Alfentaniilin puhdistuma ja puoliintumisaika muuttuvat voimakkaasti vorikonatsolihoidon aikana

Teijo I. Saari, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ ja Olkkola KT

Anestesiologian ja tehohoidon sekä farmakologian, lääkekehityksen ja lääkehoidon yksikkö, Turun yliopisto ja TYKS, Turku ja kliinisen farmakologian laitos, Helsingin yliopisto, Helsinki

Tutkimuksen tarkoitus

Vorikonatsoli on invasiivisten sienitulehdusten hoitoon käytetty uusi laajakirjoinen atsoliryhmän antimykootti. Se metaboloituu sytokromi P450 (CYP) isoentsyymien CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 välityksellä ja se myös estää näiden entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden eliminaatiota.[1] Alfentaniili metaboloituu laajasti maksan CYP3A-entsyymien välityksellä[2] ja alfentaniilin ja CYP3A-estäjien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.[3] Toistaiseksi ei ole tietoa vorikonatsolin ja opioidiryhmän analgeettien yhteisvaikutuksista. Tutkimme alfentaniilin mahdollisia yhteisvaikutuksia suun kautta annostellun vorikonatsolin ja terbinafiinin kanssa.

Aineisto

Tutkimukseen valittiin 12 tervettä nuorta (19–31-vuotiaita) vapaaehtoista, jotka antoivat tietoon perustuvan kirjallisen suostumuksen osallistumisestaan tutkimukseen. Tutkimukselle haettiin eettisen toimikunnan ja lääkelaitoksen hyväksyntä.

Menetelmät

Tutkimuksessa käytettiin kolmivaiheista, randomisoitua, vaihtovuoroista koejärjestelyä. Kaikki tutkittavat saivat alfentaniilia (20 mg/kg suonensisäisesti annosteltuna) kolmena tutkimuskertana neljän viikon välein: ilman edeltäviä hoitoja, suun kautta annostellun vorikonatsolihoidon ja suun kautta annostellun terbinafiinihoidon jälkeen.

Alfentaniilin plasmapitoisuuksia seurattiin 10 tunnin ajan ja farmakokineetiset muuttujat, alfentaniilin pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC), puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika laskettiin tavanomaisilla menetelmillä.

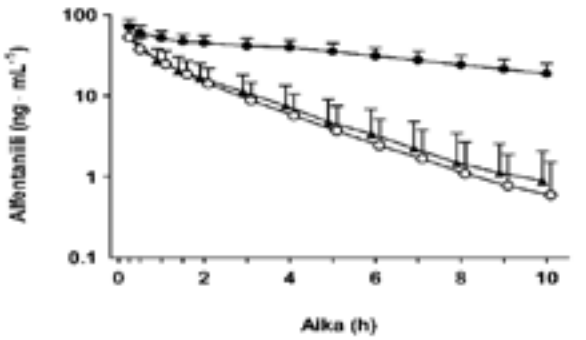
Tulokset

Alfentaniilin plasmapitoisuuksien keskiarvot (± SD) on esitetty kuvassa. Vorikonatsoli pienensi alfentaniilin puhdistumaa 83 % ($p < 0{,}001$) ja pidensi eliminaatiopuoliintumisaikaa nelin-kertaiseksi arvosta 1,5 h arvoon 6,6 h ($p < 0{,}001$). Vorikonatsolin vaikutuksesta alfentaniilin pitoisuus-aika käyrän pinta-ala [AUC(0–¥)] kasvoi 6-kertaiseksi ($p < 0{,}001$). Terbinafiinihoidolla ei ollut vaikutuksia alfentaniilin farmakokinetiikkaan.

Johtopäätökset

Vorikonatsoli hidastaa alfentaniilin eliminaatiota erittäin voimakkaasti, mutta terbinafiinilla ei ole mitään vaikutusta. Vaikka tutkimuksemme tehtiin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, voidaan tulosten perusteella ennustaa, että alfentaniilin ja vorikonatsolin yhteisvaikutuksella on myös kliinistä merkitystä. Vorikonatsolia saavilla potilailla alfentaniilia tulee antaa varoen ja annosta tarkasti titraten. ❐

Kirjallisuusviitteet

1. Drug Metab Dispos 2003; 31: 540–547.
2. Drug Metab Dispos 1995; 23: 490–496.
3. Anesth Analg 1998; 87: 190–194.

Kuva 1. Alfentaniilin plasmapitoisuuksien keskiarvot kontrollivaiheessa (Δ), sekä vorikonatsolilla (●) ja terbinafiinilla (○) toteutetun esihoidon jälkeen.