

# Lääkeaineiden ongelmalliset yhteisvaikutukset

*Pertti J. Neuvonen ja Kari Kivistö*

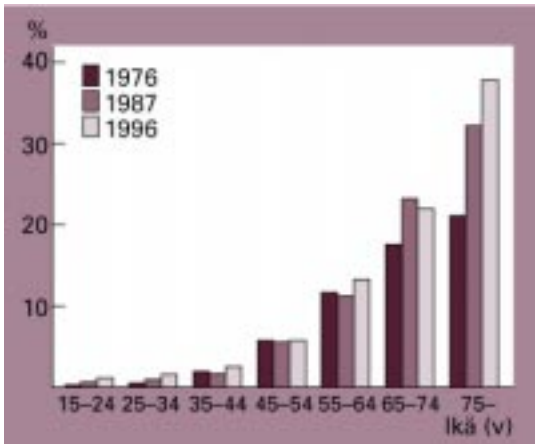
Lääkkeiden kliinisesti tärkeiden yhteisvaikutusten esiintymisessä on suuria potilaskohtaisia eroja. Vaarallisia lääkeyhdistelmiä tulee mahdollisuuksien mukaan välttää tai muuttaa niiden annostusta. Suuri osa lääkkeiden ongelmallisista yhteisvaikutuksista johtuu sytokromi P-450 (CYP) -välitteisen lääkeainemetabolian estosta tai induktiosta jo imeytymisvaiheessa ns. alkureitin metabolian aikana. Erityisesti CYP3A4-entsyymin estäjät kuten itrakonatsoli, ketokonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, verapamiili, diltiatseemi ja mibefradiili voivat moninkertaistaa mm. terfenadiinin, midatsolaamin, triatsolaamin, buspironin, felodipiinin, lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuden plasmassa ja aiheuttaa näin vaarallisia yhteisvaikutuksia. Vastaavasti tätä entsyymiä indusoivat lääkeaineet, kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali, pienentävät monien lääkeaineiden pitoisuuden plasmassa muutamaaan prosenttiin normaalista. Myös mm. moklobemidin, selegiliinin, serotoniinin takaisinoton estäjien, QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden, digoksiinin, litiumin ja varfariinin käyttöön voi liittyä kliinisesti tärkeitä yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutuksen mahdollisuus tulisi pitää mielessä, jos lääke ei tehoa tai ilmenee yllättäviä haittavaikutuksia.

Varsinkin iäkkäät potilaat joutuvat usein käyttämään samanaikaisesti monia eri lääkkeitä. Äskettäin julkaistun tutkimuksen mukaan vähintään viittä reseptilääkettä käytti samanaikaisesti yli 10 % 55–64-vuotiaista, yli 20 % 65–74-vuotiaista ja lähes 40 % yli 75-vuotiaista suomalaisista (kuva 1) (Klaukka ja Rajaniemi 1998). Monet potilaat käyttävät reseptilääkkeiden ohella myös useita käsikauppalääkkeitä. Kahden tai useamman lääkkeen yhdistelmällä on usein enemmän toivottua vaikutusta kuin yhdellä lääkkeellä, ja näitä edullisia yhteisvaikutuksia käytetään yleisesti hyväksi verenpainetaudin ja monen muun sairauden hoidossa.

Tavallisesti useidenkaan lääkkeiden samanaikainen käyttö ei johda kliinisesti merkittäviin haittaliisiin yhteisvaikutuksiin, mutta eräät lääkkeet ei-

vät sovi käytettäväksi yhdessä tai sitten yhteiskäyttö edellyttää annostelun muuttamista. Yhteisvaikutusten esiintymisessä on huomattavia potilaskohtaisia eroja. Mm. sairaudet, ikä tai geneettiset tekijät voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksen muuttumisen kliinisesti merkittäväksi jollakin potilaalla, vaikka useimmat potilaat sietävät samaa lääkeyhdistelmää ongelmitta.

Lääkkeiden yhteisvaikutusten kliininen merkitys korostuu käytettäessä sellaisia lääkeaineita, joiden terapeuttinen leveys on pieni. Tällaisia ovat mm. solunsalpaajat, antikoagulantit, sydämen rytmiin vaikuttavat lääkeaineet, diabeteslääkkeet ja epilepsialääkkeet. Ongelmallisia yhteisvaikutuksia voi kuitenkin esiintyä useimmissa lääkeaineryhmissä. Mm. eräiden psyykenlääkkeiden, anti-histamiinien ja statiinien käyttöön voi liittyä vaa-



Kuva 1. Vähintään viittä reseptilääkettä samanaikaisesti käyttäneiden määrä ikäryhmittäin vuosina 1976, 1987 ja 1996 (Klaukka ja Rajaniemi 1998).

rallisia yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutusten mekanismien ymmärtäminen auttaa ennakoimaan ongelmatilanteita sekä tarvittaessa muuttamaan lääkitystä yhteisvaikutuksen ilmetessä esimerkiksi huonona tehona tai haittavaikutuksina.

## Yhteisvaikutusten mekanismit

Lääkeaineiden yhteisvaikutukset voivat olla luonteeltaan joko farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia. Farmakokineettisissä yhteisvaikutuksissa lääkeaineen pitoisuus kudospitoisuuksissa muuttuu yhteisvaikutuksen seurauksena, kun taas farmakodynaamisissa yhteisvaikutuksissa muuttuneeseen lääkevaikutukseen ei liity muutoksia esimerkiksi plasman lääkeainepitoisuudessa.

Lääkkeiden keskinäinen yhteensopimattomuus voi ilmetä jo sekoitettaessa lääkkeitä samaan infuusiopulloon tai -pussiin; mahdolliset yhteensopimattomuudet käyvät yleensä ilmi Pharmaca Fennican valmisteyhteenvedoista.

## Imeytymisvaiheen yhteisvaikutukset voidaan välttää oikealla ajoituksella

Ruoansulatuskanavassa voi syntyä lääkkeiden yhteisvaikutuksia monilla eri mekanismeilla (tau-

lukko 1), joista tärkeimpiä ovat fysikokemialliset yhteisvaikutukset, kuten imeytymättömien kelaattien muodostuminen sekä muutokset alkureitin (first-pass) metaboliassa suolen seinämässä (lääkeainemetabolian yhteisvaikutuksia käsitellään jäljempänä). Fysikokemialliset yhteisvaikutukset voidaan yleensä välttää ottamalla systemisesti imeytyvä lääke pari tuntia ennen imeytymistä häiritsevää lääkettä. Esimerkiksi tetrasykliinit ja fluorkinolonit imeytyvät lähes normaalisti, jos lääkeannos otetaan pari tuntia ennen metalli-ioneja sisältävää valmistetta. Lääkkeiden imeytymiseen liittyviä yhteisvaikutuksia on käsitelty äskettäin tarkemmin toisaalla (Kivistö ja Neuvonen 1997).

## Yhteisvaikutukset proteiineihin sitoutumisessa: käytännön merkitys vähäinen

Useat lääkeaineet kilpailevat samoista sitoutumispaikoista plasman proteiineissa. Koska plasmassa vapaana olevan lääkeaineen pitoisuus on tasapainossa reseptoreissa olevan lääkeainepitoisuuden kanssa, on kilpailun proteiineihin sitoutumisesta ajateltu olevan tärkeä yhteisvaikutusmekanismi. Kuitenkin proteiinisidoksesta syrjäytymiseen perustuvilla yhteisvaikutuksilla näyttää olevan vain vähän kliinistä merkitystä. Jos lääkeaineen sitoutumisaste proteiineihin on hyvin suuri ja jakautumistilavuus hyvin pieni, voi kilpailu proteiinisidoksesta suurentaa vapaan lääkeaineen pitoisuutta. Tämä nopeuttaa kuitenkin lääkeaineen eliminaatiota ja lyhentää siten lääkevaikutusta vähentäen yhteisvaikutuksen merkitystä.

Proteiinisidoksesta syrjäytyminen voi lisätä lääkeaineen pitoisuuden vaihtelua plasmassa annosvälin aikana ja siten myös haittavaikutuksia. Se voi myös johtaa lääkeaineen kokonaispitoisuuden (proteiineihin sitoutunut pitoisuus + vapaan lääkeaineen pitoisuus) pienenemiseen, mikä saattaa aiheuttaa ongelmia tulkittaessa lääkeaineiden pitoisuusmääritysten tuloksia. Esimerkiksi salisylaattit pienentävät fenytoiinin kokonaispitoisuutta plasmassa, vaikka vapaan (vaikuttavan) fenytoiinin pitoisuus säilyy käytännössä muuttumattomana.

T a u l u k k o 1. Imeytymisvaiheen yhteisvaikutukset.

Mekanismi	Merkitys	Esimerkkejä
Mahan pH:n suureneminen	Yleensä vähäinen	Ketokonatsolin imeytyminen huononee H <sub>2</sub> -salpaajien, happopumpun estäjien ja antasidien vaikutuksesta
Muutokset mahan tyhjenemisnopeudessa	Yleensä vähäinen	Metoklopramidi ja sisapridi nopeuttavat ja antikolinergit ja opioidit hidastavat muiden lääkeaineiden imeytymistä
Fysikokemialliset yhteisvaikutukset	Suuri	Sukralfaatti, antasidit sekä rauta- ja kalsiumvalmisteet estävät mm. doksisykliinin ja muiden tetrasykliinien, useimpien fluorokinolonien ja bisfosfonaattien imeytymisen ja vähentävät mm. penisillamiinin ja tyroksiinin imeytymistä Kolestipoli ja kolestyramiini vähentävät mm. furosemidin, tiatsidien, statiinien, varfariinin, digoksiinin, amiodaronin ja eräiden tulehduskipulääkkeiden imeytymistä Lääkehiili sitoo useimpia lääkeaineita
Muutokset alkureitin metaboliassa	Suuri	Ks. teksti
Ruoan ja lääkkeen yhteisvaikutukset	Yleensä vähäinen	Greippimehu estää merkittävästi CYP3A4-välitteistä lääkeainemetaboliaa Hitaasti imeytyväksi tarkoitetun lääkevalmisteen sisältämä suuri lääkeainemäärä voi imeytyä liian nopeasti otettaessa lääke rasvaisen aterian kanssa Nestemäiset maitotuotteet estävät bisfosfonaattien, tetrasykliinin ja useiden fluorokinolonien imeytymistä

## Lääkeainemetabolian muutokset: sudenkuoppa vaihdettaessa lääkitystä

Lääkeaineiden metabolialla sytokromi P-450 (CYP) -entsyymien avulla on keskeinen merkitys useimpien lääkeaineiden eliminaatiolle (Pelkonen ym. 1990, Pelkonen 1994, Pelkonen ja Raunio, tässä numerossa). Tietämys eri CYP-entsyymien merkityksestä on suuresti lisääntynyt 1990-luvulla. Jos lääkeaine ei metaboloitu tietyn CYP-entsyymin avulla, eivät tämän entsyymin aktiivisuuden muutokset tietenkään aiheuta yhteisvaikutusta. Toisaalta vaikka lääkeaine metaboloituisikin suurimmaksi osaksi tietyn CYP-entsyymin välityksellä, ei tämän entsyymin aktiivisuuden muutos aiheuta läheskään aina merkittäviä muutoksia lääkeaineen farmakokinetiikassa tai varsinkaan terapeuttisessa vaikutuksessa. Mm. plasman ja kudosten lääkeainepitoisuuksilla sekä ns. ekstraktiosuhteella ja muilla farmakokineettisillä tekijöillä on tärkeä merkitys yhteisvaikutuksen synnyssä.

On tärkeää huomata, että lääkeainemetabolian muutoksista johtuvissa yhteisvaikutuksissa on usein huomattaviakin yksilöiden välisiä eroja. Yhteisvaikutuksen suuruuteen vaikuttavat mm. geneettisistä tekijöistä johtuvat erot CYP-entsyymin määrässä sekä lääkeainemetaboliaa estävän tai indusoivan lääkeaineen annos.

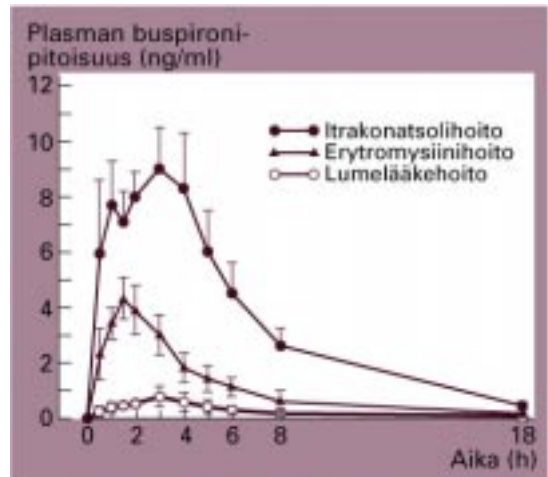
Luotettavia tuloksia entsyyymi-induktion ja -eston aiheuttamista yhteisvaikutuksista on saatavissa ainoastaan terveillä koehenkilöillä tai potilailla tehtävien systemaattisten tutkimusten avulla. Tältä käytännön lääketurvallisuuden kannalta erittäin tärkeältä alueelta on kuitenkin hämmästyttävän vähän tutkittua tietoa. Toisaalta suomalaiset farmakologian ja kliinisen farmakologian tutkijat ovat viime vuosina tehneet tällä alueella pioneerityötä ja ovat kansainvälisestikin tutkimuksen kärjessä. Myös eri maiden rekisteröintiviranomaiset ovat havahtuneet vaatimaan lääkkeiden valmistajilta aikaisempaa relevantimpaa tietoa lääkeainemetabolian tasolla esiintyvistä

yhteisvaikutuksista, mikä parantaa lääketurvallisuutta. Esimerkiksi itrakonatsolin tullessa käyttöön 1990-luvun alussa ei tuoteinformaatioissa (Pharmaca Fennica 1992) vielä osattu varoittaa sen aiheuttamasta voimakkaasta lääkeainemetaboliain estosta. Nyt itrakonatsolilla tiedetään olevan vaarallisia yhteisvaikutuksia lukuisten erityyppisten lääkeaineiden kanssa (Pohjola-Sintonen ym. 1993, Olkkola ym. 1994, Varhe ym. 1994, Neuvonen ja Suhonen 1995, Neuvonen ja Jalava 1996, Jalava ym. 1997, Kaukonen ym. 1997, Kivistö ym. 1997, Neuvonen ym. 1998).

Taulukossa 2 on ryhmitelty lääkeaineita sen mukaan, mitkä CYP-entsyymit niitä metaboloivat. Samassa taulukossa on lueteltu myös lääkeaineita, jotka estävät kyseisten entsyymien avulla tapahtuvaa lääkeainemetaboliaa.

### CYP3A4-entsyymin eston kautta välittyvät yhteisvaikutukset

CYP3A4-entsyymi on tärkein yksittäinen CYP-entsyymi lääkeainemetaboliassa, ja muutokset sen aktiivisuudessa aiheuttavat suuren joukon tärkeitä yhteisvaikutuksia. Erityisen voimakkaita CYP3A4-entsyymin estäjiä ovat atsoli-ryhmän sienilääkkeet, varsinkin ketokonatsoli ja itrakonatsoli, jotka näyttävät estävän lähes täysin tämän entsyymin toiminnan. Myös makrolidiryhmän antibiootit (atsitromysiiniä lukuun ottamatta) ja useat kalsiuminestäjät (mm. mibefradili, diltiatseemi ja verapamiili) estävät huomattavasti CYP3A4-entsyymin välityksellä tapahtuvaa lääkeainemetaboliaa ja voivat moninkertaistaa eräiden muiden lääkeaineiden pitoisuuden plasmassa. Erityisen paljon näyttää suurenevan sellaisten lääkeaineiden pitoisuus, joilla on runsas alkureitin metabolia. Alkureitin metabolialla tarkoitetaan lääkeaineen imeytymisvaiheen aikana mm. suolen seinämässä ja maksassa tapahtuvaa metaboliaa ennen lääkeaineen pääsyä systeemiseen verenkiertoon. Esimerkiksi sienilääke itrakonatsoli voi suurentaa yli kymmenkertaiseksi mm. terfenadiinin, triatsolaamin, midatsolaamin, buspironin, felodipiinin, lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuden plasmassa aiheuttaen näin vaarallisen yhteisvaikutusriskin, ellei metaboliain estoa oteta huomioon (kuva 2) (Pohjola-Sintonen ym. 1993, Olkkola



K u v a 2. Plasman buspironipitoisuuksien keskiarvo (ja keskivirhe) kahdeksalla terveellä vapaaehtoisella, jotka ottivat yhden 10 mg:n buspironitabletin käyttäessään erytromysiiniä (500 mg × 3), itrakonatsolia (100 mg × 2) tai lumelääkettä neljän päivän ajan (Kivistö ym. 1997).

ym. 1994, Varhe ym. 1994, Neuvonen ja Jalava 1996, Jalava ym. 1997, Kivistö ym. 1997, Neuvonen ym. 1998). Myös muut taulukossa 2 mainitut CYP3A4-entsyymin estäjät suurentavat näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, tavallisimmin 2–5-kertaiseksi. Toisaalta esimerkiksi laskimoon annetun midatsolaamin pitoisuudet suurenevat yhteisvaikutuksen seurauksena paljon vähemmän kuin suun kautta käytetyn midatsolaamin pitoisuudet, koska laskimonsisäisellä annolla ohitetaan alkureitin metabolia ja siihen liittyvä yhteisvaikutus (Olkkola ym. 1996).

Yhteisvaikutusten kliininen merkitys riippuu paljon lääkkeiden terapeuttisesta leveydestä ja yhteiskäytön kestosta. Terfenadiinin pitoisuuden kasvu plasmassa esimerkiksi itrakonatsolin käytäjällä voi johtaa jo kerta-annoksen jälkeen hengenvaarallisiin rytmihäiriöihin ja äkkikuolemaan. Unilääkkeiden pitoisuuksien suurenemiseen liittyvä unen liiallinen syvyys voi olla haitallista esimerkiksi kuorsaajille, ja vaikutuksen piteneminen saattaa olla seuraavana päivänä vaaraksi liikenteessä ja tarkkuutta vaativissa tehtävissä. Kalsiuminestäjien suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy usein päänsärkyä ja muutamassa päivässä

T a u l u k k o 2. Tärkeimmät CYP-entsyymit sekä niiden tärkeimmät substraattit ja estäjät.<sup>1</sup> Huomaa, että tietyn lääkeaineen metaboliaan voi osallistua useampi CYP-entsyymin ja että estäjälääke on usein myös kyseisen entsyymin substraatti. Entsyymien esto on useimmiten kompetitiivista ja annoksesta riippuvaa.

Entsyymi	Substraatti <sup>2</sup>	Estäjä <sup>3</sup>
CYP1A2	Amitriptyliini, imipramiini, klomipramiini, fluvoksamiini, klotsapiini, olantsapiini, kofeiini, teofylliini, takriini, verapamiili	Enoksasiini, siprofloksasiini, <i>fluvoksamiini</i> , simetidiini
CYP2C9	Diklofenaakki, ibuprofeeni, fenytoiini, fluvastatiini, losartaani, tolkaponi, S-varfariini	Flukonatsoli, <i>mikonatsoli</i>
CYP2C19	Diatsepaami, imipramiini, klomipramiini, moklobemidi, sitalopraami, lansopratsoli, omepratsoli, pantopratsoli	Fluvoksamiini, ketokonatsoli, omepratsoli
CYP2D6	Amitriptyliini, desipramiini, imipramiini, klomipramiini, nortriptyliini, mianseriini, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, venlafaksiini, haloperidoli, perfenatsiini, tioridatsiini, tsuklopentiksoli, risperidoni, sertindoli, metoprololi, propranololi, timololi, deksstrometorfaani, kodeiini, flekainidi, propafenoni, debrisoikiini, tropisetroni	Mibefradiili, <i>fluoksetiini</i> , paroksetiini, flufenatsiini, haloperidoli, levomepromatsiini, perfenatsiini, tioridatsiini, <i>kinidiini</i> , flekainidi, propafenoni, trisykliset masennuslääkkeet
CYP2E1	Enfluraani, halotaani, etanoli, parasetamoli	Disulfiraami
CYP3A4	Alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami, buspironi, sertindoli, sertraliini, venlafaksiini, diltiatseemi, felodipiini, nifedipiini, verapamiili, erytromysiini, klaritromysiini, atorvastatiini, lovastatiini, simvastatiini, syklosporiini, takrolimus, sisapridi, astemitsoli, terfenadiini, proteaasin estäjät (indinaviiri, ritonaviiri, sakvinaviiri), solunsalpaajat (mm. etoposidi, teniposidi, ifosfamidi, paklitakseli, vinka-alkaloidit), tamoksiifeeni, toremifeeni, etinyyliestradioli, granisetroni, itrakonatsoli, karbamatsepiini, kinidiini, metyyliiprednisoloni, propafenoni	Erytromysiini, <i>klaritromysiini</i> (ei atsitromysiini), flukonatsoli, <i>itrakonatsoli</i> , <i>ketokonatsoli</i> , greippimehu, diltiatseemi, <i>mibefradiili</i> , verapamiili, fluvoksamiini, syklosporiini

<sup>1</sup> Entsyymi-induktoreista fenobarbitaali, fenytoiini ja rifampisiini indusoivat ainakin entsyymejä CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 (jota indusoivat lisäksi deksametasoni ja karbamatsepiini). CYP1A2:ta indusoivat mm. tupakointi ja karbamatsepiini. CYP2E1:tä indusoi etanoli. CYP2D6 ei ole indusoitavissa.

<sup>2</sup> Lääkeaine metaboloituu kyseisen entsyymin välityksellä.

<sup>3</sup> Luetteloon on pyritty sisällyttämään vain estäjiä, joilla on merkitystä in vivo. Kursivoidut ovat erityisen voimakkaita estäjiä.

kehittyvä nilkkojen turvotus. Jo pari viikkoa jatkunut itrakonatsolin ja lovastatiinin tai simvastatiinin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vaikean lihasvaurion. Uuden kalsiuminestäjän mibefradiilin ja simvastatiinin yhteiskäyttö on jo ehtinyt aiheuttaa lukuisia lihasvauriotapauksia, joista yksi johti kuolemaan (Reactions 1997). Myös syklosporiinin pitoisuus veressä suurenee selvästi atsoliryhmän sienilääkkeiden ja eräiden kalsiuminestäjien vaikutuksesta. Taulukossa 3 on esitetty eräitä kliinisiä seuraamuksia, joita plasman CYP3A4-substraattipitoisuuden suurenemisella voi olla.

## CYP3A4-entsyymin induktion kautta välittyvät yhteisvaikutukset

Rifampisiini ja jotkut epilepsialääkkeet (fenytoini, fenobarbitaali ja karbamatsepiini) ovat voimakkaita CYP3A4-entsyymin induktoreita. Ne kiihdyttävät joidenkin lääkeaineiden alkureitin metaboliaa siinä määrin, että pitoisuudet plasmassa jäävät muutama prosenttiin tavanomaisesta. Omissa tutkimuksissamme jo lyhytaikainenkin, viisi päivää kestävä rifampisiinilääkitys romahdutti mm. suun kautta otetun midatsolaamin, triatsolaamin ja buspironin pitoisuudet plas-

T a u l u k k o 3. Esimerkkejä siitä, mitä kliinisiä seuraamuksia plasman suurentuneella CYP3A4-substraattipitoisuudella voi olla.

Lääkeaine	Suurentuneen pitoisuuden mahdollinen seuraus
Kalsiuminestäjät (esim. felodipiini, nifedipiini, nisoldipiini, diltiatseemi, verapamiili)	Hypotensio, turvotukset, migreeni
Astemitsoli, terfenadiini, amiodaroni, kinidiini, disopyramidi, propafenoni, sisapridi	QT-ajan pidentyminen ja suurentunut rytmihäiriöriski
Statiinit (varsinkin lovastatiini ja simvastatiini)	Lihaskivertäminen (mahdollisesti rhabdomyolyyssi)
Syklosporiini, takrolimus	Munuaistoksisuus ym. haittavaikutukset
Metyyliprednisoloni	Lisääntynyt steroidivaikutus
Midatsolaami, triatsolaami	Keskushermostovaikutusten lisääntyminen (unilääkevaikutuksen voimistuminen ja pidentyminen)
Buspironi	Lisääntyneet haittavaikutukset (mm. väsymys, päänsärky, huimaus ja pistely raajoissa)

massa noin 5 %:iin normaalista (Backman ym. 1996a, Villikka ym. 1997, Lamberg ym. 1998). Karbamatsiini, fenytoiini tai fenobarbitaalia käyttävillä potilailla on esimerkiksi suun kautta otettu midatsolaami täysin tehoton, koska sen pitoisuudet plasmassa jäävät vain muutamaan prosenttiin (keskimäärin n. 5 %:iin) tavanomaisesta (kuva 3) (Backman ym. 1996b). On ilmeistä, että nämä havaintomme voidaan yleistää koskemaan useimpia muitakin lääkeaineita, joilla on runsas CYP3A4-välitteinen alkureitin metabolia.

Jos potilas lopettaa CYP3A4-entsyymiä estävän lääkeaineen kuten itrakonatsolin käyttämisen ja hän aloittaa voimakkaan entsyymi-induktorin (esimerkiksi rifampisiinin tai indusoivan epilepsialääkkeen) käytön, saattavat samanaikaisesti käytettyjen muiden lääkkeiden pitoisuudet plasmassa muuttua jopa 400-kertaisiksi, mikä tuntuu käsittämättömältä (Backman ym. 1998). Vaikka vaikutukset ovatkin useimpien lääkeaineiden osalta selvästi vähäisempiä, lienee käytössä useita kymmeniä sellaisia lääkeaineita, joiden pitoisuuksissa tapahtuu hyvin suuria muutoksia entsyymi-induktion ja -eston seurauksena.

## Muiden CYP-entsyymien välittämät yhteisvaikutukset

Myös CYP2D6-entsyymien eston kautta välittyvät yhteisvaikutukset ovat kliinisesti tärkeitä. Tämän entsyymien aktiivisuus jakautuu väestössä

kaksihuippuisesti: 5–10 % suomalaisista on ns. hitaita metaboloijia ja loput ovat normaaleja, nopeita metaboloijia (Kallio 1990, Pelkonen ja Raunio, tässä numerossa). Monet masennuslääkkeet, neuroleptit, beetasalpaajat ja rytmihäiriölääkkeet metaboloituvat tämän entsyymien avulla (taulukko 2). Esimerkiksi fluoksetiini, paroksetiini tai kinidiiniin liittäminen trisyklisiä masennuslääkettä, tioridatsiiniä tai metoprololia käyttävän potilaan lääkitykseen voi suurentaa huomattavasti viime mainittujen lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Osa tioridatsiinin aiheuttamista äkkikuolemista on voinut syntyä tällä mekanismilla (Mehtonen ym. 1991). CYP2D6-entsyymi ei indusoi, joten esimerkiksi epilepsialääkkeet tai rifampisiini eivät nopeuta merkittävästi CYP2D6-entsyymien välittämää lääkeainemetaboliaa.

CYP1A2-entsyymillä on merkitystä eräiden masennuslääkkeiden ja erityisesti klotsapiinin, kofeiinin ja teofylliinin metaboliassa (taulukko 2). Fluvoksamiini on tämän entsyymien voimakas estäjä, ja se voi moninkertaistaa mm. klotsapiinin pitoisuuden plasmassa. Fluorokinoloniryhmän mikrobilääkkeistä enoksasiini ja siprofloksasiini estävät CYP1A2-entsyymiä ja suurentavat ainakin teofylliinin ja kofeiinin pitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin. Tupakointi puolestaan induoi CYP1A2-entsyymiä ja nopeuttaa näin CYP1A2-välitteistä lääkeainemetaboliaa. Toisaalta tupakkalakko voi muutaman viikon kuluessa kaksinkertaistaa CYP1A2-entsyymien väli-

tyksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa.

CYP2C9-entsyymi on tärkeä mm. vähäisen terapeuttisen leveyden omaavien varfariinin (varfariinin S-entiomeeri) ja fenytoiinin metaboliassa (varfariinin yhteisvaikutuksia käsitellään jäljempänä).

## Eräitä muita lääkeainemetabolian yhteisvaikutuksia

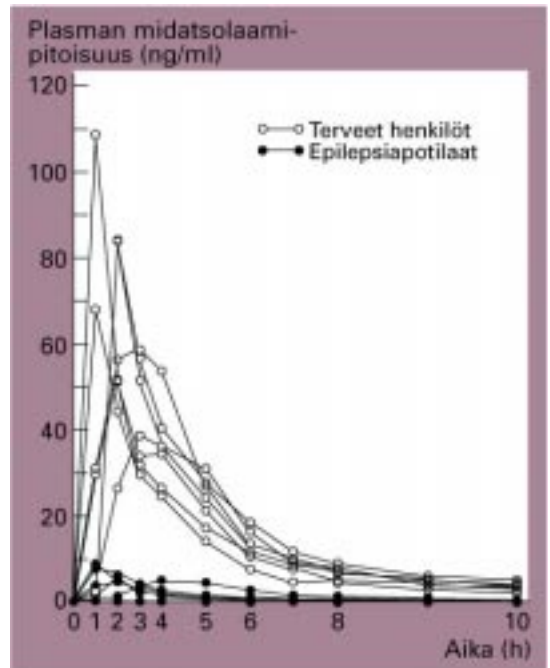
**Allopurinoli ja ksantiinioksidaasi.** 6-Merkaptopuriini metaboloituu ksantiinioksidaasin välityksellä, ja sen toksisuus lisääntyy, jos samanaikaisesti käytetään ksantiinioksidaasia estävää allopurinolia. Tämä yhteisvaikutus syntyy myös atsatiopriinia käytettäessä, sillä se muuttuu elimistössä 6-merkaptopuriiniksi. Jos atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia käytetään yhdessä allopurinolin kanssa, on ensin mainittujen annos pienennettävä noin neljäsosaan tavanomaisesta.

**COMT:n estäjät entakaponi ja tolkaponi.** Katekoli-O-metyylitransferaasi (COMT) metyloi katekoliamiineja, ja sen substraatteja ovat mm. dopamiini, noradrenaliini, adrenaliini, dobutamiini ja isoprenaliini. Entakaponi ja tolkaponi ovat uusia Parkinsonin taudin hoitoon kehitettyjä COMT:n estäjiä, jotka vahvistavat levodopan vaikutusta estämällä tämän lääkkeen ja siitä syntyvän dopamiinin metaboloitumista. COMT:n estäjät saattavat lisätä parenteraalisesti annettujen katekoliamiinien kronotrooppisia ja arytmogeenisiä vaikutuksia (Illi ym. 1995).

## MAO:n estäjät moklobemidi ja selegiliini

Moklobemidi on depression hoitoon tarkoitettu monoamiinioksidaasi A (MAO-A) -entsyymin estäjä, ja selegiliini on Parkinsonin taudin hoidossa käytetty MAO-B -entsyymin estäjä, joka saattaa vaikuttaa edullisesti myös Alzheimerin taudissa.

Koska sumatriptaani metaboloituu MAO-A:n välityksellä, saattaa sen vaikutus varsinkin suun kautta käytettäessä suurentua moklobemidin vaikutuksesta. Moklobemidi ei kuitenkaan näytä lisäävän ihon alle annetun sumatriptaanin haittavaikutuksia.



K u v a 3. Plasman midatsolaamipitoisuudet kuudella karbamatsepiinia tai fenytoiinia käyttävällä epilepsipotilaalla ja seitsemällä terveellä vapaaehtoisella, jotka ottivat yhden 15 mg:n midatsolaamitabletin (Backman ym. 1996b).

Noradrenaliinia hermopäätteistä vapauttavat lääkeaineet, ns. epäsuorat sympatomimeetit (mm. amfetamiini, efedriini, pseudoefedriini, fenylyl-eфриini, fenylylipropanoliamiini), voivat aiheuttaa yhteiskäytössä moklobemidin kanssa hypertensiivisen kriisin. Epäsuorat sympatomimeetit voivat aiheuttaa myös selegiliinihoidon aikana verenpaineen nousua. Petidiini ja eräät muut opioidit, kuten tramadoli ja deksrometorfaani, saattavat aiheuttaa moklobemidin tai selegiliinin käyttäjälle mm. kiihotusoireita, lihasjäykkyyttä, muutoksia verenpaineessa ja sykkeessä, kuumetta ja jopa tajunnan heikkenemistä.

Vaikka moklobemidi on suhteellisen selektiivinen ja reversiibeli MAO-A:n estäjä, sitä käyttäviä verenpainepotilaita kehoitetaan olemaan syömättä suuria määriä vanhaa tyramiinipitoista juustoa mahdollisten verenpainevaikutusten välttämiseksi. Jos selegiliiniannos on suuri (yli 30 mg/vrk), MAO-B:n eston selektiivisyys häviää ja myös

MAO-A estyy merkittävästi. Tämän seurauksena saattaa tyramiinia runsaasti sisältävä ruoka nostaa verenpainetta. Moklobemidin ja selegiliinin yhteiskäyttö lisää huomattavasti mm. ravintoperäisen »juustoreaktion» riskiä, koska tällöin sekä MAO-A:n että MAO-B:n toiminta estyisi.

Sentraalinen serotoniinisyndrooma on hengenvaarallinen ja vaikeahoitoinen tila, jonka syynä on liiallinen serotonerginen aktiivisuus. Oireisiin kuuluvat mm. kiihtyneisyys, vapina, takykardia, sekavuus, aggressiivisuus, lämmön nousu (hypertermia on mahdollinen), kouristukset ja tajuttomuus. Tila voi johtaa kuolemaan parissa tunnissa.

Sentraalinen serotoniinisyndrooma voi syntyä, jos MAO-A:n estäjä moklobemidia käytetään yhdessä serotoniinin takaisinottoa estävien masennuslääkkeiden (mm. fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini, sitalopraami, klomipramiini ja eräät muut trisykliset masennuslääkkeet, tratsodoni, venlafaksiini) tai muuten serotonergistä aktiivisuutta lisäävien lääkeaineiden (mirtatsapiini, buspironi, tryptofaani) kanssa. Serotoniinisyndrooma saattaa syntyä moklobemidin ja serotonergisten lääkeaineiden yhteiskäytössä jo normaaleilla annoksilla. Pienikin yliannos moklobemidin ja esimerkiksi klomipramiinin tai sitalopraamin yhdistelmää on hengenvaarallinen (Neuvonen ym. 1993). Moklobemidilääkitystä aloitettaessa on varmistettava siitä, että mahdollisesti aikaisemmin käytetty serotonergisesti vaikuttava lääkeaine on ehtinyt eliminoidua. Esimerkiksi fluoksetiinin käytön lopettamisen jälkeen on pidettävä noin kuukauden tauko ennen moklobemidilääkityksen aloittamista, sillä fluoksetiinin aktiivisen metaboliitin norfluoksetiinin puoliintumisaika on hyvin pitkä, 7–9 vrk.

Vaikka selegiliini normaaleina annoksina on lähinnä MAO-B:n estäjä, voi sekin aiheuttaa serotoniinisyndrooman kaltaisia vakavia reaktioita. Fluoksetiinin, sertraliinin tai paroksetiinin ja selegiliinin samanaikaisen käytön yhteydessä on havaittu kiihotusoireita, maniaa, sekavuutta, hikoilua, verenpaineen nousua ym. reaktioita. Samantapaisia keskushermosto-oireita on raportoitu esiintyneen myös trisyklisten masennuslääkkeiden ja selegiliinin yhteiskäytössä. Valppaus on paikallaan, jos mitä tahansa serotoniinin takaisinoton estäjä joudutaan käyttämään yhdessä selegiliinin

kanssa. Fluoksetiinihoidon lopettamisen ja selegiliinilääkityksen aloittamisen välillä tulisi pitää vähintään kuukausi väliaikaa.

## QT-ajan pidentyminen

QT-aikaa pidentävät lääkeaineet lisäävät yhteiskäytössä toistensa sydäntoksisuutta ja kääntyvien kärkien kammiotakykardian riskiä. Hypokalemia ja hypomagnesemia suurentavat rytmihäiriörisiä. QT-aikaa voivat pidentää mm. monet rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, prokainiamidi, disopyramidi, amiodaroni), sotaloli (poiketen muista beetasalpaajista), erytromysiini (laskimonsisäisessä käytössä), pentamidiini, antihistamiineista ainakin astemitsoli ja terfenadiini, trisykliset masennuslääkkeet, neuroleptit (erityisesti tioridatsiini, sertindoli ja suuriannoksen haloperidoli), litium, probukoli ja sisapridi. Esimerkiksi astemitsolin ja terfenadiinin käyttöä tulee välttää potilailla, jotka käyttävät muita QT-aikaa pidentäviä lääkeaineita.

QT-ajan pidentyminen voi johtua myös lääkeainemetabolian estosta. Vaarallisia voivat olla kaikkien CYP3A4-entsyymien estäjien (esimerkiksi itrakonatsoli; ks. taulukko 2) ja mm. terfenadiinin tai sisapridin yhdistelmät. Normaalisti terfenadiini metaboloituu CYP3A4:n välityksellä lähes 100-prosenttisesti jo imeytymisvaiheen aikana aktiiviseksi metaboliitiksi, eikä hitaita kaliumkanavia salpaava muuttumaton terfenadiini pääse verenkiertoon. CYP3A4:n estäjiä käyttävillä kardiotoksisen terfenadiinin pitoisuus kasvaa helposti hengenvaaralliseksi, minkä vuoksi terfenadiinin käyttö on vasta-aiheista tällaisia lääkeaineita käyttävillä. Pyörtymis- tai tajuttomuuskohaukset QT-aikaa pidentävää lääkettä käyttävällä potilaalla voivat olla merkinä kääntyvien kärkien kammiotakykardiakohtauksista.

Myös CYP2D6-entsyymien estäjä (esimerkiksi fluoksetiini tai paroksetiini) ja tioridatsiini voi olla vaarallinen yhdistelmä, koska tioridatsiinin pitoisuus saattaa suurentua moninkertaiseksi.

## Eräitä muita kliinisesti tärkeitä yhteisvaikutuksia

**Digoksiini.** Mm. kinidiini, verapamiili, diltiatseemi, amiodaroni, itrakonatsoli, erytromysiini,



klaritromysiini ja syklosporiini voivat suurentaa digoksiinin pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävällä tavalla. Näiden yhteisvaikutusten mekanismeja ei täysin tunneta, mutta digoksiinin imeytymisessä ja erittymisessä tärkeän P-glykoproteiinivälitteisen kuljetusmekanismin esto näyttää olevan merkityksellinen. Mm. itrakonatsoli-, amiodaroni-, kinidiini- tai verapamiililääkityksen aloittaminen digoksiinia käyttävälle potilaalle edellyttää digoksiinin pitoisuuden tarkistamista ja usein annoksen pienentämistä noin puoleen tai kahteen kolmasosaan normaalista (Partanen ym. 1996). Hypokalemia ja hypomagnesemia lisäävät tunnetusti digoksiinin toksisuutta. Diureetit ja kortikosteroidit aiheuttavatkin tämän vuoksi melko usein ongelmia digoksiinin käyttäjille, vaikka seerumin digoksiinipitoisuus olisikin viitealueella.

**Litiumin** terapeutinen leveys on pieni. Natriumin erityksen lisääntyminen johtaa litiumin renetoitumiseen ja suurentaa plasman litiumpitoisuutta. Litiumin ja tiatsididiureetin tai metolatsolin yhteiskäyttö johtaa helposti litiummyrkytykseen. Myös indometasiini ja joskus muutkin tulehduskipulääkkeet sekä ACE:n estäjät vähentävät litiumin erittymistä munuaisten kautta ja voivat aiheuttaa litiummyrkytyksen.

**Varfariinin** terapeutinen leveys on tunnetusti hyvin pieni, ja monet lääkeaineet ja muut tekijät voivat vaikuttaa sen tehoon. Eräät yhteisvaikutukset ilmenevät lähes aina kyseistä yhdistelmää käytettäessä, mutta toiset vain pienellä osalla potilaista. Yhteisvaikutuksia varfariinin kanssa voi syntyä monilla farmakokineettisillä ja farmakodynaamisilla mekanismeilla, joista tärkeimpiä käsitellään seuraavassa.

Varfariinin S-enantiomeeri, johon antikoagulaatiovaikutus pääasiassa perustuu, metaboloituu CYP2C9-entsyymin välityksellä. Mm. metronidatsoli, fenyylibutatsoni, simetidiini, sulfonamidit, amiodaroni ja sienilääkkeistä varsinkin mikonatsoli ja flukonatsoli estävät varfariinin S-enantiomeerin metaboliaa ja lisäävät verenvuotojen vaaraa. Esimerkiksi suun hiivainfektioiden hoitoon paikallisesti käytetty mikonatsoli (Daktarin-geeli) ohjeen mukaan käytettynä (neljästi päivässä, niellä loppuksi) on aiheuttanut useilla varfariinia käyttävillä potilailla verenvuotoja. Myös

anaboliset steroidit, tyroksiini (dekstrotyroksiini) ja disulfiraami lisäävät varfariinin vaikutusta. Samaten esimerkiksi klaritromysiini, erytromysiini, betsafibraatti, gemfibrotsiili, kinidiini, propafeni, tamoksifeeni ja toremifeeni saattavat lisätä varfariinin vaikutusta joillakin potilailla.

Tulehduskipulääkkeiden ja varfariinin yhteiskäyttöä on syytä välttää. Varsinkin asetyylisalisyylihappo lisää vuotovaaraa estämällä verihitulehduksen toimintaa. Koska muutkin tulehduskipulääkkeet aiheuttavat ruoansulatuskanavan limakalvon eroosiota, ne suurentavat varfariinihoidon yhteydessä verenvuotoriskiä ruoansulatuskanavassa.

Toisaalta rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali ja karbamatsopiini indusoivat varfariinin metaboliaa ja heikentävät sen tehoa. Myös ravinnon suuri K-vitamiinipitoisuus ja K-vitamiinivalmisteiden käyttö vähentävät varfariinihoidon tehoa. Äkillinen kasvisruokavalioon siirtyminen voi lisätä merkittävästi varfariinin tarvetta. Varsinkin vihreälehkiset salaattit ja kaalit sekä luultavasti myös mm. kotimaiset marjat sisältävät runsaasti K-vitamiinia. Sen sijaan sitruhedelmissä K-vitamiinia on vain vähän. Jos varfariinia käyttävän potilaan ruokavalio muuttuu niin, että K-vitamiinin saanti vähenee, seurauksena voi olla verenvuoto, ellei varfariinin annosta pienennetä.

Koska potentiaalisia yhteisvaikutuksia varfariinin ja muiden lääkeaineiden välillä on paljon, tulisi antikoagulanttihoidon laboratorioseuranta tehostaa aloitettaessa, lopetettaessa tai muutettaessa varfariinia käyttävän potilaan lääkkeitä. Myös ravinnon K-vitamiinipitoisuuteen kannattaa kiinnittää huomiota varsinkin tilanteessa, jossa antikoagulanttihoidon teho näyttää vaihtelevan.

## Miten selvitä yhteisvaikutusten viidakossa?

Kirjallisuudessa on paljon huonosti dokumentoituja ja virheellisiäkin raportteja lääkkeiden yhteisvaikutuksista. Toisaalta myös varmoja, kliinisesti tärkeitä yhteisvaikutuksia tunnetaan nykyään niin runsaasti, ettei kukaan voi muistaa niitä kaikkia. Lisäksi potentiaalisten yhteisvaikutusten määrä kasvaa jatkuvasti uusien lääkkeiden tullessa markkinoille. Viime vuosina ovat Pharmaca Fennican valmisteyhteenvedot parantuneet suuresti

yhteisvaikutusten osalta, ja yleensä sieltä löytää ajan tasalla olevan tiedon. Pharmaca Fennicassa on myös katsaus tärkeimmistä yhteisvaikutuksista. Lääkehoitojen siirtyessä ATK-pohjaiseen seurantaan tulee mahdolliseksi laatia hälytysjärjestelmä, joka varoittaa yhteisvaikutuksista lääkkeitä määrättäessä. Erilaisia yhteisvaikutustaulukoita on myös laadittu eri erikoisalojen lääkkeitä. Kuitenkin niiden laatiminen ja ajan tasalla pitäminen on varsin vaativa ja työläs tehtävä. Nykyisin ehkä suosittelavin käsikirja on Stockleyn Drug inter-

actions (tuorein painos ilmestyi v. 1996). Tässä kirjassa esitetään yhteisvaikutukset näyttöön perustuvan lääketieteen tyyliin, ja sen avulla voidaan arvioida eri yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä.

Lääkärin tulisi tuntea käyttämiensä lääkkeiden tärkeimmät yhteisvaikutukset. Yhteisvaikutuksen mahdollisuus tulee pitää mielessä, jos ilmenee haittavaikutuksia tai lääke ei tehoa odotetulla tavalla. Monet tärkeät yhteisvaikutukset on havaittu valppaiden kliinikoiden ansiosta.

## Kirjallisuutta

- Backman J T, Kivistö K T, Olkkola K T, Neuvonen P J. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 53–8.
- Backman J T, Olkkola K T, Neuvonen P J. Rifampin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1996a; 59: 7–13.
- Backman J T, Olkkola K T, Ojala M, ym. Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia* 1996b; 37: 253–7.
- Illi A, Sundberg S, Ojala-Karlsson P, ym. The effect of entacapone on the disposition and hemodynamic effects of intravenous isoproterenol and epinephrine. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 221–7.
- Jalava K-M, Olkkola K T, Neuvonen P J. Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 410–5.
- Kallio J. Genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in man [väitöskirja]. *Annales Universitatis Turkuensis D63*. Turku, Turun yliopisto 1990.
- Kaukonen K-M, Olkkola K T, Neuvonen P J. Itraconazole increases plasma concentrations of quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 510–7.
- Kivistö K T, Lamberg T, Kantola T, Neuvonen P J. Plasma buspirone concentrations are greatly increased by erythromycin and itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 348–54.
- Kivistö K T, Neuvonen P J. Lääkkeiden imeytymiseen liittyvät yhteisvaikutukset. *Suom Lääkäril* 1997; 52: 2967–9.
- Klaukka T, Rajaniemi S. Ikääntyvän väestömme lääkekustannukset vuonna 2005. *TABU* 1998; 6: 29–30.
- Lamberg T S, Kivistö K T, Neuvonen P J. Concentrations and effects of buspirone are considerably reduced by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 381–5.
- Mehtonen O P, Aranko K, Mälkönen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 58–64.
- Neuvonen P J, Jalava M. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 54–61.
- Neuvonen P J, Kantola T, Kivistö K T. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 332–41.
- Neuvonen P J, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, Vuori E. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 1993; 342: 1419.
- Neuvonen P J, Suhonen R. Itraconazole interacts with felodipine. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 134–5.
- Olkkola K T, Ahonen J, Neuvonen P J. The effect of the systemic antimycotics, itraconazole and fluconazole, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Anesth Analg* 1996; 82: 511–6.
- Olkkola K T, Backman J T, Neuvonen P J. Midazolam should be avoided in patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 481–5.
- Partanen J, Jalava M, Neuvonen P J. Itraconazole increases serum digoxin concentration. *Pharmacol Toxicol* 1996; 79: 274–6.
- Pelkonen O. Sytokromi P450-isoentsyymit lääkeaineiden yhteisvaikutusten selittäjinä ja ennustajina. *Duodecim* 1994; 110: 1575–9.
- Pelkonen O, Lang M, Sotaniemi E. Sytokromi P450 -entsyymit. *Duodecim* 1990; 106: 555–62.
- Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuvonen P. Itraconazole prevents terfenadine metabolism and increases risk of torsades de pointes ventricular tachycardia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 191–3.
- Pharmaca Fennica 1992. Lääkevalmisteet. Rauma: Lääketietokeskus 1991.
- Reactions. Worldwide labelled warning for mibefradil. *Reactions* 1997; 681: 2.
- Stockley I H. Drug Interactions. 4. painos. London: The Pharmaceutical Press, 1996.
- Varhe A, Olkkola K T, Neuvonen P J. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 601–7.
- Villikka K, Kivistö K T, Backman J T, ym. Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 8–14.

**PERTTI NEUVONEN, professori, ylilääkäri**  
**KARI KIVISTÖ, dosentti, apulaisopettaja**  
**HYKS ja HY:n kliinisen farmakologian osasto**  
**Haartmaninkatu 4**  
**00290 Helsinki**  
**pertti.neuvonen@huch.fi**

