



Juha Grönlund

LT, erikoislääkäri
TYKS, ATEK-klinikka
juha.gronlund[a]tyks.fi

SYTOKROMI P450 2D6 JA 3A -ENTSYMIEN ESTÄJIEN VAIKUTUKSIA OKSIKODONIN FARMAKOKINETIIKKAAN

Juha Grönlund

Turun yliopisto 27.8.2011

Vastaväittäjä dosentti Vesa Kontinen, Helsingin yliopisto

Esitarkastajat dosentti Jari Lilja, HYKS ja dosentti Heikki Mansikka, Grünenthal GmbH

► Useimmat kliinisessä käytössä olevat lääkeaineet poistuvat elimistöstä pääasiassa maksassa tapahtuvan aineenvaihdunnan seurauksena. Merkittävä osa tästä lääkeainemetaboliasta on sytokromi P450 eli CYP-entsyymi välitteistä. Samanaikaisesti annosteltavien lääkeaineiden aiheuttaman CYP-entsyymien toiminnan estymisen (inhibitio) tai kiihtymisen (induktio) on todettu olevan keskeisiä

mekanismeja farmakokineettisten lääkeyhteisvaikutuksien syntyemisessä.

Oksikodoni on Suomessa eniten käytetty vahva opioidi, jonka kulutus on edelleen kasvussa (1).

Vaikka oksikodoni on ollut kliinisessä käytössä jo lähes vuosisadan ajan, sen farmakokinetiikkaa on alettu järjestelmällisemmin tutkia vasta viime vuosina (2,3). Oksikodoni

metaboloituu pääasiassa maksassa ja vain noin 10% annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan (4). CYP2D6 ja CYP3A -entsyymeillä on todettu olevan merkittävä rooli oksikodonin metaboliassa (5). CYP2D6 osallistuu oksikodonin O-demetylaatioon oksimorfoniksi ja CYP3A puolestaan osallistuu oksikodonin päämetaboliareittiin eli N-demetylaatioon noroksikodoniksi. Sekä oksimorfoni että noroksikodoni metaboloituvat edelleen muodostaen noroksimorfonia samojen CYP-entsyymien välityksellä (5,6). Oksikodonin aineenvaihduntatuotteet ovat farmakologisesti aktiiveja sitoutuen oksikodonin tavoin μ -opioidireseptoreihin. Oksimorfonilla on osoitettu olevan jopa kymmenkertainen sitoutumiskyky μ -opioidireseptoriin oksikodoniin verrattuna, kun taas noroksikodonin sitoutumiskyky on selkeästi oksikodonia heikompi (6). Nykytutkimusten valossa vaikuttaa kuitenkin siltä, että oksikodonin lääkevaikutukset eivät olisi riippuvaisia aktiivisista metaboliiteista, vaan olisivat itse kantaineen aiheuttamia (6–10).

Koska sekä CYP2D6 että CYP3A -entsyymien toiminnan tiedetään voivan häiriintyä muiden samanaikaisesti käytössä olevien lääkkeiden vaikutuksesta, on oksikodonin metabolia altis lääkeaineinteraktioille. Tässä väitöskirjatyössä tutkittiin CYP2D6 ja CYP3A -entsyymien estäjien vaikutuksia oksikodonin



Vakavia tunnelmia väitöksestä. Kuvassa vastaväittäjä Vesa Kontinen, kustos Klaus Olkkola sekä väittelijä

aineenvaihduntaan ja lääkevastee-
seen terveillä vapaaehtoisilla suorite-
tuissa kliinisissä tutkimuksissa.

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirjatyö koostui viidestä osatyöstä. Tutkimuksissa käytettiin satunnaistettua kontrolloitua vaihtovuoroista koejärjestelyä. Kuhunkin osatyöhön osallistui 10–12 tervettä vapaaehtoista koehenkilöä. CYP2D6:n inhibitioon käytettiin mäsennuslääke paroksetiinia (osatyöt III ja IV) ja CYP3A:n inhibitioon sienilääke itrakonatsolia (osatyö II). Lisäksi pyrittiin selvittämään samanaikaisen

CYP2D6 ja CYP3A entsyymi-inhibition vaikutuksia oksikodonin aineenvaihduntaan käyttämällä esihoitona joko paroksetiinin ja itrakonatsolin yhdistelmää (osatyöt III ja IV), telitromysiini-antibioottia (osatyö I) tai mikonatsoli-suugeeliä (osatyö V). Oksikodonin ja sen metaboliittien pitoisuuksia plasmassa määritettiin 48 tuntiin saakka. Oksikodonin lääkevaikutusta arvioitiin muun muassa käyttämällä visuaalisia asteikkoja subjektiivisen lääkevasteen arvioimiseksi (VAS) sekä mittaamalla kipua jäävesitestillä.

Tulokset

Vaikka CYP2D6-entsyymien esto paroksetiinilla vähensi huomattavasti oksikodonin metaboloitumista oksimorfoniksi, se ei johtanut kohonneisiin oksikodonipitoisuuksiin. Itrakonatsolin aiheuttama CYP3A-inhibitio sen sijaan lisäsi suonensisäisesti annostellun oksikodonin altistusta 1,5-kertaiseksi ja suun kautta annostellun oksikodonin altistusta 2,4-kertaiseksi. Paroksetiin ja itrakonatsolin yhteiskäyttö nosti suonensisäisesti annostellun oksikodonin altistusta kaksinkertaiseksi ja suun kautta annostellun oksikodonin altistusta 2,9-kertaiseksi. Telitromysiini-antibioottikuuri nosti oksikodonialtistusta 1,7-kertaiseksi ja mikonatsoli-suugeelin käyttö puolestaan 1,6-kertaiseksi. Vaikka nämä farmakokineettiset interaktiot selkeästi nostivat saavutettuja oksikodonipitoisuuksia, oksikodonin lääkevasteeissa ei pienten kerta-annosten jälkeen voitu todeta merkittäviä muutoksia.

Johtopäätökset

Tämän tutkimussarjan tulokset osoittavat, ettei CYP2D6-entsyymien estolla liene kliinistä merkitystä, jos oksikodonin CYP3A-välitteinen aineenvaihdunta toimii normaalisti. CYP3A-entsyymien esto sen sijaan voi johtaa kliinisesti merkittäviin oksikodonipitoisuuksien nousuihin. Lisäksi todettiin, että CYP2D6-entsyymien kautta tapahtuvan oksikodonin aineenvaihdunnan merkitys korostuu CYP3A-reitin

toiminnan estyessä. Vaikka nämä farmakokineettiset interaktiot selkeästi lisäsivät oksikodonipitoisuuksia, oksikodonin lääkevasteeissa ei terveille vapaaehtoisille annettujen pienten kerta-annosten jälkeen todettu merkittäviä muutoksia. Kun oksikodonia annostellaan toistuvasti yhdessä CYP3A-entsyymien aktiivisuuteen vaikuttavien lääkeaineiden kanssa, lääkeaine-yhteisvaikutusten riski on olemassa. ■

Viitteet

1. Hamunen K, Paakkari P, Kalso E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002–2006. *Eur J Pain* 2009; 13: 954–62.
2. Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29: 547–56.
3. Olkkola KT, Hagelberg NM. Oxycodone: new 'old' drug. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 459–62.
4. Pöyhiä R, Seppälä T, Olkkola KT, ym. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 617–21.
5. Lalovic B, Phillips B, Risler LL, ym. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 447–54.
6. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 461–79.
7. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 603–11.
8. Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, ym. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 52–61.
9. Zwisler ST, Enggaard TP, Mikkelsen S, ym. Impact of the CYP2D6 genotype on post-operative intravenous oxycodone analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 232–40.
10. Lemberg KK, Heiskanen TE, Neuvonen M, ym. Does co-administration of paroxetine change oxycodone analgesia: An interaction study in chronic pain patients. *Scand J Pain* 2010; 1: 24–33.

Väitöskirja ja osatyöt

Grönlund Juha. *Effect of cytochrome P450 2D6 and 3A enzyme inhibition on the metabolism of oxycodone*. Turun yliopisto 2011. www.doria.fi/handle/10024/69970

- I Grönlund J, Saari T, Hagelberg N, Martikainen IK, Neuvonen PJ, Olkkola KT, Laine K. *Effect of telitromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone*. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 101–8.
- II Saari TI, Grönlund J, Hagelberg NM, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. *Effects of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenously and orally administered oxycodone*. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 387–97.
- III Grönlund J, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen PJ, Olkkola KT, Laine K. *Exposure to oral oxycodone is increased by concomitant inhibition of CYP2D6 and 3A4 pathways, but not by inhibition of CYP2D6 alone*. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 78–87.
- IV Grönlund J, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT. *Effect of inhibition of cytochrome P450 enzymes 2D6 and 3A4 on the pharmacokinetics of intravenous oxycodone: A randomized, three-phase, crossover, placebo-controlled study*. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 143–53.
- V Grönlund J, Saari TI, Hagelberg N, Neuvonen PJ, Olkkola KT and Laine K. *Miconazole oral gel increases the exposure to oral oxycodone by inhibition of CYP2D6 and CYP3A4*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1063–7.