon, Dormicum® -injektionesteen sublinguaaliannon, liuosmuotoisen midatsolaami-syklodekstriinikompleksin sublinguaaliannon ja kiinteän midatsolaami-syklodekstriinikompleksin sublinguaaliannon jälkeen (n=4, annos 1 mg).

	AUC _{0-240min} (ng/ml*min)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (min)
Dormicum® laskimoon *	5270 ± 509	37 ± 11	30 (10-30)
Dormicum® sublinguaalisesti	1640 ± 802	9,4 ± 4,9	60
Liuosmuotoinen kompleksi *	511 ± 61	3,6 ± 0,7	60 (60-120)
Kiinteä kompleksi *	828 ± 219	4,6 ± 1,2	120 (60-120)

AUC_{0-240min} = pitoisuus-aika kuvaajan alle jäävä pinta-ala ajanhetkestä 0 min ajanhetkeen 240 min (ka ± SD)

C_{max} = plasman huippupitoisuus (ka ± SD).

T_{max} = aika, joka kulunut huippupitoisuuden saavuttamiseen (mediaani, vaihteluväli)

* vain kolmelta kanilta saatiin kvantitoitavat α-OH-midatsolaamipitoisuudet

10 YHTEENVETO JA POHDINTA

Midatsolaami on Suomessa yleisin käytetty lasten esilääke. Koska Suomessa ei ole markkinoilla bukkaaliantoon ja esilääkkeeksi tarkoitettua formulaatiota, käytäntö on, että midatsolaamin injektioestettä annostellaan suoraan lapsen suuhun. Näin annetun injektioesteen ongelmana on paha maku ja liuosta pitää annostella suuhun melko iso määrä. Tavoitteena tutkimuksessa oli selvittää midatsolaami-syklodekstriini-kompleksien käyttökelpoisuutta intraoraalilääkinnässä. Midatsolaamin imeytymistä komplekseista tutkittiin kanien avulla. Kompleksoimalla midatsolaami syklodekstriinin kanssa saatiin valmisteelle parempi maku ja suuhun annosteltavaa liuosmäärää voitiin pienentää.

Faasiliukoisuuskokeissa huomattiin sakkaroosin parantavan midatsolaamin liukoisuutta 20 % HP- β -syklodekstriiniliuoksessa. Lisäksi sakkaroosin oletetaan parantavan valmisteen makua yhdessä syklodekstriinin kanssa. Midatsolaamin liukoisuuden paranemisen vuoksi midatsolaami-syklodekstriini-kompleksia voidaan annostella suuhun pienempi määrä kuin injektioestettä.

Tutkittaessa eri formulaatioita biologiseksi hyötyosuudeksi sublinguaalisesti annetulle Dormicum[®]-injektioestelle saatiin keskimäärin 130 %. Yli 100 %:n hyötyosuus saattaa johtua siitä, että koko määrä laskimoon annetusta injektioestestä ei ole päätenyt verenkiertoon tai WinNonlin -ohjelma ei ole ekstrapoloinut tuloksia oikein. Kuitenkaan sublinguaalisesti annetun Dormicum[®]-injektioesteen hyvä biologinen hyötyosuus ei tullut yllätyksenä, sillä valmisteen tiedetään imeytyvän hyvin sublinguaalisesti annettuna. Midatsolaami-syklodekstriinikompleksien hyötyosuudet olivat matalammat kuin Dormicum[®]-injektioesteen. Liuosmuotoisen midatsolaami-syklodekstriini-kompleksin hyötyosuus oli keskimäärin 79 % ja kiinteän 73 %. Todennäköisesti huonommat hyötyosuudet kertovat midatsolaami-syklodekstriinikompleksin olevan niin vahva, ettei vapaata lääkeainetta ole tarpeeksi. Toisena vaikuttavana asiana voi olla kanin pieni suu ja vähäinen syljen määrä, jolloin lääkeaine ei pääse liukenemaan kompleksista riittävän hyvin. Ihmisellä tilanne voisi olla parempi isommasta syljen määrästä johtuen. Vaikka kani on hyvä malli tehdessä

kokeita sublinguaalisesti annettavilla valmisteilla, ei tuloksia voida verrata suoraan ihmiseen.

Yleisesti ottaen kaneilla tehdyt imeytymiskokeet onnistuivat hyvin. Hajonnat eri kanienvälillä olivat pieniä huomioiden sen, että kyseessä on biologinen analyysi, jossa yksilöiden väliset hajonnat ovat yleensä suuria. Tuloksiin on saattanut vaikuttaa myös se, että kokeiden aikana jouduttiin ottamaan uusia kaneja käyttöön selittämättömien kanikuolemien takia. Kokeiden aikana kuoli yhteensä kolme kania heti nukutuksen jälkeen. Kuolemantapausten oletetaan johtuneen käytetyn kanikannan herkkyydestä medetomidini-ketamiini-nukutukselle.

Vaikka imeytymiskokeiden tulokset eivät midatsolaami-syklodekstriinikompleksien osalta olleet parhaita mahdollisia, voimme olla tyytyväisiä saatuihin tuloksiin. Tutkimusta jatkamalla ja midatsolaami-syklodekstriini-kompleksia kehittämällä on mahdollista onnistua lasten esilääkitykseen sopivan formulaation tekemisessä syklodekstriinejä hyödyntäen.

KIRJALLISUUS

Ahmad S, Ellis JC, Kamwendo H, Molyneux E. Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open randomised trial. *Lancet* 367: 1591-1597, 2006

Anderson B, Exarchos H, Lee K, Brown T: Oral premedication in children: A comparison of chloral hydrate, diazepam, alprazolam, midazolam and placebo for day surgery. *Anaesth Intensive Care* 18: 185-193, 1990

Annala P: Farmakologinen esilääkitys lapsilla. *Finnanest* 36: 177-178, 2003

Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E: Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 37: 628-688, 1995

Arai Y, Fukunaga K, Hirota S: Comparison of a combination of midazolam and diazepam and midazolam alone as oral premedication on preanesthetic and emergence condition in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 698-701, 2005

Ashton H: Guidelines for rational use of benzodiazepines: when and what to use. *Drugs* 48: 25-40, 1994

Bailey L, Ward M, Musa M: Clinical pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharmacol* 34: 804-811, 1994

Ballenger JC: Benzodiazepines. Kirjassa: Textbook of psychopharmacology ss.271-286. Toim. Schatzberg A, Nemeroff C, American psychiatric Press, Washington DC 1998

Bardy A, Seppälä T, Salokorpi T, Granström M-L, Santavuori P: Monitoring of concentrations of clobazam and norclobazam in serum and saliva of children with epilepsy. *Brain Dev* 13: 174-179, 1991

Barnard E, Skolnick P, Olsen R ym: Barnard International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev* 50: 291-313, 1998

Bekers O, Uijtendaal EV, Beijnen JH, Bult A, Underberg WJM: Cyclodextrins in the pharmaceutical field. *Drug Dev Ind Pharm* 17: 1503-1549, 1991

Brogden R, Goa K: Flumazenil: a reappraisal of its pharmacologic properties and therapeutic efficacy as a benzodiazepine antagonist. *Drugs* 42: 1061-1089, 1991

Budetti P: Ensuring safe and effective medications for children. *JAMA* 290: 950-951, 2003

Burt D: Reducing GABA-receptors. *Life Sci* 73: 1741-1758, 2003

Ceci A, Felisi M, Catapano P ym: Medicines for children licenced by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 495-500, 2002

Charney D, Mihic J, Harris R: Hypnotics and sedatives. Kirjassa: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics ss.401-427. Toim. Brunton L, Lazo J, Parker K, McGraw-Hill, California 2006

Clarke's Analysis of Drug and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. 3.painos. Toim. Moffat A, Osselton D, Widdop B, Pharmaceutical Press, Lontoo 2004

Cornejo G, Araneda LB, Gallardo F: Use of lorazepam as premedication for apprehensive children. *J pedod* 9: 136-141, 1985

Coté CJ, Cohen IT, Suresh S ym: A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anesth Analg* 94: 37-43, 2002

Dali M, Moench P, Mathias N, Stetsko P, Hera C, Smith R: A rabbit model for sublingual drug delivery: comparison with human pharmacokinetic studies of propranolol, verapamil and captopril. *J Pharm Sci* 95: 37-44, 2006

Dieckmann R: Rectal Diazepam for Prehospital Pediatric Status Epilepticus. *Ann Emerg Med* 23: 216-224, 1994

Dresser G, Spence J, Bailey D: Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin pharmacokinet* 38: 41-57, 2000

Duggan M, Dowd N, O'Mara D, Harmon D, Tormey W, Cunningham A: Benzodiazepine premedication may attenuate the stress response in daycare anesthesia: a pilot study. *Can J Anaesth* 49: 932-935, 2002

Dumermuth G, Kovacs E. The effect of clonazepam (Ro 5-4023) in the syndrome of infantile spasms with hypsarrhythmia and in petit mal variant or Lennox syndrome. Preliminary report. *Acta Neurol Scandi* 53: 26-28, 1973

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EY) N:o 1901/2006

Evers A, Crowder C, Balser J: General anesthetics. Kirjassa: Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, ss. 341-368. Toim. Brunton L, Lazo J ja Parker K, McGraw-Hill Companies, USA 2006

Farrell K: Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy. *Epilepsia* 27: 45-51, 1986

Feld L, Negus J, White P: Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 73: 831-834, 1990

Feld L, Urquhart M, White P, Feaster W: Premedication in children: Oral versus intramuscular midazolam. *Anesthesiology* 69: 745-750, 1988

Finley GA, Stewart SH, Buffett-Jerrott S, Wright KD, Millington D: High levels of impulsivity may contraindicate midazolam premedication in children. *Can J Anaesth* 53: 73-78, 2006

Fisgin T, Gurer Y, Tezic T: Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child neurol* 17: 123-126, 2002

Frömmling KH, Szejtli J: *Cyclodextrins in Pharmacy*: Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Alankomaat, 1994

Funk W, Jakob W, Riedl T, Taeger K: Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. *Br J Anaesth* 84: 335-340, 2000

Fösel T, Hack C, Knoll R, Kraus G, Larsen R: Nasal midazolam in children, plasma concentrations and the effect on respiration. *Paediatr Anaesth* 5: 347-353, 1995

Geldner G, Hubmann M, Knoll R, Jacobi K: Comparison between three transmucosal routes of administration of midazolam in children. *Paediatr Anaesth* 7: 103-109, 1997

Gerecke M: Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 16: 11-16, 1983

Higuchi T, Connors K: Phase-solubility techniques. *Adv Anal Chem Instr* ss. 117-212. Toim. Reilley CN, Interscience publishers/John Wiley & Sons, New York 1965

Himberg J, Marvola M: Lääkkeiden antotavat. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito ss.27-34. Toim. Neuvonen P, Himberg J, Huupponen R, Kivistö K, Ylitalo P, Kandidaattikustannus Oy, Jyväskylä 2002

Ho N, Barsuhn C, Burton P, Merkle H: Routes of delivery: Case studies, Mechanistic insights to buccal delivery of proteinaceous substances. *Adv Drug Deliv Rev* 8: 197-235, 1992

Hoppu K: Parempia lääkkeitä lapsille. *Duodecim* 123: 1905-1907, 2007

Hoppu K, Jaakkola R: Lapset, terapeutiset orvot – vanha, mutta edelleen ajankohtainen pulma. *TABU* 4: 6-10, 1996

Hoppu K, Santavuori P: Diazepam rectal solution for home treatment of acute seizures in children. *Acta Paediatr Scand* 70: 369-372, 1981

Hosain SA, Green NS, Solomon GE, Chutorian A: Nitrazepam for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 28: 16-19, 2003

Impicciatore P, Choonara I: Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding pediatric use. *Br J Clin Pharmacol* 48: 15-18, 1999

Kanto J: The use of oral benzodiazepines as premedications: the usefulness of temazepam. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 332: 159-166, 1986

Karl H, Milgrom P, Domoto P ym: Pharmacokinetics of Oral Triazolam in children. *J Clin Psychopharmacol* 17: 169-172, 1997

Karl H, Rosenberger J, Larach M, Ruffle J: Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients. Comparison of the nasal and sublingual routes. *Anesthesiology* 78: 885-891, 1993

Keränen T, Bardy A: Epilepsia. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito ss.487-504. Toim. Neuvonen P, Himberg J, Huupponen R, Kivistö K, Ylitalo P, Kandidaattikustannus Oy, Jyväskylä 2002

Khalil S, Philbrook L, Rabb M ym: Sublingual midazolam premedication in children: a dose response study. *Paediatr Anaesth* 8: 461-465, 1998

Knudsen F: Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. *Arch Dis Child* 54: 855-857, 1979

Kogan A, Katz J, Efrat R, Eidelman L: Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatr Anest* 12: 685-689, 2002

Kokki H ja Reinikainen M: Lasten esilääkitys midatsolaami-ketamiiniseoksella. *Finnanest* 32: 133-135, 1999

Korpela R: Kuinka hoidat kouristavaa lasta? *Suomen Lääkärilehti* 1-2: 21-24, 1998

Koulu M, Tuomisto J: Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio. Kirjassa: *Farmakologia ja toksikologia* ss. 149-190. Toim. Koulu ja Tuomisto, *Medicina*, Kuopio 2006

Kriel R, Cloyd J, Pellock J: Rectal Diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures. The North American Diastat Study Group. *Pediatr Neurol* 20: 282-288, 1999

Kurosaki Y, Kimura T: Regional variation in oral mucosal drug permeability. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 17: 467-508, 2000

Käypä hoito: Lasten epilepsiat ja kuume-kouristukset. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lastenneurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä, 2007

Käypä hoito: Pitkittyneen epilepsia-kohtauksen hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenneurologinen Yhdistys ry:n ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä, 2005

Lacey D, Singer W, Horwitz S, Gilmore H: Lorazepam therapy of status epilepticus in children and adolescents. *J Pediatr* 108: 771-774, 1986

Lader M: Clinical pharmacology of benzodiazepines. *Ann Rev Med* 38: 19-28, 1987

Loftsson T, Brewster ME: Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *J Pharm Sci* 85: 1017-1025, 1996

Loftsson T, Jarho P, Masson M, Järvinen T: Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2: 335-351, 2005

Macdonald RL, Olsen RW: GABA_A receptor channels. *Ann Rev Neurosc* 17: 569-602, 1994

Magboul K, O'Sullivan E, Curzon R: A clinical trial comparing two doses of oral temazepam for sedation of paediatric dental patients. *Int J Paediatr Dent* 5: 97-102, 1995

Mahmoudian T, Zadeh M: Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 5: 253-255, 2004

Manner T: Lapsipotilaan anestesia s. 368-414 (luku: Lapsikirurgisen potilaan anestesiologinen hoito s. 368-371), kirjassa: Anestesiaopas, toim. Rosenberg P, Duodecim, Helsinki 2002

Mannila J, Järvinen T, Järvinen K, Tarvainen M, Jarho P: Effect of RM-beta-CD on sublingual bioavailability of Delta9-tetrahydrocannabinol in rabbits. *Eur J Pharm Sci* 26: 71-77, 2005

Mannila J, Järvinen T, Järvinen K, Tervonen J, Jarho P: Sublingual administration of Delta9-tetrahydrocannabinol/beta-cyclodextrin complex increases the bioavailability of Delta9-tetrahydrocannabinol in rabbits. *Life Sci* 78: 1911-1914, 2006

Marvola M, Urtti A, Mönkkönen J: Biofarmasia ja farmakokinetiikka. Gummerus Oy, Jyväskylä 2007

McCall J, Fischer C, Warden G ym: Lorazepam given the night before surgery reduces preoperative anxiety in children undergoing reconstructive burn surgery. *J Burn Care Rehabil* 20: 151-154, 1999

McIntyre J, Robertson S, Norris E ym: Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 205-210, 2005

McMillan C, Spahr-Schopfer I, Sikich N, Hartley E, Lerman J: Premedication of children with oral midazolam. *Can J Anaesth* 39: 545-550, 1992

McNarama J: Pharmacotherapy of the epilepsies. Kirjassa: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics ss.501-525. Toim. Brunton L, Lazo J, Parker K, McGraw-Hill, California 2006

Mittal P, Manohar R, Rawat A: Comparative study of intranasal midazolam and intravenous diazepam sedation for procedures and seizures. *Ind J Pediatr* 73:975-978, 2006

Muchohi S, Obiero K, Newton C, Ogutu B, Edwards G, Kokwaro G: Pharmacokinetics and clinical efficacy of lorazepam in children with severe malaria and convulsions. *Br J Clin Pharmacol* 65: 12-21, 2008

Möller H: Effetiveness and safety of benzodiazepines. *J Clin psychopharmacol* 19: 2-11, 1999

Nahata M: Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 104: 607-609, 1999

Ng Y, Collins S: Clobazam. *Neurotherapeutics* 4: 138-44, 2007

Norris E, Marzouk O, Nunn A, McIntyre J, Choonara I: Respiratory depression in children receiving diazepam for acute seizures: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 41: 340-343, 1999

Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Oka E, Ohtahara S. Treatment of intractable childhood epilepsy with high-dose valproate. *Epilepsia* 33: 158-164, 1992

Olkkola K, Ahonen J: Midazolam and other benzodiazepines. Kirjassa: Modern anesthetics. Toim. Schuttler J, Schwilden H, ss.335-360, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2008

O'Regan M, Brown J, Clarke M: Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures? *Dev Med Child Neurol* 38: 1037-1045, 1996

Pandit U, Collier P, Malviya S, Voepel-Lewis T, Wagner D, Siewert M: Oral transmucosal midazolam premedication for preschool children. *Can J Anaesth* 48: 191-195, 2001

Parnis S, Foate J, van der Walt J, Short T, Crowe C: Oral midazolam is an effective premedication for children having day-stay anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 20: 9-14, 1992

Pharmaca Fennica 2008. Haettu internetistä 13.3.2008.
<http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uku.fi:2048/>

Qureshi A, Wassmer E, Davies P, Berry K, Whitehouse WP. Comparative audit of intravenous lorazepam and diazepam in the emergency treatment of convulsive status epilepticus in children. *Seizure* 11: 141-4, 2002

Raadal M, Coldwell S, Kaakko T ym: A randomized clinical trial of triazolam in 3- to 5-year-olds. *J Dent Res* 78: 1197-1203, 1999

Rajewski RA ja Stella VJ: Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. In vivo drug delivery. *J Pharm Sci* 85: 1142-1169, 1996

Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 131: 922-925, 1997

Rathbone M, Drummond B, Tucker I: The oral cavity as a site for systemic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 13: 1-22, 1994

Reves J, Fragen R, Vinik R, Greenblatt D: Midazolam: Pharmacology and Uses. *Anesthesiol* 62: 310-324, 1985

Rintahaka P, Nakagawa D, Kyyrönen P, Shields W: Incidence in patients with Intractable Epilepsy during nitrazepam treatment. *Epilepsia* 40: 492-496, 1999

Riva J, Lejbusiewich G, Papa M ym: Oral premedication with midazolam in pediatric anaesthesia. Effects on sedation and gastric contents. *Paediatr Anaesth* 7: 191-196, 1997

Rosman N, Colton T, Labazzo J ym: A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Eng J Med* 329: 79-84, 1993

Saukkonen AL: Status epileptikuksen uudet hoitovaihtoehdot lapsilla. *Tehohoito* 13: 103-105, 1995

Schwagmeier R, Alincic S, Striebel H: Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. *Br J Clin Pharmacol* 46: 203-206, 1998

Scott R, Besag F, Neville B: Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 353: 623-626, 1999

Shah I, Deshmukh C: Intramuscular midazolam vs intravenous diazepam for acute seizures. *Ind J pediatr* 72: 667-670, 2005

Shannon M, Albers G, Burkhart K ym.: Safety and efficacy of flumazenil in the reversal of benzodiazepine-induced conscious sedation. *J Pediatr* 131: 582-586, 1997

Sieghart W, Fuchs K, Tretter V ym.: Structure and subunit composition of GABA_A receptors. *Neurochem Int* 34: 379-385, 1999

Simeon J, Ferguson H, Knott V ym: Clinical, cognitive, neurophysiological effect of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 29-33, 1992

Smith G, Hughes D, Kumar V: Temazepam in fast dispensing dosage form as a premedication for children. *Anaesthesia* 40: 368-371, 1985

Steinbrook R: Testing medications in children. *N Engl J Med* 347:1462-1470, 2002

Strickley R, Iwata Q, Dahl T: Pediatric drugs –A review of commercially available oral formulations. *J Pharm Sci* 97: 1731-1774, 2008

Sugai K: Seizures with clonazepam: Discontinuation and Suggestions for Safe Discontinuation Rates in Children. *Epilepsia* 34: 1089-1097, 1993

Syvälähti E ja Hietala J: Anksiolyyttiset lääkeaineet ja unilääkkeet. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia, ss. 389-401. Toim. Koulu ja Tuomisto, Medicina Oy, Kuopio 2007

Tolksdorf W, Eick C: Rektale, orale und nasale Prämedikation mit midazolam bei kindern im Alter von 1-6 Jahren. *Anaesthesist* 40: 661-667, 1991

Tweedy C, Milgrom P, Kharasch E, Kaakko T, Spieker M, Coldwell S: Pharmacokinetics and Clinical effects of sublingual triazolam in pediatric dental patients. *J Clin Psychopharmacol* 21: 268-272, 2001

Uekama K, Hirayama F, Irie T: Cyclodextrins drug carrier systems. *Chem Rev* 98: 2045-2076, 1998

Uekama K, Otagiri M: Cyclodextrins in drug carrier systems. *CRC Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 3: 1-40, 1987

Walberg E, Wills R, Eckhert J: Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiol* 74: 233-235, 1991

Wheless J, Clarke D, Arzimanoglou A, Carpenter D: Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 9: 353- 412, 2007

Wolfe TR, Macfarlane TC: Intranasal midazolam therapy for pediatric status epilepticus. *Am J Emerg Med* 24: 343-346, 2006

Vorma H, Kuoppasalmi K: Bentsodiatsepiiniriippuvuus ja sen hoito. *Suomen Lääkärilehti* 60: 1279-1282, 2005

Yamahara H, Lee V: Drug metabolism in the oral cavity. *Adv Drug Deliv Rev* 12:25-40, 1993