

# Sytokromi P450-entsyymien estäjien vaikutukset anestesiologiassa käytettyjen lääkeaineiden aineenvaihduntaan

Teijo Saari

Turun yliopisto 10.11.2007

Vastaväittäjä dosentti Jouni Ahonen, Helsingin yliopisto

Lähes kaikissa elävissä organismeissa on kehittänyt kyky päästä eroon niille vieraista aineista. Myös lääkeaineiden vaikutuksen loppuminen perustuu yleensä siihen, että ne poistuvat elimistöstä joko erittymisen ja/tai aineenvaihdunnan seurauksena. Vierasaineita metaboloivat entsyymit katalysoivat ensimmäisessä vaiheessa vierasaineeseen funktionaalisen eli kemialliseen reaktioon kykenevän ryhmän ja toisessa vaiheessa tähän muokattuun aineeseen liitetään puolestaan jokin toinen molekyyli. Reaktioiden seurauksena vierasaine yleensä muuttuu vesiliukoisemmaksi. Tärkein ensimmäisessä vaiheessa lääkeaineiden aineenvaihduntaan osallistuvista entsyymijärjestelmistä on sytokromi P450 (CYP)<sup>1</sup>. CYP-entsyymit ovat joukko rauta-atomin sisältäviä entsyymejä, joiden yhteisinä piirteinä ovat kyky hapettavaan aineenvaihduntaan sekä tietyt rakenteelliset ominaisuudet. Nämä entsyymit jaetaan geenien rakenteen mukaan perheisiin ja alaperheisiin, joihin kuuluu yksi tai useampia yksittäisiä muotoja<sup>2</sup>.

Anestesiologiassa ja tehohoidossa käytössä olevista lääkeaineista useat metaboloituvat laajasti maksan CYP-entsyymien välityksellä<sup>3</sup>. Monilla anestesia- ja analgeettisilla lääkkeillä on entuudestaan säännöllisessä käytössä useita lääkeaineita, jotka vaikuttavat CYP-entsyymien aktiivisuuteen. Tämä voi aiheuttaa lääkkeiden vaikutuksen voimistumista ja vaikutusajan pitenemistä. Tiedetään, että lääkeaineiden välisten yhteisvaikutusten riski kasvaa suorassa suhteessa samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden määrään<sup>4</sup>. Koska lääkkeitä määrätään jatkuvasti enemmän, myös lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten todennäköisyys kasvaa<sup>4,5</sup>. Vaikeiden sairauksien hoito edellyttää usein monien lääkeaineiden samanaikaisesta annostelusta, ja erityisesti kriittisesti sairaan potilaan hoidossa lääkeaineiden yhteisvaikutusten mahdollisuus on tärkeää pitää mielessä. Antimik-

robisia lääkeaineita käytetään teho-osastoilla vuosi vuodelta enemmän ja laajakirjoisten antibiootien käytön on osoitettu lisäävän myös sienilääkkeiden käyttöä<sup>6</sup>. Lisääntyneelle käytölle on vahvat perusteet, sillä ennakoivan sienilääkkeiden käytön on osoitettu estävän sienten aiheuttamia vakavia tulehduksia<sup>7,8</sup>. Aikaisemmat tutkimukset näillä lääkkeillä ovat osoittaneet sienilääkkeiden estävän merkittävästi CYP-välitteistä lääkeaine-aineenvaihduntaa, mistä aiheutuu kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia<sup>9,10,11</sup>.

Vorikonatsoli on tällä vuosikymmenellä kliiniseen käyttöön otettu sienilääke. Sen vaikutuksista anestesiologiassa ja tehohoidossa käytettävien lääkeaineiden aineenvaihduntaan ei ole julkaistu ihmisillä tehtyjä tutkimuksia. Alustavissa laboratoriotutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että vorikonatsoli saattaa pidentää ainakin bentsodiatsepiinien vaikutusaikaa ja lisätä näiden aineiden vaikutuksia<sup>12</sup>. Koska opioideja ja bentsodiatsepiineja käytetään hyvin laajasti anestesiologiassa ja teho-osastoilla, on perusteltua selvittää, minkälainen vaikutus vorikonatsolilla on näiden aineiden metaboliaan. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää vorikonatsolin yhteisvaikutuksia anestesiologiassa, tehohoidossa ja kivun hoidossa käytettävien lääkeaineiden kanssa.

## Aineisto ja menetelmät

Tutkimus koostui viidestä osatyöstä, jotka kaikki olivat terveillä vapaaehtoisilla tehtyjä kontrolloituja, satunnaistettuja ja vaihtovuoroisia kliinisiä lääketutkimuksia. Tutkimuksille hankittiin luvat eettiseltä toimikunnalta ja niistä tehtiin ilmoitus lääkelaitokselle. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 43 koehenkilöä (ikä 19–31 v., naisia 14). Ennen tutkimuksen alkua koehenkilöille tehtiin kliininen tutkimus, kontrolloitiin laboratorionkoikeita ja var-

mistettiin EKG:n olevan normaali. Kaikissa osatöissä koehenkilöt paastosivat 12 tuntia ennen tutkimuslääkkeen antoa ja heille tarjottiin kaksi standardoitua ateriaa kunkin tutkimuspäivän kuluessa. Osatöissä I–IV farmakokineettiset muuttujat laskettiin plasmapitoisuuksien pohjalta käyttäen tilamallitonta metodia, osatyössä V käytettiin kaksitilamallia fentanyylin farmakokinetiikan kuvaamiseen. Osatöissä I–III seurattiin lisäksi farmakodynaamisia muutoksia Maddoxin siiven ja merkkitestin (DSST) avulla sekä rekisteröitiin subjektiivisia tuntemuksia kolmen VAS-asteikon avulla.

Vorikonatsolin kykyä estää eri CYP-entsyymien toimintaa selvitetiin tutkimalla vorikonatsolin annon vaikutuksia midatsolaamin (osatyö I), diatsepaamin (osatyö II) ja tsolpideemin (osatyö III) farmakokinetiikkaan ja farmakodynaamiikkaan. Kahdessa muussa osatyössä selvitetiin vorikonatsolin ja terbinafiinin vaikutuksia alfentaniilin (osatyö IV) ja vorikonatsolin ja flukonatsolin vaikutuksia fentanyylin (osatyö V) farmakokinetiikkaan. Näissä osatöissä opioidien vaikutukset estettiin antamalla naloksonia suonensisäisesti yhtäaikaan tutkimuslääkkeiden kanssa. Vorikonatsolia ja flukonatsolia annosteltiin valmistajan antaman suosituksen mukaisesti pyrkien vakaan tilan pitoisuuksiin. Terbinafiinia annosteltiin kolmen päivän ajan.

## Tulokset

Vorikonatsolin annostelu aiheutti merkittäviä muutoksia midatsolaamin farmakokinetiikkaan ja dynamiikkaan. Suun kautta annostellun midatsolaamin huippupitoisuus oli noin nelinkertainen ja AUC (area under concentration time-curve) oli yli kymmenkertainen vorikonatsolia annettaessa. Myös farmakodynaamisissa muuttujissa tapahtui voimakkaita muutoksia, sillä vorikonatsoli pidensi midatsolaamin sedaatiovaikutusta ja lisäsi midatsolaamin aiheuttamia psykomotorisia vaikutuksia. Vorikonatsolihoitoaikana suonensisäisesti annostellun midatsolaamin puhdistuma pieneni 28 %:iin ja AUC kasvoi lähes nelinkertaiseksi. Nämä muutokset heijastavat midatsolaamin ensikierron aineenvaihdunnan estymistä ja eliminaation hidastumista maksassa.

Sekä vorikonatsoli että flukonatsoli vaikuttivat merkittävästi suun kautta annostellun diatsepaamin farmakokinetiikkaan. Kummankin sienilääkkeen annostelu hidasti diatsepaamin eliminaatiota, kun taas imeytymisvaihe pysyi muuttumattomana. Eliminaation puoliaika ja AUC kasvoivat noin kaksinkertaisiksi, mutta huippupitoisuudessa

ei tapahtunut muutoksia, mistä johtuen farmakodynaamiikka pysyi suurelta osin muuttumattomana em. sienilääkkeiden annostelun aikana. Osatyössä III tsolpideemin AUC kasvoi kohtalaisesti vorikonatsolin annostelun jälkeen, mutta selviä farmakodynaamisia muutoksia ei havaittu vertailussa kontrollivaiheeseen.

Suun kautta annosteltu vorikonatsoli vaikutti voimakkaasti suonen sisäisesti annostellun alfentaniiliboluksen farmakokinetiikkaan, kun taas terbinafiinin annostelu ei aiheuttanut havaittavia muutoksia alfentaniilin farmakokinetiikassa. Alfentaniilin puhdistuma pieneni 85 %:lla vorikonatsolin jälkeen ja tästä seurasi merkitsevä eliminaation puoliajan piteneminen. Alfentaniili aiheutti 60 % koehenkilöistä pahoinvointia ja oksentelua, sen sijaan pahoinvointia tai oksentelua ei havaittu terbinafiinin annon jälkeen tai kontrollivaiheessa. Tämä johtunee vorikonatsolin aiheuttamasta alfentaniilin AUC:n kasvusta kuusinkertaiseksi. Osatyössä V havaittiin suonensisäisesti annostellun fentanyylin puhdistuman laskevan vorikonatsolin ja flukonatsolin annostelun jälkeen. Tämä näkyi fentanyylin AUC:n kasvuna noin puolitoistakertaiseksi.

## Yhteenveto ja johtopäätökset

Vorikonatsoli nostaa suun kautta annostellun midatsolaamin hyötyosuutta ja estää sekä suun kautta että suonensisäisesti annostellun midatsolaamin aineenvaihduntaa. Suun kautta annosteltua midatsolaamia ei tulisi lainkaan käyttää vorikonatsolihoitoaikana, tai midatsolaamin annosta tulisi ainakin huomattavasti pienentää. Sitä vastoin suonensisäisinä boluksina midatsolaamia voidaan antaa, koska midatsolaamin vaikutuksen kasvu jäänee vähäisemmäksi. Pitkäaikaista infuusiota käytettäessä annos tulee titrata vaikutuksia seuraten, mikäli potilaalla on samanaikainen vorikonatsolihoito.

Sekä vorikonatsoli että flukonatsoli lisäävät altistusta diatsepaamille. Toistuvan annostelun yhteydessä diatsepaamin vaikutus voi huomattavasti lisääntyä ja lääkeyhteisvaikutuksen mahdollisuus on pidettävä mielessä, koska diatsepaamin eliminaatio hidastuu kliinisesti merkitsevällä tavalla. Toistuvan annostelun yhteydessä diatsepaamin annosta onkin pienennettävä, koska sekä diatsepaamia että sen aktiivisia metaboliitteja voi kertyä elimistöön aiheuttaen diatsepaamin lääkevaikutuksen pitenemistä.

Vaikka vorikonatsoli nosti tsolpideemin plas-

mapitoisuuksia ja pidensi eliminaation puoliaikaa, ei psykomotorisissa testeissä havaittu merkittäviä muutoksia. Tästä johtuen vorikonatsolin aiheuttama plasmapitoisuuksien nousu on todennäköisesti vailla kliinistä merkitystä. On kuitenkin huomattava, että tämä tulos on saatu tutkimalla nuoria vapaaehtoisia koehenkilöitä, ja huonossa yleisillassa oleva, vorikonatsolihoitoa saava potilas voi reagoida tsolpideemille paljon voimakkaamminkin.

Alfentaniilin puhdistuma pieneni hyvin voimakkaasti vorikonatsolihoiton aikana, kun taas terbinafinilla ei tällaista vaikutusta nähty. Vorikonatsolihoiton aikana alfentaniilia tulee annostella varoen. On oletettavaa, että potilas, joka saa vorikonatsolia, tarvitsee 70–90 % vähemmän alfentaniilia analgeettisen tehon saavuttamiseksi kuin potilas, jolla ei ole CYP3A-estäjää käytössä. Suuria alfentaniiliannoksia käytettäessä vorikonatsolin ja alfentaniilin yhteisvaikutus on kliinisesti erittäin merkittävä.

Sekä vorikonatsoli että flukonatsoli hidastavat fentanyylin eliminaatiota. Pieniä fentanyyliaboluk-sia annosteltaessa annosta tuskin tarvitsee pienentää, koska fentanyylin plasmapitoisuudet heti annostelun jälkeen säilyvät muuttumattomina. Pitkäkestoisen fentanyyliannostelun, esim. laastarihoiton aikainen vorikonatsolin tai flukonatsolin anto voi sen sijaan nostaa fentanyylipitoisuuden tasolle, jolla potilasta mahdollisesti uhkaa hengityspysähdys. □

#### Väitöskirja ja osatyöt

Saari, Teijo: Effects of cytochrome P450 enzyme inhibitors on the metabolism of drugs used in anaesthesiology

- I. Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 362–70.
- II. Saari TI, Laine K, Bertilsson L, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Voriconazole and fluconazole increase the exposure to oral diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 941–9.
- III. Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT.

Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and dynamics of zolpidem in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 116–120.

- IV. Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Voriconazole, but not terbinafine, markedly reduces alfentanil clearance and prolongs its half-life. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 502–508.
- V. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2007, DOI 10.1007/s00228-007-0398-x

#### Kirjallisuusviitteet

1. Pea F, Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 833–68.
2. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P4503A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 41–57.
3. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002; 360: 1155–62.
4. Åstrand E, Åstrand B, Antonov K, Petersson G. Potential drug interactions during a three-decade study period: a cross-sectional study of a prescription register. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 851–9.
5. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–9.
6. van Burik JA. Role of new antifungal agents in prophylaxis of mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2005; 18: 479–83.
7. Blot S, Vandewoude K. Management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Drugs* 2004; 64: 2159–75.
8. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Management of invasive pulmonary aspergillosis in nonneutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 1694–703.
9. Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 481–5.
10. Varhe, A, Olkkola, KT, Neuvonen, PJ. Fluconazole, but not terbinafine, enhances the effects of triazolam by inhibiting its metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 319–23.
11. Olkkola KT, Palkama V, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology* 1999; 91: 681–85.
12. Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 27: 274–84.