

Antti Liukas

LT, erikoislääkäri
TYKS, ATEK-klinikka
antti.liukas[at]tyks.fi

OKSIKODONIN JA PARASETAMOLIN FARMAKOKINETIIKKA VANHUKSILLA

Kliininen farmakokineettinen tutkimus ortopedisilla leikkauspotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä

Antti Liukas

Turun yliopisto 29.10.2011

Vastaväittäjä

Dosentti Timo Seppälä, Helsingin yliopisto

Esitarkastajat

Professori Sirpa Hartikainen, Itä-Suomen yliopisto

Dosentti Leila Niemi-Murola, Helsingin yliopisto

► Ikääntyminen altistaa ihmiset monenlaisille vaivoille ja vammoille, jotka vaativat tehokasta kivunhoitoa. Ikäihmisten osuus väestöstä Suomessa, kuten kaikissa länsimaissa on kasvamassa. Vuonna 2000 yli 65-vuotiaiden osuus Suomen väestöstä oli noin 15% ja osuuden

odotetaan nousevan yli neljännekseen vuoteen 2025 mennessä. Lääkkeiden kulutus ikäihmisillä on suurta ja vuonna 2003 yli 65-vuotiaat käyttivät yli kolme neljäsosaa kaikista sairausvakuutuksen korvaamista lääkkeistä. Lääkkeiden runsas käyttö ja monien lääkkeiden samanaikainen

käyttö altistavat lääkkeiden haittavaikutuksille. Lääkkeiden haittavaikutukset ovat merkittävä ongelma ja korkean iän on todettu olevan itsenäinen lääkkeiden haittavaikutuksiin vaikuttava riskitekijä (1).

Kliinisistä lääketutkimuksista ikäihmiset suljetaan usein pois, vaikka

Väitöskirja ja osatyöt

Pharmacokinetics of Oxycodone and Paracetamol in the Elderly
Clinical Pharmacokinetic Study on Orthopaedic Surgical Patients and Healthy Volunteers
<https://www.doria.fi/bitstream/handle/10024/72078/AnnalesD985Liukas.pdf?sequence=1>

Osatyöt

I Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, Virolainen P, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Plasma concentrations

of oral oxycodone are greatly increased in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 462-7.

II Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, Virolainen P, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Elimination of intravenous oxycodone in the elderly: a pharmacokinetic study in postoperative orthopaedic patients of different age groups. *Drugs Aging* 2011; 28: 41-50.

III Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R,

Virolainen P, Niemi M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Pharmacokinetics of intravenous paracetamol in elderly patients. *Clin Pharmacokinetics* 2011; 50: 121-9.

IV Liukas A, Hagelberg N, Kuusniemi K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Inhibition of cytochrome P450 3A by clarithromycin uniformly affects the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in young and elderly volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 302-8.



Vastaväittäjä Timo Seppälä, kustos Klaus Olkkola ja väittelijä Antti Liukas.

lääkkeiden käyttäjistä suurin osa onkin juuri iäkkäitä ihmisiä (2). Tämä on ymmärrettävää, sillä tutkimuksissa pyritään rajoittamaan tulokseen vaikuttavien muuttujien määrää ja ikäihmisillä on usein sairauksia tai lääkityksiä, jotka hankaloittavat tulosten tulkintaa.

Ikääntyessä terveellään ihmisellä tapahtuu fysiologisia muutoksia, mikä saattaa vaikuttaa sekä lääkeaineiden imeytymiseen, jakautumiseen ja aineenvaihduntaan elimistössä, että erityiseen elimistöstä (3). Ikääntyessä sydämen, keuhkojen, maksan ja munuaisten toiminta heikkenee terveilläkin ihmisillä. Elimistön rasvan osuus lisääntyy ja veden suhteellinen osuus vähenee. Maksan koko ja verenkierto samoin kuin munuaisten verenvirtaus pienenee merkittävästi. Ikääntymisen aiheuttamien muutosten nopeus on yksilöllistä, mikä

mahdollisten sairauksien ja lääkityksen kanssa tekee yksilöllisistä eroista ikäihmisten välillä suuret (3,4).

Oksikodoni on vahva opiaatti-kipulääke, jota käytetään keskivaikean ja kovan kivun hoitoon. Suun kautta annostellun oksikodonin biologinen hyötyosuus on 60–87% (5). Oksikodoni hajoaa pääasiallisesti maksassa ja vähäisessä määrin suolen seinämassassa oksidatiivisten CYP entsyymien välityksellä. Pääasiallinen oksidatiivinen metabolia tapahtuu CYP3A4:n välityksellä noroksikodoniksi. Vähäinen osa oksikodonista metaboloituu CYP2D6:n välittämänä oksimorfoniksi, joka on hyvin potentti μ -repeptoriagonisti. Sekä noroksikodonin, että oksimorfonin yhteinen loppuaineenvaihduntatuote on noroksimorfoni (6). Oksimorfonia muodostuu kuitenkin mitättömiä määriä ja oksikodonin kliinisten

vaikutusten ajatellaankin johtuvan täysin kanta-aineen vaikutuksen pohjalta. Alle 10% oksikodonista erittyy muuttumattoman virtsan mukana (7).

Parasetamoli on yleisesti käytetty kipulääke kaikissa ikäryhmissä. Parasetamoli hajoaa maksassa pääasiassa kahta tietä, joko parasetamoliglukuronidiksi tai parasetamolisulfaatiksi. Lisäksi noin 5–15% parasetamolista hajoaa CYP2E välitteisesti reaktiiviseksi N-asetyyli P-bentsokinoni-imiiniksi (NAPQI) (8). Normaalioloissa elimistön oma glutationi muuttaa tämän myrkyllisen hajoamistuotteen vaarattomaksi yhdisteeksi, joka poistuu virtsan mukana elimistöä. Merkittävässä yliannostuksissa NAPQI:n määrä voi nousta niin suureksi, ettei elimistön kapasiteetti riitä detoksifikoimaan sitä ja syntyy maksavaurio. >>

Väitöskirjatutkimuksessa selvitetiin sekä suun kautta annetun, että suonensisäisesti annetun oksikodonin ja suonensisäisesti annetun parasetamolin farmakokinetiikkaa nuorilla aikuisilla ja ikäihmisillä. Lisäksi selvitettiin sytokromi P450 (CYP) 3A:ta estävän antibiootin, suun kautta annostellun klaritromysiinin vaikutusta oksikodonin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan sekä iäkkäillä, että nuorilla vapaaehtoisilla.

Aineisto ja menetelmät

Farmakokineettiset tutkimukset suunkautta annostellun ja suonensisäisesti annostellun oksikodonin sekä suonensisäisesti annostellun parasetamolin osalta toteutettiin ortopedisillä leikkauspotilailla ensimmäisen postoperatiivisen vuorokauden aikana sairaalan leikkausosastolla heräämössä, postoperatiivisella valvontaosastolla ja vuodeosastolla. Välittömästi leikkauksen jälkeen potilaat saivat kerta-annoksen tutkittavaa lääkeainetta. Tutkittavan lääkeaineen ja tärkeimpien aineenvaihduntatuotteiden plasmapitoisuutta seurattiin 24 tunnin ajan.

Oksikodonin ja klaritromysiinin interaktiotyö toteutettiin vapaaehtoisten koehenkilöiden kanssa tehdyllä tutkimuskokonaisuudella. Koeasetelma oli satunnaistettu, plasebo-kontrolloitu, vaihtovuoroinen kliininen tutkimus. Tutkimukseen osallistui 10 nuorta aikuista ja 10 ikäihmistä. Tutkimuslääkkeen plasmapitoisuuksia seurattiin 48 tunnin ajan. Lisäksi lääkkeen farmakodynaamisia vaikutuksia seurattiin validoitujen testien avulla 12 tunnin ajan.

Tulokset

Ikä vaikutti merkittävästi oksikodonin farmakokinetiikkaan. 70–80-vuotiailla ja 80–90-vuotiailla oli 50–80% suurempi altistuminen suunkautta annostellulle oksikodonille kuin nuorilla aikuisilla. Lisäksi oksikodonin plasmapitoisuudet olivat yli kaksinkertaiset 8–24 tuntia annostuksen jälkeen. Suonensisäisesti annostellun oksikodonin kohdalla tulokset olivat samankaltaiset. Yli 70-vuotiaalla potilailla altistuminen oli 40–80% suurempaa kuin nuorilla aikuisilla ja yli 80-vuotiaalla potilailla oksikodonin plasmapitoisuudet olivat yli kaksinkertaiset nuoriin aikuisiin verrattuna 8–24 tuntia lääkkeen antamisesta.

Ikä ja sukupuoli vaikuttivat suonensisäisesti annetun parasetamolin farmakokinetiikkaan. 1000 mg:n parasetamolin kerta-annos johti 36–68% suurempaan altistukseen 70–80-vuotiailla ja 80–90-vuotiailla potilailla nuoriin aikuisiin verrattuna. Myös munuaisfunktiolla oli jonkin verran vaikutusta parasetamolin farmakokinetiikkaan. Varsinkin parasetamolin glukuronidi- ja sulfaattikonjugaattien pitoisuudet nousivat merkittävästi munuaisfunktion laskiessa.

Klaritromysiini hidasti oksikodonin häviämistä elimistöstä estämällä CYP3A4-entsyymin toimintaa. Iällä ei ollut vaikutusta klaritromysiinin ja oksikodonin interaktioon. Iäkkäillä koehenkilöillä yksilöiden väliset erot lääkkeiden yhteisvaikutuksessa olivat kuitenkin suuret. Altistuminen oksikodonille nousi yli kaksinkertaiseksi samanaikaisen klaritromysiinilääkityksen aikana sekä nuorilla aikuisilla, että iäkkäillä koehenkilöillä.

Johtopäätökset

Oksikodoni ja parasetamoli ovat yleisessä käytössä ja oikein annosteltuina tehokkaita ja turvallisia kipulääkkeitä. Molemmilla lääkkeillä on kuitenkin yliannostuksessa potentiaalisesti vakavia, jopa hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Tämän vuoksi kipulääkitys tulee aina suunnitella yksilöllisesti, erityisesti iäkkäillä potilailla. ■

Viitteet

1. Lazarou J, Pomeranz BH, and Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
2. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, ym. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286: 708-13.
3. Klotz U, Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 67-76.
4. Shi S, Morike K, and Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 183-99.
5. Leow KP, Smith MT, Watt JA, ym. Comparative oxycodone pharmacokinetics in humans after intravenous, oral, and rectal administration. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 479-84.
6. Lalovic B, Phillips B, Bisler LL, ym. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A4 to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 447-54.
7. Pöyhiä R, Seppälä T, Oikola KT ym. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1992; 33: 617-21.
8. Dong H, Hainig RL, Thummel KE, ym. Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1397-400.