

P450 ZITOKROMOA EZAGUTZEN

AURKIBIDEA

- ▶ SARRERA
- ▶ ZER DA CYP450 ZITOKROMOA?
- ▶ SUBSTRATUAK, INHIBITZAILEAK ETA INDUKTORE ENTZIMATIKOAK
- ▶ POLIMORFISMO GENETIKOAK ETA CYP450 ZITOKROMOA
- ▶ CYP450 ZITOKROMOAREN BIDEZ METABOLISMOAN ERAGINA DUTEN BESTE FAKTORE BATZUK
- ▶ CYP450 ZITOKROMOAREN BIDEZ INTERAKZIOAK IZAN DITZAKETEN FARMAKOAK ERABILTZEAN KONTUAN IZAN BEHARREKOAK
- ▶ MEDIKAMENTUEN INTERAKZIOAK KONSULTATZEKO BALIABIDEAK
- ▶ PRAKTIKA KLINIKOAN INTERAKZIOAK KUDEATZEKO ZAZPI PRINTZIPIO
- ▶ IDEIA NAGUSIAK

Beste printzipio aktibo batzuekin erlazionatutako farmako bat preskribatzen denean, interakzio farmakologiko arrisku bat sor daiteke, klinikoki esanguratsua edo ez izan daitekeena, gainontzeko farmakoekiko edo pazientearen klinikarekiko akzioak objektibatu daitekeen eragin bat sortzen duen arabera¹. Batzuetan, interakzioak nahita bilatu daitezke farmakoen artean eragin sinergikoak sortzeko asmoz (adibidez, erretrobirusen kontrako asoziazioak), baina, kasurik gehienetan, bilatu gabe edo nahi gabe sortzen dira^{1,2}.

Garrantzitsua da klinikoki interakzio garrantzitsuenak ezagutzea, ospitalizazioa eragiten duten medikamentuen kontrako erreakzioen % 10 eta % 20 artean eragiten baitituzte, horietako asko saihesteko modukoak gainera³.

Interakzio farmakologiko klinikoki esanguratsu bat sortzea zenbait faktoreren mende dago; bereziki, inplikaturako printzipio aktiboekin lotutako propietate farmodinamiko eta farmakozinetikoekin zerikusia dutenak.

Farmako batek bai hartzaileengan bai jarduten duen organoetan duen eraginak beste farmako baten ondorioz jasandako influentziaren ondorio dira interakzio farmakodinamikoak. Nahiko aurreikusgarriak dira oro har, medikamentuek dituzten eragin nagusiekin lotuta baitaude (terapeutikoak eta kontrakoak); gainera, talde terapeutiko bereko farmako guztientzat edo antzeko egitura kimikoa dutenentzat komunak izan ohi dira. Hona hemen adibide batzuk: tramadola serotoninaren birxurgatzearen inhibitzaile selektibo batekin konbinatzean sor daitekeen sindrome serotoninergikoa; hemorragia arriskua areagotzea akzio ezberdinak baina koagulaziorako gehigarriak dituzten medikamentuak konbinatzean; estatinen eta fibratoen kontrako efektu muskularrak indartzea; antiinflamatorio ez-esteroideek eta antihipertentsiboek tentsio arterialarengan duten efektuaren antagonismoa, eta abar¹⁻³.

Interakzio farmakozinetikoak sortzen dira medikamentu batek aldatzen duenean beste batek organismoan egiten duen ibilbidea, hau da, askatze-, xurgatze-, banatze-, metabolismo- eta eskrezioprozesuren batean nahastean. Interakzio horiek substantzia bakoitzaren ezaugarri fisiko-kimikoen mende daude nagusiki eta ezin dira orokortu talde terapeutiko baten barnean. Pazientearen beraren ezaugarrien mende ere badaude (adina, pisua, gibel-funtzioa, giltzurrun-funtzioa, faktore genetikoak...), eta, ondorioz, paziente batzuk beste batzuk baino sentiberagoak dira interakzio farmakozinetikoen aurrean¹⁻³.

Interakzioen artean, farmakoek metabolismoan eragindako interferentziak sortutakoak nabarmentzen dira; bertan, P450 zitokromoaren sistemak (CYP450) funtsezko zeregina betetzen du. Hainbat farmako erretiratu dituzte dagoeneko merkatutik mekanismo horrekin lotutako interakzio klinikoki esanguratsuak izateagatik, euren onura-arriskua balantzea negatiboarekin; adibidez, terfenadina eta astemizol antihistaminikoak edo zisaprida prozinetikoa merkatutik erretiratu zituzten CYP450 zitokromoaren bidezko metabolismo-inhibizioak arritmia bentrikular larriak izateko arriskua areagotzen zuelako^{4,5}.

Buletin honen helburua da CYP450 zitokromoaren menpeko interakzioen ezaugarrien errebaso labur bat egitea, baita duten maiztasunagatik edo larritasunagatik Lehen Mailako Arretan esanguratsuenak zeintzuk diren adieraztea ere.

ZER DA CYP450 ZITOKROMOA?

Gibela da organismoan sartzen diren farmako eta toxiko gehienaren metabolismoaren eta irazpenaren arduraduna. Ahotik hartzen diren medikamentu gehienak lipofilikoak eta uretan disolbaezinak dira, eta, behazuetatik edo giltzurrun iragazketa bidez errazago irazteko asmoz, hidrofilikoki bihurtzen dira metabolismo hepatoaren bitartez. Biotransformazio hori nagusiki I. faseko eta II. faseko erreakzioen bitartez egiten da^{1,4,6}.

- I. fasea: metabolito hidrodisolbagarriago bihurtzea oxidazio, erredukzio edo hidrolisi erreakzioen bitartez. Fase honetako erreakzioen arduradun nagusiak CYP450 zitokromoaren entzimak dira.
- II. fasea: farmako askok eta euren metabolito aktiboek bigarren biotransformazio bat jasaten dute, non estekatzaile oso polarrekin batzen diren gerneraren edo eginkarien bidez errazago iragaziak izan daitezkeen (glukuronidazioa, metilazioa, eta abar).

CYP450 zitokromoa batik bat gibelean eta hesteetan eta kopuru txikiagoan beste organo batzuetan (zerebroa, giltzurrunak, birrikak eta azala) izaten diren isoentzimen sistema konplexu bat da^{1,2,4}. Duen zeregin nagusia esteroideak, neuropeptidoak edo prostaglandinak bezalako konposatu endogenoak metabolizatu eta sintetizatzea da, baina baita organismo hartutako konposatu kimikoetatik desintoxikatzea ere (elikagaietan, in-gurugiroan edo medikamentuetan daudelako)¹.

Izenaren jatorrian entzimak zelulen mintzetara lotuta daudela eta karbono monoxidoaren eraginpean dagoenean argia 450 nm-ko uhin-luzera batean absorbatzen duen hemo-pigmentu bat duela da (zito=zelula, kromo=kolorea, P=pigmentu)^{4,5}.

CYP450 zitokromoaren parte diren entzima ezberdinak aminoazidoen sekuentzian duten antzekotasunaren arabera sailkatzen dira. CYP siglekin izendatzen dira, eta, jarraian, familia adierazten duen zenbaki bat (adibidez, CYP2), subfamilia adierazten duen letra bat (adibidez, CYP2D) eta isoentzima indibiduala identifikatzen duen beste zenbaki bat (CYP2D6) datoz⁶.

Farmakoen eta toxina exogenoen metabolismo hepatikoa batik bat CYP1, CYP2 eta CYP3 familiek egiten dute, CYP4 familiaren ekarpena txikiagoa izanik; eta farmakoen % 90en metabolismoan bost isoentzima daude inplikaturik (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 eta CYP1A2). Guztietan garrantzitsuena CYP3A4 da, zitokromo hepatiko guztien % 60 ordezkatzen baititu eta normalean erabiltzen diren farmakoen % 46ren biotransformazioaren arduraduna baita^{2,5,6}.

SUBSTRATUAK, INHIBITZAILEAK ETA INDUKTORE ENTZIMATIKOAK

Substratuak CYP450 zitokromoaren entzimek metabolizatutako farmakoak edo bestelako substantziak dira, tartean:

- Iraitziak izateko forma inaktibo batera metabolizatu behar diren substantzia farmakologikoki aktiboak.
- Substantzia aktibo bilakatzeko metabolizatuak izan behar diren profarmakoak⁴.

CYP450 zitokromoarekin interakzio metabolikoak sortzen dituzten farmakoak inhibitzaile edo induktore entzimatikoko gisa joka dezakete.

Inhibitzaileak CYP450 zitokromoaren entzima bat edo gehiagoren jardura metabolikoa blokeatzen dute. Orokorrean isoentzima baten espezifikoak dira. Efektu inhibitzaileak honakoa dakar berekin⁴:

- Iraitzia izateko biotransformazioa behar duen farmako aktibo batengan ematen baldin bada efektua, bere argitzea gutxituko da, eta horrek efektua potentziatuko du, maila toxikoak ere iristera hel daitekeelarik.
- Profarmakoen kasuan, metabolismoaren inhibizioak metabolito aktiboaren kontzentrazio txikiagoa eragingo du, eta, hortaz, baita efektuaren murrizketa ere.

Inhibitzaile entzimatikoko baten efektu handiago edo txikiagoa inhibitzailearen dosia edo entzimarekin bat egiteko gaitasuna bezalako faktoreen mende egongo da (adibidez, sertralina CYP2D6 entzimaren inhibitzaile arintzat jotzen da 50 mg-ko dosietan, baina, dosia 200 mg-ra areagotuz gero, inhibitzaile indartsu bilakatzen da). Efektu inhibitzailea normalean era azkarrean ematen da (berehala edo 2-3 eguneko epean)^{4,5,7}.

Induktore entzimatikokoek CYP450 zitokromoaren jardura areagotzen dute inplikaturik entzimen sintesia gehitzearen bitartez. Orokorrean, induktore entzimatikokoak ez dira isoentzima baten espezifikoak, eta sistema entzimatikoko ugari aktibatzen dituzte². Horrela adierazten da efektu induktorea⁴:

- Substantzia farmakologiko aktiboen kasuan, beren metabolismoa bizkortzen da, efektu terapeutikoa murriztuz edo tratamendua bera porrot egitera eramateraino.
- Profarmakoen kasuan, metabolito aktiboaren kontzentrazioa areagotzen da, eta, horrenbestez, beren efektu terapeutikoa edo kontrako efektuak indartzen dira⁴.

Entzimen sintesirako beharrezko denboraren ondorioz, induktorearen efektua ez da berehalakoa eta denbora behar du (egun batzuetatik 2-3 astera arte); denbora hori farmako induktorearen batez besteko bizitzaren, dosiaren eta entzimaren ordezkatze-tasaren arabera izango da^{4,5,7}. Horrenbestez, indukzio entzimatikokoaren ondoriozko interakzioen agerpena eta ebazpena atzeratu egin daitezke behin detektatu eta gero⁷ (adibidez, CYP2C9 zitokromoak metabolizatutako farmako baten kontzentrazioa batez besteko bizitza motza duen errifanpizina induktorea hartu eta 24 orduz jaisten da, edo batez besteko bizitza oso luzea duen fenobarbital farmakoa hartu eta astebetera)^{4,5}.

Efektu inhibitzailea edo induktore entzimatikoa ez da derrigorrez aldi berean emandako bi medikamenturen interakzioagatik ematen; hau da, CYP450 entzimaren inhibitzailea edo induktorea den farmakoa metabolizatu dezake entzimak berak^{4,5}. Karbamazepina «autoinduktore» entzimatikoko indartsua da aipaturikoa adibidez, hasiera batean dosi baxuetan eman behar dena, ostean astez aste dosiak areagotzen joateko. Izan ere, bere batez besteko bizitza gradualki txikitzen joaten da^{4,5}.

POLIMORFISMO GENETIKOAK ETA CYP450 ZITOKROMOIA

CYP450 zitokromoaren isoentzimak bakoitza gene espezifiko batzuek kodifikatuta daude. Polimorfismoak norbanako batzuek isoentzima jakinen jarduera gutxitu, nulu edo gehiegizkoa izatea eragiten duten aldakortasun genetikoak dira, eta, horrek, isoentzimon substratu diren farmakoak metabolizatzen duten gaitasuna aldatzen du. Hori horrela, duten fenotipoaren eta ondorioz substratuak biotransformatzeko gaitasunaren arabera, metabolizatzaile geldoak (edo eskasak), ertainak, azkarrak edo oso azkarrak aurki daitezke; horrek, hein batean, erantzun farmakologiaren aldakortasuna edo medikamentuen eta medikamentuon kontrako efektuen aurreko sentikortasun ezberdina azaltzen du¹.

Fenotipoa ezberdintasun etnikoekin lotuta dago; adibidez, arraza kaukasiarreko pertsonen % 5-10 eta beltzen % 2-7 dira CYP2D6 entzimaren mendeko farmakoen metabolizatzaile geldoak. Era berean, asiarren % 20 dira CYP2C19 zitokromoaren mendeko farmakoen metabolizatzaile geldoak; besteak beste, fenitoina, fenobarbitala edo omeprazola metabolizatzen ditu aipatu CYP2C19 zitokromoak^{1,4}.

Polimorfismoen mende den isoentzima baten adibiderik onena CYP2D6 da, klinikan erabilitako medikamentuen % 15-25 artean berak metabolizatzen baititu, tartean beta-blokeatzaile, antidepressibo asko edo tamoxifeno, eta tramadol eta kodeina⁴ metabolito aktibo bihurtzearen arduraduna ere bera baita.

Farmakoen hautaketa gidatzeko test farmakogenetikoak errealitate bat dira jada zenbait medikamenturen kasuan, adibidez onkologian erabiltzen direnak edo erretrobirusen kontrakoak, baina, CYP450 zitokromoaren polimorfismoen kasuan, ez dago hain hedatuta haien erabilera. Hainbat azterketa egiten ari dira agerian jartzeko kostu-efektiboak direla eta test farmakogenetikoaren erabilera (era prediktiboan edo atzera begira-koan) onura klinikoak dakartzala, bai tratamenduari erantzuten ez dioten pazienteak identifikatzeagatik bai kontrako erreakzioak prebenitzeagatik⁵.

CYP450 ZITOKROMOAREN BIDEZ METABOLISMOAN ERAGINA DUTEN BESTE FAKTORE BATZUK

Polimorfismo genetikoaz eta medikamentuen arteko interakzioez gain, CYP450 zitokromoaren jardura metabolikoa alda dezaketen beste faktore batzuk ere badaude. Honako hauek dira garrantzitsuenak:

- Alkohola eta elikagaiak: alkohola kronikoki hartzeak CYP2E1 eta CYP4A zitokromoaren jardura areagotzen du. Elikagaien artean, bruselaza, aza, brokolia edo brasan egindako okelak dira CYP1A2 zitokromoaren inductoreak; aldiz, pomelo-zukua CYP3A zitokromoaren inhibitzailea da eta ziklosporina edo takrolimus⁶ bezalako immunoezabatzaileekin interakzioak ditu.
- Pazientearekin lotutako faktoreak: CYP450 zitokromoaren jardura adinarekin gutxitu egiten da eta sexuaren arabera ere alda daiteke (emakumeek CYP3A4 zitokromoa gehiago adierazten dute)⁶. Bestalde, gibelesko zirrosia bezalako gaixotasunek entzima metabolizatzaileen kopurua murriztu dezakete, CYP1A2 kasu. Era berean, zenbait gaixotasun inflamatorioak ere gutxiagotu dezakete CYP450 zitokromoaren jardura; aurretiazko hainbat ebidentziaren arabera, prozesuok tratatzeko (adibidez artritis erreumatoidea) antigorputz monoklonalak emateak CYP450 zitokromoaren erregulazioan eragina izan dezake, eta, ondorioz, medikamentuen arteko interakzioan eragina izan dezake^{4,7}.
- P-glikoproteina: zelula-mintzen bitartez substantzien garraioa (tartean farmakoak) sustatzen duen proteina garraiatzailea da, substantziak zelulen barnealdetik kanpora botatzen dituena. P-glikoproteinak, hestean bereziki, CYP3A4 zitokromoarekin koordinatuta jarduten du, eta, interakzio horren mekanismoa oraindik ere ondo ezagutzen ez den arren, CYP3A4 zitokromoko substratuen metabolismoan eragina izan dezake inplikaturako farmakoek P-glikoproteina inhibitzen edo indultzatzen duten arabera⁷.

CYP450 ZITOKROMOAREN BIDEZ INTERAKZIOAK IZAN DITZAKETEN FARMAKOAK ERABILTZEAN KONTUAN IZAN BEHARREKOAK

CYP450 zitokromoaren mendeko interakzio farmakologikoek eragindako kontrako efektuak aurreikusten zailak dira³. Efektu horiek prebenitzeko, garrantzitsua da kasu hauetan maizago ematen direla jakitea^{4,5}:

- Tarte terapeutiko murrizteko farmakoei eragiten dietenean (ikus adibideak 1. taulan).
- Farmakoaren metabolismoa entzima bakar baten mendekoa denean (adibidez, metoprolola edo sinbastatina).

Birtualki ezinezkoa da CYP450 zitokromoarekin lotutako interakzioak eragiten dituzten farmako guztiak ezagutzea klinikoarentzat; aldiz, interakzio garrantzitsuenak farmako gutxi batzuekin lotuta daude, eta, hortaz, horiek ezagutzea komenigarria da (ikus 2. taula).

Preskripzio zuhurreko oinarriko printzipio bat eguneroko praktika klinikoan ohikoak diren patologientzat medikamentu kopuru mugatu bat erabiltzea da (faboritoak edo vademecum pertsonala); izan ere, horrek medikamentuak hobeto ezagutzeko ahalbidetuko du, segurtasun arlo, interakzio eta kontrako efektu garrantzitsuenak barne. Erabilera «zuhurra» eraginkorragoa da interakzioak prebenitu eta kudeatzeko konfiantza soilik preskripzioko laguntza-sistemetan jartzea baino^{2,3}.

1. taula. CYP450 zitokromoaren bidez metabolizatzen diren tarte terapeutiko murrizteko farmakoen adibideak³ (zerrenda ez da exhaustiboa)

Talde farmakologikoa	Adibidea
Arritmiaren aurkakoak	flekainida
Antikoagulatzaileak	azenokumarola, warfarina
Antiepileptikoak	karbamazepina, fenitoina
Immunodepresoreak	ziklosporina, everolimusa, sirolimusa, takrolimusa
Beste batzuk	teofilina

MEDIKAMENTUEN INTERAKZIOAK KONTSULTATZEKO BALIABIDEAK

Interakzio farmakologikoak kontsultatzeko informazio iturri bezala jarraian jasotakoak nabarmendu daitezke, kontuan izan behar den arren kontsultatutako iturriaren arabera informazioan aldaketak izan daitezkeela, baita interakzio jakinen larritasunaren gainean ere^{1,3}:

- Medikamentuen fitxa teknikoak, interakzio garrantzitsuenen eta euren mekanismoaren deskripzio zehatza barne, baita dosia doitzeko gomendioak ere beharrezkoa balitz. Medikamentuak ebaluatzeko Europako eta Ameriketako Estatu Batuetako EMA eta FDA agentziek, merkaturatzen den farmako berri bakoitzeko, CYP450 zitokromoaren bidezko metabolizazio graduaren ebaluazioa eta inhibitzaile edo inductore izateko ahalmenaren ebaluazioa egitea exijitzen dute^{4,5,8}.
- Preskripzioan laguntzeko Presbide sistemak alerta bat du klinikoari balizko interakzio larrien berri emateko, baita sistemaren bitartez preskribatutako bi printzipio aktiboren arteko kontraindikazioen bat ematen dela ohartarazteko ere. Interakzio horiek pazienteak Presbide erabilia preskribatutako medikamentu guztientzat kontsultatu daitezke, horretarako «egokitzea» botoia sakatuta.
- Interakzioen inguruko kontsulta zehatzak egiteko aukera dago Osakidetzako profesionalek eskura dituzten zenbait baliabide elektronikoren bitartez (ingelesez):
 - [Lexicomp® Drug Interactions](#), UpToDate
 - [Micromedex®](#), farmakoen arteko interakzioak

PRAKTIKA KLINIKOAN INTERAKZIOAK KUDEATZEKO ZAZPI PRINTZIOPIO (2tik egokitua)

1. Medikamentuen arteko interakzio baten ondorioak medikamentuon efektu klinikoarekin (terapeutikoa edo kontrakoa) lotuta daude
2. Interakzio baten efektu klinikoak ez dira soilik medikamentu bat hartzen hastean azaleratzen, baita medikamentu bat hartzeari uztean ere.
3. Interakzioen ondorio larriak prebenitzeko onena arrisku asoziazioak saihestea da.
4. Interakzio arriskua duten asoziazio batzuk, hala ere, onargarriak dira dituzten ondorio klinikoak kudeatzeko modukoak badira eta balizko onurak arriskuak baino handiagoak direnean.
5. Paziente guztiek ez dituzte arrisku berak (adina, komorbilitateak, faktore genetikoak, pazientearen egoera).
6. Arrisku aldia luzeagoa edo motzagoa izan daiteke interakzioaren mekanismoaren arabera.
7. Beharrezkoa da pazienteei informazioa ematea farmakoen balizko interakzioak eta kontrako efektuak ezagutzeko gai izan daitezen.

2. taula*. CYP450 zitokromoaren bidezko interakzioen erantzuleak diren farmako nagusiak^{2,9-11}

Entzima	Inhibitzaileak (letra lodiz, inhibitzaile indartsuenak)	Induktoreak
CYP1A2	amiodarona, ziprofloxazinoa , etinilestradiola, fluvoxamina , norfloxazinoa, ofloxazinoa, vemurefaniba	karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, primidona, errifanpizina, erritonabirra, teriflunomida, tabakoa
CYP2C9	amiodarona, zeritiniba, flukonazola , metronidazol, mikonazol, trimetoprima/sulfametoxazola, borikonazola	karbamazepina, dabrafeniba, enzalutamida, fenitoina, fenobarbitala, errifanpizina
CYP2C19	eslikarbazepina, esomeprazola, estiripentola, flukonazola , fluoxetina, fluboxamina , moklobemida, omeprazola, oxkarbazepina, tiklopidina , borikonazola	karbamazepina, dabrafeniba, enzalutamida, fenitoina, fenobarbitala, lopinabirra/erritonabirra, errifanpizina, <i>Hypericum perforatum</i> (San Joan belarra)
CYP2D6	abiraterona, amiodarona, asenapina, bupropiona , zelexoxiba, zinakalzeta, zitaloprama, klobazama, kobizistata, darunabirra, dronedarona, duloxetina, eszitaloprama, fluoxetina , haloperidola, imatiniba, mirabegrona, paroxetina , propafenona, kinidina , erranolazina, erritonabirra, sertralina, terbinafina	ez du induktorerik
CYP3A	Makrolidoak (klaritromizina, eritromizina) Antifungiko azolikoak (flukonazola, itrakonazola, ketokonazola, mikonazola, posakonazola, borikonazola) Proteasaren inhibitzaileak (darunabirra, lopinabirra, erritonabirra...) Pomelo-zukua amiodarona, bikalutamida, zeritiniba, ziklosporina, kobizistata, krizotiniba, danazola, diltiazema, dronedarona, fluboxamina, idelalisiba, imatiniba, nilotiniba, berapamiloa	bexarotenoa, bosentana, karbamazepina, dabrafeniba, efabirentza, enzalutamida, eslikarbazepina, fenitoina, fenobarbitala, modafiniloa, oxkabazepina, primidona, errifanpizina, errifabutina, <i>Hypericum perforatum</i> (San Joan belarra),

* Zerrenda ez da exhaustiboa. Kontsultatutako iturri gehienek bat egiten duten printzipio aktiboak hautatu dira, produktu bakoitzaren fitxa teknikoak barne.

3. taula. Ohiko interakzioen adibideak^{4,5}

Entzima	Inhibitzaileak edo induktoreak	Substratuak	Balizko efektu klinikoak
CYP2C9	amiodarona, metronidazola (inhibitzaileak)	warfarina/ azenokumarola	Odoljariora izateko arriskua areagotzen da warfarina/azenokumarol maila igotzeagatik
CYP2C19	omeprazola, esomeprazola (inhibitzaileak)	klopidogrela	Gertakari kardiobaskular bat izateko arriskua handitu egin daiteke metabolito aktiboa gutxitzeagatik eta eraginkortasuna galtzeagatik
CYP2D6	fluoxetina, paroxetina (inhibitzaileak)	errisperidona	Efektu estrapiramidalen arriskua areagotu egiten da errisperidonarekin
	tramadola	Tramadolaren efektuaren txikitzea metabolito aktiboa gutxitzeagatik	
CYP3A4	terbinafina (inhibitzaileak)	tamoxifenoa	Tamoxifenoaren eraginkortasunaren balizko txikitzea eta bularreko minbiziaren errekurrentzia
	amitriptilina	Aho lehorra, zorabioak eta toxikotasun kardiala amitriptilina eta nortriptilina maila plasmaticoak areagotzeagatik	
	karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala (induktoreak)	Ahotik hartzeko antikonzeptiboak etinilestradiola	Bilatu gabeko haurdunaldia estradiol mailak gutxitzeagatik
	klaritromizina, eritromizina (inhibitzaileak)	sinbastatina lobastatina	Miopatia edo errabdomiolisia estatina mailak areagotzeagatik
CYP3A4	diltiazema, berapamiloa (inhibitzaileak)	berapamiloa	Hipotentsioa eta QT tarte luzearekin berapamilo maila areagotzeagatik
	Pomelo-zukua (inhibitzaileak)	prednisona	Immunohezabatzea prednisona mailak areagotzeagatik
CYP3A4		sinbastatina lobastatina	Miopatia edo errabdomiolisia estatina mailak areagotzeagatik

IDEIA NAGUSIAK

- CYP450 zitokromoa da medikamentuen metabolismoarekin lotutako interakzio farmakozinetikoen erantzule nagusia.
- Polimorfismo genetikoak CYP450 zitokromoak metabolizatutako farmakoen erantzunen zein kontrako efektuen eta interakzioen ematen den aldakortasuna azal dezake.
- CYP450 zitokromoaren interakzioek sortutako kontrako efektuak aurreikusten zailak dira eta garrantzitsua da interakzio horien erantzule diren farmako nagusiak ezagutzea.
- Interakzioen ondoriozko balizko kaltea vademecum pertsonal bat erabilita murriztu daiteke (medikamentu gutxi erabiltzea eta medikamentuok ondo ezagutzea).
- Klinikoez interakzio farmakologiko bat izateko arriskua kontuan izan behar dute paziente batek akats terapeutiko bat edo espero ez den kontrako efektu bat jasaten duenean.

ESKERRAK

Buletin honetan aukeratutako gaia gure lankide Joserrarentzako (José Ramón Aguirrezabala) omenaldi bat izatea nahi dugu. Joserra, hasieratik INFAC buletineko idazkuntza batzordeko kidea izan da eta hemendik aurrera ez da egongo erretiroa hartu duelako.

Eskertu nahi diogu INFAC buletinari eskaini dion lana eta denborarengatik urte guzti horietan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª Ed-Dic 2013. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). [online]: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf
2. Prescrire Rédaction. Suppl. Interactions médicamenteuses. Rev Prescrire. 2019.
3. Drug interactions: principles and practice. Aust Prescriber. 2012;35:85-8. [online]: <https://www.nps.org.au/assets/7c4752cbf-6bab093-392c5891fb31-ce2e865618c64490faac8e3b681c8ab9be0291ffed56fc0acca44fbc770.pdf>
4. Cytochrome P450 drug metabolism. Dynamed. [online]: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T918962>
5. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. Am Fam Physician. 2007;76:391-6. [online]: <https://www.aafp.org/afp/2007/0801/p391.pdf>
6. Larson AM. Drugs and the liver: metabolism and mechanisms of injury. UpToDate 2019. [online]: https://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury?source=history_widget
7. Is there more to learn about cytochrome P450 enzymes? DTB. 2014;52:57-60.
8. European Medicines Agency, 2012. Guideline on the investigation of drug interactions. [online]: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf
9. Lexicomp® Drug Interactions. Wolters Kluwer Health, Clinical Drug Information, Inc. Inc. Riverwoods, IL. [online]: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist.
10. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and p-glycoprotein (online only). Med Lett Drugs Ther. 2019. [online]: www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf
11. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos-CI-MA. [online]: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2019ko uztaila

«INFAC buletina argitalpen elektroniko bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko».

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEn bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzako intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: cevimesan@euskadi.eus

Idazkuntza Batzordea: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.euskadi.eus/informazioa/infac-buletina/web01-a2cevime/eu/>



Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

