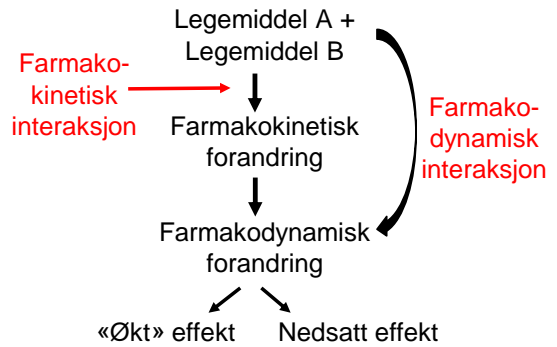


# Interaksjoner

Er det bare CYP'ene som er viktig?

Olav Spigset  
Overlege, professor dr.med.  
Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs Hospital



## Farmakodynamiske interaksjoner (I)



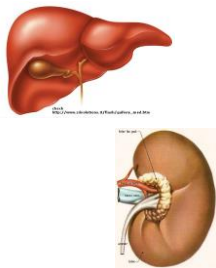
- NSAID + warfarin
- NSAID + glukokortikoider
- NSAID + antihypertensiva
- NSAID + hjertesviktmidler

## Farmakodynamiske interaksjoner (II)

- Hyperkalemi
  - ACE-hemmere / AT-II-antagonister + kaliumsparende diuretika / kalium
  - (evt. + midler som reduserer nyrefunksjonen)
- Folsyreantagonisme
  - Metotreksat + trimetoprim
- Serotonergt syndrom
  - Særlig MAO-hemmere + serotoninreoptakshemmere

## Farmakokinetiske interaksjoner

- Absorpsjon
- Distribusjon
- Metabolisme
  - Via CYP-systemet
  - Via andre enzymer
- Ekskresjon



## Kompleksbinding

- Mat, drikke og legemidler som inneholder kalsium, magnesium, zink eller jern hemmer opptak av
  - Tetrasykliner
  - Kinoloner
  - Bisfosfonater
- Må (i hovedsak) tas med minst 2 timers intervall



## Økt pH i ventrikkelen

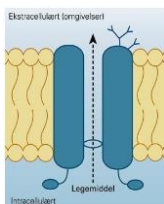
- PPI, H<sub>2</sub>-blokkere og antacida øker pH
- Reduserer oppløsning av (di-)basiske fettløselige molekyler
  - Ketokonazol, itraconazol
  - Erlotinib, lapatinib, gefitinib
  - Noen anti-HIV-midler og andre
- Ofte inkomplette data – må ekstrapolere
- Noen kombinasjoner helt kontraindiserte

## Absorpsjon i tarm

- Orale resiner (kolestyramin, kolestipol, kolesevelam)
- Laksantia?
  - Bulklaksantia?
  - Osmotisk virkende laksantia?
  - Reflektorisk virkende laksantia?
- Medisinsk kull...

## Distribusjon

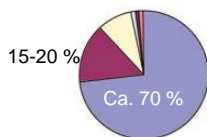
- P-glykoprotein
- Pumper ut legemidler
  - Tarm, galleganger, nyretubuli
- "Samarbeider" med CYP3A4
  - Stort sett samme hemmere og induktorer



## P-glykoprotein

- Interessante substrater
  - Digoksin
  - Dabigatran
  - Feksofenadin
  - Loperamid
  - Statiner (inkl. pravastatin)
- Interessante hemmere/induktorer
  - Ciklosporin og dronedaron (hemmer)
  - CYP3A4-hemmere/-induktorer

## Metabolisme



Clearance mechanisms for the top 200 drugs prescribed in the USA in 2002  
Williams et al. 2004

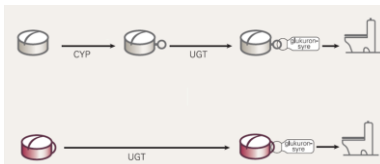
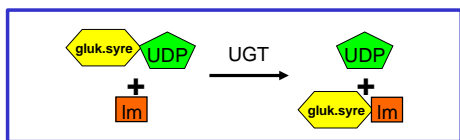
Noen ikke-CYP-enzymmer:

- Uridindifosfat glukuronosyltransferase (UGT)
- Esteraser/proteaser (f.eks. CES)
- Flavinavhengige monooksygenaser (FMO)
- Epoksidhydrolaser (EH)
- Aldehydoksidaser (AO)
- Sulfonyltransferaser (SULT)
- N-acetyltransferaser (NAT)
- Hydroksylaser (f.eks. 11-beta-hydroksylase)
- «Cytostatikaenzymmer» som xantin dehydrogenase (XD), dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD/DPYD), tiopurin metyltransferase (TPMT) osv.

## To prinsipielle mekanismer

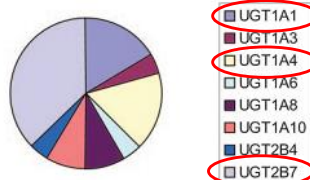
- Enzymhemming
  - Gir vanligvis bivirkninger
    - omvendt ved "prodrugs"
    - liten effekt hvis metabolitten har samme aktivitet
- Enzyminduksjon
  - Gir vanligvis nedsatt effekt
    - omvendt ved "prodrugs"
    - liten effekt hvis metabolitten har samme aktivitet

## UGT (uridindifosfat glukuronosyltransferase)



## Ulike UGT-enzymmer

- 2 underfamilier: UGT1A, UGT2B hos menneske
- Minst 21 funksjonelle isoenzymer



Clearance mechanisms for the top 200 drugs prescribed in the USA in 2002.

Williams et al. 2004

Isoenzym	Substrater (eksempler)
1A1	bilirubin, steroidhormoner, buprenorfin, etinyløstradiol, paracetamol, tyroksin, tolbutamid, irinotecan/SN-38
1A3	naproksen, klozapin
1A4	lamotrigin, olanzapin, klozapin
1A5	div. xenobiotika
1A6	paracetamol, serotonin, salicylsyre
1A7	tabakkstoffer, mykofenolsyre
1A8	kumariner, morfin
1A9	furosemid, entacapone, tolcapone, propofol, SN-38
1A10	morfin, mykofenolsyre, raloxifen
2B4	gallesyrer, steroider, carvedilol
2B7	steroider, morfin, nalokson, propranolol, zidovudin, klofibrat, valproat, cyclosporin A, tacrolimus, ibuprofen, diklofenac
2B15	androgener, oxazepam, entacapone
2B17	ibuprofen
2B28	gallesyrer, estradiol, testosteron

## UGT-hemming og -induksjon

### Hemmere

- "Konazoler"
- Valproat
- Andre kraftige?
- Mange svake
  - NSAIDs?
  - Takrolimus?

### Induktorer

- "De vanlige"
- P-piller (etinyløstradiol)

## Renal ekskresjon

- Litium
  - Interaksjoner med
    - NSAIDs
    - ACE-hemmere/AT-II-antagonister
    - Diuretika
- Tubulær sekresjon
  - OAT
  - OCT



## OAT

- Organiske aniontransportører
- Interessante substrater
  - Penicilliner, cefalosporiner, sulfametoksazol
  - NSAIDs, salisylat, metotreksat (og 7-OH-MTX)
  - Aciklovir, ganciklovir, furosemid
- Hemmere
  - Probenecid

## OCT

- Organiske kationtransportører
- Interessante substrater
  - Metformin
  - Trimetoprim, ranitidin/famotidin, pramipeksol
  - Cisplatin (dessuten nefrotoksisk...)
  - (Kreatinin)
- Hemmere
  - Trimetoprim, ranitidin/famotidin
  - Ritonavir etc.

## Interaksjoner

**ikke**  
Det er bare CYP'ene som er viktig