

Tiedot lääkkeiden yhteisvaikutuksista ja niiden mekanismeista ovat lisääntyneet suuresti viimeisimmän 30 vuoden aikana, ja haitallisten interaktioiden kliininen merkitys tiedostetaan nykyisin hyvin. Joskus monisairas potilas voi tarvita päivittäin yli kymmentä lääkettä sairauksien ja niiden oireiden pitämiseksi kurissa. Yhteisvaikutusten välttämiseksi tarpeettomat ja päällekkäiset lääkkeet tulisi kuitenkin karsia lääkelistalta pois.

Farmakokineettisiä, lääkkeiden pitoisuuteen vaikuttavia yhteisvaikutuksia, tapahtuu muun muassa lääkkeiden imeytymisessä, kudoksiin jakautumisessa, metaboliassa ja erittymisessä. Tällaisten interaktioiden merkitys riippuu ”uhrilääkkeen” pitoisuusmuutoksen ohella sen terapeuttisesta leveydestä sekä potilaan terveydentilasta.

Farmakodynaamisissa yhteisvaikutuksissa lääkkeen vaikutus muuttuu ilman, että lääkkeiden pitoisuuksissa tapahtuu muutoksia. Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset johtuvat yleensä siitä, että jotkut lääkkeiden omat vaikutukset ovat samansuuntaisia tai toisilleen vastakkaisia.

Interaktion kliininen merkitys riippuu lääkkeen terapeuttisesta leveydestä

Kaikki lääkeyhteisvaikutukset eivät ole kliinisesti merkittäviä. Monet interaktiot ovat hyödyllisiä, mutta eräät haitallisia, jopa hengenvaarallisia. Jos lääkkeen terapeuttinen leveys on suuri, kuten esimerkiksi statiineilla, ei 50–100 %:n nousu lääkepitoisuudessa useimmiten juuri vaikuta lääkkeen tehoon tai haittavaikutuksiin.

Toisaalta niillä lääkkeillä, joilla on kapea terapeuttinen leveys, jo 20–50 % muutos pitoisuuksissa näkyy useimmilla potilailla lääkkeen vaikutuksissa. Esimerkiksi varfariinin kohdalla tällaisesta pitoisuusmuutoksesta seuraa INR-arvon nousu ja vuororiskin suureneminen. Taulukossa 1 on esimerkkejä lääkkeistä, joilla on suhteellisen kapea terapeuttinen leveys ja joihin liittyy kliinisesti merkittäviä interaktioriskejä.

Yksittäisellä potilaalla lääkeyhteisvaikutus voi olla voimakkaampi kuin ”keskimääräisellä” potilaalla. Keskimääräiset muutokset ovat vain suuntaa antavia ja yleensä pienempiä kuin niillä potilailla, joille tulee ongelmia. Eri sairaudet sekä korkea ikä ja eräät geneettiset tekijät voivat herkistää interaktioiden kliinisille seuraamuksille.

Taulukko 1. Esimerkkejä lääke-ryhmistä ja lääkkeistä, joilla on kapea terapeuttilinen leveys ja joihin liittyy kliinisesti merkittävä interaktioriski.

Antikoagulantit
Trombosyyttien toimintaa estävät lääkkeet
Fibrinolyttiset lääkkeet
Sytostaatit
Sydämen rytmihäiriölääkkeet
Kalsiumkanavan salpaajat
Digoksiini
Epilepsialääkkeet
Litium
SSRI-lääkkeet
MAO-estäjät
Glukokortikoidit
Siklosporiini ym. immunosuppressiivit
Diabeteslääkkeet
Tyroksiini
Opioidit

Lääkkeet voivat vaikuttaa toistensa imeytymiseen ruansulatuskanavasta

Protonipumpun estäjien, H₂-salpaajien tai antasidien aiheuttama mahan pH:n nousu voi lisätä happamassa huonoliukoisten tai happolabiilien lääkkeiden imeytymistä, mutta esimerkiksi ketokonatsolin imeytyminen huononee. Lääkkeiden vapautuminen ja imeytyminen voi nopeutua viiveellä imeytyväksi tarkoitetuista, pH-riippuvaisista formulaatioista, jos mahan pH nousee.

Mahan tyhjenemisnopeus ja sen muutokset vaikuttavat eräiden lääkkeiden imeytymisnopeuteen, huippupitoisuuteen ja vaikutuksiin. Antikolinergit ja opioidit voivat viivästyttää suun kautta otettujen lääkkeiden imeytymistä, jolloin niiden vaikutus voi heiketä.

Sukralfaatin, antasidien, rautavalmisteiden ja maitotuotteiden metalli-ionit muodostavat huonoliukoisia kelaatteja muun muassa tetrasykliinien, fluorokinolonien ja bisfosfonaattien kanssa, jolloin näiden imeytyminen huononee. Ioninvaihtajahartsit sitovat vastaavasti happamia (mutta ei muita) lääkkeitä ja lääkehiili useimpia lääkkeitä. Tämänäyttöiset yhteisvaikutukset ovat vältettävissä antamalla imeytymistä estävät valmisteet vasta pari tuntia myöhemmin.

Ohutsuolen seinämän soluissa (enterosyyteissä) on lääkkeitä metaboloivia entsyymejä (esimerkiksi CYP3A4) ja solukalvon kuljetusproteiineja (P-glykoproteiini ja BCRP). Näiden inhibitio ja induktio voivat vaikuttaa suuresti suun kautta annettujen lääkkeiden hyötyosuuteen.

CYP3A4-entsyymiä estävien lääkkeiden tavoin myös greippimehu estää suolen seinämässä tapahtuvaa ensikierron metaboliaa ja nostaa eräiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Toisaalta greippi-, omena- ja appelsiinimehut vähentävät muun muassa seliprololin, feksofenadiinin ja montelukastin imeytymistä muilla kuin CYP-välitteisillä mekanismeilla.

Jakautumisvaiheen yhteisvaikutukset

Lääkkeet voivat vaikuttaa toistensa sitoutumiseen plasman kuljetusproteiineihin, albumiiniin ja orosomukoidiin. Myös lääkkeiden jakautuminen kudoksiin voi muuttua.

Solukalvoilla on useissa kudoksissa sisään- ja uloskuljetusproteiineja (esimerkiksi P-glykoproteiini, BCRP, OATP1B1). Nämä vaikuttavat lääkkeiden imeytymiseen ja kulkeutumiseen muun muassa keskushermostoon, maksaan ja munuaisiin sekä erittymiseen sappeen ja virtsaan.

Solukalvoproteiinit välittävät eräitä lääkeyhteisvaikutuksia, mutta ne tunnetaan vielä puutteellisesti.

Useimmat lääkkeet metaboloituvat CYP-entsyymien välityksellä

Lääkemetabolialle erityisen tärkeitä CYP-entsyymejä on lueteltu taulukossa 2. CYP3A4 on tärkein entsyymi yli puolelle kaikista lääkkeistä ja se välittää lukuisia lääkeinteraktioita.

Ainakin CYP2D6-, CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19 -entsyymien aktiivisuuksissa on perinnöllistä vaihtelua. Tämä on yksi syy siihen, että lääkkeiden annostarve ja interaktioalttius saattaa vaihdella henkilöstä toiseen.

Tiedot eri CYP-entsyymien merkityksestä kunkin lääkkeen metaboliassa ovat osin puutteellisia. Eräät valmisteyhteenvetojen tiedot kyseiselle lääkkeelle keskeisistä entsyymeistä ovat osoittautuneet virheellisiksi johtuen muun muassa in vitro -tutkimuksissa käytetyistä epärelevanteista lääkepitoisuuksista. Myös muut entsyymit, kuten glukuronyylitransferaasit ja ksantiinioksidaasi, ovat joidenkin lääkkeiden metaboliassa tärkeitä ja voivat välittää interaktioita.

Jos tietyn lääkkeen eliminaatio riippuu pääosin yhdestä entsyymistä, voi sen inhibitio aiheuttaa suuren nousun substraattilääkkeen plasmapitoisuudessa. Eri CYP-entsyymien substraattilääkkeitä on lueteltu taulukossa 2.

Taulukko 2. Lääkemetaboliaan osallistuvia CYP-entsyymejä sekä niiden substraattilääkkeitä, estäjiä ja induktoreita. Muun muassa lääkeannos ja yksilölliset erot voivat vaikuttaa interaktioon.

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
CYP-entsyymien avulla metaboloituvia lääkkeitä						
agomelatiini amitriptyliini duloksetiini estradioli fluvoksamiini imipramiini klomipramiini klotaspiini kofeiini maprotiliini nabumetoni (akt) ropiniroli olantsapiini teofylliini titsanidiini tsolmitriptaani	ketamiini selegiliini tramadoli	amiodaroni imatinibi loperamidi montelukasti paklitakseli pioglitatsoni repaglinidi	fenytoiini fluvastatiini glibenklamidi glimepiridi glipitsidi ibuprofeeni irbesartaani losartaani selekoksiibi varfariini (S-varf)	amitriptyliini diatsepaami essitalopraami fenytoini imipramiini klomipramiini klopidoogreeli (akt) moklobemidi sitalopraami vorikonatsoli	amitriptyliini deksmetorfaani doksepiini etyylimorfiini flekainidi fluoksetiini haloperidoli imipramiini kodeiini (akt) meksiletiini metoprololi mianseriini nortriptyliini ondansetroni paroksetiini perfenatsiini propafenoni sertindoli timololi tramadoli (akt) venlafaksiini	alpratsolaami, midatsolaami, triasolaami amiodaroni, dronedaroni buspironi ergotalkaloidit glukokortikoidit (useat) makrolidi-antibiootit etinyyliestradioli kalsium-salpaajat, mm. felodipiini, nifedipiini HIV-proteaasi-estäjät tyrosiinikinaasin estäjät, mm. imatinibi, lapatinibi itakonatsoli ym. atsolit oksikodoni sertraliini siklosporiini sildenafilfiili, tadalafiili, vardenafiili simvastatiini, lovastatiini, atorvastatiini syklofosfamidi tamoksifeeni tikagrelori takrolimuusi, sirolimuusi varfariini (R-varf)
CYP-entsyymien estäjiä						
e-pillerit fluvoksamiini interferoni ketokonatsoli kofeiini norfloksasiini siprofloksasiini	klopidoogreeli vorikonatsoli	gemfibrotsiili trimetopriimi	amiodaroni disulfiraami flukonatsoli metronidatsoli mikonatsoli sulfametoksatsoli tamoksifeeni valdekoksiibi vorikonatsoli	amitriptyliini esomepratsoli flukonatsoli fluoksetiini fluvoksamiini mikonatsoli imipramiini moklobemidi omepratsoli selekoksiibi valdekoksiibi vorikonatsoli	bupropioni difenhydramiini flekainidi flufenatsiini fluoksetiini haloperidoli kinidiini klorokiini levomepromatsiini paroksetiini perfenatsiini propafenoni selekoksiibi terbinafiini trisykliset antidepressantit (useat)	amiodaroni atsoli-sienilääkkeet (itakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli, mikonatsoli, vorikonatsoli) aprepitantti diltiatseemi erytromysiini fluoksetiini fluvoksamiini greippimehu imatinibi klaritromysiini ritonaviiri sakinaviiri siklosporiini telitromysiini verapamiili
CYP-entsyymien indusioijia						
karbamatsepiini rifampisiini tupakointi	rifampisiini karbamatsepiini fenytoini	rifampisiini karbamatsepiini	rifampisiini karbamatsepiini fenytoini mäkikuisma	fenytoini rifampisiini karbamatsepiini mäkikuisma	ei ole indusoitavissa	fenytoini efavirentsi karbamatsepiini mäkikuisma nevirapiini rifabutiini rifampisiini

akt = aktivaatio

CYP-entsyymin esto voi moninkertaistaa substraattilääkkeen pitoisuuden

Monet lääkkeet estävät CYP-entsyymien toimintaa, jolloin keskeisesti näiden avulla metaboloituvien substraattilääkkeiden pitoisuudet nousevat. Inhibiittorin vaikutus voi olla selektiivistä, vain yhteen entsyymiin kohdistuvaa, mutta usein estovaikutus kohdistuu useampaan entsyymiin.

Estovaikutus on joko kilpailevaa, kompetitiivista tai ei-kilpailevaa. Estovaikutus alkaa välittömästi inhibiittorilääkkeen päästyä riittävänä pitoisuutena metaboloiviin elimiin, joita ovat suolen seinämä ja maksa.

Kompetitiivinen esto häviää asteittain inhiboivan lääkkeen pitoisuuden laskiessa, joten inhibiittorin annos ja puoliintumisaika ovat merkityksellisiä kilpailevan interaktion kestolle. Ei-kilpailevassa estossa lääke tai sen metaboliitti sitoutuu palautumattomasti entsyymiin ja sen aktiivisuus palautuu vasta kun uutta entsyymiä on syntetisoitu riittävästi. Esimerkiksi gemfibrotsiilin glukuronidimetaboliitti inaktivoi CYP2C8-entsyymin ja sen toiminta palautuu vasta vuorokausien kuluttua gemfibrotsiilin annostelun lopettamisesta.

CYP3A4-entsyymiä estävät muun muassa kaikki atsoliryhmän sienilääkkeet sekä ritonaviiri, indinaviiri, sakinaviiri, delavirdiini, klaritromysiini, telitromysiini ja erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili sekä siklosporiini. Ne voivat moninkertaistaa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden pitoisuudet, jos viimeainittujen eliminaatio on keskeisesti CYP3A4-riippuvaista. Taulukossa 2 on lueteltu myös muita CYP-entsyymejä estäviä lääkkeitä.

Indusoivan lääkkeen aloittaminen ja lopettaminen vaativat tarkkuutta

Eräät lääkkeet, kuten rifampisiini, karbamatsepiini ja fenytoiini, nopeuttavat voimakkaasti muutamien CYP-entsyymien aktiivisuutta (taulukko 2). Myös mäkikuisma on entsyymi-induktori. CYP3A4 on erityisen herkästi indusoituva.

Entsyymi-induktion vaikutus lääkemetaoliassa näkyy 1–3 päivän kuluessa indusoivan lääkityksen aloittamista ja tulee suurimmilleen 1–2 viikossa. Indusoivan lääkityksen lopettamisen jälkeen induktio heikkenee oleellisesti jo muutamassa päivässä ja häviää kokonaan, eli palautuu induktiota edeltävälle tasolle, noin kuukaudessa.

Indusoivan lääkityksen aloittamiseen ja lopettamiseen voi liittyä suuria muutoksia muiden lääkkeiden pitoisuuksissa. Erityisesti CYP3A4-entsyymien substraattilääkkeiden pitoisuuksissa voi tapahtua laskua alle kymmenesosaan induktiota edeltävästä tasosta.

Entsyymi-induktion seurauksena monien samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden vaikutus heikkenee. Varsinkin jos lääke metaboloituu CYP3A4-välitteisesti ja sillä on runsas ensikierron metabolia, sen teho voi hävitä täysin induktion vaikutuksesta.

Interaktiot voivat vaikuttaa lääkkeiden erittymiseen

Jotkut lääkkeet, kuten litium, metotreksaatti ja metformiini, erittyvät virtsaan tai sappeen pääosin muuttumattomana. Esimerkiksi tulehduskipulääke voi nostaa niiden pitoisuuksia heikentämällä munuaistoimintaa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset interaktiot aiheutuvat yleensä samansuuntaisesti vaikuttavien lääkkeiden additiivisesta vaikutuksesta, mikä helpottaa niiden ennakkointia (taulukko 3). Potilaskohtaiset tekijät voivat kuitenkin lisätä interaktion vaaraa. Esimerkiksi munuaisten vajaatoiminta lisää hyperkalemian riskiä silloin, kun käytetään ACE:n estäjien tai ”sartaanien” kera esimerkiksi amiloridia, triamtereenia, spironolaktonia tai trimetopriinia.

Myös alkoholilla ja lääkkeillä on useita farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia (Kalliokoski 2012). Keskushermostoa lamaavat psykenlääkkeet ja opioidit aiheuttavat alkoholin kanssa herkästi hengityslaman ja vuosittain lukusia kuolemantapauksia.

Taulukko 3. Farmakodynaamisia lääkeyhteisvaikutuksia ja niiden aiheuttajia.

Aiheuttaja	Yhteisvaikutus
Bentsodiatsepiinit ym. rauhoittavat lääkkeet, alkoholi, opioidit	Keskushermostolama, varsinkin vanhuksilla
Verenpainelääkkeet, psykenlääkkeet, Parkinsonin taudin lääkkeet, alkoholi	Pystyasentoon liittyvä huimaus (ortostatismi), kaatuilu
Verapamiili, metoprololi, atenololi tms.	Bradykardia
ACE:n estäjät, kaliumia säästävä diureetti, tulehduskipulääke, trimetopriimi	Hyperkalemia; erityisesti huomioitava diabetesta sairastavat
Diureetit, kortikosteroidit	Hypokalemia
Diureetit, okskarbatsepiini, SSRI-lääkkeet	Hyponatremia
Moklobemidi, SSRI-lääkkeet, tramadoli ym. serotonergiset lääkkeet	Serotoniinisyndrooma
Metotreksaatti, trimetopriimi-sulfa	Luuydintoksisuus
QT-aikaa pidentävät lääkkeet, hypokalemia, hypomagnesemia	Kääntyvien kärkien kammiotakykardia
Tulehduskipulääke, varfariini, klopidogreeli, tikagrelori, prasugreeli, SSRI-lääke	Ruuansulatuskanavan vuotoriski

Miten hallita lääkeinteraktioita?

Haitallisesti interaktioivia lääkkeitä joudutaan ajoittain käyttämään samanaikaisesti. Vastetta tarkasti seuraamalla ja lääkeannoksia sopivasti titraamalla niitä voidaan varovasti käyttää, ellei kliiniseen tilaan sopivampia vaihtoehtoja ole tarjolla.

Jotkut potilaat saavat muita herkemmin haittavaikutuksia. Korkea ikä, muut sairaudet, geneettiset tekijät, yleiskunto ja jopa ravitsemustila voivat herkistää haittoille. Hyötyjen ja haittojen punninta on tärkeää käytettäessä potentiaalisesti haitallisia lääkeyhdistelmiä.

Yhteisvaikutusmekanismien ymmärtäminen auttaa niiden hallinnassa. Terveystieteen Sfinx-

lääkeinteraktiotietokanta sisältää runsaasti hyödyllistä yhteisvaikutustietoa. Lisää tietoja löytyy Pharmaca Fennican valmistekohtaisista tiedoista ja interaktiokatsauksesta sekä kliinisen farmakologian oppikirjoista (Neuvonen ym. 2011; Neuvonen 2012).



Pertti J. Neuvonen

LKT, kliinisen farmakologian erikoislääkäri ja emeritusprofessori, o.a. tutkimusjohtaja
Lliinisen farmakologian yksikkö, Helsingin yliopisto ja HUSLAB

LISÄÄ AIHEESTA

Potilaiden ja lääkärien kokemuksia biosimilaarien käyttöönotosta

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/vain-verkossa/potilaiden-ja-laakarien-kokemuksia-biosimilaarien-kayttoonotosta)

Askarruttaako annosjakelu? -- Kysymyksiä ja vastauksia lääkkeiden annosjakelua koskien

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/vain-verkossa/askarruttaako-annosjakelu-kysymyksia-ja-vastauksia-laakkeiden-annosjakelua-koskien)

Klinikkaa mullistava lääkehoidon kehitys

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/palstat/klinikkaa-mullistava-laakehoidon-kehitys)

Hammasperäiset äkilliset infektiot ja mikrobilääkkeet sekä uudet Vältä viisaasti -suositukset

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/palstat/hammasperaiset-akilliset-infektiot-ja-mikrobilaakkeet-seka-uudet-valta-viisaasti-suositukset)