

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Useiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on varsin yleistä ja joskus välttämätöntäkin. Potilaalla voi olla useita hoitoa vaativia sairauksia, ja yhdenkin sairauden asianmukainen hoito saattaa edellyttää monen lääkeaineen käyttöä. Kiinteiden lääkeyhdistelmien käyttöön on yleensä suhtauduttu kriittisesti, mutta niitä kuitenkin käytetään mm. yskänlääkkeissä, verenpainelääkkeissä ja kuumelääkkeissä.

Lääkeaineet saattavat vahvistaa tai estää toistensa vaikutuksia, ja vaikutuksen muuttuminen voidaan usein ennakoida eläinkokeiden perusteella. Tästä huolimatta yhteisvaikutukset saattavat tulla lääkehoidossa yllättäen, ja pahimmassa tapauksessa ne voivat olla jopa hengenvaarallisia. Vaikka yhteisvaikutusten mahdollisuus nykyistä lääkevalikoimaa käytettäessä on suuri, hoitoa haittaavien merkittävien yhteisvaikutusten määrä on selvästi vähäisempi. Vaarallisissa yhteisvaikutuksissa ovat usein kyseessä tietynlaiset ”riskilääkkeet” (jyrkkä annos-vaikutuskuvaaja, pieni terapeuttinen indeksi), joita annetaan iäkkäille monisairaille ”riskipotilaille”.

Interaktio, synergismi ja antagonismi

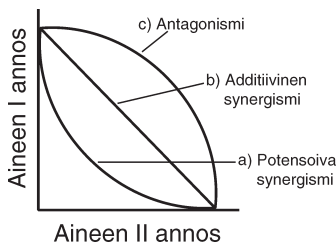
Kahden aineen (yhteis)vaikutus voi olla *synergistinen* (samasuuntainen) tai *antagonistinen* (vastakkainen). *Additiivinen vaikutus* on kyseessä, jos yhteisvaikutus on yhtä suuri kuin osavaikutusten summa ($1 + 1 = 2$). *Potensoiva (supra-additiivinen) synergismi* on kyseessä, jos yhteisvaikutus on suurempi kuin osavaikutusten summa ($1 + 1 > 2$). Terminologian käytössä on kuitenkin horjuvuutta. Lisäksi additiivisen ja potensoivan vaikutuksen osoittaminen ja niiden välinen rajanveto on käytännössä usein vaikeaa ja siihen voi vaikuttaa mm. annos. *Antagonistinen* yhteisvaikutus (vaikutus tai haittavaikutus) on vähäisempi kuin osavaikutusten summa ($1 + 1 < 2$).

Interaktio havaitaan helposti, jos synergismi tai antagonismi on huomattavan voimakas. Vähäisempien yhteisvaikutusten analysoimiseksi kumpaakin ainetta on annettava useita kertoja ja mitattava joko vaikutuksen muuttumista tai vakiovaikutukseen tarvittavien annosten pienenemistä. Jälkimmäisellä tavalla voidaan tuottaa ns. isobolikavioita, joita on esitelty kuvassa 65-1.

- *käsitteitä*

- *osoittaminen*

Käytännön lääketurvallisuuteen liittyviä näkökohtia



Kuva 65-1. Kaavio synergismin ja antagonismin vaikutuksista: kummallakin aineella on oma vaikutus mitattavaan funktion.

Kuva 65-1 esittää kaavamaisesti erilaisia synergismin ja antagonismin mahdollisuuksia. Kummallakin aineella on oma vaikutuksensa seurattavaan suureeseen (määräkestoaine anestesialle, LD₅₀, määräsuuruinen verenpaineen nousu jne.). Kun toisen aineen annosta lisätään, on toisen annosta vastaavasti pienennettävä, jotta kokonaisvaikutus pysyisi samana. Kun tehdään runsaasti kokeita eri annosyhdistelmien ja tulokset merkitään koordinaatistoon, additiivisen vaikutuksen kuvaaja on suora, joka leikkaa y- ja x-akselit pisteissä, joissa aineiden I ja II annokset yksin antavat täyden vasteen. Potensoivan yhteisvaikutuksen kuvaaja ilmoittaa, että summavaikutus on saatu odotettua pienemmin osa-annoksina. Antagonismissa tarvitaan päinvastoin suurempia annoksia kuin yksittäisten aineiden annosten perusteella otaksuisi. Usein on vaikeaa arvioida, onko kahden aineen yhteisvaikutus additiivinen vai potensoiva. Jos aine II lisää voimakkaasti aineen I vaikutusta, näyttää siltä, että kyseessä olisi potentioituminen. Asia ei välttämättä ole näin, jos aineen I annos on alun perin ollut niin pieni, ettei se ole ollut annosvaikutuskuvaajan lineaarisella osalla.

Yhteisvaikutusten mekanismit

- *farmakokineettiset yhteisvaikutukset*
 - imeytyminen

Farmakokineettiselle interaktiolle on ominaista se, että lääkeaineen pitoisuus plasmassa (vaikutuskohdassa) muuttuu.

Aineen imeytyminen muuttuu: esim. kalsium, sukralfaatti ja rauta estävät tetrasykliinien, fluorokinolonien ja bisfosfonaattien imeytymistä, magnesiumhydroksidi voi nopeuttaa happamassa huonoliukoisten aineiden (sulfonyyliureat, tulehduskipulääkkeet) imeytymistä, ja suoliston motoriikkaan vaikuttavat aineet muuttavat lääkeaineen imeytymisnopeutta ja joskus imeytyvää määrääkin. Lääkehiili estää useimpien lääkeaineiden imeytymistä.

- *sitoutuminen proteiiniin*

Sitoutuminen plasman proteiineihin ja kuljetus muuttuu: useat orgaaniset hapot syrjäyttävät muita samantyyppisiä aineita plasman proteiineista, ja tällöin vapaasti diffundoituvan aineen pitoisuudet muuttuvat. Muutokset ovat merkittävimpiä silloin, kun aineesta suuri osa on sitoutuneena proteiineihin plasmassa (esim. sulfafuratsoli syrjäyttää bilirubiinin) ja kun aineen jakautumistila on pieni. Aineen suuri jakautumistila vähentää plasmassa tapahtuvien muutosten merkitystä. Valkuaisesta vapautuneen lääkeaineen eliminaatio saattaa toisaalta lisääntyä, mikä vaikeuttaa lopputuloksen arvioimista.

- *erittyminen*

Aineen erittyminen muuttuu: esim. virtsan pH vaikuttaa salisyylihapon ja kinidiinin eritykseen; probenesidi estää penisilliinin erittymistä munuaistiehyistä.

- *metabolia*

Lääkeainemetabolian muutokset ovat tärkeitä. Luvussa 5 esitellään lähemmin vierasainemetaboliala ja myös sen osuutta merkittäviin lääkeaineiden interaktioihin. Mikrosomaalisten sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien kautta tapahtuva metabolia on sikäli tärkeää, että sitä voidaan sekä estää että nopeuttaa hyvin voimakkaasti. Niinpä esim. itrakonatsoli ja eräät muut CYP3A4-isoentsyymien estäjät voivat yli kymmenkertaistaa joidenkin CYP3A4:n avulla metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuden plasmassa (esim. midatsolaami, triatsolaami ja terfenadiini). Usein metabolian esto on kilpailevaa ja interaktion aste riippuvainen mm. lääkeannoksesta. Entsyymi-induktio voi puolestaan lisätä annostarvetta jopa kymmenkertaisek-

si. Entsyymi-induktorien (esim. rifampisiini ja fenytoiini) vaikutus kohdistuu monesti useisiin CYP-isoentsyymeihin.

Ruoallakin voi olla merkittäviä vaikutuksia lääkeaineiden farmakokinetiikkaan. Varsinkin rasvainen ateria hidastaa mahan tyhjenemistä ja silloin imeytyminen voi hidastua. Kokonaisimeytyminen voi vähentyä, jos lääkeaine sitoutuu ruokaan (rauta, tetrasykliini), mutta ruoka voi myös edistää imeytymistä parantamalla aineen liukoisuutta (griseofulviini) tai vähentämällä alkureitin metaboliaa (propranololi) maksan verenvirtauksen tilapäisesti nopeutuessa. Alkoholin vaikutukset vaihtelevat pitoisuuden ja imeytyvän aineen mukaan. Varsinkin epäselektiiviset ja pysyvästi vaikuttavat MAO:n estäjät vahvistavat vaarallisesti juuston, sillin, papujen ym. sisältämien amiinien vaikutuksia mm. estämällä niiden imeytymisvaiheessa tapahtuvaa metabolista inaktivoitumista.

Reseptoreissa tapahtuvat yhteisvaikutukset ovat enemmän tai vähemmän spesifisiä, ja niiden analysointi on olennainen osa farmakologista tutkimusta (ks. luku 2). Usein ne ovat perinteisin menetelmin selkeästi analysoituja in vitro, niin että vaikutus on mitattu suoraan ja määritetty pitoisuus-vaikutuskuvaajat.

Yleensä jos riittävä annos ainetta I aiheuttaa tietyn vaikutuksen, potensoiva interaktio aineen II kanssa edellyttää, että aineet vaikuttavat eri reseptoreihin tai saman reseptorin eri kohtiin. Jos ne vaikuttavat samaan kohtaan, on tavallisesti seurauksena antagonismi. Näin tapahtuu mm. tilanteessa, jossa täyttä agonistia ja osittaista agonistia annetaan yhdessä. Esimerkiksi pentatsosiini on morfiinin tapaan analgeetti, mutta sillä on niin vahva antagonistinen komponentti, että se korjaa hengityslamaa ja provosoi morfinistille vieroitusoireita.

Ei ole aina selvää, onko kyseessä farmakokineettinen vai reseptoritason vaikutus. Trisykliset masennuslääkkeet estävät mm. tyramiinin pressorivaikutuksen. Tämä perustuu siihen, että depressiolääkkeet estävät amiinien ottoa sympaattiseen hermopäätteeseen, jolloin itse asiassa aineiden pitoisuus hermopäätteessä muuttuu. Myös MAO:n estäjien ja ruoan tyramiinin raju yhteisvaikutus koostuu farmakokineettisen (tyramiinin hyötyosuus lisääntyy) ja epäselvemmistä reseptoritason komponenteista. Farmakodynaaminen yhteisvaikutus on kyseessä, kun QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden (esim. terfenadiini, sotaloli, kinidiini) samanaikainen käyttö aiheuttaa vaarallisia sydämen rytmihäiriöitä. Serotoniinin takaisinoton estäjät ja MAO:n estäjät voivat yhdessä johtaa hengenvaaralliseen serotoniinioireyhtymään; tämäkin lienee pääasiassa farmakodynaaminen interaktio. Kuitenkin farmakokineettisen ja farmakodynaamisen interaktion raja on joskus liukuva.

Reseptoritason antagonismi on spesifistä tai epäspesifistä, ja spesifinen puolestaan on kilpailevaa tai kilpailematonta. Kilpailevan antagonismin yksi kriteeri on se, että agonistin annos-vaikutuskuvaajat pysyvät samansuuntaisina antagonistia lisättäessä (ks. luku 2, kuva 2-3). Kilpailematon antagonismi ei täytä tätä ehtoa. Spesifinen kilpaileva antagonistista on esimerkiksi atropiini, joka estää

- *farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*
 - *synergismi*

- *antagonismi*

Käytännön lääketurvallisuuteen liittyviä näkökohtia

Taulukko 65.1. Esimerkkejä lääkeaineiden yhteisvaikutuksista. Yksityiskohtaisia tietoja löytyy mm. Kliinisen farmakologian oppikirjasta ja Pharmaca Fennicasta.

| Lääkeaine A | Lääkeaine B | Mahdollinen yhteisvaikutus |
|---|--|---|
| Adrenaliini ym. sympatomimeetit | Eräät anestesia-aineet (mm. halotaani) | Lisääntynyt rytmihäiriötaipumus |
| Alkoholi | Unilääkkeet, monet antihistamiinit, psykykenlääkkeet, dekstropropoksifeeni | Keskushermostolama lisääntyy, hengityslama, liikenneskejä |
| | Disulfiraami, kalsiumkarbimidi | Antabusreaktio |
| | Sokeritautilääkkeet | Hypoglykemiariski |
| Allopurinoli | Atsatiopriini ja merkaptopuriini | Lääke B:n metabolia estyy |
| Amfetamiini ym. sympatomimeetit | MAO:n estäjät | Verenpaineen nousu ym. |
| Antasidit (Al ³⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺) | Tetrasykliinit, fluorokinolonit | Lääke B:n imeytyminen estyy |
| Asetyylisalisyylihappo ja muut tulehduskipulääkkeet | Antikoagulantit | Vuotoriski lisääntyy |
| β-reseptorien salpaajat | Kinidiini, verapamiili ym. | Synergia inotropiaan ja johtumiseen |
| | Sokeritautilääkkeet | Hypoglykemia voi vahvistua |
| Digoksiini | Suoladiureetit, kortikosteroidit | Digitalisintoksikaatoriski lisääntyy |
| | Kinidiini, amiodaroni, verapamiili ym. | Digoksiinipitoisuus kasvaa |
| Disulfiraami | Alkoholi | Alkoholi-intoleranssi |
| Diureetit | Digoksiini | Hypokalemia lisää B:n toksisuutta |
| | Kurare-tyyppiset lihasrelaksantit | Lihaskontraktio voimistuu |
| Fluorokinolonit | Antasidit (Al ³⁺ , Ca ²⁺), sukralfaatti, rauta | Lääke A:n imeytyminen estyy |
| Fentiatsiinineuroleptit | Alkoholi, unilääkkeet, opioidit | Keskushermostolama lisääntyy |
| | Antikolinergit | Antikolinerginen vaikutus tehostuu |
| Fenytoiini ja karbamatsepiini | Useat metabolian estäjät (simetidiini) | Lääke A:n metabolia hidastuu |
| | Useat runsaasti metaboloituvat lääkkeet | Lääke B:n metabolia kiihtyy |
| Fluoksetiini | Imipramiini, amitriptyliini, metoprololi, propranololi, meksiletiini ym. CYP2D6:n avulla metaboloituvat lääkkeet | B:n teho ja toksisuus kasvavat |
| | Moklobemidi, selegiliini, tryptofaani | Serotoniinireseptorin vaara |
| Indometasiini ym. tulehduskipulääkkeet | Verenpainelääkkeet (mm. diureetit) | Lääke B:n teho voi heiketä |
| Insuliini | Alkoholi, β-reseptorien salpaajat | Insuliinin vaikutus voi tehostua |
| Itrakonatsoli, erytromysiini ym. CYP3A4:n estäjät | Terfenadiini, triatsolaami, midatsolaami, sikloporiini, felodipiini ym. CYP3A4:n avulla metaboloituvat lääkkeet | Lääke B:n teho ja toksisuus lisääntyvät |
| Klonidiini (iso annos) | Alkoholi | Tajuttomuus (knock out) |
| Litium | Suoladiureetit, indometasiini ym. tulehduskipulääkkeet | Litiumin pitoisuus kasvaa |
| Lääkehiili | Useimmat muut lääkeaineet | Lääke B:n imeytyminen estyy |
| MAO:n estäjät (moklobemidi: MAO-A) (selegiliini: MAO-B) | Runsaasti tyramiinia sisältävät ravintoaineet, epäsuorat sympatomimeetit, petidiini | Verenpaineen nousu ym. reaktiot mahdollisia |
| | Serotoniinin takaisinoton estäjät | Sentraalinen serotoniinireseptorin vaara |

65. Lääkkeiden yhteisvaikutukset

| | | |
|------------------------------|--|--|
| Midatsolaami, triatsolaami | CYP3A4:n estäjät (itrakonatsoli ym.) | Unilääkkeen vaikutus voimistuu |
| Oraaliset kontraseptiivit | Indusoivat aineet, lääkehiili | Ehkäisyteho heikkenee |
| Rautavalmisteen | Tetrasykliinit, fluorokinolonit | Estävät toistensa imeytymistä |
| Rifampisiini | Useat metaboloituvat lääkeaineet | Induktio, lääke B:n teho heikkenee |
| Siklosporiini | CYP3A4:n estäjät (itrakonatsoli ym.) | Plasman siklosporiini lisääntyy |
| | Entsyymi-induktorit (rifampisiini ym.) | Plasman siklosporiini vähenee |
| Simetidiini | Varfariini, fenytoiini, karbamatsepiini, teofylliini ja eräät muut lääkeaineet | Lääke B:n teho voi kasvaa |
| Sotaloli | Kinidiini, amiodaroni, terfenadiini ym. | QT-aika pitenee, rytmihäiriövaara |
| Sulfonyyliureat | β -reseptorien salpaajat | Lääke A:n teho voi voimistua hypoglykemia ilman takykardiaa |
| | Diureetit | Sokeritasapaino saattaa huonontua |
| Sukralfaatti | Tetrasykliinit, fluorokinolonit | Lääke B:n imeytyminen estyy |
| Teofylliini | CYP1A2:n estäjät (siprofloksasiini ym.) | Teofylliinin pitoisuus kasvaa |
| | Tupakka ym. entsyymi-induktorit | Teofylliinin pitoisuus voi pienetä |
| Terfenadiini | CYP3A4:n estäjät (itrakonatsoli) | A:n metabolian esto, QT-aika pitenee |
| | Muut QT-aikaa pidentävät aineet | Lisääntynyt rytmihäiriövaara |
| Tetrasykliinit | Antasidit (Al^{3+} , Ca^{2+}), sukralfaatti, rauta | Tetrasykliinien imeytyminen estyy |
| | Fluoripitoiset anestesia-aineet | Lisääntynyt munuaistoksisuus |
| Trisykliset masennuslääkkeet | Antikolinergit, fentiatsiinit | Antikolinerginen vaikutus lisääntyy, joskus kiihotus- ja sekavuusoireita |
| | MAO:n estäjät | Kiihotusoireet ja hypertermia |
| | Adrenaliini, noradrenaliini ym. | Voimistunut verenpainevaikutus |
| Varfariini | Useat lääkeainemetabolian estäjät | Antikoagulanttivaikutus lisääntyy |
| | Entsyymi-induktorit (rifampisiini ym.), kolestyramiini, kolestipoli | Antikoagulanttivaikutus heikkenee |
| | Tulehduskipulääkkeet | Vuotovaara mahdollinen |

asetyylikoliinin, pilokarpiinin ym. muskariinivaikutukset rauhasiin, sydämeen ja sileään lihakseen. Asetyylikoliinin annosta lisäämällä saadaan aikaan entinen vaikutus, mikä osoittaa, ettei antagonisti ole muuttanut reseptorin ominaisuuksia; myös annos-vaikutuskuvaajat ovat yhdensuuntaiset. Kaikki käytössä olevat parasymptomolyytit eivät täytä kilpailevan antagonismin kriteereitä. Erikoinen ryhmä ”antagonisteja” ovat $GABA_A$ -reseptorin käänteisagonistit, jotka sitoutuvat bentsodiatsepiinien tavoin reseptoriin mutta jarruttavat kloridikanavan toimintaa. $GABA_A$ -reseptoria salpaava flumatseniili syrjäyttää sekä agonistin että käänteisagonistin sitoutumispaikasta ja poistaa molempien vaikutukset.

TIETORUUTU L65

**TÄRKEIMPIEN SYTKROMI P450 (CYP) -ENTSYYMIEN MERKITYS
LÄÄKEAINEIDEN METABOLIASSA JA YHTEISVAIKUTUKSISSA**

S U B S T R A A T T E J A

| CYP1A2 | CYP2C9* | CYP2C19* | CYP2D6* | CYP3A |
|--|--|---|---|--|
| antipyriini imipramiini klomipramiini klotsapiini kofeiini lidokaiini maprotiliini olantsapiini parasetamoli propranololi takriini teofylliini | diklofenaakki fenytoini ibuprofeeni indometasiini irbesartaani lormoksikaami losartaani piroksikaami tenoksikaami tolbutamidi varfarini | amitriptyliini diatsepaami imipramiini klomipramiini lansopratsoli mefenytoini moklobemidi omepratsoli pantopratsoli proguanili propranololi sitalopraami | amitriptyliini dekstrometorfaani dokseptiini erythromysiini flekainidi fluoksetiini fluvoksamiini haloperidoli imipramiini kodeiini maprotiliini meksiletiini metoprololi miansertiini | alpratsolaami amidaroni busipiroini diatsepaami dilitiatsemi disopyrarnidi donepeptiili chastiini etnyyliestradioli felodipiini HIV-proteaasi- inhibiittorit karbamatsapiini kinidiini kortisoli |

I N H I B I T T O R E I T A

| CYP1A2 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A |
|--|---|---|---|--|
| fluvoksamiini grefafloksasiini ketokonatsoli simetiidiini siprofloksasiini | amidaroni disulfiraami flukonatsoli fluvastatiini metronidatsoli tsafirlukasti | flukonatsoli fluoksetiini fluvoksamiini moklobemidi omepratsoli | flekainidi fluoksetiini kinidiini klorokiniini paroksetiini | dilitiatsemi erytromysiini flukonatsoli fluoksetiini griippimehu |

I N D U K T O R E I T A

| CYP1A2 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A |
|-------------------------------|---|---|-------------|--|
| karbamatsapiini tupakointi | fenobarbitaali fenytoini rifampisiini | fenobarbitaali fenytoini rifampisiini | ei tunnetta | deksametasoni fenobarbitaali karbamatsapiini nevirapini rifampisiini |

Lisäväriä merkittyjen lääkkeiden kohdalla CYP entsyymin inhibitoituminen tai indusoituminen voi johtaa kliinisesti merkittävään interaktioon (Huom! useiden lääkkeiden kohdalla tieto CYP metabolian osalta on puutteellista). * kuvattu geneettistä vaihtelua entsyymiaktiivisuudessa, mikä voi johtaa odottamattoman suurin tai pieniin lääkeaineitoisuuksiin normaallilla annostelulla; voidaan käyttää mallina yksilöllisen metaboliakapasiteetin (fenotyypin) määrittämisessä

Kari Laine

65. Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Epäspesifisestä ("fysiologisesta") antagonismista ovat esimerkkejä erilaisten vasopressorien verenpainetta kohottava vaikutus ja toisaalta papaveriinin ja glyseryylinitraatin verenpainetta laskeva vaikutus. Aineet vaikuttavat eri suuntiin, eikä vaikutuskohta ole sama. Annos-vaikutuskuvaajat poikkeavat suunnaltaan sen mukaan, onko antagonisti mukana vai ei.

Kemiallisessa antagonismissa aineet reagoivat toistensa kanssa ilman, että reseptoriin vaikutetaan. Tästä ovat esimerkkinä hepariini-antagonistit, metalliantagonistien käyttö erilaisissa myrkytyksissä sekä tavallaan myös digoksiinin immunologinen vasta-aine. Erikoinen esimerkki reseptoritason yhteisvaikutuksista on digitaliksen vaikutusten vahvistuminen, kun diureeteilla on saatu aikaan hypokalemia.

Pertti J. Neuvonen

- *epäspesifinen antagonismi*
- *kemiallinen antagonismi*

