

# Sytokromi P450 entsyymien estäjien vaikutukset tulehduskipulääkkeiden ja venlafaksiinin farmakokinetiikkaan

Ville-Veikko Hynninen

Turun yliopisto 25.10.2008

Vastaväittäjä professori Kari Kivistö, Tampereen yliopisto

Sytokromi P450 (CYP)-entsyymit ovat tärkeimpiä lääkeaineiden metaboliaa katalysoivista entsyymeistä. CYP-entsyymien aktiivisuus vaihtelee jopa 100-kertaisesti yksilöiden välillä. Tärkeimmät syyt CYP-entsyymien aktiivisuuden vaihteluun ovat geneettinen polymorfismi, lääkeaineen tai muun ympäristötekijän aiheuttama CYP-entsyymien toiminnan estyminen (inhibitio) tai kiihtyminen (induktio), elimistön fysiologinen tila ja sairaudet. CYP-entsyymien aktiivisuuden variaation vuoksi lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat vaihdella merkittävästi. Lääkeaineiden yhteisvaikutuksilla eli interaktioilla tarkoitetaan tilanteita, joissa yhtäaikaisesti tai ajallisesti lähekkäin annetut lääkeaineet vaikuttavat suoraan toistensa vaikutuksiin (farmakodynaamiset interaktiot) tai toistensa vaiheisiin elimistössä (farmakokineettiset interaktiot). Koska lääkeaineita käytetään usein yhdessä, potentiaalisia lääkeinteraktioita on lukematon määrä. CYP-entsyymien inhibitio on varsin yleinen syy farmakokineettisille interaktioille. CYP-entsyymien inhibitio tyypillisesti nostaa sen välityksellä hajoavien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa ja saattaa täten lisätä kyseisten lääkeaineiden vaikutusta tai lisätä niiden aiheuttamien haittavaikutusten määrää<sup>1</sup>.

Tulehduskipulääkkeet ovat eniten käytettyjä lääkkeitä maailmanlaajuisesti. Tulehduskipulääkkeiden tyypillisiä annosriippuvaisia haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavaan, munuasiin, veren hyytymiseen sekä sydän- ja verenkiertoelimistöön liittyvät haitat<sup>2-5</sup>. In vitro tutkimusten perusteella tulehduskipulääkkeet metaboloituvat pää-

asiassa CYP-entsyymien katalysoimien reaktioiden kautta. CYP2C9 katalysoi mm. ibuprofeenin<sup>6</sup>, diklofenaakin<sup>7</sup> ja meloksikaamin<sup>8</sup> metaboliaa, kun taas etorikoksibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien välityksellä<sup>9</sup>. Venlafaksiini on mielialälääke, jonka vaikutusmekanismi perustuu sekä serotoniinin että noradrenaliinin soluun takaisinoton estymiseen keskushermostossa<sup>10</sup>. Venlafaksiinia käytetään masennuksen, ahdistuneisuuden sekä kroonisen kivun hoitoon. Venlafaksiinin käyttöön liittyy monia serotonergisiä haittavaikutuksia, joiden on todettu olevan annosriippuvaisia<sup>11</sup>. Venlafaksiini metaboloituu CYP2D6 ja CYP3A4 -entsyymien välityksellä sekä aktiivisiksi että inaktiivisiksi metaboliiteiksi<sup>12</sup>.

Atsolirakenteiset sienilääkkeet estävät CYP-entsyymien toimintaa, mikä saattaa johtaa kliinisesti merkittäviin lääkeinteraktioihin<sup>13</sup>. Atsoliryhmän sienilääkkeitä käytetään tyypillisesti interaktiotutkimuksissa selvittäessä CYP-inhibition vaikutusta tutkittavan lääkeaineen farmakokinetiikkaan<sup>14</sup>.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää sienilääkkeiden aiheuttaman CYP-entsyymien inhibition vaikutusta tulehduskipulääkkeiden ja venlafaksiinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynaamiikkaan.

## Aineisto ja menetelmät

Tutkimus koostui viidestä osatyöstä, joista kussakin tutkittiin 10–12 tervettä, vapaaehtoista koehenkilöä. Tutkimukset olivat kontrolloituja, satunnaistettuja ja vaihtovuoroisia lääkeainetutki-

muksia. CYP-entsyymien inhibition vaikutusta tulehduskipulääkkeiden ja venlafaksiinin farmakokinetiikkaan ja -dynamiikkaan selvitettiin antamalla koehenkilöille ibuprofeenia vorikonatsolin sekä flukonatsolin kanssa (osatyö I), diklofenaakia vorikonatsolin kanssa (osatyö II), etorikoksibia vorikonatsolin sekä mikonatsolin kanssa (osatyö III), meloksikaamia vorikonatsolin sekä itakonatsolin kanssa (osatyö IV) ja venlafaksiinia vorikonatsolin ja terbinafiinin kanssa (osatyö V). Kussakin osatyössä tutkittavat saivat tulehduskipulääkettä tai venlafaksiinia sekä CYP- inhibiittoreiden kanssa että ilman niitä. CYP-inhibiittoreita annosteltiin valmistajan antaman suosituksen mukaan pyrkien vakaan tilan pitoisuuksiin. Lääkeaineiden pitoisuuksia ja vaikutuksia mitattiin osatyöstä riippuen 24–72 h. Pitoisuuksien perusteella laskettiin mm. lääkeaineiden pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) ja eliminaatiopuoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ). Lisäksi osatöissä III ja IV etorikoksibin ja meloksikaamin vaikutusta COX-1-entsyymin aktiivisuuden arvioitiin määrittämällä verinäytettä tromboksaani B2 (TxB2)-pitoisuus yhden tunnin mittaisen hyytymisen jälkeen. Osatöissä I–III ja V koehenkilöiltä määritettiin myös heidän genotyypinsä tutkittavan CYP-entsyymin suhteen.

## Tulokset

Tulokset osoittivat, että CYP-entsyymien inhibiatio nostaa tulehduskipulääkkeiden plasmapitoisuuksia tilastollisesti merkittävästi. Altistus (arvioituna AUC-arvolla) ibuprofeenille, diklofenaakille, etorikoksibile ja meloksikaamille kasvoi useimmiten 1,5–2-kertaiseksi, kun niitä annosteltiin samanaikaisesti CYP-inhibiittoreiden kanssa. Venlafaksiinin CYP2D6-välitteisen metabolian inhibiatio terbinafiinilla nosti voimakkaasti venlafaksiinin plasmapitoisuuksia, mutta venlafaksiinin ja sen ekvipotentin aktiivisen metaboliitin yhteenlaskettu plasmapitoisuus kasvoi vain hieman. Sen sijaan venlafaksiinin vaihtoehdoisen metaboliareitin inhibiatio vorikonatsolilla muutti venlafaksiinin farmakokinetiikkaa vain marginaalisesti.

## Johtopäätökset

Tutkimus osoittaa, että CYP-entsyymien toimintaa estävät lääkkeet nostavat tulehduskipulääkkeiden plasmapitoisuuksia. Tulehduskipulääkkeet ovat yleensä hyvin siedettyjä lääkkeitä ja siten tutkittujen tulehduskipulääkkeiden AUC:n 1,5–2-kertaisuus tuskin vaarantaa potilasturvallisuutta yk-

sittäisten tulehduskipulääkeannosten yhteydessä. Sen sijaan pitkään jatkuva tulehduskipulääkkeiden ja CYP-inhibiittoreiden yhteiskäyttö saattaa altistaa potilaita ruoansulatuskanavaan, munuaisiin tai sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuville haittavaikutuksille, joiden riski tyypillisesti kohoaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja käytön pitkittyessä. CYP2D6 entsyymin toimintaa estävät lääkkeet aiheuttavat suuria muutoksia venlafaksiinin farmakokinetiikkaan, mutta yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä. □

### Väitöskirja ja osatyöt

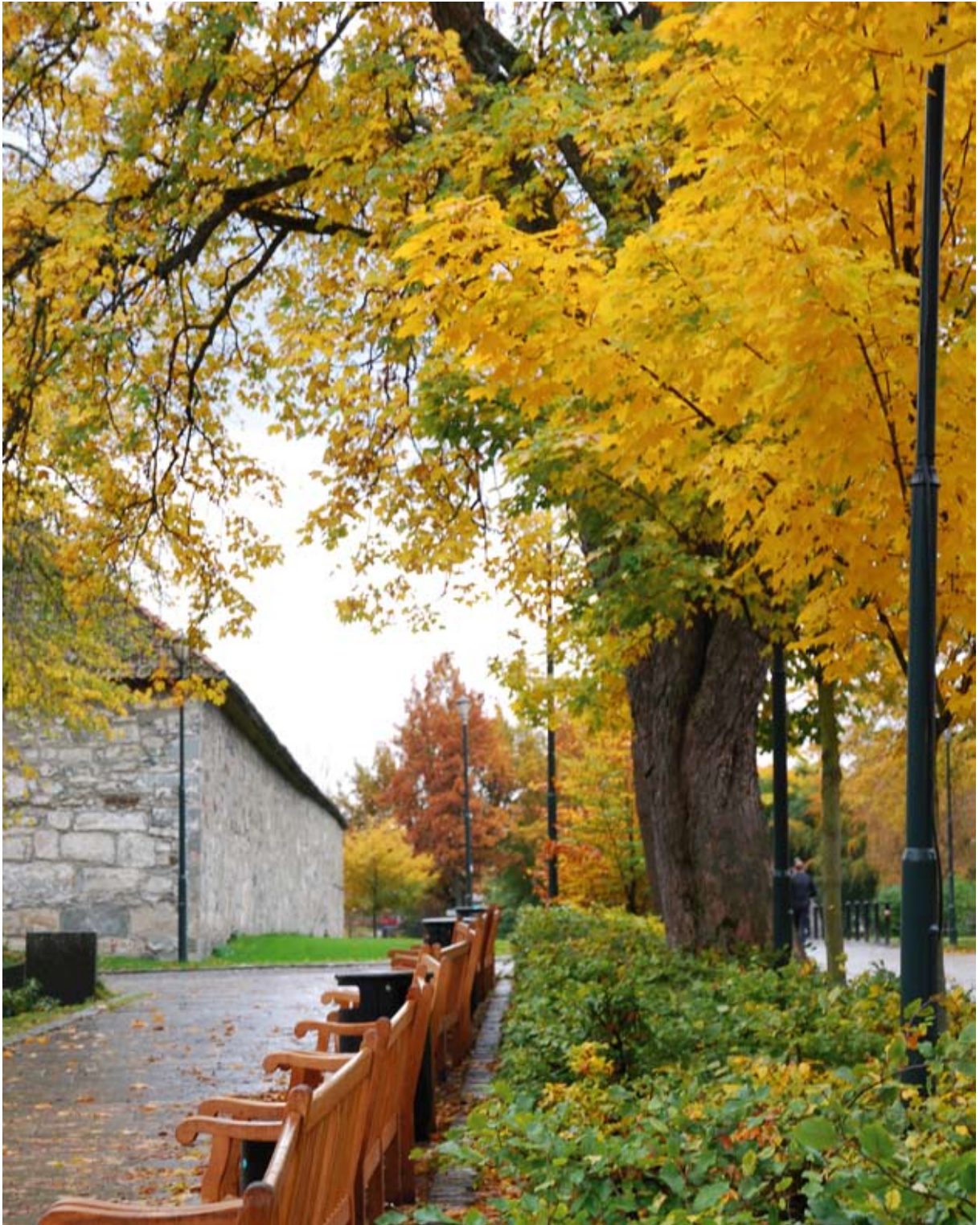
Hynninen, Ville-Veikko: Effects of cytochrome P450 enzyme inhibitors on the pharmacokinetics nonsteroidal anti-inflammatory drugs and venlafaxine

- I Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, Valtonen M, Vyyryläinen H, Laine K. Effects of the antifungals voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of S-(+)- and R-(-)-ibuprofen. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1967–1972
- II Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, Valtonen M, Laine K. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 651–656
- III Hynninen VV, Olkkola KT, Neuvonen PJ, Laine K. Oral voriconazole and miconazole oral gel produce comparable effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of etoricoxib. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 89–95
- IV Hynninen VV, Olkkola KT, Bertilsson L, Korhonen T, Neuvonen PJ, Laine K. Opposite interactions of meloxicam with two azole antimycotics; voriconazole increases while itraconazole decreases meloxicam plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 587–592
- V Hynninen VV, Olkkola KT, Bertilsson L, Kurkinen K, Neuvonen PJ, Laine K. Effect of terbinafine and voriconazole on the pharmacokinetics of the antidepressant venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 342–348

### Kirjallisuusviitteet

1. Pelkonen O, Maenpää J, Taavitsainen P, ym. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* 1998; 28: 1203–1253
2. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med* 1999; 13: 65–70
3. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, ym. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 18: 1771–1781
4. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, ym. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 22: 1563–1566
5. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588–598
6. Hamman MA, Thompson GA, Hall SD. Regioselective and stereoselective metabolism of ibuprofen by human cytochrome P450 2C. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 33–41
7. Bort R, Mace K, Boobis A, ym. Hepatic metabolism of diclofenac: role of human CYP in the minor oxidative pathways. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 787–796
8. Chesne C, Guyomard C, Guillouzo A, ym. Metabolism of

- Meloxicam in human liver involves cytochromes P4502C9 and 3A4. *Xenobiotica* 1998; 28: 1–13
9. Kassahun K, McIntosh IS, Shou M, ym. Role of human liver cytochrome P4503A in the metabolism of etoricoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 813–820
  10. Holliday SM, Benfield P. Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs* 1995; 49: 280–294
  11. Scott MA, Shelton PS, Gattis W. Therapeutic options for treating major depression, and the role of venlafaxine. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 352–365
  12. Otton, SV, Ball SE, Cheung SW, ym. Venlafaxine oxidation in vitro is catalysed by CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 149–156
  13. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 111–180
  14. Huang SM, Temple R, Throckmorton DC, Lesko LJ. Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 298–304



Johanna Tuukkanen