

Gyógyszerkölsönhatások a szervezetben

Dudutz Gyöngyi¹, Kincses Ajtay Mária²

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Gyógyszeripar és biotechnológia tanszék, ²Toxicológia és biofarmacia tanszék

Interacțiuni medicamentoase în organism

Interacțiunile medicamentoase se produc în urma administrării concomitente, la un singur bolnav, a mai multor medicamente și/sau alimente, băuturi, nutriceutice sau alte substanțe chimice. În lucrarea de față am urmărit interacțiunile intervenite în cursul etapei farmacocinetice (interacțiuni farmacocinetice): absorbție gastrointestinală, transport și distribuție, metabolizare și eliminare. Cele mai importante interacțiuni se manifestă la nivelul proceselor de transport transmembranal (transportori ABC - ATP-binding cassette) precum și la nivelul metabolizării medicamentului prin sistemul citocromilor P450. Interacțiunile sunt influențate și de particularitățile farmacogenetice. În vederea evitării utilizării asocierilor medicamentoase cu consecințe clinice nedorite și individualizării terapiei medicamentoase se impune elucidarea mecanismelor intime ale interacțiunilor, precum și realizarea unei baze de date internaționale comprehensive privind interacțiunile.

Cuvinte cheie: interacțiuni medicamentoase, transportorii ABC, citocrom P450

Drug interactions in the organism

Drug interactions are produced as a result of simultaneous administration at the same patient of more than one drug and/or food, beverage, nutraceutical and other chemical substances. In the present study we have followed the interactions produced during the pharmacokinetic phase (pharmacokinetic interactions): gastrointestinal absorption, transport and distribution, metabolism and elimination. The most important interactions are produced at the level of trans-membrane transport processes (ABC transporters - ATP-binding cassette) as well as at the level of drug metabolism by the cytochrome P450 system. Interactions are influenced by the pharmacogenetic characteristics involved in the processes of transport and metabolism. The understanding of the mechanisms of interactions in details is necessary. Comprehensive international databases of interactions are necessary for the individualization of drug therapies and to avoid the concomitant use of drugs with undesired clinical consequences.

Keywords: drug interactions, ABC transporters, cytochrome P450

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (3): 160-170

www.orvtudert.ro

Gyógyszerkölsönhatásról beszélünk abban az esetben, amikor egy adott gyógyszer hatása megváltozik egyidejűleg adott másik gyógyszer, étel, ital, mikrotápanyag vagy bármely más külső kémiai vegyület jelenlétében. Rendszerint specifikus időbeli lefolyást követ.

Kettőnél több egyszerre adott gyógyszer esetén a lehetséges interakciók (N) az alábbi összefüggés szerint számíthatók ki [28]: $N = n! / (2! \cdot (n-2)!)$, ahol n az együtt adott gyógyszerek száma. Például öt gyógyszer esetén ez a szám tíz, tíz gyógyszer esetén viszont már 45.

Gyógyszerkölsönhatások kategóriái

A gyógyszerkölsönhatásokat különböző szempontok szerint osztályozhatjuk.

A kölsönhatásba lépés helye szerint lehetnek *in vitro* (szervezeten kívüli) és *in vivo* (szervezeten belüli) interakciók.

A következményei alapján a kölsönhatás adott körülmények között lehet előnyös vagy hátrányos. A veszélyességük fokozata alapján a nemkívánatos kölsönhatások

kat előidéző gyógyszerkombinációkról megállapítható: tilos együtt adni, együtt adásuk kontraindikált, óvatosan körütekintéssel adhatók együtt.

A kölsönhatásban résztvevő partnerek szerint az alábbi interakciókról beszélhetünk:

- gyógyszer-gyógyszer,
- gyógyszer-segédanyag (gyógyszertechnológiában kihasználják: pl. biológiai hasznosulás javítása),
- gyógyszer-környezet (életmód, étel-interakciók, interakció gyógynövényekkel, ásványi anyagokkal, mikrotápanyagokkal),
- gyógyszer-orvosi műszer (antiaritmiás kezelésnél megváltozik a defibrillációs küszöb).

A gyógyszerinterakciók mechanizmusukat tekintve két nagy csoportba oszthatók:

- gyógyszer technológiai interakciók (szervezeten kívüli interakciók) – elsősorban a fizikai és kémiai inkompatibilitásokat foglalják magukba,
- terápiás interakciók (szervezeten belüli interakciók) létrejöhetnek farmakodinámiai és farmakokinetikai szinten.

Farmakokinetikai szinten kialakuló gyógyszerkölsönhatások

A szervezetbe kerülő gyógyszerek, xenobiotikumok sorsát az ADME (absorption, distribution, metabolism,

Dr. Dudutz Gyöngyi

UMF Târgu Mureș

Disciplina de Industria și Biotehnologia Medicamentului

540142 Marosvásárhely - Târgu Mureș

Gh. Marinescu 38.

Email: dgyongyi43@gmail.com

excretion) rendszer írja le. A farmakokinetikai interakciók a gyógyszerkoncentráció megváltozását eredményezik a felszívódás, megoszlás, metabolizáció és kiürülés folyamatainak a megváltozása következtében.

Felszívódás során kialakuló interakciók

A kölcsönhatások létrejöttének útjai az abszorpció ráta és az abszorpció mértékének módosítása révén [38]:

- *Az abszorpció megváltoztatása a bevitt folyadék volumennel, közvetlen fizikai és kémiai reakciókkal, adszorbensekkel (szénsavas italokkal stb.).* Például a kolesztiramin egy sor gyógyszert abszorbeál (ursodezoxikolsavat, nikotinsavat, acetyl-szalicilsavat, warfarint, digoxint, vagy digitoxint) és csökkenti a felszívódását.
- *A gyomorürítés, gyomorperisztaltika késleltetése.* Egyes gyógyszerek (narkotikumok, analgetikumok), ozmotikusan aktív segédanyagok jelenléte megnöveli a gyomorban a tartózkodási időt (gyomortranzit időt), fokozza a savérzékeny hatóanyagok (penicillin G, eritromicin) lebontását, és ezzel csökkenti a felszívódott hatóanyag mennyiségét.
- *A pH, illetve az ionizációs viszonyok megváltozása.* A gyengén savas vegyhatású anyagok ionizációja alacsony pH-n csökken, zsírolékonyságuk és felszívódásuk fokozódik, a lúgos vegyhatásúak esetében a folyamat fordított. A pH-t csökkenti a gyulladáscsökkentő és reuma elleni készítmények (pl. ketokonazol); a savas vegyhatású táplálékok, a pH-t növelik a savtermelés zavarával járó betegségek gyógyszerei (pl. H₂ blokkolók, mint a cimetidin stb.). Az antacidok növelik a pH-t és a gyomorürítés sebességét, ezáltal csökkentik a digoxin, a gyulladáscsökkentők (itakonazol, ketokonazol), a kinolonok (ciprofloxacinnal, norfloxacinnal), a szalicilátok és a tiroxin felszívódását.
- *Kompleképződés* [18, 38]. A különböző fémionok – az antacidokban levő alumínium és mások, a tejben levő kalcium – komplexeket képeznek az egyes antibiotikumokkal, pl. tetraciklinekkel, béta laktám antibiotikumokkal, valamint kinolon származékokkal (ciprofloxacinnal, ofloxacinnal) stb. és csökkentik a felszívódásukat.
- *A bélflóra megváltoztatása* [38]. Ezen az úton csökkentik pl. az antibiotikumok a fogamzásgátlók hatását. A fogamzásgátló hatóanyag konjugátuma a bélben a bélflóra mikroorganizmusai hatására hidrolizál, és az így szabaddá váló aktív szteroid visszasiszódik. Az antibiotikum a bélflórát inaktíválja, következésképpen a hidrolízis elmarad, és az aktív szteroid lehetséges reabszorpciója csökken. Perorálisan fogamzásgátlóval együtt adott ampicillin, amoxicillin és tetraciklin esetén terhesség bekövetkezését írták le.

A bélflóra megváltozása a K-vitamin szintézis csökke-

nését vonja maga után és ezzel az antikoagulánsok hatásának a növekedését.

- *A bélmotilitás megváltozása* [38]. A kolinerg szerek növelik a bélmotilitást, ezzel csökkentik a béltranszit időt és a felszívódást, az antikolinerg szerek ezzel ellentétesen hatnak.
- *A bélnyálkahártya állapota, vérrellátása* (pangás vagy fokozott vérbőség, gyulladásos folyamatok). A bélnyálkahártyát károsító gyógyszerek, mint például a citosztatikumok proliferációcsökkentő hatásuk folytán más gyógyszerek felszívódását csökkenthetik.
- *A membrántranszport módosulása* az ABC transzport-fehérjék (MDR-, MRP-fehérjék és mások) szintjén fellépő interakciók következtében.
- *Interakciók tápanyagokkal* [1, 47]. Az étel kémiai összetevői, folyadéktartalma, lipofil komponenseinek valamint a szénhidrátoknak a mennyisége, az étel pH-ja, pufferkapacitása és a fentebb említett membrántranszport módosító hatása azok a tényezők, amelyek befolyásolják a felszívódást.
 - Magas lipidtartalmú vegyületek megváltoztatják a zsírolékony vegyületek felszívódását és a felszívódás kinetikáját. A magas zsírtartalmú ételek szignifikánsan növelik a griseofulvin, az A- és D-vitamin, a teofilin felszívódását, más gyógyszerek (pl. kaptopril, perindopril) felszívódását viszont csökkentik. Tartós zsírszegény étrend a zsírolékony vitaminok hiányát okozhatja.
 - Üres gyomorra ajánlatos bevenni: egyes antihisztaminikumokat (loratadin, cetirizin), egyes nem szteroid fájdalomcsillapítókat (paracetamol), furoszemidet, nefrixet, egyes antibiotikumokat (penicillin, amoxicillin, cefalosporinok, tetraciklinek), kinolonokat (ciprofloxacinnal, levofloxacinnal, ofloxacinnal), isosorbid-dinitrátot, nitroglicerint.
 - Étkezés után, telt gyomorra ajánlott bevenni: NSAID gyógyszereket, atenololt.
 - Fehérje alapú diéta esetén jelentős mértékben csökkenhet a propranolol, karbidopa, levodopa és teofilin felszívódása.
 - Magas rosttartalmú élelmiszerek fogyasztása esetén a penicillin, lovasztatin, levotiroxin, metformin felszívódásának elégtelenségét figyelték meg.
 - A gyümölcslevek egyes gyógyszerek felszívódását elősegítik (pl. citrus-félék a makrolid antibiotikumok felszívódását), másokét gátolják (pl. antihisztaminikumokét).

Interakciók a megoszlás (szállítás, eloszlás és raktározás) során [38]

A gyógyszerek a szisztémás keringésben kapcsolatba kerülhetnek egymással, és versenghetnek a plazmakötődésekért valamint a szöveti kötődésekért.

- *Vetélkedés a vér szállító fehérjéihez való kötődés szintjén.* A plazmafehérjékhez erősen kötődő gyógyszerek leszorítják a gyengébben kötődőket, a leszorított gyógyszer szabad molekuláinak koncentrációja nő, és ezzel farmakológiai hatása fokozódik. A szállítófehérjékhez való affinitás erősségét a kötődési százalék jellemzi: fenilbutazon 99% > antikoagulánsok (warfarin 98% > heparin 95%) > digitoxin 90% > szulfamidok 50-80 > fenitoin 89% > kinidin 82% > kinin 75% > tiopental 65% > kloramfenikol 51%.

Együtt adott gyógyszerek esetén a szállítófehérjékhez való affinitásbeli különbség okozta interakciók:

- A fenilbutazon valamint a nátrium-valproát leszorítja a fenitoint a plazmafehérjéről és növeli a hatását.
- A verapamil leszorítja a digoxint, a digoxinszint toxikus koncentrációt érhet el.
- A gyulladáscsökkentők, mint az aszpirin, a fenilbutazon és az indometacin leszorítják a fehérjekötésből a kumarinokat és ezzel vérzést okoznak.
- A gyulladáscsökkentő szalicilátok, a fenilbutazon, a klorálhidrát, valamint az antikoagulánsok (kumarinok) leszorítják a vércukorszint csökkentő szulfamidokat és hipoglikémiát okoznak.
- *Vetélkedés az eloszlás szintjén.* A szöveti kötődések feloldása következtében a kiszorított hatóanyag vérkoncentrációja átmenetileg megnő. Például:
 - A kinidin csökkenti a digoxin kötődését a szövetekhez, növeli a plazma koncentrációját, és ezzel a toxicitását.
 - A monoamino-oxidáz bénító triciklikus antidepresszívumok (imipramin, amitriptilin) kiszorítják a tüdőben raktározódó SSRI hatású antidepresszívumokat, megnő a vérben a koncentrációjuk és ezzel fokozódik a hatásuk (szerotonin szindróma) [29, 42].
 - A triciklikus antidepresszívumok (imipramin, amitriptilin), a kokain valamint az amfetaminok gátolják a katekolaminok (noradrenalin, adrenalin) reabszorpcióját a raktárakba, felerősítik, elnyújtják az adrenerg idegek ingerlését.
 - A csontokban lerakódott ólom tiuram–ditiokarbamát hatására mobilizálódik, visszajut a véráramba, és akut központi idegrendszeri mérgezési tüneteket okoz.

Interakciók a kiválasztás során

A felszívódott gyógyszereknek és metabolitjaiknak a kiürülése a szervezetből a kiválasztó szerveken – vesén, epén, tüdőn, gyomor-bélhuzamon, bőrön és járulékos elemein (pl. szőrtüszőkön, hajon), külső elválasztású mirigyeken (verejték-, tej-, nyálmirigyeken) – keresztül történik.

A vesében kialakuló kölcsönhatások módosíthatják a vizelet pH-ját, a vese vérellátását, valamint az aktív

transzportfolyamatokat. A vesekiválasztás három fázisban megy végbe glomerulus filtráció, tubuláris reabszorpció és tubuláris szekréció.

- *Interakció a glomerulus filtráció szakaszában* (passzív diffúzió). A diuretikumok (furoszemid, hidroklorotiazid) a vizeletmennyiség növelésével a szívszerek (digoxin) és vérnyomáscsökkentők (enalapril) hatását csökkentik.
- *Interakció a tubuláris reabszorpció szintjén* (aktív és passzív transzport). A gyenge savak és bázisok nem ionizált, lipidoldékony formái a koncentrációgrádiens irányában passzívan reabszorbeálódnak. Mivel az ionizáció pH függő a vizelet lúgosításával a gyenge savak (a barbiturátok, szulfonamidok), savanyításával pedig a gyenge bázisok (prokain, antihisztaminikumok, amfetaminok, koffein, petidin) kiürítése növelhető. Például a szalicilátok kiürítési sebessége 4-6-szorosára nő, ha a vizelet pH-ja 6-ról 8-ra emelkedik.
- *A tubuláris szekréció* (aktív transzport) szintjén lejátszódó kölcsönhatásokban fontos szerepet játszanak az ABC transzporter fehérjék (a vesére jellemzők az OAT1, és OAT3 valamint az OCT1, OCT2 fehérjék). A transzportrendszerek specifitása alacsony, ezért a különböző xenobiotikumok kompetitíven versengenek a kötődésekért. Egyes gyógyszereknek az aktív transzporterekre kifejtett gátló hatása következtében az egyidejűleg adott más gyógyszerek plazmakoncentrációja megnő (toxicitás növekedés), vagy kumulálódnak a vesében (nefrotoxicitás az egyes antibiotikumoknál).

A gentamicin gátolja a furoszemid, a NSAID gyógyszerek (szalicilátok és fenilbutazon) és a cefalosporinok tubuláris szekrécióját, fokozva hatásukat illetve toxicitásukat.

A peroralisan adott penicillin gyors kiürülésének az oka a kötődése a szerves sav szállító fehérjéhez. A probenid jobban kötődik ehhez a szállító molekulához, így a szervezet elsősorban a probenidet választja ki. A félszintetikus, peroralisan is adható penicillinek felfedezése előtt a kiürülés lassítására, a hatás idejének a megnövelésére adták együtt a két gyógyszert. Ezt ma már csak akkor használják, ha a fertőzés kezelése különösen magas penicillinkoncentrációt igényel.

A probenid növeli az egyidejűleg adott NSAID gyógyszerek plazmakoncentrációját az epe valamint a vese kiválasztás csökkentésével és/vagy a proteinkötődés megváltoztatásával. A jelentős plazmaszint növekedés miatt a ketorolak-probenid kombináció ellenjavalt, a NSAID toxicitás megnövekedett veszélye miatt szükséges a betegek monitorizálása [33].

Az epekiválasztás során is fellépnek gyógyszer-interakciók. A kiválasztást bénító, csökkentő hatású anyagok az együtt adott gyógyszerek vérszintjét emelik. Így

például a probenid bénítja az epe kiválasztást, és ezzel gátolja a rifampicin kiválasztását is; a verapamil szelektíven csökkenti a digoxin biliáris kiürülését.

Interakció az aktív membrántranszporterek (ABC transzporterek) [38]

Az ABC-transzporterek (ATP-binding cassette transporters – ATP-kötő kazetta transzporterek) a legnépesebb fehérje szupercsalád tagjai, prokariótától az emberig mindenhol megtalálhatók. Rendkívül sokféle anyag membránon való átvittetésében, főleg a sejtől kifelé végbemenő transzportfolyamatokban (efflux) van szerepük. Számos anyagot szállítanak ki a sejtől a sejt környezetébe, megakadályozva a felhalmozódást a sejtben. A transzportált anyagok lehetnek lipidek, peptidek, aminosavak, cukrok, szteroidok, gyógyszerek, metabolitok (szulfát-, és glutationkonjugátumok). ATP-kötő kazetta transzporterek vesznek részt a koleszterol transzportjában is (ABCA1, ABCG5/8, ABCB11, Mdr2) [24].

A szupercsalád tagjainál szerkezetileg megkülönböztetjük a transzmembrán domént (TMD – transmembrane domain), az ATP-kötő domént (ATP binding domain) és a nukleotidkötő domént (NBD – nucleotide binding domain).

Az ABC transzportereket ABC A-tól ABC G-ig 7 alcsaládba sorolják be (1. táblázat).

Az ABC transzporterek főleg a kiválasztásban részt-

vevő szervekben találhatók meg. Befolyásolják a clearance folyamatokat az epevezetékben, a vesecsatárnácskákban, és a placentában, valamint a gastrointestinalis felvételt, a preszisztémás eliminációt a bél epitéliumában, valamint az efflux folyamatokat az agy és here kapillárisainak endotéliumsejtjeiben [48].

Az **MDR családba** tartozó fehérjéket a daganatos betegségek terápiája során fellépő rezisztenciával kapcsolatban mutatták ki, ezek voltak felelősek a gyógyszer-molekula eltávolításáért a célsejtől (efflux folyamat). Kemoterápiák során tumoros sejtekben fokozódik a szintézisük. Génmutációik számos betegséget okoznak.

Az ABCB alcsalád tagjai a sejtekben a különböző membrán kompartmentekben helyezkednek el: plazmamembrán, endoplazmatikus retikulum, lizoszómális és mitokondriális membránok. A család legismertebb tagja a P-glikoprotein (MDR1) 170 kDa méretű ABCB1 fehérje. A széles szubsztrátspektrummal rendelkező MDR1 proteinek fontos élettani szerepet töltenek be a szervezetben, a sejtek és a szervek védelmében a xenobiotikumok felszívódásával szemben. Változatos szerkezetű, általában egy vagy több gyűrűs közepes méretű (molekulatömeg ≥ 400), és zsírolékosnyságú ($\log K_{ow} < 2$) molekulák aktív transzport efflux folyamataiban vesznek részt. Molekulájukban legalább két jól meghatározott térbeli elhelyezkedésű hidrogén kötés akceptor helyet tartalmaznak. Telíthetők, gátolhatók és indukálhatók.

ABC transzporter bénítók

Az efflux folyamat csökkenéséhez vezető kompetitív interakció játszódhat le a P-glikoprotein inhibitorok

1. táblázat. Az ABC transzporterek szupercsaládjába tartozó fontosabb családok [35]

Elnevezés	Rövidítés	Lokalizáció a szervezetben	Hatása a hatóanyag kinetikájára
Multidrog rezisztencia proteinek / P-glikoproteinek (ABC B)	MDR (Multi-drug resistant protein family)	Bél hámsejt Agy-vér gát Epe Placenta	Felszívódás bélben ↓ Behatolás az agyba ↓ Kiválasztás az epében ↓ Bejutás a placentába ↓
Multi- rezisztenciával társult fehérjék (ABC C)	MRP (Multi-resistant associated protein family)	Vese Epe	Kiválasztás a vizeletben ↓ Kiválasztás az epében ↓
Organikus anion transzporterek és Organikus kation transzporterek	OAT (Organic-anion transporter) OCT (Organic-cation transporter)	Vese Máj Placenta	Felvétel a vesébe, májba, placentába ↓
Organikus anion transzportáló polipeptid	OATP (Organic-anion transporting polipeptid)	Máj	Felvétel a májba ↓
Nukleotid transzporter	NT (Nucleotide transporter)	Gyomor-bél traktus	Felszívódást ↓
Peptid transzporter	PEPT (Peptide transporter)	Gyomor-bél traktus	Felszívódást ↓
Kétvegyértékű fémion-transzporterek	DMT (Divalent-metal ion transporter)	Gyomor-bél traktus	Felszívódást ↓

2. táblázat. Az ABC transzporterekre ható néhány ismertebb gyógyszer

<i>ABC transzporter inhibitorok [9]</i>	<i>ABC transzporter induktorok</i>
Antiaritmiás szerek: Kinidin, Amiodaron	Antibiotikum: Rifampicin
Antimikotikumok: Itrakonazol, Ketokonazol	Szintetikus kortikoszteroidok: Dexametazon
Kalciumantagonisták: Verapamil	Antitumorális szerek: Vinblastin, Daunorubicin
Makrolid antibiotikumok: Eritromicin, Klaritromicin, Azitromicin	Benzpirének: kátrány, cigarettafüst [41, 44], Peszticidek: DDT
Immunszuppresszív szerek: Ciklosporin	Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) [4,6]
Antivirális szerek: Indinivir	Karbamazepin
Antitumorális szerek: Tamoxifen	
PPI (proton pumpa inhibitor): Omeprazol	
Vizelethajtók: Spironolakton	
Köszvényellenes szer: Probenicid	
Nem szteroid gyulladáscsökkentők: Szalicilátok, Indometacin, Fenilbutazon	
Orális antidiabetikumok	

és egyes gyógyszerek között [25,26]. A bélben található P-glikoproteinek inhibitorai (**2. táblázat**) az efflux csökkentése révén fokozzák a felszívódást, megnövelik egyes hatóanyagok intracelluláris tartózkodási idejét.

A digoxinnal együtt adott P-glikoprotein inhibitorok jelenlétében a digoxin szérumszintjének a megnövekedése mérgezés kialakulásával is járhat [10, 13]. Pl. klaritromicin szedése a digoxin mérgezés gyakoriságát 13-szorosára növelte. A verapamil valamennyi efflux folyamatra hat, ezért szelektíven csökkenti a digoxinnak az epén keresztüli kiválasztását is.

Az agy-vér gáton működő P-glikoproteinek bénítói növelik egyes hatóanyagok koncentrációját az agyban. A morfin és származékainak transzportja is P-glikoprotein függő folyamat, a fellépő efflux következtében csökken az agyi koncentrációjuk. Ennek kompenzálására, az óhajtott hatás eléréséhez egyre növekvő adagra van szükség. Részben ezzel magyarázható a tolerancia kialakulása is. A P-glikoproteinbénítók csökkentik az effluxot és erősítik az opiátok (pl. morfin) hatását. Ugyanezen mechanizmus szerint a kinidin, verapamil, ketokonazol növeli a loperamid transzportját az agyba, és ezzel megnő az egyébként csekély központi idegrendszeri hatása [36].

A daganatos megbetegedések elleni küzdelemben fontos szerepet játszik a multidrog-rezisztencia kérdésének megoldása. Egyre nagyobb az igény a különböző rezisztencia-mechanizmusokat gátolni képes, új anyagok kifejlesztésére. A P-glikoprotein inhibitor hatású verapamilnál kevésbé toxikus, de annál hatásosabb rezisztencia-módosító vegyületek (pl. *Euphorbia-diterpének*) kutatása is folyamatban van [12].

A gyógyszer-gyógyszer interakció létrejöhet a vese kiválasztás során a különböző ATP függő transzporterek

(MDR, MRP, OAT, OCT) szintjén [11, 22]. A probenicid a ROAT1 (renal organic anion transporter) kompetitív gátlásával csökkenti a methotrexat, az NSAID típusú szerek, a rifampicin kiválasztását a tubuláris szekréció szintjén, növelve ezen gyógyszerek vérkoncentrációját és mellékhatásait [32, 33]. A penicillin és tetraciklin származékok esetében a probenicid ugyancsak csökkenti a kiválasztásukat, megnöveli a vérszintjüket, ezért ajánlják a terápiás együtt adásukat.

A szalicilát és az indometacin efflux folyamat inhibitorok (MRP4 gátlók), az együtt adott methotrexát kiválasztását növelik, plazmakoncentrációját csökkentik [45].

Egyes metabolitok, mint a diklofenak-glükuronid szignifikánsan csökkenti a MRP2 mediált efflux transzportot, ennek következtében a szimultán adott metothrexát plazmakoncentrációját csökkenti, ugyanakkor a naproxen-glükuronid ezt a hatást nem feje ki [32].

A makrolid antibiotikumok koncentrációfüggő bénító hatást gyakorolnak elsősorban a máj szintjén lezajló OATP mediált transzportfolyamatokra. Orális antidiabetikumok ugyancsak inhibálják az OATP és OCT transzportereket a májban [3]. Ezzel magyarázható mindkét gyógyszercsoport kölcsönhatása a sztatinokkal, amelynek következtében együtt adás esetén nő a sztatinok szervezetben belüli koncentrációja (máj- és izomkárosodás).

ABC-transzporter indukálók

P-glikoprotein induktorok lehetnek a dexametazon, vinblastin, daunorubicin, rifampicin, karbamazepin, benzpirének, számos növényi hatóanyag. A bél endotéliumában található P-glikoproteinek induktorai fokozzák az efflux folyamatokat és ezzel csökkentik a felszívódást. A rifampicin valamint a *Hypericum perforatum*-ot tartalmazó készítmények fokozzák a bél P-glikoproteinek

expresszióját, és ezáltal további interakciókat válthatnak ki, pl. csökkentik a digoxin felszívódását.

Interakciót figyeltek meg a karbamazepin (CYP3A4 és P-glikoprotein induktor) és második generációs antipszichotikus szerek, mint az aripiprazol, quetiapin, riszperidon között. A karbamazepin adagolás megszakítása után (az indukció megszűnése után) az antipszichotikus szerek mellékhatásainak (akátízia) fokozódását észlelték [40].

A gyógyszer transzportjában fellépő módosulások *genetikai tényezőkre* is visszavezethetők. Az ATP-függő transzmembrán efflux pumpát (P-glikoprotein) az MDR1 „multidrug” rezisztencia gén kódolja. A P-glikoproteinek szerkezete genetikailag determinált, mononukleotid polimorfizmus következtében működésükben egyénenkénti és interetnikai eltéréseket is mutatnak. Ez okozhatja a perorálisan adagolt gyógyszerek eltérő biodisponibilitását, a különbségeket a gyógyszerrezisztencia (pl. antitumoralis szerek) kialakulásában és az egyes betegségek iránti fogékonyságban. A P-glikoprotein nagy aktivitása (génduplikáció, illetve -multiplikáció következtében) rendkívüli rezisztenciát eredményezhet például bizonyos kemoterápiás beavatkozások esetén.

Intenzív kutatások folynak jelenleg a szerotonin, dopamin és gamma-amino-vajsav transzporterek genetikai variabilitásának vizsgálata terén.

Igen érdekes, hogy az MDR gén a CYP 3A4 gén közelében helyezkedik el a kromoszómán (7q21.1). Ugyanazon anyagok indukálhatják vagy béníthatják mindkettőt. (Pl. a rifampicin az ABC transzporterek és a CYP enzimek klasszikus induktora is). A P-glikoproteinek és a CYP enzimek együttes hatása a szervezet védekezésének részét képezi. Klinikailag is igen nehéz elkülöníteni, hogy az interakció kialakulásában mekkora a CYP-mediált és a P-glikoprotein-mediált interakciók részaránya.

Interakciók a metabolizáció során [20, 38]

A gyógyszerek a metabolizáló enzimeken keresztül súlyos toxikus tünetekhez, esetleg halálhoz vezető kölcsönhatásokba léphetnek. Az interakció legtöbbször a mikroszómális enzimek indukciója illetve gátlása útján valósul meg. Szubsztrátspecifitásuk alacsony. Sok szervben megtalálhatók: a májban, a vékonybélben és kisebb mennyiségben a vesében, a tüdőben, az agyban.

A citokróm P-450 (CYP450) a mikroszómális hemtartalmú izoenzimek összefoglaló elnevezése. Jellemző rájuk az enzimpolimorfizmus - az izoenzimek, alcsaládok jelenléte. Az izoenzimek molekulasúlyban,

katalitikus aktivitásban, indukálhatóságban, immunkémiailag viselkedésben eltérnek egymástól, számuk és eloszlásuk szervi, nemi, faji eltéréseket mutat. Elnevezésükben a családok nevét arab számok jelzik. Az arab számot követő betűjel az alcsaládra utal, és az ezt követő szám jelöli az enzimet. A gyógyszerek 90%-ának metabolizmusában elsősorban a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 és CYP3A5 citokróm P450 enzimeknek van szerepe. A CYP enzimeknek kulcsszerepük van a méregtelenítésben és endogén vegyületek (koleszterin, szteroidok, prosztaglandinok, hormonok és zsírsavak) anyagcseréjében is. A citokróm P450 enzimek gyógyszeresen gátlhatók vagy indukálhatók, ami klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatásokhoz, nem várt toxikus és/vagy mellékhatásokhoz, vagy hatáscsökkenéshez vezethet.

Enzim – szubsztrát viszony szerepe az interakciók kialakulásában [37]

- *egy szubsztrát (gyógyszer) egy izoenzimen* metabolizálódik - a gyógyszer markernek tekinthető, pl. a CYP2D6 enzim szubsztrátja a metoprolol;
- *egy szubsztrát (gyógyszer) több enzim útján* metabolizálódhat, pl. a warfarin lebontásában szerepe van a CYP1A2, CYP2D6 és CYP3A4 enzimeknek;
- *több szubsztrát* biotranszformációjában *egy CYP enzim* működhet közre, pl. CYP2D6 enzim részt vesz a béta-blokkolók, antiaritmás szerek, triciklikus antidepresszív szerek lebontásában;
- *egy szer lehet szubsztrátja és induktora* egy vagy több CYP enzimnek (autoindukció), pl. a fenobarbital a CYP3A4 enzimén metabolizálódik és ugyanakkor ezt az enzimet indukálja is;
- *egy szer lehet szubsztrátja és inhibitora* egy vagy több enzim működésének, pl. a ritonavir CYP3A4 gátló és szubsztrát és CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 gátló [19]
- *egy szer lehet induktora vagy gátlója* egy vagy több CYP enzimnek pl. az omeprazol induktora a CYP1A2-nek és inhibitora a CYP3A4-nek.

Gyógyszerinterakciók a CYP enzimek gátlása útján

Valamely citokróm P izoenzim gátlása a gyógyszerek eliminációjának lassúbbodásához, a hatás fokozódásához, egyes esetekben súlyos mérgezésekhez vezethet. Az enzimgátlás végeredménye az, hogy a „normálisan metabolizáló” egyén átmenetileg „gyengén metabolizáló” (PM) fenotípusú lesz. Egyes gyógyszerek több különböző izoenzimet is gátlhatnak (amiodaron), a metabolikus enzimgátlás rendszerint izoenzimspecifikus (**3. táblázat**).

A CYP-izoenzimek gátlásának típusai:

- kompetitív gátlás, a leggyakrabban előforduló típus, két

3. táblázat. Ismertebb gyógyszerinterakciók a CYP enzimek inhibíciója révén

<i>Metabolizálódó gyógyszer</i>	<i>Metabolizáló enzim</i>	<i>Inhibitor</i>	<i>Lehetséges klinikai tünetek</i>
Orális antikoagulánsok pl. Warfarin	CYP2C9	Amiodaron Metronidazol Allopurinol	Magas warfarin szint, vérzés kockázat
Tolbutamid	CYP2C9	Echinacea purpurea (bíbor kasvirág)	Vércukorszint fokozott csökkenése [15]
Warfarin [18]	CYP3A4	Omeprazol Itrakonazol Ketokonazol Cimetidin Eritromicin Klaritromicin	Vérzés, véraláfutások, szurokszerű széklet, sötét vizelet
Aspirin [14]		Sertralin Fluoxetin Fluvoxamin Kinidin	
Simvastatin [18, 31]	CYP3A4	Klaritromicin [4,6] Eritromicin Telitromicin Verapamil [31]	Myopathia, Rabdomiolízis (izomszövet-pusztulás), Hipotenzió és QT megnyúlás
Prednizolon	CYP3A4	Diltiazem Verapamil	Immunszuppresszió
Ciszaprid Terfenadin [18] Asztemizol	CYP3A4	Ketokonazol Itrakonazol Flukonazol Eritromicin Klaritromicin Fluvoxamin Fluoxetin Szertralin	Ritmuszavar, kamrai tachycardia, QT megnyúlás
Warfarin Loratadin		Omeprazol	Vérzékenység KIR mellékhatások nyugtató hatás fokozódik
Benzodiazepinek	CYP3A4	Eritromicin Echinacea purpurea [15]	Pl. Midazepam szérumszintjének 4-6-szoros emelkedése
Klopidrogel [21] (prodóg)	CYP2C19	Omeprazol	Antiagregáns hatás csökken, gastrointestinalis vérzés
Riszperidon Tramadol	CYP2D6	Fluoxetin Paroxetin	Extrapiramidális rendszert érintő mellékhatások Csökken a fájdalomcsillapító hatás az aktív metabolitok alacsony szintje miatt
Amitriptilin [9]	CYP2D6	Terbinafin	Szájszárazság, szédülés, kardiotoxicitás
Metoprolol	CYP2D6	Amiodaron	Fokozott vérnyomás csökkenés, szívritmus csökkenés
Metoprolol	CYP2D6	Nifedipin Paroxetin	Súlyos hipotenzió és bradikardia
Neuroleptikumok (fenotiazinszármazékok)	CYP2D6	SSRI antidepresszánsok	Extrapiramidális tünetek kockázata nő
Tolbutamid	CYP2C9/10	Szulfametoxazol Trimetoprim	Hipoglikémiás
Meperidin MAO-bénítók (Imipramin, Fenelzin)	CYP3A4/5 CYP2C18	MAO-bénítók SSRI (Fluoxetin, Szertralin, Paroxetin)	Súlyos légzésdepresszió, delírium, görcsök Hipertenzív krízis „sajtreakció”

4. táblázat. Ismertebb gyógyszerinterakciók a CYP enzimek indukciója révén

Metabolizálódó gyógyszer	Metabolizáló enzim	Induktor	Lehetséges klinikai tünetek
Etinilösztadiol tartalmú fogamzásgátlók	CYP3A4	Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin Rifampicin Glutetimid	Nem kívánt terhesség
Benzodiazepinek (Zopiclon, Zolpidem)	CYP3A4	Rifampicin	Benzodiazepinhatás csökken [17]
Béta-blokkolók	CYP3A4	Karbamazepin	Hipertenzió
Ca-csatorna blokkolók		Fenobarbital Fenitoin Rifampicin Glutetimid	
Aszpirin	CYP2C19	Gingko biloba	Trombocita aggregáció [7]
Ibuprofen		(páfrányfenyő)	

gyógyszer vetélkedik az enzim kötőhelyéért, pl. a teofillin (szubsztrát) és a cimetidin a CYP1A2 izoenzimen;

- mechanizmusalapú gátlás – a gyógyszer reaktív metabolitja irreverzibilisen képez komplexet az enzimmel, csak új enzimmolekulák szintézise révén szűnik meg az ilyen gátlás, ami több napot igényel. Pl. az eritromicin a CYP3A4 izoenzimen indukálja a saját metabolizmusát, képezve az eritromicin – nitrozo alkán metabolitot, amely azután az enzimhez kötődve azzal komplexet képez és a továbbiakban gátolja az enzim működését. Ezért az ugyanezen enzimen metabolizálódó más gyógyszerek vérszintje megemelkedhet még az eritromicin kezelés befejezése után is. Az azitromicin nem gátolja a CYP3A4 izoenzim működését és ezért az eritromicin helyett adható gyógyszerkombinációkban [34].

Gyógyszerinterakciók a CYP enzimek indukciója útján

Indukció esetén fokozódik az illető izoenzim termelődése, és ennek következtében mindazon szubsztrát metabolizmus és hepatikus clearance-e, amely ezen a specifikus metabolikus úton alakul át. Következménye az együtt adott gyógyszer hatásának csökkenése, illetve az aktív metabolit hatásának a növekedése. Vannak olyan gyógyszerek, amelyek autoindukciós folyamat révén időfüggő indukciót váltanak ki, növelik az átalakításukat végző izoenzim mennyiségét. (pl. fenobarbital, karbamazepin és imipenem) (4. táblázat).

A CYP 450 izoenzimek által aktivált prodrug formában alkalmazott gyógyszerek hatását jelentősen befolyásolja a CYP induktorok vagy inhibitorok jelenléte. Például a losartan vagy a tramadol esetében a CYP induktorok fokozott terápiás hatást vagy mellékhatásokat válthatnak ki, a CYP gátlók jelenlétében (pl. paroxetin) viszont nem keletkezik az aktív metabolitjuk, tehát hatástalan lehet a kezelés [23, 43].

Gyógyszermetabolizáló CYP enzimek polimorfizmusa

A gyógyszer metabolizmusában résztvevő CYP enzimeket, a transzportban, felszívódásban valamint az eliminálásban közreműködő egyéb fehérjéket (pl. P-glikoproteinek) és a gyógyszer célmolekuláját (gyógyszerreceptorokat) kódoló génekre egyaránt nagyfokú génpolimorfizmus jellemző.

A CYP-enzimek és a transzportfehérjék genetikai variabilitása (polimorfizmusa) befolyásolhatja, a beteg egyéni reagálását a különböző gyógyszerekre [2].

A leendő gyógyszer-molekulák farmakogenetikai vizsgálata, vagyis a terápiás válasz és a kedvezőtlen mellékhatásokra való hajlam genetikailag meghatározott, egyének közti eltéréseinek vizsgálata már az új gyógyszerek forgalombahozatala előtt kötelező. A farmakogenetikai vizsgálat részét képezi a fenotipizálás és a genotipizálás [39].

Fenotípus a genotípus manifesztációja, amelyet befolyásolhatnak más géntermékek, a környezet és a szerzett jellemzők is. A fenotipizálás azt jelenti, hogy tisztázni kell, mely enzimen, vagy enzimeken keresztül, milyen mértékben metabolizálódik a kérdéses molekula, és hogy van-e gátló vagy indukáló hatása bármelyik gyógyszermetabolizáló enzimre.

Farmakogenetikai szempontból a fenotípus lehet:

- Ultragyors metabolizáló, azok a személyek, akikben megduplázódott vagy megsokszorozódott az aktív gén száma (a lakosság 1-10%).
- Extenzív metabolizáló (EM) - fokozott metabolizmus jellemezi, amely a gyógyszer alacsony plazmakoncentrációjához vezet.
- Intermediér metabolizáló.
- Gyengén metabolizáló (poor, PM) vagy nonmetabolizáló – lassú metabolizmus vagy a metabolizáció hiánya jellemzi, és a gyógyszer hosszabb időn át tartó emelkedett plazmakoncentrációját eredményezi.

A *genotipizálás* (genotípus az adott jellemzőket kódoló génszakasz struktúrája) lehetővé teszi azoknak a betegeknek a kiszűrését, akiknek valamely gyógyszermetabolizáló enzimje a populáció átlagánál lényegesen kisebb aktivitással működik. A CYP3A4, CYP2D6, CYP2D9 és CYP2D19 a legfontosabb genetikai polimorfizmust mutató enzimek [30].

A CYP3A4 és a CYP2D6 polimorfizmusának következménye például, hogy minden tizenötödik fehér vagy fekete bőrű ember fokozottan reagál a standard dózisú béta-blokkolókra (pl. metoprolol), illetve nem reagál a tramadol fájdalomcsillapítóra.

A CYP2C19 és a CYP3A4 izoenzimeken metabolizálódó proton-pumpa gátlók (PPI) használata során fellépő gyógyszerkölcsönhatások nagy része szintén a metabolikus folyamatokkal függ össze.

A CYP2C9 polimorfizmus következtében fellépő enzimaktivitás csökkenése miatt az orális antikoaguláns kezelés kumarin származékokkal túlادagoláshoz vezethet, és ezeknél a betegeknél a szokványos kezelés mellett vérzések alakulnak ki.

A triciklikus antidepresszánsok metabolizmusa terén elsősorban a CYP2D6 polimorfizmus okozhat jelentős egyéni különbségeket. A rossz metabolizálóknál a szokásos dozírozás mellett jelentősen magasabb szérumszintek mérhetők, mint az excesszív metabolizálók esetében. Előfordul, hogy a magasabb gyógyszer szint okozta tüneteket depressziónak vélik, és a gyógyszer adagját tovább növelik. Az ultragyors metabolizálóknál viszont a szokványos dozírozás terápiásan hatástalan, mivel a szervezetbe kerülő gyógyszer sokkal gyorsabban metabolizálódik.

A genotípus meghatározása (PCR, DNS chip módszerrel) a klinikai gyakorlat számára jelentős segítséget nyújthat az optimális kezelési forma kiválasztásában, a terápiás válaszokban megfigyelhető egyéni eltérések megértésében, az egyénre szabott terápia kialakításában, és a lehetséges gyógyszerkölcsönhatások elkerülésében. A CYP2D6 és CYP2C19 génre az FDA által jóváhagyott, az alapellátásban is használható genotípus vizsgálat az AmpliChip cytochrom P450 DNS mikrochip segítségével végezhető el, amely a CYP 450 enzimek által metabolizált gyógyszerek közti választást segíti elő.

Következtetések

Gyógyszerarzenálunk gazdagodásával egyidőben a gyógyszerek mellékhatásai egyre nagyobb problémát jelentenek. A nemkívánt gyógyszerhatások statisztikai vizsgálatai során kiderült, hogy jelentős részüket a sokféle együtt adott gyógyszer okozta interakciók valamint a nem

megfelelő gyógyszer-társítások alkalmazása okozza [16, 27]. A potenciálisan életveszélyes kombinációk klinikai használatának és gyógyszer-tári kiadásának megelőzésére az első teendő az, hogy további eredményeket érjünk el a *gyógyszerkölcsönhatások megismerésében, mechanizmusuk feltárásában, és a veszélyt jelentő kombinációk használatának elkerülésében.*

A nemkívánt gyógyszerkölcsönhatások a gyógyszerek farmakokinetikájának megismerésével *előrejelezhető* és ezáltal *megelőzhető*, szemben az ártalmas (adverz) gyógyszerreakciókkal.

A gyógyszerkölcsönhatások területén tett megfigyelések és szerteágazó tanulmányok eredményeinek felhasználóbarát, egységes, nemzetközi, számítógépes *adattár* formájában történő feldolgozása könnyen hozzáférhető lehetőséget teremt mind az orvos mind a gyógyszerész számára [5, 8]. Egy ilyen adattár gyors és széleskörű segítséget nyújt a klinikusoknak és családorvosoknak a *megfelelő terápia* kialakításában különösen azokban az esetekben, amikor a beteget többféle gyógyszerrel kell kezelni egyidőben. Az adattár eszközül szolgál a gyógyszerésznek a gyógyszer használatával kapcsolatos *tanácsadásban* és az esetleges nemkívánt kölcsönhatások felderítésében és az orvos felé történő jelzésében. További felhasználása lehetővé teszi *pozitív gyógyszerkombinációk* terápiás célú kihasználását és a *biztonságosabb gyógyszerhasználatot.*

A humán genom project megvalósítása, a teljes humán genom szekvenciájának meghatározása lehetővé teszi a közeljövőben, hogy az orvosi gyakorlat az egyén öröklött genetikai adottságai alapján „individualizált medicinává” alakuljon át. A *személyreszabott medicina* megvalósításának alapeleme a farmakogenetika, vagyis az a megközelítési mód, amelynek alapján a genetikai tényezők figyelembevételével lehet következtetni arra, hogy egy adott betegnél milyen gyógyszerelést érdemes alkalmazni, mennyi legyen az alkalmazott gyógyszer dózisa, milyen terápiás hatás várható az alkalmazott gyógyszertől, vagy milyen esetleges mellékhatásra és gyógyszerinterakcióra lehet számítani.

A potenciálisan életveszélyes, vagy súlyos következményekkel járó kölcsönhatásba lépő gyógyszerek okozta balesetek és jatrogén ártalmak elkerülésével az ezek kezeléséből adódó fölösleges *kiadások is csökkenthetők* illetve megszüntethetők.

Irodalom

1. Anderson J., Roach J. - *Nutrient-Drug Interactions and Food*, Colorado State University Extension, Online Publications, no. 9.361, <http://www.ext.colostate.edu/PUBS/foodnut/09361.html>

2. Arányi P. - *Farmakogenetika, farmakogenomika és gyógyszerkutatás*, Magyar Tudomány, 2002, 5: 595-601.
3. Bachmakov I., Glaeser H., Fromm M.F. et al. - *Interaction of Oral Antidiabetic Drugs With Hepatic Uptake Transporters Focus on Organic Anion Transporting Polypeptides and Organic Cation Transporter 1*, Diabetes, 2008 57:1463-1469.
4. Bailey D. G., Dresser G. K. - *Natural products and adverse drug interactions* Can Med Assoc J, 2004, 170:1531-1532.
5. Bergk V, Haefeli W.E., Gasse C. et al. - *Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature*. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61(5-6):327-335.
6. van den Bout-van den Beukel C.J., Koopmans P.P., van der Ven A.J. et al. - *Possible drug-metabolism interactions of medicinal herbs with antiretroviral agents*. Drug Metab Rev, 2006, 38(3):477-514.
7. Bressler R. - *Herb-drug interactions. Interactions between Ginkgo biloba and prescription medications*. Geriatrics, 2005, 62:30-33.
8. Böttiger Y., Laine K., Andersson M.L. et al. - *SFINX—a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems*, Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65, 6: 627-633.
9. Castberg I., Helle J., Aamo T.O. - *Prolonged pharmacokinetic drug interaction between terbinafine and amitriptyline*, The Drug Monitor, 2005, 27: 680-682.
10. Collett A., Tanianis-Hughes J., Gordon Carlson L. et al. - *Comparison of P-glycoprotein-mediated drug-digoxin interactions in Caco-2 with human and rodent intestine: Relevance to in vivo prediction*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005, 26, 5: 386-393.
11. Dresser M.J. - *The MDR1 C3435T polymorphism: Effects on P-glycoprotein expression/function and clinical significance*, AAPS PharmSci, 2001; 3 (3): 4-6.
12. Engi H. - *Kemoterápiás kezelések során kialakuló multidrog-rezisztenciák gátlásának lehetőségei, in vitro és in vivo kísérletek*. Orvosi Hetilap, 2009, 150, 13:607-614.
13. Englund G., Hallberg P., Artursson P. et al. - *Association between the number of co-administered P-glycoprotein inhibitors and serum digoxin levels in patients on therapeutic drug monitoring*. BMC Medicine, 2004, 2:8.
14. Fendrick A. M., Pan Deborah E., Johnson Grace E. - *OTC analgesics and drug interactions: clinical implications*, European Journal of Pharmacology, 2004, 484, 2-3:157-165.
15. Freeman C., Spelman K. - *A critical evaluation of drug interactions with Echinacea spp*. Mol Nutr Food Res. 2008 52(7):789-798.
16. Haider S.I., Johnell K., Thorslund M. et al. - *Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992-2002*. Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther, 2007, 45:643-653.
17. Hesse Leah M., von Moltke Lisa L., Greenblatt David J. - *Clinically Important Drug Interactions with Zopiclone, Zolpidem and Zaleplon*, CNS Drugs, 2003, 17, 7:513-532.
18. Horváth P. - *Gyógyszer – élelmiszer kölcsönhatások*, Gyógyszerészet, 53, 2009: 267-271.
19. Jayakanthan M., Chandrasekar S., Muthukumaran J. et al. - *Analysis of CYP3A4-HIV-1 protease drugs interactions by computational methods for Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV/AIDS*, Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2010, 28, 5: 455-463.
20. Johnson M.D., Newkirk G., White J.R. - *Klinikai jelentőségű kölcsönhatások*, Orvostovábbképző Szemle, 2000, 7, 1: 49-67.
21. Juurlink D.N., Gomes T. Ko, Szmítko D.T., et al. - *A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel*. Canad. Med. Assoc. J., 2009, 180(7):713-718.
22. Kindla J., Fromm, M.F., König J. - *In vitro evidence for the role of OATP and OCT uptake transporters in drug-drug interactions*. Expert Opin, Drug Metab, Toxicol, 2009, 5(5):489-500.
23. Laugesen S., Enggaard T.P., Pedersen R.S. et al. - *Paroxetine, a cytochrom P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the effect of tramadol*, Clin. Pharmacol Ther, 2005, 77, 3:312-323.
24. Leon C., Sachs-Barrable K., Wasan K.M. - *Relationship Between P-Glycoprotein Polymorphisms and Cholesterol Transport and Metabolism: Does P-Glycoprotein Play a Role in the Development of Atherosclerosis?* Drug Development and Industrial Pharmacy, 2006, 32:1-4.
25. Lin J.H. - *Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein*, Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55(1):53-81.
26. Lin J.H., Yamazaki M. - *Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications*, Clin Pharmacokinet, 2003;42(1):59-98.
27. Linarson R. - *Drug interactions in primary health care*, Scand. J. Prim Health Care, 1993, 11: 181 - 186.
28. Lynch T., Price A. - *A citokróm P450 metabolizmus összefüggése a gyógyszerek terápiás hatásával, kölcsönhatásaival és mellékhatásaival*, Orvostovábbképző Szemle, 2008, XV, 1: 47-53.
29. Mitchell P.B. - *Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors*, Drug Saf, 1997, 17(6):390-406.
30. Müllner K., Molnár B., Tulassay Zs. - *Klinikai farmakológiai szempontok a protonpumpa-gátlók használatában – farmakogenetikai eltérések jelentősége a klinikai gyakorlatban*, Orvosi Hetilap, 2007, 148, 12: 543-551.
31. Neuvonen P.J., Niemi M., Backman J.T. - *Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance*, Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(6):565-581.
32. Nozaki Y., Kusuhara H., Kondo T. et al. - *Species Difference in the Inhibitory Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Uptake of Methotrexate by Human Kidney Slices* The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2007, 322, 3: 1162-1170.
33. Omudhome Ogbru - *Probenecid Index, Medications and Drugs*, <http://www.medicinenet.com/probenecid/article.htm> <http://www.medicinenet.com/>
34. Pai M.P., Graci D.M., Amsden G.W. - *Macrolide drug interactions: an update*, Ann Pharmacother, 2000, 34(4):495-513.
35. Rozman K.K., Klaassen C.D. - *Absorption, Distribution, and Excretion of Toxicants*, in Klaassen C.D.: Toxicology, Chapter 5., McGraw-Hill, New York, 2001, 110-111.
36. Sadeque A.M.M. et al. - *Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition*, Clin. Pharmacol. Ther, 2000, 68: 231-237.
37. Schlammadinger J. - *A farmakogenetikától az ökögenomikáig*. Lege Artis Medicinae, 2007;17(3):227-231.
38. Sjöqvist F. - *Interaktion mellan läkemedel, Fakta för förskivare*, 2010-02-01, http://www.fass.se/LIF/produktfakta/fakta_lakare_artikel.jsp?articleID=18352.
39. Sjöqvist F., Eliasson E. - *The convergence of conventional therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in personalized medicine: focus on antidepressants*. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81: 899-902.

40. Strack D.K., Leckband S.G., Meyer J.M. - *Antipsychotic prescribing practices following withdrawal of concomitant carbamazepine*, J Psychiatr Pract, 2009, 15(6):442-448.
41. Sugihara N., Toyama K., Michihara A. et al. - *Effect of benzo[α]pyrene on P-glycoprotein-mediated transport in Caco-2 cell monolayer*, Toxicology, 2006, 223, 1-2: 156-165.
42. Tetsuya S., Sudo Y., Yoshida K. et al. - *Lung as reservoir for antidepressants in pharmacokinetic drug interactions*, The Lancet, 1998, 351, 9099: 332-335.
43. Tirkkonen T., Laine K. - *Drug interactions with the potential to prevent prodrug activation as a common source of irrational prescribing in hospital inpatients*, Clin Pharmacol Ther, 2004, 76(6):639-647.
44. Ursing C., von Bahr C., Brismar K. et al. - *Influence of cigarette smoking on melatonin levels in man*, European Journal of Clinical Pharmacology, 2005, 61, 3:197-201.
45. Uwai Y., Hideyuki S., Kenichi I. - *Interaction between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in organic anion transporter*, European Journal of Pharmacology, 2000, 409, 1:31-36.
46. Wagner J., Suessmair C., Pfister H.W. - *Rhabdomyolysis caused by co-medication with simvastatin and clarithromycin*. Journal of Neurology, 2009, 256, 7: 1182-1183.
47. Wilkinson Grant R. - *The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans*, Advanced Drug Delivery Reviews, 1997, 27, 2-3: 129-159.
48. Zhou S.F. - *Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition*, Xenobiotica, 2008, 38(7-8):802-832.