

PERTTI J. NEUVONEN

*LKT, klinisen farmakologian erikoislääkäri ja emeritusprofessori  
Helsingin yliopisto, klinisen farmakologian yksikkö; HUSLAB*

# TIETÄMYS LÄÄKEYHTEISVAIKUTUKSISTA on lisääntynyt huikeasti

Lisääntynyt tieto auttaa välttämään haitallisia lääkeinteraktioita. Silti aikaisemmin tunnistamattomia, "uusia" yhteisvaikutuksia voi löytyä, joten valppaus on tarpeen. Interaktioiden mahdollisuudesta ei kannata ahdistua, mutta montaa lääkettä käyttävien potilaiden lääkkeiden tarpeellisuus ja yhteensopivuus pitää arvioida riittävän usein.

Lääkkeet ovat ihmiskunnan tärkeimpiä keksintöjä. Ne pelastavat miljoonia ihmishenkiä, vähentävät kärsimyksiä ja ylläpitävät toimintakykyä. Lääkkeiden lisääntyneeseen käyttöön liittyy kuitenkin yhteisvaikutusten mahdollisuus.

Tunnetaanko kaikki lääkeinteraktiot ja ovatko ne vältettävissä? Kaikista interaktioista ei varmaankaan tiedetä, koska uusiakin löytyy jatkuvasti. Ainoastaan tunnettuja riskejä osataan välttää. Onneksi tietämys lääkeyhteisvaikutuksista on lisääntynyt huikeasti viime vuosikymmenien aikana, mikä osaltaan parantaa lääkeshoidon turvallisuutta.

## Interaktiomekanismeja on monia

Lääkkeiden imeytymiseen, kudusjakautumiseen ja eliminaatioon liittyy monentyyppisiä yhteisvaikutuksia. Lääkemetabolian esto (inhibitio) ja indusoituvuus havaittiin jo yli 50 vuotta sitten. Lääkemetabolian interaktioiden johdonmukainen ennakointi on mahdollista sitten, kun eri entsyymien ja niiden inhiboituvuuden ja indusoitu-

vuuden merkitys kunkin lääkeaineen metaboliassa on selvitetty. Eräät interaktiot ovat metaboliittien välittämiä, jolloin kanta-aineella tehdyt tutkimukset eivät aina paljasta interaktioriskiä.

Solukalvoilla olevien sisään- ja uloskuljetusproteiinien (influx- ja efflux-transportterit) merkitystä farmakokinetiikassa alettiin ymmärtää vasta 1990-luvulla. Transportterien ja metaboloivien entsyymien toiminat kytkeytyvät elimistössä usein toisiinsa, esimerkiksi ohutsuolen ja maksan solujen CYP3A4-entsyymi ja efflux-transportterina toimiva P-glykoproteiini (P-gp). Samat inhibiittorit ("rosvolääkkeet") estävät yleensä sekä CYP3A4-entsyymiä että P-gp:tä ja suurentavat sellaisten lääkeaineiden ("uhrilääkkeiden") pitoisuuksia plasmassa, joiden kinetiikassa kumpi tahansa mekanismi on tärkeä. Induktorit puolestaan pienentävät "uhrilääkkeiden" pitoisuuksia.

P-gp:n ohella eräät muutkin kuljetusproteiinit (esim. OATP1B1 ja BCRP) välittävät interaktioita, mutta tiedot näistä ovat vielä puutteellisia.

## Perinnölliset tekijät ja lisäsairaudet voivat aiheuttaa eroja interaktioiden laadussa ja asteessa.

Myös useat farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ovat kliinisesti tärkeitä. Näihin lukeutuvat esimerkiksi MAO-entsyymien tai serotoniinin takaisinoton eston vähentämät tai QT-aikaa pidentävät lääkeinteraktiot.

### Kliinikkojen oivallukset ovat usein tärkeitä

Kliinikkojen valppaus epäillä yhteisvaikutuksia ja epäilyjen perusteella tai tutkijalääkäreiden oivalluksista käynnistyneet interaktiotutkimukset ovat paljastaneet jopa satoja aikaisemmin tuntemattomia lääkeinteraktioita. Suomalaistutkijoiden ensihavainnot ovat olleet ilahduttavan usein ratkaisevia.

Kun vaarallinen yhteisvaikutus on tunnistettu ja sen mekanismi selvitetty, voidaan yleensä säätää lääkean-

notukset turvalliselle tasolle tai korvata ongelmälääke paremmin yhdistelmään soveltuvaksi. Pelkkä tihennetty potilaan seurantakin voi riittää, jos yhteisvaikutusten haitat tulevat vain osalle potilaista.

Perinnölliset tekijät (esim. *CYP2D6*-genotyyppi) ja lisäsairaudet (esim. munuaisten vajaatoiminta) voivat aiheuttaa eroja interaktioiden laadussa ja asteessa. Vaara on tietenkin suurempi niiden lääkkeiden kohdalla, joilla on pieni terapeutinen leveys.

### Sienilääkkeisiin liittyvä usein suuri interaktioriski

Itrakonatsolin tullessa kliiniseen käyttöön 1990-luvun alussa sillä ei tuoteinformaation mukaan pitänyt olla merkittäviä interaktioita. Suomalaistutkijat havaitsivat kuitenkin pian, että itrakonatsolilla oli voimakkaita *CYP3A4*-entsyymiin ja *P-gp*:n estoon perustuvia yhteisvaikutuksia.

Itrakonatsoli aiheutti sydämen rytmihäiriöitä itsehoitovalmisteena myydyin terfenadiini-antihistamiinin kanssa estämällä sen ensikierron (first-pass) metaboliaa. Tämän seurauksena QT-aikaa pidentävän kanta-aineen pitoisuus plasmassa 100-kertaistui, mistä aiheutui hengenvaarallista torsades de pointes -kammiotakykardiaa ja tajuttomuuskohtauksia terveellekin henkilölle. Terfenadiinista tuli pian reseptilääke, ja sittemmin se poistettiin kokonaan käytöstä.

Itrakonatsoli ja ketokonatsoli nostivat triatsolaamin ja midatsolaamin pitoisuuksia plasmassa jopa 20-kertaiseksi. Tästä aiheutui vaaratilanteita liikenteessä vielä seuraavana päivänä.

Voimakkaasti *CYP3A4*-entsyymiä tai *P-gp*:tä estävien "rosvolääkkeiden" käyttö on vasta-aiheista näistä mekanismeista riippuvaisten "uhrilääkkeiden" kanssa tai edellyttää ainakin niiden annosten huomattavaa pienentämistä ja potilaiden tarkkaa seurantaa (**taulukko 1**).

Flukonatsoli ja mikonatsoli estävät *CYP3A4*-entsyymiä vähemmän kuin itrakonatsoli tai ketokonatsoli. *CYP2C9*-entsyymiä ne estävät kuitenkin voimakkaammin, jolloin varfariinin ja sulfonyyliureoiden vaikutus

**Taulukko 1.** Eräitä *CYP3A4*:n ja/tai *P-glykoproteiinin* (*P-gp*) substraattilääkkeitä, joiden pitoisuus voi moninkertaistua, jos niiden kanssa käytetään vahvoja *CYP3A4*:n tai *P-gp*:n estäjiä. Indusojat puolestaan pienentävät näiden substraattilääkkeiden pitoisuutta.

Kalsiumkanavan salpaajat
Simva-, lova- ja atorvastatiini
Glukokortikoidit (prednisoni ja prednisoloni vähemmän alttiita)
Midatso-, triatso- ja alpratsolaami, buspironi
Ketiapiini
Oksikodoni
Vinka-alkaloidit
Sildenafil-, tadala- ja vardenafiili
Ergot-alkaloidit
Tikagrelori
Digoksiini

voimistuu yhteiskäytössä. Mikonatsoli voi paikallisestikin käytettynä nostaa varfariinia käyttävän INR-arvoja. Terbinafiini puolestaan on systeemisesti käytettynä voimakas CYP2D6:n estäjä.

### Sääriturvotuksista yhteisvaikutusten jäljille

Felodipiinia käyttäville potilaille kehittyi muutamassa päivässä runsaita nilkka- ja sääriturvotuksia, kun heille oli aloitettu itrakonatsolilääkitys. Turvotukset hävisivät, kun kumpi tahansa lääke lopetettiin. Tämä tapahtui 1990-luvun alussa, jolloin itrakonatsolin interaktioista kalsiumsalpaajien kanssa ei ollut vielä tietoa. Ihotautilääkäri **Raimo Suhonen** ounasteli kuitenkin heti yhteisvaikutusta ja konsultoi kliinistä farmakologia.

Sienilääkityksen aikana plasman felodipiinipitoisuus oli noin 10 kertaa korkeampi kuin pelkän felodipiinin aikana. Turvotuksia kehittyi myös isradipiinin ja itrakonatsolin yhteiskäytöstä. Myös kontrolloidussa tutkimuksessa itrakonatsoli nosti voimakkaasti felodipiinipitoisuutta.

Useat tutkimukset ovat sittemmin varmistaneet, että kaikki voimakkaat CYP3A4:n estäjät lisäävät muidenkin dihydropyridiiniiniryhmän kalsiumsalpaajien pitoisuuksia. Tämä aiheuttaa herkästi turvotuksia ja hypotensiota. Vastaavasti entsyymi-induktio vie kalsiumsalpaajilta tehon.

### Statiinien interaktioalttiudessa on huomattavia eroja

CYP3A4:n estäjät lisäävät lihashaittojen riskiä simvastatiinin, lovastatiinin ja atorvastatiinin käyttäjillä, mutta ne eivät vaikuta pravastatiiniin, fluvastatiiniin tai rosuvastatiiniin.

Maksasolujen pinnalla olevan OATP1B1-transportterin inhibiittorit estävät statiinien pääsyä maksasoluihin, mikä lisää statiinien pitoisuuksia plasmassa ja siten lihashaittojen riskiä.

### Titsanidiinin kanssa vältettävä fluvoksamiinia ja eräitä fluorokinoloneja

Monet titsanidiinin haittavaikutukset ja läheltä piti -tilanteet saivat selityksensä, kun paljastui, että sen eliminaatio on täysin riippuvaista CYP1A2-entsyymistä. Siprofloksasiini ja varsinkin fluvoksamiini jopa monikymmenkertaisetvat titsanidiinin pitoisuudet, mistä seuraa verenpaineen voimakas lasku ja sedaatio.

Titsanidiini ehti olla laajassa käytössä yli 20 vuotta, ennen kuin suomalaistutkijat selvittivät titsanidiinin interaktioiden mekanismin.

### Varfariini ja uudet antitromboottiset lääkkeet

Useimmat varfariinin tehoa lisäävistä lääkkeistä ovat CYP2C9- tai CYP3A4-entsyymien estäjiä. Myös trombosyyttifunktiota estävät lääkkeet, mukaan lukien ASA ja SSRI-lääkkeet, ja muut antitromboottiset lääkkeet lisäävät vuotoriskiä varfariinia käytettäessä. Induktorit, myös mäkikuisma, puolestaan lisäävät varfariinin annostarvetta. K-vitamiini tietenkin vaikuttaa varfariinin tehoon. Vaikka varfariiniin liittyy monia yhteisvaikutuksia, niistä useimmat voidaan melko hyvin ennakoita ja annosta voidaan säätää INR-arvojen avulla.

Uusien oraalisten antitromboottien tehon monitorointiin ei ole rutiinikäyttöön soveltuvia laboratoriotestejä.



©ISTOCK/MONTICELLO

## Greippimehu voi lisätä tikagrelorin ja vähentää klopidogreelin vaikutusta.

Koska myös näihin lääkkeisiin liittyy interaktioita, voi anostelu ilman laboratorioseurantaa olla riskialtista.

CYP3A4/P-gp:n estäjät voivat lisätä tikagrelorin, dabigatranin ja rivaroksabaanin vaikutusta ja heikentää klopidogreelin ja prasugreelin tehoa. Indusoijat saattavat vähentää tikagrelorin, dabigatranin ja rivaroksabaanin vaikutusta ja lisätä klopidogreelin tehoa. Myös greippimehu voi lisätä tikagrelorin ja vähentää klopidogreelin vaikutusta. Omepratsoli voi heikentää klopidogreelin vaikutusta.

### Lääkeviranomaiset seuraavat tilannetta ja ohjeistavat

Lääkeviranomaiset (EMA, FDA) ovat laatineet ohjeita lääketeollisuudelle lääkeinteraktioiden tutkimiseksi. Yleensä interaktiot tunnetaan jo siinä vaiheessa, kun lääke saa myyntiluvan. Aina ei kuitenkaan ole osattu ennakoita yllättäviä mekanismeja, ja uusia interaktioita voi paljastua vielä kliinisen käytön yhteydessä. Ne voivat ilmetä haittavaikutuksina tai interaktiivien lääkkeiden tehon häviämisenä tai vaarallisena voimistumisena.

Yhteisvaikutusten tunnistaminen on erityisen haasteellista, jos potilaalla on paljon lääkkeitä eikä interaktio ole entuudestaan tunnettu. Jos lääkkeen hyöty-haittasuhde osoittautuu epäedulliseksi, lääke yleensä poistuu käytöstä. Yhteisvaikutuksiin liittyneiden haittojen vuoksi markkinoilta vedettyjä lääkkeitä ovat esimerkiksi terfenadiini, serivastatiini ja mibefradiili.

### Lääkkeiden tarpeellisuus ja yhteensopivuus pitää arvioida riittävän usein

Useiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on monasti välttämätöntä. Interaktioiden mahdollisuudesta ei kannata ahdistua pelkästään lääkkeiden lukumäärän perusteella, jos ne kaikki ovat potilaalle hyödyksi.

Valmisteyhteenvedot, katsaukset, interaktiotietokannat (esim. Terveystieteen Sfinx) ja varoitusohjelmat auttavat välttämään interaktioriskejä. Joskus haittavaikutuksen taustalta paljastuu aikaisemmin tunnistamaton yhteisvaikutus. ■

### Kirjallisuutta

Neuvonen PJ. Lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat yleensä hallittavissa. *Sic!* 2012; 2(3): 36–41.

Neuvonen PJ. Towards safer and more predictable drug treatment – Reflections from studies of the first BCPT Prize awardee. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 10: 207–18.

Neuvonen PJ. Vakavien lääkehaittojen ja vaarallisten lääkeinteraktioiden ennakointi ja ehkäisy. *Duodecim* 2013; 129: 22–30.

Neuvonen PJ. Lääkeaineiden haitalliset yhteisvaikutukset. *Pharmaca Fennica* 2014 I, 798–804. Helsinki: Lääketietokeskus Oy 2014.

