

Suonensisäinen S-ketamiini hidastaa oraalisen morfiinin imeytymistä ja metaboliaa

Terhi Lohela^{1,2,3}, Satu Poikola¹, Daniel Backmansson³, Outi Lapatto-Reiniluoto³, Jouko Laitila³, Janne Backman^{2,3}, Klaus Olkkola^{1,2}, Tuomas Lilius^{2,3,4,5}

¹Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito, Helsingin yliopisto ja HUS, ²INDIVIDRUG-tutkimusohjelma, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto, ³Kliinisen farmakologian osasto, Helsingin yliopisto ja HUS, ⁴Farmakologian osasto, Helsingin yliopisto, ⁵Myrkytystietokeskus, Akuutti, HUS

TUTKIMUKSEN TARKOITUS. Ketamiinia käytetään usein opioidin kera etenkin perioperatiivisen kivun hoidossa opioidikulutuksen vähentämiseksi. Prekliinisissä tutkimuksissa^{1,2} on havaittu subanesteettisen ketamiiniannoksen estävän morfiinin metaboliaa glukuronideikseen ja lisäävän morfiinin plasma- ja aivopitoisuuksia. Selvitimme koehenkilötutkimuksessa, onko S-ketamiinin subanesteettisellä infuusiolla merkitystä oraalisen morfiinin farmakokinetiikkaan.

AINEISTO JA MENETELMÄT. Randoimoidussa, kaksoissokkoutetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 12 vapaaehtoista koehenkilöä sai 2 h kestävästä suonensisäisen plasebo- tai S-ketamiini-infuusion (0,57 mg/kg/h). Morfiiniliuosta (0,2 mg/kg) annettiin suun kautta 30 min infuusion alun jälkeen. Morfiinin ja sen metaboliittien plasmapitoisuudet 24 h aikana mitattiin massaspektrometrialla.

TULOKSET. Kaikki vapaaehtoiset suorittivat tutkimuksen loppuun, mutta

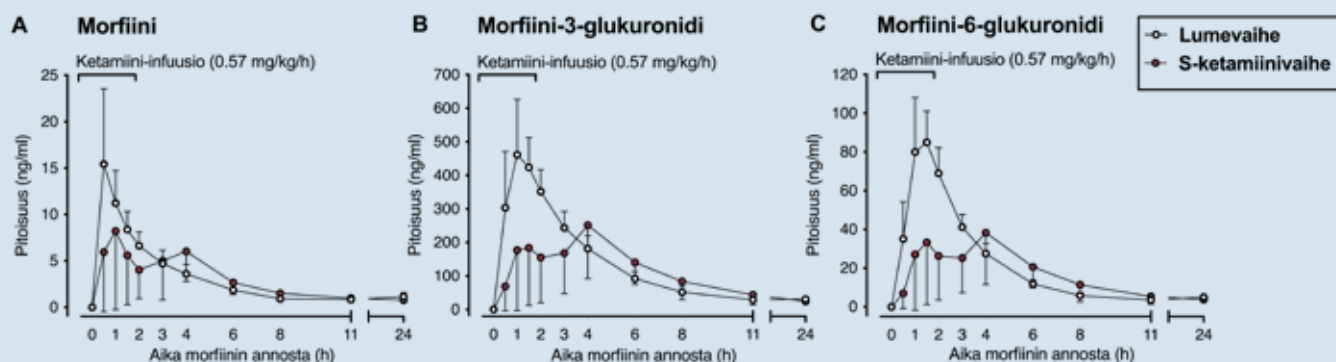
S-ketamiinivaiheessa yhden tutkitavan plasman morfiinipitoisuudet jäivät mataliksi oksentamisen vuoksi. S-ketamiini ei muuttanut kokonaismorfiinialtistusta (AUC_{0-last}). S-ketamiinivaiheessa morfiinin t_{max} kasvoi 0,5 tunnista (vaihteluväli 0,5–1,5 h) 1,0 tuntiin (0,5–4,0 h) ($p = 0,010$) ja morfiini-6-glukuronidin (M6G) t_{max} kasvoi 1,5 tunnista (1,0–2,0 h) 4,0 tuntiin (1,0–8,0 h) ($p = 0,0094$). Morfiinin C_{max} ei muuttunut, mutta M6G:n C_{max} laski 57 %:iin (90 % luottamusväli 0,40–0,81, $p = 0,0155$) S-ketamiinin vaikutuksesta. M6G:n ja morfiini-3-glukuronidin (M3G) altistus-aikakuvaajien suhde morfiinin altistusaikakuvaajaan pieneni kolmen ensimmäisen tunnin aikana sopien morfiinin glukuronidimetabolian estoon.

JOHTOPÄÄTÖKSET. Subanesteettinen S-ketamiini hidasti oraalisen morfiinin imeytymistä aiheuttaen viiveen sekä morfiinin että aktiivisen metaboliitti M6G:n huippupitoisuusajankohdassa. Imeytymisen hidastumiseen johtava

mekanismi ei ole tiedossa. Tulos haastaa aiempia käsityksiä siitä, että parenteraalinen ketamiini ei hidastaisi oraalisten lääkkeiden imeytymistä³. S-ketamiini vähensi morfiinin ja sen glukuronidien metaboliasuhdetta viitaten UGT2B7-entsyymin estoon ihmisillä jopa subanesteettisillä pitoisuuksilla. Ilmiön kliininen merkitys jää kuitenkin tässä tutkimusasetelmassa epäselväksi morfiinin imeytymisessä tapahtuneiden merkittävien muutosten vuoksi. ■

Viitteet

1. Lilius T ym. Ketamine coadministration attenuates morphine tolerance and leads to increased brain concentrations of both drugs in the rat. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 2799–813.
2. Lilius T ym. Ketamine and norketamine attenuate oxycodone tolerance markedly less than that of morphine: from behaviour to drug availability. *Br J Anaesth* 2018; 120: 818–26.
3. Grant I ym. Lack of effect of ketamine analgesia on gastric emptying in man. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1321–3.



Kuva 1. Suonensisäisen S-ketamiini-infuusion (0,57 mg/kg/h, 2 h ajan) vaikutukset oraalisen morfiinin (0,2 mg/kg, A), morfiini-6-glukuronidin (B) ja morfiini-3-glukuronidin (C) plasmapitoisuuksiin.