

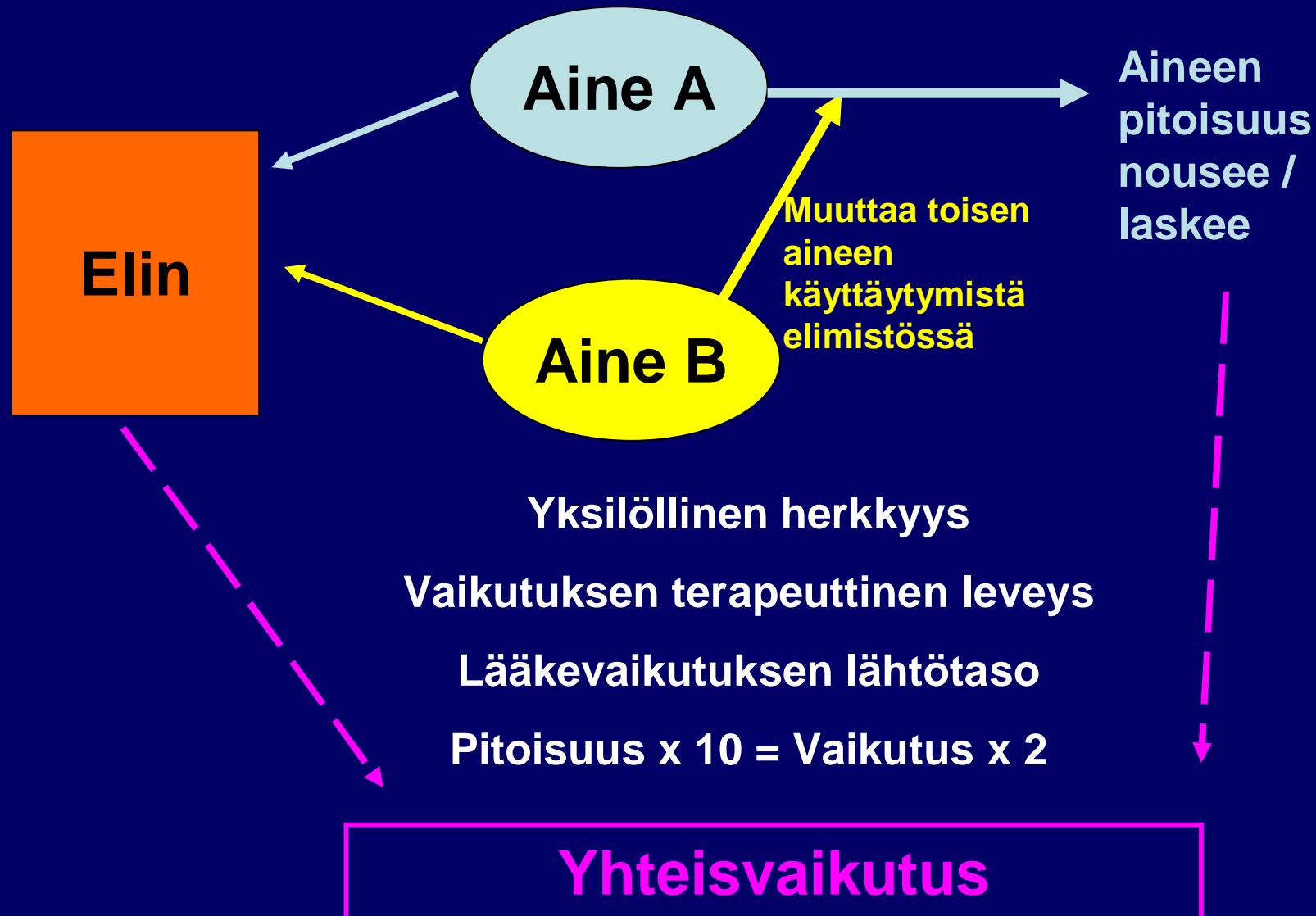


# MIKROBILÄÄKITYKSEN YHTEISVAIKUTUKSET

Asko Järvinen

HYKS Infektiosairauksien klinikka

# Lääkeaineiden yhteisvaikutukset



# Beeta-laktaamiantibiootit

## *Ei juuri interaktio-ongelmia*

- Penisilliinit, mukaan lukien amoksisilliini
- Kefalosporiinit (esim. kefaleksiini, kefuroksiimi)
- Karbapeneemit (imi-, mero- ertapeneemi)
- Atstreonaami
- **Eliminoituvat erittymällä virtsaan**
  - paitsi keftriaksoni, myös sappeen
- Ei maksametabolialiaa
- **Ei lääkeainemetaboliaan liittyviä interaktioita**

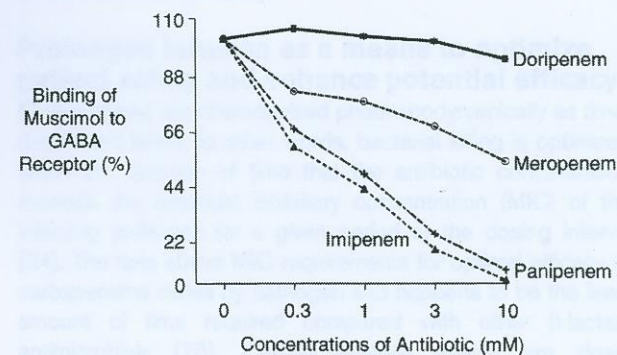
# Beeta-laktaamit

- **Isoilla annoksilla estävät neutrofiilien kypsymistä**
  - ilmeisesti vain suuriannoksiset parenteraaliset hoidot
  - luokkavaikutus
    - vaihto toiseen beetalaktaamiin ei poista ongelmaa
  - pitkissä hoidoissa TVK:n seuranta
    - leukosyyttien kokonaismäärä voi olla normaali
  - **syöpähoidoissa voivat hidastaa luuytimen toipumista**
- **Voivat alentaa kouristusynnystä**
  - sitoutuvat GABA-bentsodiatsepiinireseptoriin
  - kouristus edellyttää epileptistä purkausta
  - käytännössä vain parenteraalisessa hoidossa
  - beetalaktaamien välillä eroja

# Karbapeneemien aiheuttama kouristuskyynnyksen alentuminen

- Johtuu GABA-antagonismista
- Kouristuksia imipeneemillä 1,5-2 %
  - aiempi CNS tauti
  - meningiitti
  - munuaisten vajaatoiminta
  - suuri annos
  - nopea infuusio
- Meropeneemillä vähemmän
- Ertapeneemillä 0.5 %

Figure 3



Concentrations of various penems and their displacement of GABA from their receptor sites. Illustrated is the concentration-dependent displacement of muscimol by meropenem, panipenem, and imipenem at the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptor in mouse cerebral cortical membranes [66].

*Zhanel ym Drugs 2007;67:1032*

*Owens RC, Crit Care 2008;12(Suppl 4)S3*

# Karbapeneemit heikentävät epilepsialääke valproaatin tehoa

- **Vähentävät valproaatin imeytymistä noin 50 %**
  - valproaatin intestinaalisen kantajaproteiinin esto
- **Estävät valproaatin enterohepaattista kiertoa 50-90 %**
  - suoliflooran muutos estää valproaatin glukuronidimetaboliitin muuntumista takaisin valproaatiksi
- **Valproaatin pitoisuus plasmassa laskee, koko veressä ei**
  - estävät valproaattia punasoluista ulos pumppaavaa ATP-kasetti transportterea
- **Valproaatin metabolia kiihtyy**
  - karbapeneemit nostavat UDP-glukuronihappotasoja, joka valproaatin pääasiallinen metaboloija

**Silmät auki – uudet ja yllättävät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia**

*Manci & Gidal, Ann Pharmacother 2009;43:2082*

*Tobin JK ym, Drug Metabol Drug Interact 2009;24:153-*

## **Maksan sytokromaaliset entsyymit – CYP**

### **Tärkein tunnistettujen lääkeyhteisvaikutusten reitti**

- tärkein oksidatiivisen lääkeainemetabolian tie
  - 5 tärkeintä 98 % oksidat. metaboliasta
- 5(-6) merkittävintä isoentsyymiä
  - spesifisyys vrt. avain – lukko
- aineiden metabolia saman isoentsyymin välityksellä mahdollistaa interaktion
- inhibitio - yleensä kompetitiivinen
- induktio – yleensä epäselektiivinen

# Makrolidien CYP3A4 entsyymien esto

## CYP 3A4-eston voimakkuus

Erytromysiini > Klaritromysiini > Roksitromysiini, Atsitromysiini

Suuri

Kohtalainen

Pienempi

Yhteisvaikutuksen riski

**TELITROMYSIINI ?**



Westphal JF, Br J Clin Pharmacol  
2000;50:285

# CYP 3A4 Substraatteja

- Alfentaniili
- Alpratsolaami
- Amiodaroni
- Atrovastatiini
- Buspironi
- Diatsepaami
- Dihydroergotamiini
- Diltiatseemi
- Disopyramidi
- Donepetsiili
- Ebastiini
- Ergotamiini
- Etinyyliestradioli
- Feksofenadiini
- Finasteridi
- Granisetroni
- Kinidiini
- Kiniini
- HIV-proteaaasinestäjät
- Imatinibi
- Karbamatsepiini
- Ketiapiini
- Kortisoli
- Loratadiini
- Metadoni
- Metyyliprednisoloni
- Midatsolaami
- Mitsolatsiini
- Montelukasti
- Nefatsodoni
- Nifedipiini
- Nisoldipiini
- Pioglitatsoni
- Prednisoni
- Repaglinidi
- Risperidoni
- Sertindoli
- Sibutramiini
- Siklosporiini
- Sildenafilii
- Simvastatiini
- Sirolimuusi
- Syklofosfamidi
- Takrolimuusi
- Terfenadiini
- Tiagabiini
- Tratsodoni
- Triatsolaami
- Tsaleploni
- Venlafaksiini
- Verapamiili

# MAKROLIDIEN INTERAKTIOITA

- CYP 3A4 inhibitio (aluksi myös induktio)
- Merkittävä riski ainakin:
  - bentsodiatsepiinit (midatsolaami, triatsolaami)
  - epilepsialäkkeet (karbamatsepiini, fenytosiini, Na-valproaatti)
  - elinsiirtoläkkeet (siklosporiini, takrolimuusi)
  - teofylliini (vain erytromysiini)
  - (sisapridi)
- Todennäköisiä:
  - kortikosteroidi
  - varfariini (myös klaritro- ja atsitro)
  - kalkkisalpaajat
  - kolesteroliläkkeet (statiinit)

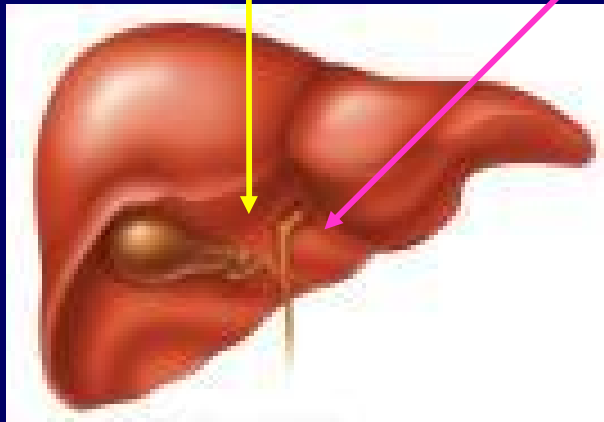
# METRONIDATSOLIN INTERAKTIOITA

- CYP 2C9 entsyymi-inhibiittori
- voimistaa varfariinin vaikutusta
- muita 2C9 kautta metaboloituvia lääkkeitä
  - oraaliset sokeritautilääkkeet (sulfonyyliureat ja –tatsonit)
  - fenytosiini
- entsyymi-induktorit laskevat metronidatsolin pitoisuuksia
- alkoholin kanssa antabus-reaktio
- disulfiraamin kanssa psykoosi

# Fluorokinolonien farmakokinetiikka

## Moksi

$t_{1/2}$  12 h  
Ei CYP  
inhibitiota

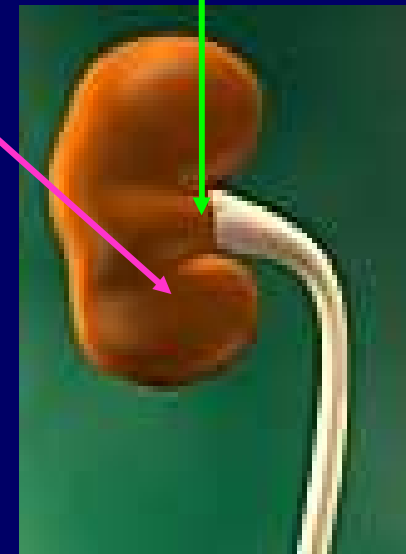


## Cipro

$t_{1/2}$  3 h  
CYP 3A4 + 1A2  
inhibiittori

## Levo

$t_{1/2}$  7 h  
Ei CYP inhibitiota



- kaikki hyvin imeytyviä

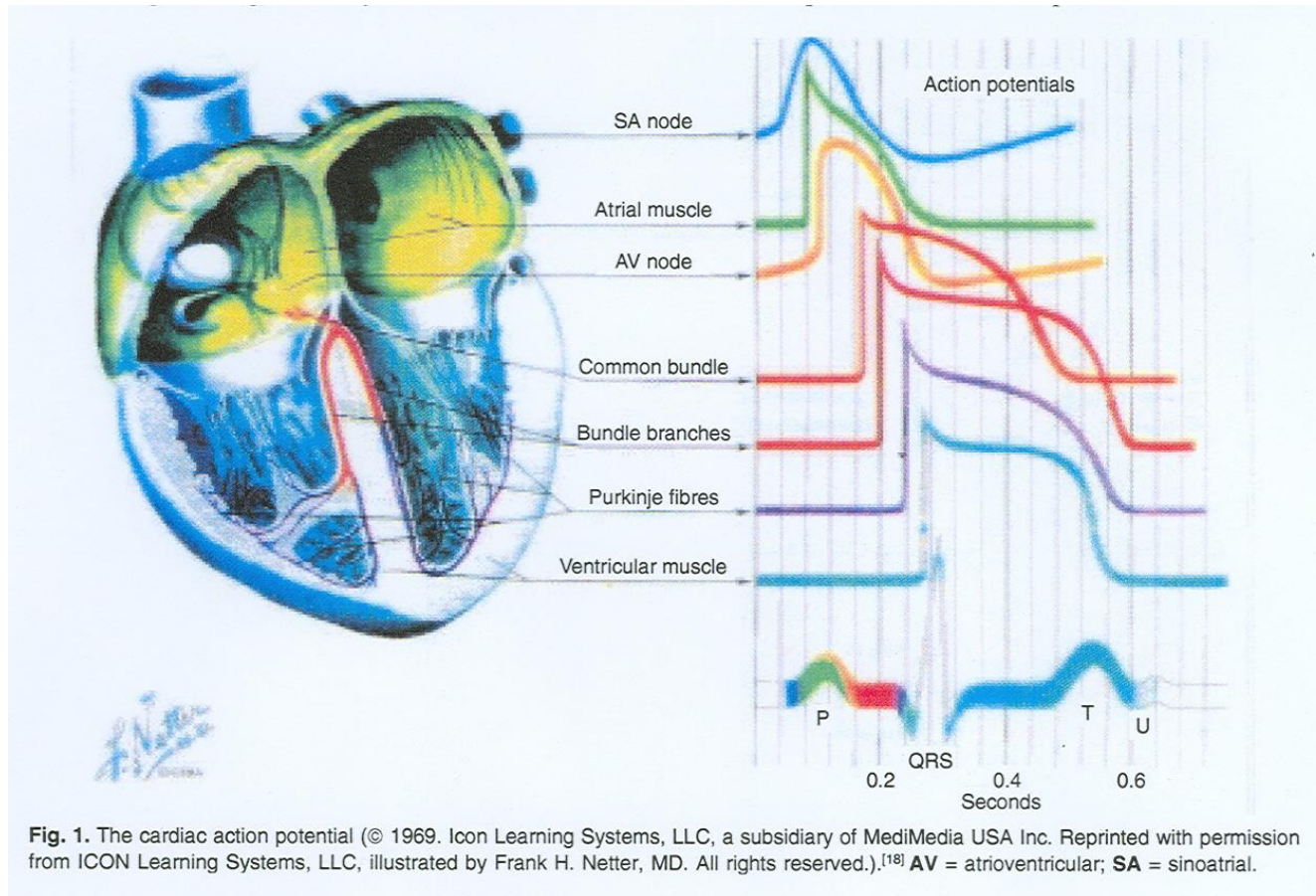
# FLUOROKINOLONIEN INTERAKTIOITA

- CYP 1A2 inhibitio
  - siprofloksasiini
  - ”harvoja” interaktoivia lääkkeitä
    - teofylliini, kofeiini
    - lidokaiini, ropivakaiini
    - uudempia psykoosilääkkeitä (olantsapiini)
- CYP 3A4 inhibitio
  - vähäisempi kuin CYP 1A2 inhibitio
  - käytännössä siprofloksasiini, norfloksasiini
    - riskilääkkeet kuten makrolideilla
- Pidentävät QT-aikaa
- Maksatoksisia

# Mikrobilääkkeet ja QT-aika

- QT-aika
  - kuvaa sydänfilmillä supistuksen jälkeistä sähköistä toipumista
  - pidentynyt QT-aika voi johtaa hengenvaaralliseen rytmihäiriöön
  - perinnöllisesti pitkä QT-aika äkkikuolemien taustalla
- Mikrobilääkkeistä QT-aikaa pidentävät
  - **atsoli-sienilääkkeet**
  - **makrolidit**
  - **fluorokinolonit**

# QT-aika



*Owens RC Jr, Drugs 2004;64:1091*

# Mikrobilääkkeiden oma vaikutus QT- aikaan vähäinen

- Terveillä ei juuri mitattavaa vaikutusta
- Varovaisuutta potilailla, joilla tiedossa pitkä QT-aika
  - kysy onko aikaisemmin käyttänyt
  - varoita muista lääkkeistä
- Tutkitaan uusilta lääkkeitä
  - Sparfloksoasiini ja grepafloksoasiini vedetty markkinoilta QT-ajan pidentymisen vuoksi
- Mikrobilääkkeillä kuvattu lähinnä yksittäistapauksia



# QT-ajan ongelmat mikrobilääkkeillä

- Yhteisvaikutus muun QT-aikaa pidentävän lääkkeen kanssa
  - Rytmihäiriölääkkeet
  - Malarialääkkeet: kiniini, klorokiini, meflokiini
  - Monet psyykenlääkkeet
    - Trisykliset antidepressantit
    - Antipsykootit (etenkin klotsapiini, pimotsidi)
    - Masennuslääkkeet: Fluoksetiini, venlafaksiini
- Perussairailta
  - sydänsairaus
  - elektrolyyttihäiriöt
  - maksan tai munuaisten vajaatoiminta

# DOKSISYKLIININ INTERAKTIOITA

- Metallisuolat (Al, Mg, Fe, vismutti) ja kalsium (maito) heikentävät imeytymistä
- Nostaa digoksiinin pitoisuuksia
- Entsyymi-induktorit laskevat doksisykliinin pitoisuuksia
  - epilepsialäkkeet
- Lisääntynyt munuaistoksisuus fluoripitoisten varjoaineiden kanssa

# Klindamysiinin interaktiota

- voimistaa lihasrelaksanttien vaikutusta
  - kuten aminoglykosidit
- voimistaa teofylliinin vaikutusta

# SULFA-TRIMETOPRIIMIN INTERAKTIOITA

- teoriassa metabolian inhibiittori
- voi syrjäyttää muita aineita sitoutumispaikoista
- nostaa siklosporiinipitoisuuksia
- varfariinin vaikutus voimistuu
- sulfonyyliureoiden vaikutus voimistuu
- fenytoiinin ja rifampisiinin pitoisuudet nousevat
- atsatiopriinin leukopeniariski kasvanut
- metotreksaatin luuydintoksisuus voimistunut

# RIFAMPISIININ INTERAKTIOITA

- usean CYP-isoentsyymin induktori (2C9, 2C19, 3A4)
- induktion alku 2-4 pv päästä, täysi noin 1,5 viikkoa
  - laskee toisen lääkkeen pitoisuuksia
- membraanien lääkkeiden kantajaproteiinin P-glykoproteiinin ekspression induktori
- Rifampisiinin loputtua entsyymi-induktio loppuu vähitellen noin 1,5 viikon aikana
  - rifampisiinihoidon aikana nostettu toisen lääkkeen annos voi olla toksinen
- merkittävimmät (laskee pitoisuuksia):
  - epilepsialäkkeet (fenytoiini, karbamatsepiini)
  - steroidihormonit
  - bentsodiatsepiinit, metadoni
  - siklosporiini, takrolimuusi
  - kalsiumsalpaajat
  - rytmihäiriölääkkeet
  - itrakonatsoli, flukonatsoli
  - varfariini
  - HIV-proteaasineestäjät
  - digoksiini (P-glykoproteiini ?)

# Sienilääkkeet ja CYP-entsyymien esto

## 3A4

- ketokonatsoli voimakkain
- mikonatsoli (myös paikallishoito)
- itrakonatsoli, voimakas
- posakonatsoli, voimakas?
- vorikonatsoli, voimakas
- flukonatsoli, korkeat annokset (> 200 mg) ja pitkä hoito

## 2C9 + 2C19

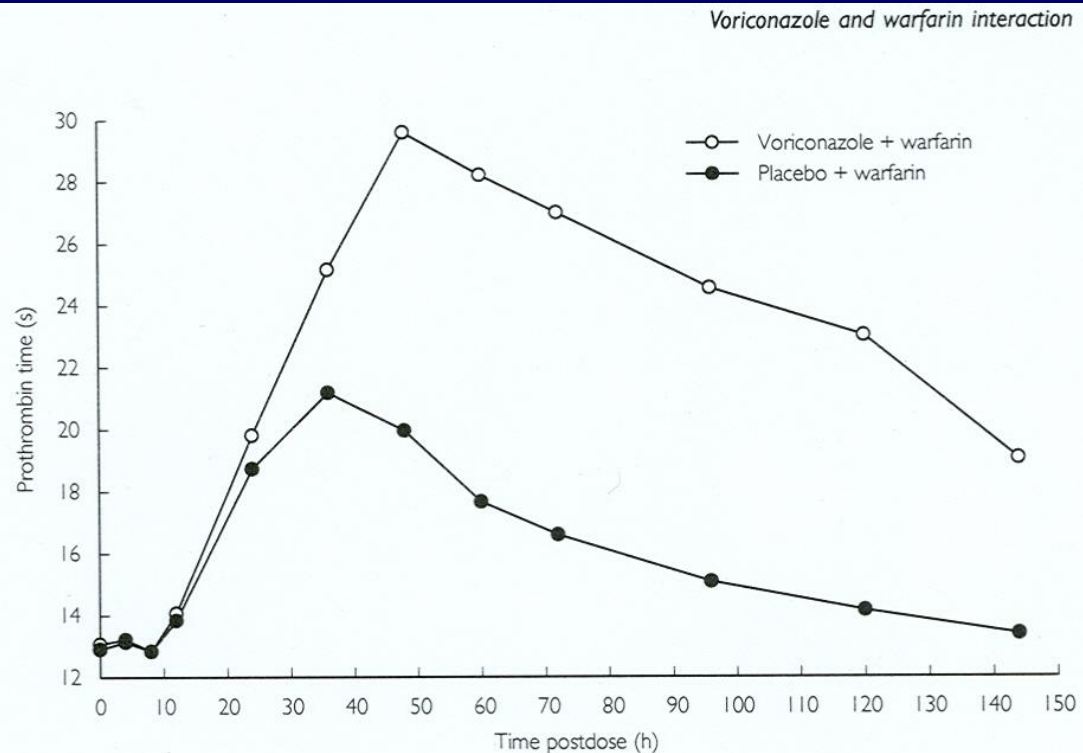
- flukonatsoli ja mikonatsoli, voimakas
- vorikonatsoli

## 2D6

- terbinafiini

# Sienilääkkeen vaikutus warfariinihoitoon

**Figure 1** Mean prothrombin time profiles of warfarin for voriconazole and placebo treatment periods.



## CYP 2C9 ja 2C19 inhibitio flukonatsoli, vorikonatsoli

### NOSTAVAT TOISEN LÄÄKKEEN PITOISUUKSIA

- Trisykliset masennuslääkkeet (2C19)
- Warfariini
- Oraaliset sokeritautilääkkeet (2C9)
  - sulfonyyliureat
  - uudemmat –glitasonit (pioglitasoni, rosiglitasoni)
- Epilepsialääkkeet
  - Fenytoiini
- Teofylliini ?
- Kofeiini

# Tavallisesti käytettyjen hiivalääkkeiden interaktioita

- Suun ja emättimen paikallishoidossa atsoleilla (mikonatsoli) kuvattu interaktio warfariinin kanssa
- flukonatsolin CYP 3A4 inhibitio yleensä vasta noin 200 mg/pv annoksilla
  - ei juurikaan ongelmia kerta-annoshoidossa
    - kuvattu yksittäistapauksia
- 150 mg kerta-annos flukonatsolia – interaktio mahdollinen herkimmillä potilailla
  - siklosporiini, takrolimuusi
  - fenytoiini, statiini

# Sienilääkkeet ja CYP-entsyymien esto

Muistisääntöjä:

”Atsolit voivat nostaa lähes kaikkien maksan kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia”

”Itrakonatsoli kuin ketokonatsoli, mutta vaikutus kenties vähäisempi”

”Flukonatsoli viattomin, normaaleilla hiiva-annoksilla 150 mg /päivä ei vaikutusta CYP 3A4”

# Terbinafiinin yhteisvaikutuksia

- CYP 2D6 estäjä
- NOSTAA PITOISUUKSIA
  - Trisykliset masennuslääkkeet
  - Jotkin psykoosilääkkeet
    - perfenatsiini, risperidoni, tioridatsiini, haloperidoli
  - Uusia masennuslääkkeitä
    - fluoksetiini, proksetiini
  - Jotkin rytmihäiriölääkkeet
    - propafenoni, enkainidi
  - Jotkin kipulääkkeet
    - tramadoli, oksikodoni, kodeiini, dekstrometorfaani, etyyliomorfiini
  - Jotkin beta-salpaajat
    - metoprololi, timololi, propranoloni, karvediloli

# Toimintaohjeita yhteisvaikutukselle alttiilla lääkkeellä mikrobilääkekuurin aikana

- **Warfariini** (Marevan) 3A4, 2C9
  - kehoita tiuhempaan verinäyteseurantaan
  - jos ei henkeä uhkaava hoitotarve (keinoläppä), laske hieman warfariinin annosta
- **Kolesterolilääkkeet** (statiinit) 3A4
  - puolita annos tai kehoita ottamaan lääke 2-3 päivän välein
- **Epilepsialääkkeet** 3A4, 2C9, 2C19
  - jos pieni annos tai potilas käyttänyt suurempaa, riski lienee pieni
  - annoksen lasku interaktoivan mikrobilääkkeen ajaksi, jos ei kohtauksia pitkään aikaan
- **Bentsodiatsepiinit**
  - välttä, jos ei säännöllinen lääkitys
  - laske annos puoleen tai neljännekseen

# Mikrobilääkkeiden lääkeyhteisvaikutukset

## ”Take home message”

- Ongelma-aineet
  - sienilääkkeet
  - makrolidit
  - siprofloksasiini
  - (metronidatsoli)
- Selvitä yhteisvaikutuksen mahdollisuus
  - Pharmaca Fennica
  - Sfinx interaktiotietokanta
- Mieti merkitsevän yhteisvaikutuksen todennäköisyys
  - lääkkeen annos ja turvamarginaali
  - seurannan tarve
- Varaudu yllättäviin yhteisvaikutuksiin
- Interaktio ei ole peruste olla hoitamatta / hoitaa väärällä lääkkeellä

# KANSALAISET SYÖVÄT LIKAA LÄÄKKEITÄ TUHOISIN SEURAUKSIN



KONTTIIYLIOPISTON ERIKOIS-  
TUTKIJA RAUNO MURJU  
TOTEAA NOLLATUTKIMUK-  
SESSAAN MONIEN LÄÄK-  
KEIDEN SISÄLTÄVÄN GLY-  
SERIINIÄ.



JA JOS PÄÄLLE  
OTTAA NITRON --



-- NIIN TULOS ON  
TYNAMENTTIA, SANOO  
ERIKOISTUTKIJA MURJU,  
JOKA ODOTTAA TUTKI-  
MUKSESTAAN NOBELIA.