


Henriikka Hakomäki

FT
Tutkijatohtori, Itä-Suomen yliopisto
Farmasian laitos, A.I. Virtanen InstituuttiMatti Möttönen
henriikka.hakomaki@uef.fi

Buprenorfiinin farmakokinetiikan, sikiöaltistuksen, sekä keskushermostojakautumisen tutkimus tiineillä lampailla

Henriikka Hakomäki

Itä-Suomen Yliopisto 13.1.2023

Vastaväittäjä

Professori Miia Turpeinen, Oulun yliopisto

Esitarkastajat

 Dosentti Tuomas Lilius, Helsingin yliopisto
Professori Anne Smits, University Hospitals Leuven, Belgia

Kustos

Dosentti Hannu Kokki, Itä-Suomen yliopisto

► Buprenorfiini on opioidi, jota käytetään raskaudenaikaisen opioidi-riippuvuuden hoidossa ympäri maailmaa. Kuitenkin buprenorfiinin tehoa ja turvallisuutta raskauden aikana on tutkittu varsin vähän. Ei ole selvää, kuinka suuri osa äidin ottamasta buprenorfiiniannoksesta siirtyy

sikiöön. Buprenorfiinin jakautumista ja mahdollista kertymistä keskushermostoon äidissä tai sikiössä ei ole aiemmin selvitetty, vaikka buprenorfiini pääosin vaikuttaa keskushermostossa. On selvää, että eettisten syiden vuoksi aiheen tutkiminen kliinisessä tilanteessa ei ole mahdollista.

Väitöskirjatutkimuksessa buprenorfiinin farmakokinetiikkaa, sikiön lääkeainealtistusta, sekä lääkeaineen jakautumista keskushermoston eri alueille selvitettiin tiineillä lampailla. Koeasetelma mahdollisti näytteenoton sikiöstä raskauden aikana. Tutkimuksissa buprenorfiinia annosteltiin kolmea eri annosmuotoa ja antotapaa hyödyntäen (injektioiliuos, depotlaastari ja depotinjektio).

Väitöskirja

Buprenorphine in pregnant sheep – maternal pharmacokinetics, fetal exposure, and central nervous system distribution

Osatyöt

- | | |
|--|--|
| <p>I Hakomäki H, Kokki H, Lehtonen M, Ranta V-P, Räsänen J, Voipio H-M, & Kokki M (2021). Pharmacokinetics of buprenorphine in pregnant sheep after intravenous injection. <i>Pharmacol Res Perspect</i>, 9(2):e00726.</p> <p>II Hakomäki H, Kokki H, Lehtonen M, Räsänen J, Voipio H-M, Ranta V-P, & Kokki M (2021). Maternal and fetal buprenorphine pharmacokinetics in pregnant sheep during transdermal patch dosing. <i>Eur J Pharm Sci</i>, 165:105936.</p> | <p>III Hakomäki H, Eskola S, Kokki H, Lehtonen M, Räsänen J, Laaksonen S, Voipio HM, Ranta V-P, & Kokki M (2022). Central nervous system distribution of buprenorphine in pregnant sheep, fetuses, and newborn lambs after continuous transdermal and single subcutaneous extended-release dosing. <i>Eur J Pharm Sci</i>, 178:106283.</p> |
|--|--|

Tavoitteet, aineisto ja tulokset

Väitöskirjan tavoitteina oli tutkia buprenorfiinin raskaudenaikaista farmakokinetiikkaa sekä tehoa ja

Eettisten syiden vuoksi aiheen tutkiminen kliinisessä tilanteessa ei ole mahdollista.

turvallisuutta. Kirjallisuuskatsauksen on koottu kattavasti tietoa buprenorfiinin perusfarmakologiasta, käyttökohteista, annosmuodoista, raskauden- ja sikiöaikaisen farmako-

logian (ja sen tutkimuksen) erityispiirteistä, sekä buprenorfiinin käytöstä opioidikorvaushoidossa raskauden aikana. Väitöskirjan osatyöt keskittyvät buprenorfiinitutkimukseen eläinkoemallissa tiineillä lampailla. Tutkimuksissa havaittiin lampaan olevan käyttökelpoinen eläinmalli sikiön buprenorfiinialtistuksen arvioinnissa. Tutkimuksista saatiin uutta tietoa buprenorfiinin kulkeutumisesta ja jakautumisesta elimistössä.

Osatyössä I tavoitteena oli selvittää buprenorfiinin farmakokinetiikkaa tiineillä lampailla, annostellen buprenorfiini laskimonsisäisenä kertannoksena. Tutkimuksessa selvisi buprenorfiinin farmakokinetiikan tärkeitä osin muistuttavan buprenorfiinin farmakokinetiikkaa ihmisissä, mikä puolsi lammasmallin käyttöä tulevissa osatyöissä mallintamaan lääkeaineen kulkeutumista elimistössä.

Osatyössä II tavoitteena oli mitata sikiöaltistusta määrittäen buprenorfiinipitoisuuksia plasmasta yhtäaikaaisesti tiineestä lampaasta ja sikiöstä depotlaastariannostelun aikana. Lääkeannostelun vakaassa tilassa buprenorfiinin pitoisuus sikiön plasmassa oli keskimäärin 13–27 % emän sen hetkisestä pitoisuudesta.

Osatyössä III tavoitteena oli määrittää buprenorfiinin pitoisuudet altistuskokeen päätteeksi tiineen lampaan, sikiön ja vastasyntyneen karitsan aivoissa, selkäytimestä, aivo-selkäydinnesteessä, sekä plasmassa lääkeaineen keskushermostojakautumisen selvittämiseksi. Tutkimuksessamme havaitsimme, että buprenorfiinin kertyminen aivokudokseen ja selkäyttimeen on



Vasemmalta: ohjaaja dosentti Merja Kokki, väittelijä Henriikka Hakomäki, ohjaaja farmasian tohtori Veli-Pekka Ranta, kustos dosentti Hannu Kokki ja vastaväittäjä professori Mia Turpeinen.

merkittävää, sillä näistä kudoksista löydetty buprenorfiinipitoisuudet olivat moninkertaiset verrattuna plasmassa ja aivo-selkäydinnesteeseen. Lisäksi havaitsimme, että sikiön keskushermoston altistuminen buprenorfiinille

Tulokset tarjoavat aikaisempaa tarkemman arvioin sikiön buprenorfiinialtistuksesta.

on huomattavasti suurempaa, kuin mitä plasmapitoisuuksien perusteella olisi voinut olettaa. Sikiön aivokudoksen ja selkäydinkudoksen pitoisuudet olivat 38–130 % emän vastaavien kudosten pitoisuuksista. Kolmneksi havaitsimme, että annosta nostettaessa (annokset ihmisillä käytettyjä terapeuttisia annoksia) buprenorfiinin kertyminen sikiön keskushermostoon

kasvoi. Samaa ei havaittu emässä.

Tutkimusasetelmassa oli mahdollista ottaa näytteitä myös vastasyntyneistä karitsoista. Näistä näytteistä havaittiin, että buprenorfiini poistuu vastasyntyneestä hyvin hitaasti ja että mitattavia buprenorfiinipitoisuuksia löytyi karitsoista vielä kaksi päivää syntymän ja altistuksen päättymisen jälkeen.

Johtopäätökset

Väitöskirjatutkimuksen tulokset tarjoavat aikaisempaa tarkemman arvioin sikiön buprenorfiinialtistuksesta ja antavat viitteitä buprenorfiinin merkittävästä jakautumisesta ja kertymisestä keskushermostoon. Tutkimuksissa havaitut yhtäläisyydet ihmistutkimusdatan kanssa viittaavat siihen, että lammas on käyttökelpoinen eläinkoemalli mallintamaan buprenorfiinin farmakokinetiikkaa ihmisessä. ■