

Sytokromi P450 3A-entsyymien toimintaa kiihdyttävien ja estävien aineiden vaikutus oksikodonin aineenvaihduntaan ja lääkevasteeseen

The role of cytochrome P450 3A inducers and inhibitors in the metabolism and the effects of oxycodone

Tuija Nieminen

Turun yliopisto 4.12.2010

Vastaväittäjä dosentti Reino Pöyhiä, Helsingin yliopisto

Sytokromi 3A-entsyymit osallistuvat monien lääkeaineiden metaboliaan. Lääke-, rohdos- ja ravintoaineet voivat kiihdyttää tai estää entsyymien toimintaa ja siten muuttaa metaboloituvan lääkeaineen pitoisuuksia. Entsyymitoiminnan kiihtyminen pienentää lääkepitoisuutta ja heikentää lääkevaikutusta, kun taas estyminen nostaa lääkepitoisuutta sekä lisää lääke- ja sivuvaikutuksia.

Oksikodoni on Suomen käytetyin vahva kipulääke vaikean kivun, kuten leikkauskivun, syöpäkivun ja vaikean pitkäaikaisen kivun hoidossa.^{1,2} Se on pääasiassa μ -reseptoreita aktivoiva tehokas, puolisynteettinen opioidi ja soveltuu erityisen hyvin suun kautta annosteltavaksi morfiinia paremman hyötyosuuden (55–87 %)^{3–5} ja paremmin ennustettavien lääkeainepitoisuuksien takia. Vuonna 1995 markkinoille tulleen pitkävaikutteisen oraalisen oksikodonin myötä oksikodonin käyttö maailmanlaajuisesti on moninkertaistunut.⁶

Sytokromi P450-entsyymit (CYP) ovat valkuaisaineita, joiden tehtävänä on kiihdyttää elimistön vierasaineiden ja omien kemikaalien oksidatiivista aineenvaihduntaa.⁷ Yli puolet käytetyistä lääkeaineista poistuu elimistössä CYP3A-entsyymivälitteisen aineenvaihdunnan kautta, jota tapahtuu pääasiassa maksassa ja suolen pinnalla.⁷ Monet ai-

neet voivat kiihdyttää tai estää CYP3A-entsyymien välittämää metaboliaa (Taulukko 1). Oksikodoni metaboloituu pääasiassa CYP3A:n katalysoiman N-demetylaation avulla inaktiiviseksi metaboliitiksi, noroksikodoniksi.⁸ Vähäinen määrä oksikodonia O-demetyloituu CYP2D6-entsyymin välityksellä oksimorfoniksi, joka on 40-kertaa oksikodonia voimakkaampi μ -reseptoriagonisti.⁹ Oksimorfonilla ei kuitenkaan näytä olevan oksikodonin vaikutuksia lisäävää tehoa. CYP2D6-entsyymin toiminnan esto kinidiinillä ei muuttanut oksikodonin pitoisuuksia tai vaikutuksia, vaikka oksimorfonin muodostuminen estyi lähes täysin.¹⁰ Noroksikodoni ja oksimorfonin metaboloidaan edelleen sekundaarimetaboliitiksi, noroksimorfoniksi CYP3A- ja CYP2D6-entsyymien välityksellä.^{8,9} Kanta-aine oksikodoni näyttäisi vastaavan lääkkeen kliinisistä vaikutuksista.⁹

Lääkeaineen teho ja sen aiheuttamat sivuvaiku-

tukset voivat muuttua samanaikaisesti annostellun toisen lääkeaineen, rohdosvalmisteen tai ravintovalmisteen vaikutuksesta.¹¹⁻¹³ Vaikka oksikodonin käytöllä on Suomessa pitkät perinteet, sen CYP3A-välitteisiä yhteisvaikutuksia ei ole aiemmin tutkittu. Tässä väitöskirjatyössä tutkittiin CYP3A-entsyymien toimintaa kiihdyttävien antimikrobi rifampisiinin (osatyö I) ja masennuksen itsehoitovalmisteena käytetyn rohdosvalmiste mäkikuisman (osatyö III) sekä CYP3A-entsyymien toimintaa estävien sienilääke vorikonatsolin (osatyö II), greippimehun (osatyö IV) sekä viruslääkkeiden ritonaviirin ja lopinaviiri/ritonaviirin (osatyö V) vaikutusta oksikodonin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimukset olivat satunnaistettuja, balansoituja, plasebo-kontrolloituja, vaihtovuoroisia kliinisiä tutkimuksia. Jokaiseen tutkimukseen valittiin 12 vapaaehtoista, tervettä koehenkilöä; yhteensä 55 henkilöä. Kussakin osatyössä oksikodonin ja sen aineenvaihduntatuotteiden noroksikodonin, oksimorfonin ja noroksimorfonin plasmapitoisuuksia määritettiin 48 tunnin ajan ja lääkevasteita rekisteröitiin 12 tunnin ajan. Farmakokineettiset määritykset tehtiin tilamallista riippumattomalla menetelmällä. Farmakodynaamisia vaikutuksia seurattiin mm. jäävesitestin avulla 12 tunnin ajan.

Tulokset

Rifampisiini pienensi suun kautta annostellun oksikodonin plasmapitoisuuksia 86 % sekä laski oraalista hyötysuutua 69 %:sta 21 %:iin, mikä viittaa voimakkaaseen ensikierron metabolian kiihtymiseen lääkeyhteisvaikutuksen seurauksena. Oraalisen oksikodonin analgeettinen vaikutus kokeellisessa kylmäkiputestissä heikkeni terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä rifampisiinin annon yhteydessä. Mäkikuisma laski oraalisen oksikodonin pitoisuuksia 50 % ja pienensi itsearvioitua lääkevaikutusta. Vorikonatsoli lisäsi suun kautta annostellun oksikodonin altistusta 3,6-kertaiseksi, kun taas pääasiallisesti suolen seinämän CYP3A-entsyymien toimintaa estävä greippimehu lisäsi keskimääräisen oksikodonin pitoisuuksia 1,7-kertaiseksi. Ritonaviirin ja lopinaviiri/ritonaviirin vaikutuksesta oksikodonin keskimääräinen AUC kasvoi 3,0- ja 2,6-kertaiseksi ja eliminaation puoliintumisaika pitkittyi. Huolimatta samanaikaisesti annosteltujen CYP3A-entsyymien estäjien aiheutta-

Taulukko 1. CYP3A-entsyymien toimintaa kiihdyttävät ja estäviä aineita.

CYP3A estäjiä	CYP3A kiihdyttäjiä
klaritromysiini	barbituraatit
erytromysiini	karbamatsepiini
telitromysiini	fenobarbitaali
ketokonatsoli	fenytoiini
itrakonatsoli	rifabutiini
vorikonatsoli	rifampisiini
ritonaviiri	pioglitatsoni
nelfinaviiri	trogliatsoni
indinaviiri	mäkikuisma
diltiatseemi	
verapamiili	
greippimehu	

Lähde:

<http://medicine.iupui.edu/clinipharm/DDIs/ClinicalTable.asp>

masta oksikodonin plasmapitoisuuksien kasvusta, sen analgeettiset vaikutukset eivät lisääntyneet.

Johtopäätökset

Nämä tutkimukset osoittivat, että CYP3A-entsyymien toiminnan kiihtyminen tai estyminen muuttaa oksikodonin farmakokinetiikkaa ja lääkevaikutuksia. CYP3A-entsyymien kiihtyminen vähensi oksikodonialtistusta, kun taas estyminen lisäsi sitä. Yhteenvedona voidaan todeta, että CYP3A-entsyymien toimintaa kiihdyttävien ja hidastavien aineiden samanaikaista käyttöä suun kautta annosteltavan oksikodonin kanssa tulisi välttää. Mikäli tämä ei ole mahdollista, tulisi varautua oksikodonin analgeettisen tehon heikkenemiseen CYP3A-entsyymejä kiihdyttävien aineiden ja suun kautta annostellun oksikodonin yhteisvaikutuksen seurauksena. Erityisesti oraalisen oksikodonin teho voi käytännössä hävitä lähes täysin rifampisiinihoidon aikana, kun taas rifampisiinin lopettamisen jälkeen oksikodonialtistus lisääntyy voimakkaasti, ellei annosta pienennetä. CYP3A-entsyymiä hidastavien aineiden yhteiskäyttö oksikodonin kanssa saattaa lisätä sivuvaikutuksia. □

Väitöskirja ja osatyöt

Nieminen, Tuija. The role of cytochrome P450 3A inducers and inhibitors in the metabolism and the effects of oxycodone. Turun yliopisto 2010. <http://www.doria.fi/handle/10024/66198>

I Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Pertovaara A, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ, Oikola KT. Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. *Anesthesiology* 2009; 110: 1371-8.

II Hagelberg NM, Nieminen TH, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen

- PJ, Laine K, Olkkola KT. Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 263–71.
- III Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. St. John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain* 2010; 14: 854–59.
- IV Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT. Grapefruit juice enhances the exposure to oral oxycodone. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107: 782–88.
- V Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT. Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 977–85.

Viitteet

1. Pöyhiä R. Opioids in anaesthesia: a questionnaire survey in Finland. *Eur J Anaesthesiol* 1994a; 11: 221–30.
2. Hamunen K, Paakkari P, Kalso E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002–2006. *Eur J Pain* 2009; 13: 954–62.
3. Pöyhiä R, Seppälä T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 617–21.
4. Leow KP, Cramond T, Smith MT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone when given intravenously and rectally to adult patients with cancer pain. *Anesth Analg* 1995; 80: 296–302.
5. Saari TI, Grönlund J, Hagelberg NM, ym. Effects of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenously and orally administered oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 387–97.
6. Coluzzi F, Mattia C. Oxycodone. Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 451–60.
7. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002; 360: 1155–62.
8. 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.
9. 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.
10. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 603–11.
11. Villikka K, Kivistö KT, Backman JT, ym. Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 8–14.
12. Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337: 268–9.
13. Lilja JJ, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Effect of grapefruit juice dose on grapefruit juice-triazolam interaction: repeated consumption prolongs triazolam half-life. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 411–5.

Tuija Nieminen
 LT, erikoislääkäri
 ATEK, TYKS
 tuija.nieminen[at]tyks.fi

