

Metadoni

Päihdelääketieteen yhdistys ry

Torstaikoulutus 4.12.2014

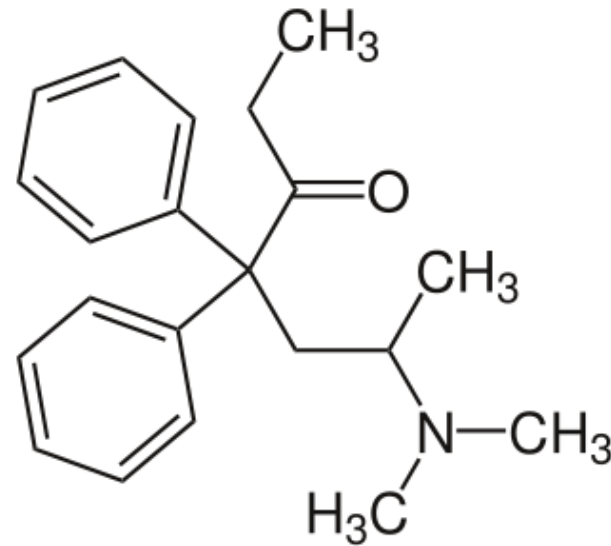
Markus Forsberg

Sisältö

- Metadonin kemiaa
- Metadonin farmakodynamiikka
- Metadonin farmakokinetiikka
- Metadonin tärkeimmät haittavaikutukset
- Metadonin tärkeimmät yhteisvaikutukset

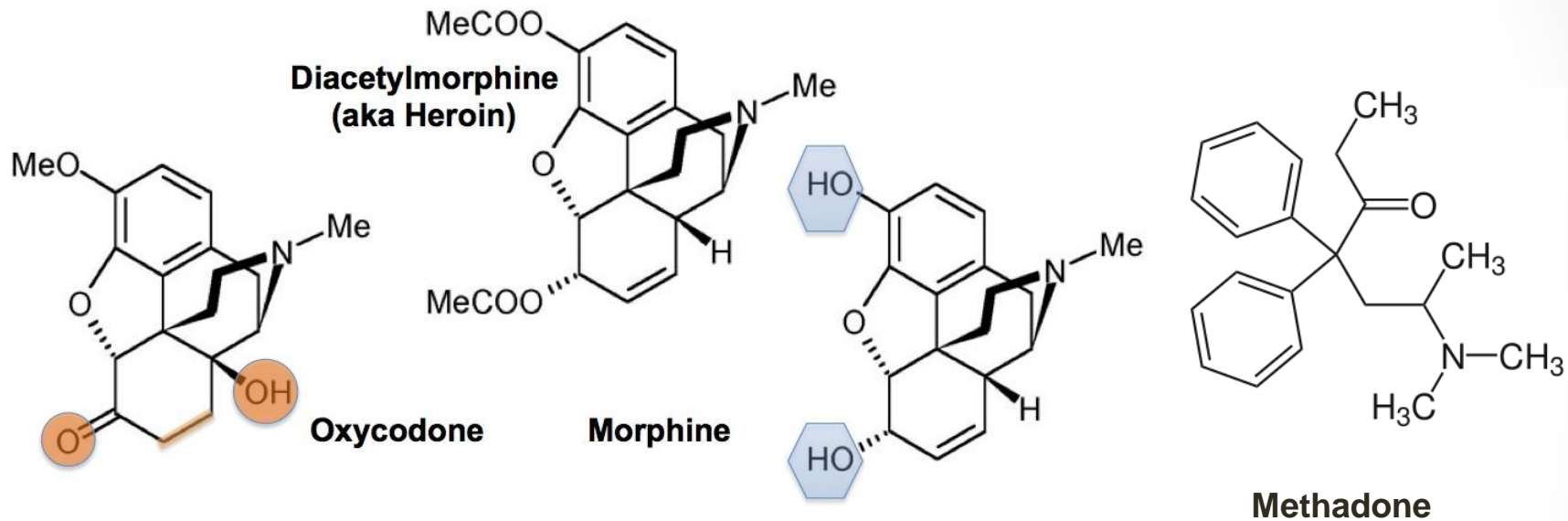
Metadoni

- Synteettinen vahva opioidi
- Kehitettiin 1937 Saksassa
- Systemaattinen nimi (RS)-6-(dimetyyliamino)-4,4-difenyyliheptan-3-oni
- Raseeminen seos (50:50)
 - D-(S)-metadoni
 - L-(R)-metadoni



- Molekyylipaino 309,44 g/mol
- pKa 8,94 (emäs)
- Lipofiilinen

Metadoni vs. heroini ja morfiini



<https://painpolicy.wordpress.com/2011/08/03/heroin-and-morphine-almost-the-same/>

- Heroiini on varsin heikko opioidi
- Heroiini (diasetyylimorfiini) deasetyloituu elimistössä 6-asetyylimorfiiniksi ja morfiiniksi = analgesia, euforia

Metadonivalmisteet Suomessa

- Myyntiluvalliset lääkkeet – raseeminen metadonihydrokloridi tablettina
 - Dolmed[®] 5 mg tabl
 - Metadon Abcur[®] 5 ja 20 mg tabl
- Määräaikainen erityislupa – raseeminen metadonihydrokloridi oraaliliuoksena
 - Methadone Martindale Pharma[®] 2 mg/ml oraaliliuos
 - Myyntilupa keskeytettiin suurimolekyyliseen povidoniin liittyvien haittavaikutusriskien takia
 - HUOM. Myös metadonitableteissa on apuaineena povidonia

Metadonin käyttö

- Analgeetti
 - Käyttö lisääntynyt viime vuosina
 - Vaikea neuropaattinen kipu ja syöpäkipu
- Opioidikorvaushoidossa 1960-luvulta alkaen
 - Yleisin opioidikorvaushoidossa käytetty lääkeaine Euroopassa

Kertaus – opioidireseptorit

- μ = myy (morfiinireseptori, MOR)
 - Analgesia, hengityslama, sedaatio, **euforia**, ummetus, riippuvuus, mioosi
- δ = delta (enkefaliinireseptori, DOR)
 - Analgesia, hypotonia, hypertermia, riippuvuus
- κ = kappa (dynorfiinireseptori, KOR)
 - Analgesia (spinaalinen, perifeerinen?), sedaatio, **dysforia**, vähemmän hengityslamaa, diureesi, mioosi
- Orphanin opioid-receptor-like subtype ORL1

Kertaus – opioidireseptorit

Taulukko 18.24a. Opioidireseptorit ja niiden endogeeniset agonistit.

Aine	Reseptorityyppi			
	μ (MOP)	δ (DOP)	κ (KOP)	ORL1
β -endorfiini	+++	+++	+++	
Leu-enkefaliini	+	+++	0	
Met-enkefaliini	++	+++	0	
Dynorfiini	+++	+	+++	
Nosiseptiini				+++

+ = agonisti
0 = inaktiivinen

Taulukko 18.22b. Opioidireseptorin poiston (KO = knock out) vaikutus lääkevasteisiin hiirillä.

KO	Morfiiini	Delta-OR-agonistit	Kappa-OR-agonistit	THC, alkoholi
MOR	Analgesia ↓ Palkitseminen ↓ Riippuvuus ↓	Analgesia →↓ Palkitseminen →↓ Riippuvuus →↓		Palkitseminen ↓
DOR	Toleranssi ↓	Analgesia ↓ →		Alkoholin kulutus ↑ THC palkitseminen →
KOR	Riippuvuus ↓		Analgesia ↓ Dysforia ↓	THC ↓ Dysforia ↓

THC = tetrahydrokannabinoidi
→ = ei muutosta, ↓ = vähenee, ↑ = lisääntyy

Kalso. Opioidireseptorit, opioidien vaikutukset. Kirjassa: Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, toim. Pelkonen ym., Duodecim, 2014

Farmakodynamiikka

- Metadoni on μ -reseptorin täysagonisti, jolla on myös δ -agonistivaikutus ja heikko κ -agonistivaikutus
 - L-metadoni on selvästi potentimpi (n. 50x) ja selektiivisempi μ -reseptorin agonisti kuin D-metadoni (= analgesia, euforia)
 - D-metadoni on heikko μ -reseptorin agonisti sekä ja noradrenaliini-, serotoniini- ja dopamiinitransportterin estäjä
 - Molemmat isomeerit ovat NMDA-reseptorin irreversiibeilejä antagonisteja

Metadoni vs. morfiini ja buprenorfiini

Taulukko 18.24b. Opioidilääkkeiden reseptoriselektiivisyys. Opioidireseptoreista käytetään kreikkalaisia symboleja (μ -, δ -, κ -opioidireseptori). Kloonnattuihin opioidireseptoreihin viitattaessa käytetään vastaavasti nimityksiä MOP, DOP ja KOP.

Lääke		Reseptorityyppi		
		μ (MOP)	δ (DOP)	κ (KOP)
Puhtaat agonistit	Morfiini	+++	+	++
	Metadoni	+++	++	+
	Kodeiini	+	+	+
	Oksikodoni	++	0	0
	Petidiini	++	+	+
	Fentanyyli	+++	+	0
	Sufentaniili	+++	+	0
Osittaiset agonistit	Pentatsosiini	-	+	++
	Nalorfiini	--	**	**
	Buprenorfiini	***	0	0
Antagonistit	Naloksoni	---	--	--
	Naltreksoni	---	--	--

+ = agonisti

* = osittainen agonisti

- = antagonistti

0 = inaktiivinen

Kalso. Opioidien vaikutukset. Kirjassa: Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, toim. Pelkonen ym., Duodecim, 2014

Metadonin NMDA-vaikutuksen merkitys

- Raseeminen metadoni eroaa morfiinista NMDA-antagonistivaikutuksensa takia
- NMDA-antagonismi (D-metadoni) vaimentaa ja reversoi morfiinitoleranssia
- NMDA-vaikutuksensa takia metadoni tehoaa vaikeahoitoiseen neuropaattiseen kipuun ja syöpäkipuun (erityisesti, jos morfiinihoitokoikeilu on epäonnistunut)
 - D-metadonin on osoitettu vähentävän NMDA-reseptorivälitteistä hyperalgesiaa

Metadoni korvaushoidossa – ”harkittu” toleranssi

- Sopivalla metadoniannoksella (50–100 mg/vrk) syntyy ristitoleranssi heroiinille, joka estää heroini- tai morfiini-injektion addiktiota vahvistavat vaikutukset
- Metadonin käyttäjille kehittyy myös osittainen toleranssi sen ei-toivotuille vaikutuksille (anoreesia, sedaatio, hengityslama, kardiovaskulaarivaikutukset)

Metadonin farmakokinetiikka – imeytyminen ja jakautuminen

- Oraalinen hyötyosuus (40–)70–85 % – suuri yksilöiden välinen vaihtelu
 - T_{\max} 2,5–4,5 t – suuri yksilöiden välinen vaihtelu
 - Imeytyminen tabletista ja oraaliliuoksesta yhtä nopeaa
 - Huomattava ensikierron metabolia
 - Suuri jakaantumistilavuus (2–5 l/kg)
 - Sitoutuu > 90 % plasman proteiineihin (hapan α 1-glykoproteiini, albumiini) – suuri yksilöiden välinen vaihtelu
 - Jakautuu nopeasti kudoksiin ja sitoutuu kudosten proteiineihin – kudospitoisuudet suuremmat kuin veripitoisuudet
 - Kudokset toimivat ”varastona” – pitkä vaikutusaika
- Interaktiot!

Metadonin farmakokinetiikka – metabolia

- Metaboloituu maksassa useiden sytokromi P450 entsyymien välityksellä
 - Ensisijaisesti CYP3A4, CYP2B6, CYP2A19
 - Myös CYP2C9, CYP2D6
- Interaktiot, maksasairaudet!
- Useita inaktiivisia metaboliitteja
 - Pääasialliset metaboliitit 2-etyliidiini-1,5-dimetyyli-3,3-difenyylipyrrolidiini (EDDP) ja 2-etyyli-5-metyyli-3,3-difenyyli-1-pyrrolidiini (EMDP)

Metadonin farmakokinetiikka – erittyminen

- Noin 20–60 % oraalisesta annoksesta erittyy virtsaan (tästä osuudesta n. 30 % muuttumattomana, n. 40 % EDDP:nä ja n. 10 % EMPD:nä) ja noin 30 % ulosteisiin
 - Metadoni erittyy myös sylkeen, äidinmaitoon ja lapsiveteen
 - Munuaisten vajaatoiminta!
- Muuttumattomana erittyvän metadonin määrä lisääntyy virtsan happamuuden lisääntyessä

Metadonin farmakokinetiikka – eliminaatio kokonaisuutena

- Eliminaation puoliintumisaika 15–40 t – suuri yksilöiden välinen vaihtelu (jopa alle 5 ja yli 120 tuntia raportoitu)
 - Korvaushoitopotilailla keskimäärin 25 t
- Useat tekijät vaikuttavat puhdistumaan
 - Rasvakudoksen määrä
 - Virtsan pH
 - Kilpailu sitoutumisesta plasman proteiineihin
 - Metadoni indusoi omaa metaboliaansa
 - Metaboloivien CYP-entsyymien polymorfia

Metadonin farmakokinetiikka – raskaus ja imetys, sukupuoli, ikä

- Puhdistuma suurenee raskauden aikana
 - Annosta voidaan joutua nostamaan tai annosväliä lyhentämään
- Metadoni erittyy äidinmaitoon
- Farmakokinetiikassa ei merkittäviä eroja naisten ja miesten välillä
- Puhdistuma pienenee vain vähän yli 65-vuotiailla

Metadonin farmakokinetiikka – yksilöiden välinen vaihtelu

- CYP-entsyymien aktiivisuudella suuri merkitys metadonin puhdistuman ja puoliintumisajan vaihtelussa
 - CYP3A4-ekspressio/aktiivisuus (polymorfialla ei käytännön merkitystä)
 - CYP2B6 polymorfia
 - CYP2D6 polymorfia
- Metadoni on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti
 - P-gp-välitteisen effluksin esto lisää merkittävästi aivojen metadonipitoisuutta
 - P-gp:n polymorfia/ekspressiotaso

Metadonin haittavaikutukset

- Tyypilliset opioidien haitat
 - Hengityslama
 - Väsymys (lievittyy yleensä hoidon jatkuessa)
 - Pahoinvointi (lievittyy yleensä hoidon jatkuessa)
 - Ummetus
 - Kutina
 - Mioosi, näön hämärtyminen
 - Lihasjäykkyys
 - Hypertermia
 - Nesteretentio

Metadonin haittavaikutukset

- QT-ajan piteneminen ja ventrikulaarinen takyarytmia
 - Metadoni salpaa hERG-kanavaa (kaliumkanavan alayksikköä)
 - D-metadoni on potentimpi hERG-kanavan salpaaja kuin L-metadoni

Metadonin yhteisvaikutukset

- CYP3A4 induktorit – metadonin puhdistuma suurenee, plasmapitoisuudet pienenevät
 - Barbituraatit, karbamatsepiini, fenytoiini, nevirapiini, rifampisiini, efavirentsi, amprenaviiri, deksametasoni, mäkikuisma jne.
- CYP3A4 inhibiittorit – metadonin puhdistuma pienenee, plasmapitoisuudet suurenevat
 - Kannabinoidit, klaritromysiini, delavirdiini, flukonatsoli, greippimehu, ketokonatsoli, fluvoksamiini, simetidiini, nefatsodoni, telitromysiini jne.
- CYP2D6 inhibiittorit
 - Fluoksetiini, haloperidoli, moklobemidi, sertraliini jne.
- Metadoni nostaa tsidovudiinipitoisuuksia
- Jotkut proteaasiestäjät alentavat metadonipitoisuuksia

Metadonin yhteisvaikutukset

- Opioidiantagonistit
- Keskushermostoa lamaavat aineet
- Loperamidi
 - Ummetuksen paheneminen
- MAO-estäjät

Metadoni korvaushoidossa – farmakologinen perusta ja edut

- Metadonin vaikutus alkaa hitaasti (verrattuna heroiini- tai morfiini-injektioon) ja se aktivoi pitkään ja tasaisesti μ -reseptoreita
- Metadonihoidon aikana heroiini- tai morfiini-injektio ei aiheuta euforiaa
- Toleranssi kehittyy hitaammin kuin morfiinilla
- NMDA-antagonismi (D-metadoni) vaimentaa ja reversoi morfiinitoleranssia
- Oraalinen valmiste
- Ei aktiivisia metaboliitteja

Metadonin ongelmat – farmakologinen näkökulma

- Suuri yksilöiden välinen vaihtelu farmakokinetiikassa
- Runsaasti yhteisvaikutuksia
- Vakavat haitat (hengityslama, QT-ajan piteneminen)
- Yliannostusriski
 - Hengityslama, uneliaisuus, supistuneet pupillit, lihasvelttous, kylmä ja kostea iho
 - Joskus bradykardia ja hypotensio
 - Pitkä vaikutusaika!
- Riippuvuus

Kiitos
mielenkiinnosta
metadonin
farmakologiaan!