

Medsebojno delovanje zdravil brez recepta z drugimi zdravili

Drug-drug interactions of prescription free medicines

Mojca Kerec Kos

Povzetek: Za lajšanje blažjih težav z zdravjem ljudje pogosto posegamo po zdravil brez recepta. Splošno mnenje ljudi je, da so zdravila brez recepta varna, skoraj brez neželenih učinkov in omejitev pri uporabi. Vendar je tudi pri zdravilih brez recepta možno medsebojno delovanje z drugimi zdravili, na recept ali brez recepta, pri čemer so lahko posledice nekaterih interakcij resne. V prispevku so podane pomembnejše interakcije učinkovin, ki so pri nas na voljo v zdravilih brez recepta in se pogosteje uporabljajo.

Ključne besede: zdravila brez recepta, medsebojno delovanje, interakcije

Abstract: For minor health problems prescription free medicines are often being used. In general these medicines are regarded as safe, almost without any side-effects and precautions for use. However, prescription free medicines can also interact with other drugs and some drug interactions can have serious outcomes. In the article the most important drug-drug interactions for frequently used prescription free medicines are presented.

Key words: prescription free medicines, drug-drug interactions

1 Uvod

Uporaba zdravil brez recepta je dokaj pogosta. V Sloveniji so leta 2010 izvedli raziskavo o razširjenosti samooskrbe in samozdravljenja pri odraslih. 69% anketirancev je v zadnjem letu uporabilo vsaj eno zdravilo brez recepta (1). Uporaba zdravil brez recepta je razširjena tudi v pediatrični populaciji. Na Finskem so leta 2007 v raziskavo vključili 6000 otrok mlajših od 12 let. 17% otrok je v času raziskave uporabljalo zdravilo brez recepta (vitamini niso vključeni), najpogosteje analgetike/antipiretike ter zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada. Sočasno uporabo zdravil brez recepta in na recept so ugotovili pri štirih odstotkih otrok (2).

Zdravila brez recepta načeloma vsebujejo učinkovine, ki se že dlje časa varno uporabljajo in ne predstavljajo nevarnosti za bolnika. Vendar je tudi pri njihovi uporabi potrebna previdnost, saj lahko sočasno jemanje z drugimi zdravili (brez recepta ali na recept) vpliva na farmakokinetiko ali farmakodinamiko ene ali obeh učinkovin in s tem tudi na njuno varnost in učinkovitost. V prispevku so podane najpomembnejše interakcije za učinkovine, ki so pri nas na voljo v zdravilih brez recepta in se pogosteje uporabljajo. Interakcije z drugimi zdravili so možne tudi pri zdravilih brez recepta, ki se redkeje uporabljajo, vendar le-te zaradi omejenega obsega prispevka niso obravnavane.

2 Zdravila za kislinsko pogojene bolezni

2.1 Antacidi

Antacidov nikoli ne jemljemo sočasno z drugimi zdravili, priporoča se vsaj dvourni zamik med zdraviloma. Antacidi namreč spremenijo pH v

želodcu, kar vpliva na topnost in absorpcijo nekaterih učinkovin, npr. zaviralcev angiotenzinske konvertaze, bisfosfonatov, levotiroksina, ketokonazola, deloma itakonazola (ne pa flukonazola in posakonazola), azitromicina, fenitoina, gabapentina in železovih soli. Vpliv antacidov na pH želodčnega soka je kratkotrajnejši kot pri inhibitorjih protonske črpalke ali antagonistih H_2 receptorjev. Kinoloni in tetraciklini tvorijo v prisotnosti antacidov kelate, ki so slabo topni in se ne absorbirajo iz prebavnega trakta. Višji pH v želodcu lahko tudi raztopi gastrorezistentno oblogo farmacevtskih oblik (3, 4). Antacidi lahko dvignejo pH urina, kar poveča izločanje acetilsalicilne kisline. Natrijev hidrogenkarbonat lahko zmanjša plazemske koncentracije litija, saj se pri večji koncentraciji natrija v plazmi reabsorpcija litija in natrija v ledvicah zmanjša (3-5).

2.2 Pantoprazol in ranitidin

Klinično pomembnejše interakcije pantoprazola in ranitidina so prikazane v preglednici 1. Večina navedenih interakcij je posledica povečanega pH v želodcu zaradi delovanja pantoprazola oz. ranitidina, kar zmanjša absorpcijo učinkovin, ki se normalno raztopijo v kislem želodčnem soku (4, 6).

Poleg interakcij, navedenih v preglednici 1, lahko pantoprazol zmanjša učinkovitost bisfosfonatov. Mehanizem interakcije ni natančno poznan, možen je direktni vpliv pantoprazola na kosti ali indirektni vpliv preko zmanjšane absorpcije Ca, Mg in vitamina B12. Pri ljudeh, ki jemljejo bisfosfonat se priporoča manjši odmerek ali krajši čas jemanja pantoprazola oz. še bolj smiselna je zamenjava inhibitorja protonske črpalke z antagonistom H_2 receptorjev (8). Tako kot ostali inhibitorji protonske črpalke lahko tudi pantoprazol poveča plazemske koncentracije zaviralcev 3-hidroksi-3-metil-glutaril (HMG) koencim A

reduktaze, kar poveča tveganje za neželene učinke, zlasti rabdomiolizo (6). Pantoprazol se metabolizira preko encima CYP2C19, zato lahko močni induktorji tega encima (karbamazepin, fenitoin, lopinavir, rifampicin) povečajo metabolizem pantoprazola in s tem zmanjšajo njegove plazemske koncentracije. Hkrati je pantoprazol zmeren inhibitor encima CYP2C19 in lahko ob sočasnem jemanju poveča plazemske koncentracije učinkovin, ki so substrati za CYP2C19 (diazepam, citalopram, escitalopram, fenitoin, klomipramin, moklobemid ...) (6).

Ranitidin je substrat za P-glikoprotein. Ker je ta efluksni prenašalec najbolj izražen v intestinalnem epiteliju, lahko induktorji P-glikoproteina (karbamazepin, deksametazon, rifampicin, doksorubicin, trazodon, šentjanževka) zmanjšajo koncentracije ranitidina v plazmi ter omejijo njegovo distribucijo v tkiva, ki so bogata s P-glikoproteinom (možgani, T-limfociti, ...). Pri inhibitorjih P-glikoproteina (amiodaron, atorvastatin, karvedilol, eritromicin, klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, ciklosporin, nikardipin, verapamil) je vpliv na ranitidin ravno obraten. Posamezna klinična poročila navajajo povečano nevarnost krvavitve ob sočasni uporabi ranitidina in varfarina ter pojav hipoglikemije ob sočasnem jemanju sulfonamidnih antidiabetikov (4-6).

Preglednica 1: Pomembnejše interakcije ranitidina in pantoprazola (4-8).

Table 1: More important drug interactions of ranitidine and pantoprazole (4- 8).

Učinkovina	Tveganje	Posledice interakcije	Mehanizem interakcije	Ukrepanje
Erlotinib	X	• ↓ plaz. konc. erlotiniba/ nelfinavirja/ posakonazola/ dasatiniba/ atazanavirja/ itrakonazola/ ketokonazola/	• ↓ topnost in absorpcija erlotiniba/ nelfinavirja/ posakonazola/ dasatiniba/ atazanavirja/ itrakonazola/ ketokonazola/ v želodcu	kombinaciji se skušamo izogniti
Nelfinavir**				• kombinacija ni priporočljiva • ↓ verjetnost interakcije pri peroralni raztopini posakonazola
Posakonazol	X/D*	• pantoprazol ↓ plaz. konc. aktivnega metabolita nelfinavirja • pantoprazol ↓ plaz. konc. aktivnega metabolita klopidogetrela • ketokonazol ↑ plaz. konc. pantoprazola	• pantoprazol ↓ metabolizem nelfinavirja s CYP2C19 • pantoprazol ↓ metabolizem klopidogetrela, predvsem CYP2C19 • ketokonazol ↓ metabolizem pantoprazola s CYP3A4	zamenjava ranitidina oz. pantoprazola z antacidi (2h zamik pri jemanju obeh zdravil)
Dasatinib	D			• pri ljudeh okuženih s HIV kombinacija atazanavirja in pantoprazola ni sprejemljiva • atazanavir vzamemo 10h po ranitidinu oz. 12h po pantoprazolu • uporaba čim ↓ odmerkov ranitidina oz. pantoprazola
Atazanavir				• če je možno, se tej kombinaciji izognemo • ↓ verjetnost interakcije, če namesto kapsul uporabimo peroralno raztopino itrakonazola ali zaužijemo itrakonazol s kislimi pijačami • interakcija izrazita zlasti pri ↑ odmerkih pantoprazola
Itrakonazol				• jemanje ketokonazola s kislimi pijačami lahko ↑ njegovo absorpcijo • ketokonazol vzamemo 2h pred ranitidinom
Ketokonazol				• spremljanje učinkovitosti klopidogetrela • zamenjava inhibitorjev protonske črpalke s H ₂ antagonisti ali antacidi
Klopidogetrel**				

Tveganje X: kombinacija je odsvetovana

Tveganje D: smiselna je zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin

* pri pantoprazolu tveganje X, pri ranitidinu D

** učinkovina interagira le s pantoprazolom

3 Zdravila za zmanjševanje telesne mase

Brez recepta je na voljo orlistat, ki lahko zmanjša absorpcijo in s tem plazemske koncentracije ciklosporina, levotiroksina, lipidotopnih vitaminov (A, D, E, K) in analogov vitamina D (kalcitriol, alfacalcidol...). Interakcije so manj verjetne, če vzamemo drugo zdravilo 2 uri pred ali po orlistatu, pri levotiroksinu se priporoča celo štiriurni zamik. Orlistat lahko poveča antikoagulantni učinek varfarina, kar ni posledica spremenjene farmakokinetike varfarina, pač pa najverjetneje spremenjene absorpcije lipidotopnih vitaminov, predvsem vitamina K (4-6).

4 Analgetiki

4.1 Paracetamol

Paracetamol je z vidika interakcij z drugimi zdravili relativno varen, saj vstopa v interakcije z majhnim številom učinkovin (preglednica 2). Poleg interakcij navedenih v preglednici se lahko pri sočasnem jemanju paracetamola z adsorbenti žolčnih kislin ali aktivnim ogljem zmanjša absorpcija paracetamola iz prebavnega trakta (3, 4).

Preglednica 2: Pomembnejše interakcije paracetamola (3, 4, 6, 10).

Table 2: More important drug interactions of acetaminophen (3, 4, 6, 10).

Učinkovina	Tveganje	Posledice interakcije	Mehanizem interakcije	Ukrepanje
INHIBITORJI TIROZIN KINAZE (imatinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib)	D	• ↑ hepatotoksičnost inhibitorjev tirozin kinaze • ↑ plaz. konc. paracetamola	• <i>in vitro</i> inhibitorji tirozin kinaze ↓ glukuronidacijo paracetamola • dasatinib <i>in vitro</i> tvori visoko reaktiven intermediat (podobno kot paracetamol)	• redkejšje odmerjanje ali ↓ dnevni odmerki paracetamola (pri sočasni terapiji z imatinibom je priporočen dnevni odmerek največ 1300 mg) • spremljanje simptomov hepatotoksičnosti, zlasti pri ↑ odmerkih paracetamola
ANTAGONISTI VITAMINA K (acenokumarol, varfarin)	C	↑ antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K	ni znan	• spremljanje antikoagulantnega učinka • klinično značilne interakcije so verjetnejše pri ↑ odmerkih paracetamola ali pri dolgotrajnejšem zdravljenju (> 1300 mg dnevno, dlje kot 1 teden)
ANTIEPILEPTIKI – DERIVATI HIDANTOINA (fenitoin, etotoin, fosfenitoin)		• ↓ učinek paracetamola • ↑ tveganje za hepatotoksičnost	• derivati hidantoina/ barbiturati/ karbamazepin lahko ↑ očistek paracetamola za več kot 40% (posledica indukcije CYP izoencimov in UDP-glukuronil transferaze) • hepatotoksičnost je posledica presežene vezavne kapacitete glutatona in posledičnega kopičenja toksičnih metabolitov paracetamola	• klinično značilne interakcije so verjetnejše pri bolnikih, ki jemljejo ↑ odmerke paracetamola ali se dlje časa zdravijo z njim
BARBITURATI (tiopental, fenobarbital)				
Karbamazepin				
Izoniazid		↑ tveganje za neželene učinke paracetamola	ni znan	• spremljanje simptomov hepatotoksičnosti • zamenjava paracetamola z drugim analgetikom/antipiretikom
Rifampicin		↓ učinek paracetamola	↑ metabolizem paracetamola (glukuronidacija)	• spremljanje učinkovitosti paracetamola • obe učinkovini sta potencialno hepatotoksični ⇒ spremljanje simptomov jetrnih poškodb

Tveganje D: smiselna je zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin

Tveganje C: spremljanje izidov zdravljenja

4.2 Acetilsalicilna kislina (ASK)

Interakcije ASK, pri katerih je priporočljiva zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin so navedene v preglednici 3. V večini primerov je tveganje za interakcije večje pri kronični uporabi večjih odmerkov ASK (11). ASK ima poleg analgetičnih, antipiretičnih in protivnetnih učinkov še antitrombotične učinke. In ravno zaviranje agregacije trombocitov je pogost vzrok za interakcije ASK z drugimi učinkovinami. Sočasno jemanje ASK z drugimi učinkovinami, ki prav tako vplivajo na koagulacijo ali delujejo trombolitično, poveča tveganje za gastrointestinalne in intrakranialne krvavitve (6). Med takšne učinkovine sodijo antagonisti vitamina K (varfarin, acenokumarol), derivati heparina, zaviralci agregacije trombocitov (npr. klopido-grel, tiklopidin, dipiridamol), antitrombotskimi encimi (alteplaza, reteplaza), rivaroksaban in dabigatran (6). Previdnost je potrebna tudi pri sočasnem jemanju ASK z učinkovinami, pri katerih vpliv na koagulacijo ni primaren farmakološki učinek: nesteroidne protivnetne in protirevmatične učinkovine, selektivni zaviralci prevzema serotonina, neselektivni zaviralci prevzema monoaminov (predvsem klomipramin), venlafaksin, duloksetin, diltiazem

in verapamil. Navedeni antidepresivi zmanjšajo koncentracijo serotonina v trombocitih in s tem zavirajo njihovo agregacijo. Če se uporabi ASK ne moremo izogniti, je potrebno skrbno spremljati znake krvavitve, smiselna pa je tudi uporaba gastroprotektivnih učinkovin, npr. inhibitorjev protonске črpalke (6). Na strjevanje krvi lahko vplivajo tudi nekatere zdravilne rastline, npr. zeleni čaj, ginko, ginseng, česen, kamilica, zelena, ingver, hren, janež in divji kostanj. Priporoča se, da vsaj 2 tedna pred operacijami ali drugimi invazivnimi posegi prekinemo jemanje navedenih rastlin (4, 6). ASK zmanjša sintezo vazodilatornih prostaglandinov, zato lahko kronična uporaba ASK v odmerkih večjih kot 300 mg značilno zmanjša antihipertenzivni učinek ACE inhibitorjev. Ob sočasnem jemanju z ASK se zmanjša tudi učinek beta blokatorjev na srce in krvni tlak (4, 6). Večji odmerki ASK lahko zmanjšajo tudi diuretični učinek diuretikov Henlejeve zanke (furosemid, torasemid), omenjeni diuretiki pa lahko povečajo plazemske koncentracije ASK. ASK tekmuje s furosemidom za vezavna mesta na prenašalcih organskih kislin v proksimalnih ledvičnih tubulih in posledično se zmanjša izločanje ASK preko ledvic. Na interakcijo vpliva tudi manjša sinteza ledvičnih prostaglandinov (6).

Preglednica 3: Pomembnejše interakcije acetilsalicilne kisline (ASK) (3, 4, 6).

Table 3: More important drug interactions of acetylsalicylic acid (ASK) (3, 4, 6).

Učinkovina	Tveganje	Posledice interakcije	Mehanizem interakcije	Ukrepanje
ANTAGONISTI VITAMINA K (acenokumarol, varfarin)	D	↑ antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K	ASK inhibira agregacijo trombocitov, pri ↑ odmerkih povzroča tudi hipoprotrombinemijo	• spremljanje antikoagulantnega učinka ter znakov krvavitve (GIT in CŽS) - zlasti pri uporabi več kot 325 mg ASK dnevno • uporaba paracetamola namesto ASK
Rivaroksaban		↑ antikoagulantni učinek rivaroksabana	ASK vpliva na agregacijo trombocitov	spremljanje znakov krvavitve
NESELEKTIVNE NESTEROIDNE PROTIVNETNE UČINKOVINE (NSAID)		• ↑ tveganje za GIT krvavitve • ↓ kardioprotektiven učinek ASK • ↓ plaz. konc. NSAID	• izpodrivanje NSAID iz vezavnih mest na plaz. proteinih ⇒ ↑ eliminacija NSAID • tekmovalno ASK in NSAID za vezavo na COX	• spremljanje znakov krvavitve • pri uporabi ASK zaradi kardioprotektivnih učinkov se kronična uporaba NSAID odsvetuje • varnejši analgetik je paracetamol
Metotreksat		↑ plaz. konc. metotreksata ⇒ ↑ tveganje za neželene učinke, zlasti metabolno acidozo	• ASK ↓ ledvično perfuzijo ⇒ ↓ izločanje metotreksata • tekmovalno obeh učinkovin za ledvično tubularno sekrecijo	• spremljanje znakov metabolne acidoze (zaspanost, bruhanje, zmedenost, hiperventilacija) • problematični so zlasti ↑ odmerki metotreksata • odmerki ASK, ki se uporabljajo za kardiovaskularno profilakso niso problematični • selektivni COX-2 inhibitorji so boljše izbira
ZAVIRALCI KARBOANHIDRAZE (topiramat, zonisamid)		↑ tveganje za neželene učinke ASK in zaviralcev karboanhidraze	↓ vezava zaviralcev karboanhidraz na plaz. proteine in ↓ izločanje z urinom	• spremljanje pojava metabolne acidoze • odmerki ASK, ki se uporabljajo za profilakso kardiovaskularnih dogodkov, niso problematični
Cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam		↑ tveganje za Reyev sindrom	Reyev sindrom se lahko razvije, če jemljemo ASK med akutno virusno infekcijo (npr. z virusom noric)	priporoča se, da 6 tednov po cepljenju ne uporabljamo ASK
Cepivo proti noricam				

Tveganje D: smiselna je zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin

Poročajo tudi, da lahko sočasno jemanje ASK in sistemskih kortikosteroidov poveča tveganje za gastrointestinalne ulceracije in krvavitve, hkrati se lahko zmanjšajo plazemske koncentracije ASK. Kortikosteroidi najverjetneje povečajo jetrni metabolizem ter ledvični očistek ASK (3, 4, 6). Kronična uporaba večjih odmerkov ASK lahko poveča hipoglikemični učinek sulfonamidnih antidiabetikov (glibenklamid, gliklazid, glimepirid, ...), kar je najverjetneje posledica aditivnega vpliva obeh učinkovin na nižanje koncentracije glukoze v plazmi. ASK namreč zmanjša bazalni nivo glukoze, poveča izločanje inzulina ter zmanjša akutni odziv inzulina na glukozo. Poleg tega ASK izpodriva sulfonamidne antidiabetike z vezavnih mest na plazemskih proteinih (6). Pri sočasni uporabi ASK in alendronata poročajo o pogostejšem pojavu neželenih učinkov v zgornjem prebavnem traktu (5, 6).

5 Zdravila za lajšanje težav pri prehladu in gripi

Pri prehladu in gripi se lahko uporabljajo kombinirana zdravila, ki poleg paracetamola ali ASK najpogosteje vsebujejo še askorbinsko kislino, dekstrometorfan, efedrin, psevdoefedrin, kofein ali fenilefrin. Interakcije paracetamola in ASK so že obravnavane v poglavjih 4.1 in 4.2.

Dekstrometorfan blaži dražeč kašelj. Učinkovine, ki povečajo aktivnost serotonina (zaviralci monoaminooksidaz, selektivni zaviralci prevzema serotonina) lahko povečajo serotonergično delovanje dekstrometorfana in nastane lahko serotoninški sindrom. Poleg farmakodinamične interakcije paroksetin in sertralin inhibirata metabolizem dekstrometorfana in s tem povečata njegove plazemske koncentracije (4, 6).

Fenilefrin je alfa-1 adrenergični agonist, ki izboljša prehodnost nosne sluznice. V primeru sočasne uporabe z zaviralci monoaminooksidaz (predvsem tranilcipromin, fenelzin in izokarboksazid) se lahko poveča krvni tlak. Interakcija je izrazitejša pri peroralni aplikaciji alfa-1 agonistov, previdnost pa je potrebna tudi pri nazalni aplikaciji alfa-1 agonistov ksilometazolina, nafazolina in oksimetazolina (dekongestivi za lokalno zdravljenje nosne sluznice), zlasti pri njihovem prekomernem odmerjanju. Neselektivni zaviralci monoaminooksidaz povzročijo kopičenje noradrenalina v adrenergičnih nevronih, tudi tistih, ki oživčujejo arterije. Sočasno aplikaciran alfa-1 agonist sprosti nakopičen noradrenalin, kar prekomerno skrči krvne žile in poviša krvni tlak. Do podobne interakcije lahko pride med alfa-1 agonisti in tricikličnimi antidepressivi (klomipramin, doksepin, imipramin, ...) (6).

Vazokonstriktorja efedrin in psevdofedrin sodita med alfa/beta adrenergične agoniste. Sočasna uporaba zaviralcev prevzema serotonina in noradrenalina (venlafaksin, duloksetin) potencira adrenergične učinke in pojavijo se lahko povečan krvni tlak in tahikardije. Do povečanega krvnega tlaka lahko pride tudi pri sočasni uporabi efedrina oz. psevdofedrini in zaviralcev monoaminooksidaz, sočasna uporaba s fenotiazinskimi antipsihotiki (klorpromazin, flufenazin) pa poveča tveganje za aritmije. Vse zgoraj navedene kombinacije učinkovin so odsvetovane (4, 6).

6 Zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom

6.1 Nesteroide protivnetne in protirevmatične učinkovine (NSAID)

Brez recepta so na voljo ibuprofen, naproksen in diklofenak. Interakcije NSAID z drugimi učinkovinami so številne, je pa v večini primerov problematična predvsem kronična uporaba večjih odmerkov teh učinkovin (11, 12). Interakcije, pri katerih je smiselna zamenjava NSAID ali interagirajoče učinkovine, so navedene v preglednici 4. NSAID vstopajo v interakcije še z drugimi učinkovinami, pri čemer pa ni potrebna zamenjava zdravil, pač pa skrbnejše spremljanje izidov zdravljenja. Tako kot ASK tudi NSAID zavirajo agregacijo trombocitov in je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju učinkovin, ki tudi vplivajo na strjevanje krvi (seznam učinkovin glej pri ASK v poglavju 4.2). Sočasno jemanje teh učinkovin namreč potencira antitrombotski učinek in poveča se tveganje za krvavitve, predvsem v prebavnem traktu, kar je posledica zmanjšane sinteze gastroprotektivnih prostaglandinov pod vplivom NSAID. Če se uporabi zgoraj navedenih kombinacij ne moremo izogniti, je smiselna sočasna uporaba gastroprotektivnih učinkovin, kot so npr. inhibitorji protonске črpalke (3, 4, 6).

NSAID zmanjšajo sintezo vazodilatornih ledvičnih prostaglandinov, kar vpliva na žilni tonus in homeostazo telesnih tekočin. Sočasno jemanje NSAID z ACE inhibitorji, antagonisti angiotenzina II ali beta blokatorji zmanjša antihipertenziven učinek slednjih. Problematična je predvsem kronična terapija z NSAID, a tudi po posameznih odmerkih lahko krvni tlak naraste. NSAID lahko značilno zmanjšajo tudi ledvično funkcijo, zaradi česar se lahko pri sočasnem jemanju zmanjša farmakološki učinek diuretikov. Pri sočasnem jemanju NSAID in spironolaktona se poveča tudi tveganje za hiperkaliemijo, zlasti pri ljudeh z zmanjšanim delovanjem ledvic. Manjši terapevtski učinek hidroklorotiazida v prisotnosti NSAID je posledica vpliva NSAID na transport klorida v ledvičnih distalnih tubulih, ki je primarno mesto delovanja hidroklorotiazida (6). Ob sočasni terapiji NSAID z antihipertenzivi in diuretiki je potrebno pogostejše spremljanje krvnega tlaka ter ledvične funkcije (3, 4, 6).

NSAID lahko povečajo neželene učinke bisfosfonatov, zlasti gastrointestinalne ulceracije ter nefrotoksičnost. V primeru sočasne terapije je pomembna zadostna hidracija bolnika ter spremljanje ledvične funkcije (4, 6). Gastrointestinalne težave se pogostejše pojavljajo tudi pri sočasnem jemanju NSAID in sistemskih kortikosteroidov. Vzrok je zmanjšana sinteza prostaglandinov v kombinaciji z manjšim izločanjem zaščitne sluzi v prebavnem traktu (6).

Poročajo tudi o interakcijah NSAID s protimikrobnimi učinkovinami, pri čimer je incidenca teh interakcij majhna. NSAID lahko povečajo plazemske koncentracije kinolonov ter aminoglikozidov. Pri kinolonih poročajo predvsem o povečanem tveganju za nevrološke neželene učinke (3, 4, 6).

Vorikonazol in flukonazol sta inhibitorja CYP2C9 in lahko ob sočasnii uporabi povečata plazemske koncentracije diklofenaka in ibuprofena (3, 4, 6).

6.2 Glukozamin

Glukozamin lahko poveča absorpcijo in plazemske koncentracije tetraciklinov (15, 16). Tako glukozamin kot hondroitin sta po kemijski strukturi sorodna heparinu in imata blag antikoagulantni učinek. Glukozamin inhibira agregacijo trombocitov ter zmanjša nastajanje tromboksana A₂ v plazmi. Večji odmerki glukozamina ali hondroitina lahko povečajo antikoagulantni učinek varfarina oz. acenokumarola. Tveganje za krvavitve se poveča tudi pri sočasnem jemanju glukozamina z drugimi učinkovinami, ki zavirajo agregacijo trombocitov, npr. klopido-grel, dipiridamol, tirofiban, NSAID... (6, 15). Previdnost pri uporabi glukozamina je potrebna tudi pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa II. Dokazali so, da lahko visoki odmerki glukozamina, aplicirani v obliki intravenske infuzije, zmanjšajo občutljivost organizma na inzulin. Pri zdravih ljudeh, ki jemljejo do 1500 mg glukozamina dnevno, učinek inzulina ni moten, pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa II pa se ob jemanju glukozamina svetuje pogostejša kontrola glukoze v plazmi ali zamenjava glukozamina s hondroitinom, ki naj ne bi vplival na delovanje inzulina (15-17). Uporaba glukozamina je pri posameznikih povečala nivo holesterola v plazmi, zato se ob dolgotrajni uporabi glukozamina svetuje spremljanje plazemskih koncentracij holesterola. Po prekinitvi jemanja glukozamina so se koncentracije holesterola vrnile na normalo (16).

7 Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje

Zaviralca H₁ receptorjev loratadin in cetirizin v manjši meri vstopata v interakcije z drugimi učinkovinami (preglednica 5). Obe učinkovini sta substrata za P-glikoprotein, zato lahko induktorji P-glikoproteina (karbamazepin, deksametazon, doksorubicin, trazodon, šentjanževka) zmanjšajo plazemske koncentracije cetirizina oz. loratadina, medtem ko so njune koncentracije v plazmi večje v prisotnosti inhibitorjev P-glikoproteina (amiodaron, atorvastatin, karvedilol, eritromicin, klaritromicin, itakonazol, ketokonazol, nikardipin, verapamil). Inhibitorji oz. induktorji P-glikoproteina spremenijo tudi porazdelitev cetirizina oz. loratadina po organizmu (6, 18). Cetirizin in loratadin delujeta tudi blago sedativno in antiholinergično. Sočasna uporaba z alkoholom ali učinkovinami, ki delujejo zaviralno na CŽS (opioidni analgetiki, antiepileptiki, antipsihotiki, anksiolitiki, hipnotiki, sedativi, ...), poveča tveganje za depresijo CŽS in pojav zmedenosti, zaspanosti in depresije dihanja (3, 6). Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi zaviralcev H₁ receptorjev z učinkovinami z antiholinergičnim delovanjem (lahko tudi kot neželeni učinek). Med te učinkovine sodijo antipsihotiki, dimenhidrinat in nekateri antidepresivi, npr. doksepin, amitriptilin, klomipramin, maprotilin in moklobemid. Zaradi aditivnega antiholinergičnega učinka se poveča tveganje za pojav neželenih učinkov kot so suha usta, suhe oči, zamegljen vid, retenca urina in zaprtje (6).

Preglednica 4: Pomembnejše interakcije diklofenaka, ibuprofena in naproksena (v tabeli označeni z NSAID) (3, 4, 6, 13, 14).

Table 4: More important drug interactions of diclofenac, ibuprofen and naproxen (in the table indicated as NSAID) (3, 4, 6, 13, 14).

Učinkovina	Tveganje	Posledice interakcije	Mehanizem interakcije	Ukrepanje
Ciklosporin	D	↑ plaz. konc. in nefrotoksičnost. ciklosporina	ni natančno znan - ↓ sinteza prostaglandinov bi lahko ↑ nefrotoksičnost ciklosporina	kombinacija ni priporočljiva
ADSORBENTI ŽOLČNIH KISLIN (holesevelam,olestiramin,olestipol)		↓ plaz. konc. NSAID	↓ absorpcija ter motena enterohepatična cirkulacija NSAID zaradi vezave na adsorbente žolčnih kislin	jemanje NSAID 1h prej ali 4h po adsorbentih žolčnih kislin omili interakcijo
ANTAGONISTI VITAMINA K (acenokumarol, varfarin)		↑ antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K /rivaroksabana	NSAID vplivajo na agregacijo trombocitov	• spremljanje antikoagulantnega učinka ter znakov krvavitve • uporaba paracetamola namesto NSAID
Rivaroksaban				
SELEKTIVNI INHIBITORJI PREVZEMA SEROTONINA-SSRI (citalopram, escitalopram ...)		• ↑ vpliv NSAID na agregacijo trombocitov • ↓ terapevtski učinek SSRI	↓ sinteza prostaglandinov (NSAID) in ↓ agregacija trombocitov (NSAID in SSRI)	• spremljanje učinkovitosti terapije s SSRI in znakov krvavitve • uporaba paracetamola namesto NSAID ali uporaba gastroprotektivnih učinkovin (za ↓ krvavitev)
Acetilsalicilna kislina - ASK		• ↑ nevarnost krvavitev v GIT • ↑ verjetnost neželenih učinkov ASK • ↓ kardioprotektivni učinek ASK • ↓ plaz. konc. NSAID	• NSAID in ASK inhibirata ciklooksigenazo, a z različno afiniteto • ASK izpodriva NSAID iz plazemskih proteinov	• spremljanje znakov krvavitve • uporaba paracetamola namesto NSAID
Metotreksat		↑ tveganje za nefrotoksičnost in hematološke neželene učinke	• ↓ ledvična perfuzija • izločanjem z istim prenašalcem v ledvicah (OAT3)	• spremljanje neželenih učinkov metotreksata • problematični so zlasti ↑ odmerki metotreksata • selektivni COX-2 inhibitorji so boljša izbira
Litij		↑ plaz. konc. litija	↓ izločanje litija preko ledvic	• spremljanje neželenih učinkov litija • prilagoditev odmerka litija

Tveganje D: smiselna je zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin

8 Zdravilne rastline

8.1 Ameriški slamnik/ehinacea

Ameriški slamnik deluje imunostimulativno, saj aktivira makrofage ter poveča proliferacijo limfocitov B. Sočasno jemanje z imunosupresivnimi učinkovinami lahko zmanjša učinkovitost slednjih, čeprav so klinični dokazi pomanjkljivi (6, 20, 21).

8.2 Ginko

Zavira strjevanje krvi, zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju z učinkovinami, ki prav tako vplivajo na koagulacijo krvi, npr. varfarinom in ASK (20, 22). V literaturi najdemo primer sočasnega jemanja ginka in trazodona, ki se je končal s komo bolnika (21, 22). Ginko lahko poveča metabolizem nikardipina in s tem zmanjša njegov farmakološki učinek

(20). Ginko lahko omili simptome spolne disfunkcije pri sočasnem jemanju z antidepresivi (21).

8.3 Zdravilna špajka/baldrijan

Raziskave na živalih kažejo, da baldrijan zavira razgradnjo gama amino maslene kisline in lahko potencira učinke barbituratov, najverjetneje tudi benzodiazepinov in opiatov (20, 21).

8.4 Šentjanževka

Šentjanževka inducira CYP3A4 ter P-glikoprotein, zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju učinkovin, ki se metabolizirajo s CYP3A4 in/ali prenašajo s P-glikoproteinom (20-23). Farmakokinetične interakcije šentjanževke na nivoju CYP3A4 in P-glikoproteina so številne, vendar imajo različno klinično pomembnost (preglednica 6). V

Preglednica 5: Pomembnejše interakcije cetirizina in loratadina (3, 5, 6, 19).

Table 5: More important drug interactions of cetirizine and loratadine (3, 5, 6, 19).

Učinkovina	Tveganje	Posledice interakcije	Mehanizem interakcije	Ukrepanje
Amiodaron	D	↑ plazemske konc. loratadina ⇒ motnje srčnega ritma	najverjetneje inhibicija metabolizem loratadina s CYP3A4	zamenjava loratadina z alternativno učinkovini
Betahistin	C	↓ terapevtski učinek betahistina	betahistin je agonist H ₁ in H ₃ receptorjev, cetirizin in loratadin pa antagonist H ₁ receptorjev	spremljanje učinkovitosti terapije
SELEKTIVNI INHIBITORJI PRIVZEMA SEROTONINA-SSRI (citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, vilazodon)		↑ tveganje za pojav neželenih učinkov SSRI, predvsem zmanjšane psihomotorične sposobnosti	mehanizem ni naveden	• spremljanje neželenih učinkov • previdnosti pri vožnji in upravljanju s stroji
ANTIHOLINESTERAZE (donepezil, galantamin, rivastigmin)		↓ terapevtski učinek antiholinesteraz	antiholinergično delovanje cetirizina oz. loratadina nasprotuje učinku antiholinesteraz	spremljanje učinkovitosti terapije
FENOTIAZINSKI ANTIPSIHOTIKI (flufenazin, promazin, levomepromazin)		↑ tveganje za motnje srčnega ritma (predvsem ventrikularne aritmije)	mehanizem ni naveden	relativno redka interakcija, ki pa se lahko konča s smrtjo

Tveganje D: smiselna je zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin

Tveganje C: potrebno je spremljanje izidov zdravljenja

Preglednica 6: Pomembnejše interakcije šentjanževke (6, 20-22).

Table 6: More important drug interactions of St John's Wort (6, 20-22).

Vzrok interakcije			Ukrepanje
Indukcija CYP3A4	Indukcija P-GP	Indukcija CYP3A4 in P-GP	
• dronedaron • ZAVIRALCI NENUKLEOZIDNE REVERZNE TRANSKRIPTAZE (efavirenz, nevirapin ...)	dabigatran	• everolimus • ZAVIRALCI PROTEAZ (sakvinavir, nelfinavir ...)	kombinacija je odsvetovana
• peroralni kontraceptivi • acenokumarol, varfarin • imatinib • NESELEKTIVNI ZAVIRALCI PRIVZEMA MONOAMINOV (klomipramin, doksepin ...)		• ciklosporin • rivaroksaban	smiselna je zamenjava ene izmed učinkovin
• benzodiazepini • teofilin • ZAVIRALCI HMG KOENCIM A REDUKTAZE (atorvastatin, lovastatin, simvastatin; <u>NE</u> : fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin)	• digoksin • atorvastatin, lovastatin	verapamil, diltiazem	spremljanje učinkovitosti terapije oz. neželenih učinkov

farmakokinetični študiji so npr. potrdili, da šentjanževka zmanjša plazemske koncentracije benzodiazepinov za 25-50%, vendar te spremembe niso bile klinično pomembne (22). V literaturi so opisani tudi primeri neželenih nosečnosti pri sočasnem jemanju šentjanževke in peroralnih kontraceptivov, vendar ni povsem jasno ali so nosečnosti v

teh primerih posledica farmakokinetične interakcije ali izpuščenih odmerkov kontraceptivov (20, 21). Šentjanževka poveča aktivnost serotonina in sočasna uporaba z antidepresivi lahko privede do serotonininskega sindroma (vznemirjenje, tremor, prebavne težave, znojenje, hiperrefleksija) (6, 20-22).

8.5 Ginseng

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili je pogostejše pri azijskem ginsengu (*Panax ginseng*) kot pri ameriškem ginsengu (*Panax quinquefolius*). Sestavine ginsenga inhibirajo agregacijo trombocitov, zato lahko sočasno jemanje z varfarinom zmanjša protrombinski čas (20, 22). Pri sočasnem jemanju z zaviralcem monoaminskih oksidaz fenelzinom so se pogostejše pojavljali glavobol, nespečnost, drhtenje in manični simptomi (20, 22). Ginseng lahko poveča plazemske koncentracije digoksina (22). Pri ljudeh s sladkorno boleznijo deluje ginseng hipoglikemično, kar lahko potencira učinek peroralnih hipoglikemikov ali insulina (21, 22).

8.6 Glog

Potrebna je previdnost pri jemanju gloga s katerokoli učinkovino, ki vpliva na srce. Glog lahko potencira učinek digitalisovih glikozidov ter poveča dilatacijo koronarnih arterij ob sočasnem jemanju s teofilinom in kofeinom (20, 22). Pri sočasnem jemanju z beta blokatorji lahko pride do hipertenzije (20).

9 Zaključek

V prispevku so za pogostejše uporabljene učinkovine brez recepta podane najpomembnejše interakcije. Za navedene interakcije neredko obstajajo le posamezna klinična poročila ali pa se sumi na interakcijo glede na mehanizem delovanja učinkovin. Dejanski klinični pomen interakcij je redko ovrednoten na širši populaciji. Vsekakor pa je tudi pri potencialnih interakcijah med zdravili potrebno pozornejše spremljanje varnosti in učinkovitosti terapije.

10 Literatura

1. Smogavec M, Softič N, Kersnik J, et al. An overview of self-treatment and self-medication practice among Slovenian citizens. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 757-763.
2. Ylinen S, Hameen-Anttila K, Sepponen K, et al. The use of prescription medicines and self-medication among children—a population-based study in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19 (10): 1000-1008.
3. British National Formulary BNF 59. BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2010.
4. Tatro DS (ed.). *Drug Interaction Facts*. Wolters Kluwer Health, 2010.
5. Baxter K (ed). *Stockley's Drug Interactions*. 8th ed. Pharmaceutical Press, 2008.
6. LexiComp Online: Lexi-Interact (www.lexi.com/online). Dostopano: avgust 2011.
7. Tsai YW, Wen YW, Huang WF, et al. Cardiovascular and gastrointestinal events of three antiplatelet therapies: clopidogrel, clopidogrel plus proton-pump inhibitors, and aspirin plus proton-pump inhibitors in patients with previous gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol* 2011; 46 (1): 39-45.
8. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the anti-fracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 2011; 171 (11): 998-1004.
9. Duong S, Leung M. Should the concomitant use of erlotinib and acid-reducing agents be avoided? The drug interaction between erlotinib and acid-reducing agents. *J Oncol Pharm Pract* 2010 (Epub ahead of print).
10. Liu Y, Ramirez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71 (6): 917-920.
11. Fries JF, Bruce B. Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30 (10): 2226-2233.
12. Bjarnason I. Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration-dependent phenomenon. *J R Soc Med* 2007; 100 Suppl 48: 11-14.
13. Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (11): 1328-1334.
14. Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y, et al. Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells. *Eur J Pharmacol* 2008; 596 (1-3): 166-172.
15. Dahmer S, Schiller RM. Glucosamine. *Am Fam Physician* 2008; 78 (4): 471-476.
16. <http://www.glucosamine.com/eu/glucosamine-7>. Dostopano: avgust 2011.
17. Kirkham SG, Samarasinghe RK. Review article: Glucosamine. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2009; 17 (1): 72-76.
18. Chen C, Hanson E, Watson JW, et al. P-glycoprotein limits the brain penetration of non-sedating but not sedating H1-antagonists. *Drug Metab Dispos* 2003; 31 (3): 312-318.
19. Atar S, Freedberg NA, Antonelli D, et al. Torsades de pointes and QT prolongation due to a combination of loratadine and amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (3): 785-786.
20. Kac J, Mlinarič A. Pomembne interakcije nekaterih zdravilnih rastlin z zdravili. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 667-671.
21. Blumenthal M (ed). *The ABC Clinical Guide to Herbs*. 1st ed. The American Botanical Council 2003.
22. Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy AF. Herbal and dietary supplement—drug interactions in patients with chronic illnesses. *Am Fam Physician* 2008; 77 (1): 73-78.
23. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003; 290 (11): 1500-1504.