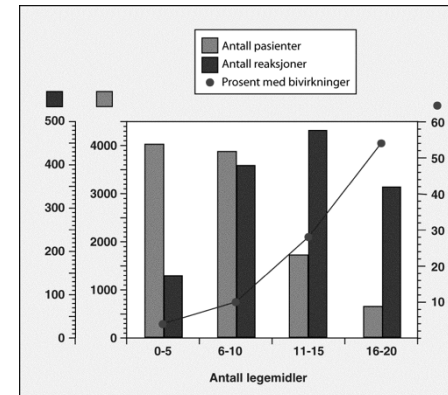


## Legemiddelinteraksjoner

Ueland, P.M.

## Bivirkninger øker med antall legemidler



Basert på data fra May et al.

## Definisjon av legemiddelinteraksjon

Kvantitativt eller kvalitativt endret virkning av et legemiddel, tilsiktet eller uønsket, på grunn av samtidig, forutgående eller påfølgende bruk av andre legemidler

P.K.M. Lunde

## Klassifikasjon av legemiddelinteraksjoner

- **Tilsiktede**
  - Cytostatika
  - L-dopa-karboksyldasehemmere
  - diuretikakombinasjoner
- **Uønskede**
- **Farmakodynamiske**
  - Synergisme
  - Antagonisme
  - Endre celluler transport
  - Effekt på receptor-setet
- **Farmakokinetiske**

## ***Farmakodynamiske interaksjoner***

- Interaksjoner på receptornivå
- Legemidler som virker på samme organsystem
- Forandring i væske-elektrolyttbalanse
- Interferens med intracellulære transportmekanismer

## ***Legemidler som virker på samme organsystem. Eksempler:***

- Legemidler med dempende effekt på CNS (viktig)
  - Hypnotika
  - Anxiolytika
  - Antipsykotika
  - Antidepressiva
  - Narkotiske analgetika
  - Antihistaminer
  - (Antikolinergika)➔ Sterk sedasjon, respirasjonsdepresjon, sirkulasjonskollaps
- Legemidler med hemodynamiske effekter
  - $\beta$ -blokkere
  - Antihypertensiva
  - Psykofarmaka➔ Vasodilatasjon, kardiodepresjon, arytmier, hypotensjon

## ***Interferens med intracellulære transportmekanismer. Eksempler:***

- Sympatomimetiske aminer – guanetidin, betanidin
  - Hemmet blodtrykksenkning
- TCA (imipramin) – adrenalin
  - Blodtrykksøkning

## ***Interaksjoner på receptornivå. Eksempler:***

- Atropin – kolinergika
- Curare – neostigmin
- Opioider – naloxon
- Adrenalin –  $\beta$ -blokkere
  - Ishemi
- Antidepressiva (SSRI)
  - Serotonin syndrom
- Litium – haloperidol eller metyldopa
  - Ekstrapyramidale symptomer
- Opioider – benzodiazepiner
  - Anestesi og sedasjon

### **Forandring i væske-elektrolyttbalanse. Eksempler:**

- Hjerteglykosider - diuretika  
Hypokalemi, digitalisintoksikasjon
- Antiarytmika – diuretika  
Hypokalemi, proarytmisk effekt
- ACE hemmere -kaliumsupplement  
Hyperkalemi
- ACE-hemmer - NSAIDs  
Væskeretensjon, hyperkalemi, nyreskade
- Litium – NSAIDs  
Litiumintoksikasjon
- Litium – Tiazid diuretika  
Litiumintoksikasjon
- NSAIDs – diuretika, antihypertensiva  
Antagonisme, væskeretensjon

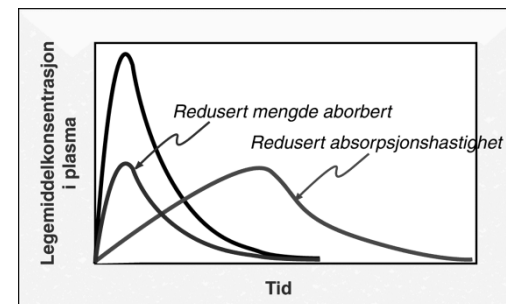
### **Forandring i væske-elektrolyttbalanse. Eksempler:**

Det primære legemiddel	Effekt av interagerende legemiddel	Konsekvensen
Digoxin	Diuretika-indusert hypokalemi	Digoxintoksisitet
Lignocain	Diuretika-indusert hypokalemi	Svekket antiarytmisk effekt
Diuretika	NSAIDs-indusert salt-og-vann retensjon	Svekket diuretisk effekt
Tubocurarin	Diuretika-indusert hypokalemi	Prolongert paralyse
Litium	Tiazid-indusert reduksjon i renal clearance	Økt plasma litium
ACE inhibitor	Kaliumsparende diuretika	Alvorlig hyperkalemi

### **Farmakokinetiske interaksjoner**

- Endret legemiddelabsorpsjon
- Konkurransen på transporter-nivå
- Endret distribusjon
- Endret legemiddelomsetning (metabolisme)
- Endret utskillelse (ekskresjon)

### **Absorpsjonsinteraksjon: Absorpsjonshastighet vs. absorpsjonsgrad (F)**



### **Absorpsjonsinteraksjoner: Kompleksdannelse og pH i gastrointestinaltractus**

- To-trevalente kationer (Fe, Ca, Mg, Al)
  - Kompleksdannelse med for eksempel tetrasykliner
  - Mg senker absorpsjonen av ciprofloxacin (kompleksdannelse)
  - Mg kan øke absorpsjonen av svake syrer, innbefattet noen perorale antidiabetika (Glipizid).
- Antacida
  - Forsinker ofte absorpsjonen men øker vannløseligheten
- H<sub>2</sub>-blokkere, protonpumpehemmere
  - pH effekt men ingen kompleksdannelse
  - Hemmer absorpsjonen av noen soppmidler (ketokonazol) og øker absorpsjonen av noen perorale antidiabetika.
  - Langvarig behandling med omeprazol hemmer absorpsjonen av cobalamin (B12)

### **Absorpsjonsinteraksjoner: Binding av legemiddel**

- Colestipol og cholestyramin hemmer absorpsjonen av en rekke legemidler:
  - Propranol, digoxin, warfarin, TCA, cyclosporin
- Sukralfat hemmer absorpsjonen av en rekke legemidler:
  - Fenytoin, ciprofloxacin, og andre.

### **Absorpsjonsinteraksjoner: Ventrikkeltømmning og gastrointestinal motilitet**

- Legemidler kan bli metabolisert (L-dopa), eller degradert (digoxin, penicillin) i ventrikkelen.
- Legemidler med låg løselighet (nitrofurantoin, digoxin) kan bli dårlig absorbert ved rask ventrikkeltømmning.
- Absorpsjon av paracetamol (svak syre) er postivt relatert til ventrikkeltømmningshastigheten
- Redusert gastrointestinal motilitet kan hemme absorpsjonen pga syreavhengig nedbrytning (erytromycin) men kan øke absorpsjonen av legemidler (dicoumarol) som absorberes dårlig.

### **Absorpsjonsinteraksjon: Legemidler og gastrointestinal motilitet**

---

#### Legemidler som påvirker gastrointestinal motilitet

---

Økt motilitet, rask ventrikkeltømmning

Metoklopramid

Redusert motilitet

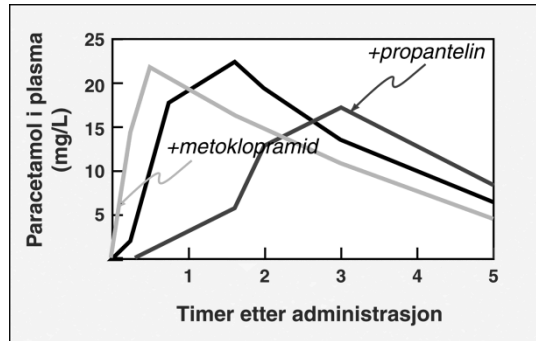
Antikolinergika  
Trisykliske antidepressiva  
Antiparkinsonmidler  
Al(OH)<sub>3</sub>  
Opioider

β-blokkere

β-adrenerge agonister

---

**Paracetamol: Antikolinergt medikament (propantelin) senker mens metoklopramid øker absorpsjonshastigheten**

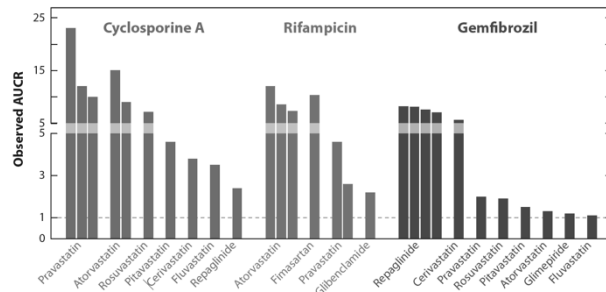


Fritt etter Nimmo et al

**Absorpsjonsinteraksjon: Diverse mekanismer**

- Konkurransen om aktiv absorpsjonsmekanisme
- Forandring av den intestinale bakterieflora
- Toksisk effekt på gastrointestinaltractus
- Endret gastrointestinal sekresjon og innhold

**Transportere og legemiddelinteraksjoner**

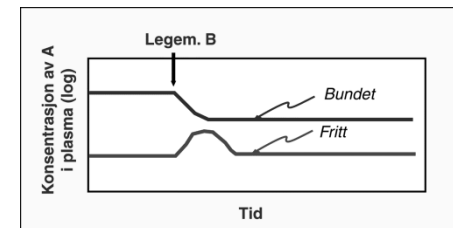


Changes in the plasma AUCs of statins, sartans, and antidiabetic drugs after their coadministration with cyclosporine A, rifampicin, or gemfibrozil. Although the inhibition of OATP transporters is thought to be the major mechanism, the inhibition of other transporters (e.g., P-gp, BCRP, and MRP2 in the liver and intestine and OAT3 in the kidney) or metabolic enzymes (e.g., CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4) should also be considered in quantitatively analyzing these drug-drug interactions (DDIs). In particular, DDIs between gemfibrozil and repaglinide/cerivastatin involve the mechanism-based inhibition of CYP2C8 by gemfibrozil glucuronide, which is recognized as a major cause of these DDIs. Abbreviation: AUCR, area under the concentration-time curve ratio.

Fra Yoshida (2013) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 53: 581

**Distribusjonsinteraksjon: Endring i plasma protein-binding ved fortregning (displacement)**

- Betydningen overvurdert, og de fleste displacement-interaksjoner er in vitro fenomener
- Låg Vd er en nødvendig betingelse for farmakologisk konsekvens
- Gjelder gjerne svake syrer med høy bindingsgrad
- Forandringen i fri fraksjon er oftest kortvarig fordi "intrinsic clearance" ikke forandres:



### **Distribusjonsinteraksjon: Endring i vevsbinding ved fortrenkning (displacement)**

- Forutsetter uttalt vevsbinding og derigjennom høyt Vd.
- Annet bindingssted enn receptor
- Forventer å gi en rask økning av fri legemiddelkonsentrasjon i plasma
- Eksempel: Kinidin øker digoxin-nivået i plasma. Dosen for digoxin er anbefalt halvert
- Fenomenet er kontroversielt og i liten grad basert på in vivo undersøkelser

### **Metabolismeinteraksjoner: Inhibisjon av legemiddelomsetningen**

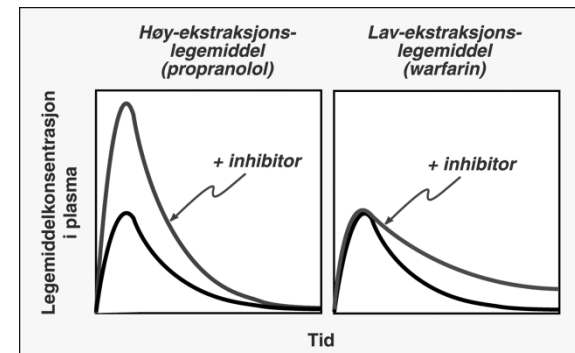
- Noen legemidler har en kapasitetsbegrenset metabolisme – fenytoin, salisylsyre, teofyllin, etanol
- Noen få legemidler har en sterkt enzymhemmende effekt:

Allopurinol	Isoniazid
Amiodaron	Ketoconazole
Kloramphenicol	Metronidazole
Cimetidin	Omeprazole
Ciprofloxacin	Fenylbutazon
Diltiazem	Kinidine
Erythromycin	Verapamil

### **Metabolismeinteraksjoner: Enzymhemming**

- Reversibel, kompetitiv hemming
  - Vanligst
  - Raskt innsettende
  - P450 oftest involvert
  - Cimetidin og andre enzyminhibitorer har en imidazol-ring
- Inaktivt kompleks
  - Makrolider
- Enzymdestruksjon
- Hemmet enzymsyntese

### **Metabolismeinteraksjoner: Effekten av enzymhemming ved forskjellig ekstraksjonsratio**



### **Metabolismeinteraksjoner: Inhibisjon av legemiddelomsetningen**

Det primære legemiddel	Inhiberende legemiddel	Konsekvensen
Fenytoin	Isoniazid Cimetidin Kloramfenikol	Fenytoinintoksikasjon
Warfarin	Allopurinol Metronidazol Fenylbutazon Co-trimoxazol	Blødning
Azatioprin, 6MP	Allopurinol	Beinmargssuppresjon
Petidin	MAOi	Prolongert sedasjon
Teofyllin	Cimetidin Erytromycin	Teofyllinintoksikasjon
Terfenadin	Erytromycin Ketokonazol	Ventrikkeltachycardi
Cyclosporin	Diltiazem  Metronidazol Erytromycin	Renal, hepatisk og CNS toksisitet

### **Metabolismeinteraksjoner: Induksjon av legemiddelomsetningen**

- Noen isoformer av P450 induseres, NAT induseres ikke
- Induksjon (og inhibisjon) kan gi en 10-15 ganger forandringer i metabolismekapasitet
- Tidsaspekter er 1-3 uker for økning i kapasitet; recovery tar noe lengre tid.
- Induksjon og normalisering tar lenger tid for legemiddel med lang halveringstid
- Induksjon fører oftest til redusert legemiddelvirkning, men kan gi økt effekt/toksisitet ved aktiv metabolitt
- Eksempler på viktige interaksjoner er dem som involverer warfarin eller perorale antikonseptiva
- Effekten kan være dramatisk for legemidler med stor første passasje effekt

### **Metabolismeinteraksjoner: Kraftige induktorer**

- Barbiturater
- Karbamazepin
- Kronisk alkoholbruk
- Griseofulvin
- Fenytoin
- Primidon
- Rifampicin
- Sigaretter og diett

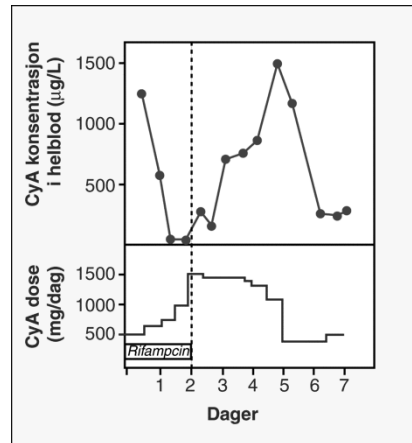
### **Metabolismeinteraksjoner: Induksjon**

Det primære legemiddel	Induserende agens	Konsekvensen
Warfarin	Barbiturater Alkohol Rifampicin	Svekket antikoagulasjon
Perorale antikonseptiva Prednison / cyclosporin	Rifampicin Antiepileptika	Graviditet Redusert immunosuppresjon
Teofyllin	Røking	Senket plasma teofyllin

## Metabolismeinteraksjon

Konsentrasjonen av cyclosporin (CyA) synker dramatisk hos nyretransplantert pasient under behandling med rifampicin

Etter  
Langhoff og Madsen



## Metabolismeinteraksjon: Forandring i leverens blodgjennomstrømning

- Gjelder høy-ekstraksjonslegemidler
- Eksempler:
  - $\beta$ -blokkeren propranolol reduserer  $Q_H$  og derigjennom metabolismen av lidokain
  - Adrenalin og glukagon øker  $Q_H$  og øker metabolismen av lidokain
  - Hydralazin senker  $Q_H$  og øker F for propranolol
  - Verapamil og nifedipin øker  $Q_H$

## Interaksjon ved endret renal ekskresjon

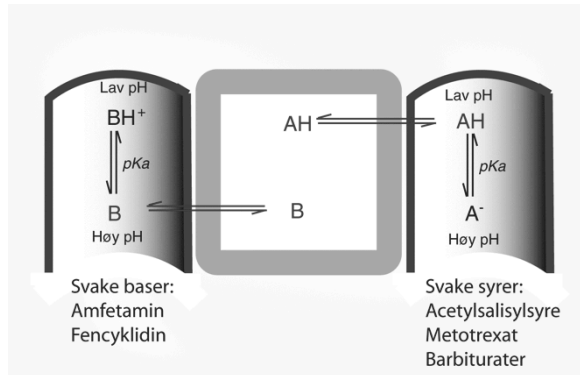
- Svekket nyrefunksjon
  - Aminoglykosider
  - Cyclosporin (reduisert clearance av digoxin)
  - Captopril (reduisert clearance av digoxin)
  - NSAIDs endrer  $Q_R$
- Endret aktiv tubulær sekresjon
  - Gjelder oftest svake syrer
  - Raskt innsettende effekt
  - Separat transportsystem for svake baser
- Forandring av urinens pH
  - Surgjøring øker utskillelse av svake baser
  - Alkalisering øker utskillelse av svake syrer

## Interaksjon ved endret renal ekskresjon: Konkurransen om renal tubulær transport

Det primære legemiddel	Konkurrerende legemiddel	Konsekvensen
Penicillin	Probenecid	Økt penicillinnivå i blod
Metotrexat	Salisylater Sulfonamider Probenecid	Beinmargssuppresjon
Salisylater	Probenecid	Salisylatintoksikasjon
Klorpropamid	Fenylbutazon	Hypoglykemi
Digoxin	Amiodaron Verapamil Kinidin	Økt plasma digoxin



**Interaksjon ved endret renal ekskresjon:  
Endring av urinens pH**



**Høy-risiko legemidler er legemidler  
med liten terapeutisk indeks**

- Aminoglykosider
- Digoxin
- Perorale antidiabetika
- Litium
- Fenytoin
- Teofyllin
- Warfarin

**Høy-risiko pasienter**

- Hjerter-arytmier
- Alvorlig epilepsi
- Dårlig regulert diabetes
- Status asthmaticus
- Hypoksi
- Hypotyroidisme
- Aplastisk anemi
- Hepatisk precoma