

# Lääkeaineiden yhteisvaikutukset anestesiologiassa ja tehohoidossa

Klaus Olkkola

## Johdanto

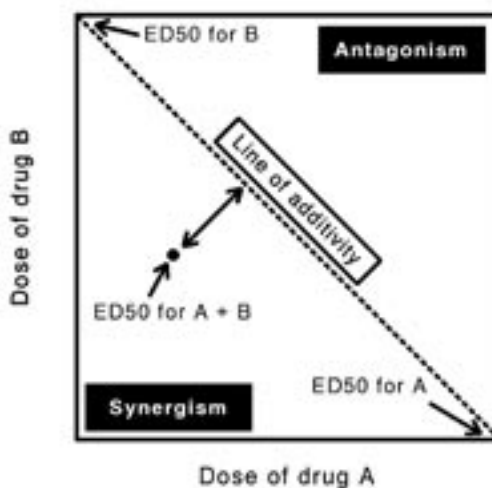
Kun kahta tai useampaa lääkeainetta annetaan potilaalle samanaikaisesti, voi tuloksena olla vaste, joka on suurempi tai pienempi kuin osavaikutusten summa. Toinen lääkeaine voi voimistaa tai antagonisoida toisen vaikutuksia ja joskus samanaikaisen annon seurauksena voi syntyä täysin ennalta arvaamaton reaktio. Vaikka osa lääkeaineiden yhteisvaikutuksista on haitallisia ja ne johtavat toksisuuden lisääntymiseen tai lääkeaineen tehottomuuteen, on suuri osa yhteisvaikutuksista hyödyllisiä. Voidaan perustellusti sanoa, että nykyaikainen anestesia perustuu lääkeaineiden yhteisvaikutuksiin. Lääkehoitoja järkevästi yhdistämällä voidaan parantaa lääkehoidon tehoa ja turvallisuutta.

On mahdotonta tehdä kattavaa luettelo kaikista mahdollisista lääkeaineiden yhteisvaikutuksista. Sen sijaan on tärkeää, että anestesiologit ymmärtävät, millä mekanismeilla lääkeaineet voivat vaikuttaa toisiinsa. Mekanismin tunteminen antaa mahdollisuuden tarvittaessa hyödyntää tai estää yhteisvaikutusten syntymistä. Tämän kirjoituksen tarkoituksena on antaa lukijalle käsitys anestesiologiassa, tehohoidossa ja kivun hoidossa esiintyvistä lääkeaineiden yhteisvaikutuksista. Kirjoituksen pääpaino on haitallisissa yhteisvaikutuksissa.

## Käsitteitä

Kun vaste kahdelle samanaikaisesti annetulle lääkeaineelle on täsmälleen yhtä suuri kuin osavaikutusten summa, on lääkeaineiden yhteisvaikutus additiivinen. Lääkeaineiden yhteisvaikutuksia kuvataan kvantitatiivisesti usein isobolien avulla (Kuva 1).

Isobolit ovat xy-koordinaatistoon piirrettyjä kuvauksia, jotka näyttävät, millä annoskombinaatioilla saadaan samansuuruinen lääkevaste. Isobolien avulla voidaan määritellä synergismin ja antagonismin käsitteet (Taulukko 1). Isoboleja ei voida käyttää kuvaamaan yhteisvaikutuksia, joissa lääkevaste muuttuu kokonaan toiseksi.



Kuva 1. Isobologrammin akselit kuvaavat kahden eri lääkeaineen annoksia. Mikäli kahden lääkeaineen yhteisvaikutus on additiivinen, sijaitsevat samansuuruiseen lääkevasteeseen johtavien yhdistelmäannosten pisteet x- ja y-akseleita yhdistävällä suoralla. Mikäli toivottu vaste saavutetaan yhdistelmäannoksella, joka jää origon ja aksleita yhdistävän suoran väliin, on kyse synergismin (supra-additiivisesta) yhteisvaikutuksesta. Mikäli yhdistelmäannosta kuvaava koordinaatiston piste sijaitsee suoran toisella puolella, on kyse antagonismin (infra-additiivinen yhteisvaikutus).

Taulukko 1. Lääkeaineiden yhteisvaikutusten terminologiaa

Interaktion tyyppi	Kuvaus
Additiivinen interaktio	$1 + 1 = 2$
Supra-additiivinen interaktio (synergismi)	$1 + 1 > 2$
Infra-additiivinen interaktio (antagonismi)	$1 + 1 < 2$

## Kliinisesti merkittävät lääkeaineiden yhteisvaikutukset

Mikäli toinen lääkeaine aiheuttaa pienen muutoksen toisen lääkeaineen farmakokinetiikassa tai farmakodynamiikassa, ei yhteisvaikutus ole yleensä kliinisesti merkittävä. Kliinisesti merkittäviä ovat sellaiset lääkeaineiden yhteisvaikutukset, jotka aiheuttavat odottamattoman muutoksen lääkeaineen tehossa tai toksisuudessa. Intraoperatiivisesti ja tehohoidossa potilaiden monitorointi on erittäin tarkkaa. Näin ollen pienet lääkevasteen muutokset on helppo ottaa huomioon annosta titrattaessa. Tarkasti monitoroiduilla potilailla farmakokineettisissa tai farmakodynaamisissa muuttujissa tapahtuvan muutoksen onkin yleensä oltava vähintään noin 50 %:n luokkaa, jotta se olisi kliinisesti merkittävä. Tästä syystä johdettujen lääkeaineiden yhteisvaikutukset eivät pääsääntöisesti aiheuta suuria ongelmia anestesian aikana eikä tehohoidossa. Suurimmat yhteisvaikutuksiin liittyvät ongelmat on avohoidossa käytettäessä pitkäaikaisesta lääkehoitoa. Kroonisen kivun hoitoon osallistuvat lääkärit joutuvat erittäin todennäköisesti tekemisiin kliinisesti merkittävien lääkeaineiden yhteisvaikutusten kanssa.

## Haitallisten lääkeaineiden yhteisvaikutusten prevalenssi

Kliinisesti merkittävien lääkeaineiden yhteisvaikutusten esiintymisestä perioperatiivisessa vaiheessa on niukasti tietoa. Amerikan Yhdysvalloissa on arvioitu, että lääkeaineiden haittavaikutukset aiheuttaisivat vuosittain jopa 200 000 kuolemantapausta<sup>1</sup>. Länsimaisen koululääketieteen korkean tason ansiosta on epätodennäköistä, että lääkeaineiden haittavaikutukset voisivat johtaa potilaan kuolemaan intraoperatiivisessa vaiheessa. Anestesiologit joutuvat kuitenkin tekemisiin lääkeaineiden haitallisten yhteisvaikutusten kanssa etenkin pre- ja postoperatiivisessa vaiheessa sekä kroonisen kivun hoidon yhteydessä.

Lääkkeiden käyttö kirurgisilla potilailla on tavallista. Äskettäin julkaistussa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa todettiin, että jopa puolet kirurgisista potilaista käyttää lääkkeitä, jotka eivät liity millään tavoin kirurgiseen sairauteen<sup>2</sup>. Keskimäärin tut-

Taulukko 2. Lääkeaineiden yhteisvaikutusten mekanismeja

### Farmaseuttiset yhteisvaikutukset (= in vitro yhteisvaikutukset)

- Kemiallinen tai fysikaalinen yhteensopimattomuus

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

- Imeytymisvaihe
  - Muutos GI-kanavan pH:ssa ja/tai motiliteetissa
  - Lääkeaineiden kelaatio GI-kanavassa
  - Muutos ensikierron metaboliassa
  - GI-kanavaan kohdistuvat toksiset vaikutukset
  - Muutokset paikallisessa verenvirtauksessa
- Jakautumisvaihe (muutokset sitoutumisessa plasman proteiineihin)
- Eliminaatiovaihe
  - Lääkeinemetabolia
    - Induktio
    - Inhibitio
    - Muutokset maksan verenvirtauksessa
  - Muutos enterohepaattisessa kierrossa tai erittymisessä sappeen
  - Muutos erittymisessä virtsaan
    - Kilpailu aktiivisesta erittymismekanismista tubuluksissa
    - Muutos virtsan pH:ssa

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

- Kilpailu samoista reseptoreista
- Vaikutus samaan elimeen tai samaan fysiologiseen kokonaisuuteen

kimuksessa olleet potilaat käyttivät yhdeksää eri lääkettä. Lääkkeiden käyttö oli sitä yleisempää, mitä vanhempi potilas oli ja mitä vaativampaa leikkausta hänelle suunniteltiin. Lääkeaineiden haitallisten sivuvaikutusten todennäköisyys lisääntyy eksponentiaalisesti käytettävien lääkkeiden määrän lisääntyessä. Ainakin osa näistä haittavaikutuksista liittyy nimenomaan lääkeaineiden yhteisvaikutuksiin<sup>3</sup>. Huonokuntoisimmilla potilailla on kaikkein suurin riski kärsiä haitallisista lääkeaineiden yhteisvaikutuksista. On siis erittäin tärkeää, että anestesiologeilla on hyvät perustiedot lääkeaineiden yhteisvaikutuksista, jotta potilaiden käyttämien lääkkeiden vaikutus perioperatiiviseen hoitoon osataan ottaa paremmin huomioon.

## Lääkeaineiden yhteisvaikutusten mekanismit

Lääkeaineet voivat muuttaa toistensa vaikutuksia farmaseuttisilla, farmakodynaamisilla ja farmakokineettisilla mekanismeilla (Taulukko 2). Jotkut lääkeaineet reagoivat toisten lääkeaineitten kanssa useil-

la mekanismeilla. Monet farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ovat ennakoitavissa ja ne voidaan tarvittaessa välttää. Farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat sen sijaan vaikeammin estettävissä, vaikka käytettävien lääkeaineiden farmakokinetiikasta olisikin tietoa.

### Farmaseuttiset yhteisvaikutukset (Taulukko 3)

Farmaseuttiset yhteisvaikutukset tapahtuvat yleensä ennen kuin lääke annetaan potilaalle. Kemialliset yhteisvaikutukset johtuvat suolojen muodostumisesta, hydrolyysista, epimerisaatiosta tai ne voivat johtua happo-emäs- tai hapetus-pelkistysreaktioista. Kun esimerkiksi tiopentaalia ja vekuroonia annetaan infuusiolehtkustoon samanaikaisesti, on seurauksena pH:n muutoksesta johtuva sakan muodostuminen. Vastaavasti kalsiumin suolojen ja NaHCO<sub>3</sub>:n samanaikainen ruiskuttaminen johtaa liukenemattoman suolan muodostumiseen. Mikäli farmaseuttisen yhteisvaikutuksen seurauksena on jokin selvästi silmin nähtävä muutos, ei yhteisvaikutuksen havaitsemisessa ole ongelmia. Ongelmallisia ovat sellaiset farmaseuttiset yhteisvaikutukset, joissa ei tapahdu mitään paljain silmin nähtäviä muu-

toksia. Sen vuoksi on tärkeää, että anestesiologeilla on käsitys niistä erilaisista yhteisvaikutuksista, joita voi tapahtua ennen lääkeaineen antoa potilaalle. Esimerkiksi katekoliamiinit voivat hapettua valon vaikutuksesta ja menettää tehonsa. Mm. adrenaliini hajoaa myös emäksisessä ympäristössä eikä sitä sen vuoksi tule sekoittaa emäksisiin liuoksiin<sup>4</sup>.

Myös fysikaaliset tekijät voivat aiheuttaa farmaseuttisia interaktioita. Esimerkkejä fysikaalisista interaktioista ovat punasolujen vaurioituminen hyperosmoottisten liuosten vaikutuksesta sekä lääkeaineiden adsorboituminen infuusiolehtkustojen pintaan.

Vaikka useimmat farmaseuttiset interaktiot ovat haitallisia, on olemassa päinvastaisiakin esimerkkejä. Niistä tunnetuin lienee emäksisen protamiinin aiheuttama hepariinin inaktivoituminen.

Koska kaikkien farmaseuttisten yhteisvaikutusten tunteminen on mahdotonta, on tärkeää tuntea niistä tärkeimmät sekä tietää, miten farmaseuttisten yhteisvaikutusten esiintymisen todennäköisyyttä voidaan vähentää. Yleisesti ottaen on tärkeää, että lääkkeet annetaan suonensisäisesti vain silloin, kun se on välttämätöntä. Suositeltavinta on antaa lääkeaineita suun kautta, mikä on vierasaineiden ”luonnollinen” reitti elimistöön. Useiden lääkeaineiden antamista

Taulukko 3. Farmaseuttisten yhteisvaikutusten mekanismeja

Kemiallinen	Mekanismi	Yhteisvaikutuksen seuraus; esimerkkejä
Happo-emäs	Muuttaa pH:ta ja liukoisuutta	Sakan muodostuminen; vekurooni ja tiopentaali
Suolan muodostuminen	Voi johtaa saostuvan suolan syntymiseen	Sakan muodostuminen; kalsiumin suolat ja NaHCO <sub>3</sub>
Hapetus-pelkistys	Hapetus tai pelkistyminen	Farmakologinen vaste muuttuu; katekoliamiinien spontaani hajoaminen
Hydrolyysi	Vesimolekyylin lisääminen ja muutos pH:ssa	Farmakologinen vaste muuttuu; suksinyylioliini ja tiopentaali
Epimerisaatio ja rasemisaatio	Muutos molekyylin steerisessä rakenteessa	Farmakologinen vaste muuttuu; adrenaliinin muuttuminen L- isomeerista D-isomeeriksi pH:n muuttuessa
<b>Fysikaalinen</b>		
Osmolaliteetti	Muutos punasoluissa	Punasolujen hajoaminen; punasolujen reaktio hyperosmoottisten liuosten kanssa
Muutos liuottimen polariteetissa	Muutoksia liuottimessa ja liukoisuudessa	Sakan muodostuminen
Sorptio and adsorptio	Muutos lääkeaineen rasvaliukoisuudessa ja adsorptio-ominaisuuksissa	Lääkeaineen pitoisuus muuttuu; nitroglyseriini ja insuliini
Emulsion krakkaus	Kationit; pH voi muuttaa pizaroiden kokoa	Suurten rasvapizaroiden muodostuminen, faasit erottuvat toisistaan; kalsiumin suolat ja rasvaliokset

Taulukko 4. Injektioina annettavien lääkeaineiden stabiilisuuteen vaikuttavia tekijöitä

pH
Liuotin
Puskurit
Muut lääkeaineet
Apuaineet
Liuoksen vahvuus
Aika
Valoisuus
Lämpötila

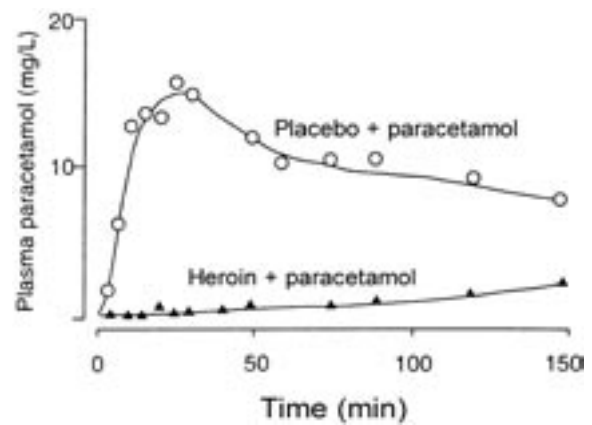
samassa infuusionesteessä tulee välttää. Turvallisimpina infuusioliuoksina pidetään 0,9 % NaCl- ja 5 % glukoosiliuoksia. NaHCO<sub>3</sub>-, dekstraani-, mannitoli- ja hyperalimentaatioliuoksia sekä verituotteita ei pidä käyttää lääkeaineiden infusoimiseen. Myös bivalentit kationit aiheuttavat ongelmia. On tärkeää, että kaikki infuusionesteisiin tehdyt lisäykset merkitään selvästi. Ennen liuoksen infusoimista potilaaseen on vielä syytä varmistaa, että liuos on kirkas, vaikkei se sinänsä todista, etteikö ole liuoksessa ole voinut tapahtua farmaseuttisia yhteisvaikutuksia. Lääkeaineita ei pidä sekoittaa koskaan liuoksessa keskenään, ellei niiden yhteensopivuudesta ole varmuutta<sup>4</sup>. Taulukossa 4 on yhteenveto tekijöistä, jotka vaikuttavat infusoitavien lääkeaineiden pysyvyyteen liuoksissa.

Farmaseuttisia yhteisvaikutuksia tapahtuu myös muulloin kuin suonensisäisen annostelun yhteydessä. Yksi esimerkki merkittävästä farmaseuttisesta yhteisvaikutuksesta on soda limen reaktio sevofluraanin ja halotaanin kanssa. Tämä reaktio tapahtuu etenkin soda limen ollessa kuivaa ja se voi jopa hidastaa haihtuvien anesteettien pitoisuuksien nousua potilaassa. Leikkauksen aikaisella kaasumonitoroinnilla voidaan nykyisin helposti välttää tämäntyyppisiä ongelmia<sup>5</sup>.

## Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

### Imeytymisvaihe

Lääkeaineet voivat vaikuttaa muiden lääkeaineiden imeytymiseen useilla mekanismeilla. Imeytyminen voi muuttua gastrointestinaalikanavan pH:n tai motiliteetin muutoksen seurauksena tai suoliston verenkierron lisääntyessä tai vähentyessä. Entsyymiinhibitio tai -induktio voi puolestaan vaikuttaa lääkeaineiden ensikierron metaboliaan ja hyötyosuuteen. Myös subkutaanisen tai lihaksensisäisen annostelun jälkeisessä imeytymisessä voi tapahtua muutoksia, mikäli antopaikan verenvirtaus muut-



Kuva 2. 10 mg lihakseen annetun heroiiniannoksen vaikutus suun kautta annetun parasetamolien imeytymiseen<sup>6</sup>.

tuu esimerkiksi vasoaktiivisten aineiden tai inhalatioanesteettien vaikutuksesta.

Koska suun kautta otettujen lääkeaineiden imeytyminen on suoraan verrannollinen mahan tyhjenemisnopeuteen, kaikki mahan tyhjenemisnopeutta hidastavat lääkeaineet viivästyttävät imeytymistä. Mahan tyhjenemisnopeus on elekttiivisten leikkausten yhteydessä normaali, mutta esilääkkeenä annettavat opioidit ja antikolinergit voivat hidastaa sitä. Kuvassa 2 näytetään heroiinin vaikutus suun kautta annetun parasetamolien imeytymiseen. Muutkin opioidit voivat hidastaa suun kautta otettujen lääkeaineiden imeytymistä, mutta niillä ei ole vaikutusta kokonaisimeytymiseen.

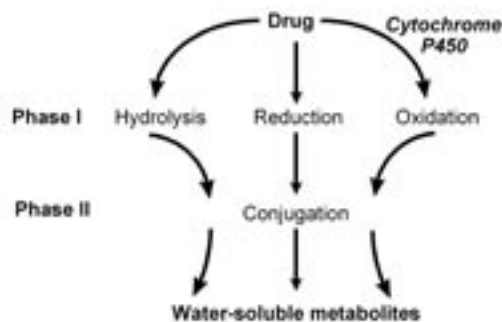
Ennen pääsyä systeemiseen verenkiertoon monet lääkeaineet hajoavat ainakin osittain metabolian vaikutuksesta suolen seinämässä tai maksassa. Lääkeaineiden metabolia ensikierron ja eliminaatiovaiheen aikana tapahtuu useimmiten kahdessa vaiheessa (faasit 1 ja 2). Monet lääkeaineet ovat niin rasvaliukoisia, että ne pitää ennen erittymistä muuttaa vesiliukoisempaan muotoon, jotta ne voidaan erittää munuaisten kautta virtsaan.

Ensimmäisessä vaiheessa (faasi 1) hapetus-, pelkistys- tai hydrolyysireaktioiden seurauksena lääkeainemolekyyleissä paljastetaan tai niihin liitetään reaktiivisia ryhmiä, joihin sitten lääkeainemetabolian toisessa vaiheessa konjugoidaan elimistön omia yhdisteitä. Faasi 2:n reaktioiden seurauksena syntyy mm. glukuronideja sekä glutationi-, sulfaatti-, metyyli- ja asetyylikonjugaatteja. Samalla yhdisteen vesiliukoisuus tyypillisesti lisääntyy (Kuva 3). Hapetusreaktiot ovat faasi 1:n reaktioista yleisimpiä. Hapetusreaktioita katalysoivat sytokromi P450-entsyymit (CYP).

CYP-entsyymien ”geenisuurperheeseen” kuuluu

nykytiedon mukaan noin 20 perhettä, joissa on yhteensä useita kymmeniä geenejä. Kuitenkin vain perheisiin CYP1, CYP2 ja CYP3 kuuluvilla entsyymeillä on merkitystä lääkeaineiden metaboliassa. Muihin perheisiin kuuluvat entsyymit katalysoivat elimistön omia synteesireaktioita<sup>7</sup>.

Taulukossa 5 on esimerkkejä CYP-entsyymien substraateista, inhibiittoreista ja induktoreista. Monet CYP-entsyymien substraatit toimivat samalla samalla entsyymien inhibiittoreina. Inhibiittorin antaminen yhtä aikaa substraatin kanssa lisää substraatin pitoisuuksia elimistössä. Lisääntymisen suuruus riippuu mm. inhibiittorista sekä inhibiittorin ja substraatin keskinäisistä antoajoista. Jos substraatilla on matala oraalinen hyötöosuus, inhibiittorin samanaikainen käyttö johtaa todennäköisesti suureen oraalisen annon jälkeisten pitoisuuksien nousuun. Tällä tavoin käyttäytyviä aineita ovat esimerkiksi midatsolaami ja triatsolaami. Ketokonatsoli nos-



Kuva 3. Kaavamainen kuvaus lääkeaineiden metaboliasta.

taa suun kautta otetun triatsolaamin pitoisuus-aikakäyrän (AUC) pinta-alan keskimäärin 30-kertaiseksi verrattuna tilanteeseen, jossa triatsolaamia otetaan ilman ketokonatsolia<sup>8</sup>. Vastaavasti suun kautta otetun midatsolaamin AUC lisääntyy noin 16-kertaiseksi<sup>9</sup>. Vaikka tämä pitoisuuksien nousu johtuu lä-

Taulukko 5. Sytokromi-P450-entsyymien substraatteja, inhibiittoreita ja induktoreita

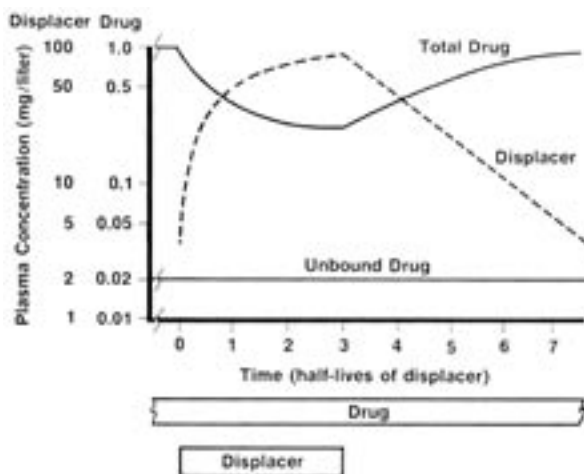
CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
<b>Substraatteja:</b>					
Lidokaiini	Fenytoiini	Diatsepaami	Kodeiini	Desfluraani	Midatsolaami
Ropivakaiini	Diklofenaakki	Klomipramiini	Etyylimorppiini	Enfluraani	Triatsolaami
Amitriptyliini	Ibuprofeeni	Imipramiini	Oksikoni	Halotaani	Alfentaniili
Imipramiini	Selekoksibi	Moklobemidi	Tramadoli	Isofluraani	Buprenorfiini
Klomipramiini	Valdekoksibi	Omepratsoli	Amitriptyliini	Sevofluraani	Kodeiini
Teofylliini	S-warfariini	Propranololi	Klomipramiini	Parasetamoli	Fentanyyli
Kofeiini			Nortriptyliini	Etanoli	Parasetamoli
			Fluoksetiini		Bupivakaiini
			Venlafaksiini		Lidokaiini
			Debrisokiini		Ropivakaiini
			Paroksetiini		Valdekoksibi
			Haloperidoli		Granisetroni
					Ondansetroni
					Venlafaksiini
					Metyyliprednisoloni
					Kortisoli
					Lovastatiini
					Simvastatiini
					Syklosporiini
					HIV-proteaasi
					inhibiittorit
<b>Inhibiittoreita:</b>					
Fluvoksamiini	Flukonatsoli	Fluvoksamiini	Fluoksetiini	Disulfiraami	Itrakonatsoli
Simetidiini	Mikonatsoli	Ketokonatsoli	Paroksetiini		Ketokonatsoli
Siprofloksasiini		Omepratsoli	Haloperidoli		Diltiatseemi
			Kinidiini		Verapamiili
			Selekoksibi		Erytromysiini
			Valdekoksibi		Fluvoksamiini
					Greippimehu
<b>Induktoreita:</b>					
Tupakointi	Fenobarbitaali	Fenobarbitaali		Etanoli	Karbamatsepiini
	Rifampisiini	Rifampisiini			Fenobarbitaali
					Rifampisiini
					Glukokortikoidit

hinnä hyötyosuuden muutoksista ensikierron metabolian estyessä, johtuu osa AUC:n muutoksesta eliminaation hidastumisesta.

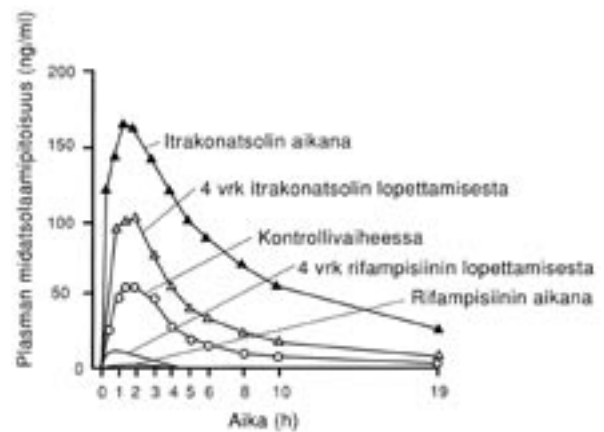
Vaikka useimmat kliinisesti tunnetut CYP-entsyymeihin liittyvät lääkeaineiden yhteisvaikutukset johtuvat kyseisten entsyymien inhibitiosta, voi myös entsyymi-induktio johtaa kliinisesti merkittäviin yhteisvaikutuksiin. Entsyymi-induktoreiden käyttö voi lisätä lääkeaineiden metaboliaa huomattavasti ja voi johtaa täydelliseen lääkevästeen häviämiseen. Esimerkiksi epilepsiatilailta suun kautta annettu midatsolaami voi olla tavanomaisilla annoksilla täysin tehoton. Midatsolaamin AUC voi vaihdella inhibiittoreiden ja induktoreiden vaikutuksesta jopa 400-kertaisesti (Kuva 4).

### Jakautumisvaihe

Lääkeaineiden jakautumiseen vaikuttavat monet tekijät. Sydämen minuuttitulavuus ja paikalliset muutokset perfuusiassa vaikuttavat inhaloitavien anesteettien alveolipitoisuuksien nousuun sekä laskimoanesteettien veripitoisuuksiin. Useimmat lääkeaineet ovat sitoutuneita joko punasoluihin tai plasman proteiineihin. Yhteisvaikutuksia sitoutumisessa plasman proteiineihin on tutkittu runsaasti in vitro. Samanaikaisesti annetut lääkeaineet kilpailevat plasman proteiinien sitoutumispaikoista. Koska ainoastaan sitoutumaton lääkeaine on farmakologisesti aktiivista, voi kilpailu sitoutumispaikoista johtaa vapaan lääkeaineen pitoisuuden lisääntymiseen ja farmakologisen vasteen voimistumiseen. Käytän-



Kuva 5. Mikäli lääkeainetta annetaan tasaisena infuusiona, sen vapaa pitoisuus pysyy vakiona, vaikka toinen lääkeaine aiheuttaa muutoksia sitoutumisessa plasman proteiineihin. Edellytyksenä on, että lääkeaineella on matala ekstraktiosuhde ja plasmasidoksesta irtoamista aiheuttavalla lääkeaineella on toista lääkeainetta pidempi puoliintumisaika<sup>11</sup>.



Kuva 4. Itrakonatsolin (200 mg/vrk 4 vrk:n ajan) ja rifampisiinin (600 mg/vrk 5 vrk:n ajan) vaikutus midatsolaamin (per os) plasmapitoisuuteen 5-vaiheissa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa. Itrakonatsoli- ja rifampisiinivaiheiden välillä oli 1 kuukausi. Arvot ovat yhdeksän henkilön keskiarvoja; hajonnat on jätetty selkeyden vuoksi pois. Midatsolaami metaboloituu CYP3A4:n avulla sekä imeytymis- että eliminaatiovaiheen aikana. Midatsolaamin AUC-arvo oli itrakonatsolin aikana noin 400 kertaa suurempi kuin rifampisiinin aikana<sup>10</sup>.

nössä tämän tyyppisillä yhteisvaikutuksilla on vähän kliinistä merkitystä. In vitro -tutkimusten perusteella ei yleensä voida tehdä luotettavia kliinisiä johtopäätöksiä.

Kuvassa 5 näytetään, miksi toisen lääkeaineen aiheuttama proteiinisidoksesta irtoaminen on kliinisesti yleensä merkityksetöntä. Plasmaproteiinita syrjäyttävä lääkeaine lisätään tavallisimmin hoitoon, jossa potilas käyttää ns. matalan ekstraktiosuhteen lääkeainetta. Tällaisen lääkeaineen puhdistuma on suorassa suhteessa vapaan fraktion suuruuteen. Jos syrjäyttävän lääkeaineen puoliintumisaika on pitkä verrattuna aiemmin aloitetun lääkeaineen puoliintumisaikaan, lääkeaineen kokonaispitoisuus pienenee. Toisaalta vapaan lääkeaineen pitoisuuksissa ei tapahdu juuri minkäänlaista muutosta, koska proteiinisidoksesta syrjäyttävän lääkeaineen hidas pitoisuuksien nousu on yhteisvaikutuksen nopeutta rajoittava tekijä. Siksi myöskään lääkevästeessä ei tapahdu muutoksia. Monet anestesia-aineet pystyvät syrjäyttämään muita lääkeaineita plasman proteiinisidoksesta in vitro, mutta tällä ilmiöllä ei näytä olevan kliinisiä seuraamuksia<sup>12,13</sup>.

### Eliminaatiovaihe

Metaboliset yhteisvaikutukset voivat joko lisätä tai vähentää lääkeaineiden metaboliaa. Entsyymi-induktorit voivat laskea monien lääkeaineiden pitoisuuksia ja samalla niiden vaikutuksia. Tällaisia lääkeaineita ovat mm. rifampisiini, barbituraatit, feny-

toini ja karbamatsepiini. Myös tupakanpolton ja alkoholismin tiedetään aiheuttavan mikrosomaalisten entsyymien induktiota. Indusoivat lääkeaineet nopeuttavat paitsi omaa, myös monien muiden saman entsyymin välityksellä eliminoituvien lääkeaineiden metaboliaa. Induktion kehittyminen vaatii yleensä useita päiviä tai viikkoja. Taulukon 5 avulla kliinikoiden on mahdollista saada käsitys, millä lääkeaineilla voi olla metabolisia yhteisvaikutuksia toistensa kanssa.

Myös monet lisäaineet ja luonnontuotteet voivat muuttaa lääkeaineiden farmakokinetiikkaa. Esimerkiksi mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) on ryhdytty käyttämään masennuslääkkeenä. Se on kuitenkin voimakas CYP3A4-inhibiittori ja se voi aiheuttaa monia haitallisia yhteisvaikutuksia CYP3A4-substraattien kanssa<sup>14</sup>. Myös greippimehu on CYP3A4-entsyymin inhibiittori ja lisää mm. triatsolaamin, amiodaronin, nisoldipiinin ja felodipiinin pitoisuuksia. Osa greippimehun aiheuttamista yhteisvaikutuksista johtuu suoliston P-glykoproteiinin inhibitiosta. P-glykoproteiinit ovat kuljettajaproteiineja, jotka kuljettavat monia yhdisteitä solukalvojen läpi<sup>7</sup>. Korkeita P-glykoproteiinipitoisuuksia on mitattu ohut- ja paksusuolesta, proksimaalisista tubuluksista, sappiteistä ja maksasoluista. P-glykoproteiineja säätelevät samat geenit kuin CYP3A-entsyymijä. Monet CYP3A-inhibiittorit estävät myös P-glykoproteiinien toimintaa.

**LASKIMOANESTEETIT** Koska propofolia, tiopentaalia ja etomidiaattia käytetään tavallisimmin vain anestesian induktioon, ei entsyymin-induktiolla tai -inhibitiolla ole suurta merkitystä niiden vaikutuksille. Tiopentaali on rakenteeltaan barbituraatti. Vaikka asiaa ei liene selvitelty systemaattisesti, on todennäköistä, että maksan entsyymiaktiivisuuden muutokset vaikuttavat pitkäkestoisten tiopentaali-infuusoiden farmakokinetiikkaan merkittävästi. Propofolilla on korkea ekstraktiosuhde ja sen puhdistuma on suurempi kuin maksan verenvirtaus. Sen puhdistuma on suoraan verrannollinen maksan verenvirtaukseen eikä käytännössä riipu maksan entsyymien aktiivisuudessa tapahtuvista muutoksista. Vaikka alfentaniilin on osoitettu vaikuttavan jossain määrin propofolin kinetiikkaan<sup>15</sup>, propofolilla ei ole todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Midatsolaami on CYP3A4:n substraatti. CYP3A4:n aktiivisuuteen vaikuttavat tekijät muuttavat myös midatsolaamin eliminaatiota. Ketamiini poistuu elimistöstä lähes täydellisesti metaboloitumalla maksassa. Sen ekstraktiosuhde on niin kor-

kea, että sen eliminaatio on propofolin tavoin suoraan verrannollinen maksan verenvirtaukseen. Sillä ei ole todettu olevan kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

**ANALGEETIT** Analgeetteja käytetään koko perioperatiivisen vaiheen aikana ja myös pitkäaikaiskäytössä hoidettaessa kroonista kipua. Kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten todennäköisyys pitkäkestoisen hoidon aikana onkin paljon suurempi kuin lyhyen perioperatiivisen vaiheen aikana.

Fentanylli on korkean ekstraktiosuhteen lääkeaine, minkä vuoksi entsyymin-inhibiittoreilla ja entyymi-induktoreilla ei ole juurikaan vaikutusta sen farmakokinetiikkaan. Esimerkiksi voimakas CYP3A4-isoentsyymin inhibiittori itrakonatsoli ei vaikuta sen kinetiikkaan<sup>16</sup>. Kuitenkin kahden päivän hoito toisella voimakkaalla CYP3A4-inhibiittorilla ritonaviirilla (käytetään HIV-infektion hoidossa) aiheutti fentanyylin plasmapitoisuuksien kolminkertaistumisen<sup>17</sup>. Näin suurella nousulla on jo kliinistä merkitystä ja yhteisvaikutuksen seurauksena voi olla vaarallinen hengityksen lamaan-tuminen, mikäli fentanyylin annosta ei pienennetä. Ritonaviiri voi hoidon kestosta riippuen olla myös induktori. Sen on osoitettu pienentävän suun kautta annetun petidiinin AUC-arvoja 67 %. Norpetidiinin AUC puolestaan suureni, mikä tuki käsitystä, minkä mukaan ritonaviiri lisää petidiinin metaboliaa<sup>18</sup>.

CYP3A4-isoentsyymin inhibitio hidastaa alfentaniilin eliminaatiota ja lisää sen pitoisuuksia<sup>19</sup>. Systemaattisia morfiinin yhteisvaikutuksia selvittäviä tutkimuksia ei ole juuri tehty, mutta kliininen kokemus on opettanut, että rifampisiini ja muut entsyymi-induktorit vähentävät morfiinin tehoa metaboliaa lisäämällä. Induktio lisää myös metadonin metaboliaa<sup>20</sup>.

Kodeiini on luonnossa esiintyvä alkaloidi, jota käytetään laajasti sekä yskänlääkkeenä että kivun hoitoon. Se on aihiolääke, jonka vaikutukset välittyvät yhden sen metaboliitin, morfiinin, välityksellä. Kodeiini demetyloituu ja glukuronoituu elimistössä, jolloin siitä tulee morfiinia, kodeiini-6-glukuronidia ja norkodeiinia, jotka sitten metaboloituvat edelleen. CYP2D6-isoentsyymin inhibitio vähentää kodeiinin analgeettista tehoa merkittävästi<sup>21</sup>.

Entsyymi-inhibition vaikutuksesta non-steroidaalisten anti-inflammatoristen analgeettien (NSAID) metaboliaan on vähän tietoa. Monet kliinisessä käytössä olevat NSAID-lääkkeet metaboloituvat CYP-entsyymien vaikutuksesta. Koska tämän lääkeryhmän terapeuttinen leveys on varsin suuri, ei mah-

dollisilla CYP-entsyymien kautta välittyvillä yhteisvaikutuksilla ole kovin suurta kliinistä merkitystä ainakaan lyhytkestaisen hoidon aikana perioperatiivisessa vaiheessa. Krooninen alkoholin liikakäyttö lisää parasetamolien toksisuutta, mutta muutoin parasetamolilla ei ole kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

**LIHASRELAKSANTIT** Ainoa kliinisessä käytössä oleva depolarisoiva lihasrelaksantti suksinyylioliini metaboloituu plasman koliiniesteraasin vaikutuksesta. Plasman koliiniesteraasia inhiboivat lääkeaineet voivat hidastaa lihasvoiman toipumista suksinyylioliinin annon jälkeen. Näitä lääkeaineita ovat antiko-liiniesteraaseihin kuuluva ekotiopaatti, syövän hoidossa käytetty syklofosfamidi ja MAO-inhibiittori feneltsiini.

Nykyisin käytössä olevat nondepolarisoivat lihasrelaksantit ovat rakenteeltaan joko aminosteroidi- tai bentsyyli-isokinoliinijohdoksia. Entsyymi-induktorit, esimerkiksi useimmat epilepsialäkkeet ja glukokortikoidit, antagonisoivat aminosteroidirakenteisten lihasrelaksanttien vaikutuksia, mutta niillä ei ole vaikutusta bentsyyli-isokinoliineihin.

**PAIKALLISPUUDUTTEET** Paikallisuudutteet ovat rakenteeltaan aminoestereitä, jotka metaboloituvat plasman koliiniesteraasin vaikutuksesta (kokaiini, prokaiini, klooriprokaiini, ametokaiini, tetrakaiini) tai aminoamideita (lidokaiini, prilokaiini, mepivakaiini, bupivakaiini, ropivakaiini, etidokaiini), jotka metaboloituvat maksassa. Esterirakenteisilla paikallisuudutteilla ei näytä olevan kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Amidirakenteiset paikallisuudutteet poistuvat elimistöstä CYP1A2- ja CYP3A4-isoentsyymien välityksellä. Tämänhetkisen tietämyksen perusteella CYP1A2 näyttäisi olevan metabolian kanalta tärkeämpi kuin CYP3A4. Maailman suosituimmalla puudutusaineella lidokaiinilla kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten riski on varsin pieni, vaikka sen eliminaatio hidastuu etenkin CYP1A2-inhibition seurauksena. Lidokaiini on korkean ekstraktiosuhteen lääkeaine, minkä vuoksi sen puhdistuma on suoraan verrannollinen maksan verenvirtaukseen. Sen puhdistumaan vaikuttavat mm. beetasalpaajat, joista osa vaikuttaa sydämen minuuttitulavuuden lisäksi maksan vierasainemetaboliaan.

Bupivakaiinilla on osoitettu olevan yhteisvaikutuksia CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa, mutta millään näistä yhteisvaikutuksista ei näyttäisi

si olevan suurempaa kliinistä merkitystä. Ropivakaiini metaboloituu pääasiassa CYP1A2:n, mutta myös CYP3A4:n avulla. Samanaikaisesti annettu CYP1A2-inhibiittori fluvoksamiini pienentää sen puhdistumaa 77 %. CYP3A4:n inhibiittorilla erytromysiinillä on vain vähäinen vaikutus ropivakaiinin farmakokinetiikkaan, mutta annettaessa sitä samanaikaisesti fluvoksamiinin kanssa ropivakaiinin puhdistuma pienenee peräti 85 %. CYP1A2-inhibition aiheuttama puhdistuman muutos on niin suuri, että sillä saattaa olla kliinistäkin merkitystä<sup>22</sup>.

**INHALAATIOANESTEETIT** Nykyiset inhalaatioanesteetit poistuvat elimistöstä pääosin muuttumattomana uloshengityksen mukana. Tämän lisäksi osa inhalaatioanesteeteista metaboloituu lähinnä CYP2E1:n välityksellä: halotaanista metaboloituu 20 %, enfluraanista 10 %, sevofluraanista 5 %, isofluraanista 0,2 % ja desluraanista 0,02 %. Vaikka CYP2E1-isoentsyymiin vaikuttavilla lääkeaineilla on vaikutusta myös inhalaatioanesteettien metaboliaan, ei näillä yhteisvaikutuksilla ole käytännössä kliinistä merkitystä, varsinkin kun eniten metaboloituvien halotaanin ja enfluraanin käyttö on vähäistä. Inhiboimalla CYP2E1 disulfiraamilla voidaan vähentää halotaanin hepatiitin riskiä. Koska halotaanille on kuitenkin nykyisin runsaasti muita vaihtoehtoja, ei tällä ilmiöllä ole käytännön merkitystä<sup>23</sup>.

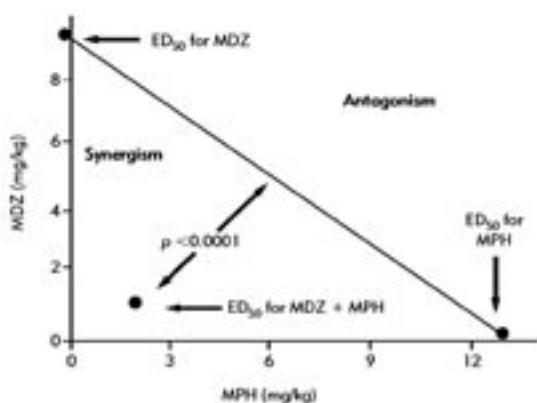
Inhalaatioanesteetit voivat vaikuttaa muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan. Halotaani hidastaa mm. fentanyylin, teofylliinin, petidiinin ja lidokaiinin eliminaatiota koirilla. Hidastuminen johtuu sekä maksan verenvirtauksen vähenemisestä että entsyymattisen kapasiteetin muutoksista<sup>7</sup>. Halotaanilla on voimakkaita hemodynaamisia vaikutuksia myös ihmisellä. Sen vuoksi on todennäköistä, että se vaikuttaa ihmisillä ainakin maksan kautta eliminoituvien korkean ekstraktiosuhteen lääkeaineiden kinetiikkaan. Halotaanin vaikutuksesta lääkeaineiden metaboliaan ihmisellä on niukasti tietoa, mutta käytännössä näillä yhteisvaikutuksilla ei liene suurta merkitystä. Muiden inhalaatioanesteettien osalta tietoa farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista on vielä vähemmän. Ei ole kuitenkaan mitään viitettä, että inhalaatioanesteeteilla olisi kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

## Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

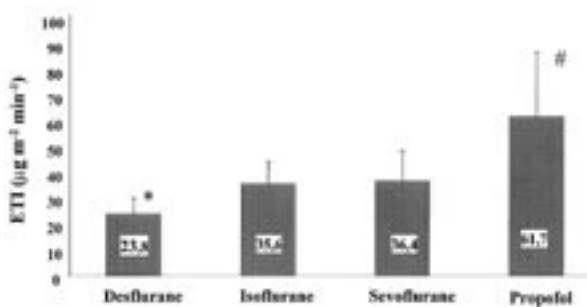
Vaikka farmakokineettisillä yhteisvaikutukset ovat mielenkiintoisia, farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ovat yleisempiä ja niillä on käytännön anes-

tesiatyössä suuri merkitys. Voidaan perustellusti sanoa, että moderni balansoitu anestesia perustuu farmakodynaamisten yhteisvaikutusten hyödyntämiseen. Useimmissa tapauksissa mahdolliset farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ovat helpommin ennakoitavissa kuin farmakokineettiset. Hyvä farmakologian tuntemus antaa mahdollisuuden tarvittaessa farmakodynaamisten yhteisvaikutusten välttämiseen. Suurta osaa farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista voidaan kuitenkin pitää hyödyllisinä. Järkevä lääkeaineiden yhteiskäyttö antaa mahdollisuuden annosten vähentämiseen, millä on merkitystä haluttaessa välttää korkeista annoksista johtuvia toksisia vaikutuksia.

Samaan reseptoriin vaikuttavat lääkeaineet kilpailevat keskenään reseptoriin sitoutumisesta. Voimakkaamman affiniteetin lääkeaine sitoutuu reseptoriin. Mikäli sillä itsellään ei ole vaikutusta reseptoriin, on seurauksena toisen lääkeaineen vaikutusten antagonisointi. Esimerkkejä tällaisista yhteisvaikutuksista ovat mm. yhteisvaikutukset naloksonin



Kuva 6. Midatsolaamin (MDZ) ja morfiinin (MPH) synergistinen yhteisvaikutus rotalla isoblografian avulla kuvattuna<sup>24</sup>.



Kuva 7. Sisatrakuurin keskimääräinen infuusionopeus ± SD (ETI) desfluraani-, isofluraani-, sevofluraani- ja propofolianestesian aikana. Lihasselaksaatio pidettiin tasaisena 90 %:n tasolla; #P < 0.002: ETI (propofoli) vs. ETI (inhalaatioanesteetit); \*P < 0.02: ETI (desfluraani) vs. ETI (propofoli, sevofluraani, isofluraani)<sup>26</sup>.

ja opioidien sekä flumatseniilin ja bentsodiatsepiinien välillä.

Samaan elimeen tai fysiologiseen kokonaisuuteen vaikuttavat lääkeaineet voivat voimistaa tai heikentää toistensa vaikutuksia. Anestesiologiassa tavallimmat kysymykseen tulevat yhteisvaikutukset liittyvät useiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön. Inhalaatioanesteettien väliset yhteisvaikutukset ovat tyypillisesti additiivisia. Laskimoanesteeteilla on sekä additiivisia että synergistisiä yhteisvaikutuksia. Esimerkkeinä additiivisista yhteisvaikutuksista voidaan mainita ketamiinin yhteisvaikutukset tiopentaalin ja midatsolaamin kanssa. Additiivisuus johtunee siitä, että ketamiinin vaikutusmekanismi on erilainen kuin tiopentaalilla ja midatsolaamilla. Ketamiini vaikuttaa NMDA-reseptoreiden kautta. Tiopentaali ja midatsolaami puolestaan aiheuttavat allosteerisia muutoksia GABA<sub>A</sub>-reseptoreissa.

Bentsodiatsepiinien ja opioidien väliset yhteisvaikutukset ovat synergistisiä. Siitä on näyttöä sekä koe-eläimillä että ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa<sup>24,25</sup>. Annettaessa morfiinia ja midatsolaamia samanaikaisesti rotalle, on tuloksena vaikutus, joka on voimakkaampi kuin osavaikutusten summa (Kuva 6).

Inhalaatioanesteetit voimistavat lihasrelaksanttien vaikutuksia sitä enemmän mitä suurempi on inhalaatioanesteetin annos. Vaikka inhalaatioanesteettien välillä on tässä suhteessa eroja, kaikki höyrystettävät inhalaatioanesteetit voimistavat lihasrelaksanttien vaikutuksia. Desfluraani vaikuttaa lihasrelaksaatioon voimakkaammin kuin isofluraani ja sevofluraani (Kuva 7). Yhteisvaikutuksen mekani-  
mista ei ole selvyttä. Sen on väitetty johtuvan mm. lihasten lisääntyneestä verenvirtauksesta, hermolihaskiitosien lisääntyneestä herkkyydestä lihasrelaksanteille, asetyylikoliinin vähentyneestä vapautumisesta hermo-lihaskiitokseen ja inhalaatioanesteettien keskushermostovaikutuksista.

Muutokset elektrolyyttitasapainossa voivat aiheuttaa muutoksia useiden lääkeaineiden vaikutuksissa. Erittäin alttiita ovat sellaiset lääkeaineet, jotka vaikuttavat hermo-lihaskiitokseen. Esimerkiksi tiatsidiureettien aiheuttama hypokalemia voi pidentää lihasrelaksanttien vaikutusta. Tämä vaikutus johtuu hypokalemian aiheuttamasta hermo-lihaskiitosien hyperpolarisaatiosta. Toisaalta hypokalemia antagonisoi kinidiinin ja lidokaiinin vaikutuksia. Kaliumin vapautuminen lihassoluista suksinyylikoliinin annon yhteydessä saattaa puolestaan aiheuttaa kammioperäisiä rytmihäiriöitä digoksiinia käyttävillä potilailla.

## Johtopäätökset

Vaikka lääkeaineiden yhteisvaikutukset voivat lisätä lääkeaineiden haittavaikutuksia, on yhteisvaikutusten merkitystä usein turhaan liioiteltu. Lääkeaineiden yhteisvaikutusten todellisesta kliinisestä merkityksestä tiedetään varsin vähän. Ongelmana on se, että lääkevasteen mittaaminen tavanomaisessa hoitotilanteessa on vaikeaa tai jopa mahdotonta. Intraoperatiivisessa vaiheessa ja teho-osastoilla elintoimintojen monitorointi on niin tarkkaa, että yhteisvaikutusten havaitseminen on todennäköisempää kuin esimerkiksi avohoidossa tai vuodeosastonhoidon aikana. On varsin epätodennäköistä, että lääkeaineiden yhteisvaikutukset johtaisivat vakavien haittojen syntyyn intraoperatiivisesti tai tehohoidon aikana. Erityisesti preoperatiivista arviota tehtäessä ja postoperatiivisessa vaiheessa anestesiologioiden tulee kuitenkin olla valppaita mahdollisten yhteisvaikutusten suhteen. Yhteisvaikutuksilla on myös merkitystä kipupotilaiden hoidossa.

Jos anestesiologit tuntevat hyvin potilaiden käyttämät lääkeaineet, ei haitallisten yhteisvaikutusten välttämisen pitäisi olla suuri ongelma. Erityisen varuillaan on oltava silloin, kun potilaat käyttävät lääkkeitä, joilla on paljon yhteisvaikutuksia. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. oraaliset antikoagulantit, digoksiini, rytmihäiriölääkkeet, epilepsialääkkeet, syövän ja HIV-infektion hoidossa käytettävät lääkkeet sekä oraaliset sokeritautilääkkeet. On tärkeää, että merkittävät lääkeaineiden yhteisvaikutukset osataan erottaa sellaisista, joilla enemmän akateemista mielenkiintoa kuin todellista kliinistä merkitystä. □

### Kirjallisuusviitteet

1. Chyka PA. How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the United States? *Am J Med* 2000; 109: 122–130.
2. Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF ym. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 353–362.
3. Quinn DI, Day RO. Clinically important drug interactions. Kirjassa: Speight TM, Holford NHG (toim.). *Avery's drug treatment*. Auckland: Adis; 1997: 301–338.
4. Trisel LA. *Handbook on injectable drugs*. 12. painos. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists; 2003.
5. Strum DP, Eger EI. The degradation, absorption, and solubility of volatile anesthetics in soda lime depend on water content. *Anesth Analg* 1994; 78: 340–348.
6. Nimmo WS, Heading RD, Wilson J, Tothill P, Prescott LF. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2: 509–513.
7. Levy RH, Thummel KE, Trager EF ym. (toim.). *Metabolic drug interactions*. 1. painos. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. pp. 1–793.
8. Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics

ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 601–607.

9. Olkkola KT, Backman J, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 481–485.
10. Backman J, Kivistö KT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 53–58.
11. Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and applications*. 2. painos, Lea ja Febiger, Philadelphia, 1989.
12. Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 271–290.
13. Wood M. Pharmacokinetic drug interactions in anesthetic practice. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21: 285–307.
14. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134–138.
15. Vuyk J. TCI: supplementation and drug interactions. *Anaesthesia* 1998; 53: 35–41.
16. Palkama VJ, Neuvonen PJ, Olkkola KT. The CYP3A4 inhibitor itraconazole has no effect on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of i.v. fentanyl. *Br J Anaesth* 1998; 81: 598–600.
17. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology* 1999; 91: 681–685.
18. Piscitelli SC, Kress DR, Bertz RJ ym. The effect of ritonavir on the pharmacokinetics of meperidine and normeperidine. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 549–553.
19. Palkama VJ, Isohanni MH, Neuvonen PJ, Olkkola KT. The effect of intravenous and oral fluconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous alfentanil. *Anesth Analg* 1998; 87: 190–194.
20. Brockmeyer NH, Mertins L, Goos M. Pharmacokinetic interaction of antimicrobial agents with levomethadon in drug-addicted AIDS patients. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 16–18.
21. Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, Magistris M. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 23–26.
22. Jokinen MJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT. The effect of erythromycin, fluvoxamine, and their combination on the pharmacokinetics of ropivacaine. *Anesth Analg* 2000; 91: 1207–1212.
23. Kharasch ED, Hankins D, Mautz D, Thummel KE. Identification of the enzyme responsible for oxidative halothane metabolism: implications for prevention of halothane hepatitis. *Lancet* 1996; 347: 1367–1371.
24. Kissin I, Brown PT, Bradley EL Jr. Sedative and hypnotic midazolam-morphine interactions in rats. *Anesth Analg* 1990; 71: 137–143.
25. Vinik HR, Bradley EL Jr, Kissin I. Triple anesthetic combination: propofol-midazolam-alfentanil. *Anesth Analg* 1994; 78: 354–358.
26. Hemmerling TM, Schuettler J, Schwilden H. Desflurane reduces the effective therapeutic infusion rate (ETI) of cisatracurium more than isoflurane, sevoflurane, or propofol. *Can J Anesth* 2001; 48: 532–537.

---

Klaus Olkkola

professori

Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö

Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala

klaus.olkkola@tyks.fi