

Läkemedelsinteraktioner

- farmaceutisk viktig kunskap

Jessica Friberg

Luleå tekniska universitet

Hälsovetenskapliga utbildningar

Receptarieprogrammet

Institutionen för Hälsovetenskap

Avdelningen för Medicinsk vetenskap

Sammanfattning

Bakgrund

Då jag som receptarie kommer att ha ett ansvar när jag expedierar läkemedel ville jag lära mig mer om interaktioner (samspelet) mellan olika läkemedel samt interaktioner mellan traditionellt växtbaserade läkemedel (TVBL) och vanliga läkemedel.

Min avgränsning när det gäller TVBL blev interaktionen johannesört – vanliga läkemedel, och detta eftersom johannesört är det växtbaserade läkemedel som interagerar mest och som kan ställa till det ordentligt vid fel kombinationer.

Som receptarie har jag ett ansvar gentemot apotekskunden och därför kände jag att jag ville fördjupa mig i interaktionsproblematiken.

Den farmaceutiska kompetensen innefattar i hög grad kunskapen om läkemedelsinteraktioner.

Farmaceuter arbetar sida vid sida med sjukvården och har ofta kontakt med förskrivande läkare och då kan det vara bra att rent professionellt kunna hur specifika interaktioner yttrar sig.

Syfte

Att genom en litteraturstudie studera läkemedelsinteraktioner och då speciellt vad som är farmaceutisk viktig kunskap.

Metod

Att göra en litteratursökning, framförallt i Fass (Farmaceutiska specialiteter i Sverige) men även i tillgängliga databaser såsom PubMed, SweMed+ och Swedish MeSH.

Resultat

Resultatet visar på en signifikant inblandning av cytokrom P-450 systemet, de så kallade CYP:arna.

Ett exempel som haft stor betydelse i forskningen om CYP-enzymerna är frånvaron av CYP2D6. Detta enzym är aktivt vid metaboliseringen av kodein. Ca 7% av den svenska befolkningen saknar detta enzym och kan därför inte omvandla kodein till smärtstillande morfin.

Kronisk tillförsel av t ex anti epileptika kan avsevärt öka en individs förmåga att metabolisera t ex kumarinderivat (warfarin) och doxycyklin samt minska effekten av p-piller då de inducerar metabolismen av dessa.

Slutsats

Mitt arbete har resulterat i att jag blivit mer insatt i interaktionsproblematiken samt mer intresserad av den.

Cytokrom P450-systemet och komplexbildning är av högsta prioritet för mig som farmaceut och jag är glad att jag valde detta ämne.

Innehållsförteckning

| | |
|--|----------|
| Sammanfattning..... | 2 |
| Introduktion..... | 4,5 |
| Syfte..... | 5 |
| Metod..... | 5 |
| Resultat..... | 6,7 |
| 1. Cytokrom P450-systemet..... | 6 |
| 1.1 Vad är cytokrom P450-systemet?..... | 6 |
| 1.2 Isoenzym-specifika interaktioner..... | 6 |
| 1.3 Polymorfism..... | 7 |
| 2. Konsekvensen av läkemedelsinteraktioner..... | 8,9,10 |
| 2.1 Minskad respektive ökad effekt..... | 8,9,10 |
| 3. Exempel på farmakokinetiska interaktioner..... | 11,12 |
| 4. Exempel på farmakodynamiska interaktioner..... | 12 |
| 5. Komplexbildning..... | 13 |
| 6. Interaktion med P-glykoprotein..... | 14 |
| 6.1. Vad är P-glykoprotein?..... | 14 |
| 6.3. Hämning respektive induktion av P-glykoprotein..... | 14 |
| 7. Två kombinationer av intresse..... | 15 |
| 8. Genomgång av Socialstyrelsen..... | 16 |
| 11. Traditionellt växtbaserade läkemedel (TVBL)..... | 17 |
| Diskussion och slutsatser..... | 18 |
| Tackord..... | 19 |
| Referenser..... | 19 |
| Bilagor..... | 20,21,22 |

Introduktion

Då det ingår i mitt professionella kunnande som farmaceut att känna till de allvarligaste och vanligaste kombinationer av läkemedel samt ansvaret jag har när jag lämnar ut läkemedel till kund så tyckte jag att detta ämne var givet att studera mer ingående.

Jag vill bidra till en bättre och tryggare läkemedelsanvändning och i och med detta arbete kan jag till exempel lära mig hur medicinen skall tas (med vilka tidsintervall) om det föreligger några interaktioner med så kallad komplexbindning.

Jag kan också lära mig vilka läkemedelskombinationer som är direkt olämpliga.

Min ambition med detta arbete är att man lättare skall kunna förstå grunden i interaktionsproblematiken och därvid lättare kunna förklara för en apotekskund hur en specifik interaktion yttrar sig och varför den uppkommer.

Det kan också vara så att två förskrivare ”gått om varandra” och då vet inte den ena vad den andra ordinerat för läkemedel och då kommer min kunskap troligen och förhoppningsvis till nytta.

Jag önskar även svar på följande frågor;

- 1, Vad bör apotekskunden tänka på när han/hon tar medicin där interaktioner föreligger?
- 2, Vid vilka tillfällen ska jag som farmaceut avråda kunden från att ta naturläkemedel innehållande johannesört i samband med intag av andra läkemedel?
- 3, Vad är viktig kunskap när det gäller interaktioner? Vad är viktig kunskap för oss farmaceuter?

Läkemedelsinteraktioner

En läkemedelsinteraktion kan ske på två sätt;

1, ett läkemedel kan förändra effekten av ett annat genom att påverka dess upptag, nedbrytning och utsöndring i kroppen.

2, ett läkemedel kan förändra effekten av ett annat genom att upphäva eller förstärka effekten på den plats i kroppen (mottagarceller) där läkemedlet skall verka.¹

Kunskapen om läkemedelsinteraktioner är störst för de farmaka (läkemedel) som ofta analyseras i plasma.

Exempel:

antiepileptika, antidepressiva, psykosmedel, litium, teofyllin, immunosuppressiva samt digitalis.²

Läkemedel kan antingen inhibera eller inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer. Enzyminduktion är en mycket viktig orsak till läkemedelsinteraktioner. Över 200 läkemedel orsakar induktion och därvid minskar också effekten av en rad andra läkemedel.

Enligt Folke Sjöqvist, professor och emeritus i klinisk farmakologi vid Karolinska Institutet i Huddinge, definieras termerna enligt följande:

Farmakokinetik = absorption, distribution, bindning, metabolism och renal utsöndring.

Farmakodynamik = effekter på receptorer.

Farmakokinetiska interaktioner dominerar litteraturen men dess kliniska betydelse kan vara osäker eller ej alls utvärderad.

De kliniskt betydelsefulla interaktionerna innefattar ofta interaktion mellan läkemedlets absorption eller metabolism.

I dessa fall kan interaktionerna begränsas genom att justera dosintervall eller doser.

En läkemedelsinteraktion har störst klinisk betydelse när läkemedlet har snäv, terapeutisk bredd (brant koncentrations-, -effekt kurva).

Exempel:

antikoagulantia, litium, immunosuppressiva samt AIDS-läkemedel.¹

Syfte

Att genom att studera litteratur och vetenskapliga artiklar, göra de interaktioner som jag anser vara viktiga för oss farmaceuter, överskådliga.

Metod

Litteratursökningen har utförts i de bibliografiska databaserna SweMed+, PubMed och Swedish MESH. Även sekundär sökning har använts såsom publikationer på Internet och i annan litteratur.

Inklusionskriterierna var att artiklarna skulle vara skrivna på svenska eller engelska samt att innehållet skulle motsvara mitt syfte.

Exklusionskriterier var artiklar äldre än 1990.

Litteratursökningen har utförts under april och maj 2009.

De vanligaste sökorden har varit "interactions", "drug-drug interactions", "food-drug interactions", "saint John's wort

Resultat

1. Cytokrom P450-systemet

1.1 Vad är cytokrom P450 systemet?

Cytokrom P450 systemet är en grupp enzymer som metaboliserar läkemedel och miljöföroreningar samt en mängd olika kroppsegna föreningar.

Man känner nu till 23 olika humana P450 former som deltar i omsättningen av kroppsfrämmande ämnen men endast åtta av dem är kvantitativt viktiga.

De enzymer som metaboliserar kroppsegna föreningar är ofta uttryckta specifikt i olika organ där de är inblandade i syntesen eller nedbrytningen av fysiologiskt viktiga föreningar såsom t ex fettsyror, steroider och vitaminer.

I hjärnan finns generellt mycket låga halter av cytokrom P450 enzymer.

Enzymsystemet består av en rad isoenzymer och står under genetisk kontroll. Med andra ord så varierar den läkemedelsmetaboliska kapaciteten kraftigt mellan individer.³

1.2 Isoenzym-specifika interaktioner

Tack vare ökade kunskaper om isoenzymerna i CYP-familjen kan man nu skilja mellan interaktioner med olika CYP-enzym.

De skiljer sig beträffande såväl substrat som enzymhämmare och inducerande medel.³

För 10 år sedan berodde nära 40% av alla misslyckade försök med nya läkemedelssubstanser på oväntade farmakokinetiska och metabola biverkningar.

Idag när tekniken och vetenskapen gått framåt är samma siffra 10%.

Det som hänt under de senaste åren är att forskarna till stor del har börjat förstå hur de humana systemen för läkemedelsmetabolism fungerar.

Kartläggning av CYP-enzymerna och upptäckten av de viktiga transportproteinerna har på många sätt revolutionerat forskningen om interaktioner.

Leif Bertilsson, professor i klinisk farmakologi vid Karolinska Institutet i Huddinge, var tillsammans med sina kollegor i mitten på 70-talet en av de första som började studera de viktiga CYP-enzymerna.

Ett exempel som haft stor betydelse är frånvaron av enzymet CYP 2D6 vilket är aktivt vid metaboliseringen av kodein. Ca 7% av den svenska befolkningen saknar detta enzym och kan därför inte omvandla kodein till smärtstillande morfin.⁴

1.3 Polymorfism

Många av de läkemedelsmetaboliserande enzymerna är polyforma, vilket innebär att olika individer har defekta eller delvis defekta gener som kodar för dessa enzym.

Ett enzym räknas som polymorft om det förekommer i två olika ärftliga former (fenotyper) t ex ”snabb” respektive ”långsam” metaboliserare.

De flesta läkemedelsmetaboliserande enzym har dock ett monomorft uttrycksmönster, alltså att aktiviteten varierar enligt en normalfördelningskurva kring ett medelvärde.

Flera av medlemmarna i CYP-familjen har ett polymorft uttrycksmönster t ex CYP 2D6, CYP 2C19 och CYP 2C9.

Av de sex viktigaste läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450 enzymerna är tre stycken polymorft distribuerade.

7% av vit befolkning saknar ett viktigt P450 enzym (CYP 2D6) som ansvarar för metabolismen av cirka 30% av kliniskt använda läkemedel, bland dem de flesta neuroleptika och tricykliska antidepressiva.

Dessa individer riskerar att få för höga plasmakoncentrationer och biverkningar av läkemedlen efter behandling med ordinära doser.³

2. Konsekvensen av läkemedelsinteraktioner

2.1 Minskad respektive ökad effekt

Minskad effekt:

1. Motsatta effekter på receptorerna (mottagarcellerna).

När två läkemedel som stimulerar respektive blockerar samma receptorer intas samtidigt kan den förväntade effekten utebli.

T ex kan den äldre typen av beta-receptorblockerare såsom propranolol som används vid högt blodtryck motverka effekten av de astmamediciner som verkar genom att stimulera beta-receptorerna i luftrören.

Inflammationshämmande medel (NSAID) motverkar den vätskedrivande effekten samt den blodtryckssänkande effekten av tiazider och detta kan bl a leda till vätskeansamling i kroppen samt att blodtrycket höjs.¹

2. Ett läkemedel hindrar upptaget av ett annat.

Absorptionsinteraktion innebär att ett läkemedel hindrar ett annat från att tas upp i mag, -tarm kanalen.

Läkemedel som sväljs går i lösning i matsmältningsvätskorna och tar sig sedan vidare ut i blodkärlen och sprider sig sedan till kroppens alla olika delar.

I vissa fall kan två eller flera läkemedel bilda olösliga föreningar i magsäck och tarm vilket försvårar att läkemedlet tas upp i blodet och effekten uteblir.¹

3. Ökad nedbrytning av läkemedel (enzyminduktion)

När man tar ett läkemedel regelbundet, t ex tre gånger dagligen, ökar koncentrationen av läkemedlet i blodet tills att jämvikt inträffar mellan upptag och utsöndring av medlet.

Hur snabbt denna jämvikt inträffar beror på läkemedlets halveringstid. Det tar ca fyra halveringstider att nå jämvikt. Koncentrationen av läkemedlet ligger sedan relativt konstant om inte dosen ökas eller minskas.¹

Viktiga exempel på denna typ av interaktion:

Nedbrytning av warfarin kan påskyndas av andra läkemedel och därmed minska dess effekt med ökad risk för blodpropp som följd.

Tuberkulosmedlet rifampicin samt de vanliga epilepsiläkemedlen karbamazepin och fenytoin kan öka nedbrytningen av p-piller med oönskad graviditet som följd (såvida inte dosen preventivmedel höjs).¹

Ökad effekt:

1. Liknande effekter på receptorerna.

Läkemedel kan förstärka varandras effekter genom att verka på varandras receptorer eller genom att verka på olika receptorer som förmedlar liknande effekter.

Exempel:

Vissa psykofarmaka har antikolinerga effekter (hämmar t ex utsöndringen av saliv) och vid olämpliga kombinationer kan detta leda till svår muntorrhet och även svårighet att urinera.

Vid kaliumbrist, till följd av alltför stora doser vätskedrivande medel, förstärks effekten av hjärtmedicinen digitalis på receptorerna.

Antibiotika kan minska bildningen av vitamin K i tarmen vilket kan förstärka effekten av warfarin. Alltså ökad blödningsrisk.

Även acetylsalicylsyra påverkar blodets förmåga att levera sig. Om warfarin och acetylsalicylsyra tas samtidigt förstärks effekten och blödningsrisken ökar.¹

2. Minskad utsöndring via njurarna.

Läkemedel kan grovt indelas i vattenlösliga och fettlösliga.

Vattenlösliga utsöndras oförändrat via njurarna.

Fettlösliga måste först brytas ned (metaboliseras) till vattenlösliga nedbrytningsprodukter för att kunna utsöndras i urinen.

Många läkemedel kan hämma dessa processer så att de går långsammare.

Exempel:

Utsöndring av litium via njurarna kan motverkas av vanliga inflammationshämmande medel (NSAID).

Alltså kan koncentrationen av litium stiga i blodet vid samtidig administrering med NSAID.

Kinidin (ett äldre hjärtläkemedel) och verapamil kan hämma utsöndringen av digoxin (ett läkemedel mot hjärtsvikt) i njuren och gallan med risk för digitalisförgiftning om inte dosen sänks.¹

Minskad nedbrytning av läkemedel.

Vissa läkemedel kan tävla om samma enzymer vid sin nedbrytning i levern. Ett läkemedel med stark bindning till enzymet kan hämma nedbrytningen av ett annat med svagare bindning.

Exempel:

Grapefruktjuice kan hämma nedbrytningen av en rad viktiga läkemedel och dessutom minska deras utsöndring via tarmen.

Det verksamma ämnet är möjligen naringin som ger juicen dess bittra smak

Att grapefruktjuice hämmar nedbrytningen kan leda till att läkemedlens koncentration i blodet ökar två till trefaldigt.

Patienter som behandlas med kalciumantagonister, immunosuppressiva, vissa medel mot HIV samt vissa cytostatika bör undvika grapefruktjuice.¹

Genom att känna till vilket enzym som bryter ned de förskrivna läkemedlen (oftast inom cytokrom P-450 familjen, de så kallade CYP-enzymerna) så kan läkaren bedöma interaktionsriskerna och justera läkemedelsdoser.²

3. Exempel på farmakokinetiska interaktioner

Absorption – ventrikelns tömning kan fördröjas av läkemedel som inhiberar tömningen, t ex narkotiska analgetika. Absorptionen av andra farmaka kan därigenom minska.

Läkemedel kan antingen inhibera (hämma) eller inducera (framkalla) läkemedels-metaboliserande enzymer.²

En induktion uppstår när man regelbundet tillför en substans varvid kroppen svarar med att öka produktionen av det nedbrytande enzym som behövs för att bryta ned substansen. Alltså – substansen bryts ned fortare och ger minskad effekt av ordinerat läkemedel.²

En annan förklaring av enzyminduktion är att koncentrationen av läkemedel i blodet kan minska trots bibehållen dosering (vid regelbunden dosering) om den hastighet läkemedlet metaboliseras med i levern ökar. Detta kan ske med att ett annat läkemedel stimulerar nybildning av de enzymer (proteiner) som bryter ned det först ordinerade läkemedlet i kroppen.

Exempel på starka inducerare^{2,5}

rifampicin
fenobarbital
karbamazepin
johannesört

Kronisk tillförsel av fenobarbital och andra antiepileptika kan avsevärt öka en individs förmåga att metabolisera t ex kumarinderivat (warfarin), prednisolon och doxycyklin. Bensodiazepinerna skiljer sig från dessa preparat genom att de har ringa enzyminducerande förmåga.

Rifampicin, antiepileptika och barbiturater kan minska effekten av p-piller då de inducerar metabolismen av p-pillren. Möjligen har denna interaktion störst betydelse vid användning av lågdosöstrogener.

Exempel på starka enzymhämmare⁵

ciprofloxacin
erytromycin
grapefruktjuice

Det finns många exempel på läkemedel som metaboliseras av samma enzymssystem vilket medför risk för läkemedelsmetabola interaktioner.

Som exempel kan tas kombinationer med olika neuroleptika som metaboliseras av CYP 2D6 eller kombinationer av antidepressiva med neuroleptika där flertalet av medlen i respektive grupp metaboliseras av CYP 2D6.

Viktiga renala interaktioner är de mellan NSAID och litium samt mellan kinidin och digoxin.

Tranbär används i stora doser vid urinvägsinfektion men bör undvikas av warfarinbehandlade patienter därför att tranbär kan förstärka effekten av warfarin genom att hämma CYP 2C9 via sitt innehåll av flavonoider.

Även andra citrusfrukter såsom bitterapelsin (pomerans), pomelo och stjärnfrukt.

Röda druvor och granatäpple har också misstänkts interagera.

Apelsinjuice saknar dessa flavonoider och interagerar således inte med warfarin.²

4. Exempel på farmakodynamiska interaktioner

Många diuretika sänker plasmakoncentrationen av kalium i blodet och risken ökar för digoxinförgiftning. På grund av minskad konkurrens om att binda till enzymet Na-K-ATPas i hjärtmuskelcellerna blir det överskott av digitalis som binder in.

Mao-hämmare (mono amin oxidas hämmare) ökar mängden noradrenalin som finns lagrat i nervterminaler och interagerar farligt mycket med efedrin och tyramin vilka frisläpper lagrat noradrenalin.

Detta fenomen kan också uppkomma vid intag av tyraminrik mat, speciellt fermenterad ost såsom camembert.

Warfarin tävlar med vitamin K om att förhindra leversyntesen av olika koagulationsfaktorer. Om vitamin K i tarmen är hämmad (t ex via antibiotika) så ökar den antikoagulant effekt av warfarin.

Blödningsrisken, speciellt från magen, orsakad av warfarin ökar med andra läkemedel som även de förlänger blödningstiden, t ex NSAID.

NSAID inhiberar biosyntesen av prostaglandiner. Ges detta till patienter som behandlas för högt blodtryck kan de ge ökat blodtryck som biverkan.

Om NSAID ges till patienter som behandlas med diuretika för kronisk hjärtåkomma så kan de orsaka salt-, - och vätskeretention.

Histamin H1-receptor antagonister (t ex prometazin) ger vanligtvis dåsighet som biverkan och alkohol bör undvikas för att inte förvärra dåsigheten.

Sulfonamider förhindrar bildningen av folsyra och ska således inte tas vid planerad graviditet eller under graviditeten då folsyra behövs för att undvika missbildningar.⁵

5. Komplexbildning

Antacida (medel mot sur mage) innehållande oxider, hydroxider, magnesiumsalter, aluminium samt kalcium komplexbinder olika järnsalter.

De två preparatgrupperna bör därför intas med längsta möjliga tidsintervall. Minimum två timmar mellan antacidum och järn.

Samtidig användning av järn och kalcium hämmar upptaget av järn och bör därför inte tas samtidigt.

Aluminiuminnehållande antacida kan minska upptaget av fosfat från födan p g a bildning av olösligt aluminiumfosfat i tarmen.

Upptaget av vissa andra läkemedel kan försämrats om de tas samtidigt med magnesium och detta beror på att magnesium kan binda till sig andra substanser och bilda komplex som är för stora för att passera tarmslemhinnan. Risken för detta minskas om preparaten tas olika tider på dygnet.^{4,6}

Vissa antibiotika (**tetracykliner och kinoloner**) bildar olösliga föreningar med järnpreparat och med aluminium, magnesium och kalcium som finns i antacida.

Olösliga föreningar kan också bildas när man tar tetracykliner samtidigt med mjölk och ost. Denna typ av interaktion kan undvikas om man tar läkemedlen och livsmedlen med ett antal timmars mellanrum.

Ett välkänt tetracyklinpreparat som hämtas ut mycket på apoteket är **Doxyferm**.

Välkända kinoloner är **Ciprofloxacina** och **Lexinor**.²

Antibiotika kan vid peroral tillförsel förändra andra läkemedels absorption genom att påverka tarmfloran.

Exempel:

Antibiotika kan interagera med p-piller med minskad effekt av preventivmedlet. Mekanismen förmodas vara en minskad bakteriell hydrolys av p-piller konjugat i tarmen och därmed minskad återabsorption av aktiv okonjugerad steroid.

Graviditeter har dokumenterats hos p-piller behandlade kvinnor i England, vilka samtidigt tagit perorala antibiotika framför allt ampicillin, amoxicillin samt tetracyklin.²

6. Interaktion med P-glykoprotein

6.1 Vad är P-glykoprotein?

P-glykoprotein är ett transportprotein inom den så kallade ABC superfamiljen (P står för permeabilitet och ABC står för ATP binding cassette).

P-glykoproteinetns funktion är att skydda organismen mot toxiner och främmande substanser genom att hämma deras absorption i mag, -tarm kanalen och passage genom blod, -hjärn barriären samt påskynda deras utsöndring via galla och njurar.

Uttrycket regleras genetiskt av den så kallade MDR1-genen (MDR står för "multidrug resistance").

MDR1-genens kromosomala lokus är lokaliserad i nära anslutning till det kromosomala lokuset för CYP 3A4. De båda induceras och hämmas av samma substanser.²

6.2 Hämning respektive induktion av P-glykoprotein

Många läkemedelsgrupper **hämmar P-glykoprotein.**

Exempel:

antiarytmika, antimykotika, kalcium-antagonister, immunosuppressiva, erytromycin.

De flesta av dessa medel är också substrat för CYP 3A4. P-glykoprotein och CYP 3A4 samverkar i att skydda organismen för sådana medel.

Vad gäller **induktion av P-glykoprotein** så upptäcktes denna mekanism i studier av interaktionen mellan rifampicin och digoxin.

I fallet digoxin är den huvudsakliga mekanismen en minskad absorption till följd av ökade halter P-glykoprotein i tarmen (Greiner et al 1999).

Ett annat exempel är Johannesört som också kan öka halterna P-glykoprotein i tarmen och därigenom minska absorptionen av digoxin.²

7. Två läkemedelsinteraktioner av intresse

Zyban – Efexor

Zyban används vid rökavvänjning och innehåller bupropion.

Bupropion är en aminupptagshämmare och används i andra länder även som antidepressivt medel.

Om bupropion ges i kombination med andra aminupptagshämmare såsom t ex antidepressiva, Reductil eller tramadol) finns farmakologiska förutsättningar för additiv eller synergistisk effekt.

Eftersom bupropion är en kraftig hämmare av enzymet CYP 2D6 ses också farmakokinetisk interaktion med flera läkemedel.

När bupropion kombinerades med Efexor (venlafaxin) sågs en trefaldig ökning av venlafaxin-koncentrationen.^{8,9}

Nexium HP – fenytoin

Nexium HP är en kombinationsförpackning som innehåller Nexium (esomeprazol), Klacid (klaritromycin) och Imacillin (amoxicillin).

Speciellt klaritromycin är känt för att interagera eftersom substansen hämmar metabolismen av många andra läkemedel, däribland fenytoin.

Dessutom hämmar klaritromycin metabolismen av esomeprazol, som i sin tur kan hämma metabolismen av fenytoin i viss grad.^{8,10}

8. Genomgång av Socialstyrelsen

En granskning av läkemedelsbehandling av de äldsta patienterna inom hemsjukvården som genomfördes av Socialstyrelsen i sydöstra regionen under 2005-2008 visade att kombinationer av läkemedel som kan ge upphov till såväl C, - som D-interaktioner hade ökat mellan 2005 och 2008.¹¹

De vanligaste potentiella **C-interaktionerna** var:

- * Loopdiuretika i kombination med ACE-hämmare/digoxin/NSAID
- * Waran i kombination med paracetamol
- * Levaxin i kombination med kalkpreparat eller järnersättningspreparat
- * NSAID i kombination med ACE-hämmare eller betablockerare

De vanligaste potentiella **D-interaktionerna** var:

- * Trombyl i kombination med NSAID eller Waran

10. Traditionellt växtbaserade läkemedel (TVBL).

Den 1 maj 2006 införlivades ett EU-direktiv om traditionellt växtbaserade läkemedel i svensk lagstiftning och en ny kategori läkemedel skapades.

Idag godkända naturläkemedel som innehåller växtmaterial kommer inom några år överföras till att vara antingen traditionellt växtbaserade läkemedel eller vanliga läkemedel.

Skillnaden mellan dessa två läkemedelskategorier kommer främst att vara de krav som Läkemedelsverket ställer på effekt och säkerhet.

Den nya lagstiftningen berör inte de naturläkemedel som inte är växtbaserade t ex produkter som innehåller salter, bakteriekultur eller fiskolja.

För väletablerade växtbaserade läkemedel krävs ur effektsynpunkt att de använts som läkemedel under minst 10 år inom EU samt att det finns vetenskapliga data, inklusive kliniska studier, som stödjer att de har effekt vid den aktuella indikationen.

För traditionellt växtbaserade läkemedel krävs ur effektsynpunkt att de har använts i traditionell medicin under minst 30 år varav minst 15 av dessa skall vara inom EU.

Några krav på visad effekt i kliniska studier finns inte för traditionellt växtbaserade läkemedel (TVBL).¹¹

Godkända traditionellt växtbaserade läkemedel när detta arbete blev klart i slutet av maj 2009 är:

Alpenkraft, sirap.

Använt som lindring av symptom vid förkylning och tillfällig hosta.

Arctic Root, tablett.

Använt som *adaptogen vid nedsatt prestationsförmåga såsom trötthet och svaghetskänsla.

Chisan, oral suspension.

Använt som *adaptogen vid nedsatt prestationsförmåga såsom trötthet och svaghetskänsla.

Chisandra, dragerad tablett.

Använt som *adaptogen vid nedsatt prestationsförmåga såsom trötthet och svaghetskänsla.

Femal Balans, filmdragerad tablett.

Använt för att lindra symptom vid PMS och vid klimakteriebesvär.

Indikationerna grundar sig uteslutande på erfarenhet av långvarig användning av ovanstående preparat.

* Adaptogener är en grupp ämnen som påverkar det centrala nervsystemet och som farmakologiskt tillhör gruppen N06B, det vill säga psykoanaleptika eller psykostimulantia. Själva namnet kommer av engelskans "to adapt", att anpassa sig.

Adaptogener verkar genom att anpassa kroppen till en ökad belastning, mentalt och/eller fysiskt.¹²

Diskussion och slutsats

Viktigt att ha i åtanke i sammanhanget är att bara för att interaktioner mellan ordinerade läkemedel finns dokumenterade innebär detta inte att alla drabbas av dessa då de individuella variationerna är stora.

Exempel på påverkande faktorer är preparatens säkerhet, dosering, sjukdomen i sig samt ärftliga faktorer.

Något som dock är viktigt är att doktorn är i samråd med patienten för då kan risken för interaktioner minskas via dosjustering för de interagerande läkemedlen.

Det är av största vikt att behandlande läkare skaffar sig information om vilka preparat patienten använder. Detta gäller även receptfria mediciner och naturläkemedel.

Det bör även nämnas att läkemedelsinteraktioner är bara en av anledningen till dosjusteringar. En minst lika viktig anledning är genetiskt betingade olikheter i hur läkemedel omsätts och verkar i kroppen.¹

För att referera till min önskan att få svar på specifika frågeställningar så har jag fått fram följande;

Vad bör apotekskunden tänka på när han/hon tar medicin där interaktion föreligger?

Slutsats: Då det handlar om komplexbindningar så ska farmaceuten upplysa om att det är viktigt att inte ta de interagerande preparaten samtidigt. Om de tas med minimum två timmars mellanrum minskar risken för interaktion.²

Vid vilka tillfällen skall jag som farmaceut avråda kunden från att ta naturläkemedel med johannesört i samband med intag av andra läkemedel?

Slutsats: Warfarin tillsammans med johannesört är direkt olämpligt och jag som farmaceut skall försäkra mig om att doktor och patient är i samråd angående behandlingen.

P-piller och johannesört är inte helt lämpliga tillsammans då risken för oönskad graviditet föreligger.²

Träffar jag på en kund med warfarin eller p-piller tillsammans med johannesört anser jag att det är min yrkesmässiga plikt att upplysa kunden om interaktionsproblematiken mellan dessa läkemedel.

Vad är viktig kunskap när det gäller interaktioner? Vad är viktig kunskap för oss farmaceuter?

Slutsats: CYP-enzymernas inblandning i interaktionsproblematiken är central och därför viktig att känna till.^{3,5}

Om man som farmaceut känner till hur inducerare och hämmare fungerar så kan man lättare förklara för kunden vad det är som händer om han/hon kombinerar interagerande preparat.

Även kunskap om komplexbindning – att kunna förklara för kunden på ett någorlunda lättbegripligt sätt vad som händer när läkemedel bildar komplex och vad konsekvensen av detta blir.

Tackord

Jag vill rikta ett hjärtligt tack till handledare Mai Lindström för hjälp och feedback på vägen samt även ett tack till Mai Lindström och Staffan Andersson för vänligheten under arbetets gång.

Referenser

1. Fass.se Hälsa och läkemedel
Sökdatum i slutet av april – början av maj 2009
2. Fass.se för förskrivare, Folke Sjöqvist, professor och emeritus i klinisk farmakologi vid Karolinska Institutet i Huddinge
Sökdatum i slutet av april – början av maj 2009
3. Karolinska Institutet KI (<http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=1903&a=3851&1=sv>)
Sökdatum i början av maj 2009
4. Läkemedelsvärlden LmV på Internet (<http://www.lakemedelvarlden/zino.aspx#postItem-0>)
Sökdatum i början – mitten av maj 2009
5. Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M, Flower R.J (2007). Rang and Dale´s pharmacology
6. LIF (www.lif.se/cs/default.asp?id=28440&ptid)
Sökdatum i början – mitten av maj 2009
7. Greiner et al. (1999). Journal of clinical investigation.
8. Läkemedelsbulletinen
(<http://www.skane.se/upload/Webbplatser/Lakemedel/Dokument/PDF/Bulletin5.pdf>)
Ungefärligt sökdatum 20 maj 2009
9. Kennedy et al. (2006) J Clin Psychiatry. 63(3):181-6
10. Fass 2004 (<http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp>)
Ungefärligt sökdatum 20 maj 2009
11. Läkartidningen på Internet (Läkartidningen nr 15-16 2009 volym 106)
(http://www.lakartidningen.se/store/articlepdf/1/11842/LKT0915s1107_1107.pdf)
Sökdatum i början – mitten av maj 2009
12. Läkemedelsverket
(<http://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Sok-lakemedelsfakta/Naturlakemedel/Godkandaregistrerade-vaxtbaserade-lakemedel-VBL-TVBL/>)
Sökdatum i slutet av april – början av maj 2009

Bilaga 1

Läkemedelsinteraktioner klassificeras enligt klinisk betydelse samt dokumentationens art.²

Klassificeringskod
(klinisk betydelse)

Klassificeringens betydelse

| | |
|----------|--|
| A | Interaktionen har sannolikt ingen betydelse |
| B | Interaktionens kliniska betydelse är ännu ej fastställd |
| C | Interaktionen kan leda till ändrad effekt eller Biverkningar men kan bemästras med individuell dosering och/eller plasmakoncentrationsbestämning av läkemedlet. Kombinationen kan kräva dosanpassning. |
| D | Interaktionen kan leda till allvarliga kliniska Konsekvenser i form av svåra biverkningar, Utebliven effekt eller är i övrigt svår att bemästra Med individuell dosering. Kombinationen bör undvikas. |

Dokumentationens art

1. Interaktionsmöjligheten antydes av ofullständiga fallrapporter eller in-vitro studier eller har förutsagts från studier av likartade läkemedel.
2. Interaktionsmöjligheten har redovisats i väldokumenterade fallrapporter.
3. Interaktionen har dokumenterats i studier på friska försökspersoner och/eller i pilotstudier på patienter.
4. Interaktionen har dokumenterats i kontrollerade studier på relevant patientmaterial.

Bilaga 2

Klassificering av interaktioner.²

Grupp 1 - Interaktion mellan *läkemedels gastrointestinala absorption*.

Grupp 2 – Interaktion mellan *läkemedels bindning till plasmaproteiner* så kallad bortträngning från bindningsställen.

Grupp 3 – Interaktion mellan *läkemedels distribuering*.

Grupp 4 – Interaktion mellan *läkemedels transport genom vävnaderna*.

Grupp 5 – Interaktion mellan *läkemedels effekter på receptornivå*; förstärkt respektive försvagad effekt.

Grupp 6 – Interaktion mellan *läkemedels metabolism*; induktion av andra läkemedels metabolism respektive hämning av andra läkemedels metabolism.

Grupp 7 – Interaktion mellan *läkemedelsutsöndring*; ökad respektive hämrad utsöndring.

Grupp 8 – Empiriskt funna interaktioner – ej klassificerbara efter mekanism.

Bilaga 3

Välkända interaktioner med Johannesört.²

| Läkemedel | Konsekvens |
|---------------------------|---|
| Digoxin | Minskade plasmakoncentrationer. |
| Teofyllin | Minskade plasmakoncentrationer. |
| Warfarin | Minskade plasmakoncentrationer. Minskad effekt. Vid utsättning av johannesört finns risk för blödningar. |
| Indinavir | Minskade plasmakoncentrationer. Risk för resistens- utveckling. Sannolikt aktuellt även för andra proteashämmare. |
| Ciklosporin Takrolimus | Minskade plasmakoncentrationer. Avstötning av transplantat. |
| P-piller | Mellanblödningar. Oönskad graviditet. |
| Amitriptylin | Minskade plasmakoncentrationer. |
| Antiepileptika | Minskade plasmakoncentrationer. |
| Irinotekan | Minskad plasmakoncentration av inaktiva metaboliter. |

Digoxin induceras av ***P-glykoprotein***.

Teofyllin induceras av ***CYP 1A2***.

Warfarin induceras av ***CYP 2C9***.

Övriga av CYP 3A4.