

**Merja Kokki**

dosentti, apulaisylilääkäri, kliininen tutkija
KYS, Anestesia- ja leikkaustoiminta, Itä-Suomen
yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta, Anestesiolo-
gia ja tehohoito
merja.kokki[a]kuh.fi

**Aki T Heikkinen**

FaT, tutkija,
Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiede-
kunta, Farmasian laitos

**Markku Pasanen**

professori
Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta,
Farmasian laitos

**Hannu Kokki**

professori, yl
KYS, Anestesia- ja leikkaustoiminta, Itä-Suomen
yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta, Aneste-
siologia ja tehohoito

Raskauden aikaisen lääketutkimuksen haasteita

Lääkkeiden farmakokinetiikasta ja turvallisuudesta raskaana olevilla on vähän tutkittua tietoa.

Raskaana olevat naiset ovat lasten ohella eräänlainen terapeuttien orpojen ryhmä. Tutkittu tieto olisi kuitenkin välttämätöntä, sillä raskauden aikaiset fysiologiset muutokset vaikuttavat merkittävästi lääkkeen imeytymiseen, jakautumiseen, metaboliaan ja eritykseen (1).

Lääkkeiden käyttö raskauden aikana

Tutkimustiedon puuttuessa valmisteyhteenvedoissa on usein maininta: ”Lääkkeen turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu, joten raskauden aikaisia riskejä tulee punnita hoidon jatkamisen hyötyjä vastaan. Lääkettä tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö on tarpeellista.” Tällaisesta tekstistä ei ole paljon hyötyä, ja klinikko joutuu turvautumaan raskaana olevia hoitaessaan valmisteyhteenvedosta poikkeavaan, ns. off label -käyttöön. Kuitenkin raskaana olevat naiset tarvitsevat lääkettä, ja hoidosta pidättäytymisen riskit voivat olla suurempia kuin huolellisesti suunnitellun ja valvotun lääkityksen riskit raskauden aikana. Äidit tarvitsevat lääkkeitä

kroonisiin sairauksiin, esim. masennukseen, epilepsiaan, astmaan tai infektioiden hoitoon. Lääkityksen avulla raskaus voi edetä normaalisti äidin akuutista tai kroonisesta sairaudesta huolimatta, ja esimerkiksi HIV-infektion siirtymisen äidistä sikiöön voidaan estää.

Raskaudenaikainen lääkkeiden käyttö on yleistä. Vuosina 1996–2010 Suomessa synnyttäneistä naisista lähes puolet oli käyttänyt ainakin yhtä reseptilääkettä raskauden aikana ja joka viides ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (2). Vuonna 2003 aloitettiin Lääkehoito ja raskaus- hanke, jossa yhdistellään Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimean), Kansaneläkelaitoksen (Kelan) ja Terveystieteiden ja hyvinvointilaitoksen (THL:n) rekisteritietoja. Hanke yhdistää tiedot raskauksista, synnyttäneistä, syntyneistä lapsista, epämuodostumista ja raskaudenkeskeytyksistä Kelan tietoihin synnyttäneiden reseptitiedoista ja heille myönnettyistä lääkkeiden erityiskorvausoikeuksista (2). Näiden tietojen pohjalta pyritään tunnistamaan mahdollisia lääkehaittoja raskaana olevilla. Vuosilta 1996–2010 kertyneessä hankkeen aineistossa on yli miljoona >>

Synnyttäneistä naisista lähes puolet sai Kelan korvausta lääkeostoista raskauden aikana tai kuukauden sisällä ennen raskautta.



KUVA RAIMO KUITUNEN

raskautta. Synnytykseen päättyi 84 % raskauksista. Synnyttäneistä naisista lähes puolet, 49 %, sai Kelan korvausta lääkeostoista raskauden aikana tai kuukauden sisällä ennen raskautta. Kelan lääkekorvauksia saaneiden äitien osuus jakautui tasan kaikille kolmelle raskauskolmannekselle: noin 22 % sai Kelan korvausta kullakin kolmanneksella. Yleisimmät lääkeryhmät kuukausi ennen raskautta ja raskauden aikana olivat systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet ja hengityselinten sairauksien lääkkeet. Systeemisesti vaikuttavia infektiolääkkeitä osti 27 % synnyttäneistä, ja niiden osuus kaikista lääkeostoista oli 28 %. Viidentoista vuoden aikana hermostoon vaikuttavien lääkkeiden käyttö yleistyi 2 %:sta 16 %:iin. Parasetamoli-kodeiini valmiste tuli korvattavaksi vuonna 2008 ja se nousi kuudenneksi yleisimmäksi raskauden aikana käytetyksi lääkkeeksi: 2010 parasetamoli-kodeiini -valmisteesta sai korvausta 5 % synnyttäneistä (3).

Onko lääketutkimus eettistä raskauden aikana?

Yleisesti pidetään epäeettisenä tutkia raskaana olevilla niitä lääkkeitä, joiden sikiövaikutuksia ei tiedetä. Toisaalta kliinisessä työssä joudumme käyttämään lääkkeitä, joiden farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu raskaana olevilla. Kun lääketutkimuksia tehdään raskaana olevilla, ne kohdistuvat yleensä äiteihin, jotka jo käyttävät tutkittavaa lääkettä esimerkiksi krooniseen sairauteensa.

Lääkkeiden käytöstä raskauden aikana tarvitaan tutkimusta, joka seuraa laajaa raskaana olevien joukkoa, raskauden kulkua ja vastasyntyneen vointia ja kasvua. Esimerkiksi parasetamolia pidetään yleisesti turvallisena raskaana olevilla. Vuonna 2010 parasetamoli oli Suomessa kolmanneksi yleisimmin reseptillä käytetty lääke raskauden aikana, ja sitä käytetään ilmeisen paljon myös ilman reseptiä. Viimeaikaiset tutkimukset parasetamolien käytöstä raskauden aikana ovat herättäneet huolta, onko lääke sittenkään niin turvallinen kuin yleisesti uskotaan. Parasetamolien raskauden aikaisen käytön on todettu liittyvän lapsen lisääntyneeseen riskiin sairastua astmaan (4). Lisäksi Brandlistuen kollegoineen tutki norjalaisessa väestössä parasetamolien käyttöä raskauden aikana ja totesi, että äidin pitkäaikainen käyttö parasetamolien käyttöä raskauden aikana lisäsi lasten kehityshäiriöitä (5). Lisää tutkittua tietoa tarvitaan.

Kuopio Birth Cohort -tutkimus

Raskaudenaikainen lääkehoito on mm. talidomidin, dietyylitilbestrolin ja A-vitamiinin esimerkein osoittautunut ongelmaksi sikiönkehityksen ja myöhemmin ilmentyvien sairauksien kannalta. Samalla tavalla myös muut kemialliset elintarvikkeiden ja ympäristötekijät voivat vaikuttaa kehittyvän sikiön ja vastasyntyneen myöhäisempään sairaustavuuteen.

Lääkehoito ja raskaus -hankkeen keskeinen rajoite on se, että hankkeessa kerätään tietoa retrospektiivisesti ja se tunnistaa vain lääkkeet, joista äiti on hakenut Kela-korvausta. Lääkehoito ja raskaus -hanke ei tunnista myöskään muita raskaudenaikaisia altisteita.

Kuopiossa on alettu kerätä prospektiivisesti syntymäkorttitietokantaa, Kuopio Birth Cohort (www.KuBiCo.fi). KuBiCO:ssa kerätään ja yhdistetään hyvin laajasti tietoa raskaana olevien yleisestä terveydentilasta, ravitsemuksesta, lääkkeiden käytöstä, elämäntapa- ja ympäristötekijöistä ja näiden vaikutuksesta lapsen kehitykseen aikuisikään asti. KuBiCo -konsortion vastuulliset tutkijat edustavat monitieteellisesti eri organisaatioita (Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta, Kuopion yliopistollinen sairaala, THL ja laboratoriodiagnostiikka ja tietohallintoon erikoistunut liikelaitos Istekki). Tässä tutkimuksessa yhdistämme tämänhetkisen osaamisemme ympäristöaltisteiden, lääkeaineiden, äidin raskaudenaikaisen ravitsemuksen ja yleisten elämäntapatekijöiden vaikutuksesta vastasyntyneen ja äidin myöhempään terveydentilaan. Tutkimusryhmämme koostuu synnytys- ja naistentautien, toksikologian, anestesiologian, epidemiologian, ravitsemustieteen, kliinisen farmakologian, pediatrian ja tutkimusetiikan erityisosaajista. Oleellisena osana tutkimuskokonaisuutta selvitämme myös synnytyksen yhteydessä käytettyjen lääkkeiden vaikutuksia vastasyntyneisiin.

Projekti alkoi syksyllä 2012 pilottitutkimuksella, josta saatujen kokemusten perusteella varsinaisen tutkimuksen käynnistyi Kuopion yliopistollisessa sairaalassa, ja tavoitteena on 10 000 äiti-lapsi syntymäkohortin keräys (ravitsemus, ympäristön kemikaalialtisteet, lääkityskyselyt sekä veri-, istukka-, mikrobi- ja kotipölynäytteet). Tutkimusmateriaalin keräyksen odotetaan kestävän viidestä kuuteen vuotta. Näin saatu kohortti mahdollistaa 1 : 1 000 frekvenssillä ilmentyvän tapahtuman (esim. diabetes, epilepsia, kehityshäiriö, lihavuus ja immunologiset sairaudet kuten astma) toteamisen. Syntymäkohortin (lapsi/äiti) terveysseurantaa jatketaan lapsen aikuisuuteen. Projektissa



KUVA RAIMO KUITUNEN

selvitetään ensimmäistä kertaa myös potilaan, hoitohenkilökunnan ja omaisten käsitykset kliinisiin tutkimuksiin liittyvistä eettisistä kysymyksistä. Näytteiden ja kyselytietojen keräyksen aikana tutkimusryhmät tekevät mekanistista ja muuta esitiedoissa jo saatuihin altisteisiin liittyvää perustutkimusta erityisalueillaan. KuBiCo -projektin tarkoituksena on mm. identifoida istukkaperäisiä lapsen terveydentilaa ennustavia biomarkkereita ja kehittää istukan kemikaalien/lääkeaineiden läpäisevyyttä kuvantava malli. Tämä tulisi palvelemaan erityisesti raskauden- ja synnytyksen aikaisen lääkityksen suunnittelua, turvallista toteutusta ja laajemminkin kemikaalien turvallista käyttöä raskauden aikana.

Farmakometriikan hyödyntäminen raskauden aikaisissa lääketutkimuksissa

Raskauden aikana käytettävistä lääkkeitä tarvitaan myös farmakokineettistä tietoa. Perinteisten tutkimusasetelmien käyttö on haasteellista, joten tutkimuksia on järkevää tehdä raskauden aikana välttämättömän lääkehoidon yhteydessä.

Farmakometriikalla tarkoitetaan lääkeaineen farmakokineettisen ja farmakodynaamisen käyttäytymisen matemaattista ja tilastotieteellistä mallintamista. Farmakometriikkaa hyödynnetään

sekä farmakokineettisen ja farmakodynaamisen havaintoaineiston analysointiin että farmakokinetiikan ja -dynamiikan ennustamiseen.

Farmakometriikassa käytettävät menetelmät voidaan karkeasti jakaa kahteen lähestymistapaan: 1) kliiniseen havaintoaineistoon perustuvia menetelmiä edustavat mm. perinteinen tilavapaa farmakokineettinen analyysi (non-compartmental analysis) ja empiirisiin tilamalleihin perustuva populaatiofarmakokineettinen mallinnus; 2) fysiologisiin ja biokemiallisiin mekanismeihin perustuvia ennustusmenetelmiä edustavat sekä semi-mekanistinen mallinnus että fysiologiaan perustuva farmakokineettinen mallinnus (physiologically based pharmacokinetics, PBPK).

Erilaisista lähestymistavoista huolimatta kaikkien edellä mainittujen farmakometrinen menetelmien tavoitteena raskaudenaikaisessa lääketutkimuksessa on lääkeaineen käyttäytymisestä olemassa olevaa tietoa hyväksikäyttäen arvioida sopiva annostelu lääkkeelle raskauden aikana altistamatta raskaana olevia tehottomalle lääkeannokselle (6) tai liian lyhyelle lääkekuurille (esim. malarialääkkeet) (7). Lisäksi farmakometrinen menetelmien avulla tehtäviä ennusteita voidaan käyttää hyväksi kliinisen tutkimuksen suunnittelussa mm. suunnittelemalla optimaaliset näytteenottoajat käytettävissä olevien resurssien puitteissa (ns. optimal design menetelmät). Kliiniseen

>>

havaintoaineistoon perustuvat menetelmät soveltuvat kliinisen datan analysointiin ja farmakokinetiikan ennustamiseen havaintoaineiston kanssa samankaltaisessa väestössä. Mekanistiset mallit soveltuvat farmakokinetiikan ennustamiseen populaatioissa, joista ei ole saatavilla kliinistä dataa.

Tilavapaan farmakokineettisen analyysin avulla voidaan määrittää farmakokineettisiä tunnuslukuja, kuten jakautumistilavuus, eliminaation puoliintumisaika ja huippupitoisuus (C_{max}) sekä aika huippupitoisuuteen (T_{max}). Tilavapaa analyysi soveltuu kliinisen havaintoaineiston kuvailemiseen ja on helppo toteuttaa vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehtävässä lääketutkimuksessa, jossa tutkittavasta lääkkeestä saadaan runsaasti pitoisuusmäärittäyksiä eri ajankohdilta, mutta sitä pystytään harvoin käyttämään tutkittaessa haastavia potilasryhmiä, kuten raskaana olevat, lapset ja vanhukset.

Populaatiofarmakokineettinen mallinnus ei vaadi tiheää lääkeainepitoisuuksien määrittämistä useina ajankohtina yksittäiseltä koehenkilöltä ja soveltuu siten myös tutkimusasetelmiin, joissa kultakin koehenkilöltä voidaan ottaa vain pieni määrä näytteitä. Populaatiofarmakokineettisen

Kliinisessä työssä joudumme käyttämään lääkkeitä, joiden farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu raskaana olevilla.

mallinnuksen avulla voidaan laskea tutkimuksessa populaatioissa tyypilliset farmakokineettiset tunnusluvut ja arvioida yksilöiden välisiä eroja. Lisäksi malliin voidaan lisätä demografisia ja kliinisiä muuttujia kuten potilaan paino, painoindeksi, raskauden kesto, kreatiniinipuhdistuma ja seerumin albumiini-pitoisuus, arvioida näiden muuttujien ja farmakokineettisten tunnuslukujen kovariaatiota ja siten parantaa mallin toimivuutta halutussa populaatioissa. Keskeisin rajoitus populaatiofarmakokinetiikan käytössä on matemaattisten mallien monimutkaisuus. Jos mallien sovitusta ei tehdä huolellisesti, kokeesta saatavien tulosten hyödynnettävyys voi olla heikkoa tai pahimmassa tapauksessa tulokset voivat johtaa väärin johtopäätöksiin. Mallin validointi tehdään simuloimalla mallin avulla suuri määrä lääkeaineen plasmapitoisuuksia tai muita arvoja,

ja näitä simuloituja arvoja verrataan mitattuihin havaintoihin tilastotieteellisiä menetelmiä käyttäen. (8). Mallin avulla voidaan ennustaa lääkeaineen käyttäytymistä havaintoaineiston kanssa samankaltaiseen populaatioon kuuluvissa yksilöissä, mutta mikäli mallin rakenne on puhtaasti empiirinen eikä perustu mekanistisiin oletuksiin, mallin avulla tehtävät simulaatiot soveltuvat heikosti farmakokinetiikan ennustamiseen erilaisessa potilaspopulaatioissa.

Mikäli lääkkeen raskaudenaikaisesta farmakokinetiikasta ei ole tietoa, voidaan farmakokinetiikkaa ennustaa ns. semimekanistisen mallinnuksen avulla. Tässä ei raskaana olevista koehenkilöistä johdettuihin empiirisiin farmakokineettisiin tilamalleihin lisätään raskauden aikana muuttuvia fysiologisesti merkittäviä osia, kuten muutokset veritilavuudessa ja eri elinryhmien toiminnassa.

Toinen vaihtoehto raskaudenaikaisen farmakokinetiikan ennustamiseen on fysiologiaan pohjautuvien farmakokineettisten mallien hyödyntäminen. Kuten empiirisissä tilamalleissaakin, fysiologiaan perustuvissa malleissa elimistö kuvataan joukkona tiloja, joihin lääkeaine voi jakautua. Erona empiirisiin malleihin on, että kukin mallin tiloista kuvaa tiettyä kudosta tai kudoksia ja lääkeaineen siirtyminen tilasta toiseen ja poistuminen elimistöstä perustuu tunnettuihin fysiologisiin ja biokemiallisiin nopeuksiin, kuten kudosten verenvirtaukset ja kyseisen lääkeaineen entsyymaattinen metabolia. Fysiologiaan perustuvat farmakokineettiset mallit koostuvat teoreettisesti kahdesta toisistaan riippumattomasta osasta. Mallin systeemiosa perustuu simuloitavan yksilön tai populaation anatomisiin ja fysiologisiin ominaisuuksiin ja muodostaa siten virtuaalisen yksilön tai populaation. Mallin lääkeaineosa kuvaa virtuaalista lääkeainetta ja perustuu lääkeaineen fysikaalis-kemiallisiin ja biokemiallisiin ominaisuuksiin. Fysiologiaan perustuvat mallit soveltuvat lääkeaineesta olemassa olevan prekliinisen ja kliinisen tiedon yhdistämiseen ja farmakokinetiikan ennustamiseen myös sellaisissa populaatioissa, joille kyseistä lääkeainetta ei ole aiemmin annosteltu. Fysiologiaan perustuvalla mallinnuksella on keskeinen rooli toksikokinetiikan arvioinnissa ja ennustamisessa (9), ja sen merkitys ja käyttö on lisääntynyt viime vuosina huomattavasti myös lääkekehityksessä sekä lääkkeiden myyntilupahakemusten arvioinnissa (10, 11). Fysiologiaan perustuva farmakokineettinen mallinnus tarjoaa teoreettisen pohjan olemassa olevan farmakokineettisen tiedon integrointiin ja farmakokinetiikan ekstrapolatiiviseen ennustamiseen populaatioissa,

joista ei ole olemassa kliinistä havaintoaineistoa. On kuitenkin tärkeä huomata, että ennusteet perustuvat aina lukuisiin oletuksiin farmakokinetiikkaan vaikuttavista mekanismeista ja niiden eroista eri potilaspopulaatioiden välillä. Näin ollen menetelmän ja ennusteiden luotettavuutta rajoittaa matemaattisen monimutkaisuuden lisäksi eri mekanismeja kuvaavien parametrien luotettavuus.

Omat tutkimukset

Osana KuBiCo –konsortion tutkimusohjelmaa tutkimme omassa ryhmässämme opioidien käyttöä raskauden ja synnytyksen aikana. Oksikodonin farmakokinetiikka synnyttävillä naisilla –tutkimuksessa käytimme populaatiofarmakokineettistä mallinnusta farmakokineettisten tunnuslukujen arviointiin ja vastasyntyneen altistukseen syntymähetkellä. Näytteiden otto synnytyksen aikana ei aina onnistu suunniteltuna ajankohtana ja vastasyntyneestä otettavien näytteiden määrä on hyvin rajallinen. Tässä tutkimuksessa pystyimme osoittamaan, että oksikodonin eliminaation puoliintumisaika on lyhyempi (2,6 h) synnyttävillä naisilla kuin ei raskaana olevalla väestöllä (3,6 h). Vastasyntyneen altistus arvioitiin myös vähäiseksi (12). Tämän tutkimuksen perusteella pystyimme antamaan sairaalassamme annosteluosuituksen oksikodonin käytölle synnytyksen latentin vaiheen kivun hoitoon ja luopumaan petidiinin käytöstä.

Toisessa tutkimuksessamme selvitimme intranasaalisen fentanyylin farmakokinetiikkaa synnyttäjillä ja fentanyylin vaikutuksia vastasyntyneeseen. Alustavien tulosten mukaan fentanyylin plasmapitoisuus synnyttäjillä oli noin kolmanneksen matalampi kuin ei raskaana olevilla potilailla (Kokki M suullinen tiedonanto 2014). Fysiologiaan perustuvalla farmakokineettisellä mallinnuksella tekemiemme ennusteiden perusteella raskaudenaikaisten muutosten kudosten koossa, veren proteiinipitoisuuksissa ja maksan sytokromi P450 –entsyymiaktiivisuuksissa ei odoteta merkittävästi vaikuttavan laskimonsisäisesti annostellun fentanyylin farmakokinetiikkaan (13). Näin ollen on mahdollista, että havaitut erot intranasaalisen fentanyylin farmakokinetiikassa johtuvat eroista lääkeaineen imeytymisessä.

Yhteenveto

Lääkkeiden tarve ja käyttö raskauden ja synnytyksen aikana on yleistä. Lisää tutkittua tietoa yleisesti käytetyistä ja potentiaalisesti käyttökelpoisista

lääkkeistä tarvitaan. Raskaana olevia ja sikiöitä ei pidä turhaan altistaa lääkkeille, mutta silloin kun lääkkeitä joudutaan käyttämään, farmakometrisiä menetelmiä hyödyntämällä jo yksittäisistä näytteistä saadaan hyödyllistä tietoa. Lääkkeiden vaikutuksia arvioitaessa on huomioitava myös äidin muut altisteet, tähän pyrimme KuBiCo –konsortiossa. Huolellisella suunnittelulla ja verkostoitumisella lääketutkimuksia voidaan tehdä myös raskaana olevilla eettisesti kestäväillä menetelmillä. ■

Kirjoittajilla ei ole aiheeseen liittyviä sidonnaisuuksia.

Viitteet

1. Ban Ke A, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: an unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 53-69.
2. Artama M, Gissler M, Malm H, Paldan M. Lääke ja raskaus –pilotihankkeen tuloksia: raskauden aikainen lääkkeiden käyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys ja epämuodostumariski. Raportti Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen. <http://urn.fi/URN:fi-fe201205085179>
3. Lahesmaa-Korpinen AM. Raskauden aikainen lääkkeiden käyttö Suomessa. *Sic* 2013. http://fimea-sic.innocator.com/1_2013raskaudenaikainen_laakkeiden_kaytto_suomessa
4. Thiele K, Kessler T, Arck P, ym. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol* 2013; 97: 128-39.
5. Brandlistuen Re, Ystrom E, Nulman I, ym. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 2013; 42: 1702-13
6. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, ym. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. *Clin. Pharmacol. Ther* 2007; 81: 547-56
7. McGready R, White NJ, Nosten F. Parasitological efficacy of antimalarials in the treatment and prevention of falciparum malaria in pregnancy 1998 to 2009: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2011; 118: 123-35.
8. Ranta VP, Väliälä P, Kokki M, Kokki H. Populaatiofarmakokinetiikan perusteita anestesia- ja tehohoitolääkäreille. *Finnanest* 2012; 45: 128-135.
9. World Health Organisation. Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment, harmonization project document no. 9. WHO, 2010. www.inhem.org/documents/harmproj/.../harmproj9.pdf
10. Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011; 51: 45-73.
11. Zhao P, Zhang L, Grillo JA, ym. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 259-67.
12. Kokki M, Franco MG, Raatikainen K, ym. Intravenous oxycodone for pain relief in the first stage of labour - maternal pharmacokinetics and neonatal exposure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 111: 182-8.
13. Pousi J. Fysiologiaan pohjautuvan farmakokineettisen mallinnuksen käyttö äidin ja sikiön lääkeainealtistuksen arvioinnissa. Pro gradu -tutkielma, Itä-Suomen yliopisto, Farmasian laitos, 2013. http://epublications.uef.fi/campus_use/pub/urn_nbn_fi_uef-20140254.pdf