

Vilma Kuvaja

INTRANASAALINEN LÄÄKKEENANTO KIRJALLISUUSKATSAUS

Vilma Kuvaja

INTRANASAALINEN LÄÄKKEENANTO KIRJALLISUUSKATSAUS

Klininen laitos
Kevätlukukausi 2024
Vastuuhenkilöt: Suvi-Maria Tiainen, Panu Uusalo

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

KUVAJA, VILMA: Intranasaalinen lääkkeenanto – kirjallisuuskatsaus

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 20 sivua, 2 liitesivua
Anestesiologia
Maaliskuu 2024

Intranasaalisella eli nenänsisäisellä lääkkeenannolla tarkoitetaan lääkeaineen viemistä nenäontelon limakalvoille. Limakalvolta lääkeaine voi vaikuttaa paikallisesti, imeytyä verenkiertoon ja vaikuttaa siten systeemisesti, tai nenä-aivoväylää pitkin vaikuttaa suoraan aivoihin. Erityistä mielenkiintoa herättää veri-aivoesteen ohittaminen nenän kautta tapahtuvaan lääkkeenantoon liittyen, sillä se rajoittaa aivoihin kohdistuvaa lääkintää muita lääkkeenantoreittejä käytettäessä. Nenänsisäisellä lääkkeenannolla on jo monia käyttöaiheita nykypäivänä, ja lisäksi se on suuren mielenkiinnon ja tutkimuksen kohteena, joten uusia käyttöaiheita on todennäköisesti tulossa lähivuosina.

Tutkimusaineistona on PubMed-tietokannan kautta haettuja artikkeleita koskien nenän ja keskushermoston anatomiaa, veri-aivoestettä sekä intranasaalista lääkkeenantoa. Lisäksi aineistona on käytetty yhtä suomenkielistä artikkelia, sekä muutamia suomenkielisiä lääketieteen oppikirjoja. Työn kuvat on tehty BioRender-ohjelmalla.

Tämän syventävien opintojen kirjallisen työn tarkoituksena on tutustua intranasaalisen lääkkeenannon mahdollistaviin anatomisiin rakenteisiin ja fysiologiaan. Farmakokinetiikkaa ja -dynamiikkaa käsitellään niiltä osin, jotka auttavat ymmärtämään eri lääkkeenantoreittien hyviä ja huonoja puolia. Työn loppupuolella keskitytään nenänsisäisen lääkkeenannon hyviin ja huonoihin puoliin sekä sen historiaan, nykysovelluksiin ja tulevaisuuteen.

Asiasanat: intranasaalinen, lääkkeenanto

Sisällysluettelo

JOHDANTO	2
NENÄN ANATOMIA	3
ULKONENÄ	3
NENÄN VÄLISEINÄ	4
NENÄONTELOT	4
NENÄN SIVUONTELOT	4
LIMAKALVO.....	5
VERISUONISTON ANATOMIA	6
Valtimot.....	6
Laskimot.....	6
HERMOSTON ANATOMIA	6
Sensorinen hermotus	6
Autonominen hermotus.....	7
NENÄN FYSIOLOGIA	8
VERI-AIVOESTE	9
FARMAKOLOGISIA PERUSPERIAATTEITA	9
FARMAKODYNAMIIKKA	9
BIOLOGINEN SPESIFISYYS	9
FARMAKOKINETIIKKA	10
Yleistä farmakokinetiikasta	10
Parenteraalinen lääkkeenanto	11
Paikallinen lääkkeenanto	12
Enteraalinen lääkkeenanto.....	12
Lääkeaineiden yksilöllinen vaikutus.....	13
INTRANASAALISEN LÄÄKKEENANNON HYÖDYT JA HAITAT MUIHIN ANTOREITTEIHIN VERRATTUNA	13
INTRANASAALISEN LÄÄKKEENANNON HYÖTYJÄ	13
INTRANASAALISEN LÄÄKKEENANNON HAITTOJA.....	14
NENÄ-AIVOVÄYLÄ (NOSE-TO-BRAIN PATHWAY).....	14
INTRANASAALISEEN ANNOSTELUUN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT	16
LÄÄKKEESTÄ JOHTUVAT TEKIJÄT	16
POTILAASTA JOHTUVAT TEKIJÄT	17
INTRANASAALINEN ANNOSTELU TÄLLÄ HETKELLÄ JA TULEVAISUUDESSA.....	18
INTRANASAALISEN LÄÄKKEENANNON HISTORIAA	18
TÄLLÄ HETKELLÄ KÄYTÖSSÄ OLEVIA INTRANASAALISESTI ANNOSTELTAVIA LÄÄKKEITÄ	18
INTRANASAALISEN LÄÄKKEENANNON TULEVAISUUS	19
YHTEENVETO	20
LÄHDELUETTELO	22

Johdanto

Nenä koostuu luisista, rustoisista, epiteliaalisista ja neuroepiteliaalisista rakenteista. Nenällä on monia tehtäviä: se toimii hengitystienä, lämmittää, kostuttaa ja puhdistaa sisäänhengitettävää ilmaa, toimii aistinelimenä sekä vaikuttaa puheen tuotantoon. Lisäksi nenän kautta välittyy eräitä refleksejä, kuten aivastelu. (5)

Intranasaalista eli nenänsisäistä lääkkeenantoreittia on käytetty jo vuosikymmeniä, mutta perinteisesti se on keskittynyt nenän paikalliseen lääkitsemiseen (esim. allergialääkkeet, tukkoisuutta vähentävät lääkkeet). Kuitenkin kiinnostus myös systeemiseen lääkkeenantoon intranasaalisen reitin kautta on viime vuosina lisääntynyt, ja nykypäivänä onkin jo käytössä monia intranasaalisesti annosteltavia, systeemisesti vaikuttavia lääkkeitä. Lisäksi mahdollisuus veri-aivoesteen ohittamiseen keskushermostoa lääkittäessä on intranasaalisessa lääkkeenannossa ollut tutkijoiden mielenkiinnon kohteena ainakin vuodesta 1991. (1) Intranasaaliseen lääkkeenantoon liittyy monia hyviä puolia, kuten infektioriskin pieneneminen suonensisäiseen lääkkeenantoon verrattuna, nopeus enteraaliseen lääkkeenantoon verrattuna sekä helppous intraosseaaliin lääkkeenantoon verrattuna. (7)

Tässä syventävien opintojen opinnäytetyönä laaditussa kirjallisuuskatsauksessa tutustun nenän anatomiaan, fysiologiaan ja toimintoihin, sekä nenään lääkkeenantoreittinä. Anatomian osalta keskityn erityisesti verisuoniston, hermoston ja nenän limakalvon rakenteeseen ja toimintaan, sillä nämä ovat lääkkeiden annostelun kannalta erityisen merkittäviä rakenteita. Käyn katsauksessa läpi myös farmakodynamiikan ja -kinetiikan perusperiaatteita niiltä osin, jotka auttavat ymmärtämään eri lääkkeidenantoreittien hyviä ja huonoja puolia, sekä eri reittien eroja ja yhtäläisyyksiä. Kertaan intranasaalisen lääkkeenannon hyötyjä ja haittoja, ja vertailen eri lääkkeenantoreittejä intranasaaliseen reittiin verrattuna. Erityisesti keskityn intranasaalisen lääkkeenantoreitin vertailuun laskimonsisäiseen ja suun kautta otettavaan lääkkeenantoon verrattuna. Lopuksi teen katsauksen intranasaalisen lääkkeenannon nykysovelluksiin, kehitteillä oleviin sovellutuksiin sekä mahdollisiin tulevaisuuden innovaatioihin.

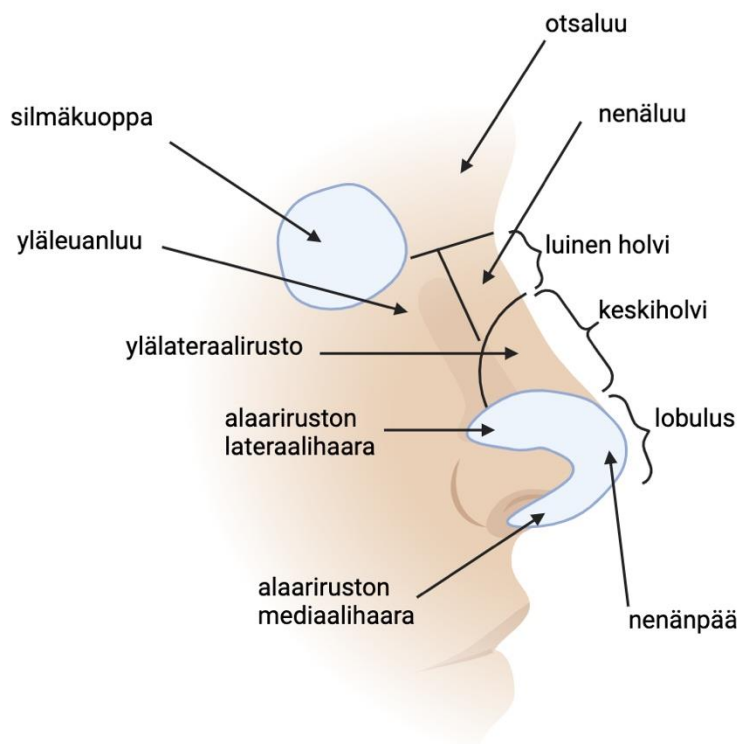
Kirjallisuuskatsauksen lähteinä on käytetty suomalaisia ja kansainvälisiä artikkeleita ja oppikirjoja liittyen nenän anatomiaan ja fysiologiaan, intranasaaliseen lääkkeenantoon ja farmakokinetiikkaan ja -dynamiikkaan. Artikkeleita etsittiin keskeisimmistä lääketieteellisistä tietokannoista (PubMed, Cochrane). Lähteinä on käytetty myös laadukkaiden artikkeleiden lähteinä käytettyjä materiaaleja. Materiaaleista rajattiin pois ainoastaan lapsipotilaisiin keskittyvät artikkelit sekä ennen vuotta 2005 julkaistut artikkelit, pois lukien anatomian osalta. Opinnäytetyön kuvat ja taulukko on tehty BioRender-ohjelmalla.

Nenän anatomia

Ulkonenä

Ulkonenän tukirakenteesta ylin kolmannes on luuta ja kaksi alempaa kolmannesta rustoa. (11) (Kuva 1.) Ulkonenän luisen yläosan muodostavat parilliset nenäluut (os nasalet), jotka kiinnittyvät otsaluuhun (os frontale). (6) Ulkonenän pyramidin luisen osan sivut muodostuvat yläleuanluun eli maxillan processus frontaliksista. (11) Aperatura piriformis on näiden luiden rajaaman nenäaukon nimi. (11) Nenässä luu ja rusto nivELYTYVÄT toisiinsa risteilevien sidekudossäikeiden avulla. (6) Nenän keskiholvin alueella on ylälateraalirusto ja lobuluksen eli nenänpään alueella parilliset, kaaren muotoiset alaarirustot. (11) Alaarirustoista voidaan erottaa mediaalinen ja lateraalinen osa eli crus mediale ja crus laterale, ja niiden välissä on nenänpäätä muovaava välihaara. (11) Nenän etuosa eli kolumella muodostuu crus medialiksista, sidekudoksesta ja ihosta. (11)

Nenän toimintaan vaikuttaa viisi paria pieniä lihaksia. (11) M. nasalis pidentää nenää ja painaa sitä kasaan, sekä supistaa sierainaukkoja. Sen vastavaikuttajalihas on m. procerus. M. depressor septin vaikuttaa kolumellan pituuteen, lisäksi se laajentaa sierainaukkoja voimakkaassa sisäänhengityksessä. (11) M. dilator ja M. levator labii superior avaavat kummatkin sierainaukkoja. (11)



Kuva 1. Ulkonenän luisten ja rustoisten rakenteiden sijainti. (11)

Nenän väliseinä

Ulkonenän kolumellan takaa alkaa nenän väliseinä eli septum. (11) Se tukee nenän rakennetta ja erottaa nenäontelot toisistaan. (10) Aikuisella väliseinän etuosa on rustoa ja takaosa luuta. (11) Etuosan rustolevy kiinnittyy yläosastaan seulaluun eli os ethmoidalen lamina perpendicularikseen, takaosastaan vomeriin ja alaetuosastaan yläleuanluun keskiviivan premaksillaariharjanteeseen. (10) Nenän väliseinän rusto ja sen molemmin puolin kiinnittyneet ylälateraalirustot muodostavat T-kirjaimen muotoisen rakenteen. (11)

Nenäontelot

Nenäonteloita on kaksi, ja niitä erottaa nenän väliseinä. (11) Nenäonteloiden lateraaliseinämät muodostavat epäsäännöllisen muotoisen pinnan, joka vaikuttaa ilman virtaukseen nenässä. (6) Lateraaliseinissä on kiinnittyneinä ylä-, keski- ja alakuorikot eli concha superior, medialis ja inferior. (11) Kuorikot rakentuvat ohuista kaarevista luurakenteista ja ne ovat limakalvon verhoamia. (11) Alakuorikon ja lateraaliseinämän väliin jäävää tilaa kutsutaan alakäytäväksi. (11) Kyyneltiehyt avautuu alakäytävään. (11) Vastaavasti keskikuorikon ja lateraaliseinämän rajaamaa tilaa kutsutaan keskikäytäväksi. (11) Ostium, eli poskionteloiden luonnollinen aukko nenäonteloon, sijaitsee taas keskikäytävässä. (11) Ostiumin takana on kookkain seulalokero, bulla ethmoidalis, ja sen edessä taas luuharjanne nimeltään processus uncinatus. (11) Otsaontelosta avautuu tiehyt, ductus nasofrontalis, keskikäytävän yläetuosan recessus frontalikseen. (11)

Noin 1,5–2 cm sierainaukosta sijaitsee kolmion muotoinen nenän ahtain kohta, nk. valvula-alue. Valvula-aluetta rajaavat nenän väliseinä, ylälateraaliruston alareuna, alakuorikon etureuna ja nenänkäytävän pohja. Se on nenähengityksen kannalta tärkeä alue. (11)

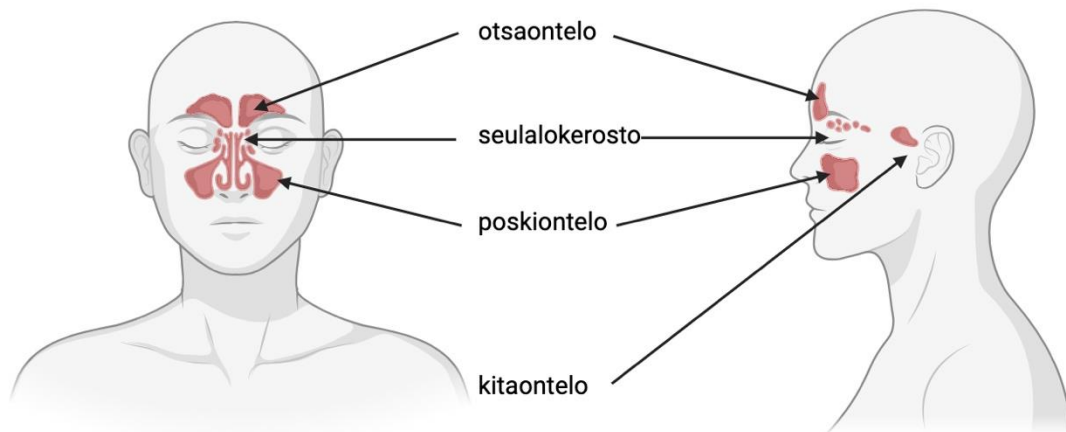
Nenän sivuontelot

Nenässä on kolme paria sivuonteloita; poski-, otsa- ja kitaontelot sekä pariton seulalokerosto. (5) (Kuva 2.) Onteloiden kasvunopeus on yksilöllistä, mutta ne saavuttavat lopullisen kokonsa yleensä noin 15–18 vuoden iässä. (11) Sivuonteloiden koossa voi olla ihmisten välillä merkittävää vaihtelua. (11)

Poskiontelot eli sinus maxillarikset ovat silmäkuoppien alapuolella sijaitsevat sivuontelot. Ne ovat yleensä ihmisen suurimmat sivuontelot. Aikuisella poskiontelon leveys on noin 2,5 cm ja syvyys noin 3,5 cm, ja kokonaistilavuudeltaan se on noin 15 ml kokoinen. Ostium eli poskiontelon luonnollinen aukko sijaitsee ontelon ylämediaaliosassa ja on noin 2–5 mm läpimitaltaan. Ostiumin lisäksi poskiontelosta voi olla nenäonteloon yksi tai useampi ylimääräinen aukko. Näitä aukkoja kutsutaan lisäostiumeiksi. Aivan poskionteloiden pohjan tuntumassa sijaitsevat aikuisilla poskihampaiden juuret, joskus vain luu ja limakalvo erottavat poskiontelon ilmatilan ja hampaiden juuret toisistaan. (11)

Nenän yläpuolella, lateraalisuuntaan kaartuen sijaitsevat otsaontelot eli sinus frontalikset. Niiden koko vaihtelee merkittävästi ihmiseltä toiselle, ja joiltain ne puuttuvat joko toispuoleisesti tai kokonaan. Taaimmaisina parillisista sivuonteloista on kitaontelo eli sinus sphenoidalis. Toisinaan kitaontelot toisistaan erottava luinen väliseinä saattaa puuttua. Recessus sphenoehtmoidalis on yläkuorikon ja nenän väliseinän väliin jäävä tila. Kitaonteloiden luonnolliset aukot laskevat tänne. Vaikka kitaontelon sairaudet ovat harvinaisia, ne voivat olla haastavia, sillä kitaonteloiden lähellä vain ohuen luuseinämän takana kulkee tärkeitä rakenteita, kuten aivolisäke, sinus cavernosus, a. carotis interna ja n. opticus. Joskus tämä ohut luuseinä saattaa myös puuttua. Seulalokerosto eli cellulae ethmoidales sijaitsee silmäkuopan ohuen, mediaalisen luuseinämän eli

lamina papyracea, etummaisen kallonkuopan pohjan eli lamina cribriformiksen ja keskikuorikon väliin jäävässä tilassa. (11)



Kuva 2. Nenän sivuonteloiden sijainti. (11)

Limakalvo

Nenän limakalvot koostuvat epiteelistä. Sierainaukkojen tasolla epiteeli on keratinisoitunutta, kerrostunutta lieriöepiteeliä, joka sisältää talirauhasia, hikirauhasia ja värekarvoja. (6) Epiteeli alkaa muuttua limen vestibulin eli alaariruston ja ylälateraaliruston junktiokohdassa valekerrostuneeksi respiratoriseksi epiteelikudokseksi, jolle tyypillistä ovat viisi erilaista solutyyppeä: tyvisolut, värekarvalliset lieriöepiteelisolut, pikarisolut, värekarvattomat lieriöepiteelisolut ja pienet granulositytit. (6) Korkean ilmvirran alueilla, kuten esimerkiksi nenäkuorikoiden poimuissa, saattaa sijaita saarekkeina levyepiteeliä. (6)

Hengitysteiden limakalvon solut ovat tyvikalvon päällä, joka taas on löyhän sidekudoskalvon eli lamina propria päällä. (6) Limakalvon alainen kudos sisältää mm. verisuonituksen, rauhasrakenteet, sensoriset hermopäätteet ja immuunipuolustuksen solut. (6) Vaikka nenäontelon epiteeli saattaa vaikuttaa tiiviiltä esteeltä lääkeaineiden imeytymistä ajatellen, se on itse asiassa lähes optimaalinen alusta lääkkeiden imeytymiselle (9). Limakalvon epiteelisolujen väliset liitokset ovat löyhiä, ja lisäksi limakalvolla on runsas verisuonitus tarjoten otolliset imeytymisolosuhteet lääkeaineille (9).

Nenän limakalvolla on kyky laajentua ja supistua muokatakseen nenäontelon muotoa ja mittasuhteita. (6) Tämä laajentuminen ja supistuminen on mahdollista pitkälti plexus cavernouksen ansiosta. (6) Plexus cavernosus sijaitsee pääosin nenän väliseinässä ja keski- ja alakuorikossa. (6) Se koostuu sekä valtimo- että laskimoperäisten läpättömien verisuonten anastomoosien muodostamista kimpuista, jotka yhdistyvät kapillaarisuonten muodostamaan

verkkomaiseen verisuonirakenteeseen, joka verisuonittaa epiteelikudosta. (6) Cavernous plexuksen arteriasuonissa on sileälihaskudosta, joka pystyy säätelemään kimppuihin pääsevän veren määrää. Lihaskerroksen supistuvuus reagoi sympaattisiin ja parasympaattisiin viesteihin kuten myös mekaaniseen, lämpötilalliseen ja psykologiseen stimulaatioon. (6) Nenän sierainten välillä on jatkuvasti menossa vuorottelu, jossa toinen sierain on avoinna ja toinen tukossa. Tätä kutsutaan nenäsykiksi. (6)

Verisuoniston anatomia

Valtimot

Nenän verisuonitus on varsin rikas. Nenän valtimosuonitusta tulee sekä sisemmästä että ulommasta kaulavaltimosta eli a. carotis externasta ja a. carotis internasta. Sisemmästä kaulavaltimosta haarautuu a. ophthalmica, joka edelleen jakautuu a. ethmoidalis anterioriksi ja a. ethmoidalis posterioriksi. (11) Taaempi a. ethmoidalis suonittaa ylintä nenäkuorikkoa ja nenän väliseinän takaosaa. Edempi a. ethmoidalis taas suonittaa keskimmäistä nenäkuorikkoa ja nenän väliseinää. (6)

Ulompi kaulavaltimo suonittaa nenää a. maxillaris internan ja a. facialis kautta. A. facialis kaksikin haaraa suonittavat nenän väliseinän etuosaa ja nenäonteloa. Nenäonteloa suonittaa lisäksi a. maxillaris interna, joka edelleen jakautuu kahteen haaraan suonittaen nenän kuorikoita, nenän lateraaliseinämiä, nenän sivuonteloita ja väliseinää. (6) Nenässä tapahtuu myös tärkeää valtimoiden anastomointia nenän väliseinän etuosassa. Nämä anastomoosit muodostavat tiiviin verisuoniverkoston, jota kutsutaan Kiesselbachin alueeksi. Suuri osa nenäverenvuodoista löytyy juuri tältä alueelta. (11) Vaikeiden nenäverenvuotojen kohdalla tulee myös muistaa a. sphenoplatina, joka saattaa aiheuttaa välillä hyvinkin haastavia vuototilanteita. (11)

Laskimot

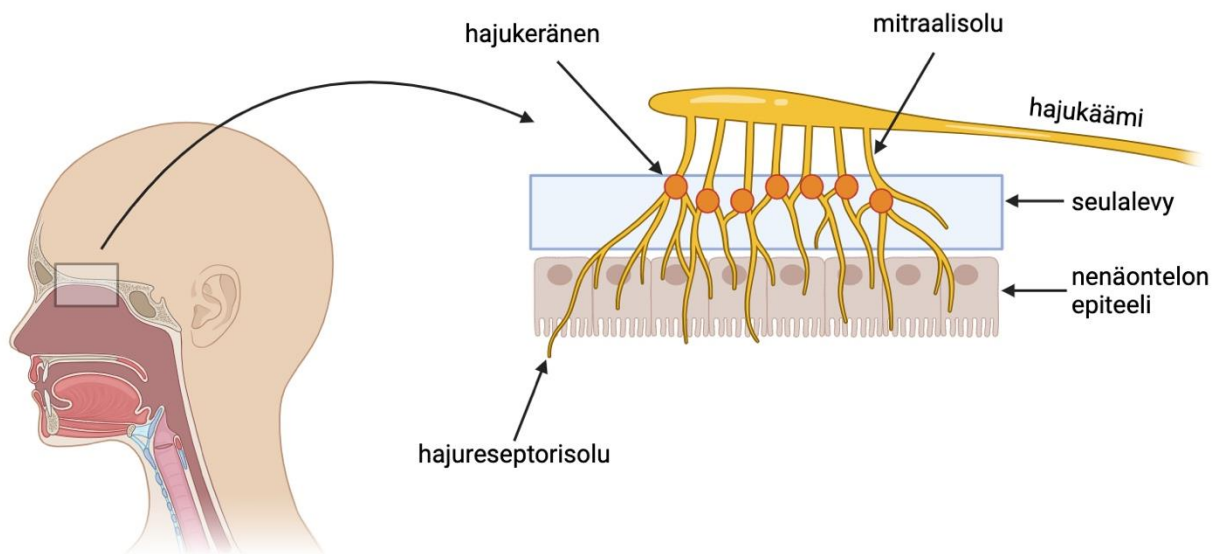
Nenän laskimot mukailevat pääpiirteissään valtimoiden kulkua. Nenän väliseinän ja lateraaliseinien laskimopaluu laskee plexus pterygoideukseen, joka sijaitsee kitaluun alapuolisessa kuopassa. Vena ethmoidalikset taas laskevat plexus ophthalmicukseen ja ylempään sekä alempaan v. ophthalmicaan. Kasvojen alueen laskimoverkostossa on useita anastomooseja yhdistäen kasvojen, suulaen ja kurkunpään laskimopalut. Lopulta laskimot laskevat kallonpohjan etukuopassa sijaitsevaan cavernous sinukseen, joka on parillinen venakanava. On huomattava, että tämän alueen laskimot ovat läpättömiä. Osittain tästä syystä ne tarjoavat mahdollisuuden infektioiden leviämislle nenästä aina kallon sisäisiin rakenteisiin asti. (6)

Hermoston anatomia

Sensorinen hermotus

Nenän sensorinen tuntohermotus tulee pääosin viidennen aivohermon, n. trigeminuksen eli kolmoishermon, kahdesta ylemmästä haarasta. Ylin haara on n. ophthalmica ja keskimäinen haara n. maxillaris. (6) N. maxillaris jakautuu edelleen, ja keskikasvojen tunnosta vastaava haara on nimeltään n. infraorbitalis. Se kulkee silmäkuopan luisessa pohjassa, joka toimii samalla poskiontelon kattona, ja tulee luisesta kanavastaan ulos silmäkuopan alareunassa. (11) N. maxillariksesta haarautuu myös n. pterygopalatinus, joka kulkee foramen sphenopalatinum kautta nenäonteloon, jossa se hermottaa nenän takaosan mediaali- ja lateraaliseinämiä. (11) Septum eli nenän väliseinä saa hermotuksensa n. alveolariksesta. (11)

Nenän sensorinen hermotus hajuaistin osalta kulkeutuu hajuhermon eli n. olfactoriuksen kautta. Hajuhermo on ensimmäinen aivohermo. Se yhdistää nenän astinsolut aivojen hajuaistimuksia tulkitseville alueille. Nenän hajuaistinsolut sijaitsevat nenäontelon takayläosassa. Hajuaistinsolujen aksonit, jotka eivät ole myelinisoituja, muodostavat hajuhermosäikeitä, joita kutsutaan myös nimellä fila olfactoria. Ne nousevat nenästä seulalevyn useiden reikien läpi, jonka jälkeen hajuhermosäikeet yhdistyvät muodostaen hajukeräsiä, joissa ne muodostavat synapseja mitraalisolujen kanssa. (Kuva 3.) Mitraalisolujen myelinisoidut aksonit muodostavat hajukäämin, joka lähtee kulkemaan seulaluun päältä posteriorisuuntaan. Hajukäämi kulkee isoaivojen pohjalla kohti aivolisäkettä. Muista aisteista poiketen hajuaistilla on kaksi keskeistä hermorataa, joista toinen kulkee aivolisäkkeen kautta ja toinen ei. Hajuaistimus tulkitaan limbisen järjestelmän alueella. (15)



Kuva 3. Nenän aistinsolujen ja hajukäämin anatomiaa. (15)

Autonominen hermotus

Nenän autonominen hermotus vastaa sen sympaattisesta ja parasympaattisesta toiminnasta, jotka ovat nenän normaalin toiminnan perusta. Nenän sympaattinen hermotus alkaa selkäytimen torakolumbaariselta alueelta, josta pregangliotiset hermosäikeet lähtevät selkäytimestä. Ne kulkevat vagosympaattista hermorunkoa pitkin ja päätyvät kaulan sympaattiseen hermoganglioon. Ganglion jälkeiset hermosäikeet kulkevat a. carotis internan vierellä, ja muodostavat lopulta n. petrosus profunduksen. Tämä yhdistyy pinnallisen n. petrosus majorin kanssa, ja muodostaa n. canalis pterygoidein. Tämä hermo kulkee pterygopalatiinisen aukkoon, missä se yhdistyy sfenopalatiiniseen ganglioon. Se ei kuitenkaan tee synapseja täällä, vaan sympaattiset hermosäikeet jatkavat kulkuaan levittyen limakalvoon. (6)

Parasympaattinen hermotus alkaa parasympaattisessa nukleuksessa keskiaivoissa, nucleus salivatorii superiorissa. Sieltä parasympaattiset hermosäikeet matkaavat kasvohermon

keskimmäisen haaran mukana sensoriseen ganglioon (ganglion geniculii nervi facialis), josta ne jatkavat matkaansa pinnallisena n. petrosus -hermona. Tämä hermo yhdistyy n. petrosus profundukseen, josta säikeet jatkavat nenään edellisessä kappaleessa kuvatulla tavalla. Erona kuitenkin on se, että parasympaattiset säikeet tekevät synapseja sfenopalatiinisessa gangliossa, jonka jälkeen ganglion jälkeiset säikeet jakaantuvat limakalvoon sensoristen hermosäikeiden lomaan. (6)

Nenän fysiologia

Nenän ja sen sivuonteloiden tehtäviin kuuluu ilman kosteuttaminen, puhdistaminen, lämmittäminen ja aistiminen. (4) Lisäksi nenässä on immuunipuolustukseen liittyvää toimintaa, liman eritystä ja tiettyjä refleksitoimintoja, kuten aivastusrefleksi. (10)

Hengitetyn ilman lämmittäminen, kosteuttaminen ja puhdistaminen kuuluvat nenän tärkeimpiin tehtäviin, samoin kuin hengitysilman haitallisten partikkeleiden poistaminen ennen kuin ilma pääsee edemmäs hengitysteissä. (6) Nenä erittää limaa, jolla on näiden toimintojen osalta tärkeä rooli. (6) Lima koostuu glykoproteiineista, suoloista ja vedestä. Se on hieman hapanta, pH on välillä 5.5–6.5. Liman proteiineista suurin osa on immunoglobuliineja, jotka osallistuvat immuunipuolustuksen toimintaan. (6) Erityttyään lima muodostaa matalan viskositeetin soolikerroksen värekarvojen ympärille, jonka päällä on vielä ohut, sitkeä, geelimäinen kerros. (6) Suurin osa limasta liikkuu nenäontelon etuosista takaosiin värekarvojen koordinoitua liikkeen ansiosta. Aivan nenän etuosassa värekarvat työntävät limaa kohti sierainaukkoja ja ulos nenästä. Värekarvojen liike on kaksiosainen: se koostuu nopeasta ja tehokkaasta vaiheesta, jossa värekarvat työntävät limaa eteenpäin, ja rauhallisemmasta lepovaiheesta, jossa värekarvat palaavat alkuperäiseen asentoonsa. (6) Tätä liikettä tapahtuu jopa 1000 kertaa minuutissa. Terveessä nenässä pienet partikkelit liikkuvat noin 6 mm minuutissa, muttavauhtiin liittyy suurta yksilöllistä vaihtelua. (6)

Nenän monimutkainen sisäinen anatomia aiheuttaa sisään hengitetyn ilman turbulentin virtauksen nenäontelossa. Turbulentti virtaus maksimoi ilman kontaktin limakalvon kanssa, mikä edesauttaa ilman partikkeleiden kiinnittymistä nenäontelon limaan ja toisaalta tehostaa ilman lämmittämistä. Hengitysilma lämpenee huoneenlämmöstä jopa 10 astetta ennen kurkunpään pääsyä. Limakalvon verisuonet sijaitsevat niin, että niiden virtaus on päinvastaisen suuntaista kuin ilman virtaus nenässä, mikä lisää ilman lämmityksen tehokkuutta. Toisaalta keuhkoista palaava lämmin ilma palauttaa nenän limakalvoille hieman lämpöä ennen poistumistaan nenäontelosta. (6)

Vaikka suuhengityksen resistanssi on noin kaksi kolmasosaa matalampi kuin nenähengityksen, noin 85 % aikuisista hengittää pääasiassa nenän kautta. Poikkeuksena tähän ovat raskautustilanteet ja puhe, joissa pääosa hengityksestä tapahtuu suun kautta. Kun ihminen hengittää nenän kautta sisään, ilma virtaa noin 2–3 m/s vauhdilla sierainaukoista ylätakasuuntaan. Kun ilma tulee valvula-alueelle, sen vauhti kiihtyy jopa 18 m/s asti nenäontelon pienentyneen halkaisijan takia. Taaempaan nenäontelon jälleen laajentuessa ilmavirran vauhti palaa aiemmalle tasolle. Samalla virtaus kuitenkin muuttuu turbulentiksi, kun aiemmin se on ollut laminaarista. Turbulentti ilmavirtaus on nenän toiminnan kannalta oleellista, joten anatomisesti valvula-alue on nenän toiminnan kannalta tärkeä. (6)

Ihminen pystyy haistamaan yli 10000 erilaista hajua, ja erottelemaan toisistaan noin 5000. Tarkka mekanismi eri hajujen tunnistamiselle on edelleen tuntematon, mutta erilaisia teorioita asiasta on olemassa. Hajuaistille tyypillinen piirre on adaptaatio, eli ihminen tottuu hajuun, jos oleilee siinä pitkään. Nenän limakalvolla on useita miljoonia sensorisia neuroneita. (10)

Veri-aivoeste

Aivojen ja keskushermoston monimutkainen neurologinen viestintä vaatii tarkasti kontrolloidun ympäristön. Tästä syystä aivoja suojaa veri-aivoeste, joka kontrolloi tarkasti, mitkä aineet pääsevät verestä aivoihin. Vastaavan kaltainen rakenne löytyy myös selkäytimen verisuonista. Pääasiallinen kaasujen ja molekyylien vaihto veren ja aivojen välillä tapahtuu aivojen hiussuoniston epiteelikudoksen läpi. Hiussuonten endoteelisolujen väliset tiukat liitokset muodostavat fyysisen esteen, joka estää suurimmaksi osaksi aineiden diffuusion verestä aivoihin. Lisäksi esteeseen kuuluu soluja, kuten astrosyyttejä ja perisyyttejä, jotka myös huolehtivat aivoille sopivan ympäristön luomisesta ja ylläpitämisestä. (13)

Siinä missä veri-aivoeste on elintärkeä osa aivojen toiminnan ylläpitoa, se myös estää tehokkaasti monien lääkkeiden ja hyödyllisten molekyylien pääsyn aivoihin. (14) Pienistä molekyyleistä jopa 98 % ei pääse esteen läpi, ja suuremmilla molekyyliellä luku nousee lähes 100 prosenttiin. (16) Este on niin tehokas, että laajasta lääketieteellisestä tutkimuksesta huolimatta se asettaa nykypäivänäkin suuria haasteita monien aivojen sairauksien hoidossa. (16) Tämän takia mielenkiinto on osittain siirtynyt sellaisiin lääkkeenantotapoihin, jotka itsessään ohittavat veri-aivoesteen, lupaavimpana intranasaalinen lääkkeenanto. (14)

Farmakologisia peruseriä

Farmakodynamiikka

Farmakodynamiikka on tieteenala, joka tutkii lääkeaineiden fysiologiaa, biokemiallisia ja molekulaarisia vaikutuksia sekä lääkeaineiden vaikutusmekanismeja. Farmakodynamiikan ymmärtäminen luo perustan turvalliselle ja ennustettavalle lääkeshoidolle eri tilanteissa ja eri potilailla. (8)

Tyypillisimmin lääkeaineet vaikuttavat kohdesoluissa makromolekyylien kautta. Kohdesolulla tarkoitetaan sitä solua, johon lääkeaineen toivotaan vaikuttavan. Makromolekyyli taas on molekyylipainoltaan suurikokoinen molekyyli tai molekyyli, joka koostuu useista alayksiköistä. Lääkeaine on vuorovaikutuksessa makromolekyylin kanssa, jolloin makromolekyylin toiminta muuttuu. Tällöin tapahtuu molekylaarisia, biokemiallisia ja fysiologiaa muutoksia, jotka ovat kyseiselle lääkeaineelle tyypillisiä. Makromolekyyliä, jonka kanssa lääkeaine vuorovaikuttaa, kutsutaan kohdemolekyyliksi tai reseptoriksi. Suurin osa kohdemolekyyleistä sijaitsee solukalvolla, mutta ne voivat sijaita myös solun ulkopuolella tai solun sisällä. Valtaosa kohdemolekyyleistä on proteiineja. Esimerkkejä tällaisista proteiineista ovat esimerkiksi hormonien ja kasvutekijöiden fysiologiset reseptorit. Myös eräät rakenne-, glyko- ja kuljetusproteiinit sekä entsyymit voivat toimia lääkeaineiden kohdemolekyyleinä. (8)

Nykyään uusien lääkkeiden kehittäminen alkaa usein kohdemolekyylistä, jolle yritetään löytää vaikuttavia lääkeaineita. Perinteiset lääkeaineet ovat olleet pienimolekyläarisia yhdisteitä, kun taas nykyään monet uudet lääkkeet ovat esimerkiksi proteiini- ja nukleiinihappolääkkeitä. (8)

Biologinen spesifisyys

Biologisella spesifisyydellä tarkoitetaan sitä tarkkuutta, jolla lääkeaine vaikuttaa elimistössä vain haluttuun kohtaan tai toimintaan. Terapeuttisesti käyttökelpoisen lääkkeen biologisen spesifisyyden tulee olla mahdollisimman hyvä.

Biologiseen spesifisyyteen vaikuttaa moni asia. Jos lääkeaine sitoutuu vain kohdesoluista löytyviin kohdemolekyyliin, sen biologinen spesifisyys on korkea. Jos taas

lääkeaine sitoutuu kohdemolekyyliin, jota löytyy monista erilaisista soluista eikä vain kohdesoluista, sen vaikutukset ovat laaja-alaisempia, eivätkä kaikki vaikutukset ole välttämättä haluttuja eli terapeuttisia. Joissain tapauksissa lääkeaine voi näiden vaikutusten takia aiheuttaa vakaviakin haittoja tai olla jopa hengenvaarallinen. On kuitenkin muistettava, että vaikka jonkin lääkeaineen vaikutus olisikin hyvin paikallinen, voivat sen vaikutukset olla laaja-alaisia ja koko kehoon vaikuttavia. (8)

Farmakokinetiikka

Yleistä farmakokinetiikasta

Farmakokinetiikka tutkii, miten ihmiskeho käsittelee lääkeaineita. Jotta lääke voi aiheuttaa halutun vaikutuksen, sen on päästävä vaikuttamaan tarpeeksi suurina pitoisuuksina kohdesoluihinsa. Suurimmalla osalla lääkkeistä vaikutuksen voimakkuus ja kesto riippuvat sen pitoisuuden muutoksista ajan funktiona. Ihmisten kyky metaboloida lääkeaineita on varsin yksilöllinen, joten farmakokineettisten tapahtumien ymmärtäminen auttaa ymmärtämään ja arvioimaan lääkeaineiden mahdollisia vaikutuksia myös yksilötasolla. (8)

Farmakokinetiikka voidaan jakaa neljään eri vaiheeseen. Vaiheet ovat imeytyminen, jakautuminen, metabolia ja eritys. (Taulukko 1.) Metabolia ja eritys voidaan joissain tilanteissa yhdistää vaiheeksi, jota kutsutaan eliminaatioksi. Jaottelusta huolimatta kaikki vaiheet tapahtuvat limittäin ja osittain myös samanaikaisesti, vaikka ne käsitelläänkin usein erillisinä, kronologisessa järjestyksessä tapahtuvina prosesseina. (8)

Ensimmäinen vaihe eli imeytyminen on se, jossa lääkeaine on saatettava kehon ulkopuolelta sen sisäpuolelle. Kehon ulkopintoja rajaavat iho ja limakalvo, joten lääkeaineen on keinolla tai toisella päästävä näiden ohi. Lääkkeen antotapa vaikuttaa sen imeytymisen nopeuteen, tasaisuuteen, hyötyosuuteen, tarkkuuteen sekä moniin käytännön asioihin, kuten annostelun helppouteen. Lääkkeiden annostelutavat voidaan jakaa kolmeen eri yläkategoriaan: parenteraalisiin, paikallisiin ja enteraalisiin. (8)

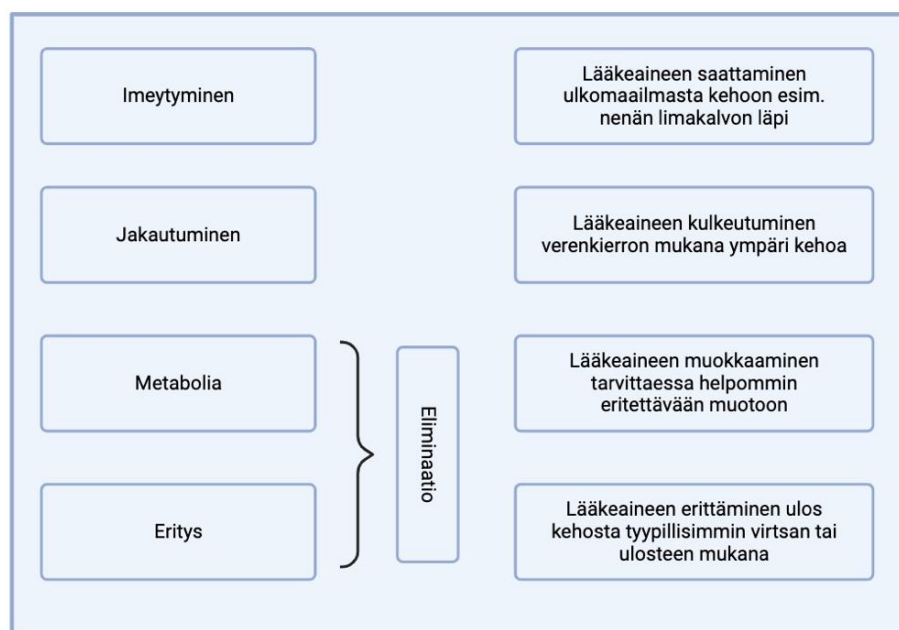
Toinen vaihe eli lääkeaineen jakautuminen tarkoittaa lääkeaineen leviämistä verenkierron mukana kaikkialle elimistöön. Tämän jälkeen lääkeaineen on päästävä vielä verestä kudoksiin, eli sen on jotenkin läpäistävä solukalvo. Lääkeaineen jakautumista ajatellen elimistö voidaan jakaa kolmeen pääasialliseen tilaan: plasmatilaa, soluvälitilaan eli interstitiaalitilaan ja solunsisäiseen tilaan eli intrasellulaaritilaan. Näiden lisäksi on olemassa myös solun ulkoinen tila eli transsellulaaritila sekä rasvakudos. Lääkeaine voi olla näissä kaikissa tiloissa joko vapaana tai proteiiniin sitoutuneena. Vapaan ja sitoutuneen lääkeaineen suhde riippuu sekä lääkeaineen että sitovan proteiinin ominaisuuksista. (8)

Kolmas vaihe on eliminaatio, joka sisältää niin metabolian kuin erityksenkin. Eräät lääkeaineet voidaan erittää kehosta sellaisenaan ilman, että niitä tarvitsee muokata. Eritys tapahtuu tällöin yleensä joko munuaisten kautta virtsaan tai sapen kautta ulosteeseen. Pieniä lääkemääriä voi erittyä myös esimerkiksi hiekeen tai rintamaitoon. Jos lääkeaine kuitenkin on kovin rasvaliukoinen, sitä ei ole mahdollista erittää sellaisenaan. Tällöin lääkeinemolekyyliä pitää muokata vesiliukoisemmaksi; tätä kutsutaan metaboliavaiheeksi. Tämän jälkeen lääkeaine voidaan erittää ulos kehosta aiemmin kuvatuilla tavoilla. (8)

Yleisesti ajatellen lääkeaineen on päästävä verenkiertoon ja kulkeuduttava sen mukana. Tämän jälkeen sen on läpäistävä kehon erilaisia kalvoja päästäkseen kohteeseensa. Verenkierron mukana kulkeutumista kutsutaan massakulukseksi, eikä siinä lääkeaineen spesifeillä ominaisuuksilla ole juurikaan vaikutusta. Kunhan lääkeaine on saatettu tavalla tai toisella verenkiertoon, se leviää veren mukana koko kehoon. Sen sijaan kulku elimistön kalvojen läpi riippuu niin lääkeaineen ominaisuuksista kuin kalvojen rakenteestakin. Yleensä kudosten hiussuonten endoteelikerros ei ole täysin tiivis, vaan solujen välissä on pieniä aukkoja. Ainoastaan

suurikokoiset proteiinit eivät pääse kulkeutumaan näiden aukkojen kautta kalvojen läpi. Ihmiskehossa on kuitenkin paikkoja, joissa endoteeli on huomattavasti tiiviimpää. Tällöin lääkeaineiden on läpäistävä todellinen solukalvo päästäkseen kalvon läpi. Näissä tilanteissa puhutaan usein esteistä, kuten veri-aivoesteestä. Juuri tämän esteen olemassaolo on osaltaan luonut kiinnostusta intranasaaliseen lääkkeenantoon, sillä veri-aivoesteen ohittaminen on hankalaa, mikä tekee lääkkeiden annostelusta keskushermostoon haastavaa. (8)

Taulukko 1. Farmakokinetiikan neljä vaihetta.



Parenteraalinen lääkkeenanto

Parenteraalisella lääkkeenannolla tarkoitetaan sellaista annostelua, joka ei tapahdu ruoansulatuskanavan kautta. Yleensä sillä kuitenkin viitataan erilaisiin pistämällä tapahtuviin lääkkeenantotapoihin. Laskimonsisäinen injektio ja infuusio (i.v.) ovat keskeisiä tapoja antaa potilaalle lääke. Hyvinä puolina laskimonsisäisessä lääkkeenannossa ovat mm. nopea lääkevaikutuksen alkaminen ja lääkeaineiden hajoamisen välttäminen ruoansulatuskanavassa, mutta toisaalta se vaatii osaavaa henkilökuntaa ja välineitä sekä on potilaalle lievästi kivulias. Pistoksina lääkkeitä voidaan antaa myös lihakseen (i.m.), niveleen, selkäydinnestetilaan, epiduraalitilaan tai joskus jopa valtimoon. (8)

Injektoiden annettu lääke on aina systeemisesti vaikuttava. Suonensisäisen yhteyden avaamisen jälkeen lääkkeenanto nopeaa ja tehokasta, ja ohittaa ensikierron metabolian. Myös lihakseen pistämällä voidaan antaa tehokkaasti kertaluontoisia lääkeannoksia, tarvittaessa toistaen.

Sairaalaympäristössä suonensisäinen lääkkeenanto on usein käytössä, ja siellä se onkin verrattain turvallinen tapa antaa potilaalle lääkkeitä systeemisesti. (7)

Huonoina puolina injektioimalla toteutetussa lääkkeenannossa ovat sen invasiivisuus ja riskit. Monet potilaat pelkäävät neuloja, joten pistäminen ja kanylointi voi aiheuttaa pelkoa ja ahdistusta. Pistämiseen liittyy aina infektion riski. Näiden lisäksi injektioihin liittyy myös neulanpistotapaturmien riski, vaikka henkilökunta olisi miten hyvin koulutettua. (15)

Paikallinen lääkkeenanto

Paikallinen lääkkeenanto on nimensä mukaisesti lääkeaineen annostelua paikallisesti sinne, mihin vaikutus halutaan. Tyypillisiä paikallisia lääkkeenantotapoja ovat rasvat ja voiteet iholle, tippamuotoiset lääkkeet niin silmiin kuin korviinkin ja limakalvoille levitettävät lääkkeet. On tärkeää muistaa, että vaikka lääke annostellaan paikallisesti, se saattaa silti vaikuttaa jossain määrin myös systeemisellä tasolla. On myös tilanteita, joissa paikallisella annostelulla yritetään saada aikaan systeemisiä vaikutuksia. Esimerkkinä tällaisesta tilanteesta ovat kipulääkelaastarit, joissa paikallisesti ihon kautta annostellaan kipulääkettä, jolla on systeeminen vaikutus. (8)

Välillä voi olla vaikeaa vetää rajaa sen välille, onko jonkin lääkkeen annostelu paikallista vai ei. Esimerkiksi inhaloitavista lääkkeistä osa on paikallisvaikutteisia (mm. astmalääkkeet, jotka vaikuttavat hengitysteissä), kun taas osa on systeemisiä (mm. inhalaatioanestetit, joiden kohde-elin ovat aivot). Tähän kategoriaan kuuluu myös intranasaalinen lääkkeenanto. Tällä hetkellä suurin osa nenään annosteltavista lääkkeistä on paikallisvalmisteita (esim. kortikosteroidisuihkeet), mutta enenevässä määrin on myös systeemisesti vaikuttavia, nenän kautta annosteltavia lääkkeitä. (8)

Enteraalinen lääkkeenanto

Enteraalisella lääkkeenannolla tarkoitetaan lääkkeen annostelua maha-suolikanavan kautta. Sen etuja ovat helppous ja vähäinen invasiivisuus, vaikka jotkut saattavatkin pitää rektaalista lääkkeenantoa lievästi invasiivisena. Enteraalisella lääkkeenannolla on myös huonoja puolia: lääkeaineen on selviydyttävä maha-suolikanavasta hajoamatta, sillä on huonompi hyötysuhde ja lääkkeen vaikutus alkaa hitaammin. Enteraaliseksi lääkkeenannoksi lasketaan perinteisen suun kautta tapahtuvan eli per oraalisen (p.o.) lääkkeenannon lisäksi sublinguaalinen ja rektaalinen lääkkeenanto. Sublinguaalisessa lääkkeenannossa lääke laitetaan kielen alle, ja siellä sen annetaan liueta ja imeytyä. Tämä reitti ohittaa maksan, jolloin lääkeainetta ei poistu ensikierrossa lähes lainkaan. Ensikierron metaboliaalla tarkoitetaan tapahtumaa, jossa suolistosta imeytyneet lääkeaineet kulkeutuvat porttilaskimon kautta maksaan ennen systeemiseen verenkiertoon pääsyä. Maksa metaboloii tällöin osan lääkeaineesta pois verenkierrosta ennen kuin se on edes saanut mahdollisuutta päästä kohdesoluihinsa. Rektaaliossa lääkkeenannossa lääkeaine taas annostellaan peräsuoleen, josta se imeytyy limakalvon läpi kehoon, ja ohittaa näin ensikierron. Tätä lääkkeenantoreittiä käytetään lähinnä lasten ja vanhusten kohdalla, sillä lääkkeiden nieleminen voi olla heille haastavaa. Joskus myös muissa erityistilanteissa, kuten voimakkaan oksentelun aikana, p.r. lääkkeenanto voi tulla kyseeseen. (8)

Tyypillisin enteraalinen lääkkeenannostelu on suun kautta tapahtuva. Tässä annostelussa imeytymisen määrään ja nopeuteen vaikuttavat useat asiat, kuten lääkeaineen ominaisuudet. Lääkeaineen on selvitävä mahalaukun matalassa pH:ssa ja ohutsuolen monista entsyymeistä sekä imeydyttävä joko mahalaukun tai suolen seinämän läpi verenkiertoon. Kaikki maha-suolikanavan kautta imeytyneet lääkeaineet kiertävät vielä maksaan ennen systeemikiertoon

pääsyä, joten ensikierron eliminaatio on p.o. annostelussa tästä syystä usein suurempi kuin muissa annostelureiteissä. (8)

Lääkeaineiden yksilöllinen vaikutus

Kaikki lääkeaineet vaikuttavat ihmisiin yksilöllisesti. Eräiden lääkeaineiden kohdalla vaikutusta on helpompi arvioida, kun taas toisten kohdalla tiedetään, että yksilöllinen vaihtelu voi olla huomattavaakin. (8)

Farmakokineettiset tekijät vaikuttavat siihen, miten suuri osa lääkkeestä päätyy potilaassa kohdesoluihin. Näitä tekijöitä ovat mm. imeytyminen, jakautuminen ja eliminaatio, ja niihin vaikuttavat potilaan synnynnäisten ominaisuuksien lisäksi myös esimerkiksi ikä ja perussairaudet. Lääkeaineen pitoisuuden lisäksi vaihtelua sen vaikutukseen tuo farmakologisen vasteen vaihtelu. Sama määrä lääkeainetta kohdemolekyyleissä voi aiheuttaa eri ihmisillä erilaisen vasteen. Tätä kutsutaan terapeuttiseksi herkkyudeksi tai resistenssiksi. Useat samat asiat, jotka vaikuttavat farmakokineettisiin tekijöihin, vaikuttavat myös terapeuttiseen herkkyteen. Geneettisten tekijöiden lisäksi suurimpia vaikuttavia muuttujia ovat ikä, perussairaudet ja muut lääkitykset. (8)

Intranasaalisen lääkkeenannon hyödyt ja haitat muihin antoreitteihin verrattuna

Intranasaalisen lääkkeenannon hyötyjä

Intranasaalisella eli nenänsisäisellä lääkkeenannolla tarkoitetaan lääkkeen viemistä nenän limakalvoille. Osa tällaisista lääkkeistä on paikallisvalmisteita, joiden kohdesolut sijaitsevat nenän ja sen lähistön alueella. Paikallisvalmisteissa, myös intranasaalisesti käytetyissä, on yleensä vähemmän haittoja kuin systeemisissä lääkkeissä. Tähän vaikuttaa useampi asia: lääkeaine on paikalliskäytössä lähinnä pienellä alueella eikä systeemikierrossa, ja toisaalta lääkkeen kokonaisannos on huomattavasti systeemikäyttöä pienempi. (8)

Intranasaalisesti voidaan annostella myös systeemisesti vaikuttavia lääkkeitä. Nenän verkkas limakalvo on hyvä imeytymispaikka pienille molekyyleille. Nenän limakalvon kautta imeytyneet lääkkeet pääsevät suoraan verenkiertoon ohittaen ensikierron metabolian. (8) Imeytyminen limakalvolta on nopeaa, joten myös lääkkeen vaste saadaan nopeasti. Annostelu nenään ei vaadi samalla tavalla ammattitaitoa kuin esimerkiksi suonensisäinen lääkkeenanto. (7)

Suonsisäiseen lääkkeenantoon verrattuna nenänsisäinen lääkkeenanto on nopea tapa antaa lääke. Suun kautta toteutettu lääkkeenanto vaatii potilaalta vähintäänkin kohtalaista kooperaatiota, jotta se onnistuisi. Lisäksi esimerkiksi raju pahoinvointi voi estää lääkkeenannon suun kautta. Näistä syistä varsinkin hätätilapotilaan kohdalla intranasaalinen lääkkeenanto voi olla suun kautta tapahtuvaa lääkkeen annostelua parempi antoreitti, vaikka suonsisäinen lääkkeenanto onkin yleisin tapa annostella lääkkeitä. (1)

Intranasaalisesti voidaan annostella lisäksi lääkkeitä, joiden toivotaan päätyvän nenästä aivoihin. Kun mietitään sellaista intranasaalista lääkkeenantoa, jossa kohde-eliminä ovat aivot, ovat aivohermot kaikkein merkittävien lääkkeiden kulkureitti (9). Erityisesti aivohermot I, hajuhermo (nervus olfactorius), ja V, kolmoisherma (nervus trigeminus), vievät intranasaalisesti annosteltuja lääkkeitä aivoihin (9). Merkittävin hyöty intranasaalisessa lääkkeenannostelussa aivoihin kohdistuvia lääkkeitä ajatellen on se, että veri-aivoeste on mahdollista ohittaa tällä keinolla (9). Lisäksi lääkeaineiden määriä voidaan todennäköisesti pienentää, kun niitä ei tarvitse annostella esimerkiksi suonensisäisesti, vaan täsmällisemmin nenän kautta suoraan aivoihin (9). Nenä-

aivoväylää hyödynnettäessä annosteltavat lääkemäärät voisivat olla jopa vain 0,01–1 % suunsisäiseen annosteluun verrattuna (9). Intranasaalinen lääkkeenanto ei myöskään vaadi invasiivisuutta, toisin kuin esimerkiksi suonen tai lihaksensisäinen lääkkeenanto (9). Veri-aivoeste voidaan ohittaa myös injektoimalla lääkeaine suoraan aivokudokseen, mutta tämä on riskialtis ja todella invasiivinen tapa antaa lääkettä. Mikäli siis intranasaalisesta lääkkeenannosta tulisi tehokas tapa annostella lääkettä keskushermostoon, olisi se ehdottomasti turvallisempi kuin suorat kallonsisäiset injektiot. (16)

Intranasaalisen lääkkeenannon haittoja

Intranasaalisen lääkkeenannon suurimmat haitat liittyvät sen rajoituksiin. Molekyylipainoltaan suurempien lääkeaineiden imeytyminen nenän limakalvolta ei ole erityisen tehokasta, ja siinä on merkittävää variaatiota ihmisten välillä. Lisäksi nenän värekarvojen tehokas toiminta poistaa nenään annostellut lääkeaineet limakalvolta suhteellisen nopeasti, jolloin pidempiaikaisen lääkevaikutuksen saavuttaminen voi olla haastavaa. Lisäksi tarvittavan lääkeaineen määrä voi muodostua ongelmaksi, sillä nenän limakalvolta pystyy imeytymään vain tietty määrä lääkettä, jolloin tarpeeksi suuria pitoisuuksia ei välttämättä saavuteta. (1) Näitä ongelmia on yritetty ratkoa kehittämällä imeytymistä tehostavia proteiineja, jotka lääkeaineeseen kiinnittyneenä tehostaisivat lääkkeen imeytymistä. On myös kehitteillä molekyyliä, jotka lisääisivät lääkeaineiden tarttuvuutta nenän limaa kohtaan, jotta lääkeaineet pysyisivät limakalvolla kauemmin. On kuitenkin huomioitava, että mitä enemmän aineita lopullisessa lääkkeessä on, sen todennäköisemmin mukana on myös jotain haittoja aiheuttavia osia. Lisäksi kun lääkkeen vaikutusaikaa limakalvolla pidennetään, myös mahdolliset limakalvoa vahingoittavat vaikutukset kertaantuvat. (1)

Intranasaalinen lääkkeenanto on mielenkiinnon kohteena sen laajojen mahdollisuuksien takia. On kuitenkin huomioitava, että samasta syystä nenänsisäisesti annosteltavien lääkkeiden mahdolliset haitat on huomioitava niin nenässä itsessään, alemmissa hengitysteissä, systeemisesti kuin keskushermostossakin. Ei siis riitä, että lääke on paikallisesti turvallinen, sillä intranasaalinen lääkkeenanto voi mahdollistaa lääkkeen pääsyn jopa aivoihin, vaikka tämä ei olisikaan lääkkeenannon varsinainen tarkoitus. (1)

Tyypillisiä paikallisia haittoja intranasaalisesta lääkkeenannosta ovat nenän kuivuus, limakalvojen ärtyminen sekä, hieman harvinaisempana, nenäverenvuodot. Selvästi harvinaisempana haittana voi joskus ilmetä nenän väliseinän perforoitumista. (1) On myös tiettyjä skenaarioita, joissa intranasaalinen lääkkeenanto voisi olla kontraindikoitua. Tällaisia i.n. lääkkeenannolle eksklusiivisia kontraindikaatioita ovat esimerkiksi vaikea nenäverenvuoto, kasvojen alueen trauma, värekarvatoimintaan vaikuttavat sairaudet (esimerkkinä kystinen fibroosi) ja nenän obstruktio sekä tulehdustilat. (7)

Mielenkiinnon kohteena oleva aivoihin kohdistuva lääkintä nenänsisäisen annostelun kautta ei myöskään ole haitoista vapaa. Vaikka onnistuttaisiinkin luomaan nenästä aivoihin tehokkaasti siirtyviä lääkkeitä, ei kehitystyö olisi välttämättä vielä loppu. Kolmois- ja hajuhermot kulkevat vain tietyille aivoalueille, ja lääkkeiden pitäisi todennäköisesti päästä näiltä alueilta liikkumaan aivoissa moniin muihinkin paikkoihin tehokkaan vaikutuksen takaamiseksi. (16) On myös todettu, että nenään annostellusta lääkemäärästä vain 0,1-1 % päätyy aivoihin asti, mikä voi aiheuttaa hankaluuksia tarpeeksi suurien lääkepitoisuuksien saavuttamisessa. (18)

Nenä-aivoväylä (nose-to-brain pathway)

Nenä-aivoväyläksi sanotaan lääkkeenantoväylää nenästä aivoihin. Se ohittaa veri-aivoesteen, ja vähentää tarvetta lääkeaineen systeemiselle annostelulle. Lääkeaineiden imeytymistä ajatellen nenäontelo voidaan jakaa karkeasti kolmeen osaan: ihon peittämään sieraintasoon, respiratoriseen

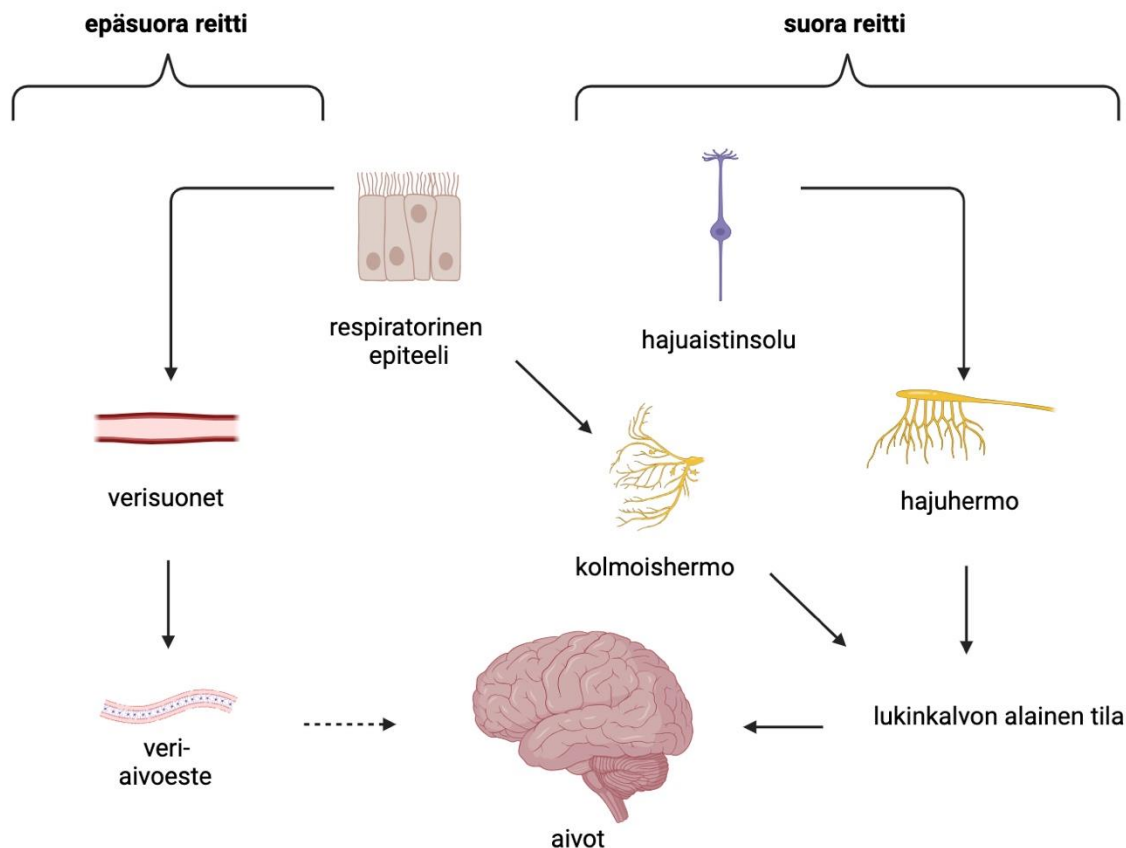
limakalvoon ja hajuaistinsolut sisältävään limakalvoon. Lääkeaineiden imeytymisen kannalta sieraintason alue on lähes hyödytön. Respiratorisen limakalvon alue on verisuonitukseltaan rikas, joten se on systeemistä lääkkeenantoa ajatellen merkittävä. Nenä-aivoväylä taas alkaa pääasiallisesti hajuaistinsolut sisältävältä limakalvolta nenäontelon ylätakakolmanneksesta. On kuitenkin hyvä muistaa, että myös respiratorisen limakalvon alueelta osa lääkeaineista voi kulkeutua kolmoishermon välityksellä suoraan aivoihin. (18)

Nenä-aivoväylän ajatellaan muodostuvan kahdesta osasta, suorasta ja epäsuorasta. Epäsuora osa koostuu respiratorisesta limakalvosta, josta lääkeaineet voivat imeytyä vereen ja kulkeutua sen mukana aivoihin. Pieni osa lääkeaineista pystyy ohittamaan veri-aivoesteen, ja pääsee näin aivoihin. Suora osa alkaa hajuaistinsolut sisältävästä ja respiratorisesta epiteelistä, joista lääkeaineet pääsevät kulkeutumaan haju- ja kolmoishermostojen välityksellä aivoihin. Suora osa nenä-aivoväylää voidaan edelleen jakaa solunulkoiseen ja solunsisäiseen osaan, epäsuora väylä tapahtuu solunulkoisia reittejä pitkin. (Kuva 4.) (18)

Suora solunulkoinen reitti kulkee hermoston tukisolujen väleissä. Lääkeaineen on ensin läpäistävä nenäontelon epiteelin tiiviit liitokset, päästävä solujen välisten lovien ohi, ohitettava tyvilevy, kuljettava perineuraalisessa tilassa ja lopulta päästävä lukinkalvonlaiseen tilaan, josta se pääsee aivoihin. (9) Myös veri- ja imusuoniston kautta aivoihin voi päästä lääkeainetta, ja vaikka tämä lasketaankin epäsuoraan osaan, sen voidaan myös ajatella kuuluvan solunulkoiseen osaan nenä-aivoväylästä. (9) Solunsisäinen reitti taas alkaa lääkeaineen otolla hajuaistinsolun sisään (pinosytoosi), sen pakkaaminen Golgin laitteessa, ja pakatun lääkeaineen siirtäminen aksonia pitkin kohti hajukerästä, ja sieltä hermosolua pitkin kohti keskushermostoa. Solunsisäisen reitin on todettu olevan hidas verrattuna solunulkoiseen, mikä voisi viitata solunulkoisen reitin olevan pääasiallinen. (9)

Nenä-aivoväylän suurin etu muihin lääkkeenantoreitteihin verrattuna on veri-aivoesteen ohittaminen. Tutkimustulosten mukaan lääkeaineet voivat kulkea nenä-aivoväylässä sekä hermosolujen aksoneita pitkin, että itse hermosolun ulkopuolella, ja kumpikin reitti vaikuttaisi ohittavan veri-aivoesteen. (9)

Tutkimuksen alla on nenä-aivoväylän hyödyntämisen lisäksi se, miten väylän voisi tarpeen vaatiessa sulkea. On tilanteita, joissa lääkeaineen toivotaan vaikuttavan joko paikallisesti tai päätyvän nenästä verenkiertoon, mutta sen ei toivota kulkeutuvan väylää pitkin suoraan aivoihin. Esimerkkinä tällaisesta tilanteesta on intranasaalisesti annosteltava influenssarokote, joka sisältää heikennettyjä viruksia. Vaikka virukset ovat heikennettyjä, niiden ei toivota päätyvän nenästä suoraan aivoihin vaan verenkiertoon, jossa ne aiheuttavat toivotun immuunireaktion ja vastustuskyvyn itse taudille. (18)



Kuva 4. Kaavakuva nenä-aivoväylän suorasta ja epäsuorasta reitistä. Epäsuora reitti on aina solunulkoista kulkeutumista, suorassa reitissä lääkeaine voi kulkeutua joko solunulkoisessa tai sisäisessä tilassa. (9)

Intranasaaliseen annosteluun vaikuttavat tekijät

Lääkkeestä johtuvat tekijät

Intranasaalisen lääkkeenannon tehokkuuteen vaikuttavat monet tekijät, joista osa liittyy annosteltavaan lääkkeeseen itseensä, osa taas potilaaseen. (16) Tällaisia lääkeaineeseen liittyviä ominaisuuksia ovat mm. lääkeaineen molekyylipaino ja viskositeetti, lääkkeen annosteluolomuoto ja lääkeaineen annosteluun käytetty väline. (16)

Kuten jo aiemmin tässä työssä on todettu, lääkeaineen molekyylipaino vaikuttaa sen imeytymiseen nenän limakalvolta. (1) Pienet molekyylit imeytyvät limakalvolta tehokkaasti, kun taas suurempikokoiset molekyylit imeytyvät heikommin. Lisäksi suuremmilla molekyyleillä imeytymisessä on suurta ihmisten välistä vaihtelua. (1) Tätä ominaisuutta voidaan toisaalta hyödyntää silloin, jos lääkeaineen ei haluta pääsevän aivoihin nenästä: pieneen molekyyliin voidaan esimerkiksi liittää suurikokoisia kantajaproteiineja, jotka estävät lääkeaineen päätyksen nenä-aivoväylään. (18)

On todettu, että erilaiset välineet nenänsisäiseen lääkkeenannosteluun voivat vaikuttaa annostelun tehokkuuteen ja tarkkuuteen. Lääke voidaan annostella nenäonteloon tippoina, suihkeena, sumutteena tai jauheena, ja annosteluun on olemassa monia erilaisia välineitä. (16) Lääkeaineen olomuodon on todettu vaikuttavan annostelun tehokkuuteen. Tippoina annosteltavat lääkkeet päätyvät pääosin nenäontelon pohjalle, eivätkä siten saavuta hajuistinsoluja kovinkaan tehokkaasti. Lisäksi tippamaiset lääkkeet poistuvat nenäontelosta nopeasti nenäontelon karvojen

liikkeen myötä. Sen sijaan hienojakoisemmat sumutteet ja jauheet saavuttavat nenäontelon takayläosan paremmin, eivätkä yhtä helposti valu nenänieluun. (16)

Lääkeaineen itsensä lisäksi lääkkeeseen voidaan lisätä monia lisäaineita, jotka vaikuttavat sen imeytymiseen ja kulkeutumiseen nenä-aivoväylään. Tällaisia ovat esimerkiksi läpäisevyyttä parantavat aineet, jotka nimensä mukaisesti parantavat lääkeaineen kykyä läpäistä limakalvo nenäontelossa esimerkiksi parantamalla lääkeaineen diffuusion tehokkuutta. Muita intranasaalisen lääkkeenannon tehokkuuteen vaikuttavia aineita ovat mm. entsyymien inhibiittorit, jotka estävät hajottavien entsyymien toimintaa, P-glykoproteiinit, jotka lisäävät lääkeaineiden pääsyä aivoihin ja värekarvojen toimintaa inhiboivat aineet, jotka lisäävät lääkeaineen imeytymistä nenän limakalvolta estämällä värekarvojen toimintaa. (18)

Potilaasta johtuvat tekijät

Lääkkeen ominaisuuksien lisäksi myös potilaan ominaisuudet voivat vaikuttaa nenänsisäisen lääkkeenannon tehokkuuteen. Yksi tällainen asia on potilaan asento lääkettä annosteltaessa. (16) Suuri osa tutkimuksista intranasaalisen lääkkeenannon osalta on tehty selinmakuulla olevilla koe-eläimillä. Nenätippoja annosteltaessa selinmakuuasennon on todettu johtavan vakaaseen lääkeainepitoisuuteen hajuaistinsolut sisältävällä epiteelillä. Jos tavoitteena on lääkkeen toimittaminen aivoihin, olisi lääke saatava toimitettua nenäontelon yläkolmannekseen. Lääkeaineen toimitus tälle alueelle onnistuu rotilla tehtyjen kokeiden perusteella parhaiten selinmakuulla, pää takakenossa 70–90 asteen kulmassa. (16) Toisaalta tämä asento voi lisätä lääkkeen päätymistä nenäontelosta myös ruoka- ja henkitorveen, mikä ei välttämättä ole tarkoituksenmukaista. On myös todettu, että lääkkeen annostelun jälkeen selinmakuulla vietetty aika parantaa lääkkeen pääsyä nenäontelosta keskushermostoon verrattuna nopeaan asennon vaihtoon. (16) Kädellisillä tehdyissä eläinkokeissa parhaaksi todettu asento lääkeannosteluun on ns. rukoileva asento, jossa pää on tuotu etualaviistoon, jos tavoitteena on lääkkeen pääsy hajuaistinalueelle. (16)

Potilaan asennon lisäksi nenänsisäiseen annosteluun ja sen tehokkuuteen vaikuttaa lääkkeen antotekniikka. Läkettä voidaan annostella sierainaukon tasolle, josta se kulkeutuu joko painovoiman tai sisäänhengityksen vaikutuksesta nenäonteloon. Toisaalta lääkeaine voidaan viedä suoraan nenäonteloon notkean muoviputken avulla. Tässä on kuitenkin oltava varovainen, jotta tällaisella asettimella ei saada vaurioita aikaan nenäontelon limakalvolle tai nenän sisäisiin rakenteisiin. Riskinä on myös lääkkeen päätyminen nenäontelon ohi nieluun, hengitysteihin tai ruoansulatuskanavaan. (16) On hyvä muistaa, että myös intranasaalisessa lääkkeenannossa, kuten kaikissa muissakin lääkkeenannoissa, joissa potilas itse annostelee lääkkeen, voi potilaasta johtuvista syistä syntyä annostelun tehottomuutta. (17) Potilas saattaa annostella lääkettä väärää määrää, väärinä aikoina, tai teknisesti toteuttaa lääkkeen annostelun niin, että lääke ei päädy tavoiteltuun paikkaan. (17)

Potilaan nenän kunto ja mahdolliset anatomiset poikkeavuudet voivat myös vaikuttaa nenänsisäisen lääkkeenannon tehokkuuteen. Mikäli potilaan nenän limakalvo on kuiva ja huonossa kunnossa, lääkeaineiden imeytyminen voi häiriintyä. Myös runsas liman erityis esimerkiksi ylähengitystieinfektion aikana voi selvästi heikentää lääkkeiden imeytymistä limakalvolta. Samoin nenäverenvuoto voi jopa estää lääkeaineiden imeytymisen limakalvolta kokonaan. Nenän anatomiset epämuodostumat voivat myös hankaloittaa lääkeaineiden pääsyä erityisesti nenän hajuaistinalueelle, joka on muutenkin hieman hankalasti saavutettavissa nenäontelon takayläosassa. Lisäksi on huomioitava, että mikäli potilas käyttää säännöllisesti nenän paikallisvalmisteita kuten kortikosteroidisuihkeita, ne voivat vaikuttaa muiden intranasaalisesti annosteltujen lääkkeiden imeytymiseen. (9)

Intranasaalinen annostelu tällä hetkellä ja tulevaisuudessa

Intranasaalisen lääkkeenannon historiaa

Paikallisvaikutteisia lääkkeitä on annosteltu nenään jo vuosikymmeniä. Esimerkiksi kausiflunssan ja allergioiden hoitoon tarkoitettuja, intranasaalisesti annosteltavia lääkkeitä on ollut markkinoilla jo pitkään. 1900-luvun loppupuolella herättiin intranasaalisen lääkkeenannon mahdollisuuksiin myös systeemisessä lääkinnässä, ja esimerkiksi kardiovaskulaarilääkkeitä i.n. annostelulla tuli markkinoille. Ennen vuotta 1991 ei tiedetty mahdollisuudesta lääkittää aivoja nenän kautta. William Frey II:n johdolla kiinnostus intranasaalisesta lääkkeenannosta aivot kohde-eliminä kuitenkin kasvoi ja aiheutta alettiin tutkimaan enenevissä määrin. Todettiin, että intranasaalisella lääkkeenannolla voidaan lääkittää aivoja ohittaen veri-aivoeste, mikä on systeemisessä lääkinnässä usein ongelmana. Lisäksi intranasaalinen lääkkeenanto ei vaadi invasiivisuutta, toisin kuin perinteisemmät lääkkeenantometodit, kuten suonensisäinen lääkkeenanto. (1)

Tutkimus intranasaalisen lääkkeenannon ympärillä on kiihtynyt merkittävästi. 2010-luvulla kliinisiä tutkimuksia aiheeseen liittyen oli kolme kertaa enemmän kuin edellisellä vuosikymmenellä. Intranasaalisen lääkkeenannon tutkimusmäärät lisääntyivät enemmän kuin minkään muun lääkkeenantomuotojen tutkimukset, vaikka kokonaismäärällisesti esimerkiksi suonensisäistä lääkkeenantoa onkin vielä tutkittu selvästi enemmän. Systeeminen lääkintä intranasaalisesti on jo monien lääkeaineiden kohdalla käytössä, ja uusia systeemisiä, nenänsisäisesti annosteltuja lääkkeitä tutkitaan jatkuvasti. Tutkimuksissa mielenkiinnon kohteina tällä hetkellä ovat mm. migreenin, kivun, hormonikorvaushoidon ja tupakoinnin haittojen hoitaminen intranasaalisella lääkkeenannolla. (1) Historiallisesti paikalliset intranasaaliset lääkkeet on usein annosteltu nenäsuihkeina, mutta systeemilääkkeissä myös muut antotavat, kuten nenään annosteltavat geelit, ovat tutkimuksen alla. (1)

Tällä hetkellä käytössä olevia intranasaalisesti annosteltavia lääkkeitä

Tällä hetkellä käytössä olevia intranasaalisesti annosteltavia, systeemisesti vaikuttavia lääkkeitä yhdistää pieni molekyylipaino (usein alle 1 kDa). Sydän- ja verisuonisairauksien hoitoon löytyy jo useampi nenänsisäisesti annosteltava lääke, kuten propranololi ja nitroglyseriini. Kipulääkkeet ovat toinen lääkeryhmä, josta löytyy jo nykyään nenänsisäisesti annosteltavia lääkkeitä. Lisäksi esimerkiksi rokotteita voidaan annostella intranasaalisesti. (Taulukko 2.)

Migreenin hoidossa yleisesti käytössä olevasta sumatriptaanista löytyy muiden muotojen lisäksi myös intranasaalisesti annosteltava lääkevalmiste. Vaikka sumatriptaania voidaan annostella myös perinteisemmin keinoin kuten suun kautta nautittuna, on nenänsisäisellä annostelulla omat hyvät puolensa. Sumatriptaani imeytyy ja näin ollen vaikuttaa nenän kautta annosteltuna nopeasti. Migreeniin voi liittyä sekä pahoinvointia että maha-suolikanavan lamaantumista, jotka molemmat heikentävät suun kautta otetun lääkeaineen imeytymistä. (23)

COVID-19 -viruksen aiheuttamaan vaikeaankin ylähengitystieinfektioon kehitettiin nopeasti rokote pandemian alkamisen jälkeen. Kaikki tällä hetkellä käytössä olevat rokotteet koronavirusta vastaan annostellaan lihakseen, mutta useita lääkeaineita on kliinisessä tutkimuksessa nenänsisäiseen annosteluun liittyen. Siinä missä i.m. annettu rokote koronainfektiota vastaan kehittää kehossa immunitettia virusta vastaan, se ei aiheuta tehokasta immunisaatiota ylähengitysteiden limakalvoilla. Intranasaalisesti annosteltu rokote voisi tuoda parannusta tähän, ja näin täydentää lihakseen annettavan rokotteen tehoa. (20)

Masennus on yleinen ja valitettavan hoitoresistentti sairaus, jota maailmanlaajuisesti sairastaa yli 300 miljoonaa ihmistä. Masennusta on perinteisesti lääkitty suun kautta otettavien lääkkein. Koska masennus on aivokemiaan liittyvä sairaus, on intranasaalinen lääkkeenanto

herättänyt mielenkiintoa myös sen hoidossa. Esketamiini on ensimmäinen masennuslääke, jota on nykyään saatavilla nenään annosteltavassa muodossa. Sen lisäksi monia muita masennuksen hoidossa jo käytössä olevia lääkkeitä tutkitaan intranasaalista annostelua ajatellen, joka voisi tehostaa lääkeaineiden vaikutuksia masennuksen hoidossa. (21)

Suurin hyöty kipulääkkeiden i.n. annostelussa perinteisempiin annostelureitteihin verrattuna on nopea tehon alkua ja ensikierron metabolian ohittaminen. Erityisesti morfiinin kohdalla tämä hyöty on merkittävä, sillä morfiinin ensikierron eliminaatio on varsin suurta. Intranasaalisesti käytetty fentanyl on hätätilapotilailla sairaalaolosuhteiden ulkopuolella suosittu tapa lääkittää kipua sen tehokkuuden ja turvallisuuden takia. Myös ketamiinia on tutkittu intranasaalisesti annosteltuna, mutta sen ei ole todettu olevan aivan fentanyylin tasoinen lääke nenänsisäisesti annosteltuna. (25) Itse kipulääkkeiden lisäksi naloksonia eli opiaattien vasta-ainetta voidaan annostella intranasaalisesti. I.n. annostelu on naloksonin kohdalla varsin tarpeellinen, sillä sairaalaolosuhteiden ulkopuolella naloksonin annostelu usein tajuttomalle potilaalle muilla keinoin olisi haastavaa. (24)

Epilepsia on myös sairaus, jonka hoidossa intranasaalisen lääkkeenannon on todettu olevan hyödyllistä. Esimerkiksi bentsodiatsepiinien nenänsisäistä annostelua erilaisten kohtausten aikana on tutkittu ihmisillä. Jotta bentsodiatsepiinit voisivat tehokkaasti auttaa kohtausten lopettamisessa ja vähentää sen aivoille aiheuttamaa haittaa, se pitää pystyä annostelemaan nopeasti. Tutkimuksissa todettiin, että midatsolaamin annostelu nenän kautta oli nopeampaa ja potilaalle miellyttävämpää sekä laskimonsisäiseen että rektaaliseen annosteluun verrattuna. (9)

Taulukko 2. Esimerkkejä tällä hetkellä käytössä olevista, systeemisesti vaikuttavista, nenänsisäisesti annosteltavista lääkkeitä.

Lääkeaine	Kauppanimi	Käyttöindikaatio
esketamiini	Spravato	masennus
sumatriptaani	Imigran	migreeni
nafareliini	Synarel	vaikea endometrioosi, koeputkihedelmöitys
heikennettyjä viruksia	Fluenz Tetra	influenssarokote
midatsolaami	Nayzilam	epileptinen kohtaus

Intranasaalisen lääkkeenannon tulevaisuus

Monia tutkimuksia on meneillään liittyen uusien nenänsisäisesti annosteltavien lääkkeiden kehittämiseen. Iso osa tutkimuksista on vielä prekliinisessä vaiheessa, mutta onneksi yhä useampi lääkeaine on pääsemässä myös kliinisen vaiheen tutkimuksiin. Tällä hetkellä erityistä mielenkiintoa intranasaaliseen lääkkeenantoon liittyen herättää biomateriaalit, aivosairaudet, lääkkeenantomekanismi, rokotteet ja farmakokineettiset tekijät. (26) Tutkimuksissa etsitään intranasaalisesti annosteltavia lääkkeitä mm. muistisairauksiin, iskeemisiin aivovaurioihin, lihavuuteen ja eräisiin autoimmuunisairauksiin. (9) Lisäksi akuutin ja kroonisen kivun hoito intranasaalisesti annosteltavilla lääkkeillä on kasvavaa mielenkiintoa herättävä aihe. (22)

Neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten Alzheimerin taudin ja Parkinsonin taudin, määrä on selvästi nousussa. (3) Näiden sairauksien hoito on vaikeaa veri-aivoesteeseen takia. Vaikka lääkeaine saadaankin toimitettua vereen, sen on vaikea läpäistä veri-aivoeste, ja näin vaikuttaa kohde-elimeensä. (3) Lisäksi ongelmana monien aivoissa ilmenevien sairauksien hoidossa on se, että mikäli veren lääkepitoisuus nostetaan tarpeeksi suureksi veri-aivoesteeseen läpäisemiseksi, lääkeaine aiheuttaa huomattavia haittoja muualla elimistössä. (9) Mm. näistä syistä intranasaalinen lääkkeenanto voisi tuoda helpotusta neurodegeneratiivisten sairauksien hoitoon. Esimerkiksi

hermojen kasvutekijää (NGF, nerve growth factor) on onnistuneesti annosteltu nenä-aivoväylää käyttäen aivoihin hiirillä. (9) Mielenkiinnon kohteena on myös eräiden vasta-aineiden intranasaalinen annostelu. Hiirikokeissa vasta-aineiden todettiin vähentävän amyloidiplakkien tuotantoa isoavoissa ja sitovan jo olemassa olevia plakkeja. Nämä tulokset ovat lupaavia Alzheimerin taudin hoitotutkimusten kannalta. (9)

Prekliinisissä tutkimuksissa on saatu lupaavia tuloksia intranasaalisesta lääkkeenannosta syömishäiriöiden hoidossa. (9) Lihavuuden hoidossa neuropeptidi nimeltään GALP (galanin-like peptide, galaniinin kaltainen peptidi) on hiirillä onnistuneesti annosteltu nenän kautta aivoihin niin, että se on päätynyt aivojen etulohkoon, hippokampukseen, aivolisäkkeeseen, pikkuaivoihin ja aivorunkoon. (9) Normaalitilassa veri-aivoeste päästää leptiiniä aivoihin verestä, mutta tämä häiriintyy lihavuuden myötä. Näin ollen myös leptiinin annostelu aivoihin nenä-aivoväylää pitkin voisi tulevaisuudessa olla yksi tapa hoitaa lihavuutta. (9)

Toinen mielenkiintoa herättänyt kehon luonnollinen molekyyli, jonka terapeuttista käyttöä intranasaalisesti on tutkittu, on oksitosiini. Se voisi tarjota apua kroonisesta kivusta kärsiville ihmisille. Oksitosiini on toksikologisesti turvallinen aine, mutta hankala saada aivoihin herkan hajoamisen ja veri-aivoesteen takia. Intranasaalisesti annosteltuna oksitosiinin on todettu pääsevän aivoihin ja tarkemmin mantelitulomakkeeseen ja hippokampukseen sekä jyrksijöillä että kädellisillä. Lisäksi sioilla intranasaalisesti annosteltu oksitosiini pääsi aivoihin tarpeeksi suurina pitoisuuksina, että se pystyi vaikuttamaan aivokemiaan. Näin ollen oksitosiini voisi tulevaisuudessa tarjota kroonisesta kivusta kärsiville yhden vaihtoehdon kivun lääkkeelliseen hoitoon. (22)

Intranasaalisesti annostellun sytokiini interferoni-beta-1b:n on tutkimuksissa todettu olevan potentiaalinen lääke multippeliin skleroosiin. Lääkeainetta annosteltiin sekä laskimonsisäisesti että intranasaalisesti, ja i.n. annostelussa saavutettiin paremmat lääkeainepitoisuudet aivoissa, kun lääkeainepitoisuudet veressä olivat samalla tasolla. (9) Myös lihasreuman hoitoon tarkoitettua fuusioproteiinia on testattu nenän kautta annosteltuna, ja siitä on saatu lupaavia tuloksia. (9) Jopa aivokasvainten hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä on tutkittu nenän kautta annosteltuna. Esimerkiksi intranasaalisesti annosteltu telomeraasi-inhibiittori GRN163 löysi tiensä aivojen kasvaimeen, eikä kertynyt terveeseen aivokudokseen tai muualle kehoon. (9)

Kantasolut ovat itsessään olleet viime vuosina kovan mielenkiinnon kohteena. Kantasolujen toivotaan voivan korvata kuolleita kudoksia ja näin parantaa jo tapahtuneita vaurioita. Kuten muidenkin aineiden kohdalla, myös kantasoluterapiassa aivojen suhteen on ongelmana veri-aivoeste. Vastasyntyneillä hiirillä tehdyssä kokeessa onnistuttiin hoitamaan iskeemistä aivovauriota intranasaalisesti annostelluilla mesenkymaalisissa kantasoluilla. Rotilla taas onnistuttiin hoitamaan lukinkalvonalaisten verenvuodon aiheuttamia vaurioita intranasaalisen kantasoluhoidon avulla. (9)

Yhteenveto

Nenä on kompleksi rakenne, josta on aivohermojen kautta suora yhteys aivoihin. Tämän yhteyden takia nenä on osoittautunut varsin kiinnostavaksi rakenteeksi varsinkin lääkkeenannon kannalta. (7) Nenään annosteltavat paikallisvalmisteet ovat olleet käytössä jo vuosikausia, ja nykyään myös systeemivaikutuksiin tähtäviä intranasaalisesti annosteltavia lääkkeitä on jo useita markkinoilla. (1) Tulevaisuutta ajatellen nenä-aivoväylän kautta tapahtuva aivojen lääkintä on intranasaalisen lääkinnän kiinnostavimpia sovellutuksia, sillä se voisi tarjota hoitomahdollisuuksia moniin, nykypäivänä hankalasti hoidettaviin sairauksiin. (3)

Intranasaalisella lääkkeenannolla on paljon potentiaalia. Toistaiseksi rajoittavia tekijöitä ovat lääkeaineeseen liittyen mm. imeytymisen haasteet nenäontelon limakalvolta ja potilaaseen liittyen esimerkiksi ylähengitystieinfektioiden vaikutuksen intranasaaliseen lääkkeenantoon. Tutkimuksen alla on itse nenän kautta annosteltavien lääkkeiden lisäksi monia

lisäaineita, joiden tarkoituksena on tehostaa ja stabiloida nenän kautta tapahtuvaa lääkkeiden annostelua. Toisaalta näiden nenä-aivoväylän käyttöä tehostavien tekniikoiden tutkimisen avulla voidaan myös oppia ymmärtämään, miten lääkeaineiden pääsyä nenästä aivoihin voidaan estää tarpeen vaatiessa. (9)

Lähdeluettelo

- (1) Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development, Keller L, Merkel O, Popp A. *Drug Delivery and Translational Research* (2022) 12:735–757
- (2) Pires A, Fortuna A, Alves G, Falcão A. Intranasal drug delivery: how, why and what for? *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12(3):288-311. doi: 10.18433/j3nc79. PMID: 20067706.
- (3) Crowe TP, Greenlee MHW, Kanthasamy AG, Hsu WH. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci.* 2018 Feb 15;195:44-52. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.025. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29277310.
- (4) Patel RG. Nasal Anatomy and Function. *Facial Plast Surg.* 2017 Feb;33(1):3-8. doi: 10.1055/s-0036-1597950. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28226365.
- (5) Geurkink N. Nasal anatomy, physiology, and function. *J Allergy Clin Immunol.* 1983 Aug;72(2):123-8. doi: 10.1016/0091-6749(83)90518-3. PMID: 6350406.
- (6) Lane AP. Nasal anatomy and physiology. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2004 Nov;12(4):387-95, v. doi: 10.1016/j.fsc.2004.04.001. PMID: 15337106.
- (7) Bailey AM, Baum RA, Horn K, Lewis T, Morizio K, Schultz A, Weant K, Justice SN. Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2017 Jul;53(1):38-48. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.01.020. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28259526.
- (8) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, 7. painos, kustannusyhtiö Duodecim
- (9) Erdő F, Bors LA, Farkas D, Bajza Á, Gizurarson S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull.* 2018 Oct;143:155-170. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30449731.
- (10) Nick Jones, The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 51, Issues 1–3, 2001, Pages 5-19, ISSN 0169-409X, [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00172-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00172-7).
- (11) Korva-, nenä- ja kurkkutaudit ja foniatrian perusteet, päätoimittaja Juhani Nuutinen, Korvatieto Oy
- (12) Lääketieteen termit, 6. painos, kustannusyhtiö Duodecim
- (13) Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010 Jan;37(1):13-25. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030. Epub 2009 Aug 5. PMID: 19664713.
- (14) Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004 Jun;16(1):1-13. doi: 10.1016/j.nbd.2003.12.016. PMID: 15207256.
- (15) Ottaiano AC, Freddi TAL, Lucio LL. The Olfactory Nerve: Anatomy and Pathology. *Semin Ultrasound CT MR.* 2022 Oct;43(5):371-377. doi: 10.1053/j.sult.2022.04.001. Epub 2022 Apr 6. PMID: 36116849.
- (16) Shyeilla V, Dhuria, Leah R. Hanson, William H. Frey II. Intranasal Delivery to the Central Nervous System: Mechanisms and Experimental Considerations
- (17) Adepu S, Ramakrishna S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules.* 2021 Sep 29;26(19):5905. doi: 10.3390/molecules26195905. PMID: 34641447; PMCID: PMC8512302.
- (18) Martins PP, Smyth HDC, Cui Z. Strategies to facilitate or block nose-to-brain drug delivery. *Int J Pharm.* 2019 Oct 30;570:118635. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118635. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31445062.

- (19) Giunchedi P, Gavini E, Bonferoni MC. Nose-to-Brain Delivery. *Pharmaceutics*. 2020 Feb 6;12(2):138. doi: 10.3390/pharmaceutics12020138. PMID: 32041344; PMCID: PMC7076467.
- (20) Alu A, Chen L, Lei H, Wei Y, Tian X, Wei X. Intranasal COVID-19 vaccines: From bench to bed. *EBioMedicine*. 2022 Feb;76:103841. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103841. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35085851; PMCID: PMC8785603.
- (21) Vitorino C, Silva S, Bicker J, Falcão A, Fortuna A. Antidepressants and nose-to-brain delivery: drivers, restraints, opportunities and challenges. *Drug Discov Today*. 2019 Sep;24(9):1911-1923. doi: 10.1016/j.drudis.2019.06.001. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31181188.
- (22) Bharadwaj VN, Tzabazis AZ, Klukinov M, Manering NA, Yeomans DC. Intranasal Administration for Pain: Oxytocin and Other Polypeptides. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 16;13(7):1088. doi: 10.3390/pharmaceutics13071088. PMID: 34371778; PMCID: PMC8309171.
- (23) Assadpour S, Shiran MR, Asadi P, Akhtari J, Sahebkar A. Harnessing Intranasal Delivery Systems of Sumatriptan for the Treatment of Migraine. *Biomed Res Int*. 2022 Jan 15;2022:3692065. doi: 10.1155/2022/3692065. PMID: 35075426; PMCID: PMC8783720.
- (24) Thompson J, Salter J, Bui P, Herbert L, Mills D, Wagner D, Brent C. Safety, Efficacy, and Cost of 0.4-mg Versus 2-mg Intranasal Naloxone for Treatment of Prehospital Opioid Overdose. *Ann Pharmacother*. 2022 Mar;56(3):285-289. doi: 10.1177/10600280211030918. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34229467.
- (25) Rech MA, Barbas B, Chaney W, Greenhalgh E, Turck C. When to Pick the Nose: Out-of-Hospital and Emergency Department Intranasal Administration of Medications. *Ann Emerg Med*. 2017 Aug;70(2):203-211. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.02.015. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28366351.
- (26) Xu D, Song XJ, Chen X, Wang JW, Cui YL. Advances and future perspectives of intranasal drug delivery: A scientometric review. *J Control Release*. 2024 Jan 31;367:366-384. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.01.053. Epub ahead of print. PMID: 38286336.