

Essi Kymäläinen

OKSIKODONIN FARMAKOKINEETTINEN MALLINTAMINEN

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Kevätlukukausi 2016

Essi Kymäläinen

OKSIKODONIN FARMAKOKINEETTINEN MALLINTAMINEN

Kliininen laitos  
Kevätlukukausi 2016  
Vastuhenkilö: Teijo Saari

TURUN YLIOPISTO  
Kliininen laitos

KYMÄLÄINEN, ESSI: Oksikodonin farmakokineettinen mallintaminen

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 24 s.  
Anestesiologia ja tehohoito  
Maaliskuu 2016

Oksikodoni on opioidiryhmän kipulääke, jonka käyttö on yleistä voimakkaan kivun hoidossa, niin akuuteissa tilanteissa kuin esimerkiksi postoperatiivisestikin leikkauspotilailla. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on mallintaa oksikodonin farmakokineettisiä ominaisuuksia aineistossa käyttäen erilaisia yleisiä analyysimetodeja. Menetelminä käytetään tilamallitonta analyysia (non-compartment analysis, NCA), yksitilamallia ja kaksitilamallia. Näitä analyysimalleja vertaillaan keskenään, ja saatuja tuloksia verrataan populaatiofarmakokineettiseen malliin sekä kirjallisuudessa esiintyviin oksikodonin tunnettuihin farmakokineettisiin parametreihin.

Tutkimuksen aineistoksi kerättiin yhteensä 36 tervettä vapaaehtoista ja 41 leikkausyksikön potilasta neljästä erillisestä tutkimuksesta. Samaa aineistoa hyödyntäen on myös aikaisemmin laadittu oksikodonille populaatiofarmakokineettinen malli. Tutkimuksissa henkilöille annosteltiin suonensisäisesti oksikodonia yhtä aikaa oraalisen placebon kanssa, jonka jälkeen oksikodonin plasmapitoisuuksia seurattiin 1-2 vuorokauden ajan. Kerätty pitoisuusdata analysoitiin jokaisesta tutkittavasta yksitellen käyttäen tilamallitonta analyysia, yksitilamallia sekä kaksitilamallia. Tuloksista edustavimmat valittiin vertailuun populaatiofarmakokineettisen mallin ja kirjallisuuden kanssa.

Kaikki käytetyt menetelmät osoittautuivat käyttökelpoisiksi tuloksiksi saatujen farmakokineettisten parametrien perusteella. Kirjallisuuteen verrattuna tarkimmaksi analyysimetodiksi osoittautui yksitilamalli, mutta visuaalisesti data vaikutti noudattavan kaksitilamallia. Mikään malleista ei poikennut merkittävästi oksikodonin tunnetusta farmakokinetiikasta.

Avainsanat: oksikodoni, farmakokinetiikka, yksitilamalli, kaksitilamalli, tilamalliton analyysi, populaatiofarmakokinetiikka

## SISÄLLYS

1. JOHDANTO	2
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	3
2.1. Farmakokinetiikan perusteet ja käsitteet	3
2.2. ADME	4
2.3. Farmakokineettiset tilamallit	7
2.4. Populaatiofarmakokinetiikka	9
2.5. Farmakogenetiikka	10
2.6. Oksikodoni	12
3. AINEISTO JA MENETELMÄT	14
3.1. Aineisto ja datan keräys	14
3.2. Farmakokineettiset analyysimenetelmät	17
4. TULOKSET	18
5. PÄÄTELMÄT	20
LÄHTEET	23

## 1. JOHDANTO

Oksikodoni on opioidiryhmän kipulääke, jota käytetään runsaasti muun muassa akuutin tai voimakkaan kroonistuneen kivun hoidossa sekä postoperatiivisesti leikkauspotilaille. Oksikodoni metaboloituu elimistössä CYP2D6 ja CYP3A4/5 entsyymien avulla. Erityisesti CYP3A4/5-entsyymi osallistuu useiden muidenkin vierasaineiden metaboliaan, jolloin yhteisen metaboliaentsyymien johdosta oksikodonin vaste elimistössä voi muuttua. CYP-entsyymeille tunnetaan myös runsaasti inhibiittoreita ja indusioijia, jonka vuoksi oksikodonin ja muiden lääkeaineiden yhteisiä interaktioita on tutkittu runsaasti. Ihmisten välillä on myös mahdollista olla yksilöllisiä eroja CYP-metaboliaentsyymien toiminnassa. Näiden tekijöiden vuoksi oksikodonin farmakokinetiikka voi vaihdella merkittävästi tapauksesta toiseen, vaikka sen ominaisuudet tunnetaankin hyvin terveessä väestössä.

Lääkeaineiden ominaisuuksia ja käyttäytymistä elimistössä on mahdollista havainnollistaa soveltamalla erilaisia analyysimalleja. Tällaisia menetelmiä ovat mm. tilamalliton analyysi, jossa havainnoidaan elimistön kokonaisaltistusta lääkkeelle, ja monitilamallit, joissa elimistö jaetaan useampiin tiloihin ja otetaan huomioon lääkeaineen jakautuminen näiden tilojen välillä. Mallintamista voidaan tehdä myös tutkimalla laajempaa väestöryhmää ja rakentamalla kokonaistulosten kautta matemaattinen malli. Tämän avulla lääkkeen farmakokineettisiä parametreja on mahdollista laskea ja mallia voidaan hyödyntää myös tutkitun väestön ulkopuolella lääkkeen kliinisessä käytössä esimerkiksi sopivien annosten arvioimiseksi.

Tässä tutkimuksessa hyödynnetään aikaisemmin kerättyä 77 potilaan aineistoa, jossa tutkittavien oksikodonin plasmapitoisuuksia määriteltiin oksikodonin suonensisäisen annostelun jälkeen. Tutkimuksen tarkoituksena on soveltaa samaan aineistoon tilamallitonta analyysiä (non-compartment analysis eli NCA), yksitilamallia, kaksitilamallia ja populaatiofarmakokineettistä mallia ja katsoa, mikä menetelmästä tuottaa tarkimman tuloksen oksikodonin kirjallisuudessa esitettyihin farmakokineettisiin parametreihin verrattuna. Populaatiofarmakokineettisen mallintamisen tulokset on otettu aikaisemmin samasta aineistosta julkaistusta artikkelista Saari ym. 2010. Muut analyysit tehtiin jokaisesta aineiston tutkittavasta kerrallaan. Näin pystytään myös osoittamaan analyysimenetelmien toimivuus riittävällä tarkkuudella oksikodonin yksilöllisestä ja tapauskohtaisesti vaihtelusta huolimatta.

## 2. KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1. Farmakokinetiikan perusteet ja käsitteet

Farmakokineettisellä tutkimuksella pyritään selvittämään, mitä aineelle tapahtuu, kun sitä annostellaan eläviin organismeihin. Lääketieteen kannalta useimmiten kiinnostuksen kohteena ovat lääkeaineet tai niihin rinnastettavat vierasaineet. Lääkeaineen vaikutuksia, niiden kestoja ja voimakkuutta sekä aineen muuttumista ja eliminoitumista kehossa kuvattaessa käytetään erilaisia tilamalleja.

Puhdistuma (*clearance*) on tärkeä farmakokineettinen käsite, ja se on yksilöllinen kullekin lääkeaineelle. Se kuvaa teoreettista verimäärää, jonka elimistö pystyy täysin puhdistamaan lääkeaineesta aikayksikössä. Useimmiten yksikkönä on litra/tunti tai ml/min. Yhden lääkeaineen eliminaatioon osallistuu useita elimiä, joilla jokaisella on oma puhdistumansa. Lääkeaineen kokonaispuhdistuma saadaan summaamalla elinkohtaiset puhdistumat, esimerkiksi  $Cl_{munuaiset} + Cl_{maksat} + Cl_{keuhkot}$ . Kliinisessä tutkimuksessa usein vain kokonaispuhdistuma on mahdollista määrittää. (Ks. esim. Rosenbaum 2011.)

Jakautumistilavuus on teoreettinen suure, joka suhteuttaa mitattavissa olevan plasman tai seerumin lääkeainepitoisuuden annetun lääkkeen massaun. Sitä laskettaessa ajatellaan lääkeaineen jakautuvan tasaisesti koko kudostilaan siten, että sen pitoisuus on joka paikassa yhtä suuri kuin plasmassa. Tällöin jakautumistilavuus on se laskennallinen tilavuus, johon tuo määrä lääkeainetta tasaisesti jakautuisi. (Ks. esim. Rosenbaum 2011.)

Jakautumistilavuus on yksittäiselle lääkkeelle ominainen. Se heijastelee aineen kudoshakuisuutta ja siten sen vesi-rasvaliukoisuutta. Mitä rasvaliukoisempi aine on, sitä helpommin se läpäisee elimistön solukalvojen fosfolipidikerrokset ja sitä suuremmassa määrin lääkeaine etenee systeemisestä verenkierrosta perifeerisiin kudoksiin.

Jakautumistilavuus lasketaan jakamalla annettu massa lääkeaineen alkukonsentraatiolla: mitä enemmän ainetta imeytyy kudoksiin, sitä pienempi sen plasmakonsentraatio on ja siten sitä suurempi laskennallinen jakautumistilavuus on. Jakautumistilavuus ei kuitenkaan kuvaa mitään olemassa olevaa fysiologista tilaa, vaan voi ylittää kehon kokonaistilavuuden. Erittäin vesiliukoinen lääkeaine sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin, jolloin sen alkukonsentraatio plasmassa on erittäin suuri ja vastaavasti jakautumistilavuus hyvin pieni. (Ks. esim. Pelkonen 2014.)

Puoliintumisajalla tarkoitetaan sitä aikaa, jossa plasman lääkeainepitoisuus vähenee 50 % alkuperäisestä tilanteesta. Lääkkeen jakautumistilavuus ja puhdistuma vaikuttavat sen puoliintumisaikaan seuraavasti

$$t_{1/2} = 0,693 \times \frac{V_d}{Cl}$$

jossa  $t_{1/2}$  on puoliintumisaika,  $V_d$  on jakautumistilavuus ja  $Cl$  on puhdistuma.

Lääkeaineella voi olla useita puoliintumisaikoja, mikäli sen tiedetään noudattavan jotakin monitilamalleista. (Ks. esim. Rosenbaum 2011.)

Kaikki esiteltyt suureet ovat teoriassa lääkeainekohtaisia. Todellisuudessa niihin vaikuttavat kuitenkin myös yksilön ominaisuudet, kuten ikä, sukupuoli, kehonkoostumus ja eliminoivien elinten toimintakyky. Ne voivat olla myös tilannekohtaisia, sillä esimerkiksi kuljetusproteiinien kyllästeisyysaste johtaa annosriippuvuuteen ja lääkkeiden yhteisvaikutukset voivat nopeuttaa tai hidastaa eliminaatiota. (Ks. esim. Ratain ym. 2003.)

## 2.2. ADME

Lääkeaineiden kulku elimistössä jaetaan neljään osaan: absorptioon eli imeytymiseen, distribuutioon eli jakautumiseen, metaboliaan eli aineenvaihduntaan ja eliminaatioon eli eritykseen. Kokonaisuuden kuvaamiseen käytetään lyhennettä ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion). (Katso esim. Koulu ja Tuomisto 2007.)

### Imeytyminen

Oraalisessa annostelussa lääkeaineen pitää vaikutusten saamiseksi imeytyä systeemiseen verenkiertoon ruuansulatuskanavan kautta. Tämä on mahdollista vain lääkeaineen vapauduttua ja liuettua ympäristön nesteeseen. Lääkeaine voi imeytyä elimistöön jo suun tai mahalaukun limakalvolta, mutta yleensä tämä tapahtuu vasta ohutsuolessa, jossa ympäristön pH on lähempänä neutraalia ja imeytyvä lääkeaine on liuenneena ja ionisoitumattomassa muodossa. Ionisoitunut molekyyli on vesiliukoisempi ja läpäisee heikommin fosfolipidien muodostaman solukalvon ruuansulatuskanavassa. Lääkeaine voi siirtyä limakalvon soluihin ja niistä verenkiertoon esimerkiksi diffuusiolla konsentraatiogradientin suuntaisesti tai aktiivisesti elimistön lukuisten kuljetusproteiinien avulla. (Ks. esim. Koulu ja Tuomisto 2007.)

Eräät lääkeaineet metaboloituvat jo ennen siirtymistään systeemiseen verenkiertoon joko mahalaukun tai suoliston limakalvoilla tai maksassa. Tätä kutsutaan ensikierron metaboliaksi. Se voi merkittävästi vahvistaa tai heikentää lääkeaineen vaikutusta sen mukaan, ovatko syntyvät metaboliitit aktiivisia vai inaktiivisia. (Pond ja Tozer 1984.)

Eräiden lääkeaineiden hyötyosuus (bioavailability) on suun kautta annosteltuna huono, eli systeemiseen verenkiertoon pääsee vain pieni pitoisuus otettua lääkettä. Tällöin voi olla tarpeellista antaa lääke parenteraalisesti, jolloin ohitetaan ensikierron metabolia ja lääkeaineen vaikutukset saadaan esiin nopeammin. (Koulu ja Tuomisto 2007.)

Tämän tutkimuksen aineistossa oksikodonia annosteltiin ainoastaan laskimonsisäisesti eli suoraan systeemiseen verenkiertoon. Näin ollen lääkeaineen vapautuminen, liukeneminen, imeytyminen tai ensikierron metabolia eivät tässä tarkastelussa ole olennaisia.

### **Jakautuminen**

Imeydyttyään elimistöön lääkeaine pyrkii jakautumaan tasaisesti verenkiertoon. Usein huomattava osa lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin, kuten albumiiniin. Ainoastaan vapaaksi jäävä osa lääkkeestä voi siirtyä edelleen verenkierrosta kudoksiin ja on siten lääkkeen tehokas osuus. Sitoutumisen määrä riippuu lääkeaineen ominaisuuksista, ja se on dynaamisessa tasapainossa vapaan osuuden kanssa. (Scheife 1989.)

Verenkierrossa vapaana oleva aine siirtyy kudokseen samojen periaatteiden ohjaamana kuin imeytyessäänkin, eli kapillaariverisuonista biologisten kalvojen läpi kudoksiin. Siirtymisen nopeuteen vaikuttavat sekä verenkierron vilkkaus että aineen biologiset ominaisuudet. Rasvaliukoiset aineet pääsevät siirtymään solukalvojen läpi nopeasti, jolloin verenkierron vilkkauksella on enemmän vaikutusta aineen imeytymisen kokonaisnopeuteen. Polaariset aineet taas ovat enemmän vesiliukoisia ja niiden imeytyminen lähinnä lipideistä koostuvien biologisten kalvojen kautta on hidasta verenkierron nopeudesta riippumatta. (Ks. esim. Koulu ja Tuomisto 2007.)

### **Metabolia**

Erityisesti rasvaliukoisia lääkeaineita muokataan elimistössä, mikä mahdollistaa niiden erittymisen pois kehosta myöhemmin. Lääkeaineen muokkausta sopivaan muotoon ja sen erityistä pois elimistöstä kutsutaan yhdessä eliminaatioksi. Tärkeimmät eliminaatiosta huolehtivat elimet ovat maksa ja munuaiset.

Lääkeainemetabolia voidaan kategorisesti jakaa kahteen reaktioon, joista ensimmäisessä faasin 1:n reaktiossa molekyyliin siirtyy jokin funktionaalinen ryhmä ja toisessa faasi 2:n reaktiossa siihen konjugoituu kiinni jokin elimistön oma molekyyli, kuten glukuronihappo. Lopputulos on yleensä alkuperäistä vesiliukoisempi aineenvaihduntatuote. Tämä vesiliukoinen aine voi erittyä virtsan tai sapen mukana lopulta pois elimistöstä. Metaboliareaktiot vaativat riittävällä nopeudella tapahtuakseen usein katalysoivan entsyymin, joista tyypillinen esimerkki ovat P450-isoentsyymit eli CYP:t. (Ks. esim. Liston ym. 2001.)

### **Eritys**

Tavallisesti munuaiset erittävät lääkeaineen pois elimistöstä virtsan mukana. Vesiliukoisemmat aineet voivat erittyä virtsaan suoraan munuaisten kautta, mutta rasvaliukoisemmat aineet yleensä metaboloituvat edellä kuvatuilla faasin 1 ja 2 reaktioilla.

Munuaisissa tapahtuva erityis voidaan jakaa kahteen vaiheeseen. Glomeruluksissa tapahtuvassa filtraatiossa eli suodattumisessa aine siirtyy pois plasmasta solukalvossa olevien huokosten lävitse passiivisen diffuusion avulla. Suodattuvien molekyylien kokoa rajoittaa huokosten koko. Plasman proteiinit ovat liian kookkaita kulkeakseen näiden huokosten läpi, minkä vuoksi proteiiniin sitoutunut lääkeaine ei suodatu. (Ks. esim. Rennick 1972.)

Toisessa vaiheessa munuaisten tubuluksissa tapahtuu sekreetio eli lääkeaine siirtyy aktiivisesti kuljettajaproteiinien avulla alkuvirtsasuodokseen, pienemmästä pitoisuudesta suurempaan. Useimmiten lääkeaineille ei ole omia selektiivisiä kuljettajaproteiineja, vaan esimerkiksi happamilla yhdisteillä on omansa ja orgaanisilla emäksillä omansa. Glomerulusten suodoksesta eli alkuvirtsasta imeytyy munuaistiehyistä takaisin vettä ja sen mukana rasvaliukoisia lääkeaineita. Tämä reabsorptio on passiivista ja suuntautuu konsentraatiogradientin mukaisesti. (Rennick 1972, Koulu ja Tuomisto 2007.)

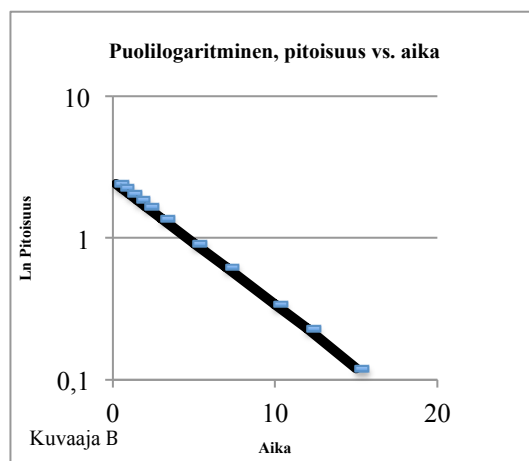
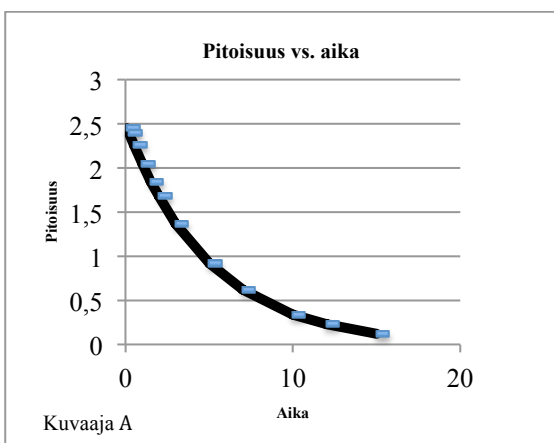
Munuaisten lisäksi myös maksa osallistuu lääkeaineiden eliminaatioon erittämällä niitä sapen mukana ulosteeseen. Suoliston bakteerit voivat kuitenkin muokata vesiliukoiset metaboliitit uudestaan rasvaliukoisiksi, jolloin ne pääsevät imeytymään takaisin verenkiertoon ja maksaan. Tämä enterohepaattiseksi kierroksi kutsuttu tapahtumaketju voi ylläpitää lääkeaineen korkeaa konsentraatiota pitkään. (Ks. esim. Ferrebee 2015.)

### 2.3. Farmakokineettiset tilamallit

Tarkasteltaessa lääkeaineen pitoisuutta plasmassa ajan funktiona muodostuu käyrä, jonka kulmakertoimen vaihtelee ajan hetken mukaan. Tällainen kuvaaja havainnollistaa lääkeaineen kulkua ja poistumista kehosta. Sama data voidaan esittää eri tavoilla selkeämmin käyttämällä esimerkiksi puolilogaritmista asteikkoa, ja kuvaajan muodon vaihtelua voidaan selittää erilaisilla matemaattisilla tilamalleilla. Näissä elimistö jaetaan 0-1 tai useampaan teoreettiseen tilaan, joiden välillä aine pääsee siirtymään. (Rosenbaum 2011.)

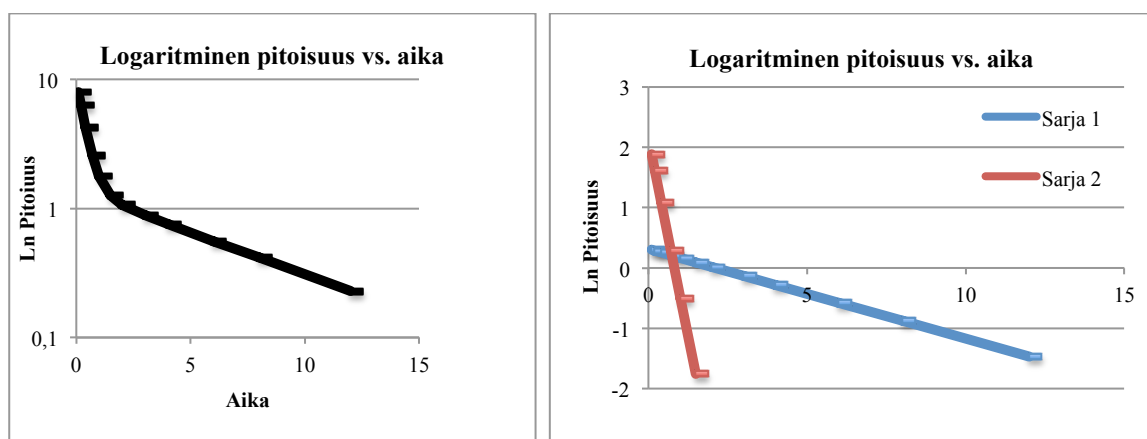
Yksitilamallissa elimistön ajatellaan koostuvan yhdestä homogeenisestä tilasta. Teorialle välttämätön oletus on, että annostelun jälkeen lääkeaine jakautuu välittömästi tasaisesti tähän tilaan ja poistuessaan se eliminoituu tästä samasta tilasta. Yksitilamalli on parhaassakin tapauksessa yksinkertaistettu malli, sillä ihmiskehossa lääkkeen jakautuminen on usein monimutkaisempaa. (Rosenbaum 2011.)

Jos yksitilamallissa lääkeaineen poistumisnopeus on annosriippuvaista, sen sanotaan noudattavan ensimmäisen asteen kinetiikkaa. Tällöin lääkeaineen eliminaatio on sitä nopeampaa, mitä isompi pitoisuus lääkeainetta on jäljellä. Eliminaatiosta vastaavien elinten täytyy kuitenkin pystyä kasvattamaan eliminaationopeuttaan lääkkeen pitoisuuden kasvaessa. Jos elimet eivät tähän pysty ja lääkeaineen pitoisuus nousee suuremmaksi kuin suurin mahdollinen saavutettava eliminaationopeus, lääke saturoituu eli saavutetaan kyllästeisyystaso. Tällöin eliminaatio noudattaa nolla-asteen eli Michaelis-Menten kinetiikkaa, jossa lääkeaineen poistuminen tapahtuu vakionopeudella riippumatta sen pitoisuudesta. (Katso esim. Koulu ja Tuomisto 2007, Pelkonen ym. 2014.)



**Kuva 1.** Lääkeaineen pitoisuus yksitilamallissa. Kuvaajassa A eliminaatio hidastuu pitoisuuden laskiessa eli tilamalli noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa. Kuvaajassa B konsentraation puolilogaritmisella asteikolla käyrä on suora, joka tarkoittaa eliminaationopeuden ja pitoisuuden välillä olevan korrelaation (puhdistuma) pysyvän yhtäläisenä ajan hetkestä riippumatta.

Monitilamalleissa ajatellaan yhden keskeisen tilan lisäksi olevan yksi tai useampia muita toiminnallisia tiloja, joiden välillä lääkeaine pystyy siirtymään. Näiden teoreettisten farmakologisten tilojen ei tarvitse vastata mitään todellisia fysiologisia tiloja, vaikkakin kaksitilamallissa usein ajatellaan ensimmäisen sentraalisen tilan muodostuvan kiertävästä plasmatilavuudesta ja muutamista hyvin verisuonitetuista elimistä, kuten maksasta. Perifeeriseksi tilaksi katsotaan kaikki muut kudokset, kuten esimerkiksi lihakset ja rasvakudos. Lääkeaine pystyy siirtymään kapillaarisuonien seinämien läpi kohti kudoksia eli sentraalisesta tilasta perifeeriseen tilaan. Kaksitilamallissa lääkeaineen pitoisuuteen sentraalisessa tilassa vaikuttaa hitaasti eliminaatio, kuten yksitilamallissakin, mutta sen lisäksi paljon nopeammin lääkeaineen jakautuminen kahden tilan välillä. Jakautumis-, eliminaatio- ja muiden vaiheiden pitoisuuskäyrien kulmakertoimet voidaan kukin määrittellä. Eliminaatiovaiheen kulmakerrointa kutsutaan eliminaatiovakioksi. (Rosenbaum 2011.)



**Kuva 2.** Pitoisuuden vaihtelu kaksitilamallissa. Molemmat kuvaajat on piirretty samasta datasta, mutta vasemman puoleisessa kuvaajassa sarja 1 kuvaa lääkeaineen eliminaatiosta johtuvaa hidasta pitoisuuden pienenemistä ja sarja 2 kuvaa jakautumisesta toiseen tilaan johtuvaa nopeaa pitoisuuden pienenemistä.

Mallinnusta voidaan tehdä myös ilman tilamalleja. Tällainen tilamalliton analyysi (non-compartment analysis, NCA) kuvaa kehon kokonaisaltistusta lääkkeelle annostelun jälkeen ja sen avulla pystytään määrittämään olennaisia farmakokineettisiä suureita ilman, että oletetaan lääkeaineen noudattavan jotakin tilamallia. Farmakokineettisessä tutkimuksessa tilamallittoman analyysin etuna on, ettei sitä käytettäessä tarvitse tehdä yhtä paljon oletuksia

kuin tilamalleja käytettäessä. Tilamallittomassa analyysissä lääkeaineen ei esimerkiksi tarvitse jakautua kehoon tasaisesti välittömästi. (Gabrielsson & Weiner 2012.)

Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala eli AUC (area under curve) voidaan laskea trapetsoidaali- eli puolisuunnikasmenetelmällä (Pelkonen ym. 2014). AUC kuvastaa annostelun jälkeistä elimistön kokonaisaltistusta lääkkeelle. Trapetsoidaalimenetelmässä käyrän alapuolinen alue ajan annostelun alusta äärettömyyteen jaetaan puolisuunnikkaisiin, joiden yhteenlaskettu pinta-ala AUC on. Puhdistuma pystytään johtamaan tästä suuresta seuraavasti

$$Cl = \frac{D}{AUC_0^\infty}$$

jossa D on annostellun lääkkeen määrä. Suonensisäisessä annostelussa oraalista hyötyosuutta ei tarvitse ottaa huomioon.

#### **2.4. Populaatiofarmakokinetiikka**

Populaatiofarmakokinetiikan tutkimuksessa lääkeaineen käyttäytymistä elimistössä tutkitaan yksilön sijasta populaatioissa. Periaatteena on sovittaa suuresta joukosta tutkittavia kerätty tieto yhteen matemaattiseen malliin. Tämä mahdollistaa sen, että yksittäisestä tutkittavasta voidaan tarvittaessa tehdä vähemmän havaintoja ja näin vähentää yksilölle tutkimuksesta aiheutuvia haittoja. Tiettyjen populaatioiden, kuten keskosten tai vanhusten kohdalla populaatiofarmakokinetiikka mahdollistaa muutoin liian kuormittavien tutkimusten toteuttamisen. (Ranta ym. 2012.)

Populaatiofarmakokinetiikan matemaattisen mallintamisen tavoitteena on löytää tutkittavien ryhmästä eli populaatiosta farmakokineettisten parametrien tyypilliset arvot ja niiden hajonta. Mallintamista pyritään parantamaan ja tarkentamaan ottamalla huomioon taustamuuttujia, kuten vaikka paino tai sukupuoli, ja osoittamalla korrelaatioita taustamuuttujien ja parametrien muutoksien välillä. Soveltuvaa matemaattista mallia voidaan käyttää yksilöiden välisten erojen selittämiseen aineiston ulkopuolella kliinisessä käytössä.

Populaatiofarmakokinetiikka perustuu lääkeaineen ja elimistön yhteyden selittämiseen matemaattisella mallilla, kuten tilamalleilla. Tämän vuoksi tilamalliton analyysi ei ole populaatiofarmakokinetiikassa mahdollista. (Ranta ym. 2012.)

## 2.5. Farmakogenetiikka

Lääkeaineen metaboliareaktioita nopeuttamaan tarvitaan lähes poikkeuksetta jokin katalysaattorina toimiva entsyymi. Tyypillisesti näillä entsyymeillä on laaja substraattispesifisyys eli ne pystyvät toimimaan katalyytteinä usealle eri aineelle, niin vierasaineille kuin endogeenisillekin yhdisteille.

Sytokromi P450 on laaja ja monipuolisesti tutkittu entsyymiperhe, jonka jäseniä on kaikissa eliöissä. Entsyymien lyhenne on CYP ja kukin perheeseen kuuluva entsyymi on nimetty systemaattisesti aminohappojärjestyksensä mukaisesti. CYP-lyhenteen jälkeen ensimmäinen numero kertoo entsyymin perheen, ensimmäinen kirjain alaperheen, viimeinen numero on entsyymikohtainen ja annetaan yleensä löytöjärjestyksessä. Esimerkiksi ihmiseltä löytyy entsyymi nimeltä CYP3A4. (Nebert & Russell 2002.)

Sytokromi P450-entsyymit nopeuttavat metaboliareaktioiden ensimmäisen faasin hapetus- ja pelkistysreaktioita, joiden lopputuloksena aineeseen liitetään tai siitä paljastuu funktionaalinen ryhmä. Reaktiossa entsyymit aktivoivat sisältämänsä hemiraudan avulla molekulaarisen hapen ja liittävät sitten happiatomin substraattiinsa. Reaktioiden yleiskaava on



jossa R kuvaa mitä tahansa vierasainetta. NADPH eli nikotiiniamidiadeniinidinukleotidifosfaatti toimii reaktiossa elektroninsiirtäjänä. (Ks. esim. Koulu & Tuomisto 2007, Liukas 2011.)

Ihmiseltä tunnetaan 57 eri CYP-geeniä. Nämä jaetaan 18 perheeseen, joista CYP1 - CYP3 huolehtivat vierasainemetaboliasta. Käytännössä yksi tai useampi CYP-entsyymi osallistuu jollain tavalla kaikkien rasvaliukoisten lääkeaineiden metaboliareaktioihin, joten CYP-entsyymeillä on merkittävä vaikutus näiden lääkeaineiden farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Elimistössä CYP-entsyymit sijaitsevat yleensä maksassa solujen kalvoverkostolla. (Nebert & Russell 2002.)

Metaboliaentsyymien toiminnalla on suora vaikutus lääkkeiden pitoisuuksiin elimistössä ja siten myös niiden lääkkeen vaikutuksiin ja keston. Lääkkeiden vaikutusten yksilöllisiä eroja

pystytään jossain määrin selittämään ja jopa ennustamaan metaboliaentsyymien toiminnan vaihtelulla.

Polymorfialla tarkoitetaan entsyymien geneettistä vaihtelua ja monimuotoisuutta. Yksittäisten mutaatioiden osuessa CYP-entsyymejä koodittaviin geeneihin syntyy rakenteeltaan tai toiminnaltaan poikkeavia entsyymejä. Yleensä polymorfiset entsyymit toimivat tavallista heikommin, mutta myös nopeammin metaboloivia entsyymivariantteja on olemassa. Lopputuloksena on farmakogeneettistä vaihtelua eli väestötason vaihtelua lääkeaineiden vasteissa. (Evans & Relling 1999.)

CYP3A4-entsyymi on määrältään runsain ihmiskudoksissa ja käsittää lähes 50 % maksan CYP-entsyymien kokonaismäärästä. On arvioitu, että CYP3A-alaperhe on osallisena joka toisen nykyisen lääkkeen metaboliassa. CYP3A4 ja CYP3A5 –entsyymit ovat aminohappojärjestykseltään hyvin samankaltaisia proteiineja, joten myös niiden ominaisuudet ovat keskenään hyvin samanlaisia. Samat indusoiijat ja inhibiittorit vaikuttavat molempiin entsyymeihin ja kummallakin on yhteiset substraatit, muiden muassa oksikodoni. (Wilkinson 2005.)

CYP2D6-entsyymi vastaa osittain oksikodonin lisäksi myös esimerkiksi neuroleptien ja joidenkin masennuslääkkeiden aineenvaihdunnasta. Toisin kuin muilla CYP-geeneillä, CYP2D6-entsyymiä koodittavalla geenillä ei ole tunnettuja indusoijia eli vierasaineita, jotka kiihdyttäisivät geenin transkriptiota entsyymiksi. Siten yksilöiden välinen vaihtelevuus CYP2D6:n metaboloimien lääkeaineiden farmakokinetiikassa johtuu pelkästään polymorfiasta. (Ingelman-Sundberg ym. 2007.)

Noin 7 prosenttia kaukaasialaisista on heikosti metaboloivan CYP2D6-entsyymialleelin homotsygootteja ja noin 1-2% pohjoismaalaisista taas poikkeuksellisen nopeasti toimivan variantin homotsygootteja eli niin sanotusti ultranopeita metaboloijia (Ingelman-Sundberg 2005). Nämä polymorfiat ovat merkittäviä, sillä CYP2D6 metaboloii useita kliinisessä käytössä olevia lääkkeitä. Rieder ja Koren (2010) raportoivat tapauksesta, jossa imettävä äiti käytti kodeiinipohjaista kipulääkettä synnytyksen jälkeen. CYP2D6 muuntaa kodeiinin kipua lievittäväksi morfiiniksi. Naisella oli toisen geneettisen variaation lisäksi kaksi CYP2D6:n ultranopeaa alleelia, mikä johti imeväisen altistumiseen vaarallisen korkeille morfiinipitoisuuksille äidinmaidon kautta.

Lääkeaineen lopulliseen kokonaispitoisuuteen elimistössä vaikuttaa luonnollisesti moni muukin tekijä. Tärkeimpiä näistä ovat sellaiset vieras- ja endogeeniset aineet, jotka vaikuttavat entsyymireaktioihin tai CYP-geenien aktiivisuuteen. Yksilöllisiä tekijöitä ovat mm. maksan ja munuaisten toimintakyky ja verenkierto. Idiosynkrasiat eli normaalista lääkannostelusta huolimatta puuttumaan jääneet tai poikkeuksellisen voimakkaat vasteet voivat selittyä yhtä hyvin CYP-polymorfialla kuin henkilön nauttimalla tunnetulla entsyymi-inhibiittorilla, greippimehulla (Wilkinson 2005).

## 2.5. Oksikodoni

Oksikodoni on puolisynteettinen opioidi, jota käytetään keskivoimakkaan ja voimakkaan kivun hoidossa. Sen käyttö verrattuna perinteisiin opioideihin kuten morfiiniin on runsasta Pohjoismaissa ja suosio on koko ajan kasvussa muuallakin. (Hamunen ym. 2009, Davis ym. 2003.)

Terveillä vapaaehtoisilla mitattuna oksikodonin puhdistuma on 0,78 l/min eli noin 47 l/h. Sen jakautumistilavuus on 2,60 l/kg ja puoliintumisaika plasmassa on 222 minuuttia. Yleisimmin voidaan sanoa, että oksikodonin puhdistuma väestössä vaihtelee 0,7-1 l/min välillä, jakautumistilavuus on luokkaa 3-5 l/kg ja puoliintumisaika 3-5 tunnin välillä. (Hagelberg ja Olkkola 2010, Valmisteyhteenveto Oxanest 10 mg/ml inj. liuos, Takeda Oy, 2013, Helsinki)

Oksikodoni sitoutuu elimistön  $\mu$ -,  $\kappa$ - ja  $\delta$ -reseptoreihin, joista  $\mu$ -reseptorilla on tunnetuin ja merkittävin vaikutus kivunlievityksessä. Näitä reseptoreja esiintyy eri puolilla elimistöä, esimerkiksi keskushermoston sensorisissa neuroneissa, selkäytimessä, keskiaivoissa, aivokuorella sekä keskushermoston ulkopuolella mm. ruuansulatuskanavassa.

Aktivoimalla  $\mu$ -,  $\kappa$ - ja  $\delta$ -reseptoreja opioidit aiheuttavat paitsi kipuvasteen lievittymistä, myös erilaisia haittavaikutuksia, kuten hengityksen lamaantumista, euforiaa sekä riippuvuutta. (Stein ym. 2003).

Opioidit vähentävät kipua lamaamalla kipuaistimuksen kulkua hermosoluissa.  $\mu$ -reseptorin aktivoituessa kipuviestiä välittävän hermosolun reaktiivisuus vähenee ja signaalin eteneminen heikkenee. Lisäksi opioidit ovat lievästi rauhoittava eli sedatiivisia, jolloin ne myös heikentävät henkilön kykyä tarkkailla kipua. Tässä auttaa opioidien euforisoiva vaikutus, joka tekee kivusta vähemmän epämiellyttävää. (Stein ym. 2003).

Koska oksikodoni on opioidireseptorien agonisti, sen kipua lievittävällä vaikutuksella ei ole ylärajaa, vaan teho on täysin annosriippuvaista. Oksikodonin sitoutumiskyky  $\mu$ -reseptoreihin on vain noin viidesosan opioidiryhmän tyyppilääkeaineen morfiinin sitoutumiskyvystä (Lalovic ym. 2006). Lisäksi sen kyky aktivoida  $\mu$ -reseptoreja on morfiinia heikompi. Onkin vielä epäselvää, millä mekanismilla oksikodoni saa aikaan vähintään yhtä hyvän kivunlievityksen kuin vastaava annos morfiinia. Boström ym. (2008) tutkimuksen perusteella vaikuttaa mahdolliselta, että oksikodoni käyttää hyväkseen aktiivista kuljetusproteiinia päästäkseen veri-aivoesteen läpi. Oksikodonin korkea pitoisuus aivoissa voi selittää sen erinomaisen tehon kivunlievityksessä.

Oksikodonin haittavaikutusprofiili on hyvin samankaltainen muiden puhtaiden opioidireseptoriagonistien kanssa. Oksikodonin pelätyn haittavaikutus kliinisessä käytössä on hengityslama. Lamaus tapahtuu ydinjatkeessa sijaitsevan hengityskeskuksen  $\mu$ -reseptorien kautta. Hengityskeskuksen reaktioherkkyyden alentuessa myös hengenahdistus ja sen epämiellyttävyys vähenevät.

Opioideilla on lukuisia elämänlaadulle merkittäviä haittavaikutuksia, kuten hankala ummetus, pahoinvointi, oksentelu ja uneliaisuus (Benyamin ym. 2008). On kuitenkin näyttöä siitä, että oksikodoni ei vapauta elimistössä histamiinia kuten morfiini. Tästä johtuen oksikodonin haittavaikutusprofiilissa voi olla vähemmän pahoinvointia, väsymystä ja kutinaa (Levy 2001).

Oksikodonin ensikierron metabolia on kohtuullista ja sen hyötyosuus on 87% suun kautta annosteltuna. Oksikodoni on vesiliukoinen ja tasapainotilanteesta siitä on noin 45% sitoutuneena plasman proteiineihin, enimmäkseen albumiiniin (Leow ym. 1993). Suun kautta nauttimisen jälkeen maksimiplasmapitoisuus saavutetaan 1-1,5 kuluttua. (Valmisteyhteenveto OxyNorm)

Oksikodoni on useiden muiden opioidien tavoin vesiliukoinen lääkeaine ja eliminaatiovaiheessa alle 10% siitä eritetään sellaisenaan virtsaan. Suurin osa oksikodonista eliminoituu maksametabolian avulla. CYP3A4/5-entsyymien katalysoimana oksikodoni metaboloidaan (N-demetylaatio) noroksikodoniksi. Vähäisemmässä määrin CYP2D6-entsyymi muokkaa oksikodonin oksimorfoniksi (O-demetylaatio). Nämä eliminaation välituotteet metaboloidaan edelleen noroksimorfoniksi. Oksikodonista konjugoituu myös 6-oksikodolia, joka voi esiintyä raseemisena joko 6- $\alpha$ - tai 6- $\beta$ -isomeerinä. Näistä metaboliiteista



vapaaehtoisia, joille oksikodonia annosteltiin tutkimuksen yhteydessä 0.1 mg/kg suonensisäisesti. Tämän jälkeen plasman oksikodonin pitoisuuksia seurattiin 48 tunnin ajan laskimoverinäytteistä. Kaikki koehenkilöt antoivat tietoon perustuvat suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta.

Koehenkilöiden ikä vaihteli 19-89 vuoden välillä mediaanin ollessa 29. Sukupuolijakauma oli tasainen, naisia oli 39 ja miehiä 38. Kaikkien terveiden vapaaehtoisten terveydentila varmennettiin hyväksi potilastiedoista, kliinisellä tutkimuksella sekä ottamalla joitakin rutiiniluontoisia testejä, kuten elektrokardiogrammi, verikokeita, virtsan huumeseuja ja naisilta raskaustesti. Tutkittavien painoindeksin vaihteluväli oli 18.3 – 33.5 ja sen mediaani oli 24.9. Tutkittaville tehtiin myös CYP2D6 genotyyppitys, jonka mukaan heidän luokiteltiin neljään ryhmään: ultranopeita metaboloijia (ultrarapid metaboliser, UM) oli kaksi, nopeita metaboloijia (extensive metaboliser, EM) oli suurin osa eli 66, keskinopeita metaboloijia (intermediate metaboliser, IM) oli 4 ja heikkoja metaboloijia (poor metaboliser, PM) oli 5.

Liukas ym. 2011, Nieminen ym 2009, ja Grönlund ym. 2011 tutkimuksiin rekrytointiin terveitä vapaaehtoisia koehenkilöitä, jotka olivat tupakoimattomia, eivätkä käyttäneet mitään säännöllisiä lääkkeitä, oraalista ehkäisyvalmisteita tai luontaistuotteita. Tutkimuspäivinä jolloin myös oksikodonin pitoisuuksia mitattiin, tutkittavat eivät myöskään nauttineet kahvia, teetä, alkoholia, kolajuomia tai greippimehua.

Nieminen ym. 2009 tutkimuksen koeasetelmassa 12 tervettä vapaaehtoista saivat satunnaistetusti joko 600 mg rifampisiinia suun kautta tai peroraalista placeboa 7 päivän ajan kerran päivässä. 12 tuntia viidennen annoksen jälkeen heille annosteltiin oksikodonia suonensisäisesti (Oxynorm 10 mg/ml; Mundipharma, Bard Pharmaceuticals Ltd; Cambridge, United Kingdom). Annos oli 0.1 mg/kg. Tämän jälkeen tutkittavat saivat vielä kahtena päivänä annoksen rifampisiinia tai placeboa suun kautta. Vaihtovuoroisesti aikaisemmin rifampisiinia saaneet saivat tutkimuksen seuraavassa vaiheessa placeboa. Tähän aineistoon käytettiin kuitenkin ainoastaan placeboa ja suonensisäistä oksikodonia saaneiden tutkittavien tuloksia. Koehenkilöiltä otettiin laskimoverinäytteitä kyynärvarren laskimokanyylin kautta. Verinäytteet otettiin EDTA-putkiin 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 ja 48 tunnin kohdalla iv-oksikodonin annostelusta, sekä yksi näyte juuri ennen annostelua.

Grönlund ym. 2010 tutkimuksessa koeasetelma oli vastaavanlaisesti satunnaistettu ja vaihtovuoroinen ja koostui kolmesta vaiheesta. 12 tervettä koehenkilöä saivat satunnaistetusti

joko placeboa, 20 mg paroksetiinia tai yhdessä 200 mg itrakonatsolia ja 20 mg paroksetiinia viiden päivän ajan. Tämän tutkimuksen aineistoon käytettiin tutkittavien tuloksia placebovaiheessa. Tutkimuksen neljäntenä päivänä tutkittaville annosteltiin suonensisäisesti oksikodonia (Oxynorm 10 mg/ml, Mundipharma, Bard Pharmaceuticals Ltd, Cambridge, United Kingdom) siten, että annokseksi tuli kullekin tutkittavalle 0.1 mg/kg. Verinäytteitä kerättiin laskimokanyylin kautta juuri ennen oksikodonin annostelua sekä 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 ja 48 tuntia sen jälkeen.

Saari ym. 2010 tutkimuksessa 12 tervettä vapaaehtoista saivat satunnaistetusti joko 200 mg itrakonatsolia tai placebovalmistetta kerran päivässä. Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa neljäntenä päivänä 1 tunti placebon tai itrakonatsolin annostelun jälkeen tutkittavat saivat laskimokanyylin kautta 0.1 mg/kg oksikodonia (Oxynorm 10 mg/ml, Mundipharma, Bard Pharmaceuticals Ltd, Cambridge, United Kingdom). Juuri ennen oksikodonin antoa ja 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 ja 48 tuntia sen jälkeen tutkittavilta otettiin toisesta kyynärvarresta kanyylin kautta verinäyte. Aineistoon otettiin ainoastaan placeboa saaneiden tutkittavien data.

Liukas ym. 2011 tutkimus poikkesi hieman asetelmaltaan muista aineiston tutkimuksista, sillä tässä koehenkilöinä käytettiin potilaita terveiden vapaaehtoisten sijaan. Tässä tutkimuksessa 41 potilasta jaettiin neljään ryhmään iän mukaisesti: 20-40, 60-70, 70-80 ja 80-90 -vuotiaat. Nuoremmille potilaille (20-40) suoritettiin leikkausyksikössä polven tähystysleikkaus ja iäkkäämmille potilaille tehtiin elektiivisesti polven tekoniveloperaatio. Potilaita, joilla oli merkittäviä munuais-, maksa-, veri-, neurologisia, hormonaalisia, metabolisia tai GI-kanavan sairauksia tai jotka olivat vaikeasti ylipainoisia (BMI yli 35 kg/m<sup>2</sup>) ei otettu mukaan tutkimukseen. Diabetes mellitusta sairastavat potilaat hyväksyttiin kuitenkin mukaan tutkimukseen mikäli tautiin ei liittynyt merkittävää munuaisten vajaatoimintaa. Myös potilaat, joiden lääkityksessä oli tunnettuja voimakkaita CYP-entsyymi-inhibiittoreita tai indusoijia jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Ennen leikkausta potilaat saivat intratekaalisesti puudutuksen 5 mg/ml bupivakaiinilla. Leikkauksen jälkeinen kipulääkitys hoidettiin epiduraalikatetrilla, jonka kautta potilaat saivat 1-7 ml/h liuosta, joka sisälsi 1.0 mg/ml bupivakaiinia ja 5 µg/ml fentanyyliä. Mikäli tämä kivunhoito oli riittämätöntä, potilaat saivat tarvittaessa suonensisäisesti 3 mg morfiinia korkeintaan 15 minuutin välein. Potilaille annettiin välittömästi leikkauksen jälkeen heräämössä kerta-annos 5 mg oksikodonia (Oxynorm, Mundipharma, Bard Pharmaceuticals, Cambridge, United Kingdom) yhtenä boluksena laskimoon. Potilaista otettiin ennen annostelua laskimoverinäytteet, kuten myös

oksikodonin annostelun jälkeen 2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 45 ja 60 minuutin kohdalla sekä 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 6, 8, 10, 12, 18 ja 24 tunnin kohdalla.

Tutkittavista otettiin kaiken kaikkiaan yhteensä 1272 verinäytettä, joista plasma eroteltiin sentrifugoimalla. Tämän jälkeen plasmanäytteet pakastettiin -70 °C analyysiin saakka. Kaikki plasmanäytteet analysoitiin samassa laboratorioissa nestekromatografia/tandemmassaspektrometriamenetelmällä (LC-MS/MS). Näytteistä mitattiin oksikodonin, noroksikodonin, oksimorfonin ja noroksimorfonin pitoisuudet. Kolmessa näytteistä oksikodonin pitoisuus oli mittaamattoman pieni, joten näitä ei otettu huomioon aineistossa.

### 3.2. Farmakokineettiset analyysimenetelmät

Tilamallittomassa analyysissä oksikodonin konsentraatio-aikakäyrän alapuolelle jäävä pinta-ala eli AUC (area under curve) laskettiin lineaarisella puolisuunnikasmenetelmällä (linear trapezoidal rule)

$$AUC = \frac{1}{2}(C_1 + C_2)(t_2 - t_1)$$

, jonka jälkeen käyrän ekstrapolointi äärettömään laskettiin arvioimalla loppuvaiheen eliminaatiovakio  $k$ . Tämä vakio saatiin määrittämällä regressiosuora loppuvaiheen aikapisteiden konsentraatioille ja laskemalla tämän kulmakerroin. AUC(0-∞) avulla voitiin laskea puhdistuma, jakautumistilavuus ja puoliintumisaika

$$Cl = \frac{D}{AUC_{0-\infty}}$$

$$V_d = Cl/k$$

$$t_{\frac{1}{2}} = 0.693/k$$

Yksitilamallissa oksikodonin konsentraatiot aikapisteissä asetettiin puolilogaritmiselle konsentraatio-aikakäyrälle, jonka jälkeen lineaarisen regressiomenetelmän avulla määriteltiin oksikodonin alkukonsentraatio. Tästä

$$V_d = D/Cp_0$$

, jossa  $V_d$  on jakautumistilavuus,  $D$  on annos ja  $Cp_0$  on alkukonsentraatio. Puhdistuma laskettiin logaritmisesta puolisuunnikasmenetelmästä käyttäen.

Kaksitilamallissa oksikodonin logaritmiselle konsentraatiokäyrälle piirrettiin eliminaatiovaiheen suora lineaarisella regressiomenetelmällä. Tämän jälkeen alun jakautumisvaiheen suora määriteltiin curve stripping –menetelmällä. Näiden suorien eliminaatiovakiot laskettiin sekä alussa jakautumisvaiheessa ( $\alpha$ ) sekä lopussa eliminaatiovaiheessa ( $\beta$ ). Kaksitilamallissa nämä eliminaatiovakiot ottavat huomioon eliminaation lisäksi myös tilojen välillä tapahtuvan oksikodonin siirtymisen. Näiden avulla pystyttiin laskemaan kaksitilamallin oksikodonin konsentraatiokäyrän AUC ja siitä edelleen puhdistuma.

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

, jossa  $A$  on jakautumisvaiheen regressiosuoran määrittämä x-akselin leikkauspiste eli alkukonsentraatio,  $\alpha$  on jakautumisvaiheen eliminaatiovakio,  $B$  on eliminaatiovaiheen konsentraatiokäyrän regressiosuoran x-akselin leikkauspiste eli alkukonsentraatio ja  $\beta$  on eliminaatiovaiheen eliminaatiovakio.

Kaksitilamallin jakautumistilavuus laskettiin vakiotilassa

$$Vd_{ss} = V_1 \times \frac{k_{12} + k_{21}}{k_{21}}$$

, jossa  $Vd_{ss}$  = jakautumistilavuus vakiotilassa (steady state),  $V_1$  on jakautumistilavuus jakautumisvaiheessa,  $k_{12}$  oksikodonin liikkumista sentraalisesta tilasta periferiaan kuvaava vakio ja  $k_{21}$  oksikodonin liikkumista perifeerisestä tilasta sentraaliseen kuvaava vakio.

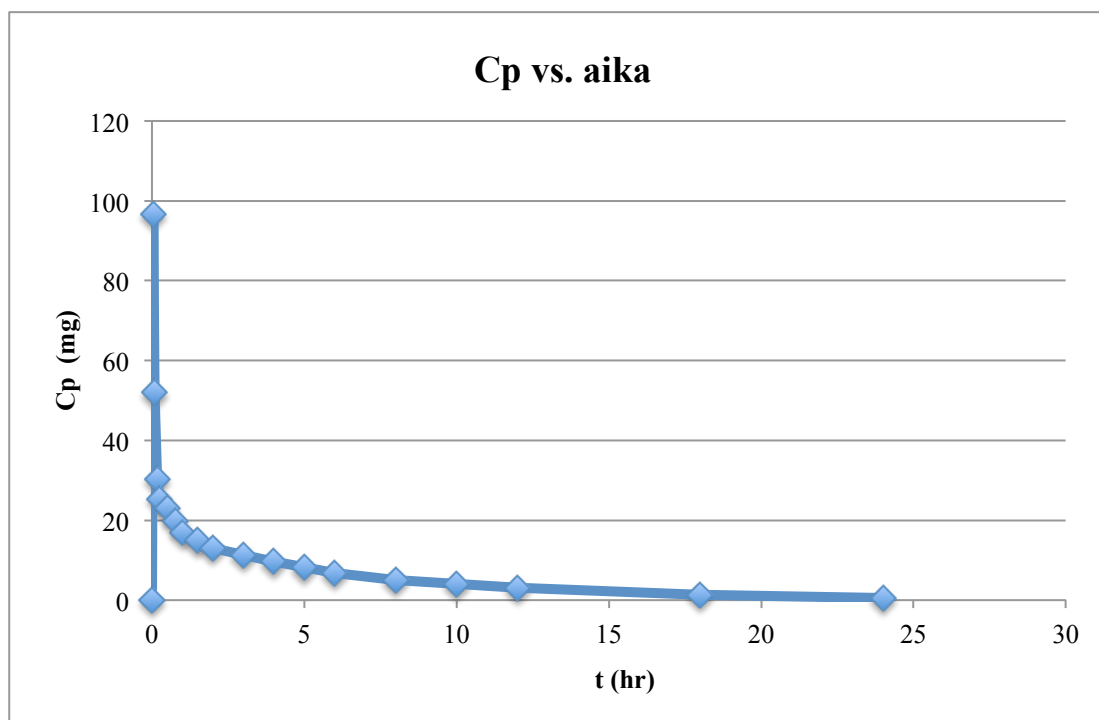
#### 4. TULOKSET

Aineistosta valittiin oksikodonin konsentraatio-aikakäyrien perusteella visuaalisesti parhaiten analyysimalleja edustava data.

Parametri	AUC 0-∞	Cl (l/min)	t½ (h)	Vd (l/kg)
Tilamalliton analyysi	131,89	<b>0,63</b>	5,09	4,42
Yksitilamalli	130,96	0,64	<b>4,00</b>	<b>3,06</b>
Kaksitilamalli	130,85	0,64	5,11	3,90
Populaatiofarmakokineettikka			4,10	3,80
Kirjallisuus *		0,78 (0,7-1)	3,7 (3-5)	2,6 (3-5)

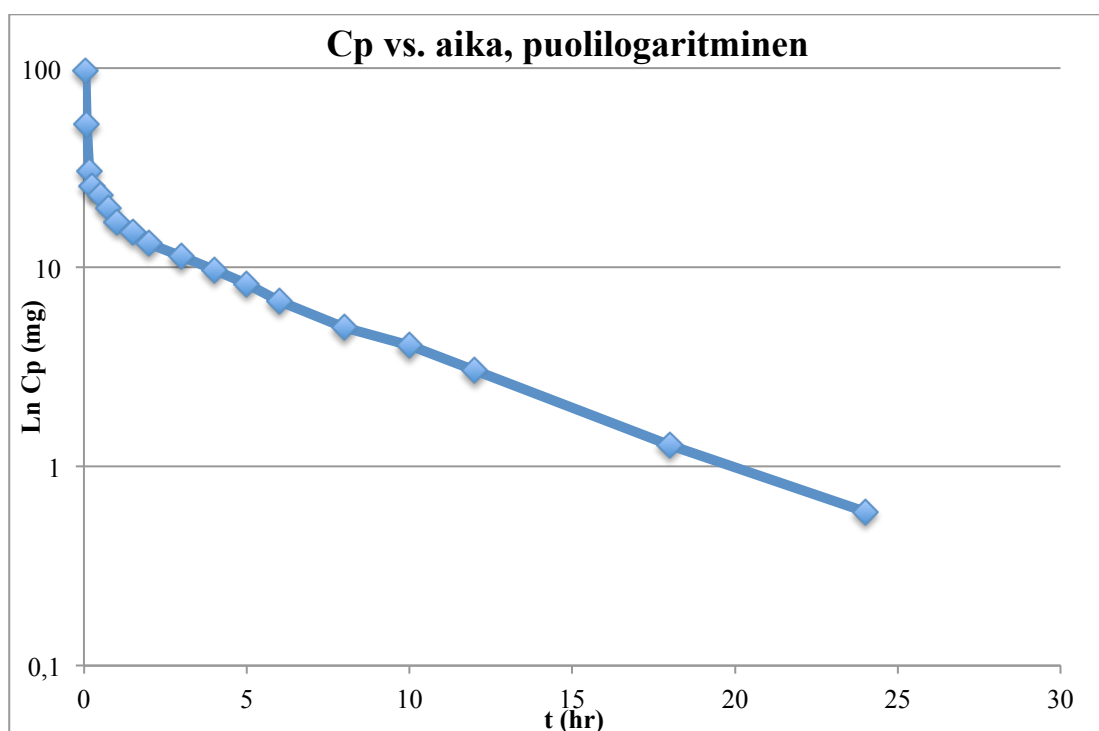
**Taulukko 1.** Oksikodonin farmakokineettiset parametrit eri analyysimenetelmillä ja kirjallisuudessa. \*Oxanest 10 mg/ml inj.liuos valmisteyhteenveto, Takeda Oy, Helsinki. Sulkuihin merkitty suureiden vaihteluvälit Hagelbergin ja Olkkolan artikkelista vuodelta 2010.

## Tilamalliton analyysi



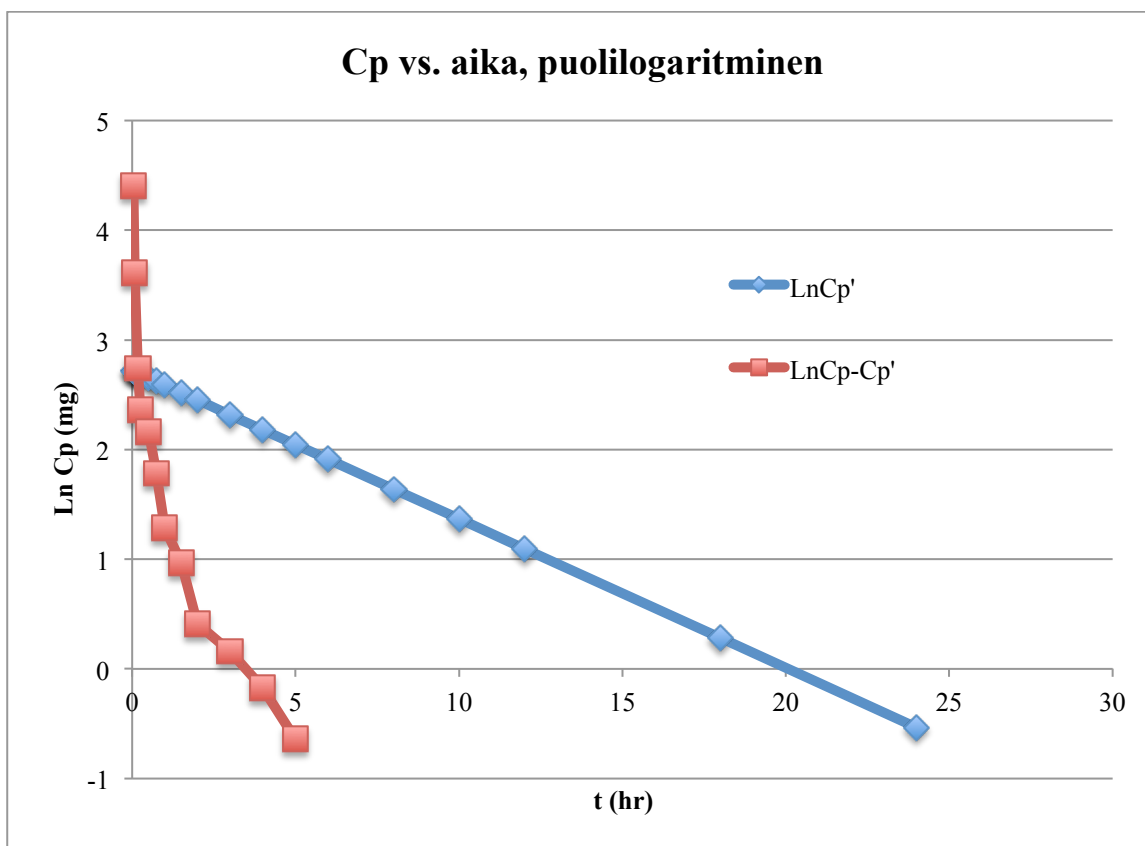
Kuva 4. Oksikodonin konsentraatio ajan suhteen.

## Yksitilamalli



Kuva 5. Oksikodonin konsentraatio ajan suhteen puolilogaritmisella asteikolla.

## Kaksitilamalli



**Kuva 6.** Oksikodonin konsentraatio ajan suhteen puolilogaritmisella asteikolla. Konsentraatiokäyrä laskee alkutilanteessa eli jakautumisvaiheessa nopeasti ( $\text{LnCp}-\text{Cp}'$ ), jonka jälkeen konsentraation pieneneminen on tasaista kaksitilamalliin sopien ( $\text{LnCp}'$ ).

## 5. PÄÄTELMÄT

Kaikilla analyysimenetelmillä saatiin tuotettua tulokset olennaisista farmakokineettisistä parametreista. Verrattaessa näitä kirjallisuuteen eli oksikodonin iv-lääkemuodon valmisteyhteenvedoon (Oxanest 10 mg/ml inj.liuos, Takeda Oy, Helsinki, 2013) nähdään, että tulokset ovat riittävän samankaltaisia. Valmisteyhteenvedossa esiintyvät arvot oksikodonin farmakokineettisille parametreille ovat terveille vapaaehtoisille tehdystä tutkimuksesta, jossa heille annosteltiin 0.07 mg/kg oksikodonia suonensisäisesti. Myös Hagelbergin ja Olkkolan (2010) katsausartikkelissa mainittuihin arvoihin verrattuna nyt saadut tulokset olivat hyvin lähellä.

Puhdistumaa laskettaessa tilamalliton analyysi antoi hyvin samankaltaisen tuloksen datasta kuin tilamalleja käyttävät analyysimenetelmät. Tulos oli kuitenkin kaikilla menetelmillä

hieman matalampi kuin kirjallisuudessa esiintyvät laskelmat oksikodonin keskimääräisestä puhdistumasta. Tämän voidaan katsoa johtuvan siitä, että tässä tutkimuksessa analyysit tehtiin yhdestä tutkittavasta kerrallaan, jolloin yksittäiset poikkeamat selittyvät yksilöiden välisellä vaihtelulla. Puhdistuman perusteella kaikki käytetyt analyysimallit olivat käytännössä yhtä tarkkoja ja käyttökelpoisia menetelmiä farmakokineettisessä mallintamisessa.

Puoliintumisajan suhteen yksitilamallianalyysi antaa tarkimman tuloksen kirjallisuuteen verrattuna. Myös populaatiofarmakokineettisen mallintamisen tuottama tulos on hyvin lähellä tätä. Sen sijaan kaksitilamallianalyysissä ja NCA:ta käyttäen puoliintumisaika on jonkin verran suurempi. Kaksitilamallissa otetaan huomioon ainoastaan eliminaatiovaiheen puoliintumisaika  $t_{1/2\beta}$  eli niin sanottu biologinen tai terminaalinen puoliintumisaika, joka kuvastaa lääkkeen puoliintumisaikaa loppuvaiheessa. Koska oksikodonin jakautumisvaihe ei kuitenkaan ole kovin pitkä suonensisäisessä annostelussa, on terminaalinen puoliintumisaika voimassa suurimman osan monitoroidusta ajasta.

Myös jakautumistilavuutta määriteltäessä yksitilamalli antoi eniten kirjallisuutta vastaavan tuloksen, kun taas kaksitilamallianalyysiä hyödyntävä populaatiofarmakokineettinen malli poikkesi eniten oksikodonin tunnetuista parametreista. Erot eivät kuitenkaan olleet suuria, ja kaikilla malleilla saavutetut tulokset olivat yleisesti tiedettyjen vaihteluvälien sisällä ja siten käyttökelpoisia.

Tilamalliton analyysi eli NCA (non-compartment analysis)

Saadut vertailukelpoiset tulokset osoittavat, että NCA on tässä yhteydessä käyttökelpoinen menetelmä. Kuten edellä on todettu, tilamallittomassa analyysissä ei tarvita oletuksia lääkeaineen käyttäytymisestä elimistössä. Tämän tutkimuksen asetelma koostui vain yhdestä suonensisäisestä annostelukerrasta ja oli siten riittävän yksinkertainen, jotta NCA:ta oli mahdollista hyödyntää. Monimutkaisempi tutkimusasetelma ja lääkeaineen epälineaarinen farmakokinetiikka olisi tehnyt tilamallittoman analyysin mahdottomaksi. NCA:n rajoitukset tulevatkin yleensä vastaan tutkimuksissa, joissa datapisteet lääkeaineiden plasmakonsentraatioista ovat harvassa ja konsentraatiokäyrä vaihtelee runsaasti mitatusta aikapisteestä riippuen.

Yksitilamalli

Vaikka visuaalisesti puolilogaritmiselle asteikolle muutettu oksikodonin konsentraatiokäyrä ajan suhteen vaikuttaa noudattavan kaksitilamallia, päästiin yksitilamallin analyysillä myös

riittävän tarkkoihin tuloksiin. Tämä on tavallista useiden lääkeaineiden kohdalla farmakokinetiikan tutkimuksessa. Yksitilamallianalyysin käyttäminen oletettavasti kaksi- tai monitilamallia noudattavan lääkkeen kanssa tuottaa luonnollisesti jossain määrin epätarkan tuloksen. Tämän virheen suuruus riippuu lääkkeen jakautumisvaiheen aikana tapahtuvasta eliminaatiosta ja sen nopeudesta, sekä siitä kuinka suuri määrä lääkeainetta alkuvaiheessa on jakautumassa elimistöön. Näin ollen tuloksiksi saaduista parametreista AUC on todennäköisesti suurempi kuin todellisuudessa ja vastaavasti puhdistuma on pienempi. Tässä tapauksessa molempien vaikutus lopputulokseen jäi maltilliseksi.

### Kaksitilamalli

Kaksitilamallissa systeemiin joudutaan soveltamaan jo huomattavaa määrää oletuksia. Esimerkiksi perifeerisen tilan oletetaan olevan kauttaaltaan homogeeninen, vaikka todellisuudessa mm. rasvakudoksen ominaisuudet poikkeavat lihaskudoksen ominaisuuksista. Kaksitilamallianalyysillä saaduista parametreista AUC, puhdistuma ja jakautumistilavuus vastasivat hyvin tunnettuja oksikodonin parametreja. Myös visuaalisesti oksikodoni vaikutti konsentraatiokäyränsä perusteella noudattavan kaksitilamallia, eikä pitoisuuskäyrän muodon tai tulosten perusteella merkkejä selkeästä kolmannesta tilasta myöskään ollut.

Yksittäin tarkasteltuna kaikki saadut pitoisuuskäyrät eivät vaikuttaneet noudattavan kaksitilamallia. Tämä johtuu oletuksista, joita monitilamalleja soveltaessa joudutaan tekemään. Esimerkiksi todellisuudessa annettu oksikodoni ei jakaudu välittömästi tasaisesti tilojen välille elimistöön päästyään, vaan tässä kestää jonkin aikaa. Tämän vuoksi mittauksen alkuvaiheessa saadut pitoisuudet voivat jäädä todellista pienemmiksi, jolloin myös konsentraatiokäyrä voi virheellisesti muistuttaa enemmän yksitilamallia kuin kaksitilamallia.

Tulosten valossa yksitilamalli antoi parhaimman kuvan oksikodonin käyttäytymisessä tutkimuksessa kokonaisuutena, joskin visuaalisesti oksikodoni vaikutti noudattavan aineistossa kaksitilamallia. Kuitenkin kaikkien menetelmien tulokset olivat lähellä toisiaan ja verrannollista oksikodonin tunnettuun farmakokinetiikkaan. Esiintyvän vaihtelun voidaan arvioida johtuvan siitä, että tässä tutkimuksessa analyysit tehtiin erikseen jokaiselle aineiston tutkittavalle, jolloin yksittäinen tulos voi poiketa tunnetuista arvoista yksilöllisen vaihtelun vuoksi. Voidaan siis todeta, että tilamalliton ja monitilamalli sekä populaatiofarmakokineettinen analyysi olivat kaikki käyttökelpoisia menetelmiä oksikodonin farmakokinetiikan mallintamisessa.

## LÄHTEET

- Benyamin, R., Trescot, A., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., Glaser, S. & Vallejo, R. 2008, "Opioid complications and side effects.", *Pain physician*, vol. 11, no. 2 Suppl, pp. S105-20.
- Davis, M., Varga, J., Dickerson, D., Walsh, D., LeGrand, S. & Lagman, R. 2003, "Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy.", *Supportive Care in Cancer*, vol. 11, no. 2, pp. 84-92.
- Evans W, Relling M. Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics. *Science* 1999;286:5439:487-491.
- Gabrielsson, J. & Weiner, D. 2012, "Non-compartmental analysis.", *Methods Mol Biol*, vol. 929, pp. 377-89.
- Grönlund, J., Saari, T., Hagelberg, N., Neuvonen, P., Laine, K. & Olkkola, K. 2011, "Effect of inhibition of cytochrome P450 enzymes 2D6 and 3A4 on the pharmacokinetics of intravenous oxycodone: a randomized, three-phase, crossover, placebo-controlled study.", *Clinical Drug Investigation*, vol. 31, no. 3, pp. 143-153.
- Hagelberg N, Olkkola K. Oksikodoni - jotain uutta, jotain vanhaa. *Finnanest* 2010;43:195-198.
- Hamunen, K., Paakkari, P. & Kalso, E. 2009, "Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002-2006.", *European journal of pain*, vol. 13, no. 9, pp. 954-62.
- Ingelman Sundberg, M. 2005, "Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity.", *Pharmacogenomics journal*, vol. 5, no. 1, pp. 6-13.
- Ingelman Sundberg, M., Sim, S., Gomez, A. & Rodriguez Antona, C. 2007, "Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects.", *Pharmacology & therapeutics*, vol. 116, no. 3, pp. 496-526.
- Koulu M, Tuomisto J. Farmakologia ja toksikologia. 7. painos. Medicina Oy, Kuopio, 2007.
- Lalovic, B., Kharasch, E., Hoffer, C., Risler, L., Liu Chen, L. & Shen, D. 2006, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites.", *Clinical pharmacology & therapeutics*, vol. 79, no. 5, pp. 461-79.
- Lalovic, B., Kharasch, E., Hoffer, C., Risler, L., Liu Chen, L. & Shen, D. 2006, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites.", *Clinical pharmacology & therapeutics*, vol. 79, no. 5, pp. 461-79.
- LeGrand, S., Khawam, E., Walsh, D. & Rivera, N. 2003, "Opioids, respiratory function, and dyspnea.", *American journal of hospice & palliative medicine*, vol. 20, no. 1, pp. 57-61.
- Leow, K.P., Wright, A.W., Cramond, T. & Smith, M.T. 1993, "Determination of the serum protein binding of oxycodone and morphine using ultrafiltration.", *Therapeutic drug monitoring*, vol. 15, no. 5, pp. 440-7.
- Levy, M.H. 2001, "Advancement of opioid analgesia with controlled-release oxycodone.", *European journal of pain*, vol. 5 Suppl A, pp. 113-6.
- Liston, H.L., Markowitz, J.S. & DeVane, C.L. 2001, "Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology.", *Journal of clinical psychopharmacology*, vol. 21, no. 5, pp. 500-515.
- Liukas, A., Kuusniemi, K., Aantaa, R., Virolainen, P., Neuvonen, M., Neuvonen, P. & Olkkola, K. 2011, "Elimination of intravenous oxycodone in the elderly: a pharmacokinetic study in postoperative orthopaedic patients of different age groups.", *Drugs & aging*, vol. 28, no. 1, pp. 41-50.

- Nebert, D. & Russell, D. 2002, "Clinical importance of the cytochromes P450.", *Lancet (London, England)*, vol. 360, no. 9340, pp. 1155-62.
- Nieminen, T., Hagelberg, N., Saari, T., Pertovaara, A., Neuvonen, M., Laine, K., Neuvonen, P. & Olkkola, K. 2009, "Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone.", *Anesthesiology*, vol. 110, no. 6, pp. 1371-8.
- Pelkonen, O., Turpeinen, M., Hakkola, J., Honkakoski, P., Hukkanen, J. & Raunio, H. 2008, "Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status.", *Archives of Toxicology*, vol. 82, no. 10, pp. 667-715.
- Pelkonen. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2014.
- Pond, S.M. & Tozer, T.N. 1984, "First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences.", *Clinical pharmacokinetics*, vol. 9, no. 1, pp. 1-25.
- Pöyhä, R. 1994, "Opioids in anaesthesia: a questionnaire survey in Finland.", *European journal of anaesthesiology*, vol. 11, no. 3, pp. 221-30.
- Pöyhä, R., Seppälä, T., Olkkola, K.T. & Kalso, E. 1992, "The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects.", *British journal of clinical pharmacology*, vol. 33, no. 6, pp. 617-21.
- Ranta V-P, Välitälo P, Kokki M, Kokki H. Populaatiofarmakokinetiikan perusteita anestesia- ja tehohoitolääkäreille. *Finnanest* 2012;45:128-135.
- Rennick, B.R. 1972, "Renal excretion of drugs: tubular transport and metabolism.", *Annual Review of Pharmacology*, vol. 12, pp. 141-156.
- Rieder M, Koren G. Baby boy blue – why is this newborn lethargic? *Paediatrics & Child Health*. 2010;15:571-572.
- Rosenbaum S.E. Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations. John Wiley & Sons Inc. Hoboken, New Jersey, 2011.
- Saari, T., Grönlund, J., Hagelberg, N., Neuvonen, M., Laine, K., Neuvonen, P. & Olkkola, K. 2010, "Effects of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenously and orally administered oxycodone.", *European journal of clinical pharmacology*, vol. 66, no. 4, pp. 387-397.
- Saari, T.I., Ihmsen, H., Neuvonen, P.J., Olkkola, K.T. & Schwilden, H. 2012, "Oxycodone clearance is markedly reduced with advancing age: a population pharmacokinetic study.", *British journal of anaesthesia*, vol. 108, no. 3, pp. 491-8.
- Saarikoski, T., Saari, T., Hagelberg, N., Backman, J., Neuvonen, P., Scheinin, M., Olkkola, K. & Laine, K. 2015, "Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally administered tramadol.", *European journal of clinical pharmacology*, vol. 71, no. 3, pp. 321-7.
- Scheife, R.T. 1989, "Protein binding: what does it mean?", *DICP*, vol. 23, no. 7-8 Suppl, pp. S27-S31.
- Stein, C., Schäfer, M. & Machelska, H. 2003, "Attacking pain at its source: new perspectives on opioids.", *Nature medicine*, vol. 9, no. 8, pp. 1003-8.
- Valmisteyhteenveto Oxanest 10 mg/ml inj.liuos, Takeda Oy, Helsinki, 30.09.2013.
- Valmisteyhteenveto Oxycodone ratiopharm 10 mg depottabletti, Ratiopharm GmbH, Saksa, 17.11.2014.
- Wilkinson, G. 2005, "Drug metabolism and variability among patients in drug response.", *The New England journal of medicine*, vol. 352, no. 21, pp. 2211-21.