

LÄÄKEAINEIDEN YHTEISVAIKUTUKSET

**Interaktio-ohjelman hyödyntäminen
Helsingin XXXI Lauttasaaren
Keskusapteekissa ja Kuusankosken I
apteekissa**

**Apteekki­farmasian
erikoistumisopinnot
proviisoreille, PD
Projektityö
Proviisori
Tiina Heikkilä
Proviisori
Tuula Lekander
Kuopion yliopisto
Koulutus- ja
kehittämiskeskus
Kesäkuu 2005**

Julkaisua voi tilata:

Tiina Heikkilä
Kauppalanportti 14
02750 Espoo

Puh: 040 5091162
Sposti: tiina.heikkila@lauttasaarenkeskusapteekki.fi

Tuula Lekander
Ajotie 3
46800 Anjalankoski

Puh: (05) 325 5777
Sposti: tuula.lekander@pp.inet.fi

KUOPION YLIOPISTON KOULUTUS- JA KEHITTÄMISKESKUS

HEIKKILÄ TIINA JA LEKANDER TUULA: Lääkeaineiden yhteisvaikutukset. Interaktio-ohjelman hyödyntäminen Helsingin XXXI Lauttasaaren Keskusapteekissa ja Kuusankosken I apteekissa

Apteekki-farmasian erikoistumisopinnot proviisoreille, PD

Projektityö, 98 s., 6 liitettä (18 s.)

ISBN 951-27-0193-6

ISBN 951-27-0281-9 (PDF)

ISSN 0789-4317

Projektityön ohjaaja: Professori Hannu Raunio, Kuopion yliopisto

Kesäkuu 2005

Kuusankosken I apteekki ja Helsingin XXXI Lauttasaaren Keskusapteekki ovat ottaneet käyttöönsä Receptumin interaktio-ohjelman, jonka tietoja ylläpitää ja tuottaa Huddinge. Tietokanta perustuu Karoliinisen sairaalan klinisen laitoksen yhteisvaikutusrekisteriin ja tietokantaa suomentaa Multirec. Tietokanta on riippumaton lääketeollisuudesta.

Molemmissa apteekeissa on lisäksi käytössään Linnea-apteekki-ohjelman laaja asiakasrekisteriohjelma, jolloin kanta-asiakkaaksi rekisteröityneen asiakkaan lääkeostot säilyvät tietokoneen muistissa kuluneelta 24 kuukaudelta. Kaikkien asiakkaiden lääkeostoista tiedot säilyvät tietokoneella 13 kuukautta. Aina hinnoiteltaessa reseptiä ohjelma tarkistaa apteekista asiakkaalle aikaisemmin toimitetut muut reseptit ja ilmoittaa mahdollisista lääkeaineyhteisvaikutuksista ja luokittelee ne vakavuusasteen mukaan luokkiin A-D, joista D on vakavin.

Ongelmalliseksi Receptumin interaktio-ohjelman hyödyntämisen tekee se, että ohjelman käytöstä ja sisällöstä ei järjestetä erityistä koulutusta vaan apteekkien tulee luoda itse toimintaohjeet. Toimintaohjeita on puolestaan vaikea luoda ellei tunne ohjelman sisältöä. Työn teoriaosassa selvitettiin taustaksi lääkeaineiden yhteisvaikutusten mekanismeja ja klinistä merkittävyyttä.

Kaikki interaktio-ohjelman antamat interaktiovaroitukset tulostettiin kummassakin apteekissa syys-marraskuussa 2004. Kuusankosken I apteekissa ja Lauttasaaren Keskusapteekissa toimitettiin syys-marraskuussa 2004 yhteensä 39 539 reseptiä. Tänä ajanjaksona interaktio-ohjelma havaitsi riskin yhteisvaikutukseen 3 861 reseptissä eli 9,8 %:ssa resepteistä. Yhdelle reseptillä määrätylelle lääkevalmisteelle saattoi ohjelma antaa useita interaktiovaroituksia eri lääkevalmisteille. Kaikkiaan interaktiovaroituksia kertyi 5 643. D-luokan vakavimmaksi ja yleisimmäksi yhteisvaikutukseksi nousi tässä tutkimuksessa varfariinin yhteisvaikutus tulehduskipulääkkeiden kanssa. Myös varfariinin muut yhteisvaikutukset olivat tavallisia.

Interaktio-ohjelma havaittiin hyväksi apuvälineeksi lääkeneuvontaan, mutta se ei korvaa farmaseuttista osaamista.

AVAINSANAT: interaktio-ohjelma, yhteisvaikutus, toimintaohje, varfariini

ESIPUHE

Tämä projektityö on tehty Helsingin XXXI Lauttasaaren Keskusapteekin ja Kuusankosken I apteekin välisenä yhteistyönä. Välimatkasta huolimatta yhteistyö on sujunut hyvin ja se on ollut antoisaa.

Kiitokset työmme ohjaajalle professori Hannu Rauniolle, jonka asiantuntemus on ollut tarpeen työtä tehdessä. Kiitokset myös koulutussuunnittelija Lea Tuomaiselle käytännön neuvoista.

Haluamme kiittää myös työnantajiamme apteekkari Liisa Heikkistä ja apteekkari Kerttu Vesalaista, jotka ovat antaneet mahdollisuuden ja resurssit projektiin sekä kannustaneet eteenpäin. Lisäksi haluamme kiittää kaikkia työkavereitamme – ilman teitä emme olisi saaneet kerättyä näin laajaa aineistoa emmekä kokoon tätä projektityötä.

Ja kiitokset kotiväelle, jolta projektityöhön käytetty aika on ollut pois.

Avainsanat: Interaktio-ohjelma, yhteisvaikutus, toimintaohje, varfariini

SISÄLLYSLUETTELO

ESIPUHE

1	JOHDANTO	12
2	FARMAKOKINEETTISET YHTEISVAIKUTUKSET	13
	2.1 Imeytyminen	13
	2.1.1 Kelaatio	14
	2.1.2 Adsorbtiio	14
	2.1.3 Mahan tyhjeneminen ja pH	15
	2.2 Alkureitin metabolia	15
	2.3 Kuljetusproteiinit	16
	2.4 Lääkeaineen jakautuminen	17
	2.4.1 Sitoutuminen plasman proteiineihin	17
	2.4.2 Jakautuminen kudoksiin	18
	2.5 Lääkeaineiden metabolia	18
	2.5.1 CYP-entsyymien inhibitiio	20
	2.5.2 CYP-entsyymien induktiio	23
	2.6 Lääkeaineiden erittyminen	24
	2.6.1 Virtsan pH	24
	2.6.2 Aktiivinen kuljetus	24
	2.6.3 Munuaisten verenkierto	25
3	FARMAKODYNAAMISET YHTEISVAIKUTUKSET	25
	3.1 Agonisti	25
	3.2 Antagonisti	26
	3.3 Agonismi-antagonismi	26
	3.4 Additiivinen ja potentoiva vaikutus	27
	3.4.1 Tulehduskipulääke-masennuslääke –interaktio	28
	3.4.2 Serotoniinioireyhtymä	29
	3.4.3 Tyramiinireaktio	32
	3.5 QT-ajan pidentyminen	33
	3.6 Reseptorien farmakogeneettiset poikkeavuudet	35
	3.6.1 Pitkä QT-aika	35

	3.6.2 Porfyria variegata ja glukoosi-6- fosfaattihydrogenaasi	36
4	RUOAN AIHEUTTAMAT YHTEISVAIKUTUKSET LÄÄKKEIDEN KANSSA	37
5	ALKOHOLIN AIHEUTTAMAT YHTEISVAIKUTUKSET LÄÄKKEIDEN KANSSA	38
	5.1 Antabusreaktio	38
	5.2 Keskushermostoa lamaava vaikutus	39
6	YHTEISVAIKUTUSTEN KLIININEN MERKITYS	39
7	INTERAKTIO-OHJELMAN HYÖDYNTÄMINEN HELSINGIN XXXI LAUTTASAAREN KESKUSAPTEEKISSA JA KUUSANKOSKEN I APTEEKISSA	41
	7.1 Johdanto	41
	7.2 Tavoitteet	42
	7.3 Aineisto ja menetelmät	43
	7.4 Tulokset	45
	7.4.1 Lauttasaaren Keskusapteekki	45
	7.4.2 Kuusankosken I apteekki	46
	7.4.3 D-luokan interaktiot	46
	7.4.4 C-luokan interaktiot	48
	7.4.4.1 Tulehduskipulääkkeet	48
	7.4.4.2 Neuroleptit ja masennuslääkkeet	49
	7.4.4.3 ACE-estäjien yhteisvaikutukset	52
	7.4.4.4 Varfariini	53
	7.4.4.5 Digoksiini	53
	7.4.4.6 Imeytymisvaiheen interaktiot .	54
	7.4.4.7 Epilepsialääkkeet	54
	7.4.4.8 Muut C-luokan interaktiot	55
	7.4.5 B-luokan interaktiot	57
	7.4.5.1 Tulehduskipulääkkeet	57
	7.4.5.2 Beetasalpaajat ja diabeteslääkkeet	58
	7.4.5.3 Varfariini	58
	7.4.5.4 Digoksiini	58

	7.4.5.5 Epilepsialääkkeet	59
	7.4.5.6 Masennuslääkkeet ja neuroleptit	59
	7.4.5.7 Muut B-luokan yhteisvaikutukset	60
7.4.6	A-luokan interaktiot	62
7.4.7	MR-luokan interaktiot	63
7.5	Tulosten tarkastelu	63
7.5.1	D-luokan tulosten tarkastelu	63
	7.5.1.1 Varfariini ja tulehduskipulääkkeet	63
	7.5.1.2 Imeytymisvaiheen interaktiot	65
	7.5.1.3 Ipratropium ja beetasymptomimeetit	65
	7.5.1.4 Fluvoksamiini ja muut masennuslääkkeet	66
	7.5.1.5 Aldosteroni- ja pseudoaldosteroniantagonistit ja kalium	67
	7.5.1.6 Muut D-luokan interaktiot ...	67
7.5.2	C-luokan tulosten tarkastelu	69
	7.5.2.1 Tulehduskipulääkkeet	69
	7.5.2.2 Neuroleptit ja masennuslääkkeet	70
	7.5.2.3 ACE-estäjät	72
	7.5.2.4 Varfariini	73
	7.5.2.5 Digoksiini	74
	7.5.2.6 Imeytymisvaiheen interaktiot.	74
	7.5.2.7 Epilepsialääkkeet	75
	7.5.2.8 Muut C-luokan yhteisvaikutukset	76
7.5.3	B-luokan tulosten tarkastelu	78
	7.5.3.1 Tulehduskipulääkkeet	78
	7.5.3.2 Beetasalpaajat ja diabeteslääkkeet	78
	7.5.3.3 Varfariini	79

7.5.3.4 Digoksiini	79
7.5.3.5 Epilepsialäkkeet	80
7.5.3.6 Masennuslääkkeet ja neuroleptit	80
7.5.3.7 Muut B-luokan interaktiot ...	81
7.5.4 A-luokan tulosten tarkastelu	83
7.5.5 MR-luokan tulosten tarkastelu	84
7.6 Toimintaohjeen laatiminen Lauttasaaren Keskusapteekkiin ..	85
7.7 Toimintaohjeen laatiminen Kuusankosken I apteekkiin	87
7.8 Yhteenveto	90
7.8.1 Tulosten vertaaminen vastaaviin tutkimuksiin	90
7.8.2 Tutkimuksessa esille nousseet lääkeaineet ja lääkeaineryhmät	91
7.8.3 Interaktio-ohjelman hyöty apteekkeille	93
KIRJALLISUUS	95

LIITTEET

1 Johdanto

Usean lääkkeen samanaikainen käyttö on yleistä ja joskus välttämätöntä. Potilaalla saattaa olla useita sairauksia, joiden hoito vaatii eri lääkkeiden yhtäaikaista käyttöä, tai yksikin sairaus voi vaatia usean eri lääkkeen yhdistämistä. Yhtä aikaa käytettävillä lääkkeillä voi kuitenkin olla yhteisvaikutuksia, jotka voivat olla joko hyödyllisiä tai haitallisia. Hyödyllisiä yhteisvaikutuksia käytetään hyväksi monien sairauksien, esimerkiksi verenpaineen, hoidossa yhdistämällä eri tavoin vaikuttavia lääkevalmisteita. Osa lääkeaineiden yhteisvaikutuksista on kuitenkin epäedullisia. Yksin käytettynä turvallinen lääke voi yhdessä toisen lääkkeen kanssa aiheuttaa vaarallisia haittavaikutuksia tehon yllättäen noustessa tai lääke voi menettää tehonsa yhteisvaikutuksen seurauksena (Koulu ja Tuomisto 2001).

Lääkeaineet voivat muunnella toistensa vaikutuksia in vitro tai in vivo. In vitro lääkeaineet voivat esimerkiksi jo infuusioliuoksessa vaikuttaa toistensa pitoisuuteen tai liuoksen pH voi olla sopimaton labiilille lääkeaineelle. In vivo lääkeyhteisvaikutuksista suurin osa on farmakokineettisiä, jolloin yhteisvaikutuksia voi esiintyä imeytymisvaiheessa, sitoutumisessa proteiineihin, jakautumisessa kudoksiin, lääkeainemetaboliassa ja erittymisessä. Osa yhteisvaikutuksista on farmakodynaamisia, jolloin lääkkeen teho muuttuu ilman havaittavaa lääkeainepitoisuuden muutosta. Farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia voi tapahtua mm. reseptoritasolla, solukalvoilla ja ionitasapainon muutosten välittämänä. Kaikkia yhteisvaikutusmekanismeja ei tunneta ja kahden lääkeaineen yhteisvaikutuksessa voi myös olla mukana useita mekanismeja samanaikaisesti (Neuvonen ym. 2002). Tässä yhteydessä tarkastelemme lääkkeiden in vivo yhteisvaikutuksia.

Lääkkeiden yhteisvaikutusten riskitekijöinä ovat korkea ikä, monilääkitys ja hoitovastuun jakautuminen usealle eri lääkärille. Vanhukset joutuvat usein käyttämään useita lääkkeitä samanaikaisesti. Useampaa kuin viittä lääkettä käyttävillä iäkkäillä jopa 15 %:lla on havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia (Linjakumpu ym. 2002). Lääkehoitoa suunniteltaessa ja toteutettaessa lääkärin on tunnettava potilaan terveydentila muutenkin kuin juuri ajankohtaisen sairauden kannalta ettei aloitettu lääkehoito vaaranna potilaan koko lääkehoidon tehoa ja turvallisuutta.

Yhteisvaikutusten ilmenemisessä on suuria potilaskohtaisia eroja. Usein tarvitaan jokin lisätekijä, kuten geneettinen poikkeavuus, korkea ikä, munuaisten vajaatoiminta, maksasairaus, alhainen kouristuskynnys, sydämen rytmihäiriöalttius, hypokalemia tai jokin muu häiriö, joka yhdessä sopimattoman lääkeyhdistelmän kanssa voi johtaa haitallisiin seurauksiin.

Kliinisesti merkittävälle lääkeyhteisvaikutukselle ei ole yleisesti hyväksyttyä käsitystä. Lääkkeiden yhteisvaikutuksen kliiniselle merkitykselle on olemassa kuitenkin tiettyjä määrääviä tekijöitä kuten interaktiivien lääkkeiden terapeutinen leveys, potentiaalisti yhteisvaikutukselle altistuva populaatio, kuinka todennäköistä lääkkeiden yhteiskäyttö on populaatiotasolla ja kuinka helppoa interaktio on kiertää. Edellä mainitut tekijät määräävät paljolti sen, kuinka suuri yhteisvaikutusongelma tietyllä lääkkeellä lopulta on (Laine 2005).

2 Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi esiintyä lääkeaineen imeytymisvaiheessa, proteiiniin sitoutumisessa, jakautumisessa kudoksiin, metaboliassa ja erittymisessä. Farmakokineettisen yhteisvaikutuksen seurauksena lääkeaineen pitoisuus plasmassa muuttuu toisen lääkkeen vaikutuksesta. Suuret lääkeainepitoisuuden muutokset ovat hyvin merkittäviä lääkkeillä, joilla on pieni terapeutinen leveys ja jyrkkä annos-vastekäyrä (Raunio 2003). Lääkkeitä, joilla on pieni terapeutinen leveys, ovat mm. solunsalpaajat, antikoagulantit, diabeteslääkkeet, epilepsialääkkeet ja sydämen rytmiin vaikuttavat lääkkeet (Neuvonen ja Kivistö 1998).

2.1 Imeytyminen

Jos lääke annostellaan suun kautta, täytyy lääkkeen hajota ja lääkeaineen päästä imeytymään verenkiertoon. Samanaikaisesti otetut lääkkeet ja ruoka voivat kuitenkin vaikuttaa imeytymiseen. Lääkeaineiden imeytyminen saattaa vähentyä merkittävästi toisen lääkkeen vaikutuksesta.

2.1.1 Kelaatio

Lääkeaineet voivat muodostaa kompleksin, kelaatin, joka johtaa siihen, että lääkeaine ei imeydy suolistosta verenkiertoon (Laine 2005). Kahden ja kolmen arvoiset metallikationit, mm. alumiini ja rauta, voivat kelatoida muita lääkeaineita. Tästä johtuen mm. bisfosfonaattien, tetrasykliinien ja fluorokinolonien imeytyminen voi estyä, jos niitä otetaan yhtäaikaan alumiinia sisältävien antasidien, sukralfaatin tai raudan kanssa (Neuvonen ym. 2002). Alumiinia ja magnesiumia sisältävä antasidi vähentää tetrasykliinin ja doksisykliinin imeytymistä 80-90 % ja raudan vaikutus tetrasykliinin ja doksisykliinin imeytymiseen on samaa luokkaa (Kivistö ja Neuvonen 1997). Kalsium vähentää monien lääkeaineiden esim. tetrasykliinien, fluorokinolonien ja bisfosfonaattien imeytymistä. Rauta- ja kalsiumvalmisteet vähentävät siprofloksasiinin ja norfloksasiinin imeytymistä vähintään 50 % (Kivistö ja Neuvonen 1997). Monivitamiinivalmisteet, erityisesti niiden sisältämä sinkki, voivat estää fluorokinolonien imeytymistä kliinisesti merkittävästi (Laine 2005). Nämä imeytymisvaiheen yhteisvaikutukset voidaan välttää pitämällä lääkkeiden ottamisen välillä vähintään kahden tunnin tauko.

2.1.2 Adsorbatio

Lääkehiiltä käytetään myrkytyksien hoidossa sen adsorpoivien ominaisuuksien ansiosta. Jos lääkehiiltä käytetään ripulin hoidossa ja nautitaan samanaikaisesti muita lääkeaineita esim. digoksiinia, rytmihäiriölääkkeitä, epilepsialääkkeitä tai E-pillereitä, lääkehiili adsorpoi myös näitä lääkeaineita ja toivottu lääkevaikutus jää saamatta (Neuvonen ym. 2002). Muita tällaisia adsorpoivia lääkeaineita, joita meillä on käytössä, ovat mm. kolestipoli (Lestid^R) ja kolestyramiini (Questran^R). Nämä lääkkeet ovat ioninvaihtajahartseja, joita käytetään sitomaan sappihappoja tarkoituksena mm. kolesterolin alentaminen. Hartsit voivat estää happamien lääkeaineiden kuten varfariinin ja furosemidin imeytymistä. Ne eivät kuitenkaan estä neutraalien tai emäksisten lääkeaineiden imeytymistä (Neuvonen ym. 2002). Kolestyramiini voi estää

furosemidin imeytymisen lähes täysin ja se vähentää digoksiinin imeytymistä n. 80 % (Kivistö ja Neuvonen 1997).

2.1.3 Mahan tyhjeneminen ja pH

Mahan tyhjeneminen ja pH voivat vaikuttaa lääkeaineiden imeytymiseen. Antasidit, H₂-reseptorinsalpaajat ja protonipumpun estäjät voivat vaikuttaa muiden lääkeaineiden imeytymiseen nostamalla mahan pH:ta (Neuvonen ym. 2002). Käytännössä nämä lääkkeet aiheuttavat harvoin kliinisesti merkittäviä lääkeinteraktioita nostaessaan mahan pH:ta. Poikkeuksena mainitaan ketokonatsoli. Mahan pH:n nousu estää ketokonatsolin liukenemistä ja vähentää näin imeytymistä (Laine 2005).

Lääkeaineiden täytyy päästä ohutsuoleen, jossa lääkeaineet pääosin imeytyvät. Mahan tyhjenemisnopeus vaikuttaa siten imeytymisnopeuteen. Imeytyneen lääkkeen kokonaismäärä ei useinkaan muutu, joten säännöllisessä lääkehoidossa tällä yhteisvaikutuksella ei ole juurikaan merkitystä. Imeytymisen hidastuminen mm. opiaatin, antikolinergisen lääkkeen tai ruuan vaikutuksesta voi viivästyttää lääkevaikutuksen alkamista. Jotkut lääkeaineet mm. metoklopramidi voivat taas nopeuttaa esim. tulehduskipulääkkeen ja nukahtamislääkkeen imeytymistä (Kivistö ja Neuvonen 1997).

2.2 Alkureitin metabolia

First-pass –metaboliolla tarkoitetaan imeytymisvaiheen aikana tapahtuvaa lääkeainemetaboliaa suolen limakalvolla ja maksassa. Alkureitin (First-pass) –metabolia tapahtuu siis ennen kuin lääkeaine pääsee yleiseen verenkiertoon. Esimerkkejä lääkkeistä, joilla on runsas alkureitin metabolia, ovat kalsiumsalpaajat (nisoldipiini, felodipiini, nifedipiini, verapamiili), siklosporiini, propranololi ja nitraatit. Kun lääkeaineella on runsas alkureitin metabolia, sitä tarvitaan suun kautta suurempi annos kuin laskimoon annettuna, jotta saadaan sama lääkevaikutus. Tähän

metaboliaan voivat vaikuttaa monet lääkeaineet inhiboimalla tai indusoimalla suolen ja maksan entsyymejä (Neuvonen ym. 2002). Ohutsuolen seinämän epiteelisoluissa on runsaasti CYP3A4-entsyymiä, joka pystyy hajottamaan useita tämän entsyymin substraatteja heti kun lääke on siirtynyt suolen seinämän läpi (Laine 2005).

Lääkeaineiden, joilla on runsas CYP3A4-välitteinen alkureitin metabolia, oraalinen hyötyosuus on mm. karbamatsepiinia (CYP3A4-induktori) käyttävillä henkilöillä vain kymmenesosa verrattuna indusoimattomiin henkilöihin (Neuvonen ym. 2002).

Kolesterolilääkkeinä käytettävien lova- ja simvastatiinin interaktiot CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa ovat esimerkkejä kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista, jotka välittyvät ensikierron metabolian kautta (Laine 2005).

2.3 Kuljetusproteiinit

Kuljetusproteiinit ovat solukalvon proteiineja, jotka aktiivisesti siirtävät lääkeaine- ym. molekyyliä elimistön kalvorakenteiden läpi. Kuljetusproteiineja tunnetaan useita, mutta tutkituin on p-glykoproteiini (Laine 2005). P-glykoproteiini on kuljetusproteiini, jota löytyy mm. suolen limakalvolta. P-glykoproteiini kuljettaa lääkeaineita epiteelisoluista takaisin suoleen, vähentäen siten niiden imeytymistä verenkiertoon (Neuvonen ym. 2002). Osa molekyyleistä pääsee p-glykoproteiinin läpi ja imeytymään ja osan p-glykoproteiini estää imeytymästä ja rajoittaa näin imeytyneen lääkeaineen määrää. Samalla tavalla myös muut kuljetusproteiinit rajoittavat joidenkin lääkeaineiden imeytymistä ja siirtymistä elimistön kalvorakenteiden läpi (Laine 2005). P-glykoproteiinille on ominaista, että eräät lääkeaineet voivat inhiboida tai indusoida sen toimintaa (Taulukko 1). P-glykoproteiinin inhibitio (estäminen) suolen seinämässä lisää sen substraattien imeytymistä ja suurempi osa lääkeaineesta pääsee verenkiertoon. P-glykoproteiinin induktio (toiminnan lisääminen) vähentää p-glykoproteiinin substraattien imeytymistä ja pienempi osa lääkeaineesta pääsee verenkiertoon (Laine 2005). P-glykoproteiini -kuljetusmekanismi on tärkeä eräiden lääkeaineiden mm. digoksiinin eliminoitumiselle (Neuvonen ym. 2002). Digoksiinin eliminaatio tapahtuu aktiivisen erityksen kautta virtsaan ja sappeen. Molemmat eritystiet ovat p-glykoproteiinista riippuvaisia. Digoksiinin farmakokineettiset yhteisvaikutukset välittyvät pääasiassa p-glykoproteiinin eston kautta (Laine 2005).

Yksi p-glykoproteiinin inhibiittoreista on kinidiini. Kinidiinin ja digoksiinin yhteiskäyttö nostaa merkittävästi digoksiinin pitoisuutta lisäämällä sen imeytymistä ja toisaalta hidastamalla digoksiinin eliminaatiota virtsaan ja sappeen (Laine 2005).

Taulukko 1. Tunnettuja p-glykoproteiinin inhibiittoreita ja induktoreita (Laine 2005).

GENEERINEN NIMI	KAUPPANIIMIÄ (Pharmaca Fennica 2004)
INHIBIITTORI	
Diltiatseemi	Cardizem, Dilmin, Dilpral, Dilzem
Itrakonatsoli	Sporanox
Ketokonatsoli	Nizoral
Kinidiini	Kiniduron
Klaritromysiini	Klacid, Zeclar
Siklosporiini	Sandimmun neoral
Verapamiili	Isoptin, Vermin, Verpamil
INDUKTORI	
Mäkikuisma	Esbericum, Hyperiforce ym.
Rifampisiini	Rimapen

2.4 Lääkeaineen jakautuminen

2.4.1 Sitoutuminen plasman proteiineihin

Lääkeaineet kulkeutuvat verenkierron mukana vaikutuspaikkaansa. Lääkeaine sitoutuu veressä erilaisiin kantajaproteiineihin. Vain vapaa, proteiiniin sitoutumaton lääkeaine voi vaikuttaa. Tavallisimpia proteiineja, joihin lääkeaine sitoutuu, ovat albumiini, beetaglobuliini ja hapan glykoproteiini (Laine 2005). Lääkeaineilla voi olla erilainen kyky tarttua proteiineihin ja joskus vahvemmin sitoutuva lääkeaine voi syrjäyttää toista lääkeainetta sidoksesta. Nykyään on todettu, että kilpailulla plasman proteiineista ei yleensä ole merkittäviä seurauksia (Raunio 2003). Vaikka useat lääkeaineet sitoutuvat voimakkaasti albumiiniin, lääkeaineen syrjäytyminen albumiinista toisen lääkeaineen

vaikutuksesta johtaa siihen, että lääkeaine jakautuu uudelleen elimistöön ja osa metaboloituu, joten lisävaikutus jää pieneksi (Raunio 2003, Laine 2005). Tällä yhteisvaikutusmekanismilla voi olla vaikutusta, jos lääkeaineen plasmaan sitoutuminen on yli 90 % ja jakautumistilavuus on pieni. Esimerkkejä tällaisista lääkeaineista ovat varfariini, fenytoiini ja sulfonyyliurearyhmän sokeritautilääkkeet (Neuvonen ym. 2002).

2.4.2 Jakautuminen kudoksiin

Monien lääkeaineiden jakaantumiseen vaikuttavat erilaiset kuljettajaproteiinit, jotka aktiivisesti siirtävät molekyyliä elimistön eri tilojen välillä (Raunio 2003). Jo edellä mainittu p-glykoproteiinin estäminen aiheuttaa muutoksen lääkeaineiden jakaantumisessa. P-glykoproteiini on tärkeä mm. veri-aivoesteen toiminnassa. Se estää monia lääkeaineita pääsemästä keskushermostoon (Neuvonen ym. 2002). On saatu selkeitä osoituksia siitä, että p-glykoproteiinin estäminen aiheuttaa aivojen lääkealtistuksen nousemisen (Laine 2005). Kun loperamidia annettiin yhdessä p-glykoproteiinia estävän kinidiinin kanssa, loperamidi aiheutti hengitysdepression (Laine 2005). Kuljetusproteiinien toiminnan muutokset ovat keskeinen yhteisvaikutuksia aiheuttava mekanismi (Laine 2005).

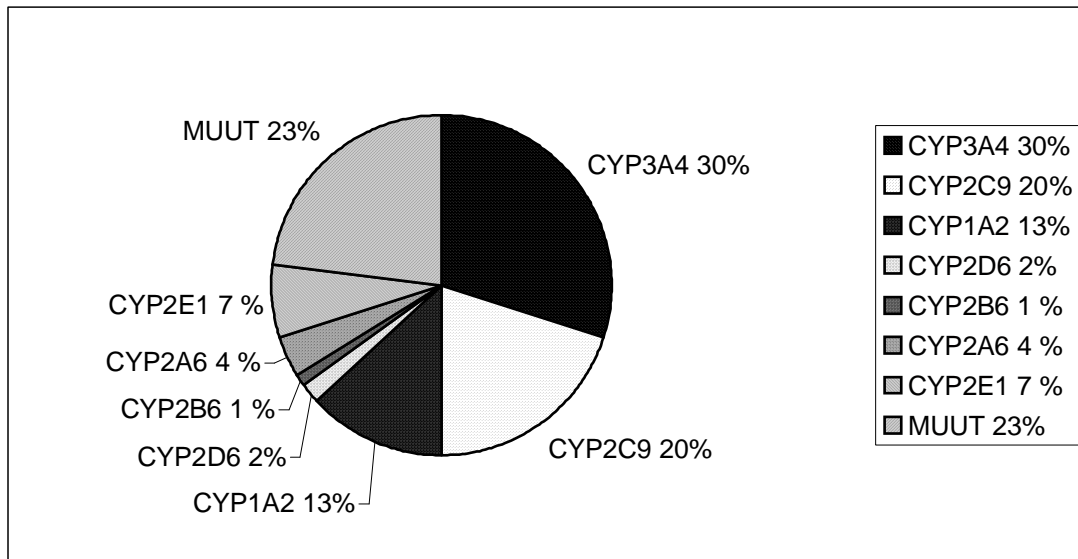
2.5 Lääkeaineiden metabolia

Elimistö pyrkii eroon vieraista aineista. Vain harvat lääkeaineet voivat poistua elimistöstä sellaisenaan. Monet lääkeaineista ovat rasvaliukoisessa muodossa, jotta niiden olisi helpompi päästä vaikutuskohtaansa, mutta lääkeaineiden eliminoituminen vaatii ensin metaboloitumista vesiliukoiseen muotoon ja sitten ne voivat erittyä munuaisten tai sapen kautta elimistöstä (Raunio 2003). Lääkeinemetabolian reaktiot jaetaan I ja II vaiheen reaktioihin. Ensimmäinen vaihe on käytännössä hapetusreaktio, vaikka myös pelkistysreaktioita on kuvattu (Pelkonen ja Raunio 1998). Toisessa vaiheessa entsyymit konjugoivat vierasaineen johonkin toiseen molekyyliin, esim.

glutationiin tai glukuronidiin ja lääke muutetaan vesiliukoisempaan muotoon (Koulu ja Tuomisto 2001). Metaboliatuotteet ovat useimmiten inaktiivisia, mutta ne voivat olla myös farmakologisesti aktiivisia tai niin reaktiivisia, että ne aiheuttavat haitallisia vaikutuksia (Pelkonen ja Raunio 1998). Suurin osa lääkeaineista metaboloituu entsyymaattisesti; yli 50 % länsimaissa käytössä olevista lääkkeistä metaboloituu sytokromi P450-entsyymien kautta (Laine 2001b, Raunio 2003). Pääasiassa metabolia tapahtuu maksassa, mutta CYP-entsyymejä on myös mm. ohutsuolessa ja keuhkoissa (Laine 2005). Sytokromi P450 -järjestelmään kuuluu useita entsyymejä.

Lääkeainemetaboliaan osallistuvat mm. entsyymit CYP3A4, 2D6, 2C9/19 ja 1A2 (Raunio 2003). CYP3A4:ää on maksassa noin 30 % entsyymeistä ja sen kautta metaboloituu noin puolet CYP-järjestelmän kautta metaboloituvista lääkkeistä (Laine 2001b). CYP2C9-entsyymiä on noin 20 % ja CYP1A2-entsyymiä n. 13 % maksan entsyymeistä. CYP2D6-entsyymiä on vain noin 2 %, mutta sillä on tärkeä osa mm. neuroleptien ja masennuslääkkeiden metaboliassa (Kuva 1, Laine 2001b).

Lääkeainemetaboliaan vaikuttavat myös yksilölliset erot entsyymien toiminnassa. Suomalaisista noin 7 % on ns. hitaita metaboloijia CYP2D6-entsyymin suhteen (Laine 1998). 1 – 3 % pohjoiseurooppalaisista ovat ultranopeita metaboloijia CYP2D6-entsyymin suhteen. Hitailta metaboloijilla on riski saada haittavaikutuksia tavallisilla annoksilla lääkkeistä, jotka metaboloituvat CYP2D6-entsyymin kautta (Laine 2005). CYP2D6 –entsyymin aktiivisuus vaihtelee hyvin suuresti myös nopeiden metaboloijien kesken ja entsyymin aktiivisuudessa on eroja eri etnisten väestöryhmien kesken (Dahl 1995). Kodeiini on lääkeaine, jonka teho kipulääkkeenä perustuu siihen, että lääkeaine metaboloituu elimistössä morfiiniksi CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos kodeiinia nauttiva henkilö on hidas metaboloija CYP2D6-entsyymin suhteen, ei kipua lievittävää vaikutusta lääkkeestä saada (Laine 2001b). Muita entsyymejä, joissa on geneettistä vaihtelua, ovat CYP2C9 ja CYP2C19. Pohjoiseurooppalaisesta väestöstä 1 % on hitaita metaboloijia CYP2C9:n suhteen ja 3 % CYP 2C19 :n suhteen (Laine 2005).



Kuva 1. Sytokromi P450 –entsyymien ilmentymä ihmisen maksassa (Laine 2001b).

2.5.1 CYP-entsyymien inhibitio

CYP -entsyymien toimintaa voidaan estää (inhibitio) tai voimistaa (induktio) esim. muilla lääkkeillä (Neuvonen ym. 2002). CYP-entsyymin toiminnan inhibitio nostaa kyseisen entsyymin kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuutta elimistössä, kun taas saman entsyymin induktio laskee entsyymin kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuutta. Aihiolääkkeen pitoisuutta metaboloivan entsyymin induktio voi kuitenkin nostaa (Laine 2005). CYP-entsyymien metaboliaan voidaan vaikuttaa alkureitin metabolian aikana sekä siinä vaiheessa, kun lääkeainetta muutetaan pois eritettävään muotoon esim. maksassa. Lääkeainemetaboliaan vaikuttavat lääkkeet ovat merkittäviä yhteisvaikutusten aiheuttajia.

Suurin osa maksan entsyymeistä (30 %) on CYP3A4:ää. Tämän entsyymin kautta metaboloituvia lääkeaineita (substraatteja) tunnetaan ainakin 57 (Neuvonen ym. 2002, esimerkkejä: Taulukko 2). Tämän entsyymin kautta metaboloituvat mm. paljon käytetyt statiinit; atorvastatiini, simvastatiini ja lovastatiini. Kun CYP3A4:n toimintaa estetään, voi näiden statiinien pitoisuus nousta merkittävästi. Statiinien vakava haitta on lihasvaurio, joka on kuitenkin harvinainen. Sen on katsottu liittyvän korkeaan statiiniannokseen tai lääkeaineinteraktioon mm. fibraatin tai CYP3A4-estäjien kanssa

(Huupponen ym. 2001). CYP3A4-entsyymin inhibiittoreita ovat mm. erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini ja itrakonatsoli. Telitromysiinin on todettu nostavan simvastatiinin huippupitoisuutta yli nelinkertaiseksi ja AUC:tä jopa 14-kertaiseksi (Järvinen 2003). CYP3A4-entsyymin estäjiä on lueteltu taulukossa 2. Sellaiset lääkkeet, jotka metaboloituvat vain yhden entsyymin kautta, ovat alttiita haittavaikutuksille. Jo yksi annos entsyymiä estävää lääkettä aiheuttaa ainakin lievän estovaikutuksen ja hajoamisen estyminen on suurinta silloin, kun estävä lääke on saavuttanut ns. vakaan tilan (Kivelä 2004). Osa lääkeaineista käyttää useampaa entsyymiä metaboliassaan ja silloin yhden entsyymin toiminnan estyminen ei vaikuta välttämättä lääkeaineen puhdistumaan (Laine 2001b). Venlafaksiini (Efexor^R) metaboloituu kahden entsyymin; CYP2D6:n ja CYP3A4:n kautta. Mikäli käyttäjällä on normaali CYP2D6-entsyymin aktiivisuus, ei CYP3A4-entsyymin esto merkittävästi lisää venlafaksiinin pitoisuutta (Laine 2005).

Taulukko 2. Osa sytokromi 3A4-entsyymin kautta metaboloituvista lääkeaineista, inhibiittoreista ja induktoreista (Neuvonen ym. 2002).

CYP3A4		
SUBSTRAATTEJA	INHIBIITTOREITA	INDUKTOREITA
alpratsolaami	diltiatseemi	fenytoiini
buspironi	erytromysiini	karbamatsepiini
ketiapiini	flukonatsoli	mäkikuisma
loratadiini	greippimehu	rifampisiini
lovastatiini	itakonatsoli	
midatsolaami	klaritromysiini	
siklosporiini	siklosporiini	
simvastatiini	telitromysiini	
vanlafaksiini	verapamiili	
verapamiili		

Entsyymin CYP2D6 kautta metaboloituu 20 % CYP-järjestelmän kautta metaboloituvista lääkkeistä (Laine 2005) (Taulukko 3). CYP2D6 on tärkeä psykykenlääkkeitä ja opioideja metaboloiva entsyymi (esim. Taulukko 3). Sen kautta metaboloituvat mm. tramadoli, kodeiini, trisykliset masennuslääkkeet ja uudemmissä masennuslääkkeistä mm. fluoksetiini ja paroksetiini. Fluoksetiini ja paroksetiini ovat myös tämän entsyymin voimakkaita estäjiä (Neuvonen ym. 2002).

Osa lääkkeistä on ns. aihiolääkkeitä, jotka muuttuvat vaikuttavaan muotoonsa vasta metabolian kautta. Tällaisia lääkeaineita ovat mm. tramadoli ja kodeiini. Kun estetään CYP2D6-entsyymien toimintaa, jonka kautta 10 % kodeiinista muuttuu vaikuttavaksi morfiiniksi, ei toivottua vaikutusta saada. Tramadoli taas muuttuu CYP2D6:n kautta vaikuttavaksi O-desmetyylitramadoliksi. Tällä muodolla on huomattavasti voimakkaampi vaikutus kivunlievitykseen kuin tramadolilla ja siten entsyymien esto vie tehoa tramadolista (Kivelä 2004). Ne henkilöt, joilla CYP2D6-entsyymien toiminta on puutteellista, saavat tramadolista heikomman kivun lievityksen kuin ne, joilla entsyymi toimii normaalisti (Raunio ym. 2003).

Taulukko 3. Osa lääkeaineista, jotka metaboloituvat CYP2D6-entsyymien kautta sekä entsyymien inhibiittoreita (Neuvonen ym. 2002).

CYP2D6		
SUBSTRAATTEJA	INHIBIITTOREITA	INDUKTOREITA
amitriptyliini doksepiini flekainidi kodeiini metoprololi perfenatsiini propranololi risperidoni tramadoli venlafaksiini	fluoksetiini kinidiini neuroleptit paroksetiini terbinafiini selekoksobi	ei tunneta

Tietoa CYP-entsyymien kautta välittyvistä yhteisvaikutuksista tulee lisää koko ajan ja jo pitkään käytössä olleista lääkkeistä voi tulla uutta tietoa. Vasta viime vuonna tuli lisää tietoa lihasrelaksanttina käytetyn titsanidiinin (Sirdalud^R) yhteisvaikutuksista (Granfors ym. 2004a ja b). Titsanidiini metaboloituu CYP1A2-entsyymien kautta. Sen pitoisuudet kohoavat 33-kertaiseksi, jos käytetään yhtä aikaa fluvoksamiinia, voimakasta CYP1A2-entsyymien estäjää (Idänpään-Heikkilä 2004). Sen seurauksena verenpaine voi laskea ja sen seurauksena esiintyy mm. uneliaisuutta ja huimausta. Myös muut CYP1A2-entsyymien estäjät kohottavat titsanidiinin pitoisuuksia. Näitä ovat mm. fluorokinolonit (mm. siprofloksasiini, norfloksasiini) amiodaroni ja meksiletiini

(Pharmaca Fennica 2005). Muita CYP1A2:n substraatteja ovat mm. klotsapiini, teofylliini, kofeiini ja olantsapiini.

2.5.2 CYP -entsyymien induktio

Useimpien entsyymien toimintaa voivat tietyt lääkeaineet myös kiihdyttää. Tämä tarkoittaa sitä, että jos indusoidun entsyymin kautta metaboloituvaa lääkeainetta annetaan tavallisia annoksia lääkevaikutusta ei saada tai se on heikompi (Laine 2001b). Nykyään ei vielä tunneta lääkeainetta, joka indusoisi CYP2D6-entsyymiä. Lääkeaineista karbamatsepiini on entsyymien 1A2 ja 3A4 indusoija ja fenytoiini indusoi CYP2C19- ja CYP3A4 -entsyymiä. Lääkeaineiden lisäksi entsyymin 1A2 toimintaa kiihdyttää myös tupakointi. Myös luontaistuotteena käytetty mäkikuisma indusoi CYP2C9/19 ja 3A4-entsyymejä. Entsyymi-induktio vaikutus alkaa 1-2 vuorokaudessa ja se on suurimmillaan 2-5 viikon kuluttua indusoivan lääkkeen aloittamisesta. Induktiovaikutus ei häviä heti indusoivan lääkkeen lopettamisen jälkeen vaan siihen menee aikaa viikosta kuukauteen (Neuvonen ym. 2002). Näiden yhteisvaikutusten merkitys on suurin sellaisten lääkkeiden kohdalla, joiden tehoon pienikin pitoisuuden muutos vaikuttaa haitallisesti (Laine 2001b).

Verenhennuslääkkeenä käytetyn varfariinin annosta voidaan joutua nostamaan, jos yhtä aikaa otetaan CYP2C9-entsyymiä indusoivaa lääkeainetta, kuten rifampisiinia. Muita pitoisuuden laskun takia haittavaikutuksille herkkiä lääkeaineita ovat mm. E-pillerit, rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni), immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini) ja sulfonyyliureat (esim. glipitsidi). Kun induktorin käyttö lopetetaan, täytyy muistaa myös tämän entsyymin kautta metaboloituvan lääkkeen annoksen pienentäminen. Esimerkiksi klotsapiinin pitoisuus voi nousta 50 – 200 %, kun indusoiva lääkitys esim. karbamatsepiini lopetetaan (Laine 2001b).

Lääkeainemetabolia on tärkeä mekanismi yhteisvaikutusten kannalta ja edellä on esitetty vain osa entsyymeihin vaikuttavista lääkkeistä. Täydellisempiä luetteloita entsyymien substraateista, inhibiittoreista ja induktoreista löytyy mm. Pharmaca Fennicasta ja interaktiokorteista (esim. Lundbeck).

2.6 Lääkeaineiden erittyminen

Lääkeaineet eritetään joko sellaisenaan tai metaboliitteina munuaisten kautta virtsaan tai sapan kautta ulosteisiin (Koulu ja Tuomisto 2001). Esimerkiksi litium diffuntoituu munuaiskeräsisistä primaarivirtsaan. Diffuusion lisäksi munuaistiehyeissä on aktiivinen kuljetusmekanismi useille lääkeaineille. Lääkkeet, jotka muuttavat munuaisten tubulusnesteeseen pH:ta, vaikuttavat kuljetusproteiinien toimintaan tai muuttavat munuaisten verenvirtausta, voivat vaikuttaa sellaisten lääkkeiden poistumiseen elimistöstä, joilla munuaispuhdistuma on keskeistä (Laine 2005).

2.6.1 Virtsan pH

Virtsan pH vaikuttaa heikkojen happojen ja heikkojen emästen erittymiseen (Neuvonen ym. 2002). Kun primäärivirtsan pH on korkea ovat heikot hapot pääasiassa ionisoituneessa muodossa eli huonosti lipidiliukoisessa muodossaan ja niiden on vaikea diffuntoitua takaisin verenkiertoon (Laine 2005). Vastaavasti heikot emäkset erittyvät paremmin happamaan virtsaan. Lääkeaineita, jotka käyttävät pääasiallisena eliminaatioreittinään munuaispuhdistumaa ja edelleen passiivista diffuusiota, on vähän. Tämän mekanismin kautta välittyvät yhteisvaikutukset ovat siis merkitykseltään vähäisiä (Laine 2005).

2.6.2 Aktiivinen kuljetus

Munuaisissa on myös p-glykoproteiinia ja se sijaitsee munuaistubuluksen alkuosassa, joka on keskeinen paikka virtsaan erittymiselle (Laine 2005). Munuaisissa on myös muita kuljetusproteiineja mm. OATP:tä. P-glykoproteiinin estäjillä voidaan vähentää p-glykoproteiinin substraattien eritystä virtsaan. Digoksiinin erittymistä voidaan estää mm. siklosporiinilla. Digoksiini ei metaboloitu, vaan erittyy sappeen ja virtsaan.

Muutokset digoksiinin erittymisessä voivat johtaa digoksiinimyrkytykseen (Laine 2005).

2.6.3 Munuaisten verenkierto

Monet tekijät mm. prostaglandiinit säätelevät munuaisten verenkiertoa.

Tulehduskipulääkkeet vaikuttavat haitallisesti munuaisten verenkiertoon vähentämällä prostaglandiinien synteesiä (Neuvonen ym. 2002, Laine 2005). Käytännössä tulehduskipulääkkeet vähentävät munuaisten verenkiertoa ja se vähentää joidenkin lääkkeiden poistumista munuaisten kautta. Esimerkiksi litiumin ja metotreksaatin eliminaatio on riippuvainen munuaispuhdistumasta ja niin tulehduskipulääkkeet lisäävät sekä litiumin että metotreksaatin pitoisuutta (Laine 2005).

Munuaisverenkierron väheneminen johtaa natriumin retentioon ja reniini-angiotensiini-järjestelmän aktivaatioon ja siitä seuraa verenpaineen nousu. Siten tulehduskipulääkkeet nostavat verenpainetta noin 5 mmHg (Laine 2005).

3 Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Farmakodynaamisen lääkkeiden yhteisvaikutuksen seurauksena vähintään yhden lääkkeen vaikutus muuttuu ilman, että lääkkeiden pitoisuus muuttuu. Yleensä yhteisvaikutus tapahtuu lääkkeen vaikutus- tai haittavaikutuskohdassa.

3.1 Agonisti

Suurin osa lääkeaineiden vaikutuksista perustuu elimistöön tuotujen lääkeainemolekyylien ja elimistön omien molekyylien vuorovaikutuksiin. Lääkkeillä on yleensä jokin selkeä vaikutuskohta, reseptori, kuljetusproteiini tai entsyymi. Useimmat lääkeaineet vaikuttavat sitoutumalla reseptoreihin ja muuttamalla niiden

toimintaa. Reseptorit ovat usein elimistön omien viestimolekyylien kuten hormonien tai välittäjäaineiden reseptoreita. Lääkeaine voi vaikuttaa reseptoreihin elimistön omien viestimolekyylien tavoin aktivoimalla niitä ja käynnistämällä niihin kytkeytyvät solujen fysiologiset signaalinvälitysmekanismit, jolloin lääkeaineita kutsutaan agonisteiksi (Koulu ja Tuomisto 2001).

3.2 Antagonisti

Lääkeaine voi toimia myös antagonistina sitoutuessaan reseptoriin, mutta ilman samaa vaikutusta kuin elimistön oma aine. Samalla lääkeaine estää reseptoriin pääsyn agonistilta, jolloin sen vaikutus estyy. Reseptoritason antagonismi on spesifistä tai epäspesifistä ja spesifinen voidaan edelleen jakaa kilpailevaan tai kilpailemattomaan. Kilpailevan antagonismin yksi kriteeri on, että agonistin annos-vaikutus –kuvaajat pysyvät samansuuntaisina antagonistia lisättäessä. Kilpailematon antagonismi ei täytä tätä ehtoa. Epäspesifisestä antagonismissa lääkeaineiden vaikutuskohta ei ole sama ja lääkeaineet vaikuttavat eri suuntiin. Kemiallisessa antagonismissa lääkeaineet puolestaan reagoivat toistensa kanssa ilman, että vaikutetaan reseptoriin (Koulu ja Tuomisto 2001)

3.3 Agonismi – antagonismi

Agonistin ja antagonistin yhteiskäyttö on tavallisimpia farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joita käytetään hyväksi esimerkiksi myrkytysten hoidossa. Vasta-aineella antagonisoidaan myrkytysvaikutus kuten opioidien yliannostuksessa naloksonilla tai bentsodiatsepiinien yliannostuksessa flumatseniililla (Taulukko 4).

Taulukko 4. Esimerkkejä farmakodynaamisista lääkkeiden yhteisvaikutuksista, jotka perustuvat antagonismiin tai vastakkaisiin vaikutuksiin (Laine 2005).

INTERAKTION UHRI	INTERAKTION AIHEUTTAJA	KLIININEN VAIKUTUS
Varfariini	K-vitamiini	Varfariini verta ohentava vaikutus kumoutuu
Sulfonyyliureat	Kortikosteroidit	Diabeteksen hoitovaste heikkenee
Salbutamoli ym. beetamimeetit	Beetasalpaajat	Beetasalpaajat kumoavat salbutamolin keuhkoputkia laajentavan vaikutuksen
Opiaatit	Naloksoni	Opiaattien vaikutus kumoutuu
Bentsodiatsepiinit	Flumatseniili	Bentsodiatsepiinien vaikutus kumoutuu

Myrkytysten hoitoa lukuunottamatta agonismi-antagonismiin perustuvat yhteisvaikutukset voivat pääasiassa aiheuttaa hoidon epäonnistumisen. K-vitamiini esimerkiksi kumoaa varfariinin verta ohentavan vaikutuksen: Karboksylaasientsyymi käyttää pelkistynyttä K-vitamiinia ja happea lisätessään hiilidioksidimolekyylin hyytymistekijän glutamaatti-aminohappoon. Reaktiossa syntyy karboksylglutamaattia ja K-vitamiiniepoksidia. K-vitamiiniepoksidireduktaasi regeneroi K-vitamiinin seuraavaa sykliä varten. Varfariini estää reduktaasin toimintaa ja häiritsee siten hyytymistekijöiden synteesiä aiheuttaen veren hyytymisen eston (Laitinen ja Raunio 2004).

3.4 Additiivinen ja potentoiva yhteisvaikutus

Additiivinen vaikutus on kyseessä, kun yhteisvaikutus on yhtä suuri kuin osavaikutusten summa ($1+1=2$). Potentoiva synergismi on kyseessä, kun yhteisvaikutus on suurempi kuin osavaikutusten summa ($1+1>2$). Additiivisen ja potentoivan vaikutuksen osoittaminen ja niiden välinen rajanveto on vaikeaa. Tavallinen esimerkki additiivisesta yhteisvaikutuksesta on verenpainelääkkeiden kombinointi verenpaineen hoidossa. Verenpaine muodostuu sydämen minuuttitilavuuden ja ääreisverenkierron vastuksen tulosta ja sydämen sykkeen ja

kerralla sydäimestä pumpatun verimäärän tulosta. Verisuonia laajentavat lääkeaineet (kalsiumestäjät, ACE-estäjät, AT2-reseptorin salpaajat) vähentävät ääreisverenkierron vastusta, beetasalpaajat laskevat sydämen sykettä ja nesteenpoistolääkkeet vähentävät veriplasman tilavuutta verisuonten sisällä. Kun kaikista lääkeaineryhmistä käytetään jotain lääkettä yhtäaikaaisesti samalla potilaalla, voi se aiheuttaa verenpaineen romahtamisen ja esimerkiksi kaatumisen ja lonkkamurtuman (Laine 2005). Lisää esimerkkejä additiivisista lääkkeiden yhteisvaikutuksista taulukossa 5.

Taulukko 5. Esimerkkejä lääkehoidossa esiintyvistä additiivisista farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista (Laine 2005).

LÄÄKE 1	LÄÄKE 2	YHTEISVAIKUTUS
Bentsodiasepiinit	Alkoholi, barbituraatit, väsyttävät antihistamininit	Lisääntynyt keskushermoston lama ja riski hengityslamaan
Kalium	Kaliumia säästävät nesteenpoistolääkkeet	Riski hyperkalemiaan ja rytmihäiriöihin
Metotreksaatti	Sulfat ja trimetopriimi	Voimistunut foolihapon antagonismi
Verenpainelääkkeet	Alfa-reseptoreita salpaavat psykykenlääkkeet, esim. trisykliset antidepressiivit ja fentiatsiini-neuroleptit	Verenpaineen liiallinen alsku, kaatumisen vaara lisääntyy erityisesti vanhuksilla

3.4.1 Tulehduskipulääke-masennuslääke –interaktio

Tulehduskipulääkkeet ja serotoniiniaktiivisuuden vaikuttavat masennuslääkkeet voivat yksinään käytettyinä aiheuttaa verenvuotoja, mutta käytettäessä molempia lääkkeitä säännöllisesti yhdessä riski kasvaa. de Abojan ym. (1999) mukaan suhteellinen riski verenvuotoon oli 15,6 mikäli käytettiin yhtä aikaa molempia lääkkeitä. Yksin käytettyinä riskit olivat SSRI:lle 2,6 ja NSAID:lle 3,7. Erityisesti ne potilaat kuuluvat riskiryhmään, joilla on ollut aikaisemmin verenvuotoja tai joilla on systeeminen kortikosteroidilääkitys (Laine 2005).

Tulehduskipulääkkeen (NSAID) veren hyytymistä estävä vaikutus perustuu pääosin tromboksaani A₂:n synteessin estoon ja verihiutaleiden heikentyneeseen aggregaatiokykyyn. Vaikutus on sama kuin serotoniiniaktiivisuuden vaikuttavilla masennuslääkkeillä, mutta mekanismi on eri: Serotoniini on veren hyytymiseen vaikuttava välittäjäaine. Estämällä serotoniinin takaisinottoa vähenee serotoniinin määrä trombosyyteissä, mikä heikentää trombosyyttien aggregaatiotaipumusta. Lisäksi 5HT_{2A} –reseptori on keskeinen verihiutaleiden toiminnan säätelyssä, ja osa masennuslääkkeistä (amitriptyliini, nefatsodoni, tratsodoni, mianseriini, mirtatsapiini) on tämän reseptorin voimakkaita estäjiä (Laine 2005).

Kun verihiutaleiden toiminta estyy kahdella mekanismilla, voi seurauksena olla potentoiva yhteisvaikutus. Lisäksi tulehduskipulääkkeiden erosiivinen vaikutus mahan limakalvoon edistää mahaverenvuodon ilmaantumista. COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden on todettu suositelluilla annoksilla aiheuttavan vähemmän maha-suolikanavan verenvuotoja kuin klassisten NSAID-lääkkeiden, eivätkä ne ilmeisesti vaikuta yhtä merkittävästi trombosyyttien aggregaatioon (Laine 2005).

3.4.2 Serotoniinioireyhtymä

Serotoniini (5-hydroksitryptamiini, 5-HT) on keskushermoston välittäjäaine. Vähentynyttä serotoniiniaktiivisuutta pidetään keskeisenä etiologisenä tekijänä mm. depressiossa ja useissa neuroositasoisissa sairauksissa. Näiden sairauksien hoidossa käytettävien lääkkeiden keskeisenä vaikutusmekanismina onkin synapsiraon serotoniinimäärän lisääminen serotoniinin eritystä lisäämällä, sen takaisinottoa presynaptiseen hermopäätteeseen estämällä tai synapsiraon serotoniinin entsymaattista hajottamista estämällä. Serotoniiniaktiivisuuden lisääntyessä liiallisesti, seurauksena voi olla serotoniinisyndrooma (Bodner ym. 1995). Myös tramadoli, petidiini ja deksrometorfaani saattavat moklobemidin kanssa käytettynä aiheuttaa serotoniinisyndrooman kaltaisia keskushermosto-oireita (Neuvonen ym. 2002).

Serotoniinisyndrooman oireet voidaan jakaa kahteen tyyppiin syndrooman vakavuudesta riippuen. Lievälle muodolle tyypillistä on neuropsykiatriset oireet kuten

päänsärky, myoklonus, lihasjäykkyys, vapina, hyperrefleksia (erityisesti alaraajojen refleksit), ataksia, lihastoimintojen koordinaatiovaikeudet, ahdistuneisuus, levottomuus, agitaatio ja sekavuus. Lisäksi autonomisen hermoston oireita voivat olla hikoilu ja ripuli, mutta niitä ei usein huomata. Serotoniinisyndrooman vakaviin oireisiin kuuluvat kooma, maligni hypertermia, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio ja kuolema (Bodner ym. 1995, Laine 1998).

Serotoniinioireyhtymä on todettu useiden lääkeaineiden käytön yhteydessä, mutta tavallisimmin se on kuvattu MAO-estäjien ja muiden serotonergistä neurotransmissiota lisäävien lääkeaineiden yhteiskäytössä. Erityisenä riskinä pidetään MAO-A:n ja MAO-B:n yhtäaikaista estymistä. Kun MAO-entsyymien ollessa inaktivoituna potilaan lääkitykseen lisätään serotonergistä aktiivisuutta nostava lääkeaine, kumuloiduu synapsirakoon suuria serotoniinimääriä, mikä johtaa postsynaptisten serotoniinireseptorien ylistimulaatioon ja serotoniinisyndrooman oireisiin (Laine 1998). Taulukossa 6 serotoniiniaktiivisuutta nostavia lääkeaineita.

Taulukko 6. Serotoniiniaktiivisuutta lisääviä lääkkeitä, joiden on todettu aiheuttaneen serotoniinisyndroomaa (Laine 2005).

GENEERINEN NIMI	KAUPPANIIMIÄ
MAO-estäjät	
Moklobemidi	Aurorix
Selegiliini	Eldepryl
Linetsolidi	Zyvoxid
SSRI-lääkkeet	
Fluoksetiini	Fluoxal, Fluoxetin, Seromex, Seronil
Fluvoksamiini	Fevarin
Paroksetiini	Optipar, Seroxat
Sertraliini	Zoloft
(Es)sitalopraami	Ciprallex, Cipramil, Emocal, Sepram
Muut masennuslääkkeet	
klomipramiini	Anafranil
Amitriptyliini	Triptyl, Klotriptyl, Limbitrol, Pertriptyl
Doksepiini	Doxal
Mianseriini	Miaxon, Tolvon
Milnasipraani	Ixel
Mirtatsapiini	Remeron, Mirtazon
Tratsodoni	Azona
Venlafaksiini	Efexor
Opiaatit	
Dekstrometorfaani	Lagun, Redol comp., Sir Ephedrin
Tramadoli	Tradolan, Tramadin, Tramagetic, Tramal, Trambo
Amfetamiinijohdokset	
Ekstaasi	
(Dex)amfetamiini	
Buspironi	Buspar
Litium	Lito
Mäkikuisma	Espericum, Hyperiforce, Neurokan

Serotoniinioireyhtymää on myös kuvattu tilanteissa, joissa potilas saa kahta tai useampaa serotonergistä aktiivisuutta lisäävää lääkeainetta samanaikaisesti, ilman että kyseessä olisi MAO-estäjä. Näihin tilanteisiin voi liittyä farmakokineettinen yhteisvaikutus, koska mm. tramadoli ja useat antidepressiivit metaboloituvat CYP2D6:n välityksellä. Lisäksi väestöstä noin 7 % on CYP2D6:n suhteen hitaita metaboloijia, joilla normaalit annokset aiheuttavat epätavallisen korkeat lääkeainepitoisuudet ja siten lisääntyneen riskin farmakodynaamisiin yhteisvaikutuksiin (Laine 1998).

Serotoniinisyndrooman hoitomahdollisuudet ovat vähäiset. Lievissä tapauksissa lääkityksen keskeytys ja seuranta on riittävä toimenpide. 5-HT_{1A}-antagonistia, syproheptadina on myös käytetty serotoniinioireyhtymän hoidossa. Pahimmillaan serotoniinioireyhtymä voi johtaa kuolemaan, mutta yleensä oireet helpottavat itsestään 12-24 tunnin kuluttua serotonergisen lääkityksen lopettamisesta (Bodner ym. 1995).

3.4.3 Tyramiinireaktio

Monoaminioksidaasia esiintyy kahdessa muodossa, MAO-A ja MAO-B. Suoliston MAO-entsyymistä 90 % on A-tyyppiä ja maksan entsyymistä 70 % on B-tyyppiä. MAO-A metaboloii noradrenaliinia ja serotoniinia ja MAO-B mm. fenyylietyyliamiinia ja bentsyyliamiinia. Dopamiini ja tyramiini ovat kummankin entsyymin substraatteja. MAO-estäjät estävät MAO-entsyymin amiineja metaboloivaa vaikutusta. MAO-entsyymi hajottaa myös ravinnosta peräisin olevia amiineja kuten tyramiinia (Neuvonen ym. 2002).

Moklobemidi estää palautuvasti MAO-entsyymiä, joka hajottaa serotoniinin lisäksi noradrenaliinia ja sympatomimeetteja. Sympatomimeettiset amiinit ja erityisesti noradrenaliinia hermopäätteistä vapauttavat epäsuorat sympatomimeetit ja mm. petidiini voivat moklobemidin käyttäjillä aiheuttaa kiihotusoireita, verenpaineen ja lämmön nousua. Yleensä moklobemidin käyttäjät voivat syödä normaalisti, mutta erityisesti verenpainepotilaita kehoitetaan välttämään suuria määriä tyramiinipitoista ruokaa. Tyramiinia on vanhoissa juustoissa ja viineissä, sillissä ja eräissä suklaissa. Riski moklobemidin aiheuttamiin tyramiiniirektioihin ruoan kanssa on pieni, koska moklobemidi on palautuva MAO-A:n estäjä (Neuvonen ym. 2002).

Selegiliini on irreversiibeli MAO-B:n estäjä. Selegiliinin suuret päiväannokset (yli 30 mg/pvä) yhdessä tyramiinipitoisen ruoan kanssa voivat nostaa verenpainetta. Moklobemidin ja selegiliinin yhteiskäyttöä ei suositella, koska se voi johtaa MAO-A:n ja MAO-B:n estoon potentoiden mm. tyramiinin vaikutusta. Myöskään selegiliinin yhteisvaikutukset ruoan kanssa eivät ole merkittävä klininen ongelma (Neuvonen 2004).

Markkinoilla olevat sympatomimeettiset lääkeaineet voivat kuitenkin aiheuttaa tyramiinireaktion käytettynä yhdessä MAO-estäjien kanssa. Tyramiinireaktiolle tai adrenergista syndroomaa muistuttavalle tilalle on tyypillistä sydämentykytys ja rytmihäiriöt, verenpaineen nousu (alfa-stimulaatio) tai lasku (beeta-stimulaatio), laajat pupillit, hikoilu ja verensokerin nousu. Taulukossa 7 on lääkeaineita, joihin liittyy tyramiinireaktion vaara. Myös silmätipoista voi imeytyä sympatomimeetteja riittävästi yhteisvaikutukseen MAO-estäjien kanssa (Laine 2005).

Taulukko 7. Lääkkeitä, joihin liittyy tyramiinireaktion (adrenergisen syndrooman) vaara yhteiskäytössä MAO-estäjien kanssa (Laine 2005).

GENEERINEN NIMI	KAUPPANIMI
Adrenaliini	Adrenalin, Epi-Pen
Dopamiini, dobutamiini	Abbodop, Dobuject, Dopmin
Efedriini	Codesan Comp., Sir Ephedrin
Etilefriini	Effortril
Fenyylipropanoliamiini	Rinomar
Milnasipraani	Ixel
Nortriptyliini	Noritren, Triptyl (hajoaa nortriptyliiniksi)
Reboksetiini	Edronax
Teofylliini	Aminocont, Nuelin, Retafyllin, Theo-Dur, Theofol
Trimipramiini	Surmontil
Venlafaksiini	Efexor

3.5 QT –ajan pidentyminen

Rytmihäiriöt ovat tavallisimpia lääkeaineiden haittavaikutuksia. Etenkin sydämen johtumisjärjestelmän häiriöt, jotka johtavat kammioperäisiin rytmihäiriöihin ja joihin liittyy tajunnan menetyksen ja äkkikuoleman riski. Tärkein lääkkeiden aiheuttamista sydämen johtumishäiriöistä on sydämen repolarisaatiota kuvaavan QT-ajan piteneminen. QT-aikaa pidentävät lääkeaineet voivat lisätä toistensa sydäntoksisuutta ja hengenvaarallisten rytmihäiriöiden mahdollisuutta. Taulukossa 8 on lueteltu QT-aikaa pidentäviä lääkeaineita (Neuvonen ym. 2002, Laine 2005).

QT-ajan piteneminen voi johtua sekä farmakodynaamisesta että farmakokineettisesta yhteisvaikutuksesta tai molemmista samanaikaisesti. Farmakokineettinen mekanismi tapahtuu yleensä CYP- tai transportterivälitteisesti, jolloin QT-aikaa pidentävän lääkeaineen pitoisuus kohoaa metabolian tai kuljetusproteiinin inhibition seurauksena ja QT-aikaa pidentävä vaikutus korostuu. Farmakodynaaminen mekanismi QT-aikaa pidentävien vaikutusten takana on potentoituva QT-aikaa pidentävä vaikutus, kun useampia QT-aikaa pidentäviä lääkeaineita kombinoidaan ilman, että kummankaan lääkeaineen pitoisuus muuttuu (Laine 2005).

Taulukko 8. Lääkeaineet, pitkä QT-aika ja kääntyvien kärkien takykardia (Neuvonen ym. 2002, Laine 2005).

1. VARO QT-AIKAA PIDENTÄVIEN LÄÄKEAINEIDEN YHDISTELMIÄ:
QT-aikaa pidentäviä lääkeaineita ovat mm. <ul style="list-style-type: none"> - useat psyykenlääkkeet (tioridatsiini, fentiatsiinit, pimotsidi, haloperidoli, sertindoli, olantsapiini, amitriptyliini, maprotiiliini, klooripromatsiini) - useat rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, disopyramidi, flekainidi, amiodaroni, prokainiamidi) - terfenadiini, astemitsoli - sisapridi - sotaloli - eräät fluorokinolonit (grepafloksasiini, sparfloksasiini) - erytromysiini, klaritromysiini - useat malarialääkkeet (kiniini, klorokiini, halofrantiini) - pahoinvointilääkkeet domperidoni, droperidoli - reumalääke hydroksiklorokiini - kipulääke metadoni
2. VARO CYP3A4:n ja CYP2D6:n ESTÄJIÄ, JOS QT-AIKAA PIDENTÄVÄ LÄÄKE METABOLOITUU NÄIDEN ENTSYIMIEN AVULLA
<ul style="list-style-type: none"> - terfenadiini + CYP3A4:n estäjä (itrakonatsoli, erytromysiini, verapamiili, diltiatseemi ym.) - sisapridi + CYP3A4:n estäjä (itrakonatsoli, erytromysiini, verapamiili, diltiatseemi ym.) - tioridatsiini + CYP2D6:n estäjä (kinidiini, fluoksetiini, terbinafiini ym.)
3. VARO ELEKTROLYYTTIHÄIRIÖITÄ, jos potilaalla on kohdan 1 lääke käytössä
<ul style="list-style-type: none"> - hypokalemia ja hypomagnesemia (ja maksavaurio) lisäävät rytmihäiriön riskiä
4. VARO KOHDAN 1 LÄÄKKEITÄ, JOS POTILAALLA ON PITKÄ QT-AIKA, geneettisestä tai muusta syystä

Rytmihäiriöriskiä lisäävät hypokalemia ja hypomagnesemia. Elektrolyyttejä tuleekin seurata, jos potilas käyttää QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden ohella diureetteja tai muita hypokalemiaa aiheuttavia lääkkeitä (Neuvonen ym. 2002). Lisäksi naissukupuoli ja korkea ikä ovat riskitekijöitä pidentyneeseen QT-aikaan. Edelleen geneettinen alttius pitkään QT-aikaan lisää riskiä (Laine 2005).

Viime vuosina useat lääkeaineet ovat menettäneet myyntilupansa, koska ne ovat suoraan tai välillisesti lääkeinteraktion kautta aiheuttaneet QT-ajan pitenemistä. Näitä lääkkeitä ovat mm. terfenadiini, sisapridi ja sertindoli (Laine 2005).

3.6 Reseptorien farmakogeneettiset poikkeavuudet

Useissa reseptori-, kuljetus- ja entsyymigeneissä on todettu poikkeavuuksia ja joitakin polymorfismeja, mutta farmakogeneettisten tilojen tutkiminen on vielä alkuvaiheessa. Farmakogeneettisten tekijöiden merkitys on se, että ne rajaavat tietyn ihmisryhmän riskiryhmäksi joidenkin lääkeaineiden suhteen. Farmakogenomiikka käsittää kaikki lääkeaineiden tehoon ja turvallisuuteen vaikuttavat geenit ja niiden yksilöiden välisen ja väestötason muuntelun.

3.6.1 Pitkä QT-aika

Geneettinen alttius on tärkeä riskitekijä pitkään QT-aikaan. Synnynnäinen pitkä QT-aika on sydänlihassoluissa toimivien ionikanavien sairaus, jossa ionikanavan proteiinia koodaavassa geenissä on mutaatio, joka johtaa häiriöihin kaliumin tai natriumin soluun virtauksessa. Geneettisen alttiuden omaavat henkilöt ovat alttiita hengenvaarallisille rytmihäiriöille ja jopa kuolemalle käyttäessään QT-aikaa pidentäviä lääkeaineita. Pitkän QT-ajan aiheuttavan oireyhtymän (Romanon-Wardin oireyhtymä) aiheuttavia geenejä on ainakin viisi. Oireyhtymä on autosomissa vallitsevasti periytyvä sairaus. Arviot oireyhtymän yleisyydestä vaihtelevat välillä 1:5 000 – 1:10 000. Yli puolella potilaista on pitkän QT-ajan aiheuttavan oireyhtymän alatyypin LQT1 ja seuraavaksi yleisin on alatyypin LQT2 (Neuvonen ym. 2002, Laine 2005).

3.6.2 Porfyria variegata ja glukoosi-6-fosfaattihydrogenaasi

Porfyria variegata ja glukoosi-6-fosfaattihydrogenaasin puutos (G6PD) ovat esimerkkejä klassisista reseptoritason polymorfismeista. Porfyria variegata on yleinen Etelä-Afrikan buurien keskuudessa ja glukoosi-6-fosfaattihydrogenaasin puutos erityisesti malarian nykyisillä tai entisillä endemisillä alueilla, mutta Suomessa ne ovat harvinaisia. G6PD –entsyymi on välttämätön punasoluissa glutationin ylläpidossa, mikä puolestaan estää hemolyyysiä. Aniliinijohdannaiset voivat vähentää glutationin pitoisuutta normaaleissa soluissa, mutta G6PD-vajavaisissa soluissa ne voivat aiheuttaa punasolujen hajoamisen (Rang ym. 1995). Porfyria puolestaan johtuu jonkin hemin valmistukseen tarvittavan entsyymien toimintahäiriöstä. Eri porfyriamuotoja on seitsemän ja niillä on toisistaan poikkeavat oireet. Porfyria variegatassa toimintahäiriö on protoporfyrinogeenioksidaasi –entsyymissä (www.helsinki.fi/project/porfyria/muodot.html).

Reseptoritason poikkeavuuksien yhteydessä tulee ilmi farmakogeneettisille poikkeavuuksille tyypillinen ominaisuus: ns. poikkeavat yksilöt näyttävät täysin normaaleilta, jos he eivät käytä tilaa laukaisevaa lääkeainetta (Neuvonen ym. 2002). Taulukossa 9 on esimerkkejä farmakogeneettisistä poikkeamista (Neuvonen ym. 2002).

Taulukko 9. Esimerkkejä farmakogeneettisistä poikkeavuuksista (Neuvonen ym. 2002).

RESEPTORIT	LÄÄKEAINEET	POIKKEAVUUTEEN LIITTYVÄ LÄÄKEVAIKUTUS
ACE	ACE-estäjät	Renoprotektiivinen vaikutus, sydänvaikutukset, verenpaine
K-kanava (HERG)	Kinidiini, sisapridi	Rytmihäiriöt
K-kanava KvLQT1	Terfenadiini, disopyramidi	Rytmihäiriöt
Glukoosi-6-fosfaatin dehydrogenaasi	Analgeetit, sulfonamidit	Sirppisoluanemia
Ca-kanava (ryanodiinireseptori)	Halotaani, lihasrelaksantit	Maligni hypertermia

4 Ruoan aiheuttamat yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa

Ruoallakin voi olla merkittäviä vaikutuksia lääkeaineiden farmakokinetiikkaan. Ruoka voi hidastaa tai nopeuttaa lääkeaineiden imeytymistä, mutta se voi myös vähentää tai lisätä kokonaisimeytymistä. Kliinisesti tärkeitä yhteisvaikutuksia tunnetaan vähän, mutta esimerkiksi bisfosfonaattien imeytyminen vähenee huomattavasti aterian yhteydessä otettuna. Bisfosfonaattien hyötyosuus oikein nautittunakin on ainoastaan 1-2 %, joten pienetkin muutokset imeytymisvaiheessa voivat aiheuttaa hoidon epäonnistumisen. Bisfosfonaatit tulisi nauttia aamulla vähintään puoli tuntia ennen ruokaa, juomaa tai muita lääkkeitä (Ahonen 2004). Useiden lääkeaineiden imeytyminen vähenee noin kolmasosalla, jos ne otetaan aterian yhteydessä. Kokonaisimeytyminen voi vähentyä myös, jos lääkeaine sitoutuu ruokaan. Maito ja jugurtti voivat esimerkiksi vähentää fluorokinolonien tai tetrasykliinien imeytymistä muodostamalla liukenemattoman kelaatin. Nämä antibiootit tulisi ottaa vähintään kaksi tuntia ennen tai jälkeen maitotuotteita. Toisaalta esimerkiksi itrakonatsoli imeytyy paremmin aterian jälkeen kuin tyhjään vatsaan otettuna (Ahonen 2004, Kivistö ja Neuvonen 1997).

Tavallisimmin ruoka vaikuttaa imeytymiseen hidastamalla mahan tyhjenemistä, mutta tämä on yleensä merkityksetöntä. Erityisesti rasvainen ateria hidastaa mahan tyhjenemistä, jolloin lääkeaineiden imeytyminen voi hidastua. Greippimehu saattaa puolestaan suurentaa monien CYP3A4-entsyymien avulla metaboloivien lääkeaineiden, kuten felodipiinin, pitoisuuksia (Kivistö ja Neuvonen 1997).

Pienin vaikutus ruokailulla on imeytymiseen, mikäli lääke otetaan juuri ennen ruokailun aloittamista, ja tehokkaimmin ruoka aiheuttaa muutoksia, kun lääke nautitaan vasta ruokailun päätyttyä. Mikäli ruoan vaikutus halutaan eliminoida, on lääkkeen oton ja ruoan nauttimisen välillä oltava vähintään kaksi tuntia. Käytännön merkitystä ruoalla voi olla lääkitykseen, jos lääkeaineen terapeuttinen alue on kapea, lääkkeen imeytyminen on paikkaspesifiä tai tapahtuu aktiivisella mekanismilla, käytetään säädellysti lääkeainetta vapauttavia valmisteita tai lääkeaineella on runsas alkureitin metabolia (Marvola 1992).

5 Alkoholin aiheuttamat yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa

5.1 Antabusreaktio

Antabusreaktio aiheutuu asetaldehydin kerääntymisestä elimistöön ja sen toksisesta vaikutuksesta alkoholin nauttimisen jälkeen. Alkoholi hajoaa alkoholihydrogenaasin välityksellä ensin asetaldehydiksi ja edelleen aldehydidehydrogenaasin katalysoimana etikkahapoksi. Antabusreaktion oireina ovat krapulan tapaiset oireet kuten kasvojen punoitus ja kuumotus, päänsärky, kuuman tuntemus, verenpaineen lasku ja pahoinvointi. Antabustablettien vaikutus perustuu juuri aldehydidehydrogenaasi-entsyymien estämiseen ja voimistuneeseen krapulaoireiden ilmaantumiseen, kun alkoholia nautitaan antabushoidon aikana (Laine 2005).

Disulfiraami ja kalsiumkarbamidi estävät aldehydidehydrogenaasia ja niitä käytetäänkin alkoholismien hoidossa estämään antabusreaktion avulla alkoholin käyttöä. Alkoholismien hoidossa käytettävien valmisteiden lisäksi epätoivottu antabusreaktion vaara on metronidatsolilla. Alkoholia ei tule käyttää metronidatsolihoitoon aikana, koska pienetkin alkoholimäärät voivat aiheuttaa voimakkaan antabusreaktion. Myös paikallisvalmisteet, kuten emätinpuikot, voivat aiheuttaa antabusreaktion (Laine 2005). Kliinisesti merkittäviä antabusreaktion aiheuttavia lääkeaineita taulukossa 10.

Taulukko 10. Kliinisesti merkittäviä antabusreaktion aiheuttavia lääkeaineita (Laine 2005).

LÄÄKEAINE	KÄYTTÖAIHE
Disulfiraami	Alkoholismien hoito
Furatsolidoni	Antibiotti
Griseofulviini	Sieni-infektioiden hoito
Kalsiumkarbamidi	Alkoholismien hoito
Metronidatsoli	Antibiotti

5.2 Keskushermostoa lamaava vaikutus

Keskushermostossa alkoholi toimii lamaavana aineena kuten useat huumeet ja väärinkäytön kohteena olevat lääkeaineet. Alkoholi voimistaa useiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden vaikutusta. Lisäksi useat keskushermostoa lamaavat lääkeaineet lisäävät alkoholin humalluttavaa vaikutusta (Laine 2005). Yleensä kohtuullinen määrä alkoholia tavanomaisten hoidollisten lääkeseosten yhteydessä on harvoin hengenvaarallinen, mutta yliannokset voivat johtaa jopa kuolemaan. Reaktiot alkoholin ja lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön ovat kuitenkin yksilöllisiä (Korpi ja Seppälä 1998).

Bentsodiatsepiinien yhteiskäyttö alkoholin kanssa voimistaa sedatiivista vaikutusta ja voi aiheuttaa hengityspysähdyksen erityisesti yliannoksina. Bentsodiatsepiinihoidon aikana on viisainta rajoittaa alkoholin käyttöä tai pidättäytyä siitä kokonaan. Useilla psyykenlääkkeillä, kuten fentiatsiini-ryhmän neurolepteilla ja tri- ja tetrasyklisillä masennuslääkkeillä, on antihistamiinivaikutusta, mikä johtaa keskushermoston yleiseen lamaan ja väsymykseen. Alkoholi korostaa tätä haittavaikutusta ja johtaa lisääntyneeseen väsymykseen ja koordinaatiokyvyn voimakkaaseen heikentymiseen. Pahimmillaan yhteisvaikutus voi johtaa koomaan ja hengityspysähdykseen. Myös opioidit voimistavat alkoholin humalluttavaa vaikutusta ja lisäävät riskiä tajunnantason alenemiseen ja hengityspysähdykseen. Opiaattimyrkytys johtaa kuolemaan puolta pienemmillä annoksilla, jos lääkkeen lisäksi käytetään alkoholia (Korpi ja Seppälä 1998, Laine 2005).

6 Yhteisvaikutusten kliininen merkitys

Interaktioiden kliininen merkitys korostuu niiden lääkeaineryhmien kohdalla, joiden terapeuttinen leveys on kapea. Tällaisia ovat erityisesti antikoagulantit, sytostaatit, sokeritautilääkkeet, epilepsialääkkeet, digoksiini, immunosuppressiivit ja rytmihäiriölääkkeet (Raunio 1999, Neuvonen 2004).

Monet potilaasta johtuvat tekijät vaikuttavat lääkkeiden yhteisvaikutusten ilmenemisen riskiin. Näistä tekijöistä tärkeimpiä ovat potilaan ikä, sairaudet ja lääkevasteeseen vaikuttavien geenien rakenne. Lisäksi riskiä lisää se, että potilasta hoitaa usea lääkäri samanaikaisesti (Raunio 2004). Vanhukset ovat selvä riskiryhmä, koska he käyttävät useita lääkkeitä, heillä on useita sairauksia ja heillä on fysiologisia muutoksia, jotka edistävät yhteisvaikutusten syntyä. Toisaalta vastasyntyneillä on puutteellinen kyky eliminoida useita lääkeaineita. Kloramfenikoli voi esimerkiksi aiheuttaa vastasyntyneille harmausoireyhtymän (grey baby).

Erityisesti maksan ja munuaisten toimintaa heikentävät sairaudet voivat aiheuttaa muutoksia lääkeaineiden kinetiikkaan ja dynamiikkaan. Maksasairaus voi johtaa häiriöön lääkkeen pääsyssä maksasoluun, sen metaboliassa ja sappeen erittymisessä, mutta myös sitoutumisessa plasman proteiineihin ja muihin kudoksiin; seurauksena on muutoksia sekä lääkeaineen eliminaatiossa että sen jakautumisessa elimistöön. Tilannetta vaikeuttaa usein lisäksi potilaiden saama muu lääkehoito, muut sairaudet sekä lääkeainemetabolian laaja yksilöllinen vaihtelu terveessäkin maksassa. Munuaisten vajaatoiminnassa lääkkeiden käyttöön liittyy erityisongelmia, jotka ennen kaikkea johtuvat estyneestä erittymisestä virtsaan (Neuvonen 2004). Lääkehoidossa on siis otettava huomioon hoidettavan sairauden lisäksi muut sairaudet tai tilat, jotka voivat vaikuttaa lääkehoidon toteutukseen.

Eri ihmisten kyky metaboloida lääkeaineita vaihtelee huomattavasti. Lähes kaikkien CYP-entsyymien ilmentymisessä on perinnöllistä vaihtelua, jossa entsyymien perinnöllinen puutos on ainakin kliinisesti silmiinpistävin. CYP2D6 ja CYP2C19 ovat ns. polymorfisen säätelyn alaisia: osa ihmisistä on heikkoja tai huonoja metaboloijia, joilla kyseinen entsyymi on viallinen tai joilta se puuttuu kokonaan (Pelkonen ja Raunio 1998).

Lääkkeiden yhteisvaikutusten riskejä voi vähentää tuntemalla lääkkeestä ja potilaasta johtuvat riskitekijät. Geneettisten tekijöiden osuus lääkkeiden yhteisvaikutuksiin selkiytyy nopeasti ja tulevaisuudessa geenitestit tulevat yleistymään (Raunio 2004).

7 Interaktio-ohjelman hyödyntäminen Helsingin XXXI Lauttasaaren Keskusapteekissa ja Kuusankosken I apteekissa

7.1 Johdanto

Yhä useammat potilaat joutuvat käyttämään useita lääkkeitä samanaikaisesti sairaala- ja avohoidossa. Erityisesti sairaalapotilailla ja vanhuksilla voi olla käytössä 5-10 eri lääkeainetta päivittäin, koska yhä vaikeamminkin sairaiden potilaiden lääkkeelliset hoitomahdollisuudet ovat monipuolistuneet ja itsehoidon suosio on kasvanut.

Vanhusten määrä on moninkertaistunut ja etenkin lääkkeitä käyttävän iäkkään väestön määrä kasvaa nopeasti. Koska iäkkäät henkilöt sairastavat enemmän kuin nuoremmat, ovat he myös lääkkeiden suurkuluttajia. Monilääkitys lisääntyy iän myötä ja se lisää yhteis- ja haittavaikutusten vaaraa. Useampaa kuin viittä lääkettä käyttävillä iäkkäillä jopa 15 %:lla on havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia (Linjakumpu ym. 2002).

Potilaat voivat käydä useiden eri lääkäreiden vastaanotoilla eri lääkäriasemilla ja terveyskeskuksessa hoidettavasta vaivasta johtuen; silmälääkäri hoitaa silmänpainetautia, astmalääkäri hoitaa astmaa ja niin edelleen. Erään tanskalaisen tutkimuksen mukaan 5 %:lla vähintään kahta lääkettä käyttävällä potilaalla oli lääkityksessä interaktiovaara. Yhteisvaikutusten vakavuus jakautui siten, että näistä viidestä prosentista 12 % yhteisvaikutuksista kuului vakavimpaan luokkaan, 72 % kohtalaisen vakavuuden luokkaan ja 16 % interaktioista oli lieviä (Klaukka ym. 2003). Edelleen Weidemanin ym. (1998) mukaan vähintään neljää lääkettä käyttävillä on 50 % todennäköisyys vähintään yhteen interaktioon lääkkeiden välillä ja todennäköisyys nousee 90 % käytettäessä vähintään kahdeksaa lääkettä. Vaikka asiakkaat käyvät monen lääkärin vastaanotolla, he kuitenkin usein käyttävät samaa apteekkia ja apteekissa nähdään kaikkien lääkäreiden kirjoittamat reseptit. Apteekeilla on nykyään käytössään kanta-asiakasjärjestelmiä, joihin voidaan tallettaa potilaan lääkeostot kuluneelta 2 vuodelta. Edelleen apteekit ovat saaneet käyttöönsä erilaisia interaktio-ohjelmia, jotka tunnistavat potilaan lääkityksestä yhteensopimattomat

lääkeyhdistelmät. Apteekeilla on siis hyvät mahdollisuudet havaita haitalliset yhteisvaikutukset asiakkaiden lääkityksestä.

Kuusankosken I apteekki ja Helsingin XXXI Lauttasaaren Keskusapteekki ovat molemmat ottaneet käyttöönsä Receptumin interaktio-ohjelman, jonka tietoja ylläpitää ja tuottaa Huddinge. Tietokanta perustuu Karoliinisen sairaalan kliinisen laitoksen yhteisvaikutusrekisteriin ja tietokantaa suomentaa Multirec. Tietokanta on riippumaton lääketeollisuudesta. Molemmissa apteekkeissa on käytössään Linnea-apteekkiohjelman laaja asiakasrekisteriohjelma, jolloin kanta-asiakkaaksi rekisteröityneen asiakkaan lääkeostot säilyvät tietokoneen muistissa kuluneelta 24 kuukaudelta. Kaikkien asiakkaiden lääkeostoista tiedot säilyvät tietokoneella 13 kuukautta. Aina hinnoiteltaessa reseptiä ohjelma tarkistaa apteekista asiakkaalle aikaisemmin toimitetut muut reseptit ja ilmoittaa mahdollisista lääkeaine-yhteisvaikutuksista ja luokittelee ne vakavuusasteen mukaan luokkiin A-D, joista D on vakavin. Samanlaista interaktio-ohjelmaa on kokeiltu 16 terveyskeskuksessa kolmen kuukauden ajan. Interaktiohuomautuksia saatiin 4 % resepteistä, kun reseptejä oli noin 97 000. Vakavimman luokan eli D –luokan osuus oli 5 %. Huomautus johti lääkkeen vaihtamiseen enimmillään joka kymmenennessä huomautuksessa (Koskinen ja Forsström 2003).

Ongelmalliseksi Receptumin interaktio-ohjelman hyödyntämisen tekee se, että ohjelman käytöstä ja sisällöstä ei järjestetä erityistä koulutusta vaan apteekkien tulee luoda itse toimintaohjeet. Toimintaohjeita on puolestaan vaikea luoda ellei tunne ohjelman sisältöä.

7.2 Tavoitteet

Projektityön kokeellisen osan tavoitteena oli kartoittaa Kuusankosken I apteekissa ja Lauttasaaren Keskusapteekissa kolmen kuukauden aikana toimitetuista resepteistä Receptumin interaktio-ohjelman ilmoittamat interaktiovaroitukset. Interaktiovaroitusten yleisyyttä tutkittiin vertaamalla niiden lukumäärää koko keräysajankohtana toimitettujen reseptien lukumäärään ja tutkittiin eri

interaktioluokkien (A, B, C, D) yleisyyttä. Samalla selvitettiin millaisia interaktiovaroituksia eri interaktioluokkiin sisältyi ja kerättiin niistä tavallisimmat ja vaarallisimmat. Edelleen projektityössä vertailtiin apteekkien tuloksia keskenään ja selvitettiin mahdolliset alueelliset erot. Näiden tietojen perusteella koulutettiin apteekkien henkilökuntaa ja laadittiin apteekkeille toimintaohjeet, kuinka menetellä interaktiovaroituksen kanssa. Tavoitteena on sopia yhteisistä käytännöistä paikallisten terveysasemien lääkäreiden kanssa. Samalla pohdittiin, kuinka interaktioista kerrotaan potilaalle, ettei luottamus lääkäriin tai hoitomyöntyvyys kärsisi. Tutkimus antaa suuntaa millaisia yhteisvaikutuksia yleensä esiintyy.

7.3 Aineisto ja menetelmät

Interaktio-ohjelma on liitetty Linnean reseptinkäsittelyohjelmaan. Ohjelma tutkii automaattisesti syötettävän ostokerran ja asiakkaalle aikaisemmin toimitettujen lääkkeiden yhteisvaikutukset. Aikaisemmat toimitukset täytyy olla syötettynä asiakkaan koko henkilötunnuksella, jotta mahdolliset interaktiot tulevat esille. Ohjelman löytämät interaktiot tulevat näkyviin ruudulle automaattisesti reseptinkäsittelyssä (Liite 1. Esimerkki Linnean interaktio-ohjelman interaktiovaroituksesta). Apteekin tietokannassa on tallennettu reseptilääkeostot kaikilta asiakkailta viimeisen 13 kuukauden ajalta, ja kanta-asiakkailta kuluvan ja edellisen vuoden ajalta. Interaktiot on luokiteltu eri vakavuusasteiden mukaan luokkiin A – D (Taulukko 11).

Kuusankosken I apteekissa ja Lauttasaaren Keskusapteekissa kerättiin kolmen kuukauden aikana (syyskuussa – marraskuussa 2004) kaikki Receptumin interaktio-ohjelman antamat yhteisvaikutusvaroitukset. Tavoitteena oli saada yhteensä vähintään 600 interaktiovaroitusta mikä ylittyi. Interaktiovaroituksia saatiin yhteensä 5647, jotka kaikki tulostettiin. Koko apteekkien henkilökunta opetettiin tulostamaan interaktiovaroitukset ennen niiden keräämisen aloittamista.

Taulukko 11. Interaktioiden luokittelu vakavuusasteen mukaan. Koodi koostuu kahdesta osasta, kliinisestä merkittävydestä (kirjain) ja näytön laadusta (numero).

KLIININEN MERKITTÄVYYS
A. Interaktio ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä
B. Interaktion kliininen merkittävyys on toistaiseksi epäselvä
C. Interaktio voi johtaa lääkevaikutuksen muutokseen tai sivuvaikutuksiin, mutta sitä voidaan hallita esim. yksilöllisellä annostelulla ja/tai seerumin pitoisuusmäärityksillä.
D. Interaktio voi johtaa vakaviin kliinisiin seurauksiin esim. vakavien sivuvaikutusten tai vähentyneen lääkevaikutuksen muodossa tai interaktiota on muuten vaikea hallita yksilöllisen annostelun avulla. Lääkeyhdistelmää pitää tämän takia välttää.
NÄYTÖN LAATU
1. Interaktioriski perustuu puutteellisiin tapausselostuksiin, in vitro tutkimuksiin tai yleistykseen tutkimuksista, jotka koskevat muita samantapaisia lääkkeitä.
2. Interaktio perustuu ainakin yhteen hyvin dokumentoituun tapausselostukseen.
3. Interaktio on todettu terveillä koehenkilöillä ja/tai pilottitutkimuksissa potilailla.
4. Interaktio on dokumentoitu asianmukaiseen potilasmateriaaliin perustuvissa kontrolloiduissa tutkimuksissa.
UUDET VALMISTEET
MR. Interaktioriski perustuu vaikuttavan aineen eri kauppanimien SPC-myyntilupadokumentaatioilmoituksiin. MR-ilmoitus korvautuu FASS-huomatuksella, mikäli tällainen julkaistaan. Tietolähde on LL ja tiedon toimittaa Multirec.

Tulostetut interaktiovaroitukset jaettiin apteekkikohtaisesti vakavuusasteen mukaisiin luokkiin A-D ja MR sekä laskettiin kunkin luokan osuus kokonaistuloksesta ja reseptuurista. Tämän jälkeen kunkin luokan interaktiovaroituksia tarkasteltiin erikseen ja laskettiin erilaisten interaktiovaroitusten yleisyys kussakin luokassa. Erilaisten interaktiovaroitusten todenperäisyys tarkastettiin kirjallisuuden, mm. Pharmaca Fennican, avulla. Tuloksia tarkasteltiin apteekkikohtaisesti ja apteekkeille laadittiin niiden omien interaktiovaroitusten mukaan toimintaohjeet, mutta tuloksia verrattiin myös toisiinsa.

Eryteisesti D-luokan interaktiovaroituksiin tuli apteekkien henkilökunnan mahdollisuuksien mukaan kirjata interaktion vaatimat toimenpiteet. Henkilökuntaa pyydettiin myös aktiivisesti antamaan palautetta heidän huomionsa kiinnittäneistä interaktioista.

7.4 Tulokset

Interaktio-ohjelma saattoi antaa useita interaktiovaroituksia toimitettavalle lääkkeelle. Samaa lääkeainetta eri kauppanimillä sisältävät interaktiovaroitukset laskettiin mukaan vain kertaalleen. Lisäksi ohjelma saattoi antaa eri tasoisia interaktiovaroituksia kahden lääkeaineen välille ja niistä laskettiin mukaan vain vakavampi.

7.4.1 Lauttasaaren Keskusapteekki

Kokonaisreseptuuri Lauttasaaren Keskusapteekissa syys-marraskuussa 2004 oli 19 015. Samana ajanjaksona interaktio-ohjelma havaitsi riskin yhteisvaikutukseen 1 487 toimitetussa reseptissä eli 7,8 %:ssa resepteistä (Taulukko 12).

Taulukko 12. Interaktio-ohjelma havaitsemat yhteisvaikutukset syys-marraskuussa 2004 Lauttasaaren Keskusapteekista toimitetuista resepteistä kliinisen merkittävyyden mukaan. Reseptejä toimitettiin yhteensä 19 015.

LUOKKA	N	OSUUS INTERAKTIOISTA	%:SSA RESEPTEISTÄ
D	84	3,8 %	0,4 %
C	1 447	66,0 %	7,6 %
B	605	27,6 %	3,2 %
A	54	2,5 %	0,3 %
MR	1	0,05 %	0,005 %
YHTEENSÄ	2 191		

7.4.2 Kuusankosken I apteekki

Kuusankosken I apteekista toimitettiin syys-marraskuun aikana 20 526 reseptiä.

Yhteisvaikutusilmoituksia tuli tällä ajanjaksolla 2374 reseptille 3452 kappaletta.

Ilmoitusten osuus toimitetuista resepteistä oli siten 11,6 % (Taulukko 13).

Taulukko 13. Interaktio-ohjelman havaitsemat yhteisvaikutukset syys-marraskuussa 2004 Kuusankosken I apteekissa luokiteltuna kliinisen merkittävyyden mukaan. Reseptejä toimitettiin yhteensä 20 524.

LUOKKA	N	OSUUS INTERAKTIOISTA	:%SSA RESEPTEISTÄ
D	86	2,5 %	0,4 %
C	2 271	65,8 %	11,1 %
B	1 013	29,4 %	4,9 %
A	61	1,8 %	0,3 %
MR	21	0,6 %	0,1 %
YHTEENSÄ	3 452		

7.4.3 D-luokan interaktiot

Molemmissa apteekeissa D-luokan interaktiovaroituksista suurin osa on varfariinin ja anti-inflammatoristen (NSAID) tulehduskipulääkkeiden välisiä interaktioita (Taulukko 14). Lauttasaaren Keskusapteekissa D-luokan interaktiovaroituksista 39 % (n = 33) ja Kuusankosken I apteekissa 36 % (n = 31) kuului tähän ryhmään. Nämä interaktiot ohjelma luokittelee vakavimman asteisiksi yhteisvaikutuksiksi luokkaan D4.

D-luokan interaktiovaroituksista imeytymisvaiheen interaktioita oli Lauttasaassa 13 % (n = 11) ja Kuusankoskella 17 % (n = 14) (Taulukko 14). Imeytymisvaiheen interaktiot oli luokiteltu D1- D3 luokkiin. D3-luokkaan sisältyi antibioottien siprofloksasiinin ja norfloksasiinin imeytymisen heikentymistä yhtä aikaa nautitun raudan, kalsiumin tai alumiinin kanssa. D1-luokkaan kuuluivat levofloksasiinin, kalsiumin ja raudan imeytymisvaiheen yhteisvaikutukset.

Lauttasaarella 11 % (n = 9) ja Kuusankoskella 8 % (n = 6) D-luokan interaktiovaroituksia koski ipratropiumia (Atrovent^R) (Taulukko 14). Beetasymptomimeetit ja ksantiinijohdokset voivat voimistaa ipratropiumin bronkodilatoivaa vaikutusta. Edelleen silmänpaine saattaa äkillisesti nousta ahdaskulmaglaukoomapotilailla silloin, kun ipratropiumia ja beetasymptomimeettiä annetaan sumutteena samanaikaisesti (Pharmaca Fennica 2004). Nämä ovat D2-luokan interaktioita.

Apteekkien väliset erot D-luokassa olivat suurimmillaan fluvoksamiinin kohdalla (Taulukko 14). Kuusankoskella 13 % (n = 11) koko D-luokasta oli fluvoksamiinin (Fevarin^R) yhteisvaikutuksia esimerkiksi doksepiinin, fluoksetiinin, venlafaksiinin, sertraliinin, milnasipraanin ja mirtatsapiinin kanssa. Lauttasaarella näitä interaktiovaroituksia ilmeni ainoastaan kaksi kappaletta (2 %). Nämä olivat D3-luokan varoituksia.

Apteekkien välillä tuli suuria eroja myös hyperkalemian riskiin liittyen (Taulukko 14). Lauttasaarella 15 % (n = 13) D-luokan interaktiovaroituksista koski hyperkalemian vaaraa. Aldosteroniantagonistit (spironolaktoni) ja ns. pseudoaldosteroniantagonistit (amiloridi ja triamtereeni) yhdessä kaliumvalmisteiden kanssa voivat johtaa hyperkalemiaan (Pharmaca Fennica 2004). Nämä interaktiot ohjelma luokittelee D3 – luokkaan.

Taulukko 14. D-luokan yleisimmät interaktiovaroitukset Lauttasaarella ja Kuusankoskella syys-marraskuussa 2004.

D-LUOKAN YHTEISVAIKUTUKSET	LAUTTASAARI	KUUSANKOSKI
Varfariini vs. NSAID (D4)	39 % (n = 33)	36 % (n = 31)
Imeytymisvaiheen interaktiot (D1-3)	13 % (n = 11)	17 % (n = 14)
Ipratropium vs. beeta-sympatomimeetit (D2)	11 % (n = 9)	8 % (n = 6)
Fluvoksamiini vs. muut masennuslääkkeet (D3)	2 % (n = 2)	13 % (n = 11)
Aldosteroni- ja pseudoaldosteroniantagonistit (D3)	15 % (n = 13)	2 % (n = 2)

Lauttasaaren Keskusapteekissa interaktiovaroituksista tuli 8 % (n = 7) verapamiilin ja beetasalpaajan välille ja Kuusankoskella 1 % (n = 1). Verapamiili saattaa yhdessä atenolin, propranololin ja pindololin kanssa aiheuttaa bradykardiaa ja verenpaineen laskua. Tämä on D3-luokan interaktiovaroitusta.

Kolme (4 %) D-luokan interaktiovaroitusta tuli Lauttasaassa yhdistelmälle varfariini ja amiodaroni (D3). Vastaavia interaktiovaroituksia Kuusankoskella saatiin kaksi (2 %).

Kuusankoskella saatiin neljä (5 %) ja Lauttasaassa yksi (1 %) interaktiovaroitusta asetyyliisalihapon (500 mg) ja tulehduskipulääkkeen (NSAID) välille. Varoitusta on luokiteltu luokkaan D2.

Kuusankoskella 3 % (n = 3) D-luokan varoituksista koski meloksikaamin, naprokseenin ja metotreksaatin yhdistämistä. Näitä varoituksia Lauttasaassa saatiin yksi (1 %). Tämä oli D2-luokan interaktiovaroitusta.

Lauttasaassa saatiin lisäksi yksittäisiä interaktiovaroituksia simvastatiinin ja gemfibrositiinin välille (D3), flukonatsolin ja midatsolaamin välille (D3) sekä ketokonatsolin ja esomepratsolin välille (D3) ja Kuusankoskella karbamatsapiinin ja midatsolaamin välille (D3), itrakonatsolin ja atorvastatiinin välille (D3), dekstropropoksifeenin ja alpratsolaamin välille (D3), flukonatsolin ja midatsolaamin välille (D3) sekä siklosporiinin ja Havrixin^R välille (D1).

7.4.4 C-luokan interaktiot

7.4.4.1 Tulehduskipulääkkeet

Suurin osa C-luokan interaktioilmoituksista oli molemmissa apteekeissa (Taulukko 15) tulehduskipulääkkeen (NSAID) ja beetasalpaajan välille. Lauttasaaren Keskusapteekissa ilmoituksia tuli 31 % (n = 455) ja Kuusankosken I apteekissa 26 %

(n = 597). Interaktio oli luokiteltu C3-luokkaan. COX-2-estäjien ja beetasalpaajien välille tulleet ilmoitukset on laskettu samaan prosenttilukuun.

Taulukko 15. Lauttasaaren Keskusapteekissa ja Kuusankosken I apteekissa havaituista C-luokan yhteisvaikutusilmoituksista 5 suurinta ryhmää.

INTERAKTIOT	LAUTTASAARI	KUUSANKOSKI
Tulehduskipulääkkeet vs. beetasalpaajat	31 % (n = 455)	26 % (n = 597)
Neuroleptit vs. antidepressantit	13 % (n = 189)	15 % (n = 344)
ACE-estäjät vs. antidiabeteslääkkeet	11 % (n = 159)	12 % (n = 282)
ACE-estäjät vs. NSAID-kipulääkkeet	8 % (n = 121)	8 % (n = 182)
ACE-estäjät vs. furosemidi	7 % (n = 101)	4 % (n = 91)

Lauttasaaren keskusapteekissa C-luokan interaktiovaroituksista 2 % (n = 22) koski anti-inflammatorisia tulehduskipulääkkeitä ja loop-diureetteja kuten furosemidia. Näiden interaktiovaroitusten luokka oli C4. Kuusankoskella vastaavia ilmoituksia oli 3 % (n = 68), joista 7 kpl oli koksibien ja hydroklooritiatsidin välille. Yksittäisiä ilmoituksia (n = 4) kerättiin hydroklooritiatsidin ja indometasiinin, ibuprofeenin, diklofenaakin ja naprokseenin välille.

7.4.4.2 Neuroleptit ja masennuslääkkeet

Masennuslääkkeiden ja neuroleptien yhteiskäytöstä saatiin yhteisvaikutusilmoituksia toiseksi eniten, Lauttasaaren Keskusapteekissa 13 % (n = 189) ja Kuusankosken I apteekissa 15 % (n = 344). Varoitus on kirjoitettu muotoon: neuroleptit (tioridatsiini, perfenatsiini, tsuklopentiksoli, haloperidoli ja risperidoni) ja antidepressantit (imipramiini, klomipramiini, lofepramiini, amitriptyliini, nortriptyliini, mianseriini, paroksetiini, fluoksetiini ja fluvoksamiini) metaboloituvat sytokromi P450 2D6:n

kautta ja voivat täten estää toistensa metaboliaa. Lofepрамиini ja imipramiini eivät ole Suomessa kaupan.

Lauttasaaren Keskusapteekissa samaan prosenttilukuun on laskettu venlafaksiinia koskevat yhteisvaikutusvaroitukset (n = 25), joiden mukaan venlafaksiini metaboloituu CYP2D6:n avulla O-desmetyyli-venlafaksiiniksi. Yhteisvaikutusohjelma luokittelee venlafaksiinin ja esim. amitriptyliinin, mirtatsapiinin, sitalopraamin ja mianseriinin yhteisvaikutuksen luokkaan C1. Yhteisvaikutusilmoituksia venlafaksiinille tuli eniten Lauttasaarella sitalopraamin (n = 6) ja mirtatsapiinin kanssa (n = 4). Kuusankoskella venlafaksiinille tuli 12 ilmoitusta, joista 4 oli sitalopraamin ja 7 mirtatsapiinin kanssa.

Kuusankoskella 26 % (n = 88) neuroleptien ja masennuslääkkeiden välisistä interaktioista oli sitalopraamin ja jonkun muun psyykenlääkkeen interaktio. Sitalopraamia oli yhdistetty mm. ketiapiiniin (n = 26), levomepromatsiiniin (n = 18), perfenatsiiniin (n = 13) ja olantsapiiniin. Edelleen 24 % (n = 81) ilmoituksista oli mirtatsapiinin ja muiden psyykenlääkkeiden yhteisvaikutuksesta. Mirtatsapiinia oli ilmoituksissa yhdistettyinä mm. ketiapiiniin (n = 15), olantsapiiniin (n = 7), risperidoniin (n = 3), levomepromatsiiniin (n = 11) ja perfenatsiiniin (n = 10). Vastaavat luvut olivat Lauttasaaren Keskusapteekissa pienempiä (Taulukko 16).

Lauttasaaren Keskusapteekissa sitalopraamin ja toisen psyykenlääkkeen yhteisvaikutuksia oli 27 % (n = 51) tästä ryhmästä. Mirtatsapiinin ja muiden lääkkeiden välille tuli 15 % (n = 28) psyykenlääkkeiden yhteisvaikutusilmoituksista ja sertraliinille tulleita ilmoituksia oli 10 % (n = 19). Lauttasaaren Keskusapteekissa oli yhdistetty mm. mirtatsapiinia ja olantsapiinia (n = 6) ja sitalopraamia ja olantsapiinia (n = 8).

Lauttasaarella tuli 9 yhteisvaikutusvaroitusta (5 %) fluoksetiinista kun taas Kuusankoskella tuli ilmoituksia fluoksetiinista C3 –luokkaan 14 kappaletta (4 %). Näissä fluoksetiini oli yhdistetty neljässä tapauksessa mirtatsapiiniin ja yhdessä tapauksessa amitriptyliiniin. Fluoksetiinin ja alpratsolaamin välille tuli Kuusankoskella 12 ja Lauttasaarella 4 ilmoitusta.

Taulukko 16. Taulukossa nähdään masennuslääkkeiden ja neuroleptien välille tulleita yhteisvaikutusilmoituksia kappalemäärinä (n). Lääkeaineen alla on myös mainittu maksaentsyymi, jonka kautta lääkeaine pääasiallisesti metaboloituu.

LÄÄKEAINE/ METABOLIA	SITALOPRAAMI CYP2C19		MIRTATSAPIINI USEITA CYP	
	KUUSANKOSKI (n)	LAUTTASAARI (n)	KUUSANKOSKI (n)	LAUTTASAARI (n)
KETIAPIINI CYP3A4	26	8	15	10
LEVOMEPRO- MATSIIINI	18	1	11	--
PERFENAT- SIINI 2D6	13	2	20	--
RISPERIDONI CYP2D6/3A4	11	3	3	1
OLANTSAPIINI CYP 1A2	4	8	10	6

Kuusankosken I apteekissa paroksetiinia oli yhteisvaikutusilmoitusten perusteella yhdistetty doksepiinin (n = 1), risperidonin (n = 2) ja levomepromatsiinin (n = 4) kanssa (Taulukko 17). Ilmoituksista oli vaikea päätellä olivatko lääkkeet käytössä yhtä aikaa. Paroksetiinille ohjelma antaa C3-luokan yhteisvaikutusilmoituksen myös sitalopraamin, mirtatsapiinin, fluoksetiinin, mianseriinin, amitriptyliinin ja venlafaksiinin kanssa. Ilmoituksia oli yhteensä 22, joista 9 oli toimitettu kolmen kuukauden sisällä toisistaan. Lauttasaaren Keskusapteekissa paroksetiini antoi kaksi yhteisvaikutusilmoitusta risperidonin kanssa (Taulukko 17).

Kuusankoskella amitriptyliiniä on yhdistetty perfenatsiiniin (n = 5). Myös doksepiini yhdistettynä levomepromatsiinin, perfenatsiinin ja melperonin kanssa esiintyi kymmenessä ilmoituksessa.

Taulukko 17. Fluoksetiinin, paroksetiinin ja neuroleptien väliset yhteisvaikutusilmoitukset kappalemäärinä (n) Kuusankosken I apteekissa ja Lauttasaaren Keskusapteekissa. Lääkeaineen alla on mainittu sen pääasiallinen metaboliaentsyymi.

LÄÄKEAINE/ METABOLIA	FLUOKSETIINI CYP 2D6		PAROKSETIINI CYP2D6		
	APTEEKKI	KUUSANKOSKI (n)	LAUTTASAARI (n)	KUUSANKOSKI (n)	LAUTTASAARI (n)
KETIAPIINI CYP3A4		5	--	3	--
LEVOMEPRO- MATSIINI		2	1	4	--
PERFENAT- SIINI 2D6		--	--	--	--
RISPERIDONI CYP2D6/3A4		5	--	2	2

Lauttasaaren Keskusapteekissa myös litiumin ja neuroleptien välisiä interaktiovaroituksia tuli 0,8 % (interaktioluokka C2). Kuusankoskella vastaavia ilmoituksia oli 3 kappaletta.

7.4.4.3 ACE-estäjien yhteisvaikutukset

Lauttasaaren Keskusapteekissa 11 % (n = 159) interaktiovaroituksista varoitti samanaikaisesta ACE-estäjän ja diabeteslääkkeiden käytöstä, joka voi johtaa voimistuneeseen hypoglykeemiseen vaikutukseen. Interaktiovaroituksen luokitus on C4. Kuusankosken I apteekissa näiden yhteisvaikutusilmoitusten osuus C-luokan interaktioista oli 12 % (n = 282).

Sekä Lauttasaaren Keskusapteekissa (n = 121) että Kuusankosken I apteekissa (n = 182) 8 % eli neljänneksi eniten interaktiovaroituksia tuli ACE-estäjän ja anti-inflammatorisen tulehduskipulääkkeen välille (Taulukko 15). Tämä on C2-luokan interaktiovaroitusta.

Interaktioluokkaan C3 ohjelma luokittelee kaptopriilin ja mahdollisesti myös muiden ACE-estäjien furosemidin natriureettista vaikutusta vähentävää vaikutusta, mikä on mahdollista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näitä ilmoituksia saatiin Kuusankoskella 4 % (n = 91) ja Lauttasaarella 7 % (n = 101) kaikista C-luokan ilmoituksista.

7.4.4.4 Varfariini

Muita C-luokan interaktiovaroituksia ilmeni huomattavasti harvemmin, mutta varfariini nousi edelleen usein esille; Lauttasaaren Keskusapteekissa n. 5 % luokissa C1-C4. Lauttasaaren Keskusapteekissa 46 interaktiovaroituksista (3 %) muistutti varfariinin ja parasetamolin yhteiskäytöstä. Muita varfariinin kanssa yhteensopimattomia lääkkeitä olivat dekstropropoksifeeni, fluvastatiini, karbamatsepiini, norfloksasiini, paroksetiini, siprofloksasiini, tamoksifeeni ja tramadoli (yhteensä n = 30, 2 %). Kuusankosken I apteekissa 49 ilmoitusta (2 %) C-luokan ilmoituksista oli varfariinin ja parasetamolin välille. Siprofloksasiinin ja varfariinin välille tuli 11 ilmoitusta, mutta muuten yksittäisiä ilmoituksia (1 %, n = 25) (Liite 2a) tuli samojen lääkkeiden välille kuin Lauttasaaren Keskusapteekissakin.

7.4.4.5 Digoksiini

Myös digoksiini nousi usein esille interaktiovaroituksissa. Lauttasaaren Keskusapteekissa ilmoituksia oli 6 % (n = 86) luokissa C2-C4 ja Kuusankosken I apteekissa 5 % (n = 117). Suurin osa ilmoituksista oli lääkkeellä (hydroklooritiatsidi, furosemiidi) aiheutetusta hypokalemiasta, joka voi voimistaa digoksiinivaikutusta ja intoksikaatoriskiä. Kuusankoskella (n = 84) ja Lauttasaarella (n = 52) näitä varoituksia oli 4 %. Yhteisvaikutuksen luokittelu on C1.

Spironolaktonin ja digoksiinin yhteisvaikutuksesta Lauttasaarella oli 15 varoitusta ja Kuusankoskella 12 varoitusta. Digoksiinin kanssa antaa ilmoituksen myös verapamiili

(5 varoitusta Lauttasaareissa, 6 varoitusta Kuusankoskella), joka vähentää erityisesti digoksiinin biliaarista puhdistumaa. Muut yhteisvaikutusvaroitukset koskivat digoksiinin yhteiskäyttöä amiodaronin, propafenonin ja kalsiumin kanssa, joita saatiin Lauttasaareissa kutakin yksi. Amiodaronin, kinidiinin ja digitoksiinin yhteisvaikutukset ovat luokassa C4. Kuusankoskella saatiin ilmoituksia sekä amiodaronin että kinidiinin kanssa kaksi.

C2-luokkaan sijoittui yhteisvaikutus tyroksiinin ja digoksiinin välille. Ilmoituksia tuli 11 kappaletta (0,5 %) Kuusankoskella ja samoin Lauttasaareissa (0,8 %).

7.4.4.6 Imeytymisvaiheen interaktiot

Lauttasaaren Keskusapteekissa 0,8 % (n = 12) interaktiovaroituksista varoitti osteoporoosilääkkeiden (alendronaatti ja risedronaatti) yhteiskäytöstä raudan tai kalsiumin kanssa, koska ne voivat muodostaa komplekseja ja imeytyminen vähentyä (interaktioluokka C1). Kuusankoskella samaa yhteisvaikutusta esiintyi 0,6 % (n = 14).

Molemmissa apteekeissa 0,7 % (Lauttasaari n = 10 ja Kuusankoski n = 15) interaktiovaroituksista koski tyroksiinia samanaikaista käyttöä raudan tai kalsiumin kanssa. Nämä olivat C3-luokan interaktioilmoituksia.

7.4.4.7 Epilepsialääkkeet

Kuusankosken I apteekissa 3 % (n = 57) yhteisvaikutusilmoituksista oli epilepsialääkkeiden välille. Eniten esiintyviä yhdistelmiä olivat sekä karbamatsepiinin ja valproaatin (n = 20) että valproaatin ja lamotrigiinin (n = 18) yhteiskäyttö. Kuusankoskella tuli myös ilmoituksia fenytoiinin yhteiskäytöstä varfariinin (n = 1) (C3) ja prednisolonin (C3) (n = 2) kanssa. Lamotrigiinin ja karbamatsepiinin välille tuli

viisi kappaletta C3-luokan ilmoituksia ja topiramaattia oli yhdistetty karbamatsepiinin, valproaatin ja fenytoiinin kanssa. Yksittäisiä ilmoituksia tuli 11 kappaletta (Liite 2a).

Lauttasaaren Keskusapteekissa 1 % (n = 17) yhteisvaikutusilmoituksista oli epilepsialääkkeiden välille. Tavallisimmin esiintyi valproaatin ja lamotrigiinin (n = 7), sitten karbamatsepiinin ja fenytoiinin (n = 3) sekä karbamatsepiinin ja valproaatin (n = 3) välisiä varoituksia. Nämä olivat C3-luokan varoituksia. Lisäksi epilepsialääkkeiden ja muiden lääkkeiden välille tuli joitakin ilmoituksia luokkaan C3, kuten Lauttasaaren fenytoiinin ja topiramaatin (n = 4) sekä fenytoiinin ja doksisykliinin (n = 2) välille.

Kuusankoskella kahdeksassa ja Lauttasaaren neljässä yhteisvaikutusilmoituksessa C3-luokkaan luettiin karbamatsepiinin ja risperidonin yhteiskäyttö. Kuusankoskella yksittäisiä ilmoituksia saatiin myös karbamatsepiinin ja felodipiinin, mirtatsapiinin ja amitriptyliinin yhteisvaikutuksesta (Liite 2a). Ilmoituksia erytromysiinin ja karbamatsepiinin yhteiskäytöstä tuli kolme. Lauttasaaren puolesta saatiin muutamia ilmoituksia loratsepaamin ja valproaatin (n = 4), karbamatsepiinin ja nortriptyliinin (n = 1), karbamatsepiinin ja tramadolien (n = 1), fenobarbitaalin ja kortisonien (n = 5) sekä fenytoiinin ja oksikarbamatsepiinin (n = 1) välille. Karbamatsepiinin ja muiden lääkkeiden yhteiskäytöstä tuli enemmän ilmoituksia B-luokkaan.

7.4.4.8 Muut C-luokan yhteisvaikutukset

Interaktioilmoituksen mukaan disulfiraami estää todennäköisesti diatsepaamin demetyloitumista ja tämä johtaa pidentyneisiin puoliintumisaikoihin ja kohoaviin plasmapitoisuuksiin. Lisäksi desmetyylimetaboliittien (aktiivisia) eliminaatio hidastuu. Tästä syystä voi esiintyä huomattavia sedatiivisia vaikutuksia. Interaktioilmoituksessa sanotaan, että vastaavaa ei nähdä oksatsepaamilla ja loratsepaamilla. Interaktioilmoituksia Kuusankoskella tähän ryhmään tuli 19 (0,8 %), joista suurin osa oli oksatsepaamin ja disulfiraamin välille. Lauttasaaren Keskusapteekissa vastaavia ilmoituksia tuli 1 kappale.

Lauttasaareissa antibioottien ja ehkäisyvalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia tuli 31 kpl (2 %) kun taas Kuusankoskella ilmoituksia tuli 38 kpl (2 %) ja ne oli luokiteltu C2-luokkaan.

Siklosporiinin ja muiden lääkkeiden välille saatiin Kuusankosken I apteekissa C-luokkaan 0,8 % (n = 18) ilmoituksista. Ilmoituksia tuli lisäksi myös B-luokkaan. Ilmoituksia tuli mm. felodipiinin (n = 1), pravastatiinin (n = 4), klaritromysiinin (n = 1) ja COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden kanssa (Liite 2a). Lauttasaareissa siklosporiinin ja tulehduskipulääkkeiden (C3) välille saatiin 6 ilmoitusta (0,4 %) ja yksi ilmoitus siklosporiinin ja karvedilolin välille (C3).

Kuusankosken I apteekissa 1 % (n = 25) ja Lauttasaareissa 0,5 % (n = 7) C-luokan ilmoituksista oli teofylliinin ja muiden lääkkeiden välille. Allopurinolin ja teofylliinin (C3) välille saatiin Kuusankoskella kahdeksan ilmoitusta ja Lauttasaareissa kolme ilmoitusta. Siprofloksasiinin ja teofylliinin (C3) välille tuli Kuusankoskella 6 ilmoitusta ja norfloksasiinin (C3), meksiletiinin (C3) ja asikloviirin (C3) kanssa teofylliinille tuli muutamia ilmoituksia (Liite 2a). Ranitidiinin ja teofylliinin yhteiskäytön interaktio on luokassa C2. Lauttasaareissa saatiin yksi ilmoitus teofylliinin ja ranitidiinin sekä teofylliinin ja diatsepaamin välille sekä kaksi ilmoitusta teofylliinin ja norfloksasiinin välille.

Kuusankoskella 6 kappaletta C3-luokan ilmoituksista oli simvastatiinin ja diltiatseemin välille. Yksittäiset ilmoitukset tulivat myös yhteiskäytöstä verapamiilin ja erytromysiinin kanssa. Diltiatseemia oli ilmoitusten mukaan (n = 3) yhdistetty myös buspironiin ja midatsolaamiin (Liite 2a). Lauttasaaren Keskusapteekissa simvastatiinia oli yhdistetty neljä kertaa sekä verapamiilin että diltiatseemin kanssa.

Lauttasaaren Keskusapteekissa 1 % interaktiovaroituksista liittyi flukonatsoliin. Flukonatsolilla on yhteisvaikutuksia amitriptyliinin (n = 2) (C2), fluvastatiinin (n = 1) (C3), selekoksibin (n = 3) (C3), siklosporiinin (n = 1) (C3) ja varfariinin (n = 5) (C2) kanssa. Kuusankoskella saatiin ilmoituksia selekoksibin (n = 1), glipitsidin (n = 1) (C3) ja glimepiridin (n = 2) (C3) kanssa (Liite 2a).

Lauttasaaren Keskusapteekissa 2 % (n = 21) interaktiovaroituksista koski ryhmän I rytmihäiriölääkkeitä (disopyramidi, flekainidi, kinidiini, lidokaiini, meksiletiini, propafenoni) ja beetasalpaajia (Propral^R, Emconcor^R) (C3). Kuusankoskella kahdeksassa tapauksessa beetasalpaaja oli yhdistetty flekainidin kanssa ja neljässä tapauksessa beetasalpaaja oli yhdistetty meksiletiin kanssa.

Kuusankoskella 10 kappaletta ja Lauttasaassa 8 kappaletta ilmoituksia tuli diltiatseemin ja beetasalpaajan välille ja ne on luokiteltu C2-luokkaan.

Muita C-luokan interaktiovaroituksia tuli Lauttasaassa 5 % (n = 72). Nämä on lueteltu liitteessä 2b.

Kuusankoskella alle kymmenen kertaa kolmen kuukauden aikana esiintyneet interaktiot muodostivat 14 % (n = 327) (Liite 2a) C-luokan interaktioilmoituksista. Osa näistä interaktioista mainitaan myös tekstissä.

7.4.5 B-luokan interaktiot

7.4.5.1 Tulehduskipulääkkeet

B-luokan interaktiovaroituksista suuri osa, Lauttasaassa 19 % (n = 114) ja Kuusankoskella 18 % (n = 184), oli selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän ja anti-inflammatorisen tulehduskipulääkkeen (NSAID) välisiä ruoansulatuskanavan verenvuotoriskin varoituksia (B4).

7.4.5.2 Beetasalpaajat ja diabeteslääkkeet

B-luokan yleisimpiä varoituksia olivat propranolin ja diabeteslääkkeiden yhteensopimattomuudet (B3). Lauttasaassa interaktiovaroituksista 12 % (n = 74) mukaan propranololi saattaa voimistaa insuliinin hypoglykeemistä vaikutusta ja 10 % (n = 59) mukaan propranololi saattaa voimistaa sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta. Kuusankosken I apteekissa vastaavia ilmoituksia oli 26 % (n = 268) B-luokan yhteisvaikutuksista. Näistä yhteisvaikutusilmoituksista noin puolet oli bisoprololin ja sulfonyyliurean tai insuliinin välillä

7.4.5.3 Varfariini

Varfariinin yhteisvaikutuksia B-luokassa oli Lauttasaassa 9 % (n = 55). Näistä suurin osa (n = 25) koski simvastatiinin yhteiskäyttöä varfariinin kanssa. Kuusankoskella 6 % (n = 60) yhteisvaikutusilmoituksista oli varfariinin ja muiden lääkkeiden välillä. Näistä oli 71 % (n = 43) simvastatiinin ja varfariinin välille. Varoitus kuului B3-luokkaan.

Muita B-luokan yhteisvaikutusvaroituksia varfariinin kanssa antoivat asitromysiini (B2), kinidiini (B1), klaritromysiini (B1), propranololi (B3), tolterodiini (B1), trimetopriimi/sulfasalatsiini (B2) ja tsolpideemi (B1).

7.4.5.4 Digoksiini

Lauttasaaren interaktiovaroituksista 6 % (n = 36) sisälsi erilaisia yhteisvaikutusvaroituksia digoksiinin kanssa. Yleisimmin (n = 17) tuli esille varoitus trimetopriimin kanssa (B2). Atorvastatiini (80 mg) nostaa digoksiinin steady-statepitoisuutta noin 20 % (B3). Näitä interaktiovaroituksia saatiin 10 kappaletta.

Kuusankoskella digoksiinin ja muiden lääkkeiden välille ilmoituksia tuli 5 % (n = 51)

B-luokasta. Kaptopriilin ja digoksiinin välille tuli 15 (B3) ilmoitusta. Atorvastatiinin ja digoksiinin välille tuli 15 kappaletta B3-luokan ilmoitusta. Trimetopriimin ja digoksiinin välisiä yhteisvaikutusilmoituksia havaittiin 13 kappaletta (B2).

Digoksiinin kanssa yhteensopimattomia olivat myös sulfasalatsiini, joka voi alentaa digoksiinin imeytymistä (B3) ja diklofenaakki, joka johtaa marginaaliseen digoksiinin plasmapitoisuuden nousuun (B3). Yksittäiset varoitukset tulivat myös hydroksiklorokiinille (B2), klaritromysiinille (B2) ja nifedipiinille (B3), jotka voivat nostaa digoksiinin pitoisuutta.

7.4.5.5 Epilepsialäkkeet

B-luokan interaktioista Lauttasaassa 6 % (n = 39) interaktiovaroituksista varoitettiin antiepileptien kuten fenytoinin, fenobarbitaalin ja karbamatsepiinin vähentävän parasetamolien biologista hyötyosuutta lisäämällä sen konjugoitumista glukuronihapon kanssa (B3). Samanlaisia ilmoituksia saatiin Kuusankoskella 4 % B-luokasta (n = 40). Oksikarbamatsepiinilla on kohtalainen lamotrigiinin metaboliaa indusoiva vaikutus. Näitä B-luokan ilmoituksia tuli Kuusankoskella 5 kappaletta.

Karbamatsepiinin ja muiden lääkkeiden välille tuli Kuusankoskella B-luokkaan 2 % ilmoituksista. Karbamatsepiinin kanssa oli yhdistetty mm. klotsapiini, alpratsolaami ja hydroklooritiatsidi yhteensä 26 kertaa

7.4.5.6 Masennuslääkkeet ja neuroleptit

Lauttasaassa B-luokan interaktioista 5 % (n = 28) koski sertraliinia ja Kuusankoskella ilmoituksia oli sertraliinin ja mm. sitalopraamin, amitriptyliinin, mirtatsapiinin ja essitalopraamin kanssa yhteensä 2 % (n = 23).

Risperidonilla ja klotsapiinilla on yhteisvaikutus, joka voi johtaa klotsapiinin plasmapitoisuuden nousuun. Kuusankoskella näitä B2-luokan ilmoituksia saatiin 9 kappaletta

Samanaikainen hoito selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä ja tiatsideilla tai furosemidilla voi lisätä hyponatremian riskiä (B3). Lauttasaaren Keskusapteekissa yhteisvaikutusvaroituksista B-luokassa 4 % (n = 26) oli näitä varoituksia ja Kuusankoskella 3 % (n = 32).

7.4.5.7 Muut B-luokan yhteisvaikutukset

Lauttasaarella B-luokan interaktiovaroituksista 7 % (n = 42) koski diatsepaamia. Suurimmassa osassa varoitettiin omepratsolin tai esomepratsolin vaikutuksesta diatsepaamipuhdistuman vähenemiseen 45 %:lla, joka voi johtaa kohonneeseen plasmapitoisuuteen (B3). Diklofenaakin plasmapitoisuus puolestaan nousee yhteiskäytössä diatsepaamin kanssa (B3). Lisäksi fluoksetiini estää diatsepaamin metaboliaa (B3). Neljäs yhteisvaikutus diatsepaamille tuli klotsapiinin kanssa (B2). Kuusankoskella saatiin diklofenaakin ja diatsepaamin välille 2 % (n = 19) B-luokan ilmoituksista. Fluoksetiinin ja diatsepaamin välille tuli viisi ilmoitusta.

Lauttasaarella 3 % (n = 15) ilmoituksista tuli protonipumpun estäjän ja raudan välille. Kuusankoskella protonipumpun estäjien ja muiden lääkkeiden välille tuli 5 % (n = 52) B-luokan yhteisvaikutuksista. B-luokasta 3 % (n = 28) ilmoituksista koski protonipumpun estäjien ja raudan välistä yhteisvaikutusta. Esomepratsolin ja diatsepaamin välille saatiin 12 ilmoitusta B3-luokkaan. Omepratsolin ja diatsepaamin välille tuli seitsemän kappaletta ilmoituksia.

Sekä Lauttasaarella (n = 16) että Kuusankoskella (n = 36) 3 % interaktiovaroituksista oli nifedipiinin ja beetasalpaajan välillä. Tämä on B2-luokan interaktiovaroitusta.

Lauttasaaren Keskusapteekissa 2 %:ssa (n = 13) interaktioilmoituksista varoitettiin samanaikaisen tetrasykliinin ja diureetin käytön lisäävän tetrasykliinin aiheuttamaa

urean nousun riskiä (B2). Tämä ei luultavasti koske doksisykliiniä. Kuusankoskella ilmoituksia saatiin 13 kappaletta, joista kahdeksan oli furosemidin ja doksisykliinin välille.

Lauttasaaren Keskusapteekissa interaktiovaroituksista B-luokassa 2 % (n = 10) oli erilaisia siklosporiinin yhteisvaikutuksia. Prednisonin ja siklosporiinin välille tuli B3-luokan ilmoitus. Muut yhteisvaikutukset olivat yksittäisiä interaktioita allopurinolin (B1) ja siprofloksasiinin (B3) kanssa. Lisäksi suuret metyyliiprednisonin i.v.-annokset voivat interaktiovaroitusten mukaan nostaa plasman siklosporiinitasoja (B3). Kuusankoskella vastaavia ilmoituksia tuli 1 % (n = 10).

Samoin Lauttasaareissa 2 % (n = 10) interaktiovaroituksista B-luokassa koski teofylliiniä. Teofylliinillä on useampien lääkeaineiden kanssa yhteisvaikutuksia; diltiatseemin (B3), lansopratsolin (B3), rofekoksibin (B3) ja terbinafiinin (B3). Kuusankoskella vastaavia ilmoituksia oli 1 % (n = 15) (Liite 3a).

Lauttasaaren Keskusapteekissa 2 % (n = 9) interaktiovaroituksista huomautti E-pillerien samanaikaisesta käytöstä ketokonatsolin, flukonatsolin tai itrakonatsolin kanssa (B1). Kuusankoskella tuli kolme ilmoitus flukonatsolin, itrakonatsolin ja E-pillerien kanssa.

Klopidrogeelin ja tulehduskipulääkkeiden välille saatiin Kuusankoskella 13 ilmoitusta. Mukana ovat myös ilmoitukset koksibien kanssa.

Muita B-luokan interaktiovaroituksia tuli Lauttasaaren Keskusapteekissa 10 % (n = 59). Nämä on lueteltu liitteessä 3b.

Kuusankoskella korkeintaan 10 kertaa esiintyneet B-luokan ilmoitukset on mainittu liitteessä 3a. Näitä oli 26 % (n = 257) B-luokan ilmoituksista.

7.4.6 A-luokan interaktiot

Lauttasaaren Keskusapteekissa tavallisin A-luokan interaktiovaroitusta, 43 % (n = 23), käsitti omepratsolin tai esomepratsolin vaikutusta varfariinin R-enantiomeeriin. Kuusankoskella varfariinin ja omepratsolin ja esomepratsolin välille saatiin kaksi ilmoitusta (3 %). Tämä oli luokiteltu A4-luokan interaktioksi.

Toiseksi yleisin, 20 % (n = 11), A-luokan interaktiovaroitusta Lauttasaassa tuli digoksiinin ja simvastatiinin välille. Kuusankoskella näitä varoituksia saatiin 38 % (n = 23) A-luokasta ja Kuusankoskella tämä oli tavallisin A-luokan interaktiovaroitusta. Tämä on A3-luokan interaktio.

A-luokan interaktioista 9 % (n = 5) Lauttasaassa koski jälleen omepratsolia; Samanaikaisesti annettu omepratsoli nosti nifedipiinin AUC-arvoa noin 20 % (A3).

Sama määrä, 9 % (n = 5), interaktiovaroituksista Lauttasaassa tuli tsolmitriptaamin ja serotoniinin takaisinoton estäjän välille (A1).

Lisäksi A-luokan interaktiovaroituksissa Lauttasaassa 7 %:ssa (n = 4) ja Kuusankoskella 16 %:ssa (n = 13) huomautettiin, että ehkäisyvalmisteet voivat vaikuttaa tiettyjen bentsodiatsepiinien (diatsepaami, klooridiatsepoksidi, midatsolaami ja alpratsolaami) metaboliaan CYP3A4-entsyymien eston välityksellä (A3). Ilmoituksista 11 oli alpratsolaamin ja kaksi diatsepaamin kanssa.

Kuusankoskella teofylliinin ja muiden lääkkeiden kanssa saatiin kuusi ilmoitusta (8 %). Yksittäisiä ilmoituksia tuli mm. itrakonatsolin ja diatsepaamin (A3), itrakonatsolin ja tsolpideemin (A3), lamotrigiinin ja parasetamolin (A3), isradipiinin ja propranololin ja propranololin ja tioridatsiinin välille (A3). Nifedipiinin ja esomepratsolin välille saatiin seitsemän ilmoitusta (12 %).

Lauttasaassa tuli A-luokan interaktiovaroituksina myös kaksi (4 %) varoitusta itrakonatsolin ja tsopiklonin välille (A3). Yksi (2 %) varoitus huomautti propranololin ja tioridatsiinin samanaikaisesta käytöstä (A3), yksi (2 %) felodipiinin ja teofylliinin

samanaikaisesta käytöstä (A3), yksi (2 %) flukonatsolin ja teofylliinin samanaikaisesta käytöstä (A3) sekä yksi (2 %) roksitromysiinin ja teofylliinin samanaikaisesta käytöstä (A3).

7.4.7 MR –luokan interaktiot

MR-luokan interaktiovaroitukset olivat Kuusankoskella yleisempiä kuin Lauttasaarella. Kuusankoskella MR –luokkaan saatiin 21 ilmoitusta. Näistä 38 % (n = 9) oli statiinien ja telitromysiinin yhteiskäytöstä, 19 % (n = 5) oli simvastatiinin ja telitromysiinin yhteiskäytöstä ja 19 % (n = 4) atorvastatiinin ja telitromysiinin yhteiskäytöstä.

Yksittäisiä varoituksia saatiin myös telitromysiinille ja takrolimuusivoiteelle (n = 3), digoksiinille ja telitromysiinille (n = 4) sekä teofylliinille ja telitromysiinille (n = 4). Yksi ilmoitus oli nitraatin ja tadalafiilin kanssa.

Lauttasaaren Keskusapteekissa tuli interaktiovaroitusten keräysjakson aikana vain yksi MR-luokan varoitus. Tämä varoitus koski telitromysiinin ja simvastatiinin samanaikaista käyttöä.

7.5 Tulosten tarkastelu

7.5.1 D-luokan tulosten tarkastelu

7.5.1.1 Varfariini ja tulehduskipulääkkeet

Yleisin D-luokan interaktiovaroitus molemmissa apteekeissa koski varfariinin ja tulehduskipulääkkeen yhteiskäyttöä: Tulehduskipulääkkeet (asetyyliisalisyylihappo,

indometasiini, ketoprofeeni, parasetamoli 1-2 viikon yhtäjaksoisen käytön jälkeen, piroksikaami ja selekoksibi) voimistavat varfariinin vaikutusta vuotoaikaan. Tulehduskipulääkkeet estävät trombosyyttiaggregaatiota vähentämällä tromboksaani A₂:n synteesiä, mikä heikentää trombosyyttien kykyä tarttua toisiinsa veren hyytymisprosessissa. Tämä vaikutus vaihtelee eri NSAID-lääkkeiden välillä; se on voimakkain asetyylisalisyylihapolla ja heikoin ibuprofeenilla ja koksibeilla. Lisäksi tulehduskipulääkkeet vaurioittavat ruoansulatuskanavan limakalvoa, mikä saattaa lisätä ruoansulatuskanavan verenvuodon riskiä. Yhdistelmää tulee näistä syistä välttää (Laine 2005, Pharmaca Fennica 2004). Varfariinilla on paljon yhteisvaikutuksia lääkkeiden kanssa ja nämä kuuluvat varfariinin farmakodynaamisiin yhteisvaikutuksiin, joissa lääkkeen antikoagulanttivaikutus tehostuu, vaikka farmakokinetiikassa ei ole muutoksia (Neuvonen ym. 2002).

Interaktio-ohjelma antaa varfariinin kanssa yhteensopimattomuusvaroituksen myös nabumetonin, tolfenaamihapon, glukosamiinisulfaatin ja kaikkien koksibien välille, koska nämä lääkeaineet on luokiteltu tulehduskipulääkkeiden (NSAID) luokkaan. Nämä ovat kuitenkin virheellisiä interaktiovaroituksia. Varfariinin ja glukosamiinisulfaatin sekä varfariinin ja nabumetonin väliset interaktiovaroitukset on jätetty pois tuloksista.

Nabumetonin (Relifex^R) ja varfariinin välillä ei ole kahden kliinisen farmakologian tutkimuksen mukaan todettu merkitseviä interaktioita in vivo. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava määrättäessä nabumetonia varfariinin ja muiden voimakkaasti proteiiniin sitoutuvien lääkeaineiden kanssa (Pharmaca Fennica 2004). Pharmaca Fennican mukaan tulehduskipulääkkeet koksibeja lukuunottamatta aiheuttavat farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia varfariinin kanssa. Koksibi-valmistajien laatimissa Pharmaca Fennica –teksteissä kuitenkin kehoitetaan seuraamaan varfariinihoitoa erityisesti parin ensimmäisen päivän aikana. Lauttasaaren Keskusapteekista varoituksista 19 % (n = 6) oli varfariinin ja COX-2-selektiivisten kipulääkkeiden välillä ja Kuusankoskella 43 % (n = 17). Samoin tolfenaamihapon kohdalla valmistaja suosittelee varfariini-hoidon seurantaan yhtäaikaisessa käytössä. Glukosamiini (Arthryl^R) puolestaan ei kuulu NSAID – ryhmään vaan on kemiallisesti tunnettu puhdas yhdiste, joka on luonnollisen, ihmisen elimistössä fysiologisesti esiintyvän aminomonosakkaridin, glukosamiinin suola.

Varfariinin ja tulehduskipulääkkeiden välisissä interaktiovaroituksissa valmisteiden välinen toimitusaika oli alle 3 kuukautta 75 %:ssa varoituksista Lauttasaassa ja Kuusankoskelta 53 % lääkkeitä oli haettu kolmen kuukauden sisällä toisistaan.

7.5.1.2 Imeytymisvaiheen interaktiot

Toiseksi yleisin D-luokan interaktiovaroitusta molemmissa apteekeissa koski imeytymisvaiheen interaktioita. Interaktioilmoituksen mukaan siprofloksasiinin imeytyminen saattaa heiketä jopa 50 % ja norfloksasiinin 75 % nautittaessa lääkaineet yhtä aikaa raudan kanssa. Muita imeytymisvaiheen yhteisvaikutuksia olivat esimerkiksi doksisykliinin ja antasidin väliset yhteisvaikutukset.

Lauttasaassa valmisteiden välinen toimitusaika oli alle 3 kuukautta 20 %:ssa varoituksista ja Kuusankoskella kolmessa tapauksessa lääkkeitä päällekkäiskäyttö oli todennäköistä. Kelaatio-yhteisvaikutus metallikationien ja fluorokinolonien tai tetrasykliinien välillä voidaan välttää pitämällä kahden tunnin tauko antibiootin ja metallikationien välillä. Samoin kalsiumpitoista ruokaa tulisi välttää kahden tunnin ajan (Laine 2005).

7.5.1.3 Ipratropium ja beetasymptomimeetit

Molemmissa apteekeissa kolmanneksi yleisin varoitusta oli edelleen sama: beetasymptomimeetit ja ksantiinijohdokset voivat voimistaa ipratropiumin bronkodilatoivaa vaikutusta. Edelleen silmänpaine saattaa äkillisesti nousta ahdaskulmaglaukoomapotilailla silloin, kun ipratropiumia ja beetasymptomimeettiä annetaan sumutteena samanaikaisesti. Tästä yhdistelmästä 6 kappaletta Lauttasaassa ja 5 kappaletta Kuusankoskella oli haettu kolmen kuukauden sisällä toisistaan.

7.5.1.4 Fluvoksamiini ja muut masennuslääkkeet

Neljänneksi yleisin interaktiovaroitusta Kuusankosken I apteekissa oli fluvoksamiinin ja muiden masennuslääkkeiden, kuten doksepiinin, fluoksetiinin, venlafaksiinin, sertraliinin, milnasipraamin ja mirtatsapiinin, välillä. Fluvoksamiini on voimakas CYP 1A2-entsyymien estäjä ja kohtalainen CYP2C19 ja CYP3A4 -entsyymien estäjä, joten näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden eliminoituminen hidastuu ja plasmapitoisuudet saattavat nousta korkeiksi yhtäaikaishoidossa. Doksepiini metaboloituu pääasiassa CYP2D6-entsyymien kautta, fluoksetiini CYP2D6-entsyymien kautta ja venlafaksiini ja mirtatsapiini käyttävät metaboloituessaan useita maksan entsyymejä (Koulu ja Tuomisto 2004). Fluvoksamiini nostaa mirtatsapiinin pitoisuutta 3-4 -kertaiseksi (Anttila 2004). Milnasipraamin metabolia on poikkeuksellinen: 50-60 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja 20 % metaboloituu glukuronidaation kautta. Maksakirroosi ei vaikuta sen pitoisuuksiin, mutta levomepromatsiini nostaa pitoisuutta noin 20 % (Anttila 2004).

Lisäksi serotonergisesti vaikuttavien lääkeaineiden, kuten fluoksetiinin, kanssa serotonergiset vaikutukset saattavat lisääntyä yhdistettynä fluvoksamiiniin ja aiheuttaa serotoniinioireyhtymän. Nämä oireyhtymät saattavat olla hengenvaarallisia (Pharmaca Fennica 2004).

Kuusankoskella viidessä tapauksessa fluvoksamiini oli haettu kolmen kuukauden sisällä yhteensopimattomien lääkkeiden kanssa. Yhdessä näistä tapauksista asiakkaalta oli tiedusteltu hänen lääkityksestään, mutta asiakas oli jo aikaisemmin lopettanut fluvoksamiinin käytön. Lauttasaaren Keskusapteekissa fluvoksamiinin ja muiden masennuslääkkeiden välisiä interaktiovaroituksia tuli ainoastaan kaksi kappaletta.

7.5.1.5 Aldosteroni- ja pseudoaldosteroniantagonistit ja kalium

Apteekkien välillä tuli suuria eroja myös hyperkalemian riskin liittyen. Lauttasaaren Keskusapteekissa (n = 13) interaktiovaroitusta oli yleisempi kuin Kuusankosken I apteekissa (n = 2). Interaktiovaroitusten mukaan aldosteroniantagonistit (spironolaktoni) ja ns. pseudoaldosteroniantagonistit (amiloridi ja triamtereeni) yhdessä kaliumvalmisteiden kanssa voivat johtaa hyperkalemiaan (Pharmaca Fennica 2004).

Näitä varoituksia tuli Kuusankoskella kaksi ja ne oli toimitettu molemmissa tapauksissa kuukauden välein toisistaan. Lauttasaarossa 33 % (n = 4) näistä interaktiovaroituksista oli toimitettu kolmen kuukauden sisällä toisistaan.

7.5.1.6 Muut D-luokan interaktiot

Lauttasaaren Keskusapteekissa oli varsin yleinen varoitus verapamiilin ja atenolin/propranololin/pindololin välillä. Yhdistelmät saattavat aiheuttaa bradykardiaa ja verenpaineen laskua. Yhdistelmää tulisi välttää erityisesti potilailla, joilla on sydämen johtumista ja sinus-solmukkeiden toimintaa estäviä vaikutuksia. Kalsiumkanavan salpaajien, varsinkin diltiatseemin ja verapamiilin, käyttö beetasalpaajan kanssa voi vaimentaa sydämen toimintaa liikaa ja aiheuttaa johtumiskatkoksen eteiskammiosolmukkeessa (Neuvonen ym. 2002).

Amiodaroni estää varfariinin metaboliaa ja johtaa kohonneisiin plasmapitoisuuksiin. Mekanismina on sekä estynyt oksidoituminen sytokromi P450 2C9:n kautta että estynyt varfariinin poistuminen. Amiodaronin puoliintumisaika on pitkä, noin 50 päivää, joten yhteisvaikutus voi esiintyä pitkään lääkkeen lopettamisen jälkeenkin ja yhdistelmää tulisi välttää (Pharmaca Fennica 2004). Varfariini annostellaan raseemisena S- tai R-enantiomeerin seoksena, joista S-muoto on tärkeämpi antikoagulaation kannalta. S-varfariini eliminoituu sytokromi P450 2C9 –entsyymin välityksellä, jota useat lääkeaineet estävät tai indusoivat. Kliinisesti merkittäviä on

amiodaroni, jonka metaboliitti N-desmetyyliamiodaroni estää CYP2C9:ää ja interaktion seurauksena INR-arvot nousevat useimmilla (Laine 2005). Kuusankosken I apteekista toimitetuista amiodaroni-varfariini -yhdistelmistä toisessa tapauksessa lääkkeet olivat olleet vuosia käytössä yhtä aikaa. Useimmilla amiodaronia saavilla potilailla varfariiniannosta on kuitenkin pienennettävä selvästi (Neuvonen ym. 2002). Näitä interaktiovaroituksia tuli Lauttasaarella yksi enemmän kuin Kuusankoskella.

Kuusankoskella oli yleisempi kuin Lauttasaarella varoitus yhtäaikaisesta asetyylisalihapon (500 mg) ja tulehduskipulääkkeen (NSAID) yhdistelmästä. Useimmat valmistajat varoittavat yhdistelmästä lisääntyneen verenvuotoriskin takia.

Metotreksaatin ja tulehduskipulääkkeen välinen interaktiovaroitusta esiintyi Kuusankoskella useammin kuin Lauttasaarella. Näiden valmisteiden yhtäaikainen käyttö saattaa hidastaa metotreksaatin eliminaatiota ja haittavaikutusten riski korostua, koska NSAID-kipulääkkeet vähentävät metotreksaatin munuaispuhdistumaa merkittävästi. NSAID-lääkkeet eivät yleensä vaikuta metotreksaatin farmakokinetiikkaan kuitenkaan kovin paljon ja vain harvat potilaat saavat vakavan kliinisen seuraamuksen. Metotreksaatin käyttöä ei pidetä vasta-aiheisena tulehduskipulääkkeille, mutta yhteiskäytön seuranta on kuitenkin järjestettävä (Laine 2005).

Lauttasaarella saatiin lisäksi yksittäisiä interaktiovaroituksia simvastatiinin ja gemfibrosiinin välille, jolloin interaktiovaroitukseen mukaan molempien plasmapitoisuudet nousevat, ja itrakonatsolin ja lovastatiinin välille, jolloin interaktiovaroitukseen mukaan itrakonatsoli estää lovastatiinin metaboliaa ja johtaa sen 20-kertaiseen plasmapitoisuuden nousuun. Mahdollisesti myös muiden CYP3A4 -entsyymien kautta metaboloituvien statiinien pitoisuudet nousevat lukuunottamatta pravastatiinia ja fluvastatiinia. Flukonatsolin ja midatsolaamin yhteiskäyttö interaktiovaroitukseen mukaan puolestaan johtaa midatsolaamin puhdistuman voimakkaaseen vähenemiseen CYP3A4-välitteisen metabolian eston takia. Flukonatsoli on voimakas CYP2C9-entsyymien estäjä (Laine 2005). Edelleen interaktiovaroitukseen mukaan ketokonatsolin liukeneminen heikkenee mahanesteen pH:n noustessa esomepratsolin kanssa (Laine 2005).

Kuusankoskella tuli karbamatsepiinin ja midatsolaamin välisiä interaktiovaroituksia muutama, jotka kaikki oli haettu kolmen kuukauden sisällä toisistaan. Karbamatsepiini indusoi CYP3A4-entsyymiä, jonka kautta midatsolaami metaboloituu. Karbamatsepiini vaikuttaa huomattavasti midatsolaamin pitoisuuteen (Neuvonen ym. 2002).

Yksittäisiä interaktiovaroituksia Kuusankoskella saatiin itrakonatsolin ja atorvastatiinin välille, jolloin itrakonatsoli estää atorvastatiinin metaboliaa ja johtaa sen plasmapitoisuuksien nousuun. Itrakonatsoli on voimakas CYP3A4-entsyymin estäjä ja se voi lisätä atorvastatiinin AUC-arvoa 3-4 -kertaisesti (Huupponen ym. 2001).

Dekstropropoksifeeni puolestaan voi interaktiovaroituksen mukaan estää alpratsolaamin metaboliaa. Yhteisvaikutusilmoituksen mukaan yhdistelmä on sopimaton. Dekstropropoksifeeni metaboloituu CYP3A4:n kautta ja se estää todennäköisesti myös kyseistä entsyymiä ja alpratsolaami metaboloituu CYP3A4-entsyymin kautta (Laine 2005).

Myös Kuusankoskella saatiin flukonatsolin ja midatsolaamin välisiä interaktiovaroituksia. Lisäksi Kuusankoskella saatiin interaktiovaroitusta rokotteen ja siklosporiinin välille. Eläviä heikennettyjä rokotteita (Havrix^R) ei tulisi käyttää siklosporiinihoidon aikana (Pharmaca Fennica 2004).

7.5.2 C-luokan tulosten tarkastelu

7.5.2.1 Tulehduskipulääkkeet

Eniten C-luokan ilmoituksia oli molemmissa apteekeissa NSAID-lääkkeiden ja beetasalpaajien välillä. Käytettäessä anti-inflammatorisia analgeetteja ja verenpainelääkkeitä kuten diureetteja ja beetasalpaajaa yhtä aikaa, voi verenpainelääkkeen teho heiketä (Neuvonen ym. 2002). Tulehduskipulääkkeiden on osoitettu nostavan lepoverenpainetta n. 5 mmHg (Laine 2005). Lähinnä indometasiinia on tutkittu. Diklofenaakkiin liittyvässä tutkimuksessa ei voitu osoittaa tällaista

yhteisvaikutusta. Tiedot COX-2-estäjistä puuttuvat, mutta Pharmaca Fennicassa (2004) niiden valmistajien laatimissa teksteissä varoitetaan verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavan vaikutuksen vähenemisestä yhtäaikaisessa käytössä. Tämä interaktio oli luokiteltu C3-luokan interaktioksi.

Anti-inflammatoriset tulehduskipulääkkeet ja loop-diureetti kuten furosemidi antoivat yhteisvaikutusilmoituksen. Indometasiini heikentää furosemidin sekreetiota tubuluksiin, hidastaa furosemidin eliminaatiota ja heikentää sen diureettista vaikutusta (Pharmaca Fennica 2004). Anti-inflammatoriset tulehduskipulääkkeet voivat estää furosemidin diureettista vaikutusta mahdollisesti prostaglandiinisynteesin eston avulla. Ne voivat myös heikentää tiatsidien verenpainetta laskevaa vaikutusta.

7.5.2.2 Neuroleptit ja masennuslääkkeet

Neuroleptit ja masennuslääkkeet antoivat paljon yhteisvaikutusilmoituksia. Edellä mainitut interaktiovaroitukset lähtevät kaikki siitä olettamuksesta, että varoituksissa mainittujen lääkeaineiden metabolia tapahtuu CYP2D6-entsyymien kautta, mikä onkin keskeinen entsyymi useiden psyykenlääkkeiden metaboliassa. Ohjelma antaa kuitenkin varoituksen myös sellaisten lääkeaineiden kohdalla, joita ei mainita nimeltä varoituksessa kuten diksyratsiini, doksepiini, ketiapiini, litium, mianseriini, milnasipraami, olantsapiini, perisiatsiini, sertraliini ja sulpiridi. Näistä lääkeaineista kaikki eivät metaboloitu CYP2D6:n kautta tai se ei ole niiden ainoa metaboliareitti kuten ei välttämättä kaikkien nimeltä mainittujenkaan (Anttila ym. 1999, Pharmaca Fennica 2005). Interaktiovaroituksessa on lisäksi mukana lääkeaineita, kuten imipramiini ja lofepramiini, joilla ei ole Suomessa myyntilupaa.

Ilmoituksia saatiin molemmissa apteekeissa paljon sitalopraamille ja mirtatsapiinille yhdistettynä neurolepteihin kuten ketiapiiniin ja olantsapiiniin (Taulukko 16). Sitalopraami metaboloituu CYP2C19-entsyymien kautta. Sitalopraamilla ei kuitenkaan kirjallisuuden mukaan ole merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa (Preskorn ym. 1997, Sproule ym. 1997, Jefferson 1998) eikä mirtatsapiinilla (Jefferson 1998, Owen ja Nemeroff 1998). Mirtatsapiini metaboloituu kolmen maksaentsyymien

vaikutuksesta (CYP1A2, 3A4 ja 2D6) ja siitä johtuen sillä on pienempi yhteisvaikutusriski.

Interaktioilmoituksen mukaan samanaikaisesti käytettyjen muiden CYP2D6-entsyymiä estävien lääkeaineiden voidaan ajatella nostavan venlafaksiinin pitoisuuksia. Tällaisia lääkeaineita ovat kinidiini, neuroleptit sekä suuri joukko antidepressantteja, erityisesti paroksetiini ja fluoksetiini. Kääntäen venlafaksiinin voidaan ajatella estävän muiden CYP2D6 substraattien metaboliaa, mutta venlafaksiini on heikko CYP2D6:n estäjä. Interaktiovaroituksen mukaan asianmukaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole kuitenkaan tehty (C1).

Fluoksetiini on voimakas sytokromi P450 2D6 –entsyymien estäjä ja kohtalainen CYP2C19- ja CYP3A4 –entsyymien estäjä. CYP2D6 metaboloii niin trisyklisiä antidepressantteja kuin mianseriinia ja serotoniinin takaisinoton estäjiä. Tämän takia näiden aineiden plasmapitoisuus voi nousta voimakkaasti, jos fluoksetiini aloitetaan. Tämä interaktio on toistaiseksi dokumentoitu amitriptyliinillä, nortriptyliinillä, imipramiinilla ja desimipramiinilla. Fluoksetiinin ja sen metaboliittien pitkän puoliintumisajan takia (päiviä fluoksetiinilla, viikkoja metaboliiteilla) tämä yhteisvaikutus kestää pitkään ja voi jopa alkaa fluoksetiinin lopettamisen jälkeen (C3). Yksittäisiä yhteisvaikutusilmoituksia tuli fluoksetiinin yhdistämisestä mm. risperidoniin ja levopromatsiiniin, joista levomepromatsiini metaboloituu saman CYP2D6 -entsyymien kautta ja risperidoni n. 50 % CYP2D6:n ja n. 50 % CYP3A4:n kautta (Laine 2005). Ilmoituksia tuli myös fluoksetiinin yhdistämisestä ketiapiinin, melperonin ja klotsapiinin kanssa. Ketapiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4 –entsyymien ja klotsapiini CYP1A2–entsyymien kautta.

Edelleen esimerkiksi fluvoksamiinilla on vain vähäinen inhiboiva vaikutus CYP2D6-entsyymiin, eikä se näytä vaikuttavan ei-oksidatiiviseen metaboliaan eikä erittymiseen munuaisten kautta (Pharmaca Fennica 2004). Fluvoksamiini sen sijaan on tehokas CYP 1A2, CYP2C ja CYP3A4-entsyymien inhibiittori.

Paroksetiinille, joka on CYP2D6-entsyymien voimakas estäjä, ohjelma antaa yhteisvaikutusilmoituksen doksepiinin, sitalopraamin, mirtatsapiinin, fluoksetiinin, mianseriinin, amitriptyliinin ja venlafaksiinin kanssa. Paroksetiinilla on heikko

mirtatsapiinin metaboliaa estävä vaikutus, joka johtaa 17 % plasmapitoisuuden nousuun. Kaikki muut edellisistä paitsi sitalopraami metaboloituvat sytokromi 2D6 – entsyymien kautta, joten paroksetiini voi nostaa niiden pitoisuutta estämällä maksametaboliaa (CYP ensyymitaulukko Pharmaca Fennica 2005). Sitalopraami metaboloituu CYP2C19–entsyymien kautta.

Sertraliinilla on heikko CYP2D6–entsyymiä estävä vaikutus. Yksittäisiä ilmoituksia saimme sertraliinista yhdistettynä proklooriperatsiiniin, perfenatsiiniin, ketiapiiniin ja olantsapiiniin. Proklooriperatsiini metaboloituu todennäköisesti CYP2D6–entsyymien kautta, kuten perfenatsiinikin (Pharmaca Fennica 2004). Ketiapiini käyttää pääasiallisena metaboliareittinään CYP3A4–entsyymiä ja olantsapiini CYP1A2–entsyymiä (Koponen ja Hietala 2004).

Sertraliinin, sitalopraamin ja essitalopraamin interaktiopotentiaali on hyvin pieni ja ne ovat suositeltavia ihmisille, joilla on useita lääkkeitä käytössään (Laine 2005).

Myös litiumin ja neuroleptien välisiä interaktiovaroituksia tuli interaktioluokkaan C2. Interaktio-ohjelman mukaan litiumin ja neuroleptin yhteiskäyttö voi johtaa palautuvaan neurotoksiseen syndroomaan. Neuroleptisen syndrooman oireet ovat sekavuus, desorientoituminen, tajuttomuus, kuume ja ekstrapyramidaaliset hättävähäikutukset.

7.5.2.3 ACE-estäjät

ACE:n estäjien käyttöön yhdessä oraalisten diabeteslääkkeiden tai insuliinin kanssa liittyy hypoglykemian riski erityisesti ensimmäisten viikkojen aikana. Eräissä tutkimuksissa ACE:n estäjien käyttöön liittyi 3-4 -kertainen hypoglykemian riski (Jaakkola ym. 2004). Hypoglykemian mahdollisuus on pidettävä mielessä hoitoa aloitettaessa ja diabeteslääkkeen annostusta tulee tarvittaessa pienentää (Jaakkola ym. 2004). ACE-estäjiä kuitenkin käytetään diabeetikoille mm. verenpaineen hoidossa siksi, että niillä on edullinen metabolinen vaikutusprofiili ja ne hidastavat diabeettisen munuaisvaurion etenemistä (Neuvonen ym. 2002).

Anti-inflammatoriset analgeetit voivat vaikuttaa haitallisesti munuaisten verenkiertoon ja myös ACE-estäjät saattavat joskus huonontaa munuaisten verenkiertoa (Neuvonen ym. 2002). Munuaistoiminnan heikkenemisen riski ja mahdollinen munuaisten toiminta voi vaikeutua, jos potilailla, joiden munuaistoiminta on alentunut, käytetään samanaikaisesti ACE-estäjää ja NSAID-valmistetta. Tämän lisäksi ACE-estäjän verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä NSAID-valmisteen käytön yhteydessä. Tämä pätee myös COX-2-estäjiin.

Pharmaca Fennican 2004 mukaan kaptopriilia aloitettaessa aikaisempi suuriannoksinen diureettihoito voisi johtaa nestevajaukseen ja lisätä hypotension vaaraa. Verenpaineen laskua voidaan kuitenkin vähentää keskeyttämällä diureetti, lisäämällä nesteen ja suolan saantia ja aloittamalla kaptopriilihoito pienin annoksin. Kliinisesti merkittäviä lääkeaineinteraktioita ei ole kuitenkaan todettu furosemidilla tehdyissä tutkimuksissa.

7.5.2.4 Varfariini

Varfariinin ja parasetamolin välille tuli suurin osa varfariinin C-luokan ilmoituksista. Satunnaisella yksittäisannoksella parasetamolia ei katsota olevan vaikutusta, mutta toistuvat yli 9 gramman viikkoannokset voivat voimistaa varfariinin vaikutusta. Jo 1,5 gramman päivittäinen ylläpitoannos vähintään viiden päivän ajan voi voimistaa antikoagulaatiota varfariinipotilaalla interaktiovaroituksen mukaan. Yhteisvaikutuksen takia tulisi seurata INR-arvoa tiheämmin sekä ylläpito-hoidon alussa että lopussa. Varfariinihoitoon liittyy runsaasti yhteisvaikutuksia lääkeaineiden kanssa (Neuvonen ym. 2002). Useimmat näistä ovat farmakokineettisiä ja johtuvat joko varfariinin metabolian nopeutumisesta tai hidastumisesta entsyymi-induktion tai -inhibition seurauksena (Neuvonen ym. 2002). Varfariinilla on myös farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia esim. tulehduskipulääkkeiden kanssa. Muita C-luokkaan kuuluvia yhteisvaikutuksia tuli mm. karbamatsepiinin, siprofloksasiinin, norfloksasiinin, tramadolin ja tamoksifeenin kanssa. Karbamatsepiini indusoi varfariinin metaboliaa ja vähentää siten vaikutusta. Siprofloksasiini voi voimistaa varfariinin metaboliaa todennäköisesti estämällä sen metaboliaa. Tramadoli voimistaa varfariinin vaikutusta.

Ruotsissa on ilmoitettu 10 tramadolin ja varfariinin yhteisvaikutusta vuosina 1995 - 2001 (Raunio ym. 2003). Yhteisvaikutuksen mekanismi on epäselvä.

7.5.2.5 Digoksiini

Suurimmassa osassa digoksiinia koskevissa yhteisvaikutusilmoituksissa varoitettiin lääkkeellä (hydroklooritiatsidi, furosemiidi) aiheutetusta hypokalemiasta, joka voi voimistaa digitalisvaikutusta ja intoksikaatoriskiä. Osa varoituksista koski puolestaan spironolaktonin ja digitaliksen yhteisvaikutusta, jolloin spironolaktoni estää digitaliksen tubulaarista erittymistä, minkä takia digoksiinin pitoisuus plasmassa nousee ellei annosta muuteta. Spironolaktoni saattaa myös heikentää digoksiinin vaikutusta nostamalla plasman kaliumpitoisuuksia (Pharmaca Fennica 2004). C2-luokkaan sijoittui yhteisvaikutus tyroksiinin ja digoksiinin välille. Ilmoituksen mukaan tyreotoksikoosissa digitalisvaikutus on alentunut. Mekanismi on kuitenkin epäselvä.

Digoksiinin eliminaatio tapahtuu aktiivisen erityksen kautta virtsaan ja sappeen. Molemmat eritystiet ovat p-glykoproteiinista riippuvaisia. Digoksiinin farmakokineettiset yhteisvaikutukset välittyvät pääasiassa p-glykoproteiinin eston kautta. Sen estäjiä ovat mm. kinidiini ja verapamiili (Laine 2005). Sen mukaan digoksiinin plasmapitoisuus nousee (voi kaksinkertaistua) kinidiinin aloittamisen jälkeen. Kinidiini lisää merkittävästi riskiä digitalismyrkytykseen. Myös amiodaroni lisää digitalismyrkytyksen riskiä (Laine 2005). Digoksiinin terapeutinen leveys on pieni ja haittavaikutuksia voi esiintyä jo terapeuttisen seerumpitoisuuden ylärajoillakin (Neuvonen ym. 2002).

7.5.2.6 Imeytymisvaiheen interaktiot

Pharmaca Fennican 2004 mukaan alendronaatin imeytymiseen voi vaikuttaa ruoka, juoma, kalsiumvalmisteet, antasidit ja muut peroraaliset lääkevalmisteet, joten niiden välillä on odotettava vähintään 30 minuuttia. Bisfosfonaatit suositellaan otettavaksi

aamulla, jolloin kalsiumvalmisteet tulisi ottaa iltaisin, jotta yhteisvaikus vältetään (Laine 2005).

Osa interaktiovaroituksista koski tyroksiinin samanaikaista käyttöä raudan tai kalsiumin kanssa. Samanaikainen käyttö voi vähentää tyroksiinin imeytymistä. Lääkeaineet tulee ottaa vähintään tunnin välein toisistaan.

7.5.2.7 Epilepsialääkkeet

Myös epilepsialääkkeiden välillä oli yhteisvaikutusilmoituksia. Eniten esiintyviä yhdistelmiä olivat karbamatsepiinin ja valproaatin sekä valproaatin ja lamotrigiinin yhteiskäyttö. Karbamatsepiinin entsyymi-induktion seurauksena valproaatin pitoisuus laskee jopa 50 % (Neuvonen ym. 2002). Yhteisvaikutusilmoitus huomauttaa, että tämä on otettava huomioon, kun karbamatsepiinihoito lopetetaan. Käytettäessä lamotrigiiniä yhtäaikaan valproaatin kanssa, on lamotrigiinin puoliintumisaika noin 30 tuntia. Yhdistelmää käytettäessä lamotrigiinin annos on oltava pienempi (Neuvonen ym. 2002).

Topiramaattia oli myös yhdistetty karbamatsepiinin, valproaatin ja fenytoiinin kanssa. Fenytoiini ja karbamatsepiini nopeuttavat topiramaatin eliminaatiota ja AUC on 50 % pienempi kuin käytettäessä topiramaattia yksin. Valproaatti hidastaa hieman topiramaatin eliminaatiota, mutta pitoisuuden nousu ei ole kliinisesti merkittävää (Neuvonen ym. 2002).

Fenytoiini on myös tehokas CYP-entsyymien induktori (Neuvonen ym. 2002). Fenytoiinin ja muiden lääkkeiden välille tuli joitakin ilmoituksia ryhmiin C3 ja B2. Fenytoiini indusoi esim. prednisolonin metaboliaa ja voi johtaa suurempaan annostarpeeseen. Ilmoituksia tuli myös yhteiskäytöstä varfariinin ja digoksiinin kanssa. Fenytoiinin ja varfariinin yhteiskäytössä voi sekä varfariinin että fenytoiinin vaikutus lisääntyä (Raunio 2005).

Karbamatsepiini on tehokas CYP-entsyymien induktori ja se pienentää huomattavasti monien maksassa metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia (Neuvonen ym. 2002). Kahdeksassa yhteisvaikutusilmoituksessa C3-luokkaan luettiin karbamatsepiinin ja risperidonin yhteiskäyttö. Risperidonilla on CYP2D6-entsyymien kautta syntyvä aktiivinen 9-hydroksirisperidoni ja risperidoni metaboloituu osittain CYP2D6:n kautta (Neuvonen ym. 2002). Yhteiskäyttö johtaa sekä risperidonin ja sen aktiivisen metaboliitin 9-hydroksirisperidonin alentuneisiin plasmapitoisuuksiin. Yksittäisiä ilmoituksia saatiin myös karbamatsepiinin ja felodipiinin, mirtatsapiinin ja amitriptyliinin yhteisvaikutuksesta. Yhteisvaikutusilmoituksen mukaan karbamatsepiini indusoi mirtatsapiinin metaboliaa ja johtaa 60 %:n plasmapitoisuuden laskuun. Karbamatsepiini indusoi kaikkia entsyymejä, joiden kautta mirtatsapiini metaboloituu. Koska karbamatsepiini indusoi ainakin CYP1A2 ja -3A4 -entsyymejä, se johtaa näiden entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden, kuten felodipiinin (CYP3A4) alentuneisiin pitoisuuksiin (Laine 2005). Sytokromi 3A4-entsyymien estäjät, kuten erytromysiini, voivat suurentaa karbamatsepiinin pitoisuuksia ja seurauksena voi kehittyä karbamatsepiinimyrkytys (Neuvonen ym. 2002). Ilmoituksia erytromysiinin ja karbamatsepiinin yhteiskäytöstä Kuusankoskella tuli kolme ja ilmoituksen mukaan karbamatsepiinipuhdistuma pienenee 20 %.

7.5.2.8 Muut C-luokan yhteisvaikutukset

Systemisesti käytettävät antibiootit heikentävät ehkäisyvalmisteiden tehoa (Laine 2001a). Antibiootit vaikuttavat steroidikonjugaattien bakteerivälitteiseen hydrolyysiin suolessa ja näin konjugoitumattoman steroidin takaisinimeytymiseen. Tämän seurauksena voivat aktiivisen steroidin plasmapitoisuudet laskea. Tämä yhteisvaikutus voi esiintyä naisilla, joilla steroidikonjugaattien hajoaminen sapessa on suurta. Selvää näyttöä muiden kuin rifampisiinin ehkäisyä heikentävästä tehosta ei ole, mutta kuitenkin varman päälle raskautta ehkäistäessä on hyvä käyttää antibioottikuurin aikana jotakin mekaanista lisäehkäisyä (Raunio ja Ojala 2003).

Siklosporiinia käytetään elinsiirron jälkeisen hyljintäreaktion estämiseen ja autoimmuunitautien esim. reuman hoitoon (Laine 2005). Siklosporiini metaboloituu

maksan CYP3A4-entsyymin välityksellä ja sen lisäksi siklosporiini ja sen metaboliitti ovat voimakkaita CYP3A4:n ja p-glykoproteiinin estäjiä (Laine 2005). Siklosporiini estää CYP3A4-entsyymin kautta metaboloituvien lääkkeiden poistumista ja tällainen on mm. felodipiini.

Teofylliinillä on pieni terapeutinen leveys ja monet haittavaikutukset korreloivat seerumin teofylliinipitoisuuteen (Neuvonen ym. 2002). Suuret allopurinolin päiväannokset (0,6 g) vähentävät teofylliinipuhdistumaa. Siprofloksasiini vähentää myös teofylliinipuhdistumaa 30 % tai enemmän. Norfloksasiini, meksiletiini ja asikloviiri nostavat teofylliinin pitoisuutta elimistössä. Asikloviirihoito nostaa suun kautta annetun teofylliinin AUC:ta n. 50 %. Meksiletiinin ja teofylliinin yhteiskäytössä voi teofylliinin pitoisuus plasmassa nousta 50 % ja norfloksasiini vähentää teofylliinin puhdistumaa n. 15 %. Teofylliini metaboloituu CYP1A2-entsyymin kautta. Sitä inhiboivat mm. siprofloksasiini (Pharmaca Fennica 2004). Ilmeisesti myös verapamiili inhiboi CYP1A2-entsyymiä, koska verapamiili vähentää teofylliinin puhdistumaa terveillä koehenkilöillä n. 20 %. Teofylliinipitoisuutta suositellaan kontrolloitavaksi myös ranitidiinin ja teofylliinin yhteiskäytön aikana.

Simvastatiini metaboloituu sytokromi 3A4-entsyymin kautta. Siten monet CYP3A4-entsyymin inhibiittorit voivat nostaa simvastatiinin pitoisuutta elimistössä. C3-luokan ilmoituksista 6 kappaletta oli simvastatiinin ja diltiatseemin välille. Kaikissa tapauksissa lääkkeet oli otettu alle 3 kuukauden välein toisistaan. Yksittäiset ilmoitukset tulivat myös yhteiskäytöstä verapamiilin ja erytromysiinin kanssa. Erytromysiini on CYP3A4-entsyymin inhibiittori. Diltiatseemi inhiboi myös CYP3A4-entsyymiä ja sitä oli ilmoitusten mukaan yhdistetty myös buspironiin ja midatsolaamiin, joiden metaboliaa diltiatseemi estää.

Interaktiovaroituksia oli myös ryhmän I rytmihäiriölääkkeiden (disopyramidi, flekainidi, kinidiini, lidokaiini, meksiletiini, propafenoni) ja beetasalpaajien välillä. Niillä on additiivinen negatiivinen inotrooppinen vaikutus, mikä voi johtaa vakaviin hemodynaamisiin sivuvaikutuksiin potilailla, joilla on alentunut vasemman kammion toiminta. Yhdistelmää tulee myös välttää potilailla, joilla on 'sick sinus syndrooma' tai AV-johtumishäiriö. Yhteisvaikutus on parhaiten dokumentoitu disopyramidilla.

Käytettäessä flekainidia yhdessä vasemman kammion supistumisvireyttä vähentävien lääkkeiden, kuten beetasalpaajien kanssa, on noudatettava varovaisuutta (Neuvonen ym. 2002).

Kalsiumestäjillä ja beetasalpaajilla on additiivisia AV-johtumista ja sinus-solmukkeeseen toimintaa estäviä vaikutuksia. Selvä bradykardia on todettu (yksittäistapauksissa) yhdistelmähoidossa diltiatseemin kanssa.

7.5.3 B-luokan tulosten tarkastelu

7.5.3.1 Tulehduskipulääkkeet

B-luokan interaktiovaroituksista suurin osa oli selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän ja anti-inflammatorisen tulehduskipulääkkeen (NSAID) välisiä ruoansulatuskanavan verenvuotoriskin varoituksia. Molemmat aiheuttavat erikseen lisääntyneen verenvuotoriskin, jonka riski suurenee yhdistelmähoidon aikana. Mekanismi liittyy mahdollisesti trombosyyttien vähentyneeseen serotoniinin ottoon. Yhteiskäyttö NSAID-lääkkeiden kanssa lisää erityisesti maha-suolikanavan verenvuodon riskiä. Kun yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan protonipumpun estäjälääkitystä suojalääkkeeksi (Laine 2005).

7.5.3.2 Beetasalpaajat ja diabeteslääkkeet

Seuraavaksi yleisimpiä varoituksia olivat propranolin ja diabeteslääkkeiden yhteensopimattomuudet. Interaktiovaroituksen mukaan propranololi saattaa voimistaa sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta, kun maksan glykogeenivarasto ei mobilisoidu esimerkiksi heikon ravitsemuksen tai paaston yhteydessä. Tämä koskee mahdollisesti myös muita beetasalpaajia, kuitenkin vähemmän beeta-1-selektiivisiä salpaajia. Subjektiiiviset hypoglykemian oireet voivat jäädä pois beetasalpaaja-

lääkityksen aikana. Diabeetikon tulisi välttää epäselektiivisten beetasalpaajien käyttöä. Toisaalta beeta-1-selektiivisten salpaajien käyttöön ei näytä liittyvän lisääntyneen hypoglykemian riskiä, pitkittynyttä hypoglykemiaa tai hypoglykemian oireiden peittymistä (Jaakkola ym. 2004).

7.5.3.3 Varfariini

Varfariinin yhteisvaikutuksista suurin osa B-luokassa koski simvastatiinin yhteiskäyttöä varfariinin kanssa, joka aiheuttaa tutkimuksen mukaan terveillä koehenkilöillä vähäisen protrombiiniajan pitenemisen noin 2 sekunnilla. Mekanismi on epäselvä. Interaktiovaroituksen mukaan on lisäksi kuvattu yksi rhabdomyolyytitapaus 82-vuotiaalla. Statiineilla on myös antitromboottinen oheisvaikutus. Ei vielä tiedetä, miten tämä vaikuttaa yhdessä varfariinin kanssa. Kyseessä on farmakodynaaminen yhteisvaikutus (Laitinen ja Raunio 2004).

7.5.3.4 Digoksiini

Interaktiovaroituksista 6 % sisälsi erilaisia yhteisvaikutusvaroituksia digoksiinin kanssa. Yleisimmin tuli esille varoitus trimetopriimistä, joka voi vähentää digoksiinin tubulaarista erittymistä ja johtaa kohonneisiin plasmapitoisuuksiin. Tämä yhteisvaikutus on todettu vanhemmilla potilailla. Atorvastatiinin (80 mg) on todettu nostavan digoksiinin steady-statepitoisuutta noin 20 %. Yhteisvaikutusilmoituksen mukaan kaptopriili estää heikosti digoksiinin tubulaarista erittymistä, minkä takia digoksiinin pitoisuus nousee marginaalisesti, jos annosta ei muuteta.

7.5.3.5 Epilepsialääkkeet

Interaktiovaroituksissa varoitettiin antiepileptien, joilla on entsyymiä indusoivia ominaisuuksia (fenytoiini, fenobarbitaali ja karbamatsepiini) vähentävän parasetamolin biologista hyötyosuutta lisäämällä sen konjugoitumista glukoronihapon kanssa. Ohjelma antaa varoituksen myös gabapentiinille, natriumvalproaatille, klonatsepaamille, topiramaatille, lamotrigiinille ja levetirasetamille. Pharmaca Fennican (2004) mukaan antiepileptit saattavat vaikuttaa parasetamolin eliminaatioon. Oksikarbamatsepiinilla on kohtalainen lamotrigiinin metaboliaa indusoiva vaikutus. Karbamatsepiinin kanssa oli yhdistetty mm. klotsapiini, alpratsolaami ja hydroklooritiatsidi. Klotsapiini metaboloituu CYP1A2- ja alpratsolaami CYP3A4-entsyymien kautta. Karbamatsepiini indusoi molempia entsyymejä (Laine 2005). Hydroklooritiatsidin ja karbamatsepiinin yhteisvaikutus oli luokkaa B1. Hyponatremia yhteiskäytössä on todettu kahdella vanhahkolla verenpainepotilaalla.

7.5.3.6 Masennuslääkkeet ja neuroleptit

Interaktioilmoituksen mukaan sertraliinilla on fluoksetiiniin ja paroksetiiniin verrattuna heikko CYP2D6-entsyymiä estävä vaikutus. Ilmoituksessa kerrotaan, että tutkimuksessa 14:lla yli 60-vuotiaalla potilaalla, joita hoidettiin nortriptyliinillä nähtiin merkityksettömät sertraliinin vaikutukset nortriptyliinin pitoisuuksiin annoksella 50 mg/päivä ja 40 % nousu annoksella 100-150 mg/päivä. Lisäksi sertraliini ja tsolpideemi metaboloituvat CYP3A4:n kautta ja annettaessa samanaikaisesti sertraliinin annos 50 mg iltapäivällä ja tsolpideemin annos 10 mg yöksi terveille vapaaehtoisille, nousi tsolpideemin C_{MAX} 40 % ja T_{MAX} aleni.

Kaksi tapauselostusta viittaavat siihen, että samanaikainen hoito risperidonilla ja klotsapiinilla voi johtaa voimakkaaseen (74 – 117 %) klotsapiinin plasmapitoisuuden nousuun. Mekanismi on vielä epäselvä.

7.5.3.7 Muut B-luokan interaktiot

Diatsepaamin ja muiden lääkkeiden välille tuli ilmoituksia B-luokkaan. Suurimmassa osassa varoitettiin omepratsolin tai esomepratsolin vaikutuksesta diatsepaamipuhdistuman vähenemiseen. Diklofenaakin plasmapitoisuus puolestaan nousee yhteiskäytössä diatsepaamin kanssa. Vaikutus on selvin yöllä ja saattaa liittyä diklofenaakin metabolian estymiseen. Lisäksi fluoksetiini estää diatsepaamin metaboliaa, mutta interaktio tuskin on niin voimakas, että se muuttaisi diatsepaamin vaikutuksia. Pharmaca Fennican (2004) mukaan fluoksetiini voi nostaa diatsepaamin puoliintumisaikaa. Neljäs yhteisvaikutus diatsepaamille tuli klotsapiinin kanssa; on kuvattu ohimenevä pyörtyminen ja EKG-muutoksia käytettäessä samanaikaisesti suuria annoksia klotsapiinia ja diatsepaamia. Klotsapiini voi yksinäänkin aiheuttaa vakavia kardiovaskulaarisia sivuvaikutuksia. Pharmaca Fennicassa (2004) kehoitetaan noudattamaan erityistä varovaisuutta aloitettaessa Leponex^R-hoito potilaille, jotka saavat bentsodiatsepiineja. Näillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada verenkiertokollapsi, joka voi harvinaisissa tapauksissa olla syvä ja saattaa johtaa sydämen ja/tai hengityksen pysähtymiseen.

Protonipumpun estäjien ja muiden lääkkeiden välille tuli B-luokan yhteisvaikutuksia. Suurin osa näistä koski protonipumpun estäjien ja raudan välistä yhteisvaikutusta. Protonipumpun estäjien pitkäaikaiskäytössä on havaittu raudan ja B12-vitamiinin puutosta. Tämän katsotaan johtuvan vähentyneestä mahahapon erittymisestä, mikä aiheuttaa epäedulliset olosuhteet raudan, kalsiumin ja B12-vitamiinin imeytymiselle (Idänpään-Heikkilä 2001).

Esomepratsoli ja omepratsoli ovat CYP2C19-entsyymien inhibiittoreita. CYP2C19-entsyymien aktiivisuuden vaikuttavat lääkkeet voivat vaikuttaa diatsepaamin pitoisuuksiin (Laine 2005). Samanaikainen esomepratsolin käyttö johti diatsepaamipuhdistuman vähenemiseen 45 %:lla ja johti kohonneeseen plasmapitoisuuteen. Omepratsoli vähentää diatsepaamin metabolista puhdistumaa noin 25 %. Vaikutus nähdään nopeilla, mutta ei hitailla omepratsolin hydroksyloijilla, joilla on matala diatsepaamin puhdistuma. Kokeelliset tutkimukset osoittavat, että lansopratsoli indusoi

teofylliinin metaboliaa ja laskee tämän johdosta plasmapitoisuutta n. 14 %. Tämä havainto viittaa siihen, että lansopratsoli indusoi CYP1A2:ta.

Potilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt, voi nifedipiinin ja beetasalpaajan yhdistelmä johtaa hypotoniaan ja sydämen vajaatoimintaan. Yksittäistapauksissa myös sydämen vajaatoiminta voi pahentua (Pharmaca Fennica 2005). Terveillä koehenkilöillä ei ole todettu yhteisvaikutusta nifedipiinin ja propranololin, metoprololin tai atenololin yhteydessä.

Samoin 2 % interaktiovaroituksista B-luokassa koski teofylliiniä. Teofylliinillä on useampien lääkeaineiden kanssa yhteisvaikutuksia; diltiatseemin, lansopratsolin, rofekoksibin ja terbinafiinin. Lansopratsoli voi indusoida teofylliinin metaboliaa ja laskea plasmapitoisuutta, mutta vaikutus ei ole kliinisesti merkittävä (Pharmaca Fennica 2004). Terbinafiini vähentää teofylliinipuhdistumaa marginaalisesti (14 %) terveillä koehenkilöillä ja diltiatseemi vähensi eräässä tutkimuksessa teofylliinin puhdistumaa 25 %, mutta vaikutus nähtiin vain tupakoitsijoilla. Teofylliinistä ja diltiatseemista on useampia tutkimuksia, mutta teofylliiniannoksen sovittaminen tuskin on tarpeellista. Rofekoksibi puolestaan voi nostaa teofylliinin AUC-arvoa 30 % viikon hoidon jälkeen ja yhdistelmähoidossa tulisi seurata plasman teofylliiniä, mutta rofekoksibilla ei ole enää Suomessa myyntilupaa.

Interaktiovaroituksia huomautettiin E-pillerien samanaikaisesta käytöstä ketokonatsolin, flukonatsolin tai itrakonatsolin kanssa (B1). Yhteiskäytössä on raportoitu ei-toivottuja raskauksia kuusi ja välivuotoja. Itrakonatsoli ei kuitenkaan indusoi E-pilleristeroidien metaboliaa. Myöskään flukonatsolin ei ole osoitettu kokeellisissa tutkimuksissa indusoivan etinyyliestradiolin/levonorgestrelin metaboliaa. Mekanismi on täten epäselvä, vaikka flukonatsolilla on osoitettu olevan heikko etinyyliestradiolin ja noretindronin metaboliaa estävä vaikutus. Vuoden 2004 Pharmaca Fennicassa on Diflucanin^R kohdalla maininta, että flukonatsolin toistuva anto annoksilla 50 milligrammaa tai 200 milligrammaa päivässä epätodennäköisesti vaikuttaa oraalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoon.

7.5.4 A-luokan tulosten tarkastelu

Tavallisin A-luokan interaktiovaroituksista Lauttasaassa (43 %) käsitti omepratsolin tai esomepratsolin vaikutusta varfariinin R-enantiomeeriin; interaktiovaroituksen mukaan omepratsoli ja esomepratsoli estävät varfariinin R-enantiomeerin metaboliaa, mutta ei merkittävästi aktiivisemmän S-enantiomeerin metaboliaa.

Interaktioilmoituksen mukaan tällä on vähäinen vaikutus koagulaatioon, joka tuskin näkyy tutkimuksissa terveillä koehenkilöillä tai potilailla. Pari tapausta on kuitenkin raportoitu, joissa todettiin pidentynyt vuotoaika, kun käyttöön otettiin omepratsoli. Yhteisvaikutus perustuu lääkeaineiden samaan metaboliareittiin CYP450 2C19 – entsyymien kautta. Näitä interaktiovaroituksia Kuusankoskella tuli vain kaksi.

Molemmissa apteekeissa lähes yhtä tavallinen oli digoksiinin ja simvastatiinin samanaikainen annostelu, jolloin digoksiinin plasmapitoisuus nousi hiukan (alle 0,4 nmol/l). Yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on todennäköisesti vähäinen.

Lauttasaassa 9 % A-luokan interaktioista koski jälleen omepratsolia; Samanaikaisesti annettu omepratsoli nosti nifedipiinin AUC-arvoa noin 20 %. Pharmaca Fennican 2004 mukaan nifedipiinin ja omepratsolin samanaikaisella käytöllä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta. Sama määrä, 9 %, varoituksista Lauttasaassa tuli tsolmitriptaatin ja serotoniinin takaisinoton estäjän välille. Interaktiovaroituksen mukaan selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät voivat mahdollisesti vahvistaa tsolmitriptaatin serotonergisiä vaikutuksia kuten sumatriptaaninkin. Farmakokineettinen yhteisvaikutus on poissuljettu tsolmitriptaatin ja fluoksetiinin välillä. Pharmaca Fennicassa (2004) sanotaan havaitun yksittäisiä serotoniini-syndroomatapauksia. Kuusankoskella saatiin setsemän interaktiovaroitusta nifedipiinin ja esomepratsolin välille.

Lisäksi A-luokan interaktiovaroituksissa huomautettiin, että ehkäisyvalmisteet voivat vaikuttaa tiettyjen bentsodiatsepiinien (diatsepaami, klooridiatsepoksidi, midatsolaami ja alpratsolaami) metaboliaan CYP3A4-entsyymien eston välityksellä. Todennäköisesti näillä yhteisvaikutuksilla ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä, kun ajatellaan

bentsodiatsepiinien suurta terapeutista leveyttä. Näitä interaktiovaroituksia tuli molemmissa apteekeissa.

Molemmissa apteekeissa saatiin lisäksi yksittäisiä varoituksia teofylliinin ja muiden lääkkeiden välille, esimerkiksi felodipiinin ja teofylliinin välille, flukonatsolin ja teofylliinin välille sekä roksitromysiinin ja teofylliinin välille. Pharmaca Fennican (2004) mukaan roksitromysiinillä ei ole osoitettu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ja korkealla teofylliiniannoksella tai teofylliinin toksisuusriskin ollessa korkea, teofylliinin käyttöä tulisi tarkkailla samanaikaisesti käytössä olevan flukonatsolin kanssa.

Lisäksi tuli yksittäisiä varoituksia itrakonatsolin ja tsopiklonin välille, jolloin tsopiklonin biologinen hyötyosuus saattaa nousta noin 70 %. Lääkeaineilla on sama metaboliareitti CYP3A4-entsyymien välityksellä. Muutama varoitus huomautti, että propranololi voi estää tioridatsiinin metaboliaa ja johtaa kohonneisiin plasmapitoisuuksiin. Näilläkin lääkeaineilla on sama metaboliareitti CYP2D6-entsyymien kautta. Kuusankoskella saatiin myös varoitukset itrakonatsolin ja diatsepaamin välille sekä itrakonatsolin ja tsolpideemin välille.

A-luokan interaktiot eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä ja niiden osuus kaikista keräysjakson aikana tulleista interaktiovaroituksista oli molemmissa apteekeissa yhteensä vain 2 %, joten niihin ei kiinnitetä enempää huomiota kuin tiettyjen lääkeaineiden osalta. Jälleen varfariini (vs. (es)omepratsoli) ja digoksiini (vs. simvastatiini) nousivat esille.

7.5.5 MR-luokan tulosten tarkastelu

MR-luokan interaktiovaroitukset olivat yleisempiä Kuusankoskella ja niissä oli aina toisena osapuolena telitromysiini. Suurin osa varoituksista tuli statiinien ja telitromysiinin välille. Simvastatiinin ja telitromysiinin välille tuli viisi ja atorvastatiinin ja telitromysiinin välille tuli neljä ilmoitusta. Telitromysiini on voimakas CYP3A4:n estäjä (Raunio ym. 2003). Telitromysiiniä ei tule käyttää

samanaikaisesti simvastatiinin, atorvastatiinin tai lovastatiinin kanssa, koska nämä metaboloituvat CYP3A4:n kautta ja niiden pitoisuudet nousevat. Näiden lääkkeiden käyttö tulee keskeyttää telitromysiinikuurin ajaksi (Pharmaca Fennica 2004).

Lauttasaaren ainoa MR-luokan varoitus tuli telitromysiinin ja simvastatiinin välille.

Myös telitromysiinille ja takrolimuusivoiteelle ohjelma antaa MR-luokan yhteisvaikutuksen. Takrolimuusin kokoiset aineet eivät läpäise ihoa varsinkaan sen jälkeen kun ihon suojakerros on jo palautunut ja sen takia systeemihaittavaikutuksia ei esiinny (Mandelin ym. 2004). Takrolimuusi metaboloituu maksassa CYP3A4 -entsyymien kautta, joten telitromysiini voi suurentaa takrolimuusin pitoisuutta (Neuvonen ym. 2002).

Muutama yhteisvaikutusilmoitus saatiin digoksiinin ja telitromysiinin yhteisvaikutuksesta; Telitromysiini nostaa plasman digoksiinipitoisuutta, joten digoksiinitason seuranta suositellaan (Pharmaca Fennica 2004). Teofylliinin ja telitromysiinin välillä puolestaan suositellaan pidettäväksi yhden tunnin ero mahdollisten ruuansulatukseen liittyvien haittavaikutusten, kuten pahoinvoinnin ja ripulin välttämiseksi (Pharmaca Fennica 2004).

7.6 Toimintaohjeen laatiminen Lauttasaaren Keskusapteekkiin

Interaktiovaroituksissa näkyy toimitettavan lääkkeen kanssa yhteensopimattoman lääkevalmisteen toimituspäivämäärä. Toimituspäivämäärää seuraamalla voi tehdä johtopäätöksiä onko kyseinen lääkevalmiste edelleen käytössä. Interaktiovaroitusten keräysjaksolla D-luokan interaktiovaroituksen Lauttasaaren Keskusapteekissa antaneiden lääkevalmisteiden kanssa yhteensopimattomista lääkevalmisteista 62 % oli toimitettu yli 3 kuukautta aikaisemmin. Tämä tarkoittaa tavallisesti sitä, että kyseinen lääke ei ole enää käytössä. Tällöin teoriassa vain 38 % D-luokan interaktiovaroituksista vaatisi toimenpiteitä. Tavallisimmin asiakasta palvellut farmaseutti tai proviisori oli keskustellut asiakkaan kanssa asiakkaan kokonaislääkityksestä ja selvittänyt siten yhteisvaikutuksen mahdollisuuden. Mikäli lääkkeet olivat edelleen yhtäaikaan käytössä, oli soitettu lääkärille ja varmistettu häneltä lääkityksen oikeellisuus.

Interaktiovaroitusten pohjalta Lauttasaaren Keskusapteekkiin laadittiin toimintaohje kuinka menetellä interaktiovaroituksen kanssa (Liite 4). Toimintaohjeen tarkoitus on kiinnittää huomio tavallisimpiin interaktiovaroituksiin, joita kolmen keräyskuukauden aikana ilmeni. D- ja C-luokan interaktiovaroitukset muodostivat noin 70 % kaikista interaktiovaroituksista, joten ensinnäkin interaktiovaroitukset rajattiin niihin. Näin pystytään keskittymään vain vakavimpiin interaktioihin eikä henkilökunta 'turu' jatkuviin varoituksiin vaan varoituksen ilmeneminen on aina merkki vakavan interaktion mahdollisuudesta ja siihen täytyy suhtautua vakavasti.

Toimintaohjeen alkuun koottiin tavallisimmat yhteisvaikutukset. Lauttasaaren terveysaseman lääkäreiden kanssa käytiin nämä interaktiovaroitukset läpi ja sovittiin, että D-luokan interaktioista tulisi aina soittaa lääkärille. C-luokan interaktioista ei aina tarvitse soittaa lääkärille; Mikäli lääkkeet ovat olleet käytössä yhtä aikaa jo aiemmin eikä asiakkaalla ole ilmennyt ongelmia, toimitetaan lääkkeet kuten aiemmin. Jos ongelmia on ilmennyt, apteekista otetaan yhteys lääkäriin ja tarkistetaan täytyykö lääkitykseen tehdä muutoksia.

Farmaseuttiselle henkilökunnalle pidettiin info pienissä ryhmissä toimintaohjeesta. Heidän kanssaan käytiin tavallisimmat interaktiot läpi ja heillekin korostettiin toimintaohjeen syntyneen yhteistyössä terveysaseman lääkäreiden kanssa ja toivottiin kaikkien sitoutuvan yhteiseen lääkeneuvontaan interaktioista. Samalla muistutettiin, että interaktio-ohjelma ei ole täydellinen ja jokaisen tulee käyttää omaa farmaseuttista osaamistaan lääkkeiden toimituksessa. Lisäksi muistutettiin, että haitta-/yhteisvaikutuskeskustelu ei saisi nousta neuvonnan keskeisimmäksi asiaksi. Apteekin tehtävä on tukea asiakkaan hoitoa ja rohkaista häntä käyttämään lääkettään ohjeen mukaan, ei pelotella haittavaikutuksilla (Hakkarainen ja Airaksinen 2001).

Mikäli asiakkaat haluavat meidän apteekissa tarkistavan lääkkeidensä yhteensopivuuden, teemme sen. Emme kuitenkaan luota pelkkään interaktio-ohjelmaan, vaan lisäksi tarkistetaan mahdolliset interaktiot uusimmasta Pharmaca Fennicasta ja tarvittaessa Kuopion lääkeinformaatiokeskuksesta tai Turun yliopistollisen keskussairaalan kliinisen farmakologian yksiköstä.

Asiakkaille interaktio-ohjelman käyttöönotosta tiedotettiin apteekin omassa kaksi kertaa vuodessa ilmestyvässä lehdessä huhtikuussa 2005. Tällöin koko pääkirjoitus koski yleisesti lääkkeiden yhteisvaikutuksia. Kirjoituksessa kerrottiin myös apteekin ja terveysaseman välisestä yhteistyöstä yhteisvaikutusten seurannassa (Liite 5). Apteekin lehden painos oli 10 000 ja se jaettiin kaikkiin lauttasaarelaistalouksiin mainospostin mukana. Lisäksi osa lehdistä jaettiin suoraan apteekista ja osa vietiin jaettavaksi Lauttasaaren vanhustentalolle. Lisäksi viikoittain ilmestyvässä Lauttasaari-lehdessä oli maaliskuussa 2005 proviisorin haastattelu lääkkeiden yhteisvaikutuksista. Lauttasaari-lehti on ilmaisjakelulehti, joka jaetaan kaikkiin lauttasaarelaistalouksiin mainospostin mukana. Lisäksi lehteä jaetaan tietyistä pisteistä, mm. Lauttasaaren Keskusapteekista.

7.7 Toimintaohjeen laatiminen Kuusankosken I apteekkiin

Kun keräysjakso saatiin apteekissa loppuun, rajattiin esille tulevia yhteisvaikutuksia siten, että ohjelma näyttää vain D- ja C-luokan ilmoitukset. Vaikka ohjelma on rajattu, tulee ilmoituksia kuitenkin paljon. Ilmoitusten tulkinta ja asiakkaan kanssa niistä keskusteleminen on uusi haaste kaikille. Opettelemme asiaa vähitellen, sillä ei ole suinkaan tarkoitus huolestuttaa asiakasta ajattelemaan vain kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia.

Yhteisvaikutusilmoituksista erottuivat tietyt ”riskilääkkeet”, joilla on paljon yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Näitä olivat mm. varfariini, digoksiini ja siklosporiini. Näiden lääkkeiden kohdalla kannattaa aina olla tarkka, sillä niiden terapeuttinen leveys on pieni ja siten riski saada haittavaikutuksia yhteisvaikutusten seurauksena on suurempi.

Varfariinille tuli paljon ilmoituksia D- ja C-luokkaan ja yhteensä varfariinille tuli yhteisvaikutusilmoituksia 5 % D- ja C- ja MR-luokasta. Varfariinilla on paljon mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ja sen huomaa myös tästä aineistosta.

Digoksiinin ja muiden lääkkeiden välille saatiin 5 % D- ja C- ja MR-luokan yhteisvaikutuksista. Digoksiinin käyttö on nykyään vähentynyt, mutta esimerkiksi vanhuksilla se aiheuttaa helposti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia mm. amiodaronin ja verapamiilin kanssa (Laine 2005). Siklosporiinin ja muiden lääkkeiden välille tuli 0,8 % ilmoituksia D-, C- ja MR-luokasta.

Karbamatsepiini on listattu yhteisvaikutusten aiheuttajalääkkeistä toiselle sijalle (Raunio 2005). Karbamatsepiinin ja muiden lääkkeiden välille saimme 0,8 % D-, C- ja MR-luokan yhteisvaikutuksista. Muutaman ilmoituksen saimme D-luokkaan midatsolaamin kanssa, mutta ainakin yhdessä tapauksessa yhteiskäyttö oli harkittua (soitettu lääkärille).

Vaikka sienilääkkeiden, kuten itrakonatsolin yhteisvaikutuksista voi lukea melkein jokaisesta yhteisvaikutuksia käsittelevästä artikkelista, näitä yhteisvaikutuksia tuli esille kolmen kuukauden aikana vain yksi. Itrakonatsoli oli ollut käytössä aikaisemmin kuurina, eikä yhteisvaikutusriskiä toisen lääkkeen toimitushetkellä enää ollut. Flukonatsolin ja muiden lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia saatiin 1 kappale D-luokkaan ja 4 kappaletta C-luokkaan. Yhdessä tapauksessa oli mahdollisuus lääkkeiden yhteiskäyttöön, koska toimituspäivät olivat niin lähellä toisiaan. Flukonatsolia käytetään usein yhden kapselin kuurina hiivatulehduksen hoitoon, joten se voi antaa ilmoituksen usein vuoden aikana, vaikkei todellista yhteisvaikutusriskiä ole.

Tulehduskipulääkkeitä käytetään paljon ja niille saatiin paljon yhteisvaikutusilmoituksia. Tulehduskipulääkkeiden ja muiden lääkkeiden välille saatiin yhteensä 37 % ilmoituksista D-, C- ja MR-luokassa.

Masennuslääkkeet ja neuroleptit antoivat luokkiin D ja C paljon yhteisvaikutusilmoituksia. D- ja C-luokkaan sijoittui fluvoksamiinin ja muiden masennuslääkkeiden yhteiskäytöstä tulleet ilmoitukset. Ilmoituksia oli 11 % D-luokasta ja kolme kappaletta (0,1 %) C-luokasta. C-luokkaan tuli 15 % ilmoituksia antidepressanttien ja neuroleptien yhteiskäytöstä. Paroksetiinille ja fluoksetiinille saatiin yhteensä 2 % ilmoituksista, kun lasketaan mukaan B- ja C-luokat. Molemmat lääkeaineet ovat voimakkaita CYP2D6-entsyymien estäjiä, joten mahdollisia yhteisvaikutuksia on runsaasti. Sertraliinille tuli ilmoituksia 2 % B-luokkaan ja 0,5 %

C-luokkaan. Venlafaksiinille tuli 1 % C-luokan ilmoituksista. Sekä venlafaksiini että sertraliini ovat heikkoja CYP2D6-entsyymien estäjiä ja venlafaksiini myös metaboloituu saman entsyymien kautta. Masennuslääkkeitä käyttävillä potilailla on monesti käytössä useita lääkkeitä ja lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat mahdollisia. Suurin osa yhteisvaikutuksista ei ole kliinisesti merkittäviä. Lievemmätkin yhteisvaikutukset voivat kuitenkin haitata hoitosuhdetta ja johtaa huonompaan hoitomyöntyvyyteen (Anttila ym. 1999). Masennuslääkkeiden ja neuroleptien yhteisvaikutusten tulkinta vaatii paljon tietämystä ja pelkkä yhteisvaikutusilmoituksen lukeminen ei riitä.

Statiinit ovat yleisesti käytetty lääkeaineryhmä. Kirjoittajan mielestä merkittävimpiä C-luokkaan tulleita interaktioilmoituksia olivat verapamiilin, diltiatseemin (n = 6), erytromysiinin ja simvastatiinin välille tulleet ilmoitukset. Lääkkeet oli otettu 3 kuukauden sisällä toisistaan, pari kertaa jopa samana päivänä. Diltiatseemia ja verapamiilia käytetään kuitenkin melko yleisesti CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvien statiinien kanssa (Huupponen ym. 2001). Seurantajakson aikana lova-, simva- tai atorvastatiinihoitoa saaneesta potilaasta 3 % sai samanaikaisesti jotain CYP3A4:n estäjää (Huupponen ym. 2001).

Kun interaktio-ohjelma otettiin käyttöön Kuusankosken I apteekissa, pidettiin yhteisvaikutuksista kaksi koulutusaamua. Toisessa koulutuksessa kävimme jo läpi tulleita yhteisvaikutuksia ja niiden taustaa. Yksi farmaseuteistamme kävi päivän koulutuksessa ja hän koulutti sitten myös muita. Kovin yksityiskohtaista toimintaohjetta (Liite 6) yhteisvaikutusten tulkintaan ei voi antaa, koska jokainen tilanne on yksilöllinen ja yhteisvaikutusilmoituksia tulee runsaasti. Toimintaohjeen lisäksi on tärkeää koulutus ja jatkuva tietojen päivitys.

7.8 Yhteenveto

7.8.1 Tulosten vertaaminen vastaaviin tutkimuksiin

Kuusankosken I apteekissa ja Lauttasaaren Keskusapteekissa toimitettiin syys-marraskuussa 2004 yhteensä 39 539 reseptiä. Tänä ajanjaksona interaktio-ohjelma havaitsi riskin yhteisvaikutukseen 3 861 reseptissä eli 9,8 %:ssa resepteistä. Yhdelle reseptillä määrätylle lääkevalmisteelle saattoi ohjelma antaa useita interaktiovaroituksia eri lääkevalmisteille. Kaikkiaan interaktiovaroituksia kertyi 5 643 (Taulukko 18).

Taulukko 18. Interaktio-ohjelman havaitsemat yhteisvaikutukset syys-marraskuussa 2004 Kuusankosken I ja Lauttasaaren Keskusapteekissa luokiteltuna kliinisen merkittävyyden mukaan. Reseptejä toimitettiin yhteensä 39 539.

LUOKKA	N	OSUUS INTERAKTIOISTA	%:SSA RESEPTEISTÄ
D	170	3,0 %	0,4 %
C	3 718	65,9 %	9,4 %
B	1 618	28,7 %	4,1 %
A	115	2,0 %	0,3 %
MR	22	0,4 %	0,06 %
YHTEENSÄ	5 643	100,0 %	14,3 %

Vastaava interaktio-ohjelma on käytössä Yliopiston apteekissa. Yliopiston apteekissa kerättiin heinäkuussa 2004 ohjelman havaitsemat interaktioriskit, joita kertyi noin 11 %:ssa Yliopiston apteekissa toimitetuista resepteistä (31 218 varoitusta, yhteensä 276 8919 reseptiä). D-luokan interaktioita oli 5 %, C-luokan interaktioita 64 %, B-luokan interaktioita 28 %, A-luokan interaktioita 2 % ja MR-luokan interaktioita 0,4 %. Tulokset ovat hyvin samansuuntaiset kuin nyt tehdyssä tutkimuksessa, vain D-luokan interaktioiden osuus on suurempi ja niistä suurin osa (noin 35 %) koski tulehduskipulääkkeiden ja metotreksaatin yhteisvaikutuksia (Toivo ym. 2005).

Vastaavasti interaktiovaroitusten määriä ja lääkäreiden reaktioita niihin on seurattu 16 terveyskeskuksessa. Seurantajakson aikana lääkärit antoivat n. 97 000 lääkemääräystä reseptinkirjoitusohjelmalla, joka huomautti yhteensopimattomuudesta lääkärin määräämän lääkkeen sopiessa huonosti yhteen potilaan voimassa olevan lääkityksen, reseptille valitun toisen lääkkeen, uusintapyyntöä odottavan lääkkeen tai hoitoyksikön noudattaman lääkelistan kanssa. Interaktiohuomautuksia tuli 3 945 eli 4 %:ssa resepteistä. Niistä kaksi kolmasosaa sijoittui luokkaan C. Vakavimman eli luokan D huomautusten osuus oli 5 %. Luokkiin A ja B tuli yhteensä 26 % huomautuksista (Klaukka ym. 2003).

7.8.2 Tutkimuksessa esille nousseet lääkeaineet ja lääkeaineryhmät

D-luokan vakavimmaksi ja yleisimmäksi yhteisvaikutukseksi nousi tässä tutkimuksessa varfariinin yhteisvaikutus tulehduskipulääkkeiden kanssa. Myös varfariinin muut yhteisvaikutukset olivat tavallisia. Varfariinilla ilmeni yhteisvaikutuksia C-luokassa toistuvilla yli 9 gramman viikkoannoksilla parasetamolin kanssa sekä dekstropropoksifeenin, fluvastatiinin, karbamatsepiinin, norfloksasiinin, paroksetiinin, siprofloksasiinin, tamoksifeenin ja tramadolin kanssa. Tutkittaessa lääkkeiden yhteisvaikutuksia kahdella parametrilla; lääkeaineen kyvyllä aiheuttaa yhteisvaikutuksia ja sen kulutuksella, nousi varfariini molemmilla tavoin mitattuna vaarallisimmaksi yhteisvaikutusten suhteen (Raunio 2005). Varfariini voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia usealla eri tavalla, joten se helposti päätyy erilaisten yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkeainelistojen kärkeen (Laitinen ja Raunio 2004). Yhdysvalloissa on myös tutkittu lääkkeiden yhteisvaikutuksien ilmenemistä pitkäaikaishoidossa vanhuksilla ja tämäkin tutkimus tukee sitä, että varfariini on vaarallisin yhteisvaikutusten osapuoli (www.scoup.net/M3Project).

Lisäksi ACE-estäjät ja digoksiini olivat vahvasti esillä vanhuksille yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkeaineiden ryhmässä edellä mainitussa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa. Tässäkin tutkimuksessa digoksiini nousi usein esille C-luokan interaktiovaroituksissa. Digoksiini ei sovi samanaikaisesti käytettäväksi hydroklooritiatsidin, furosemidin, spironolaktonin, verapamiilin, amiodaronin,

propafenonin ja kalsiumin kanssa. Suomessa digoksiinin kulutus on vähentynyt (Raunio 2005).

Uudet lääkeaineet ja niiden yhteisvaikutukset on syytä tutkia huolella. Erityisesti varfariinin ja digoksiinin ollessa käytössä, on huolellisesti pohdittava uusien lääkeaineiden käyttöä. Interaktiovaroituksissa ilmeni useimmin MR-luokassa telitromysiini ja sen mahdolliset yhteisvaikutukset. Telitromysiinin tuoteselosteessa ei toistaiseksi ole selvää ohjetta yhteisvaikutuksista, mutta Kanadan lääkeviranomaisen mukaan se mm. potentoi varfariinin vaikutuksia (Idänpään-Heikkilä 2005).

D- ja C-luokassa ilmeni imeytymisvaiheen interaktiovaroituksia. D-luokassa imeytymisvaiheen interaktiot koskivat fluorokinolonien ja tetrasykliinien imeytymisen heikentymistä yhtä aikaa nautitun raudan, kalsiumin tai alumiinin kanssa. Antasidit voivat esimerkiksi estää lähes täysin yhtä aikaa otettujen fluorokinolonien imeytymisen. C-luokassa varoitettiin osteoporoosilääkkeiden (alendronaatti ja risedronaatti) yhteiskäytöstä 2- tai 3-arvoisten metalli-ionien kanssa, koska niiden imeytyminen häiriintyy samaan tapaan kuin tetrasykliinien ja fluorokinolonien imeytyminen (Kivistö ja Neuvonen 1997).

Imeytymisvaiheen interaktiot ovat kliinisesti merkittäviä, jos lääkeaineen kokonaisimeytyminen vähenee huomattavasti. Tutkimukset osoittavat, että ottamalla systeemisesti imeytyvä lääkeaine vähintään kaksi tuntia ennen imeytymistä häiritsevää lääkettä, voidaan yhteisvaikutus yleensä pääosin välttää. Kuitenkin käytettäessä antasideja, sukralfaattia, kolestyramiinia tai kolestipolia useita kertoja päivässä niitä on todennäköisesti koko ajan ruoansulatuskanavassa, jolloin yhteisvaikutus ei täysin ole vältettävissä annostusajankohtia säätelemällä. Tetrasykliini- ja fluorokinolonikuurin ajaksi olisikin parasta lopettaa metalli-ioneja sisältävien lääkkeiden käyttö (Kivistö ja Neuvonen 1997). Mikäli imeytymisvaiheen yhteisvaikutuksia ei oteta huomioon, lääkehoito voi epäonnistua ja asiakas altistetaan resistenttien bakteerikantojen syntymiselle.

7.8.3 Interaktio-ohjelman hyöty apteekkeille

Lääkeaineiden yhteisvaikutukset voivat johtaa myös lääkevalmisteen poistumiseen markkinoilta. Tuoreimmat esimerkit ovat valdekoksibin (Bextra^R) ja rofekoksibin (Vioxx^R) myyntilupien peruuttaminen Suomessa huhtikuussa 2005 ja syksyllä 2004. Sitä edellinen tapaus oli noin kolme vuotta sitten, kun kolesterolilääke serivastatiini poistettiin markkinoilta. Edelleen uusia interaktioita havaitaan kuten vuoden 2004 lopulla julkaistiin kahden farmakokineettisen tutkimuksen tulokset, joista toisessa raportoitiin titsanidiinin ja fluvoksamiinin, ja toisessa titsanidiinin ja siprofloksasiinin välisistä interaktioista (Granfors ym. 2004a ja b). Tutkimusten mukaan lääkkeiden yhteiskäyttö aiheutti titsanidiinin plasmapitoisuuden nousua aiheuttaen verenpaineen laskua ja sedatiivista vaikutusta. Tämän seurauksena titsanidiinin ja fluvoksamiinin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista ja samanaikaisessa käytössä siprofloksasiinin kanssa tulee noudattaa varovaisuutta (Pharmaca Fennica 2005).

Interaktio-ohjelma toimii hyvänä apuvälineenä apteekkien lääkeneuvonnassa.

Lauttasaaren Keskusapteekissa tutustumassa olleiden terveyskeskuksen lääkäreiden toive kuitenkin oli, että hekin saisivat käyttöönsä vastaavan ohjelman.

Lääkeaineinteraktioita koskevaa tietoa on nykyisin niin paljon tarjolla, että yksittäisen lääkärin tai farmasistin on sitä lähes mahdoton yksityiskohtaisesti hallita. Tämän takia Turun yliopistollisen keskussairaalan Lääkeinteraktioyksikkö, Karoliininen Instituutti ja Stockholms Läns Landstinget päättivätkin aloittaa yhteistyön, jonka tarkoituksena on kehittää kaikki oleelliset lääkeaineinteraktiot sisältävä elektroninen tietokanta, joka sopii varoitusjärjestelmäksi kaikkiin nykyisiin potilashallintojärjestelmiin. Työn on arvioitu valmistuvan vuoden 2005 aikana. Tietokannan toimintaidea on se, että se huomauttaa lääkäriä automaattisesti sellaisista asioista, joista lääkärin pitää olla todella tietoinen. Tavoitteena on, että tietokanta parantaa hoidon osuvuutta ja turvallisuutta, jolloin se samalla myös kouluttaa lääkäriä (Tuhkanen 2004). Apteekkeille suunnattua Receptumin interaktio-ohjelmaa voisi kehittää siten, että siinä näkyisi edellisellä kerralla asiakkaalle hinnoiteltu pakkauskoko, jolloin olisi helppo laskea ovatko lääkkeet käytössä yhtä aikaa.

ProVersan (www.proversa.fi, Kröger 2004) tuottamat Versa Interact+ ja Versa Interact ovat myös apteekkien käyttöön tarkoitettuja interaktio-ohjelmia, joissa on sama tietokanta kuin Linnean interaktio-ohjelmassa. Monipuolisin apteekkeille suunnattu interaktio-ohjelma lienee Versa Interact+, johon on lisäksi integroitu Lääkekortti-ohjelma. Ohjelmalla voi tarkastella asiakkaan lääkitystä kokonaisuutena ja huomioida mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset, asiakkaan lääkeaineyleherkkyydet ja allergiat. Lääkehoidon arviointiin saadaan tällöin muitakin näkökulmia kuin vain yhteisvaikutustarkistus. Etuna yhteisvaikutusten tarkistuksessa Linnean ohjelmaan verrattuna Versa Interact+ arvaa potilaan käytössä olevat lääkkeet ostettujen lääkemäärien ja ohjetekstien perusteella, minkä avulla vältetään turhalta työltä. Lisäksi ohjelman voi tehdä merkintöjä jo tarkistettujen lääkkeiden kohdalle, jolloin samoja interaktioita ei tarvitse käydä läpi uudelleen jokaisen apteekkikäynnin yhteydessä. Kunkin apteekin tulee itse ratkaista omien tarpeiden pohjalta minkä interaktio-ohjelman valitsee käyttöönsä. Myös internetistä löytyy interaktiotietokantoja, mm. Terveysportista (www.terveysportti.fi) ja ruotsinkielisenä osoitteesta www.janusinfo.org, joka on ilmainen. Käytössä voi olla yhtä aikaa myös useampi interaktiotietokanta.

Tulevaisuudessa interaktio-ohjelmia tulisi kehittää koko lääkehoitoa arvioiviksi ja seurantaa tukeviksi. Lisäksi havaitut yhteisvaikutukset tai muut lääkitysongelmat ja niihin liittyvät toimet tulisi saada kirjattua, jolloin tiedot olisivat käytössä jatkossakin. Muutoin apteekkeissa joudutaan kyselemään samoja asioita toistuvasti.

Tuloksista on toivottavasti hyötyä myös muille apteekkeille. Polyfarmasia on arkipäivää väestön ikääntyessä ja geneerinen substituuutio saattaa aiheuttaa saman lääkeaineen nauttimisen eri kauppanimillä. Interaktio-ohjelman käyttöönotto apteekkeissa lisää lääketurvallisuutta, mutta moni apteekki kuitenkin pohtii kuinka käytännössä toimia interaktioiden kanssa huolestuttamatta potilasta. Monella apteekilla ei mahdollisesti ole aikaa alusta alkaen suunnitella toimintaohjeita henkilöstöpulan vuoksi. Interaktioiden selvittäminen on osa lääkehoidon kokonaisarviointia, jota terveydenhuollon ammattilaisten tulisi yhdessä kehittää. Lääkehoidon arviointikoulutuksen suunnitteluun haetaan ideoita ja kokemuksia muualta maailmasta. Australiassa lääkehoidon arviointi on vakiinnuttanut asemansa osana moniammatillista yhteistyötä potilaan lääkehoidon varmistamiseksi (Chen ym.1999).

Kirjallisuus

de Aboja FJ, Rodriquez LA, Montero D: Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper GI-bleeding: population based case control study. *British Medical Journal* 319:1106-1109, 1999.

Ahonen J: Onko lääkkeen imeytymisvaiheen yhteisvaikutuksilla käytännön merkitystä? *Apteekkari* 12: 26-27, 2004.

Anttila S: Päivitys psyykenlääkkeiden yhteisvaikutuksista (7.12.2003). Haettu 12.11.2004 internetistä:<http://www.samianttila.net>

Anttila S, Mattila A, Niskanen P: Uusien masennuslääkkeiden yhteisvaikutukset muiden psyykenlääkkeiden kanssa. *Suomen Lääkärilehti* 54(1-2):39-44, 1999.

Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D: Serotonin syndrome. *Neurology* 45:219-223, 1995.

Chen TF, Crampton M, Krass I, Benrimoj SI: Collaboration between community pharmacists and GPs in innovative clinical services – A conceptual model. *Journal of Social and Administrative Pharmacy* 16:134-143, 1999.

Dahl M-L: Lääkeaineiden oksidatiivisen metabolian farmakogeneettiset poikkeamat. *Suomen Lääkärilehti* (50)22-23, 2299-2305, 1995.

Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ: Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 76:598-606, 2004a.

Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Ahonen J, Neuvonen PJ: Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine; a potentially hazardous interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 75:331-341, 2004b.

Hakkarainen T, Airaksinen M: Kuuri loppuun! – Lääkeneuvonnan opas. Fortis ry, Kuopio, 2001.

Huupponen R, Laine K, Klaukka T: Potentiaaliset lääkeinteraktiot statiinihoidon aikana. *Suomen Lääkärilehti* 51-52: 5274-5277, 2001.

Idänpään-Heikkilä JE: Protonipumpun estäjät vähentävät nraudan ja B12-vitamiinin imeytymistä. *Lääkeinfo, Suomen Lääkärilehti* 9:1018, 2001.

Idänpään-Heikkilä JE: Tizanidiinilla ja fluvoksamiinilla vaarallisia ja yhteisvaikutuksia. *Suomen Lääkärilehti* (59)15-16:1667, 2004.

Idänpään-Heikkilä JE: Telitromysiini potentoi varfariinin vaikutuksia. *Lääkemaailmassa tapahtuu-palsta Suomen Lääkärilehdessä* 2:176, 2005.

Jaakkola T, Backman J, Niemi M, Neuvonen P: Aikuistyyppin diabeteksen lääkehoitoon liittyvät haitalliset yhteisvaikutukset. Suomen Lääkärilehti 44:3237-4241, 2004.

Jefferson JW: Drug interactions – friend or foe? Journal of Clinical Psychiatry 59(4):37-47, 1998.

Järvinen A: Telitromysiinin ominaisuudet ja käyttöaiheet - makrolidien evoluutio jatkuu. Suomen Lääkärilehti (58)41:4134-4137, 2003.

Kivelä S: Vanhusten lääkehoito. Kustannusosakeyhtiö Tammi, 2004.

Kivistö KT, Neuvonen PJ: Lääkkeiden imeytymiseen liittyvät yhteisvaikutukset. Suomen Lääkärilehti (52)26:2967-2969, 1997.

Klaukka T, Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Idänpään-Heikkilä JE: Interaktiutilanteiden yleisyys avohoidossa. Suomen Lääkärilehti (58)45:4598-4599, 2003.

Koponen H, Hietala J: Psykoosilääkkeen valinnan kliinis-farmakologiset perusteet. (59)37:3400-3402, 2004

Korpi E, Seppälä T: Alkoholin vaikutusmekanismi, interaktiot ja väärinkäyttöön liittyvä hoito. Duodecim (47)10:1029-1036,1998.

Koskinen J, Forsström J: Interaktiohuomautus voi vaikuttaa lääkkeen valintaan. Suomen Lääkärilehti 45:4599, 2003.

Koulu M, Tuomisto J: toim. Farmakologia ja toksikologia. Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio, 2001 ja 2004.

Kröger P: Interaktiotietokantojen hyödyntäminen lääkehoidon arvioinnissa. Esitelmä Farmasian päivillä 2004 ja tiivistelmä luennosta FP:n kurssikirjasta Asiakaslähtöinen farmasia, Painotalo Miktör Ky, Helsinki, 2004.

Laine K: Serotoniinioireyhtymä – vaarallinen lääkkeiden haittavaikutus. Suomen Lääkärilehti (53)12:1389-1391, 1998.

Laine K: Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat. Kirjassa Farmakologia ja Toksikologia, toim. Koulu ja Tuomisto, Medicina, Kuopio, 2001a.

Laine K: Sytokromi P450-entsyymien merkitys lääkehoidossa. Suomen Lääkärilehti (56)35:3474-3477, 2001b.

Laine K: Lääkkeiden yhteisvaikutukset. Kustannusosakeyhtiö Tammi, Helsinki, 2005.

Laitinen K, Raunio H: Varfariini – uutta tietoa vanhasta lääkkeestä. Suomen Lääkärilehti (59)27-29, 2712-2714, 2004.

Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S-L, Isoaho R: Ikääntyvien ja iäkkäiden monilääkitys yleistyy. Suomen Lääkärilehti 41:4102-4104, 2002.

- Mandelin J, Remitz A, Kyllönen H, Reitamo S: Uudet immunomodulatoriset paikallishoidot atooppisen ihottuman hoidossa (59)18:1907-13, 2004.
- Marvola M: Biofarmasian perusteet. Hakapaino Oy Helsinki, 1992.
- Neuvonen PJ: Lääkeaineiden haitalliset yhteisvaikutukset, Pharmaca Fennica, Lääketietokeskus Oy, Helsinki, 2004.
- Neuvonen PJ, Himberg J-J, Huupponen R, Kivistö KT, Ylitalo P. Kliininen Farmakologia ja lääkehoito, Kandidaattikustannus Oy, Helsinki, 2002.
- Neuvonen PJ, Kivistö K: Lääkeaineiden ongelmalliset yhteisvaikutukset. Duodecim (47)10:1039-48, 1998.
- Owen JR, Nemeroff CB: New antidepressants and the cytochrome P450 system: Focus on venlafaxine, nefazodone and mirtazapine. Depression and Anxiety 7(1):24-32, 1998.
- Pelkonen O, Raunio H: Mitä tiedämme lääkeaineiden metaboliasta. Duodecim (47)10:971-977, 1998.
- Pharmaca Fennica, Lääketietokeskus Oy, Helsinki, 2004 ja 2005.
- Preskorn BA, Naranjo CA, Bremner KE, Hassan PC: Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. Clinical Pharmacokinetics 32(1):1-21, 1997.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM: Pharmacology, Churchill Livingstone, New York, 1995.
- Raunio H: Miten selviän lääkkeiden yhteisvaikutusviidakossa? Suomen Lääkärilehti (54)34:4241-4243, 1999.
- Raunio H: Lääkkeiden yhteisvaikutukset - hallittavissa oleva ongelma. Suomen Lääkärilehti (58)36:3537-3541, 2003.
- Raunio H: Miten lääkkeiden yhteisvaikutusten riski muodostuu? Tabu 2:4-6, 2004.
- Raunio H: Merkittävimmät yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet – kymmenen ainetta kärjessä. Suomen Lääkärilehti 2:174-175, 2005.
- Raunio H, Ojala R: Vähentävätkö mikrobilääkkeet ehkäisytablettien tehoa? Suomen Lääkärilehti (58)11:1313, 2003.
- Raunio H, Ojala R, Laitinen K: Tramadolín yhteisvaikutukset Suomen Lääkärilehti 47:4826-4827, 2003.

Sproule BA, Naranjo CA, Bremmer KE, Hassan PC: Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clinical Pharmacokinetics* 33:454-471, 1997.

Toivo T, Airaksinen M, Laine K, Kalsta K, Mikkola J: Ovatko vakavat lääkeinteraktiot yleisiä avohoidon potilailla? *Suomen Lääkärilehti* (60)23:2600-04, 2005.

Tuhkanen M-L: Lääkeaineinteraktioiden hillitsemiseksi on tulossa elektroninen tietokanta. *Lääkärisanomat* 4:13, 2004.

Weideman RA, McKinney WP, Bernstein IH. Predictors of potential drug interactions. *American Journal of hospital pharmacy* 33:835-840, 1998.

www.helsinki.fi/project/porfyrria/muodot.html Haettu 2.4.2005 internetistä.

www.janusinfo.org - Interaktioner

www.proversa.fi

www.scoup.net/M3Project Haettu 15.3.2005 internetistä.

www.terveysportti.fi

INTERAKTIOT

Interaktiot © Karoliinisen sairaalan kliininen farmakologia, suomenkielinen toteutus MultiRec Oy
Kaikki oikeudet pidätetään

Toimitettava ZOCOR 10MG TABL Toimitettu:04.05.04

Vertailtava KETEK 400MG TABL Toimitettu:05.06.04 Vakavuusaste MR

Kun simvastatiinia annettiin yhdessä telitromyysin kanssa simvastatiinin C_{max}:n kasvu oli 5,3 kertainen ja simvastatiinin AUC:n kasvu oli 8,9 kertainen ja simvastatiinihapon C_{max} :n kasvu 15 kertainen ja simvastatiinihapon AUC:n kasvu oli 11 kertainen. Ketekiä ei tule käyttää samanaikaisesti simvastatiinin, atorvastatiinin tai lovastatiinin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö tulee keskeyttää Ketek hoidon ajaksi.

Interaktiovaroituksen vakavuuskoodi. Koodi koostuu kahdesta osasta, kliinisestä merkittävyydestä (kirjain) ja näytön laadusta (numero).

Kliininen merkittävyys

- A. Interaktio ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä.
- B. Interaktion kliininen merkittävyys on toistaiseksi epäselvä.
- C. Interaktio voi johtaa lääkevaikutuksen muutokseen tai sivuvaikutuksiin mutta sitä voidaan hallita esim. yksilöllisellä annostelulla ja/tai seerumin pitoisuusmäärityksillä.
- D. Interaktio voi johtaa vakaviin kliinisiin seurauksiin esim. vakavien sivuvaikutusten tai vähentyneen lääkevaikutuksen muodossa tai interaktiota on muuten vaikea hallita yksilöllisen annostelun avulla. Lääkeyhdistelmää pitää tämän takia välttää.

Näytön laatu

- 1. Interaktioriski perustuu puutteellisiin tapauselostuksiin, in vitro tutkimuksiin tai yleistyksen tutkimuksista jotka koskevat muita samantapaisia lääkkeitä.
- 2. Interaktioriski perustuu ainakin yhteen hyvin dokumentoituu tapauselostukseen.
- 3. Interaktio on todettu terveillä koehenkilöillä ja/tai pilottitutkimuksissa potilailla.
- 4. Interaktio on dokumentoitu asianmukaiseen potilasmateriaaliin perustuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Uudet valmistet:

MR. Interaktioriski perustuu vaikuttavan aineen eri kauppanimien SPC-myyntilupadokumentaatioilmoituksiin. MR-ilmoitus korvautuu FASS-huomautuksella, mikäli tällainen julkaistaan. Tietolähde on LL ja tiedon on toimittaa Multirec.

Liite 2a. Lista Kuusankosken I apteekissa esiintyneistä C-luokan yhteisvaikutuksista, jotka tulivat esille korkeintaan 8 kertaa.

- 8 kpl paroksetiini - amitriptyliini (C3)
 karbamatsepiini - risperidoni (C3)
 teofylliini - allopurinoli (C3)
 diatsepaami - siprofloksasiini (C3)
- 7 kpl sotaloli - furosemiidi (C3)
 fluoksetiini - mirtatsapiini (C3)
 litium - ibuprofeeni, kodeiini (C3)
 venlafaksiini - mirtatsapiini (C1)
 varfariini - fluvastatiini (C1)
- 6 kpl litium - perfenatsiini (C2)
 teofylliini - siprofloksasiini (C3)
 diltiatseemi - simvastatiini (C3)
 paroksetiini - mirtatsapiini (C3)
 mianseriini - levomepromatsiini (C3)
 sertraliini - ketiapiini (C3)
 digoksiini - verapamiili (C4)
- 5 kpl siklosporiini - rofekoksibi (C3)
 fluoksetiini - ketiapiini (C3)
 fluoksetiini - risperidoni (C3)
 amitriptyliini - perfenatsiini (C3)
 varfariini - tramadoli (C1)
- 4 kpl siklosporiini - pravastatiini (C3)
 teofylliini - diatsepaami (C3)
 litium - sitalopraami (C3)
 venlafaksiini - sitalopraami (C1)
 doksepiini - levomepromatsiini (C3)
 doksepiini - perfenatsiini (C3)
 amitriptyliini - proklooriperatsiini (C3)
 paroksetiini - levomepromatsiini (C3)
- 3 kpl paroksetiini - doksepiini
 paroksetiini - mianseriini (C3)
 venlafaksiini - risperidoni (C3)
 mykofenolaattimofetiili - siklosporiini (C3)
 karbamatsepiini - erytromysiini (C3)
 teofylliini - meksiletiini (C3)
 glimepiridi - trimetopriimi, sulfametoksatsoli (C3)

venlafaksiini - litium (C3)
 paroksetiini - ketiapiini (C3)
 sitalopraami - tramadoli (C3)
 varfariini - norfloksasiini (C1)

2 kpl

siklosporiini - simvastatiini (C3)
 siklosporiini - trimetopriimi,sulfametoksatsoli (C2)
 flukonatsoli - glimepiridi (C3)
 venlafaksiini - mianseriini (C1)
 paroksetiini - venlafaksiini (C3)
 buspironi - sitalopraami (C1)
 karbamatsepiini - felodipiini (C3)
 karbamatsepiini - mirtatsapiini (C3)
 teofylliini - asikloviiri (C3)
 diltiatseemi - buspironi (C3)
 fluoksetiini - essitalopraami (C3)
 fluoksetiini - natriumvalproaatti (C3)
 paroksetiini - sitalopraami (C3)
 klooripromatsiini - propranololi (C3)
 bupropioni - sitalopraami (C3)
 indometasiini - enalapriili (C3)
 reboksetiini - ketiapiini (C3)
 reboksetiini - perfenatsiini (C3)
 klomipramiini - zuklopentiksoli (C3)
 klomipramiini - olantsapiini (C3)
 klomipramiini - ketiapiini (C3)
 klomipramiini - litium (C3)
 klomipramiini - perfenatsiini (C3)
 venlafaksiini - klooriprotikseeni (C3)
 venlafaksiini - klooripromatsiini (C3)
 doksepiini - melperoni (C3)
 fluoksetiini - melperoni (C3)
 fluoksetiini - levomepromatsiini (C3)
 Fluoksetiini - klotsapiini (C3)
 amitriptyliini - haloperidoli (C3)
 paroksetiini - risperidoni (C3)
 sertraliini - proklooriperatsiini (C3)
 sertraliini - perfenatsiini (C3)
 sertraliini - olantsapiini (C3)
 varfariini - karbamatsepiini (C4)
 varfariini - tamoksifeeni (C3)
 varfariini - kloksasilliini (C2)
 digoksiini - kinidiini (C4)
 digoksiini - indometasiini (C3)
 digoksiini - amiodaroni (C4)
 topiramaatti - natriumvalproaatti (C3)
 topiramaatti - fenytoiini (C3)

topiramaatti - karbamatsepiini
natriunvalproaatti - loratsepaami (C3)
fenytoiini - okskarbatsepiini (C3)

1 kpl

siklosporiini - felodipiini (C3)
siklosporiini - karitromysiini (C2)
flukonatsoli - glipitsidi (C3)
flukonatsoli - selekoksibi (C3)
karbamatsepiini - okskarbatsepiini (C3)
karbamatsepiini - amitriptyliini (C3)
karbamatsepiini - doksisykliini (C3)
karbamatsepiini - verapamiili (C3)
natriunvalproaatti - loratsepaami (C3)
teofylliini - verapamiili (C3)
teofylliini - norfloksasiini (C3)
diltiatseemi - midatsolaami (C3)
diltiatseemi - simvastatiini (C3)
diltiatseemi - bisoprololi (C2)
erytromysiini - simvastatiini (C3)
klaritromysiini - simvastatiini (C1)
fluvoksamiini - diatsepaami (C3)
fluvoksamiini - buspironi (C3)
fluvoksamiini - propranololi (C3)
fluvoksamiini - risperidoni (C3)
fluoksetiini - amitriptyliini (C3)
fluoksetiini - venlafaksiini (C3)
fluoksetiini - sitalopraami (C3)
fluoksetiini - flupentiksoli (C3)
paroksetiini - fluoksetiini (C3)
paroksetiini - sibutramiini (C3)
paroksetiini - klotsapiini (C3)
paroksetiini - olantsapiini (C3)
paroksetiini - proklooriperatsiini (C3)
paroksetiini - litium (C3)
paroksetiini - klooriprotikseeni (C3)
paroksetiini - varfariini (C3)

litium - klooripromatsiini (C2)
litium - furosemiidi (C2)
litium - enalapriili (C3)
indometasiini - losartaani (C3)
doksisykliini - kalsium (C3)
risperidoni - milnasipraani (C3)
risperidoni - doksepiini (C3)
klomipramiini - klooriprotikseeni (C3)

venlafaksiini - haloperidoli (C3)
venlafaksiini - olantsapiini (C3)
venlafaksiini - amitriptyliini (C1)
venlafaksiini - sertraliini (C1)
amitriptyliini - flukonatsoli (C2)
amitriptyliini - ketiapiini (C3)
mianseriini - perfenatseeni (C3)
sertraliini - klooriprotikseeni (C3)
varfariini - gemfibrotsiili (C2)
varfariini - atsatiopriini (C2)
tyroksiini - natriumpolystyreenisulfonaatti (C1)
fenytoiini - foolihappo (C1)

Liite 2b. Lista niistä C-luokan interaktiovaroituksista Lauttasaaren Keskusapteekissa, joita esiintyi korkeintaan 7 kertaa syys-marraskuussa 2004.

- 7 kpl siprofloksasiini - diatsepaami (C3)
- 6 kpl fluoksetiini - alpratsolaami (C3)
paroksetiini - trisykliset antidepressiivit (C3)
antabus - diatsepaami (C3)
- 5 kpl NSAID - litium (C3)
- 4 kpl propranololi - fenyylipropanolamiini (C2)
omepratsoli - itrakonatsoli (C3)
klaritromysiini - simvastatiini (C1)
- 2 kpl alpratsolaami - itrakonatsoli (C3)
alpratsolaami – erytromysiini (C3)
alpratsolaami – fluvoksamiini (C3)
propranololi - ritsatriptaani (C3)
fluoksetiini - valproaatti (C1)
kalsium - tetrasykliinit (C3)
kinidiini - donepetsiili (C1)
paroksetiini - metoprololi (C3)
tiatsidit - sotaloli (C3)
- 1 kpl takrolimuusi - mykofenolihappo (C3)
takrolimuusi - mykofenolaattimofetiili (C3)
diatsepaami - fluvoksamiini (C3)
diatsepaami - disulfiraami (C3)
litium - diklofenaakki (C3)
litium – tiatsidit (C2)
sitalopraami - buspironi (C1)
klonidiini - beetasalpaaja (C3)
ondansetrone - tramadoli (C4)
ACE-estäjä - enalapriili/lisinopriili (C3)
fluvoksamiini - propranololi (C3)
tramadoli - paroksetiini (C1)
simvastatiini - rifampisiini (C3)
metoreksaatti - V-penisilliini (C2)
erytromysiini - tsopikloni (C3)
diltiatseemi - amlodipiini (C3)
erytromysiini - sildenafili (C2)
sibutramiini - SSRI (C1)

Liite 3a. B-luokan yhteisvaikutukset, joita esiintyi korkeintaan 9 kertaa Kuusankosken I apteekissa:

- 9 kpl digoksiini - trimetopriimi (B2)
- 8 kpl fluvastatiini - diklofenaakki (B3)
sertraliini - sitalopraami (B3)
klotsapiini - risperidoni (B2)
tetrasykliini - diureetti (B2)
- 7 kpl karbamatsepiini - klotsapiini (B2)
karbamatsepiini - alpratsolaami (B1)
omepratsoli - diatsepaami (B3)
lanzopratsoli - teofylliini (B3)
- 6 kpl karbamatsepiini - hydrokklooritiatsidi, furosemidi (B1)
midatsolaami - rofekoksibi (B3)
siklosporiini - metyyliprednisoloni (B3)
varfariini - tolderodiini (B1)
digoksiini - diklofenaakki (B3)
lamotrigiini - parasetamoli (B3)
- 5 kpl parasetamoli - klonatsepaami (B3)
fluoksetiini - diatsepaami (B3)
okskarbatsepiini - lamotrigiini (B3)
- 4 kpl furosemidi - sitalopraami (B3)
paroksetiini - meloksikaami (B4)
sertraliini - amitriptyliini (B3)
varfariini - terbinafiini (B1)
digoksiini - kaptopriili (B3)
digoksiini - hydroksiklorokiini (B2)
sulfasalatsiini - atsatiopriini (B1)
sumatriptaani - SSRI (B2)
fenytoiini - ranitidiini (B2)
karbamatsepiini - fluoksetiini (B3)
topiramaatti - valproaatti (B4)
- 3 kpl varfariini - trimetopriimi, sulfadiatsiini (B2)
teofylliini - diltiatseemi (B1)
propranololi - tsolmitriptaani (B3)
sertraliini - mianseriini (B3)
klotsapiini - diatsepaami (B2)

- 2 kpl
- karbamatsepiini - furosemidi (B1)
 - fluoksetiini - karbamatsepiini (B3)
 - fluoksetiini - metoprololi (B1)
 - sertraliini - mirtatsapiini (B3)
 - sertraliini - essitalopraami (B3)
 - sertraliini - fluoksetiini (B3)
 - teofylliini - rofekoksibi (B3)
 - metoprololi - hydroksiklorokiini (B3)
 - varfariini - klaritromysiini (B1)
 - digoksiini - trimetopriimi (B2)
 - kolestyramiini - loperamidi (B2)
 - glibenklamidi - siprofloksasiini (B2)
 - karbamatsepiini - klotsapiini (B2)
 - nifedipiini - indometasiini (B2)
 - flukonatsoli - E-pilleri (B1)
 - lanzopratsoli - rauta (B1)
- 1 kpl
- siklosporiini - terbinafiini (B3)
 - siklosporiini - nifedipiini (B3)
 - siklosporiini - allopurinoli (B1)
 - siklosporiini - siprofloksasiini (B3)
 - flukonatsoli - glibenklamidi (B3)
 - flukonatsoli - nortriptyliini (B1)
 - karbamatsepiini - parasetamoli (B3)
 - natriumvalproaatti - erytromysiini (B1)
 - natriumvalproaatti - nortriptyliini (B1)
 - teofylliini - amiodaroni (B1)
 - fluvoksamiini - glimepiridi (B3)
 - fluoksetiini - furosemidi (B3)
 - venlafaksiini - sertraliini (B3)
 - parasetamoli - levetirasetaami (B3)
 - parasetamoli - okskarbatsepiini (B3)
 - sertraliini - trimipramiini (B3)
 - sertraliini - tsolpideemi (B3)
 - moklobemidi - trimipramiini (B3)
 - erytromysiini - feksofenadiini (B3)
 - lanzopratsoli - E-pilleri (B3)
 - felodipiini - okskarbatsepiini (B3)
 - esomepratsoli - klaritromysiini (B3)
 - klaritromysiini - teofylliini (B3)
 - karbamatsepiini - buprenorfiini (B3)
 - ibuprofeeni - kolestyramiini (B3)
 - varfariini - tsolpideemi (B1)
 - varfariini - atsitromysiini (B2)
 - digoksiini - diklofenaakki (B3)
 - digoksiini - klaritromysiini (B2)

digoksiini - trimetopriimi, sulfametoksatsoli (B2)
digoksiini - nifedipiini (B3)
digoksiini - fluoksetiini (B1)
siprofloksasiini - ursedeoksikoolihappo (B1)
itrakonatsoli - E-pilleri (B1)
sulfonyyliurea - Finrexin^R (B2)
glibitsidi - asetyylisalisylihappo (B2)
mirtatsapiini - fluoksetiini (B3)
fluoksetiini - tolterodiini (B3)
paroksetiini - mirtatsapiini (B3)
fenytoiini - digoksiini (B2)
venlafaksiini - tramadoli (B1)
metotreksaatti - trimetopriimi (B2)
itrakonatsoli - E-pilleri (B1)
pantopratsoli - rauta (B1)

Liite 3b. Lista niistä B-luokan interaktiovaroituksista Lauttasaaren Keskusapteekissa, joita esiintyi korkeintaan 10 kertaa syys-marraskuussa 2004.

- 10 kpl klopidrogeeli - NSAID (B3)
- 4 kpl fluoksetiini - tolterodiini (B3)
lamotrigiini -
fenytoiini/fenobarbitaali/karbamatsepiini/oksikarbamatsepiini (B3)
tramadoli - venlafaksiini - SSRI (B1)
- 3 kpl sumatriptaani - 5HT-takaisinoton estäjät (B2)
flukonatsoli - losartaani (B3)
sitalopraami - desmetyyliklomipramiini (B1)
valproaatti - topiramaatti (B4)
- 2 kpl fluoksetiini - metoprololi (B1)
fluoksetiini - midatsolaami (B1)
klaritromysiini - prednisoloni (B1)
klaritromysiini - omepratsoli (B3)
propranololi - tsolmitriptaani (B3)
- 1 kpl fluoksetiini - karbamatsepiini (B3)
fluoksetiini - venlafaksiini (B2)
salisylaatit - fenytoiini (B3)
salisylaatit - sulfonyyliureat (B2)
sitalopraami - midatsolaami (B1)
sitalopraami - propranololi (B3)
hydroksiklorokiini - metoprololi (B3)
glibenklamidi - siprofloksasiini (B2)
buspironi - haloperidoli (B3)
eletriptaani - flukonatsoli (B3)
lansopratsoli - e-pillerit (B3)
fluvastatiini - diklofenaakki (B3)
valproaatti - nortriptyliini (B1)
rifampisiini - bisoprololi (B3)
oksikarbamatsepiini - felodipiini (B3)

Liite 4. Lauttasaaren Keskusapteekin interaktiotoimintaohje.

INTERAKTION HAVAITSEMINEN (versio 1)

Lauttasaaren Keskusapteekki
laatinut: Tiina Heikkilä 02.05.2005
hyväksynyt:

Lauttasaaren Keskusapteekilla on käytössään Linnean interaktio-ohjelma, joka luokittelee interaktiot kliinisen merkittävyyden mukaan luokkiin A-D. Ohjelma on rajattu ilmoittamaan vakavimmista C- ja D- luokan interaktioista; D-luokan interaktio voi johtaa vakaviin kliinisiin seurauksiin ja lääkeyhdistelmää pitää välttää tämän takia. C-luokan interaktiot voivat johtaa lääkevaikutuksen muutokseen tai haittavaikutuksiin, mutta niitä voidaan hallita esim. yksilöllisellä annostelulla. Lisätietoja interaktioista löytyy Pharmaca Fennicasta, KLIK:stä puh. 0600-1-52253 tai TYKS:n kliinisen farmakologian yksiköstä puh. 02 – 313 1293.

TAVALLISIMMAT D-LUOKAN INTERAKTIOVAROITUKSET:

varfariini + NSAID > varfariinin vuotoaika voimistuu: Varfariinin kanssa voi käyttää parasetamolia ja nabumetonia (Relifex^R). Kaikkien muiden tulehduskipulääkkeiden samanaikaisesta käytöstä tulee varmistua lääkäriltä. HUOM. Arthrylille^R tulee virheellinen interaktiovaroitus.

spironolaktoni (Spiresis^R, Aldactone^R, Spirix^R) /**amiloridi** (Diurex^R, Diuramin^R, Amitrid^R)/**triamtereeni** (Uretren C.^R, Furesis C.^R) + **kalium > hyperkalemia:** Samanaikainen käyttö tarkistettava lääkäriltä.

verapamiili + atenoli (Atenol^R, Tenoblock^R, Tenoprin^R)/**propranololi** (Propral^R, Ranoprin^R)/**pindololi** (Pinloc^R, Visken^R) > **bradykardia ja verenpaineen lasku:** Yhdistelmää vältettävä erityisesti potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Samanaikainen käyttö tarkistettava lääkäriltä.

ipratropium (Atrovent^R) + **beta-sympatomimeetit/ksantiinijohdokset > ipratropiumin bronkodilatoiva vaikutus voimistuu:** Samanaikainen käyttö tarkistettava lääkäriltä.

TAVALLISIMMAT C-LUOKAN INTERAKTIOVAROITUKSET:

Beetasalpaaja + NSAID > verenpainetta laskeva vaikutus heikkenee: Beetasalpaajan kanssa voi käyttää diklofenaakkia. Koksibien samanaikaisesta käytöstä ei ole

tietoja. Asiakkaalta tarkistettava onko tulehduskipulääke säännöllisesti käytettävä ja mikäli on, tarkistetaan onko lääkäri tietoinen molemmista lääkkeistä. Myös verenpaine-arvoista voi tarvittaessa kysyä asiakkaalta.

neuroleptit ja antidepressantit > metabolian estyminen: Tarkista aina metaboliareitti interaktiokortista tai Pharmaca Fennicasta. Mikäli se on sama, tarkista onko reseptit määrännyt eri lääkäri. Mikäli lääkäri on sama, toimitetaan lääkkeitä.

ACE-estäjä + diabeteslääke > hypoglykemia: Vaikutus on selkein hoidon alussa. Lääkäriltä tarkistettava tietääkö hän molempien lääkkeiden käytöstä.

ACE-estäjä + NSAID > munuaistoiminnan heikkeneminen: Yhdistelmää vältettävä potilailla, joiden munuaistoiminta on alentunut.

Antibiootit + e-pillarit > ehkäisytehon heikkeneminen: Kerro asiakkaalle ehkäisytehon heikkenemisestä, erityisesti rifampisiinin yhteydessä.

MUUT HUOMIOITAVAT INTERAKTIOT:

Imeytymisvaiheen interaktiot (esim. siprofloksasiini/norfloksasiini/doksisykliini + rauta/kalsium/alumiini tai bisfosfonaatit): Aina neuvotaan ottamaan kyseiset valmisteet eri aikaan. Antibiootit vähintään 1-2 tunnin ennen tai jälkeen ja bisfosfonaatit vähintään 1/2 tuntia ennen muita lääkkeitä.

nitraatit + tadalafil(Cialis^R)/sildenafil(Viagra^R) > verenpaineen lasku: Samanaikainen käyttö tarkistettava lääkäriltä.

Lisäksi aina tulee tarkistaa kaikki **varfariinin ja digoksiinin** yhteisvaikutukset.

mäkikuisma: mäkikuisma voi vähentää erityisesti varfariinin, digoksiinin, teofylliinin, ehkäisytablettien ja siklosporiinin tehoa. Samanaikainen käyttö muiden masennuslääkkeiden on kielletty.

ASIAKASPALVELU:

Ohjelman ilmoittaessa yhteisvaikutuksesta, tarkista varoituksesta toimituspäivät ja selvitä tarvittaessa asiakkaalta, onko hänellä edelleen molemmat lääkkeet käytössä. Mikäli toinen lääke on ollut lyhyt kuuriluonteisesti otettava valmiste kuten antibiootti ja sen toimituksesta on aikaa, voit ohittaa interaktiovaroituksen.

D-luokan interaktioista soimitaan aina (terveysaseman) lääkäreille, mutta C-luokan interaktioiden kanssa toimitaan seuraavasti:

Selvitetään onko asiakas aikaisemmin käyttänyt lääkkeitä yhtä aikaa vai onko toinen lääkkeistä uusi.

Mikäli lääkkeet ovat olleet käytössä yhtä aikaa jo aiemmin, keskustellaan kuinka lääkkeet ovat sopineet. Jos ongelmia on ilmennyt, apteekista otetaan yhteys lääkäriin ja tarkistetaan täytyykö lääkitykseen tehdä muutoksia.

Mikäli toinen lääkkeistä on uusi, kerrotaan asiakkaalle yhteisvaikutusriskistä ja tarkistetaan onko lääkkeet määrännyt eri vai sama lääkäri. Mikäli lääkäri tietää molemmista lääkkeistä, oletetaan hänen tietäneen yhteisvaikutusriskistä. Mikäli lääkkeet on määrännyt eri lääkäri, neuvotaan asiakasta mahdollisten kysymysten/ongelmien esiintultua ottamaan yhteys lääkkeen määränneeseen lääkäriin tai apteekkiin.

Teknisten hinnoittelussa reseptejä, he tulostavat interaktiovaroituksen reseptin mukaan ja farmaseutti tarkistaa interaktion.

Liite 5. Lauttasaaren Keskusapteekin pääkirjoitus interaktioista apteekin omassa lehdessä.

TUNNETKO LÄÄKKEITTESI YHTEISVAIKUTUKSET?

Tämä on Lauttasaaren Keskusapteekin kolmas oma lehti, joka ilmestyy kaksi kertaa vuodessa. Lehdessä on tietoa valikoimissamme olevista tuotteista ja tarjouksia. Tällä sivulla kerromme apteekkimme ajankohtaisista asioista. Tällä kertaa aiheena ovat lääkkeiden yhteisvaikutukset.

Yhä useammat potilaat joutuvat käyttämään useita lääkkeitä samanaikaisesti. Potilaalla voi olla useita hoitoa vaativia sairauksia tai yhden sairauden hoito saattaa edellyttää monen lääkeaineen käyttöä. Myös itsehoitolääkkeiden valikoima on kasvanut ja moni turvautuu reseptilääkkeiden lisäksi niihin. Usean lääkevalmisteen samanaikainen käyttö lisää kuitenkin lääkkeiden haitta- ja yhteisvaikutusten vaaraa.

ATK-ohjelmamme tunnistaa lääkkeiden yhteisvaikutuksia

Lauttasaaren Keskusapteekissa on joulukuusta 2003 alkaen ollut reseptintoimituksessa käytössä farmaseutin apuna lääkkeiden yhteisvaikutuksia tunnistava ATK-ohjelma. Aina hinnoiteltaessa reseptiä ohjelma tarkistaa Lauttasaaren Keskusapteekista asiakkaalle aikaisemmin toimitetut muut reseptit ja ilmoittaa automaattisesti mahdollisista lääkeaineyhteisvaikutuksista. Lauttasaaren Keskusapteekin kanta-asiakkaaksi rekisteröityneiden asiakkaiden reseptilääketiedot säilyvät tietokoneen muistissa edellisiltä 24 kuukaudelta ja kaikkien asiakkaiden reseptilääketiedot säilyvät tietokoneella 13 kuukautta eli varsin pitkän ajan.

Syys-marraskuussa 2004 Lauttasaaren Keskusapteekissa kerättiin kaikki yhteisvaikutusohjelman antamat varoitukset. Yhteensä ohjelma antoi yhteisvaikutusvaroituksen 7,8 %:lle resepteistä.

Suurin osa yhteisvaikutuksista oli sellaisia, että lääkkeiden samanaikaista käyttöä voitiin jatkaa muuttamalla lääkkeiden annostusta tai annostusajankohtaa tai lääkehoidon seurantaan saatettiin tehostaa lääkärin valvonnassa. Vakavista yhteisvaikutusvaroituksista ilmoitettiin aina lääkärille ja neuvoteltiin lääkärin kanssa hoidon jatkamisesta. Yhteisvaikutuksista on sovittu yhteiset toimintatavat terveysaseman lääkäreiden kanssa.

Esimerkkejä lääkkeiden yhteisvaikutuksista

Tavallisimmin yhteisvaikutusvaroitusta koski varfariinin (Marevan^R) ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttöä. Tulehduskipulääkkeet (asetyylisalisyylihappo, indometasiini, ketoprofeeni, piroksikaami ja selekoksibi) voimistavat varfariinin vaikutusta vuotoaikaan. Suositeltava kipulääke varfariinin kanssa käyttää on parasetamoli.

Usein yhteisvaikutusvaroituksissa esiintyi myös tulehduskipulääkkeen ja verenpainelääkkeen (beetasalpaaja, ACE-estäjä) yhteisvaikutusvaara. Tulehduskipulääkkeet voivat estää verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta pitkäaikaisessa käytössä.

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat mahdolliset yhteisvaikutukset muuhun lääkitykseen on syytä huomioida siksikin, että niitä saa ilman reseptiä. Asiakkaat eivät aina tiedä itsehoitolääkkeiden olevan riski. Reseptilääkettä määräävälle lääkärille tulisi aina kertoa kaikista käytössä olevista lääkkeistä, mutta myös luontaistuotteista.

Ruokakin vaikuttaa lääkkeisiin

Myös ruokailu voi vaikuttaa lääkkeisiin. Varsinkin rasvainen ateria hidastaa mahan tyhjenemistä ja silloin lääkkeiden imeytyminen ja lääkkeen vaikutuksen alkaminen voi myöhästyä. Ruoka voi lisäksi estää lääkkeen imeytymistä; monelle on varmasti tuttua kieltä maidon nauttimisesta yhtä aikaa tiettyjen antibioottien yhteydessä. Maidon sisältämä kalsium, samoin kuin rauta tai liikahappoisuuslääkkeiden sisältämät alumiini ja magnesium, estävät tetrasykliinien (esimerkiksi kauppanimillä Doximed^R, Doxicyclin^R) imeytymistä. Tästä syystä niiden annosteluvälin tulisi olla 1-2 tuntia.

Yhteistyötä terveysaseman lääkäreiden kanssa

Yhteisvaikutuksia tunnistavan ohjelman käyttöönotto lisää lääketurvallisuutta. Yhteisvaikutusten selvittäminen on osa lääkeshoidon kokonaisarviointia, jota terveydenhuollon ammattilaisten tulisi yhdessä kehittää. Lauttasaaren Keskusapteekki tekee yhteistyötä terveysaseman lääkäreiden kanssa ja heidän kanssaan on sovittu yhteisistä menettelytavoista yhteisvaikutusten suhteen.

Lauttasaaren Keskusapteekissa asioidessanne saatamme kysellä Teiltä aikaisempaa enemmän lääkityksestänne. Mikäli Teillä on useampi hoitava lääkäri, saattaa joskus käydä niin, että lääkärit eivät ole tietoisia toisen lääkärin määräämistä lääkkeistä. Useinhan esimerkiksi astmalääkäri hoitaa astmaa, silmälääkäri hoitaa silmänpainetautia ja niin edelleen. Tarkoituksemme on varmistaa, että kaikki Teillä käytössä olevat lääkkeet sopivat yhteen.

Meille voitte myös tuoda arvioitavaksi reseptinne/lääkityksenne yhteisvaikutusten varalta. Tähän suosittelemme kuitenkin varaamaan ajan etukäteen tai voitte jättää reseptinne meille selvitettäväksi.

Turvallista lääkeshoittoa toivoen,
proviisori Tiina Heikkilä

OHJEITA INTERAKTIO-OHJELMAN KÄYTÖSTÄ

Ohjelman interaktiot on rajattu D- ja C –luokkaan.

TARKISTA:

- **Ovatko lääkkeet käytössä**
- **Onko asiasta puhuttu jo aikaisemmin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa**

KESKUSTELE ASIAKKAAN KANSSA MAHDOLLISESTA YHTEYDENOTOSTA LÄÄKÄRIIN

D-LUOKAN YHTEISVAIKUTUKSET

D-luokan yhteisvaikutus voi johtaa vakaviin kliinisiin seuraamuksiin esim. vakavien sivuvaikutusten tai vähentyneen lääkevaikutuksen muodossa.

Mikäli D-luokan yhteisvaikutusilmoituksen antanut lääkeaineyhdistelmä on käytössä ja asiakas antaa luvan, otetaan aina yhteys lääkäriin. HUOM!

Tarkista myös se, ettei samaa asiaa ole selvitetty jo aiemmin. Imeytymisvaiheen interaktioissa riittää asiakkaan hyvä opastus lääkkeiden ottoajankohdan merkityksestä.

HUOM! Arthrylin kohdalle ohjelma antaa virheellisen interaktion, ei ole tulehduskipulääke.

C-LUOKAN YHTEISVAIKUTUKSET

C-luokan yhteisvaikutus voi johtaa lääkevaikutuksen muutokseen, mutta sitä voidaan hallita esim. yksilöllisellä annostelulla.

C-luokan yleisin yhteisvaikutusilmoitus tulee tulehduskipulääkkeiden ja beetasalpaajien välille.

TARKISTA:

- **onko tulehduskipulääkkeiden käyttö jatkuvaa vai satunnaista tai kuureittain.**
- **onko verenpaine kohdallaan**

Jos tulehduskipulääkkeen käyttö on satunnaista, ei asia aiheuta toimenpiteitä.

Jos tulehduskipulääkkeiden käyttö on jatkuvaa ja verenpaine on koholla, neuvo asiakasta keskustelemaan asiasta lääkärin kanssa.

HUOM! Arthrylin kohdalla ohjelma antaa virheellisen interaktion

C-luokkaan tulee paljon ilmoituksia myös neuroleptien ja masennuslääkkeiden välille. Yhteisvaikutusilmoitus ilmoittaa lääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP2D6-entsyymien kautta ja voivat siten haitata toistensa metaboliaa. Kaikki lääkkeet, joista ilmoitus tulee eivät metaboloitu CYP2D6 :n kautta.

TARKISTA:

- **onko lääkkeiden välillä todellinen yhteisvaikutusriski mm. sitalopraamilla on vähän metaboliaan kohdistuvia yhteisvaikutuksia. KÄYTÄ INTERAKTIOKORTTIA JA PHARMACAA, KOSKA ILMOITUS TULEE MELKEIN KAIKILLE PSYYKENLÄÄKKEILLE.**
- **ovatko lääkkeet todella käytössä yhtä aikaa**

KATSO YHTEISVAIKUTUKSET TARKKAAN FLUOKSETIININ, PAROKSETIININ JA FLUVOKSAMIININ KOHDALTA.

Seuraavaksi yleisimmät yhteisvaikutukset C-luokassa ovat **ACE-estäjien ja diabeteslääkkeiden** välillä. Monet diabeetikot käyttävät ACE-estäjää ja jos lääkeaineyhdistelmä on uusi varmista, että lääkäri on tiennyt molemmista lääkkeistä. Kerro asiakkaalle hypoglykemiasta ja siitä, että sen riski on suurin hoidon alussa.

ACE-estäjät ja tulehduskipulääkkeet antavat ilmoituksen munuaistoiminnan heikkenemisestä. Riski on suurempi, jos munuaisten toiminta on jo heikentynyt.

IMEYTYMISVAIHEEN INTERAKTIOISSA muista opastaa potilasta.

Kiinnitä huomiota kapean terapeuttisen leveyden omaaviin lääkkeisiin mm.

- varfariini
- teofylliini
- siklosporiini
- digoksiini

Kiinnitä huomiota myös lääkkeisiin, jotka ovat CYP-entsyymien inhibiittoreita tai induktoreita mm.

- flukonatsoli
- amiodaroni
- kinidiini
- erytromysiini
- itrakonatsoli
- karbamatsepiini

KÄYTÄ APUNA INTERAKTIOKORTTIA.

MR-LUOKAN INTERAKTIOT

Telitromysiini on voimakas CYP3A4:n estäjä. Ilmoituksia ohjelma antaa mm. simvastatiinin, atorvastatiinin ja lovastatiinin kanssa.

Pharmaca Fennica ohjaa pitämään tauon kolesterolilääkityksessä telitromysiini kuurin aikana. Jos epäselvää, soita lääkärille.

Toimintaohjeen on hyväksynyt

Kuusankoskella _____ . _____ _____
