

Lääkeinteraktioiden ja maksan vajaatoiminnan vaikutus ropivakaiinin farmakokinetiikkaan

Mika Jokinen

Helsingin yliopisto 12.9.2003, vastaväittäjänä dosentti Markku Salonen, Turun yliopisto

<http://ethesis.helsinki.fi/>

Lääkkeen vaikutus ihmiseen riippuu käytetyn annostelun lisäksi monesta tekijästä, joista yksi on farmakokinetiikka. Lääkkeen farmakokinetiikkaan voivat vaikuttaa esim. lääkkeen interaktiot muiden lääkkeiden kanssa tai lääkettä eliminoivan mekanismin – kuten maksan – vajaatoiminta.

Ropivakaiini on vuonna 1996 markkinoille tullut pitkävaikutteinen amidipuudute, jonka metabolia tapahtuu suurelta osin maksassa sytokromi P-450 (CYP) 1A2 ja CYP3A4 -entsyymien välityksellä, ja josta vain 1 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Normaalia suuremmat ropivakaiinin pitoisuudet plasmassa voivat aiheuttaa hengenvaarallisia keskushermostoon ja verenkiertoelimistöön kohdistuvia myrkytysoireita.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää eräiden yleisessä käytössä olevien CYP1A2 tai CYP3A4 -entsyymien toimintaan vaikuttavien lääkkeiden, ehkäisytablettien, tupakoinnin ja maksan vajaatoiminnan vaikutusta ropivakaiinin metaboliaan.

Tutkimus suoritettiin viidessä osatyössä. Neljäs ensimmäisessä vapaaehtoisille koehenkilöille tehdyssä vaihtovuoroisessa, satunnaistetussa ja lumenkontrolloidussa työssä selvitettiin lääkeinteraktioiden vaikutusta ropivakaiinin farmakokinetiikkaan. Näiden neljän osatyön yhteen koottuja tuloksia käytettiin myös selvittämään ehkäisytablettien ja tupakoinnin vaikutusta ropivakaiinin farmakokinetiikkaan. Viidennessä osatyössä verrattiin ropivakaiinin farmakokinetiikkaa maksansiirtoarviossa olevilla potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla.

Kaikissa osatyössä koehenkilöille annettiin leikkaussalin heräämössä 30 minuutin infusiona 0,6 mg ropivakaiinia painokiloa kohti laskimoon. Kerättyjen veri- ja virtsanäytteiden perusteella laskettiin ropivakaiinin farmakokinetiikkaa kuvaavia suureita, kuten puhdistuma.

CYP1A2-entsyymiä estävä mielialalääke fluvoksamiini vähensi ropivakaiinin puhdistumaa 77 % ja antibiootti siprofloksasiini 31 %. CYP3A4-entsyymiä estävillä antimikrobilääkkeillä itrakonatsolilla, erytromysiinillä ja klaritromysiinillä erikseen käytettyinä oli vain vähäinen vaikutus ropivakaiinin puhdistumaan. Fluvoksamiinin ja erytromysiinin yhteiskäyttö sen sijaan vähensi ropivakaiinin puhdistumaa 86 %, yhdistelmäehkäisytablettien käyttö 49 % ja maksan vaikea vajaatoiminta 60 %.

Jos ropivakaiinia annostellaan jatkuvana infusiona pitkiä aikoja esimerkiksi hermopunos- tai epiduraalitalaan – kuten leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa usein tehdään – esim. 50 %:n alenema puhdistumassa johtaa laskennallisesti kaksinkertaiseen ropivakaiinin pitoisuuteen plasmassa ja 86 %:n alenema puhdistumassa noin seitsemänkertaiseen pitoisuuteen plasmassa, lisäen huomattavasti potilaan riskiä saada ropivakaiinin aiheuttamia myrkytysoireita.

CYP-entsyymien toimintaa indusoiva antimikrobilääke rifampisiini lähes kaksinkertaisti ropivakaiinin puhdistuman tupakoimattomilla koehenkilöillä. Tupakoinnin vaikutus ropivakaiinin farmakokinetiikkaan oli varsin vähäinen.

Yhteenveto

CYP1A2-entsyymiä voimakkaasti estävien lääkkeiden käyttö ja vaikea maksan vajaatoiminta lisäävät huomattavasti infuusiona (tai toistuvasti) annostellun ropivakaiinin plasmapitoisuuksia ja riskiä puudutetoksisuudesta. □

Osatyöt:

- I Jokinen MJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of clarithromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of ropivacaine. *Pharmacol Toxicol* 2001; 88: 187–91.
- II Jokinen MJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT. The effect of erythromycin, fluvoxamine, and their combination on the

pharmacokinetics of ropivacaine. *Anesth Analg* 200; 91: 1207–12.

- III Jokinen MJ, Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin and tobacco smoking on the pharmacokinetics of ropivacaine. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 344–50.
- IV Jokinen MJ, Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics of ropivacaine. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 653–7.
- V Jokinen MJ, Neuvonen PJ, Lindgren L, Höckerstedt K, Sjövall J, Ahonen J, Olkkola KT. Pharmacokinetics of ropivacaine in patients with chronic end-stage liver disease. Submitted, 2003.

Mika Jokinen

mika.jokinen@hus.fi