

**Marko Peltoniemi**

LT, erikoislääkäri
Tyks, TOTTEK-klinikka
marko.peltoniemi[at]tyks.fi

SYTOKROMI P450-ENTSYMIEN ESTÄJIEN JA TOIMINTAA KIIHDYTTÄVIEN AINEIDEN VAIKUTUS S-KETAMIININ AINEENVAIHDUNTAAN.

Kun oraalisen S-ketamiinihoidon aikana käytetään CYP3A- tai CYP2B6 entsyymien toimintaan vaikuttavia lääkkeitä, voi S-ketamiinin plasmapitoisuudet vaihdella rajusti aiheuttaen kliinisesti merkittäviä sivuvaikutuksia.

Marko Peltoniemi

Turun yliopisto 14.6.2013

Vastaväittäjä

Emerita professori Leena Lindgren

Esitarkastajat

Dosentti Ritva Jokela, Hyks
Dosentti Jukka Mäenpää, AstraZeneca

▶ Ketamiinia on käytetty yleis-anesteettina jo 1970-luvulla (1). Se on vaikutusmekanismiltaan ainutlaatuinen anestesia-aine, joka salpaa nonkompetitiivisesti keskushermoston N-metyyli-D-aspartaatti

(NMDA) –reseptoreja (1). Eksitatoriset aminohapot, kuten glutamaatti ja glysiini, voivat aktivoida NMDA-reseptorin (1). Tällöin solun sisään pääsevä Ca²⁺ aktivoi solunsisäisen typpioksidin (NO) tuotannon,

joka osallistuu nosiseptioon sekä kipumuistin kehittymiseen (2). Suuri typpioksidipitoisuus on myös neurotoksista (3). Ketamiini vähentää NMDA-reseptorin keskimääräistä aukioloaikaa sekä frekvenssiä ja ehkäisee Ca²⁺ sisäänvirtausta soluun (4). Teoriassa ketamiini voi vähentää sentraalista sensitiisaatiota toistuvale kipustimulukselle ja ehkäistä kivun muuttumista krooniseksi (5).

Laskimoon annosteltavaa ketamiinia käytetään anesteettina varsinkin hemodynaamisesti epästabieleilla potilailla (1). Sydämen minuuttitilavuus ei huonone ketamiini-induktion aikana (1). Lisäksi ketamiini säilyttää nielun suojaheijasteet, eikä aiheuta ventilaatiovajasta (6). Perioperatiivisesti annosteltu matala-annoksinen ketamiini voi vähentää postoperatiivista opiaatin tarvetta ja vähentää pahoinvointia (7). Ketamiinia on enenevästi

Väitöskirja ja osatyöt

Effects of cytochrome P450 enzyme inhibitors and inducers on the metabolism of S-ketamine <http://www.doria.fi/bitstream/handle/10024/90554/AnnalesD1073Peltoniemi.pdf?sequence=2>

Osatyöt

I Hagelberg NM, Peltoniemi MA, Saari TI, Kurkinen KJ, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Clarithromycin, a potent inhibitor of CYP3A, greatly increases exposure to oral S-ketamine. *Eur J Pain* 2010; 14: 625-9.

II Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. St. John's wort greatly decreases the plasma concentrations of oral S-ketamine. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 743-50.

III Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM, Reponen P, Turpeinen M, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Exposure to oral S-ketamine is unaffected by itraconazole but greatly increased by ticlopidine. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 296-302.

IV Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM, Laine K, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Rifampicin has a profound effect on the pharmacokinetics of oral S-ketamine and less on intravenous S-ketamine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 111: 325-32.

V Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. S-ketamine concentrations are greatly increased by grapefruit juice. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 79-986.

Teoriassa ketamiini voi vähentää sentraalista sensitiisaatiota toistuvalla kipustimuluksella ja ehkäistä kivun muuttumista krooniseksi.

käytetty pieninä annoksina myös syöpäkivun, sekä erilaisten kroonisten kiputilojen hoidossa (8, 9). S-ketamiini (S-enantiomeeri) on 2-4 kertaa voimakkaampi anesteetti ja analgeetti kuin ketamiinin raseeminen muoto (10).

In vitro on havaittu, että ketamiini metaboloituu voimakkaasti pääasiassa CYP3A4- ja CYP2B6-entsyymien välityksellä (11, 12). Ketamiinin oraalinen hyötyosuus on 17-24 % ja intranasaalinen 25-50 % (1). Lihaksensisäisen ketamiinin hyötyosuus on hyvä, noin 93 % (1). Ennen tätä tutkimussarjaa ei ollut saatavilla systemaattista tietoa ketamiinin metaboliareiteista in vivo. Koska ketamiinin käyttö on lisääntymässä, on tärkeää määrittää sen farmakokineettinen interaktioprofiili. Väitöskirjatutkimuksessa selvitettiin sekä suun kautta, että laskimonsisäisesti annostellun S-ketamiinin farmakokineetiikkaa ja >>



KUVA HANNA PELTONIEMI

Väittelijä Marko Peltoniemi, kustos Klaus Olkkola ja vastaväittäjä Leena Lindgren.

farmakodynamiikkaa terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä.

Aineisto ja menetelmät

Terveet, vapaaehtoiset koehenkilöt altistettiin ennen varsinaista tutkimuspäivää randomoidusti, kontrolloidusti ja vaihtovuoroisesti sytokromi P450 (CYP) entsyymien inhibiittoreille tai induktoreille. Kyseisinä esilääkkeinä toimivat klaritromysiini, mäkikuisma, tiklopidiini, itrakonatsoli, rifampisiini, greippimehu ja lumelääke. Tutkimuslääke S-ketamiini annosteltiin tutkimuspäivän aamuna tutkimuksesta riippuen suun kautta (0,2–0,3 mg/kg) tai laskimonsisäisesti (0,1 mg/kg). Ketamiinin sekä sen päämetaboliitin, norketamiinin, pitoisuuksia mitattiin 24 tunnin ajan. Farmakodynaamisia muuttujia (mm. lääkevaikutus VAS-asteikolla, kyky kopioida tiettyjä numeroita vastaavia merkkejä) ja kipuvastetta (kylmävesitesti) testattiin tutkimuspäivänä 12 tunnin ajan.

Tulokset

Kun CYP3A4-entsyymin toimintaa estettiin klaritromysiinillä tai greippimehulla, lisääntyi ketamiinialtistus 2,6- ja 3,0-kertaiseksi. Yllättäen saman entsyymien estäminen itrakonatsolilla ei aiheuttanut muutoksia oraalisen S-ketamiinin plasmapitoisuuksiin. Sitä vastoin CYP3A4-entsyymin toimintaa kiihdyttävä mäkikuisma ja rifampisiini vähensivät selvästi suun kautta annostellun ketamiinin pitoisuuksia plasmassa. Laskimonsisäisesti annetun S-ketamiinin pitoisuudet eivät kuitenkaan merkittävästi muuttuneet rifampisiinin käytön jälkeen, verrattuna plaseboon. Tämä johtui siitä, että rifampisiini indusoi S-ketamiinin metaboliaa erityisesti suolistossa ja

vaikuttaa täten eniten suun kautta annostellun lääkkeen aineenvaihduntaan. Kun CYP2B6-entsyymin toimintaa estettiin tiklopidiinillä, S-ketamiinialtistus nousi 2,4-kertaiseksi plaseboryhmään verrattuna.

Tämä väitöskirjatyö osoitti, että matala-annoksinen oraalinen S-ketamiini metaboloituu sekä CYP3A4- että CYP2B6-reittien kautta. Itrakonatsoli, joka on voimakas CYP3A inhibiittori, ei yllättäen vaikuttanut merkittävästi S-ketamiinin plasmapitoisuuksiin. Itrakonatsoli voi vaikuttaa ketamiinin imeytymiseen suolistosta erilaisten transportteriproteiinien välityksellä ja täten heikentää CYP3A-välitteisen inhibitiion vaikutusta ketamiinialtistukseen.

Tässä tutkimuksessa käytetty S-ketamiiniannos oli todennäköisesti riittämätön aiheuttamaan johdonmukaisia eroja farmakodynaamisissa parametreissa ryhmien välillä. Matalalla annoksella pystyttiin kuitenkin välttämään ketamiinin hallusinogeeniset sivuvaikutukset. Tutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena oli tutkia S-ketamiinin farmakokineettisiä lääke-lääke-interaktioita.

Johtopäätökset

S-ketamiini metaboloituu elimistössä sekä CYP3A- että CYP2B6-entsyymien välityksellä. Suoliston entsyymeillä on merkittävä osuus S-ketamiinin aineenvaihdunnassa. Kun oraalisen S-ketamiinihoidon aikana käytetään CYP3A- tai CYP2B6 entsyymien toimintaan vaikuttavia lääkkeaineita, voi S-ketamiinin plasmapitoisuudet vaihdella rajusti aiheuttaen kliinisesti merkittäviä sivuvaikutuksia. ■

Viitteet

1. Sinner B & Graf BM. Ketamine. Handbook of experimental pharmacology 2008; 182: 313-33.
2. Fan W, Huang F, Wu Z, ym. The role of nitric oxide in orofacial pain. Nitric oxide:biology and chemistry/official journal of the Nitric Oxide Society 2012; 26: 32-7.
3. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, ym. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. Nat Rev Neurosci 2007; 10: 266-75.
4. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. Anesthesiology 1997; 86: 903-17.
5. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. Journal of pain and symptom management 2000; 19 (1 Suppl): S2-6.
6. Green SM & Krauss B. Ketamine is a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation. Emergency medicine journal 2004; 21: 271-2.
7. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute post-operative: a quantitative review (Cochrane review). Acta Anaesthesiol Scand 2006; 49: 1405-28.
8. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. Journal of pain and symptom management 2003; 26: 867-75.
9. Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. Pain 2009; 141: 210-4.
10. White PF, Ham J, Way WL ym. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. Anesthesiology 1980; 52: 231-9.
11. Yanagihara YS, Kariya M, Ohtani K, ym. Involvement of CYP2B6 in n-demethylation of ketamine in human liver microsomes. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals 2001; 29: 887-90.
12. Hijazi Y & Boulieu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals 2002; 30: 853-8.