

Samuel Fanta, Tero Tapiola ja Janne Backman

Kättä pidempää epilepsiapotilaita hoitavalle klinikolle

Fenytoiinin, karbamatsepiinin ja valproiinihapon farmakokinetiikan ongelmakohtia

Fenytoiinin ja karbamatsepiinin hoidollinen lääkeainepitoisuusalue on kapea. Tämän vuoksi näiden lääkkeiden, samoin kuin valproiinihaponkin, pitoisuuksia voidaan seurata epilepsian lääkeshoidossa. Ikä ja paino sekä munuaisten ja maksan toiminta voivat vaikuttaa siihen, minkälaisilla lääkeannoksilla epilepsialääkitys aloitetaan. Epilepsialääkkeiden osalta Suomessa ei vielä ole vakiintunut käyttöön ennen lääkeshoittoa tutkittavia, lääkeshoittoa ohjaavia geenitestejä. Karbamatsepiini ja fenytoiini pienentävät ja valproiinihappo puolestaan saattaa suurentaa muiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Fenytoiinin farmakokinetiikan erityispiirre on lääkeaineenvaihdunnan saturaatio. Karbamatsepiini puolestaan indusoi omaa lääkeaineenvaihduntaansa. Valproiinihapon puhdistuma plasmassa lisääntyy, kun annosta suurennetaan, koska sen plasmaproteiineihin sitoutunut osuus vähenee pitoisuuden suurentuessa. Lääkehoidon yksilöllistämistä varten klinikon on hyödyllistä ymmärtää niitä tekijöitä, jotka vaikuttavat lääkeaineiden kulkuun elimistössä.

Uuden polven epilepsialääkkeet on yritetty kehittää niin, että niiden annoksen ja pitoisuuden suhde olisi käytettävien annoksien osalta mahdollisimman suoraviivainen ja että niillä olisi mahdollisimman laaja terapeutinen alue ja mahdollisimman vähän lääkeaineisyhteisvaikutuksia. Vanhemman polven epilepsialääkkeillä on lukuisia lääkeaineisyhteisvaikutuksia, eikä niiden farmakokinetiikka ole annoksen suhteen lineaarista, vaikka annokset olisivat terapeutisella alueella. Näistä lääkkeistä on kuitenkin kertynyt pitkäkestoista kliinistä käyttökokemusta, minkä vuoksi etenkin valproiinihappo ja karbamatsepiini on vankka sija epilepsian pitkäaikaishoidossa.

Osalle epilepsialääkkeistä on vakiintunut hoidollinen käyttöaihe myös muuhun kuin epilepsian hoitoon. Kuitenkin suurin osa tutkimuksista, joissa epilepsialääkkeiden tehon ja haittojen suhdetta lääkkeen pitoisuuteen on arvioitu, on tehty nimenomaan epilepsian hoidosta (1). Valproiinihappo on virallinen käyttöaihe epilepsian lisäksi myös mielialantasaajana, ja sitä käytetään migreenin estolääk-

keenäkin (**TIETOLAATIKKO**). Karbamatsepiinia puolestaan voidaan käyttää muun muassa neuropaattisen kivun hoitoon sekä valproiinihapon lailla mielialantasaajana. Lisäksi karbamatsepiinia, samoin kuin joskus fenytoiiniakin, käytetään kolmoishermoston hoitoon. Fenytoiinia käytetään nykyisin enää harvoin epilepsian hoidossa suun kautta otettavana lääkityksenä, mutta lääkkeen johdoksella fosfenytoiinilla on tärkeä asema akuuttihoitossa (**TAULUKKO 1**).

TIETOLAATIKKO.

Fenytoiinin, karbamatsepiinin ja valproiinihapon valmisteyhteenvetojen mukaiset käyttöaiheet.

Karbamatsepiini: epilepsia, kivulias diabeettinen neuropatia, alkoholin vieroitusoireet, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen hoito, kolmoishermosto

Fenytoiini: epilepsia

Fosfenytoini: epilepsia, status epilepticus, pään vamman tai neurokirurgisen hoidon jälkeinen kouristelu

Valproiinihappo: epilepsia, kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen hoito sekä jatkohoito, jos potilas on reagoinut valproiinihappohoitoon maanisen kohtauksen aikana.

TAULUKKO 1. Suomessa yleisessä käytössä olevien aikuisten epilepsialääkkeiden kulutustietoja (DDD, defined daily dose) vuodelta 2015.

Pregabaliini	4,75
Valproiinihappo	3,69
Okskarbatsepiini	2,14
Levetirasetami	2,08
Lamotrigiini	1,92
Gabapentiini	1,89
Karbamatsepiini	1,62
Klonatsepaami	0,88
Topiramaatti	0,39
Klobatsaami	0,30
Fenytoiini	0,25
Lakosamidi	0,24
Tsonisamidi	0,18
Fosfenytoini	0,01
Perampaneeli	0,01

Tiedot perustuvat Fimean lääkekulutustietoihin ja sisältävät lääketukkukauppojen myynnin sekä apteekkeihin että sairaaloihin. Lääkkeiden kulutus esitetään määriteltynä vuorokausiannoksina, jotka on suhteutettu väestöön ja aikaan. Luku ilmoittaa promilleina sen osan väestöstä, joka on käyttänyt päivittäin kyseistä lääkeainetta vuorokausiannoksen verran. Lääkkeen käyttöaihe ei käy kulutustiedoista ilmi. Esimerkiksi pregabaliinin käytöstä suurin osa on muuta kuin epilepsian hoitoa.

Epilepsialääkkeiden plasmapitoisuuksien terapeutinen alue on yleensä kapea, mutta suurimmasta osasta epilepsialääkkeistä ei ole tarkkaa tutkimustietoa lääkkeen plasmapitoisuuksien ja lääkkeen tehon tai haittavaikutusten välisestä korrelaatiosta. Suomalaisen Käypä hoito -suosituksen mukaan aikuisten epilepsian lääkehoidon tavoitteena on kohtauksettomuus ja se, ettei lääkehoito aiheuta liiallisia haittavaikutuksia (1). Oireettomien potilaiden ei olekaan osoitettu hyötyvän rutiinimaisesta lääkeainepitoisuuksien seuraamisesta, etenkin vain yhtä epilepsialääkettä käytettäessä (2).

Lääkeainepitoisuusmäärittämisestä on hyötyä silloin, kun määritetään sopivaa lääkeannosta fenytoiini- ja karbamatsepiinihoidossa. Myös valproiinihappopitoisuuksia kannattaa joskus määrittää, esimerkiksi kun arvioidaan epileptisten kohtausten lisääntymisen syitä (1).

Fenytoiini-, karbamatsepiini- ja valproiinihappolääkityksillä on omat farmakokineettiset

erityispiirteensä, jotka epilepsiapotilaita hoitavan klinikon on hyvä tuntea. Tässä katsauksessa esitettävät lääkeainepitoisuuksien kuvaajat on tehty epilepsialääkkeistä julkaistujen matemaattisten mallien pohjalta. Nämä puolestaan pohjautuvat vankkaan kliiniseen farmakokiineettiseen tutkimustietoon (3).

Ennen lääkityksen aloittamista

Karbamatsepiinin, valproiinihapon ja fenytoiinin aineenvaihdunta tapahtuu maksassa, joten maksan vajaatoiminnan yhteydessä näitä lääkkeitä tulee välttää tai ainakin aloittaa käyttö pienimmällä mahdollisella annoksella. Luonnollisesti myös potilaan paino ja ikä vaikuttavat ainakin jossain määrin aloitusannoksen valintaan. Epilepsia täytyy hoitaa optimaalisesti myös raskauden aikana. Raskauden aikana tulisi kuitenkin mahdollisuuksien mukaan välttää usean epilepsialääkkeen yhteiskäyttöä. Tämän vuoksi on välttämätöntä, että epilepsialääkityksen soveltuvuus arvioidaan jo raskauden suunnitteluvaiheessa.

Yksittäisistä epilepsialääkkeistä erityisesti valproiinihapon käyttöön liittyy merkittävä epämuodostumien sekä jälkeläisten kehitysviivästymän ja autismin riski. Euroopan lääkeviranomaisen EMA onkin vuoden 2017 maaliskuussa aloittanut uuden arvioinnin valproiinihapon haitoista fertiili-ikäisille naisille. Prosessin tarkoituksena on harkita, tulisiko lääkkeen määräämiselle asettaa uusia lisäehtoja tässä potilasryhmässä. Valproiinihapon käyttö raskauden aikana täytyykin rajoittaa tilanteisiin, joissa lääkehoito on välttämätöntä eikä muita toimivia lääkevaihtoehtoja ole (1,4,5).

Perintötekijöiden vaikutus epilepsialääkkeen valintaan

Karbamatsepiini- ja fenytoiinihoitoon liittyy joskus vaikeita ihoreaktioita. Aasialaistaustaisilla esiintyy *HLA-B*15:02*-alleelia, joka altistaa voimakkaasti karbamatsepiinin ja jossain määrin myös okskarbatsepiinin ja fenytoiinin aiheuttamalle Stevens–Johnsonin oireyhtymälle ja toksiselle epidermaaliselle nekrolyysille (6,7). Kyseisen alleelin yleisyys on eri aasialais-

populaatioissa ollut 1–12 %. Han-kiinalaisilla sen yleisyys on ollut jopa 36 %, kun taas korealaisilla ja japanilaisilla yleisyys on alle 1 %. Eurooppalaisilla ja afrikkalaisilla *HLA-B*15:02*-alleelin esiintyvyys on hyvin pieni (0,1–2 %), mutta eurooppalaisilla esiintyy *HLA-A*31:01*-alleelia (alleelitaajuus 2–5 %), joka altistaa karbamatsepiinin aiheuttamille yliherkkyyss-pohjaisille ihoreaktioille, kuten yleisoireiselle eosinofiiliseen oireyhtymälle (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymälle ja toksiselle epidermaaliseen nekrolyysille (6,8).

Suomessa *HLA-A*31:01*-alleelin esiintyvyys on noin 3,5 % arvioituna 1 130 kantasolusiirrettä odottavan potilaan aineiston perusteella (9). Ennen karbamatsepiinihoitoa toteutettava farmakogeneettinen testaus ei ole kliinisenä käytäntönä kantasuomalaisten potilaiden osalta, mikä johtuu muun muassa alleelien harvinaisuudesta ja geenitestauksen riittämättömästä nopeudesta päivystystilanteissa (10).

Aasialaisilta alueilta kotoisin olevien potilaiden, joiden riski on suurin, *HLA-B*15:02*-alleelin testauksella sen sijaan voidaan estää vakavia karbamatsepiinin ja okskarbatsepiinin aiheuttamia yliherkkyyssreaktioita. Han-kiinalaiset ja thaimaalaiset tulisikin testata *HLA-B*15:02*-alleelin osalta ennen karbamatsepiinihoidon aloitusta (10). Molemmat karbamatsepiinin yliherkkyydelle altistavat *HLA*-alleelit voi selvittää tilaamalla tutkimuksen Suomen Punaisen Ristin Veripalvelun kautta.

Fenytoiinin aineenvaihdunta tapahtuu maksassa suurelta osin sytokromi P450-2C9-entsyymin (*CYP2C9*) välityksellä ja osittain *CYP2C19*-entsyymin kautta. *CYP2C9*-entsyymin aktiivisuus vaihtelee geneettisesti, ja jotkut tutkijat ovat ehdottaneet *CYP2C9*-genotyypin (ja *HLA-B*15:02*-alleelin) määrittystä ennen fenytoiinilääkityksen aloitusta. Fenytoiininkin antamista *HLA-B*15:02*-alleelin kantajille tulisi välttää, ja sen aloitusannosta on syytä pienentää, mikäli potilaan tiedetään olevan hitaan aineenvaihdunnan *CYP2C9*-alleelien kantaja (7). Toisaalta tiheä pitoisuuksien seuranta alkuvaiheessa vaikuttaa olevan riittävä keino varmistua fenytoiinin sopivasta annoksesta.

Valproiinihapon osalta ei vielä ole käytössä seulomattomaan aikuisväestöön sovellettavia,

Ydinasiat

- ▶ Lääkeainepitoisuuksien määrittämisessä käytetään apuna sopivan lääkeannoksen määrittämisessä etenkin, kun aloitetaan fenytoiini- ja karbamatsepiinihoitoa.
- ▶ Valproiinihappopitoisuuksiakin kannattaa määrittää esimerkiksi epäiltäessä lääkkeen tehottomuutta tai toksisuutta.
- ▶ Oireettomien epilepsiapotilaiden ei ole osoitettu hyötävän lääkeainepitoisuuksien rutiinimaisesta seurannasta.
- ▶ Tablettien, joista lääkeaine vapautuu hitaasti, eduista verrattuna tavallisiin tabletteihin on vain vähän tieteellistä näyttöä.
- ▶ Fenytoiinin, karbamatsepiinin ja valproiinihapon pitoisuuksien suhde lääkeannokseen on epälineaarinen jo hoitoannoksia käytettäessä.

ennen lääkityksen aloitusta tutkittavia geenitestejä, mutta tutkimustyö idiosynkraattiselle maksavauriolle altistavien geenimuutosten löytämiseksi on vilkasta (11). Lapsipotilaille, joilla on todettu kehitysvamma tai joilla epäillään synnynnäistä aineenvaihduntahäiriötä, valproiinihappo aiheuttaa muuta väestöä useammin idiosynkraattisia maksavaurioita (12). Tapauksiin on liittynyt mitokondriaalisen DNA-polymeraasin geenin (*POLG1*) mutaatioita (13). Tämän vuoksi mitokondriotauteihin liittyvien geenien sekvensointi kannattaa tehdä muun muassa *POLG1*-mutaatioiden sulkemiseksi pois, jos potilaan epilepsian taustalla epäillään olevan mitokondriotauti ja suunnitellaan valproiinihappolääkityksen aloittamista. Toisena vaihtoehtona on luonnollisesti pidätyä käyttämästä valproiinihappoa tällaisen potilaan epilepsian hoidossa (14).

Lääkeaineyhteisvaikutukset

Fenytoiinilla, karbamatsepiinilla sekä valproiinihappolla on runsaasti lääkeaineyhteisvaikutuksia (**TAULUKKO 2**). Karbamatsepiini ja fenytoiini

TAULUKKO 2. Esimerkkejä karbamatsepiinin, fenytoiinin ja valproiinihapon lääkeaine yhteisvaikutuksista. Taulukon yläosassa on esitetty suuntaa-antavasti, ilman yhteisvaikutusten aste-erojen kuvausta, kuinka karbamatsepiini, fenytoiini ja valproiinihappo vaikuttavat muiden lääkkeiden pitoisuuksiin. Taulukon alaosassa esitetään, kuinka tietyt lääkkeet vaikuttavat karbamatsepiinin, fenytoiinin ja valproiinihapon pitoisuuksiin.

Esimerkkejä karbamatsepiinin, fenytoiinin ja valproiinihapon vaikutuksista muiden lääkkeiden pitoisuuksiin

	Karbamatsepiini	Fenytoiini	Valproiinihappo
Apiksabaani	↓	↓	↔
Amitriptyliini	↓	↔	↑
Amlodipiini	↓	↓	↔
Atsitromysiini	↔	↔	↔
Dabigatraani	↓	↓	↔
Diatsepaami	↓	↔	↑ ¹
Doksisykliini	↓	↓	↔
Estrogeenit	↓	↓	↔
Fenytoiini	↑	↔	↑
Karbamatsepiini	↔	↓	↓
Ketiapiini	↓	↓	↑ ¹
Klaritromysiini	↓	↓	↔
Lamotrigiini	↓	↓	↑
Oksikodoni	↓	↓	↔
Risperidoni	↓	↓	↔
Ritonaviiri	↓	↓	↔
Rivaroksabaani	↓	↓	↔
Valproiinihappo	↓	↓	↔
Varfariini	↓	↑↓ ²	↑

Esimerkkejä muiden lääkkeiden vaikutuksista karbamatsepiinin, fenytoiinin ja valproiinihapon pitoisuuksiin

	Karbamatsepiini	Fenytoiini	Valproiinihappo
Diatsepaami	↔	↑	↔
Flukonatsoli	↑	↑	↔
Itrakonatsoli	↑	↑	↔
Karbapeneemit	↔	↔	↓
Klaritromysiini	↑	↑	↔
Posakontasoli	↑	↑ ¹	↔
Ritonaviiri	↑	↓	↓
Siprofloksasiini	↑ ¹	↓ ¹	↔
Vorikonatsoli	↑	↑	↔

↓ = pitoisuus pienenee, ↑ pitoisuus suurenee, ↔ = ei juurikaan vaikutusta

¹Yhteisvaikutuksen kliininen merkitys epäselvä

²Lyhytaikaisessa käytössä varfariinipitoisuus suurenee mutta pitkäaikaisessa yhteiskäytössä pitoisuus pienentyy metaboloivien entsyymien induktion seurauksena.

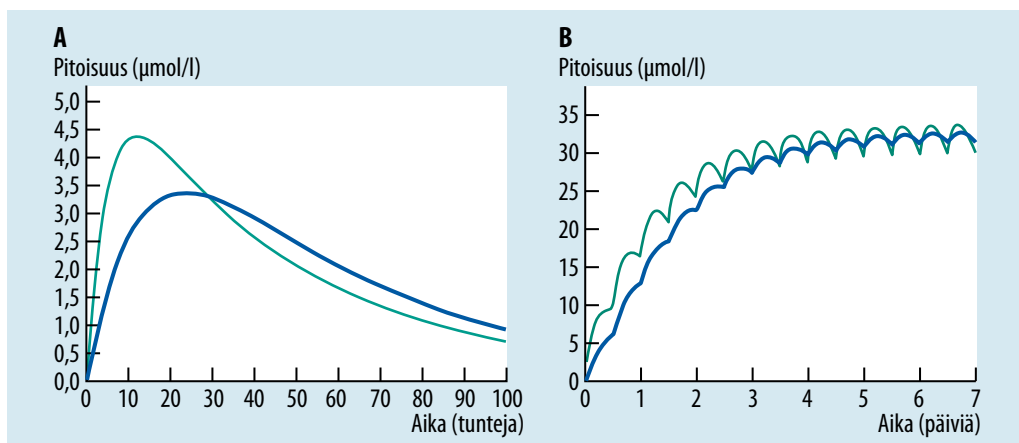
ovat voimakkaita lääkeaineenvaihdunnan tehostajia (induktoreita), jotka vähentävät lukuisien muiden lääkkeiden pitoisuuksia. Valproiinihappo puolestaan on lääkeaineenvaihdunnan estäjä, joka estää heikosti muun muassa CYP2C9-entsyymiä ja jossain määrin glukuronidikonjugaatiota välittäviä entsyymejä (15).

Itse lääkeaine yhteisvaikutusten lisäksi on syytä ottaa huomioon, että jos pitkään käytössä ollut indusoiva lääkitys lopetetaan, saattavat muiden käytössä olevien lääkkeiden pitoisuudet suurentua vaikeita haittoja aiheuttaviksi. Lääkeaine yhteisvaikutusten riski on merkittävä erityisesti ikääntyneillä sekä muilla, jotka käyttävät samanaikaisesti useita muita lääkkeitä. Koska vanhempiin epilepsialääkkeisiin liittyviä lääkeaine yhteisvaikutuksia on runsaasti, yhteisvaikutukset kannattaa herkästi tarkistaa esimerkiksi Terveystietokantaan löytyvien interaktiotietokantojen avulla. Esimerkiksi entsyymi-induktioon liittyvien yhteisvaikutusten välttämiseksi paras vaihtoehto voi olla uudemman epilepsialääkkeen valitseminen.

Lääkkeiden imeytyminen ja antamisreitti

Fenytoiini, karbamatsepiini ja valproiinihappo imeytyvät maha-suolikanavasta verenkiertoon erittäin hyvin, ja niiden hyötyosuus suun kautta annettuna on yli 90 % (10,16,17). Fenytoiinia on saatavilla ainoastaan yhtenä tablettimuotona, karbamatsepiinia ja valproiinihappoa myös hitaasti imeytyvänä depot-tablettina (10,16,17). Depot-tablettimuodossa lääkeaineen imeytyminen on tasaista ja pitkäkestoista, ja huippupitoisuus pysyy pienenä (KUVA 1A) (10). Lähtökohtana hitaasti imeytyvän lääkemuodon kehittämisessä on ollut se, että lääkeainepitoisuudet vaihtelisivat mahdollisimman vähän (KUVA 1B) (18).

Vahvaa tieteellistä näyttöä depot-muodon eduista tavallisiin tabletteihin verrattuna epileptisten kohtausten esiintyvyyden vähentämisessä ei ole. Hoitomyonityvyyttä depot-tablettihoidolla saatetaan kohentaa etenkin hoidon alkuvaiheessa, jolloin depot-tableteilla on vähemmän haittavaikutuksia nopeasti imeytyviin tabletteihin verrattuna (18). Lisäksi



KUVA 1. A) Karbamatsepiinin farmakokinetiikkaa. Karbamatsepiinin imeytyminen tavallisesta tablettimuodosta (suurin pitoisuus saavutetaan 12 tunnissa, vihreä viiva) sekä tablettista, josta lääkeaine vapautuu hitaasti (suurin pitoisuus saavutetaan 24 tunnissa, sininen viiva). Tässä simulaatiossa karbamatsepiinia on annettu 100 mg:n kerta-annoksena. Oletuksena on 70 kg painava potilas, jolla karbamatsepiinin puoliintumisaika on 36 tuntia ja jakaantumistilavuus on 95 l (10). **B)** Toistuvasti annetun karbamatsepiinin pitoisuuden vaihtelu on vähäisempää käytettäessä hitaasti vapautuvaa lääkemuotoa (sininen viiva) verrattuna tavalliseen tablettiin (vihreä viiva), mikä erottuu etenkin hoidon alkuvaiheessa.

depot-valmiste voi olla hyödyllinen vaikeahoitoisessa epilepsiaassa, jossa lääkeannos joudutaan maksimoimaan yksilöllisen siedettävyyden mukaan.

Fenytoiinista on suonensisäiseen käyttöön soveltuva lääkemuoto, fosfenytoiini, joka muuttuu elimistössä nopeasti fenytoiiniksi (17). Myös valproiinihapon on suonensisäiseen käyttöön sopiva muoto, mutta karbamatsepiinia ei käytetä parenteraalisesti. Karbamatsepiinia sekä valproiinihappoa on saatavilla nenä-mahaletkuun annosteltavana liuoksena. Karbamatsepiinista on lisäksi saatavilla peräsuoleen annettava valmistemuoto, mutta tämän antotavan yhteydessä imeytyminen on vaihtelevaa, ja keskimäärin annoksesta imeytyy 25 % vähemmän kuin suun kautta annetusta lääkkeestä. Antotapa kuitenkin mahdollistaa hyvin huonokuntoisen tai jopa tajuttomankin potilaan karbamatsepiinihoidon jatkamisen.

Lääkkeen annoksen ja pitoisuuden välinen yhteys

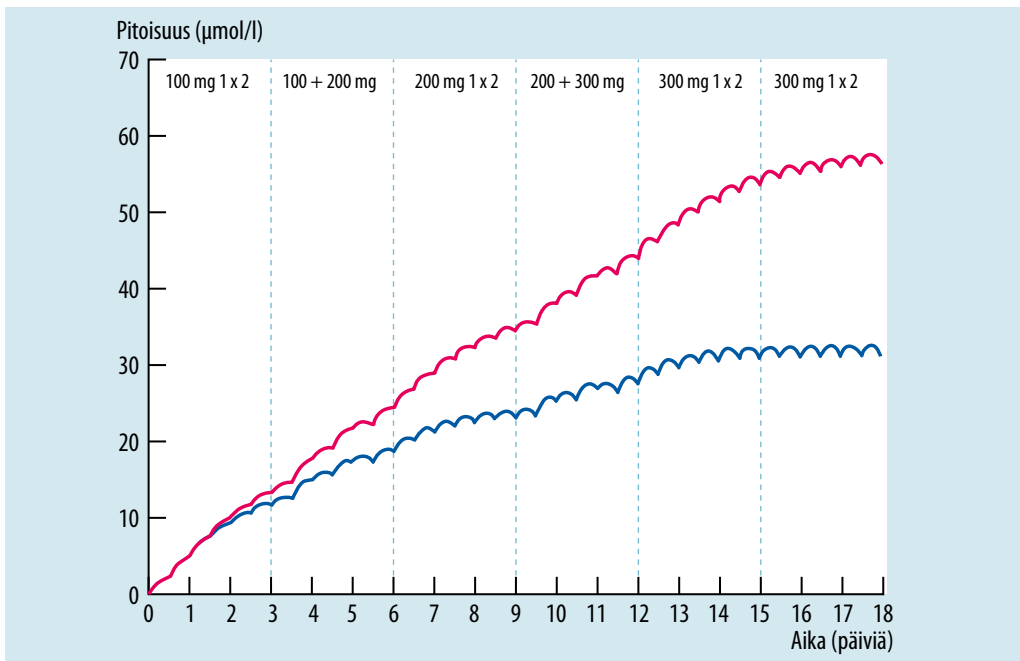
Useimpien lääkkeiden farmakokinetiikka on annoksen suhteen lineaarista, jolloin lääkeainepitoisuus kaksinkertaistuu, kun lääkeannos tuplataan. Fenytoiinin, karbamatsepiinin ja val-

proiinihapon osalta annoksen ja pitoisuuden suhde ei kuitenkaan ole lineaarinen. Syyt tähän ovat kullakin lääkkeellä erilaiset.

Karbamatsepiinin jakaantumistilavuus on keskimäärin noin 1,35 l/kg, mutta lääkkeen puhdistuma ei ole vakio (10). Kerta-annoksen puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 36 tuntia ja toistuvasti annettuna (metaboloivien entsyymien autoinduktion jälkeen) keskimäärin selvästi lyhyempi, noin 8,5–24 tuntia. Autoinduktio kehittyy hoidon alkuvaiheessa melko nopeasti ja on suurimmillaan vasta sen jälkeen, kun annosta ei enää lisätä (KUVA 2) (10,19). Autoinduktion seurauksena karbamatsepiinin pitoisuus lisääntyy suhteessa vähemmän kuin sen annosta lisätään.

Karbamatsepiinin johdannaisilla okskarbamatsepiinilla ja eslikarbamatsepiinilla on hoitoannoksien osalta lineaarinen farmakokinetiikka. Lisäksi niiden CYP3A4-entsyymiä indusoiva vaikutus on karbamatsepiiniin verrattuna paljon vähäisempi, minkä vuoksi niillä on karbamatsepiiniin verrattuna vähemmän lääkineyhteisvaikutuksia (20,21).

Valproiinihapon epälineaarinen farmakokinetiikka ei johdu muutoksista lääkeaineen vaihdunnassa, vaan muutoksesta lääkeaineen sitoutumisessa plasman proteiineihin. Valproii-



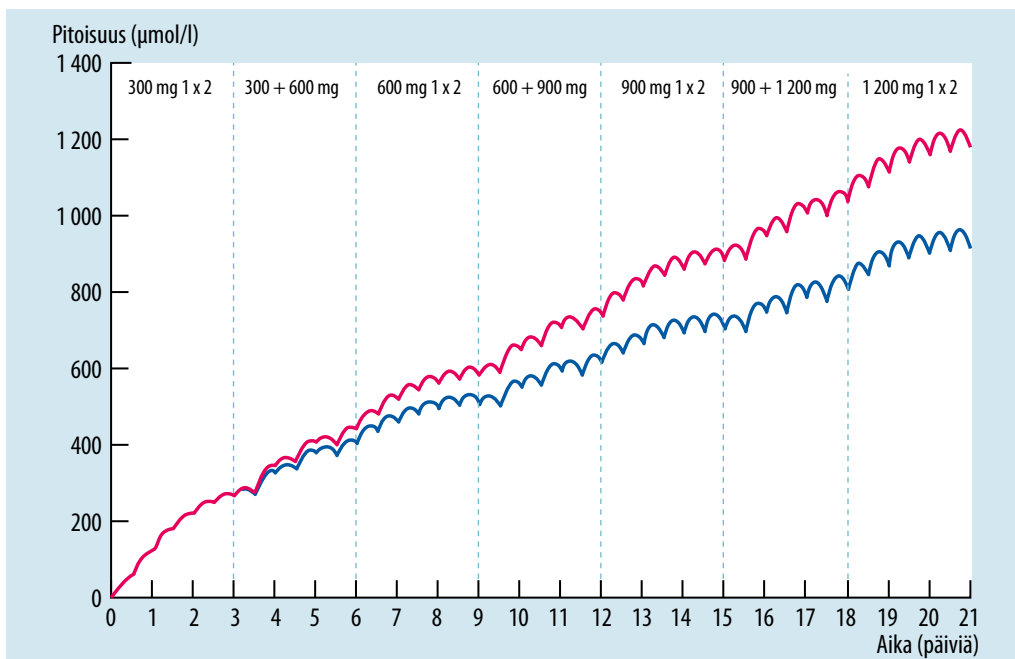
KUVA 2. Karbamatsepiinihoidossa pitoisuusmäärittämiä käytetään ohjaamaan annostelua. Lääkityksessä pyritään pitoisuuteen 20–40 µmol/l (10). Tässä simulaatiossa karbamatsepiinin antaminen aloitetaan 100 mg:n annoksella kahdesti päivässä ja annosta suurennetaan 3 vrk:n välein 100 mg kerrallaan, kunnes päästään annokseen 300 mg x 2. Oletuksena on 70 kg painava potilas, jolla lääkkeen jakaantumistilavuus on 95 l. Jos karbamatsepiinin aiheuttamaa autoinduktioita ei oteta mallissa huomioon, sen puoliintumisaika on koko ajan vakio 36 tuntia (punainen viiva). Kun autoinduktio otetaan huomioon, karbamatsepiinin aineenvaihdunta nopeutuu ja puoliintumisaika lyhenee vähitellen 36:sta 16 tuntiin kahden viikon kuluttua lääkkeen käytön aloituksen jälkeen, jolloin pitoisuus päättyy esimerkkitapauksessa terapeuttille alueelle (sininen viiva) (19).

nihapon jakaantumistilavuus (noin 0,25 l/kg) on pieni, ja siitä noin 90 % sitoutuu plasman proteiineihin (16,22). Kun valproiinihapon kokonaispitoisuus veressä suurenee, kyllästyy plasman proteiinien kyky sitoa lääkeainetta (saturaatio) vähitellen. Tämän vuoksi valproiinihapon vapaa osuus voi lisääntyä jo terapeuttisen alueen ylärajoilla noin 15–20 %:iin (yliannoksilla selvästi suuremmaksikin), jolloin sen vapaa, vaikuttava pitoisuus plasmassa voi olla selvästi suurempi kuin kokonaispitoisuuden perusteella voisi olettaa.

Vapaa osuus riippuu luonnollisesti myös veren albumiinipitoisuudesta. Kun lääkkeen vapaa pitoisuus lisääntyy, kasvaa myös lääkkeen puhdistuma samassa suhteessa. Kun lääkkeen kokonaispitoisuutta plasmassa seurataan, onkin puhdistuma suurten valproiinihapon annoksien yhteydessä suurempi kuin pienten, ja valproiinihapon kokonaispitoisuudet plas-

massa suurenevät vähemmän kuin lineaarisen kinetiikan vallitessa olisi oletettavissa (KUVA 3) (23).

Kuten karbamatsepiini, myös fenytoiini on voimakas maksan entsyymi-induktori. Fenytoiini kuitenkin myös estää omaa CYP2C9-entsyymiä välittämää aineenvaihduntaansa, ja sillä on voimakkaasti saturoituvaa aineenvaihduntaa, jota voidaan kuvata niin kutsutulla Michaelis–Mentenin entsyymikinetiikkamallilla. Se kuvaa aineenvaihduntareaktion nopeuden riippuvuutta lääkeainepitoisuudesta. Fenytoiinin Michaelis-vakio (K_m) on 1–4 mg/l ja maksimireaktionopeus (V_{max}) 5–8 mg/kg/päivä suhteutettuna plasman kokonaispitoisuuteen ja potilaan painoon (24,25). Fenytoiinin puhdistuma voidaan yksinkertaistetusti kuvata Michaelis–Mentenin yhtälöllä seuraavasti: plasman puhdistuma_{fenytoiini} = $V_{max} / (K_m + \text{fenytoiinin pitoisuus plasmassa})$ (KUVA 4) (24,25).



KUVA 3. Simulaatio valproiinihapon kokonaispitoisuuksista hoidon aloituksen yhteydessä. Valproiinihappolääkitys aloitetaan yleensä annoksella 300 mg x 2. Tässä simulaatiossa valproiinihappoannosta on lisätty aloitusannoksesta 3 vrk:n välein 300 mg kerrallaan siten, että kolmen viikon kuluttua vuorokausiannos on lopulta 2 400 mg. Oletuksena on 70 kg painava potilas, jolla lääkkeen jakaantumistilavuus on 8 l. Punainen viiva kuvaa tilannetta, jossa lääkkeen puoliintumisaika on koko ajan 14 tuntia (valproiinihapon puoliintumisaikan vaihteluväli 8–20 tuntia). Sininen viiva kuvaa tilannetta, jossa on otettu huomioon proteiiniin sitoutumisen saturaatian aikaansaama puhdistuman lisääntyminen, kun annosta lisätään (23).

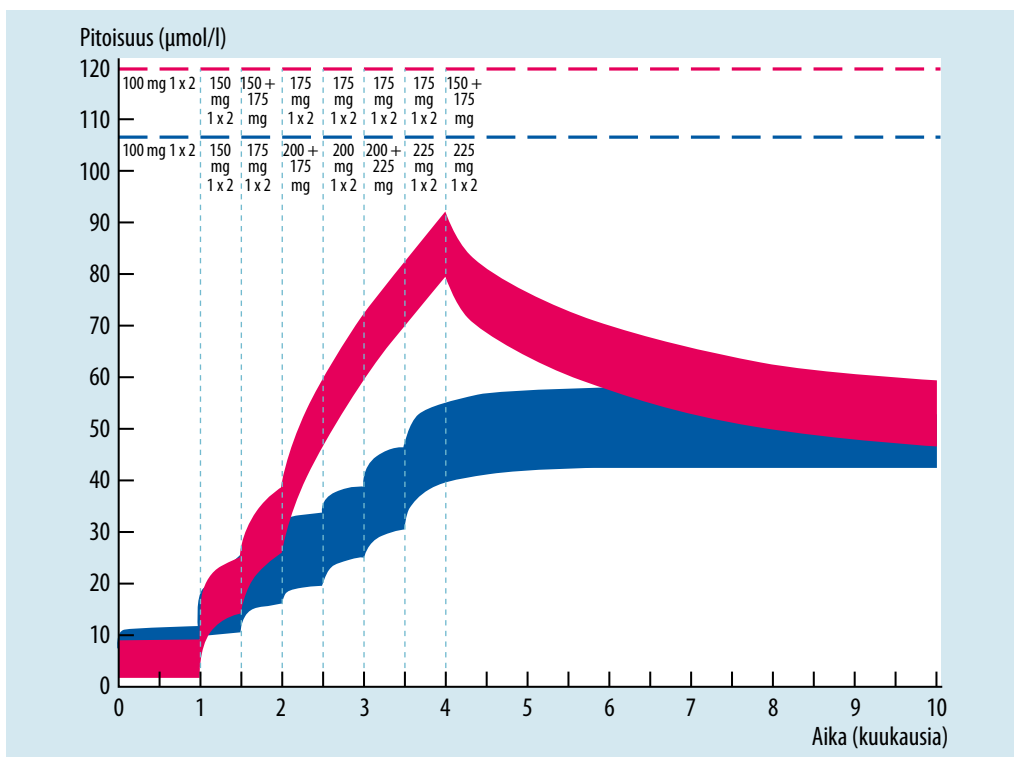
Fenytoiinin epälineaarinen farmakokinetiikka on kliinisesti erittäin merkittävä ja edellyttää pitoisuuden tarkkaa seurantaa sekä annosta lisäättäessä että vähennettäessä, koska liian suuri annoksen muutos johtaa poikkeuksellisen herkästi joko yli- tai aliannostukseen ja koska yksilöiden välinen vaihtelu on huomattavan suurta (KUVA 4) (24,25).

Fenytoiini sitoutuu valproiinihapon tavoin kohtalaisen runsaasti plasman proteiineihin, tavanomaisesti noin 90-prosenttisesti. Siksi esimerkiksi raskaus, munuaisten vajaatoiminta, maksasairaus, vajaaravitsemuksesta johtuva hypoalbuminemia tai lääkeaine yhteisvaikutus voivat aiheuttaa sen, että fenytoiinin ja valproiinihapon vapaa osuus plasmassa on tavanomaista suurempi. Tilannetta mutkistaa se, että vapaan osuuden suureneminen voi lisätä kokonaispuhdistumaa, mikä voi pienentää lääkkeen kokonaispitoisuutta plasmassa.

Käytännön työn kannalta oleellista on ymmärtää, että tällaisissa tilanteissa lääkkeen kokonaisplasmapitoisuuden mittaaminen voi antaa harhaanjohtavan käsityksen keskushermostoon pääsevän, vaikuttavan lääkeaineen määrästä (26). Esimerkiksi vakavasti sairastuneen potilaan teho- tai valvontaosastoseurannassa kannattaakin määrittää erityisesti fenytoiinin vapaata pitoisuutta.

Status epilepticus

Mikäli status epilepticus ei lopu itsestään tai bentsodiatsepiinin antamisen jälkeen, on aikuisten seuraava hoitolinja fosfenytoiinin antaminen kyllästysannoksena (27). Jos tilanne saadaan laukeamaan fosfenytoiinilla, varmistetaan tämän jälkeen tilanteen pysyminen hallinnassa antamalla lisäännos fosfenytoiinia viimeistään vuorokauden kuluttua kyllästysannoksesta.



KUVA 4. Simulaatio yksilöiden välisestä erosta fenytoiinin aineenvaihdunnan saturaation suhteen hoidon alkuvaiheessa. Suun kautta annettava fenytoiini aloitetaan tavallisesti annoksella 100–150 mg x 2. Ensimmäinen pitoisuusmääritys toteutetaan neljän viikon kuluttua lääkityksen aloittamisesta ja seuraavat kahden viikon kuluttua annoksen muuttamisesta. Aloitusannoksen jälkeen lääkitystä muutetaan pitoisuusmääritysten perusteella 25–100 mg/vrk. Tavoitteena pidetään epilepsian hoidossa pitoisuutta 40–80 µmol/l. Oletuksena simulaatiossa on 70 kg painava potilas, jolla fenytoiinin jakaantumislavuus on 42 l ja puoliintumisaika vaihtelee 7–60 tunnin välillä Michaelis–Mentenin yhtälön mukaan (24,25). Esimerkkipotilas, jonka saturaatio on vähäistä (sininen viiva): fenytoiinin $V_{max} = 560$ mg/päivä ja $K_m = 4$ mg/l. Annokset on esitetty sinisen katkoviivan alla. Esimerkkipotilas, jonka saturaatio on runsasta (punainen viiva): fenytoiinin $V_{max} = 350$ mg/päivä ja $K_m = 1$ mg/l. Annokset on esitetty punaisen katkoviivan alla. Sinisen ja punaisen viivan paksuuden vaihtelu kuvastaa fenytoiinin pitoisuuden vuorokausivaihtelua (jäännös/huippupitoisuus). K_m = Michaelis-vakio, V_{max} = maksimireaktionopeus

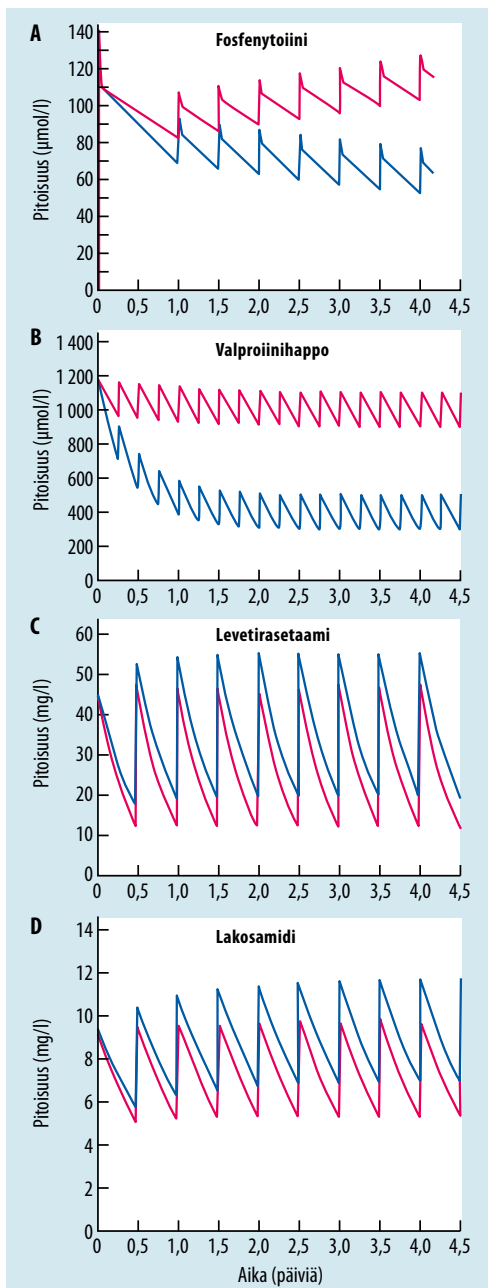
Tämän jälkeen seurataan fenytoiinipitoisuuksia, kunnes voidaan aloittaa epilepsialääkitys suun kautta. Toissijaiset vaihtoehdot aikuisen pitkittyneen epileptisen kohtauksen hoidoksi sairaalassa ovat valproiinihappo, levetirasetami tai lakosamidi (16,28,29).

Fosfenytoiinin ja valproiinihapon suonensisäisen käytön yhteydessä saavutetuissa pitoisuuksissa on melko suurta yksilöllistä vaihtelua. Valvontaolosuhteissa onkin mielekästä seurata tiiviisti näiden epilepsialääkkeiden pitoisuuksia (**KUVAT 5 A ja B**) (16,30). Suosiotaan lisäävien levetirasetamin ja lakosamidin pitoisuuksien rutiinimaista seurantaa ei tarvita. Näiden lääkkeiden farmakokinetiikka on hoitoannosten

puutteissa lineaarinen, ja niiden yksilöllinen puoliintumisaajan vaihtelu on pieni (**KUVAT 5 C ja D**) (28,29) munuaistoiminnan ollessa normaali.

Lopuksi

Epilepsian lääkehoito on luonteeltaan ehkäisevää, eikä potilaan saamaa lääkevastetta pystytä käytännössä selvittämään muuten kuin pitkäaikaisen kokemuksen perusteella, mikä korostaa lääkkeiden pitoisuuksien seurannan merkitystä. Karbamatsapiinin ja fenytoiinin kapean terapeuttilähteen ja farmakokineettisten erityispiirteiden vuoksi niiden pitoisuusmittauksia kannattaa hyödyntää epilepsian hoi-



KUVA 5. Simulaatioita status epilepticuksen hoidosta eri lääkkeillä. A) Mikäli status epilepticus ei lopu itsestään tai bentsodiatsepiinin antamisen jälkeen, seuraava hoitolinja on antaa potilaalle suoneen kyllästysannos fosfenytoiinia. Jos tilanne saadaan laukeamaan fosfenytoiinilla, varmistetaan tämän jälkeen riittävän pitkä epilepsialääkitys antamalla fosfenytoiinia viimeistään 24 tunnin kuluttua kyllästysannoksesta. Tämän jälkeen seurataan fenyytoiinipitoisuuksia, kunnes voidaan aloittaa epilepsialääkitys suun kautta. Fosfenytoiinin muuttuminen fenyytoiiniksi on otettu mallinnuksessa huomioon (30). Oletuksena on 70 kg painava potilas, jolle on annettu fosfenytoiinia kyllästysannoksena 18 mg FE (fenyytoiininaatriumekvivalenttia)/kg ja vuorokauden kuluttua 200 mg FE kahdesti vuorokaudessa. Hoitoa on jatkettu suoneen annettavalla lääkkeellä 4 vrk:n ajan. Fenyytoiinin annostelu, kun $V_{max} = 560$ mg/päivä ja $K_m = 4$ mg/l (sininen viiva) sekä silloin, kun $V_{max} = 350$ mg/päivä ja $K_m = 1$ mg/l (punainen viiva). **B)** Jos fosfenytoiini on vasta-aiheinen, voidaan status epilepticuksen toisen linjan hoidoksi antaa valproiinihappoa suoneen. Kyllästysannos on 20 mg/kg, ja ylläpitohoito aloitetaan kuuden tunnin kuluttua kyllästyksestä annoksella 3,5 mg/kg x 4. Simulaatiossa on esitetty 70 kg painavan potilaan (jakaantumistilavuus 8 l) valproiinihappopitoisuus, kun puoliintumisaika vaihtelee kahdeksasta (sininen viiva) 20 tuntiin (punainen viiva) (16). **C)** Kun fosfenytoiini ja valproiinihappo ovat vasta-aiheisia, voidaan status epilepticusta hoitaa levetirasetamilla. Simulaatiossa on esitetty 70 kg painavan potilaan (jakaantumistilavuus 42 l) levetirasetamipitoisuus, kun puoliintumisaika vaihtelee kuudesta (punainen viiva) kahdeksaan (sininen viiva) tuntiin (28). Kyllästysannos on 2000 mg, ja ylläpitohoitona lääkitystä jatketaan annoksella 1 500 mg x 2. **D)** Kun fosfenytoiini ja valproiinihappo ovat vasta-aiheisia, voidaan status epilepticusta hoitaa lakosamidilla. Simulaatiossa on esitetty 70 kg painavan potilaan (jakaantumistilavuus 42 l) lakosamidipitoisuus, kun puoliintumisaika vaihtelee 13:sta (punainen viiva) 16:een (sininen viiva) tuntiin (29). Kyllästysannos on 400 mg, ja ylläpitohoitona lääkitystä jatketaan annoksella 200 mg x 2. K_m = Michaelis-vakio, V_{max} = maksimireaktionopeus

dossa, jotta sopiva lääkeannos saadaan määrittelyksi. Lisäksi valproiinihaponkin pitoisuuksien mittaamisesta voi olla hyötyä epilepsian läkehoidossa, erityisesti jos epäillään, ettei potilas käytä epilepsialääkettään ohjeen mukaan. Muita tilanteita, joissa pitoisuusmääritykset voivat auttaa kliinisessä päätöksenteossa, ovat muun muassa lääkeaineyhteisvaikutuksen epäily sekä hyvin iäkkään, nuoren tai raskaana olevan po-

tilaan hoito. Pitoisuuksien määrittämisestä on hyötyä myös, jos epäillään toisen sairauden aiheuttamaa muutosta epilepsialääkkeen aineenvaihduntaan tai jos potilaalle alkaa ilmaantua epileptisiä kohtauksia käytettäessä lääkeannosta, joka on aiemmin auttanut hyvin. ■

Kiitämme erikoislääkäreitä Heli Malmia, Pirjo Tuomaista ja Matti Nikkasta arvokkaista kommentista käsikirjoitukseen.

KIRJALLISUUTTA

1. Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 03.02.2014]. www.kaypahoito.fi.
2. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD002216.pub2.
3. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother* 2004;38:1702–6.
4. Hernández-Díaz S, Smith C, Shen A, ym. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692–9.
5. Weston J, Bromley R, Jackson CF, ym. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD010224.pub2
6. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM, ym. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:324–8.
7. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, ym. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96:542–8.
8. McCormack M, Alfrevic A, Bourgeois S, ym. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134–43.
9. Haimila K, Peräsaari J, Linjama T, ym. HLA antigen, allele and haplotype frequencies and their use in virtual panel reactive antigen calculations in the Finnish population. *Tissue Antigens* 2013;81:35–43.
10. Tegretol ja Tegretol retard, valmisteyhteenvelto. www.fimea.fi.
11. Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. *Liver Int* 2015;35:1801–8.
12. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006;15:156–64.
13. Li S, Guo J, Ying Z, ym. Valproic acid-induced hepatotoxicity in Alpers syndrome is associated with mitochondrial permeability transition pore opening-dependent apoptotic sensitivity in an induced pluripotent stem cell model. *Hepatology* 2015;61:1730–9.
14. Hynynen J, Komulainen T, Tukiainen E, ym. Acute liver failure after valproate exposure in patients with POLG1 mutations and the prognosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1402–12.
15. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, ym. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365–85.
16. Deprakine, valmisteyhteenvelto. www.fimea.fi.
17. Hydantin ja Pro-Epanutin, valmisteyhteenvelto. www.fimea.fi.
18. Powell G, Saunders M, Rigby A, ym. Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD007124.pub5.
19. Magnusson MO, Dahl ML, Cederberg J, ym. Pharmacodynamics of carbamazepine-mediated induction of CYP3A4, CYP1A2, and Pgp as assessed by probe substrates midazolam, caffeine, and digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:52–62.
20. Trileptal, valmisteyhteenvelto. www.fimea.fi.
21. Zebinix, valmisteyhteenvelto. www.fimea.fi.
22. Blanco-Serrano B, Otero MJ, Santos-Buelga D, ym. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:233–40.
23. Lin WW, Jiao Z, Wang CL, ym. Population pharmacokinetics of valproic acid in adult Chinese epileptic patients and its application in an individualized dosage regimen. *Ther Drug Monit* 2015;37:76–83.
24. Grasela TH, Sheiner LB, Rambeck B, ym. Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data. *Clin Pharmacokinet* 1983;8:355–64.
25. Allen JP, Ludden TM, Burrow SR, ym. Phenytoin cumulation kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:445–8.
26. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:115–21.
27. Epileptinen kohtaus (pitkittynyt; status epilepticus). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenneurologinen Yhdistys ry:n ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 30.05.2016]. www.kaypahoito.fi.
28. Keppra, valmisteyhteenvelto. www.fimea.fi.
29. Vimpat, valmisteyhteenvelto. www.fimea.fi.
30. Tanaka J, Kasai H, Shimizu K, ym. Population pharmacokinetics of phenytoin after intravenous administration of fosphenytoin sodium in pediatric patients, adult patients, and healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:489–97.

SAMUEL FANTA, LT, sairaalalääkäri
Pohjois-Kymen sairaala, neurologian poliklinikka

TERO TAPIOLA, LT, dosentti, ylilääkäri
Etelä-Karjalan Keskussairaala, neurologian klinikka

JANNE BACKMAN, LT, professori, ylilääkäri
Kliininen farmakologia, Helsingin yliopisto ja HUSLAB

SIDONNAISUUDET

Samuel Fanta: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Teva, UCB Pharma Oy)

Tero Tapiola: Ei sidonnaisuuksia

Janne Backman: Asiantuntijapalkkio (Orion Oy), luentopalkkio (MSD Finland)

SUMMARY

The pharmacokinetics of phenytoin, carbamazepine, and valproic acid with a practical clinical approach

Phenytoin and carbamazepine have a narrow therapeutic range. Therefore, concentration monitoring is often useful in the clinical use of phenytoin, carbamazepine, and sometimes also in valproic acid drug therapy. In Finland, pharmacogenetic testing, prior to anti-epileptic medication, is not yet general practice. Pharmacokinetics of phenytoin is characterized by the saturation of its metabolism. Pharmacokinetics of carbamazepine in turn is characterized by the auto-induction of its metabolism. The plasma clearance of valproic acid increases with increasing dose, owing to its saturable plasma protein binding. It is important for the clinician to understand the basic pharmacokinetic principles and concepts in order to individualize drug dosing.