

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NINA GOTAR

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NINA GOTAR

**OVREDNOTENJE NAJPOGOSTEJŠIH KLINIČNO POMEMBNIH
POTENCIALNIH INTERAKCIJ MED SOČASNO AMBULANTNO
PREDPISANIMI ZDRAVILI V SLOVENIJI V LETU 2015**

**EVALUATION OF MOST FREQUENT CLINICALLY RELEVANT
POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS AMONG AMBULATORY
PRESCRIPTIONS IN SLOVENIA IN 2015**

MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem izdelala na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm za strokovno pomoč in svetovanje pri izdelavi magistrske naloge. Zahvaljujem se tudi asist. Janji Jazbar, mag. farm., za pomoč pri analizi podatkov ter vse nasvete in svetovanje pri izdelavi magistrske naloge.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Nina Gotar

VSEBINA

1. UVOD.....	1
1.1. Mehanizem interakcij	1
1.1.1. Farmakokinetične interakcije	1
1.1.1.1. Absorpcija	2
1.1.1.2. Porazdelitev	2
1.1.1.3. Metabolizem.....	2
1.1.1.4. Izločanje	3
1.1.2. Farmakodinamične interakcije	3
1.1.2.1. Aditiven oz. sinergističen učinek	3
1.1.2.2. Antagonističen učinek	3
1.2. Podatkovne baze o interakcijah	3
1.2.1. Podatkovna baza Lexicomp Online	4
1.3. Posledice interakcij	7
2. NAMEN DELA	9
3. METODE	10
3.1. ATC oznake in zdravilne učinkovine, ki so vključene v raziskavo	10
3.2. Analiza potencialnih interakcij	14
3.3. Interakcije tipa C, D in X.....	15
3.4. Monografije najpogostejših klinično pomembnih interakcij	15
4. REZULTATI	18
4.1. ATC oznake in zdravilne učinkovine, ki so vključene v raziskavo	18
4.2. Potencialne interakcije med zdravilnimi učinkovinami.....	18
4.3. Analiza potencialnih interakcij	18
4.3.1. Potencialne interakcije 10 najpogosteje predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2015.....	19
4.4. Interakcije tipa C, D in X.....	20
4.4.1. Analiza interakcij tipa C	21
4.4.2. Analiza interakcij tipa D.....	22
4.4.3. Analiza interakcij tipa X.....	24
4.4.4. Število oseb na potencialne interakcije tipa C, D in X.....	26
4.5. Ovrednotenje klinično pomembnih interakcij	30
4.5.1. Monografije najpogostejših klinično pomembnih interakcij.....	30
4.5.1.1. Resnost interakcij	30

4.5.1.2.	Zanesljivost literaturnih virov	31
4.5.1.3.	Vrsta literaturnih virov	32
4.5.1.4.	Čas nastopa učinka	33
4.5.1.5.	Posebni primeri zdravil.....	34
4.5.1.6.	Klinično dokazane interakcije med zdravilnimi učinkovinami.....	34
4.5.1.7.	Interakcije skupin zdravil (izjeme).....	35
4.5.1.8.	Mehanizem interakcij	36
4.5.1.9.	Posledice interakcij.....	40
4.5.1.10.	Ukrepi v primeru interakcij	44
4.5.1.11.	Dvojne monografije.....	45
5.	RAZPRAVA.....	48
5.1.	Mehanizem interakcij	51
5.2.	Posledice interakcij.....	53
5.3.	Prednosti in omejitve naše raziskave	57
6.	SKLEP	58
7.	LITERATURA	59
	PRILOGA.....	61
	Priloga 1.....	61
	Priloga 2.....	68
	Priloga 3.....	70
	Priloga 4.....	73
	Priloga 5.....	77
	Priloga 6.....	79
	Priloga 7.....	87
	Priloga 8.....	90

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: Ukrepi in opisi posameznega tipa interakcije, ki ga opredeljuje podatkovna baza Lexicomp Online.....	4
Preglednica II: Zdravilne učinkovine, ki v Sloveniji niso na voljo v enaki obliki, kot v podatkovni bazi Lexicomp Online.	11
Preglednica III: Število parov zdravilnih učinkovin in število parov izdanih receptov, glede na tip interakcije.	19
Preglednica IV: Število potencialnih interakcij, glede na tip interakcije za 10 najpogosteje predpisanih zdravil, glede na število receptov v Sloveniji v letu 2015.	20
Preglednica V: ATC oznake, ki vstopajo v interakcije tipa C, glede na ATC klasifikacijo, število parov zdravilnih učinkovin in število parov izdanih receptov.....	21
Preglednica VI: ATC oznake, ki vstopajo v interakcije tipa D, glede na ATC klasifikacijo, število parov zdravilnih učinkovin in število parov izdanih receptov.....	23
Preglednica VII: ATC oznake, ki vstopajo v interakcije tipa X, glede na ATC klasifikacijo, število parov zdravilnih učinkovin in število parov izdanih receptov.....	25
Preglednica VIII: Število oseb, glede na potencialne interakcije tipa C.	27
Preglednica IX: Število oseb, glede na potencialne interakcije tipa D.....	28
Preglednica X: Število oseb, glede na potencialne interakcije tipa X.	29
Preglednica XI: Število monografij interakcij tipa D, glede na vrsto literaturnih virov.	32
Preglednica XII: : Število monografij interakcij tipa X, glede na vrsto literaturnih virov..	33
Preglednica XIII: Število monografij interakcij tipa D, glede na mehanizem interakcije. .	38
Preglednica XIV: Število monografij interakcij tipa X, glede na mehanizem interakcije. .	39
Preglednica XV: Število monografij interakcij tipa D, glede na farmakološke posledice interakcije.	41
Preglednica XVI: Število monografij interakcij tipa X, glede na farmakološke posledice interakcije.	43
Preglednica XVII: Število monografij, glede na ukrepe v primeru interakcij tipa D.....	44
Preglednica XVIII: Število monografij, glede na ukrepe v primeru interakcij tipa X.	45
Preglednica XIX: Primerjava dvojnih monografij.	46

SEZNAM SLIK

Slika 1: Delež monografij interakcij tipa D (N = 58) in X (N = 62), glede na resnost interakcije.	31
Slika 2: Delež monografij interakcij tipa D (N = 58) in X (N = 62), glede na zanesljivost literaturnih virov.	31
Slika 3: Delež monografij interakcij tipa D (N = 58) in X (N = 62), glede na čas nastopa učinka.	33
Slika 4: Delež monografij interakcij tipa D (N = 58) in X (N = 62), glede na posebne primere zdravil.	34
Slika 5: Delež monografij interakcij tipa D (N = 58) in X (N = 62), glede na to ali vsebujejo klinično dokazane interakcije med zdravilnimi učinkovinami.	35
Slika 6: Delež monografij interakcij tipa D (N = 45) in X (N = 44), glede na to ali vsebujejo izjeme.	36
Slika 7: Delež monografij interakcij tipa D (N = 58) in X (N = 62), glede na mehanizem interakcije.	37
Slika 8: Število parov izdanih receptov, glede na posledice (učinek) interakcij tipa D.	40
Slika 9: Število parov izdanih receptov, glede na posledice (učinek) interakcij tipa X.	42

SEZNAM OKRAJŠAV

ACE inhibitorji	zaviralci angiotenzin-konvertaze
ATC klasifikacija	anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija
CBZ	centralna baza zdravil
CYP	citokrom P450
CŽS	centralni živčni sistem
EKG	elektrokardiogram
FDA	Food and Drug Administration's
SmPC	Summary of Product Characteristics (povzetek glavnih značilnosti zdravila)
TdP	torsades de pointes (polimorfna ventrikularna tahikardija)
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (tirotropin)
T4	tiroksin
WHO	World Health Organization (Svetovna zdravstvena organizacija)
ZDA	Združene države Amerike
ZU	zdravilna učinkovina

POVZETEK

Do interakcij med zdravili pride, ko se spremeni učinek enega od zdravil ob sočasni uporabi drugega zdravila. Interakcije predstavljajo pogosto težavo med zdravljenjem z zdravili, saj lahko pride do pomembnih, včasih tudi resnih, celo smrtnih neželenih učinkov.

Namen magistrske naloge je opisati najpogostejše klinično pomembne potencialne interakcije v Sloveniji.

Od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije smo pridobili anonimno evidenco o izdanih zdravilih na recept v letu 2015 in iz nje izbrali 90 % najpogosteje predpisanih zdravil glede na število receptov. Za vsako zdravilno učinkovino oz. kombinacije zdravilnih učinkovin smo s pomočjo podatkovne baze Lexicomp Online poiskali zdravilne učinkovine, s katerimi vstopajo v interakcije, in kakšen tip interakcij tvorijo. Nato smo s povezovanjem podatkovnih baz prišli do končnega rezultata, tj. podatkovna baza *Potencialne interakcije 2015*. Najprej smo analizirali vse interakcije, nato interakcije tipa C, D in X, na koncu pa smo se osredotočili na monografije najpogostejših klinično pomembnih interakcij (interakcije tipa D in X).

V Sloveniji je bilo v letu 2015 izdanih 4.457.711 parov receptov, kjer je prišlo do interakcij, različnih primerov interakcij pa je bilo 12.927. Interakcije tipa C, D in X predstavljajo 88,1 %, klinično pomembne interakcije pa 21,3 % vseh interakcij. V letu 2015 je bilo 3.579.162 izdaj z vsaj dvema različnima receptoma in za interakcije tipa C, D in X velja, da se na eno izdajo povprečno zgodi ena interakcija. Vse monografije interakcij tipa X imajo veliko resnost interakcij, pri monografijah interakcij tipa D pa jih je tretjina srednje resnosti. Največje število monografij ima zadostno zanesljivost literaturnih virov, za opise interakcij pa se uporabljajo predvsem članki oz. raziskave in povzetki značilnosti zdravil. Najbolj pogosto se pojavi farmakodinamičen tip interakcij, in sicer pride do aditivnega farmakološkega učinka. Najpogostejša posledica interakcij tipa D je povečano tveganje za krvavitve, pri interakcijah tipa X pa povečan antiholinergični učinek. Najpogostejša ukrepa sta izogibanje sočasni uporabi zdravil ter spremljanje neželenih oz. toksičnih učinkov.

Približno petina vseh potencialnih interakcij je klinično pomembnih. Posledice interakcij največkrat vključujejo povečano tveganje za krvavitve, podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes (vrsta polimorfne ventrikularne tahikardije), povečan antiholinergični učinek in pretiran depresorni učinek na centralni živčni sistem. Vse klinično pomembne interakcije zahtevajo pozornost, saj se le tako lahko izognemo njihovim posledicam.

KLJUČNE BESEDE: klinično pomembne potencialne interakcije, Lexicomp Online

ABSTRACT

Drug-drug interactions occur when the effects of one drug are changed by concomitant use of other drugs. Drug-drug interactions represent frequent problem in drug treatment, as they may lead to clinically important, sometimes serious, even fatal adverse effects.

The purpose of this study is to evaluate the most common clinically relevant potential drug-drug interactions (PDDI) in Slovenia. We selected 90% of the most commonly prescribed medications using health claims data on prescription drugs obtained from the Health Insurance Institute of Slovenia. Information on each active substance or combination of active substances, which enter into interactions, and information on the type of interaction formed were obtained from the Lexicomp Online drug interaction database. After linking several databases, we obtained the database *Potential drug-drug interactions 2015*. Firstly we analysed all interactions, then type C, D and X interactions were analysed in more detail. Finally, we focused on monographs of the most common clinically important interactions (type D and type X interactions).

There were 12.927 different cases of PDDI and 4.457.711 pairs of dispensed interacting combinations in 2015 in Slovenia. Type C, D and X interactions represent 88.1%, whereas clinically important interactions represent 21.3% of all interactions. There were 3.579.162 cases of dispensing of at least two drugs in 2015 in Slovenia, therefore on average, one interaction of type C, D or X occurs in every dispensing. All monographs of type X interactions are labelled as major severity, while one third of monographs of type D interactions are of moderate severity. The highest number of monographs have a fair reliability of literature sources; articles or researches and prescribing information are most often used to describe each interaction. The most common mechanism of interaction is pharmacodynamic, namely additive pharmacologic effect. The most frequent consequence among type D interactions is an increased risk of bleeding, while an excessive anticholinergic effect is most frequent among type X interaction. The most frequent measure to be taken is to avoid concomitant use of drugs or to monitor adverse effects.

Approximately one fifth of all identified PDDI are potentially clinically important. There are different consequences of type D and X interactions. Most frequently they include increased risk of bleeding, QTc prolongation and torsade de pointes, excessive anticholinergic effect, and enhanced central nervous system depression. Clinically important PDDI demand pharmacist's attention, as their consequences can often be avoided.

KEY WORDS: clinically important potential drug-drug interactions, Lexicomp Online

1. UVOD

Do interakcij med zdravili pride, ko se spremeni učinek enega od zdravil ob sočasni uporabi drugega zdravila (1). Interakcije predstavljajo pogosto težavo med zdravljenjem z zdravili, saj lahko pride do pomembnih, včasih tudi resnih ali celo smrtnih neželenih učinkov. To pa lahko privede do velikega števila sprejemov v bolnišnico. Zaradi interakcij lahko pride tudi do delnega ali popolnega zmanjšanja učinkovitosti zdravljenja (2). Poznanih je več dejavnikov tveganja, ki lahko privedejo do nastanka interakcij. Polifarmakoterapija je dobro poznan dejavnik tveganja za potencialne interakcije in tudi za neželene učinke zdravil. Stopnja tveganja se povečuje s številom zdravil, ki jih pacient zaužije, in sicer naj bi se pojavile nevarne potencialne interakcije med zdravili pri 13 % pacientov, ki jemljejo 2 zdravila, pri 38 % pacientov, ki jemljejo 4 zdravila in pri 82 % pacientov, ki jemljejo 7 ali več zdravil. Do pojava polifarmakoterapije pride tudi zato, ker smernice za zdravljenje bolezni spodbujajo sočasno uporabo dveh ali več zdravil, z namenom da nadzorujemo bolezni, kot sta srčno popuščanje in sladkorna bolezen. Število predpisanih zdravil pa se povečuje tudi s številom obiskanih zdravnikov in lekarn. Z zmanjšanjem števila obiskov različnih zdravnikov in lekarn bi mogoče bilo možno zmanjšati tudi število neželenih potencialnih interakcij med zdravili. Interakcije med zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks (npr. klozapin, litij, digoksin, fenitoin, varfarin) imajo bolj pogoste in nevarne klinične posledice, kot zdravilne učinkovine, ki imajo širok terapevtski indeks (1).

1.1. Mehanizem interakcij

Glede na mehanizem poznamo farmakokinetične in farmakodinamične interakcije. Med zdravili pa lahko pride tudi do farmacevtskih interakcij, in sicer še preden jih pacient zaužije (1).

1.1.1. Farmakokinetične interakcije

Farmakokinetične interakcije so tiste, pri katerih ena zdravilna učinkovina vpliva na absorpcijo, porazdelitev, metabolizem ali eliminacijo druge zdravilne učinkovine. Te interakcije lahko kvantificiramo s spremembami farmakokinetičnih parametrov, kot so površina pod krivuljo, razpolovni čas zdravilne učinkovine in maksimalna serumska koncentracija (1).

1.1.1.1. Absorpcija

Mehanizmi absorpcije vključujejo pasivno difuzijo, transport preko konvekcije, aktivni transport, olajšano difuzijo, ion-par transport in endocitozo. Na splošno velja, da se spremembe absorpcije zdravilne učinkovine, ki so večje za 20 %, štejejo za klinično pomembne. Najpogostejši mehanizmi interakcij, ki vplivajo na absorpcijo zdravil, so spremembe v vrednosti pH v lumnu prebavnega trakta, nastanek netopnih kompleksov, adsorpcija zdravilnih učinkovin, vpliv na praznjenje želodca, vpliv na mobilnost črevesja, vpliv na pretok krvi v črevesju, vpliv na pasivni in aktivni transport v črevesju, vpliv na aktivnost izoenzimov citokrom P450 in P-glikoproteina, ki se nahajajo v črevesju (3).

1.1.1.2. Porazdelitev

Interakcije, ki vplivajo na porazdelitev, so tiste, kjer se spremeni vezava na proteine. Glavni vezavni protein v krvni plazmi je albumin. Učinki prehodno zvišanih nevezanih zdravilnih učinkovin so le redko klinično pomembni. Klinično pomembne interakcije bi lahko bile tiste, kjer so zdravilne učinkovine v več kot 80 % vezane na albumin, imajo visok jetrni očistek, ozek terapevtski indeks in majhen volumen porazdelitve (3).

1.1.1.3. Metabolizem

Glavno mesto za metabolizem zdravil so jetra. Na splošno se pri metabolizmu lipofilne molekule pretvorijo v bolj hidrofilne metabolite, ki se nato izločijo skozi ledvice. Metabolizem lahko razdelimo v fazo 1 in fazo 2. Reakcije 1. faze vključujejo oksidacijo, redukcijo in hidrolizo ter se dogajajo v endoplazmatskem retikulumu v membranah hepatocitov. Večina reakcij oksidacij je kataliziranih z monooksigenazami, ki jih imenujemo encimski sistem CYP. Ti so nahajajo po celem telesu, vendar so jetra največji vir teh encimov. Veliko pomembnih farmakokinetičnih interakcij poteka preko CYP izoenzimov. Približno 95 % vseh zdravilnih učinkovin se presnavlja preko CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in preko CYP3A4/5. Interakcije med zdravili, ki se zgodijo na nivoju teh encimov, so posledica inhibicije ali indukcije encimov, nekatere od njih pa so odvisne tudi od genetskega polimorfizma.

Reakcije 2. faze vključujejo izoenzime uridin-5-difosfat(UDP)-glukuronil transferaza, sulfotransferaza, acetiltransferaza, glutation-S-transferaza in metiltransferaza. Nekatere zdravilne učinkovine se presnavljajo preko obeh faz, veliko ksenobiotikov pa za presnovo ne potrebuje faze 1 in so takoj podvrženi metabolizmu preko faze 2. Enako kot pri fazi 1, se interakcije, ki potekajo preko 2. faze metabolizma, zgodijo zaradi inhibicije ali indukcije teh encimov, prav tako pa so nekatere odvisne od genetskega polimorfizma (3).

1.1.1.4. Izločanje

Izločanje zdravil skozi ledvice vključuje glomerulno filtracijo, tubulno sekrecijo in tubulno reabsorpcijo; preko vpliva na te mehanizme poteka večina interakcij na nivoju eliminacije (3).

1.1.2. Farmakodinamične interakcije

Farmakodinamične interakcije so tiste, pri katerih pride do spremembe učinka ene zdravilne učinkovine ob prisotnosti druge, vendar pa ne pride do farmakokinetičnih sprememb. Včasih se te interakcije dogajajo na nivoju receptorjev, pogosto pa so mehanizmi posredni in vključujejo poseganje v fiziološke procese v telesu (1).

1.1.2.1. Aditiven oz. sinergističen učinek

Aditivne oz. sinergistične interakcije privedejo do povečanega farmakološkega ali toksičnega učinka (1).

1.1.2.2. Antagonističen učinek

Antagonistične interakcije privedejo do zmanjšanja farmakološkega učinka (1).

1.2. Podatkovne baze o interakcijah

Poznamo več podatkovnih baz, kjer lahko iščemo potencialne interakcije med sočasno uporabljenimi zdravili. V Sloveniji se uporablja predvsem podatkovna baza Lexicomp Online, ki je podrobno predstavljena v naslednjem podpoglavju. Stockley's Drug Interactions je prav tako uporabna podatkovna baza o interakcijah med zdravili, ki jo lahko najdemo v obliki knjige ali kot spletno podatkovno bazo (1). Ena izmed spletnih strani, ki je namenjena zdravstvenim delavcem je Medscape in tudi ta spletna stran vsebuje podatkovno bazo o interakcijah med zdravili (4). Nekatere podatkovne baze so prosto dostopne (npr. Medscape), do nekaterih pa ne moremo prosto dostopati (npr. Lexicomp Online in Stockley's Drug Interactions). Na Švedskem uporabljajo podatkovno bazo SFINX, ki opredeljuje štiri različne tipe interakcij. A: manjša interakcija, ki ni klinično pomembna, B: interakcija z negotovim ali spremenljivim kliničnim učinkom, C: klinično pomembne interakcije, ki jih lahko zmanjšamo npr. s prilagoditvijo odmerka in D: klinično pomembne interakcije, katerim se je potrebno izogniti (5). Informacije o interakcijah lahko pridobimo tudi iz povzetkov glavnih značilnosti zdravila in v dodatkih, ki jih uporabljajo v nekaterih državah (1).

1.2.1. Podatkovna baza Lexicomp Online

Našo raziskavo smo izvedli s pomočjo podatkovne baze Lexicomp Online (6). Podatkovna baza Lexicomp Online opredeljuje pet različnih tipov interakcij oz. stopenj tveganja, ki so predstavljene v preglednici I.

Preglednica I: Ukrepi in opisi posameznega tipa interakcije, ki ga opredeljuje podatkovna baza Lexicomp Online.

Tip interakcije	Ukrep	Opis
A	Ni znane interakcije	Raziskave niso dokazale farmakodinamične ali farmakokinetične interakcije med zdravili.
B	Ni treba ukrepati	Raziskave kažejo, da lahko navedena zdravila medsebojno delujejo, vendar pa raziskave, da je interakcija klinično pomembna ne obstajajo ali pa jih je malo.
C	Treba je spremljati terapijo	Raziskave kažejo, da je interakcija lahko klinično pomembna. Koristi medsebojnega delovanja dveh zdravil so lahko večje od tveganja. Treba je spremljati terapijo, da bi ugotovili če pride do neželenih učinkov. Pri manjšem številu bolnikov bo mogoče treba prilagoditi odmerek enega ali obeh zdravil, ki vstopata v interakcijo.
D	Treba je razmisliti o spremembi terapije	Raziskave kažejo, da je interakcija lahko klinično pomembna. Za vsakega pacienta posebej je potrebno oceniti ali koristi sočasne uporabe zdravil odtehtajo tveganja. Sprejeti je treba posebne ukrepe z namenom, da prevladajo koristi sočasne uporabe zdravil ali da zmanjšamo neželene učinke. Terapijo je treba skrbno spremljati, prilagoditi odmerke zdravil ali pa izbrati alternativna zdravila.
X	Treba se je izogniti kombinaciji zdravilnih učinkovin	Raziskave kažejo, da je interakcija lahko klinično pomembna. Tveganja povezana s sočasno uporabo zdravil lahko odtehtajo njihove koristi. Sočasna uporaba teh zdravil je navadno kontraindicirana.

Vsakemu paru zdravilnih učinkovin pripada ena ali več monografij, v katerih so podrobni opisi interakcij (6).

Monografija je sestavljena iz več delov:

- Naslov monografije (*ang.* Title): v naslovu so označene zdravilne učinkovine ali skupine zdravilnih učinkovin (kategorije), ki sodelujejo v opisani interakciji.
- Posebni primeri zdravil (*ang.* Dependencies): ta del vsebujejo samo nekatere monografije, in sicer kadar so interakcije odvisne od dodatnega zdravila, farmacevtske oblike, države oz. regulative, vrste indikacije, genetskega polimorfizma, zmanjšane ledvične funkcije, načina aplikacije ali odmerka.
- Tip interakcije oz. stopnja tveganja (*ang.* Risk Rating): hiter indikator, ki nam pove, kako naj se odzovemo na interakcijo. Vsaka monografija interakcije ima stopnjo tveganja A, B, C, D, ali X. Stopnja tveganja se povečuje od A proti X in je sorazmerna s tem, kako je potrebno ukrepati pri določeni stopnji. Na splošno velja, da so interakcije tipa A in B teoretične in klinično nepomembne. Interakcije tipa C, D in X pa vedno zahtevajo uporabnikovo pozornost.
- Povzetek (*ang.* Summary): pove nam, kakšna je narava interakcije, ki je podrobno opisana v monografiji.
- Resnost interakcij (*ang.* Severity): opis resnosti interakcije. Indikatorji resnosti so:
 - ✓ Manjša (*ang.* Minor): učinki interakcije so sprejemljivi v večini primerov in ne zahtevajo medicinske intervencije.
 - ✓ Srednja (*ang.* Moderate): za zdravljenje posledic interakcije je potrebna medicinska intervencija, učinki pa ne ustrezajo kriterijem za veliko resnost.
 - ✓ Velika (*ang.* Major): učinki interakcije lahko privedejo do smrti, hospitalizacije, trajnih poškodb ali neuspešne terapije.
- Čas nastopa učinka (*ang.* Onset): ti indikatorji opisujejo pričakovani čas, ki preteče od začetka zdravljenja do nastanka neželenih učinkov in je lahko naslednji:
 - ✓ Takoj (*ang.* Immediate): 1–12 ur po začetku zdravljenja.
 - ✓ Hitro (*ang.* Rapid): 12–72 ur po začetku zdravljenja.
 - ✓ Zakasnjeno (*ang.* Delayed): več kot 72 ur po začetku zdravljenja.
 - ✓ Včasih je dodano tudi, da je pomemben vrsti red jemanja zdravil (*ang.* Sequence Important).
- Stopnja zanesljivosti (*ang.* Reliability Rating): nanaša se na vrsto in obseg poročil, ki so jih uporabili za opis monografije. Za opise monografij se uporabljajo članki oz.

raziskave, povzetki značilnosti zdravila, poročila FDA in navodila za uporabo. Stopnje zanesljivosti pa so:

- ✓ Odlična (*ang.* Excellent): vključuje več randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav oz. kontrolirano farmakokinetično študijo na več pacientih ali 1 randomizirano kontrolirano klinično raziskavo oz. kontrolirano farmakokinetično študijo na več pacientih in več kot 2 poročili primerov.
 - ✓ Dobra (*ang.* Good): vključuje 1 randomizirano kontrolirano klinično raziskavo oz. kontrolirano farmakokinetično študijo na več pacientih in manj kot 2 poročili primerov.
 - ✓ Zadostna (*ang.* Fair): vključuje več kot 2 poročili primerov ali manj kot 2 poročili primerov in druga dodatna poročila ali pa gre za teoretične interakcije, ki temeljijo na znanih farmakoloških učinkih.
 - ✓ Slaba (*ang.* Poor): vključuje manj kot 2 poročili primerov in nobenih drugih dodatnih poročil.
- Navodila za pacienta (*ang.* Patient management): priporočljivi ukrepi za preprečevanje neželenih učinkov, ki so posledica potencialne interakcije. Vedno je potrebno razmisliti o razmerju med koristjo in tveganjem za vsakega pacienta posebej.
 - Zdravilne učinkovine, ki sodelujejo v interakciji (*ang.* Interacting Category Members): seznam zdravilnih učinkovin, ki so del skupine, ki prav tako tvori enake interakcije. Zdravilne učinkovine, ki so označene z * (gre za klinično dokazane interakcije med zdravilnimi učinkovinami), so še posebej opredeljene v objavljenih poročilih v poglavju Razprava. Za interakcije, ki vsebujejo te zdravilne učinkovine, velja, da so bile opravljene klinične študije in so za njih dokazali, da resnično obstaja možnost nastanka neželenih učinkov. Imamo pa tudi primere zdravil, ki smo jih poimenovali izjeme (*ang.* Exceptions). Za te zdravilne učinkovine velja, da ne tvorijo interakcij, vendar vseeno spadajo v določeno skupino zdravil.
 - Razprava (*ang.* Discussion): kratka predstavitev objavljenih poročil, ki se nanašajo na določeno interakcijo.
 - Literatura (*ang.* Footnotes): celotna literatura, ki vsebuje podatke, opisane v poglavju Razprava.

1.3. Posledice interakcij

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) opredeljuje neželeni učinek zdravila kot škodljiv odziv na zdravljenje z zdravili. Ta odziv na zdravljenje je nenameren in toksičen, po navadi pa se pojavi ob običajnih odmerkih zdravil, ki se uporabljajo za preprečevanje bolezni, postavitev diagnoze, za zdravljenje bolezni ali za ponovnost vzpostavitve fiziološke funkcije (7).

Opravljenih je bilo veliko študij o neželenih učinkih zdravil, ki so posledica interakcij med zdravili. V raziskavi, ki so jo izvedli v Braziliji, so kot najpogostejše posledice interakcij med zdravili opredelili gastrointestinalne krvavitve. Te so se zgodile v 11 primerih in so predstavljale 33,4 % vseh posledic interakcij. Druge posledice interakcij so bile še hiperkaliemija (5 primerov in 16,6 % vseh posledic interakcij), miopatija (4 primeri in 13,3 % vseh posledic interakcij), aritmija (3 primeri in 10 % vseh posledic interakcij), pretiran antikoagulantni učinek (2 primera in 6,7 % vseh posledic interakcij), bruhanje (2 primera in 6,7 % vseh posledic interakcij) ter hipokaliemija, simptomi Parkinsonove bolezni in serotoniniski sindrom. Za vsako od zadnjih treh posledic so odkrili 1 primer in je predstavljala 3,3 % vseh posledic interakcij (8).

V raziskavi, ki so jo izvedli na Švedskem, so posledice potencialnih interakcij razdelili na neželene učinke interakcij in zmanjšan učinek zdravila (5). Skupaj so se potencialni neželeni učinki interakcij tipa D (glede na podatkovno bazo SFINX je to najbolj nevaren tip interakcij, katerih se je potrebno izogniti) pojavili v 47.731 primerih. Neželeni učinki, ki se potencialno lahko pojavijo, pa so krvavitev ($N = 18.040$), hiperkaliemija in srčne aritmije ($N = 9.902$), AV-blok, bradikardija in hipotenzija ($N = 7.037$), toksičnost serotonina in/ali antiholinergični stranski učinki ($N = 4.018$), toksičnost digoksina ($N = 2.115$), miopatija/rabdomioliza ($N = 1.375$), sedacija in depresija dihanja ($N = 1.240$), hipotenzija ($N = 1.223$), hipotenzija in otekanje gležnjev ($N = 745$), hipoglikemija ($N = 489$) in podaljšanje QT intervala ter nastanek TdP ($N = 397$). Zmanjšani učinki zdravil pa so se pojavili v 46.536 primerih. Prišlo je do zmanjšane analgetičnega učinka ($N = 13.738$), zmanjšane antibiotičnega učinka ($N = 11.723$), zmanjšane antikoagulantnega učinka ($N = 9.227$), do zmanjšanih učinkov benzodiazepinov ($N = 1.894$), zmanjšane antipsihotičnega učinka ($N = 1.542$), do Parkinsonizma in zmanjšane nevroleptičnega ali antiemetičnega učinka ($N = 1.409$), zmanjšane diuretičnega učinka ($N = 654$), zmanjšane učinka litija ($N = 600$) in do zmanjšane učinka na inkontinenco ($N = 508$).

V Španiji so izvedli raziskavo o razmerju med potencialnimi interakcijami med zdravili in možnostjo za negativne klinične izide, ki so povezani z zdravili (9). V 8,9 % lahko pride do zmanjšane učinkovitosti bisfosfonatov, v 11,1 % do zmanjšane učinkovitosti antidiabetičnih zdravil, v 8,6 % do tveganja za krvavitve, v 4,1 % do hipoglikemije, v 3,4 % do tveganja za povečano toksičnost benzodiazepinov, v 2,6 % do zmanjšane kontrole nad diabetesom, v 2,2 % do povečanega tveganja za toksičnost statinov, v 1,9 % do povečanega tveganja za zamašen nos in za rano na želodcu, v 1,4 % do hiperkaliemije, v 1,4 % do zmanjšane učinkovitosti paracetamola, v 1,4 % do povečanega tveganja za zastrupitev z digitalisom, v 1,4 % za zmanjšane učinkovitosti salicilatov, v 1,4 % do alergijskih reakcij in v 1,2 % do zmanjšane diuretičnega in antihipertenzivnega učinka. To je predstavljalo potencialne posledice med zdravili, ki so v večini tvorila potencialne interakcije. Ostalih 46,8 % potencialnih negativnih kliničnih izidov je posledica drugih potencialnih interakcij, ki ne spadajo med najbolj pogoste.

Na univerzi v Arizoni so poiskali večje število člankov oz. raziskav o nevarnih interakcijah med zdravili v starejši populaciji in naredili njihov pregled. Ugotovili so, da je 16 izmed 17 študij poročalo o povečanem tveganju za hospitalizacijo zaradi neželenih učinkov, ki so posledica interakcij med zdravili. Poročali so o naslednjih posledicah interakcij med zdravili: tveganje za sprejem v bolnišnico zaradi hiperkaliemije, zloma kolka, hipotenzije ali šoka, toksičnosti digoksina, toksičnosti litija, toksičnosti fenitoina, hipoglikemije, povečano tveganje za smrt zaradi raka na dojki, povečano tveganje za sprejem v bolnišnico zaradi toksičnosti teofilina ali zaradi gastrointestinalnih krvavitev (10).

Raziskave o nevarnih interakcijah med zdravili kažejo, da je pojavnost dejanskih interakcij med zdravili nižja od potencialnih interakcij, vendar je pri teh interakcijah vseeno udeleženo veliko število bolnikov, zato interakcije med zdravili predstavljajo velik delež neželenih učinkov zdravil (1).

2. NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je ovrednotiti najpogostejše klinično pomembne potencialne interakcije v Sloveniji.

Najprej bomo identificirali potencialne interakcije med sočasno ambulantno predpisanimi zdravili v Sloveniji v letu 2015. Ovrednotili bomo število potencialnih interakcij glede na tip interakcije in glede na ATC klasifikacijo ter število zdravilnih učinkovin (ATC oznak), ki sodelujejo v interakcijah. Posebej se bomo osredotočili na klinično pomembne interakcije in njihove monografije. Monografije najpogostejših klinično pomembnih interakcij bomo ovrednotili glede na:

- Resnost interakcije.
- Zanesljivost literaturnih virov.
- Vrsto literature.
- Čas nastopa učinka.
- Posebne primere zdravil.
- Klinično ovrednotene interakcije med zdravilnimi učinkovinami.
- Interakcije skupin zdravil (izjeme).
- Mehanizem interakcij.
- Posledice interakcij.
- Ukrepe v primeru interakcije.

3. METODE

3.1. ATC oznake in zdravilne učinkovine, ki so vključene v raziskavo

Od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije smo pridobili anonimno evidenco o izdanih zdravilih na recept v letu 2015. Izbrali smo 90 % najpogosteje predpisanih zdravil glede na število receptov v Sloveniji, ki so bila zapisna z ATC oznakami in to je predstavljalo 196 ATC oznak. Za vsako od njih smo poiskali, katero zdravilno učinkovino oz. kombinacijo zdravilnih učinkovin vsebuje. Nato smo za vsako zdravilno učinkovino oz. kombinacije zdravilnih učinkovin s pomočjo podatkovne baze Lexicomp Online poiskali zdravilne učinkovine, s katerimi vstopa v interakcije in kakšen tip interakcij tvorijo.

Za 10 zdravilnih učinkovin smo ugotovili, da ne tvorijo interakcije ali pa jih ni bilo v podatkovni bazi Lexicomp Online. V nekaterih primerih pa v podatkovni bazi Lexicomp Online ni bila na voljo enaka zdravilna učinkovina oz. kombinacija zdravilnih učinkovin, kot so na voljo v Sloveniji, na voljo pa so bile podobne zdravilne učinkovine oz. kombinacije zdravilnih učinkovin. V preglednici II so predstavljene zdravilne učinkovine in njihove ATC oznake, ki v Sloveniji niso na voljo v enaki obliki, kot v podatkovni bazi Lexicomp Online, in upoštevane zdravilne učinkovine.

Dobili smo podatkovno bazo, ki smo jo poimenovali *Lexicomp interakcije-priprava*. Ta podatkovna baza je predstavljala osnovo za nadaljnje delo. Sestavljena je iz 5 spremenljivk in vsebuje naslednje podatke:

- ID: zaporedno številko interakcije.
- IDZU: zaporedno številko interakcije, ki jo tvori posamezna zdravilna učinkovina.
- ATCKU: ATC oznaka zdravilne učinkovine, za katero iščemo potencialne interakcije.
- SIGNIF: vrsta/pomembnost interakcije, ki jo opredeli Lexicomp (nivoji so opredeljeni s črkami A, B, C, D in X; A – ni interakcije, B – ni potrebno ukrepanje, C – potrebno je spremljanje terapije, D – zahtevana je sprememba terapije, X – kombinaciji se je potrebno izogniti).
- KOMED: zdravilna učinkovina s katero preiskovana zdravilna učinkovina vstopa v interakcijo.

Preglednica II: Zdravilne učinkovine, ki v Sloveniji niso na voljo v enaki obliki kot v podatkovni bazi Lexicomp Online.

ATC oznaka	Zdravilna učinkovina	Razlog in rešitev
R01AD12	flutikazon furoat	V Lexicompju zdravilna učinkovina, ne pa njena sol (flutikazon (nazal)).
D07AB02	hidrokortizon butirat	V Lexicompju zdravilna učinkovina, ne pa njena sol (hidrokortizon).
M05BB03	alendronska kislina in holekalciferol	V Lexicompju sol zdravilne učinkovine (alendronat).
J01CE02	fenoksimetilpenicilin	V Lexicompju nismo našli naše ZU. Poiskali smo interakcije za najbolj podobno ZU (kalijeva sol fenoksimetilpenicilina).
B03AB09	železov(III) proteinsukcinilat	V Lexicompju nismo našli naše ZU. Poiskali smo interakcije za najbolj podobno ZU (železov citrat).
C01AA08	metildigoksin	V Lexicompju nismo našli naše ZU. Poiskali smo interakcije za najbolj podobno ZU (digoksin).
G03AA15	klormadinon in estrogen	V Lexicompju smo našli interakcije samo za etinilestradiol.
S01ED51	timolol, kombinacije	ATC oznaka vsebuje več zdravil in ZU. Poiskali smo interakcije za timolol, brinzolamid, brimonidin, dorzolamid, travoprost, latanoprost.
A06AD	osmozna odvajala	ATC oznaka vsebuje več zdravil in ZU. Poiskali smo interakcije za laktulozo, natrijev klorid, kalijev klorid, natrijev hidrogenkarbonat, natrijev fosfat.
A12BA30	kombinacije (zdravilo Kalinor)	ATC oznaka za zdravilo z več ZU. Poiskali smo interakcije za kalijev bikarbonat, kalijev citrat in za citronsko kislino.

Iz spletne strani Centralne baze zdravil smo pridobili podatkovno bazo *CBZ vsa zdravila*, ki vključuje vsa registrirana zdravila v Sloveniji. Ta podatkovna baza vsebuje 73 spremenljivk, za potrebe naše raziskave pa smo jo skrajšali in vsebuje 4 spremenljivke:

- ATC_CBZ: ATC oznaka zdravila.
- ZU_CBZ_loceneZU: zdravilna učinkovina oz. kombinacija zdravilnih učinkovin, ki jih vsebuje pripadajoča ATC oznaka.

- ZU_CBZ_original: originalni zapis zdravilne učinkovine oz. kombinacije zdravilnih učinkovin.
- Opombe_CBZ: naše opombe.

S povezovanjem podatkovnih baz *Lexicomp interakcije-priprava* in *CBZ vsa zdravila*, smo s programom Microsoft Access zdravilnim učinkovinam, s katerimi vstopajo naše zdravilne učinkovine v interakcije, dodali ATC oznake. Ostalo je še 853 zdravilnih učinkovin, ki smo jim morali ročno dodati ATC oznake. Razlogi, da smo morali ATC oznake dodajati ročno, so sledeči. Velik del zdravilnih učinkovin ni imel ATC oznake v Sloveniji (mi smo izhajali iz seznama vseh registriranih zdravil v Sloveniji, ki smo ga pridobili na spletni strani Centralne baze zdravil (CBZ)). Nekaj jih je imelo še dodatek, kot na primer »systemic«, »ophthalmic«, »topical« in za te smo nato poiskali ustrezne ATC oznake (ena zdravilna učinkovina ima lahko več različnih ATC oznak, saj se lahko uporablja v različnih farmacevtskih oblikah, ki imajo različne načine aplikacije in mesto delovanja). Lopinavir smo v CBZ seznamu vseh registriranih zdravil v Sloveniji našli samo v kombinaciji s ritonavirjem, zato smo za to zdravilno učinkovino uporabili ATC oznako kombinacije. Enako smo naredili pri zdravilni učinkovini trimetoprim, ki je v CBZ seznamu vseh registriranih zdravil v Sloveniji samo v kombinaciji s sulfametoksazolom. ATC oznako smo uporabili za navedeno kombinacijo. Hidroklorotiazid je v Sloveniji registriran samo v kombinacijah z drugimi zdravilnimi učinkovinami, tako smo morali dodati vse tiste ATC oznake, kjer so pojavi v kombinacijah. Veliko je bilo tudi primerov, ko je zdravilna učinkovina tvorila interakcije z rastlinami (večina rastlin nima ATC oznak). Bili so tudi primeri, ko so v CBZ seznamu vseh registriranih zdravil v Sloveniji drugačna poimenovanja zdravilnih učinkovin kot v Lexicompu, npr. ibandronat je v Sloveniji registriran kot ibandronska kislina, aluminum pa aluminium.

Dobili smo novo podatkovno bazo, ki smo jo poimenovali *Lexicomp interakcije* in vsebuje 67.619 parov zdravilnih učinkovin. Sestavljena je iz 8 spremenljivk in vsebuje naslednje podatke:

- ID0: zaporedno številko interakcije.
- ID: zaporedno številko interakcije (v primeru, kadar ima ena zdravilna učinkovina več ATC oznak, so številke pri tej zdravilni učinkovini enake).
- IDZU: zaporedno številko interakcije, ki jo tvori posamezna zdravilna učinkovina (v primeru, ko ima ena zdravilna učinkovina več ATC oznak so številke pri tej zdravilni učinkovini enake).

- ATCKU: ATC oznako zdravilne učinkovine, za katero iščemo potencialne interakcije.
- KU: zdravilno učinkovino, za katero iščemo potencialne interakcije.
- SIGNIF: tip interakcije, ki jo opredeli podatkovna baza Lexicomp (tipi interakcij so opredeljeni s črkami A, B, C, D in X; A – ni interakcije, B – ukrepanje ni potrebno, C – potrebno je spremljati terapijo, D – zahtevana je sprememba terapije, X – kombinaciji se je potrebno izogniti).
- ATCKOMED: ATC oznako zdravile učinkovine s katero preiskovana zdravilna učinkovina vstopa v interakcijo.
- KOMED: zdravilno učinkovino, s katero preiskovana zdravilna učinkovina vstopa v interakcijo.

Nato smo iz podatkovne baze *Lexicomp interakcije* izločili vse zdravilne učinkovine, ki v Sloveniji nimajo ATC oznak, cepiva in rastline. Prav tako smo preverili, da ni enakih parov zdravilnih učinkovin. Paziti smo morali tudi na zdravilne učinkovine, ki imajo dve različni poimenovanji, npr. levotiroxin oz. liotrix. S tem smo skrajšali čas nadaljnje analize in tako je na koncu podatkovna baza *Lexicomp interakcije* vsebovala 23.821 primerov interakcij, ki jih potencialno lahko zasledimo v evidenci vseh ambulantno izdanih zdravil v Sloveniji v letu 2015. Podatkovno bazo *Lexicomp interakcije* smo nato s pomočjo programa Microsoft Visual Foxpro povezali z bazo *izdanih receptov v letu 2015*. Dobili smo potencialne interakcije, do katerih pride, kadar sta pacientu na isti dan izdani dve zdravili, ki interagirata med seboj, glede na podatkovno bazo Lexicomp Online. Rezultat analize je 12.927 različnih parov potencialnih interakcij med zdravili, ki so bila predpisana v letu 2015. Vse podatke in rezultate analize smo imeli zapisane v podatkovni bazi, ki smo jo poimenovali *Potencialne interakcije 2015*. Sestavljena je iz 16 spremenljivk in vsebuje naslednje podatke:

- signifNUM: številko, ki ponazarja tip interakcije (1: interakcija tipa X, 2: interakcija tipa D, 3: interakcija tipa C, 4: interakcija tipa B in 5: interakcija tipa A).
- signif: tip interakcije (interakcija tipa A, B, C, D ali X).
- atc_u: ATC oznako zdravilne učinkovine, za katero smo iskali interakcije.
- ATC_u_1: prvi nivo ATC klasifikacije zdravilne učinkovine, za katero smo iskali interakcije.
- ATC_u_3: tretji nivo ATC klasifikacije zdravilne učinkovine, za katero smo iskali interakcije.

- ku_slo: slovensko ime ključne zdravilne učinkovine (za te smo iskali ZU, s katerimi tvori interakcije).
- ku_ang: angleško ime ključne zdravilne učinkovine (za te smo iskali ZU, s katerimi tvori interakcije).
- atc_k: ATC oznako zdravilne učinkovine, ki vstopa v interakcijo z izbrano zdravilno učinkovino.
- ATC_k_1: prvi nivo ATC klasifikacije zdravilne učinkovine, ki vstopa v interakcijo z izbrano zdravilno učinkovino.
- ATC_k_3: tretji nivo ATC klasifikacije zdravilne učinkovine, ki vstopa v interakcijo z izbrano zdravilno učinkovino.
- komed_slo: slovensko ime zdravilne učinkovine, ki vstopa v interakcijo z izbrano zdravilno učinkovino.
- komed_ang: angleško ime zdravilne učinkovine, ki vstopa v interakcijo z izbrano zdravilno učinkovino.
- idinter: zaporedno številko interakcije.
- ID_dbinter: zaporedno številko interakcije, ki jo tvori posamezna zdravilna učinkovine (iz podatkovne baze *Lexicomp interakcije*).
- FrekvencaDDI: število parov receptov, pri katerih lahko pride do potencialne interakcije.
- St_oseb_naPDDI: število oseb pri katerih lahko pride do potencialne interakcije med zdravilnima učinkovinama.

3.2. Analiza potencialnih interakcij

Podatkovno bazo *Potencialne interakcije 2015* smo analizirali s pomočjo vrtilnih tabel v programu Microsoft Excel. Podatkovno bazo smo analizirali glede na tip interakcije in glede na zdravilne učinkovine ter ATC oznake, ki sodelujejo v interakcijah. Dobili smo tudi podatek o številu parov izdanih receptov pri posameznem tipu interakcije.

S pomočjo vrtilne tabele, smo v programu Microsoft Excel za 10 najpogosteje predpisanih zdravil v letu 2015 dobili podatek o tem, koliko interakcij tipa A, B, C, D in X tvori posamezno zdravilo.

3.3. Interakcije tipa C, D in X

Iz nadaljnje analize, smo iz podatkovne baze *Lexicomp interakcije 2015* izločili interakcije tipa A in B, saj so te interakcije le teoretične in klinično nepomembne. Za interakcije tipa C velja, da je potrebno spremljati terapijo, pri interakcijah tipa D je potrebno razmisliti o spremembi terapije, če pa pride do interakcije tipa X, se je kombinaciji zdravilnih učinkovin potrebno izogniti.

Podatkovno bazo *Potencialne interakcije 2015* smo analizirali s pomočjo vrtilnih tabel v programu Microsoft Excel. Vsak tip interakcije (C, D in X) smo analizirali glede na zdravilne učinkovine in ATC oznake, ki sodelujejo v interakcijah ter glede na skupino ATC klasifikacije. Dobili smo tudi podatek o številu parov izdanih receptov.

Iz podatkovne baze *Potencialne interakcije 2015* smo izbrali tudi 10 parov interakcij tipa C, D in X, ki se pojavijo pri največjem številu oseb, in jih predstavili v preglednicah.

3.4. Monografije najpogostejših klinično pomembnih interakcij

Nato smo podrobneje analizirali in ovrednotili klinično pomembne interakcije. Klinično pomembne potencialne interakcije so interakcije tipa D (potrebno je razmisliti o spremembi terapije) in X (potrebno se je izogniti kombinaciji zdravilnih učinkovin).

Iz podatkovne baze *Potencialne interakcije 2015* smo poiskali 75 % interakcij tipa D in 95 % interakcij tipa X, katerih pojav je glede na število parov izdanih receptov najbolj pogost, in za vsako od njih v podatkovni bazi Lexicomp Online poiskali njeno monografijo.

Vsako monografijo smo razdelili na več delov in jih zapisali v tabeli, ki vsebuje 27 spremenljivk:

- Interakcija: zapisani sta zdravilni učinkovini, ki tvorita interakcijo.
- Naslov monografije.
- Povzetek monografije.
- Resnost interakcije.
- Zanesljivost literaturnih virov.
- Čas nastopa učinka.
- Zdravilne učinkovine, ki lahko tudi sodelujejo v interakcijah, ki so del monografije.
- ZU1: ATC oznako zdravilne učinkovine, ki tvori potencialne interakcije z drugimi zdravilnimi učinkovinami, ki so del monografije.

- Klinično dokazane interakcije med zdravilnimi učinkovinami (označene z *): če je zdravilna učinkovina imela v podatkovni bazi Lexicomp Online zvezdico, smo to zapisali v ta stolpec.
- Interakcije skupin zdravil (izjeme): če je bila zdravilna učinkovina izjema smo to zapisali v ta stolpec.
- Posebne primere zdravil.
- Spremenljivke 12–27, ki so ustrezale določeni interakciji, smo prekopirali iz podatkovne baze *Potencialne interakcije 2015*.

Nato smo vsako od teh monografij podrobno opisali in predstavili v Excelovi razpredelnici, ki vsebuje 14 spremenljivk:

- Naslov monografije.
- Resnost interakcije.
- Zanesljivost literaturnih virov.
- Vrsto literature.
- Čas nastopa učinka.
- Posebne primere zdravil.
- Število klinično dokazanih interakcij med zdravilnimi učinkovinami.
- Število izjem.
- Število zdravilnih učinkovin, ki sodelujejo v interakciji (iz podatkovne baze Lexicomp).
- Število zdravilnih učinkovin, ki sodelujejo v interakciji in se ali pa so se uporabljala v Sloveniji.
- Število ATC oznak zdravilnih učinkovin, ki sodelujejo v interakciji in se ali pa so se uporabljala v Sloveniji.
- Število ATC oznak, ki sodelujejo v interakciji in so bila vsaj enkrat izdana v Sloveniji v letu 2015.
- Število parov zdravilnih učinkovin, ki pripadajo monografiji.
- Število parov izdanih receptov.

Ocenili smo tudi, koliko interakcijam še pripadajo monografije, ki smo jih našli pri 75 % D interakcij oz. 95 % X interakcij, katerih pojav je glede na število parov izdanih receptov najbolj pogost. Najprej smo zdravilnim učinkovinam, ki tudi lahko sodelujejo v interakciji s povezovanjem tabel, dodali ATC oznake. Nekaterim zdravilnim učinkovinam smo ATC

oznako morali poiskati ročno. Razlog za to sloni na drugačnih poimenovanjih nekaterih zdravilnih učinkovin v Sloveniji (npr. dipiron se v Sloveniji imenuje natrijev metamizolat, liotrix pa natrijev levotiroksinat). Za vsako zdravilno učinkovino in ATC oznako smo nato preverili, če njena ATC oznaka velja tudi v Sloveniji (v seznamu vseh zdravil, ki smo ga dobili na spletni strani Centralne baze zdravil) in koliko zdravil je bilo izdanih v Sloveniji v letu 2015 (ta seznam smo pridobili od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije). Nato smo s pomočjo programa Microsoft Access vsem parom zdravilnih učinkovin dodali naslove monografij. Pri nekaterih interakcijah smo dobili dvojne ali trojne monografije in v tem primeru smo v podatkovni bazi Lexicomp Online preverili, če imajo te interakcije res več monografij. Tiste monografije, ki po podatkovni bazi Lexicomp Online ne pripadajo določeni interakciji, smo odstranili. Nekaj primerov interakcij ima dvojne monografije, te so predstavljene v poglavju *Dvojne monografije*.

Monografije smo analizirali glede na resnost interakcije, zanesljivost literaturnih virov, vrsto literaturnih virov, čas nastopa učinka, posebne primere zdravil, klinično dokazane interakcije med zdravilnimi učinkovinami, interakcije skupin zdravil (izjeme), mehanizem interakcije (farmakodinamične in farmakokinetične), posledice interakcije ter glede na ukrepe v primeru interakcije.

4. REZULTATI

4.1. ATC oznake in zdravilne učinkovine, ki so vključene v raziskavo

V podatkovni bazi o izdanih zdravilih v letu 2015 predstavlja 90 % najpogosteje predpisanih zdravil v Sloveniji glede na število receptov 196 ATC oznak. Iz naše raziskave smo izključili 10 ATC oznak, saj jih nismo našli v podatkovni bazi Lexicomp Online ali pa ne tvorijo interakcij. Tako smo v našo raziskavo vključili 186 ATC oznak in teh 186 ATC oznak tvori 67.619 interakcij z drugimi zdravilnimi učinkovinami, glede na podatkovno bazo Lexicomp Online. Ko smo iz raziskave izključili vsa zdravila, ki v Sloveniji nimajo ATC oznak, cepiva in rastline, smo v podatkovni bazi *Lexicomp interakcije* dobili 23.821 parov zdravilnih učinkovin, ki lahko tvorijo potencialne interakcije.

4.2. Potencialne interakcije med zdravilnimi učinkovinami

Po končani analizi na populaciji vseh izdanih receptov v Sloveniji v letu 2015 smo dobili, podatkovno bazo *Potencialne interakcije 2015*, ki vsebuje 12.927 različnih parov potencialnih interakcij med zdravili, ki so bila sočasno predpisana na katerikoli dan v letu 2015. To predstavlja tudi končno število vseh različnih potencialnih interakcij v letu 2015. V naslednjih poglavjih so prikazani rezultati analize vseh 12.927 različnih parov zdravilnih učinkovin.

4.3. Analiza potencialnih interakcij

V preglednici III smo predstavili število parov zdravilnih učinkovin, glede na tip interakcije in število parov izdanih receptov pri vsakem tipu interakcije.

Preglednica III: Število parov zdravilnih učinkovin in število parov izdanih receptov, glede na tip interakcije.

Tip interakcije	Število parov ZU	Delež parov ZU (%)	Število parov izdanih receptov
A (ni znane interakcije)	22	0,2 %	28.149
B (ni potrebno ukrepati)	1.525	11,8 %	454.568
C (terapijo je treba spremljati)	8.631	66,8 %	3.354.987
D (treba je razmisliti o spremembi terapije)	2.192	17 %	548.168
X (treba se je izogniti kombinaciji zdravilnih učinkovin)	557	4,3 %	71.839
Skupno število	12.927	100 %	4.457.711

Dobili smo 12.927 različnih parov zdravilnih učinkovin. Iz preglednice III vidimo, da je največ interakcij tipa C, in sicer 66,8 %. Najmanj se pojavljajo interakcije tipa A, teh je 0,2 %. Skupno število parov izdanih receptov, kjer se pojavijo potencialne interakcije, je 4.457.711.

Interakcije tvori 483 zdravilnih učinkovin oz. kombinacij zdravilnih učinkovin, ki imajo 498 različnih ATC oznak. Največ interakcij ($N = 247$) tvori zdravilo s kombinacijo perindopril in diuretik (C09BA04). Interakcije tvori z 247 različnimi ATC oznakami, to je s 49,6 % zdravili, ki tvorijo interakcije. Zdravila iz skupin Zdravila za bolezni prebavil in presnove (ATC skupina A), Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C) in Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N) predstavljajo 65 % vseh zdravil, s katerimi tvori interakcije.

4.3.1. Potencialne interakcije 10 najpogosteje predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2015

V preglednici IV so za 10 najpogosteje predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2015 prikazani podatki o številu interakcij glede na tip interakcije in številu parov izdanih receptov, kjer pride do potencialne interakcije.

Preglednica IV: Število potencialnih interakcij, glede na tip interakcije za 10 najpogosteje predpisanih zdravil, glede na število receptov v Sloveniji v letu 2015.

ATC oznaka	Zdravilna učinkovina	Tip interakcije						Št. parov izdanih receptov, kjer pride do PDDI
		A	B	C	D	X	Skupaj	
N02BE01	paracetamol	1	12	17	2		32	51.817
B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	3	8	84	21		116	574.792
A02BC02	pantoprazol		6	24	12	4	46	135.395
C07AB07	bisoprolol		3	99	13	1	116	197.489
C09AA04	perindopril		26	88	18		132	315.156
M01AE02	naproksen		20	93	19	2	134	151.324
C10AA07	rosuvastatin		14	16	7	1	38	75.691
M01AB05	diklofenak		18	93	29	2	142	186.300
N02AX52	tramadol, kombinacije	1	10	132	11	2	156	206.425
H03AA01	natrijev levotiroksinat		5	29	8		42	59.192
Skupno število:		5	122	675	140	12	954	1.953.581

PDDI: potencialna interakcija

Največ različnih potencialnih interakcij ($N = 156$) tvori tramadol, kombinacije (N02AX52). Najmanj različnih interakcij ($N = 32$) pa tvori paracetamol (N02BE01). Največje število parov izdanih receptov, kjer pride do potencialne interakcije ($N = 574.792$) je pri acetilsalicilni kislini 100 mg (B01AC06). Pantoprazol (A02BC02) tvori največ najbolj nevarnih potencialnih interakcij tipa X ($N = 4$).

4.4. Interakcije tipa C, D in X

V podatkovni bazi *Potencialne interakcije 2015* tvori interakcije tipa C, D in X 11.380 parov zdravilnih učinkovin, kar predstavlja 88,1% vseh parov zdravilnih učinkovin. Skupno število parov izdanih receptov, ki tvorijo interakcije tipa C, D in X je 3.974.994. V teh interakcijah sodeluje 478 zdravilnih učinkovin oz. kombinacij zdravilnih učinkovin, ki imajo 492 ATC oznak. Izračunali smo tudi, koliko interakcij tipa C, D in X se v povprečju zgodi na eno izdajo. V letu 2015 je bilo 3.579.162 izdaj z vsaj dvema različnima receptoma. Torej za interakcije tipa C, D in X velja, da se na 1 izdajo povprečno zgodi 1 interakcija.

4.4.1. Analiza interakcij tipa C

Interakcije tipa C tvori 8.631 parov zdravilnih učinkovin. Skupno število parov izdanih receptov, ki tvorijo interakcije tipa C je 3.354.987. V interakcijah tipa C sodeluje 452 različnih zdravilnih učinkovin oz. kombinacij zdravilnih učinkovin, ki imajo 465 ATC oznak.

100 najpogostejših parov zdravilnih učinkovin, ki tvorijo interakcije tipa C pokrije 39,6 % vseh primerov interakcij tipa C.

Interakcije tipa C, smo analizirali glede na skupine ATC klasifikacije in rezultate predstavili v preglednici V.

Preglednica V: ATC oznake, ki vstopajo v interakcije tipa C, glede na ATC klasifikacijo, število parov zdravilnih učinkovin in število parov izdanih receptov.

ATC skupina	Št. parov ZU*	Št. parov izdanih receptov*	Št. ATC oznak	Št. parov ZU (enaka ATC skupina)*	Št. parov izdanih receptov (enaka ATC skupina)*	Št. ATC oznak (enaka ATC skupina)	Delež (%) interakcij (enaka ATC skupina)	Delež (%) interakcij **
A	2.118	1.043.124	56	302	343.286	32	14	2
B	611	587.606	19	80	26.080	17	13	0,5
C	5.385	2.836.206	82	1.398	1.155.922	82	26	8
D	51	1.731	10	0	0	0	0	0
G	927	182.011	38	44	4.082	19	5	0,3
H	226	43.780	12	0	0	0	0	0
J	736	61.753	42	68	4.796	22	9	0,4
L	256	8.118	41	0	0	0	0	0
M	1.011	384.787	19	104	19.454	16	10	0,6
N	4.595	1.247.611	98	1.820	746.856	95	40	1,1
P	13	5.014	2	0	0	0	0	0
R	1.091	258.938	32	102	85.374	21	9	0,6
S	184	46.284	11	4	24.014	3	2	0,02
V	58	3.011	3	0	0	0	0	0
Skupno število:	17.262	6.709.974	465	3.922	2.409.864	307		13,52 %

* vrednosti spremenljivk št. parov ZU, št. parov izdanih receptov, št. parov ZU (enaka ATC skupina) in št. parov izdanih receptov (enaka ATC skupina), so podvojene, saj smo pare zdravilnih učinkovin

(tabelo Potencialne interakcije 2015) podvojili, da smo lahko dobili število vseh ATC oznak, ki vstopajo v interakcije.

** delež interakcij med zdravilnimi učinkovinami, ki so v enaki ATC skupini, glede na vse interakcije

Največ ATC oznak, ki tvorijo interakcije tipa C, spada v skupino Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N). Teh je 98 in tvorijo 4.595 različnih interakcij, izdanih pa je bilo 1.247.611 parov receptov, kjer je vsaj ena ATC oznaka spadala v skupino Zdravila z delovanjem na živčevje. Največ interakcij tvorijo zdravila, ki spadajo v skupino Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C). V tej skupini je 82 ATC oznak, ki tvorijo 5.385 različnih interakcij, izdanih pa je bilo 2.836.206 parov receptov.

Zdravila z ATC oznakami, ki spadajo v skupine Zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva (ATC skupina D), Hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje-razen spolnih hormonov in insulinov (ATC skupina H), Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji (ATC skupina L), Antiparazitiki, insekticidi in repelenti (ATC skupina P) in Razna zdravila (ATC skupina V), ne tvorijo interakcij tipa C znotraj svoje ATC skupine. Največ interakcij tipa C znotraj ATC skupine je v skupini Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N). V teh interakcijah sodeluje 95 ATC oznak in tvorijo 1.820 interakcij, izdanih pa je bilo 746.856 parov receptov. Delež teh interakcij je 40 % vseh interakcij, ki vključujejo vsaj 1 ATC oznako iz skupine Zdravila z delovanjem na živčevje. Največ interakcij tipa C znotraj ATC skupine tvori tramadol, kombinacije (N02AX52). Interakcije tipa C tvori z 59 drugimi zdravili, ki spadajo v skupino Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N).

Znotraj iste ATC skupine se zgodi 13,52 % interakcij, glede na vse interakcije tipa C. Največji delež glede na vse interakcije predstavljajo interakcije med zdravili, ki spadajo v skupino Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C) in predstavlja 8 % vseh interakcij tipa C.

4.4.2. Analiza interakcij tipa D

Interakcije tipa D tvori 2.192 parov zdravilnih učinkovin. Skupno število parov izdanih receptov, ki tvorijo interakcije tipa D, je 548.168. V interakcijah tipa D sodeluje 375 različnih zdravilnih učinkovin oz. kombinacij zdravilnih učinkovin, ki imajo 385 ATC oznak.

100 najpogostejših parov zdravilnih učinkovin, ki tvorijo interakcije tipa D, pokrije 65,6 % vseh primerov interakcij tipa D.

Interakcije tipa D smo analizirali glede na skupine ATC klasifikacije in rezultate predstavili v preglednici VI.

Preglednica VI: ATC oznake, ki vstopajo v interakcije tipa D, glede na ATC klasifikacijo, število parov zdravilnih učinkovin in število parov izdanih receptov.

ATC skupina	Št. parov ZU*	Št. parov izdanih receptov*	Št. ATC oznak	Št. parov ZU (enaka ATC skupina)*	Št. parov izdanih receptov (enaka ATC skupina)*	Št. ATC oznak (enaka ATC skupina)	Delež (%) interakcij (enaka ATC skupina)	Delež (%) interakcij (vse)**
A	467	89.148	47	226	37.362	36	48	5,2
B	230	101.662	17	64	19.348	10	28	1,5
C	1.051	197.493	76	556	92.624	62	53	12,7
D	14	337	4	0	0	0	0	0
G	193	3.831	33	4	14	3	2	0,1
H	39	14.274	7	0	0	0	0	0
J	320	7.130	32	40	1.150	18	12,5	0,9
L	145	5.608	30	0	0	0	0	0
M	273	183.479	19	14	20.126	8	5	0,3
N	1.448	478.997	84	752	365.448	82	52	17,2
P	12	193	1	0	0	0	0	0
R	142	12.904	21	0	0	0	0	0
S	25	586	7	6	146	4	24	0,1
V	25	694	4	0	0	0	0	0
Skupno število:	4.384	1.096.336	382	1.662	536.218	223		38 %

* vrednosti spremenljivk št. parov ZU, št. parov izdanih receptov, št. parov ZU (enaka ATC skupina) in št. parov izdanih receptov (enaka ATC skupina), so podvojene, saj smo pare zdravilnih učinkovin (tabela Potencialne interakcije 2015) podvojili, da smo lahko dobili število vseh ATC oznak, ki vstopajo v interakcije.

** delež interakcij med zdravilnimi učinkovinami, ki so v enaki ATC skupini, glede na vse interakcije.

Največ ATC oznak, ki tvorijo interakcije tipa D spada v skupino Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N). Teh je 84 in tvorijo 1.148 različnih interakcij, izdanih pa je bilo 478.997 parov receptov, kjer je vsaj ena ATC oznaka spadala v skupino Zdravila z delovanjem na živčevje. Prav tako tvorijo zdravila iz te skupine največ parov interakcij tipa D.

Zdravila z ATC oznakami, ki spadajo v skupino Zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva (ATC skupina D), Hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje-razen spolnih hormonov in insulinov (ATC skupina H), Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji (ATC skupina L), Antiparazitiki, insekticidi in repelenti (ATC skupina P), Zdravila za bolezni dihal (ATC skupina R) in Razna zdravila (ATC skupina V), ne tvorijo interakcij tipa D znotraj svoje ATC skupine.

Največ interakcij tipa D znotraj skupine ATC klasifikacije je v skupini Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N). V teh interakcijah sodeluje 85 ATC oznak in tvorijo 752 interakcij, izdanih pa je bilo 365.448 parov receptov. Delež teh interakcij je 52 % vseh interakcij, ki vključujejo vsaj 1 ATC oznako iz skupine Zdravila z delovanjem na živčevje. Največ interakcij tipa D tvori zolpidem (N05CF02). Interakcije tipa D tvori z 51 drugimi zdravili, ki spadajo v skupino Zdravila z delovanjem na živčevje.

Največji delež zdravil, ki tvorijo interakcije znotraj iste skupine ATC klasifikacije, je v skupini Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C) in sicer 53 % vseh interakcij, ki imajo vsaj 1 ATC oznako iz skupine Zdravila za bolezni srca in ožilja.

Znotraj iste ATC skupine se zgodi 38 % interakcij, glede na vse interakcije tipa D. Največji delež, glede na vse interakcije predstavljajo interakcije med zdravili, ki spadajo v skupino Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N) in to predstavlja 17,2 % vseh interakcij tipa D.

4.4.3. Analiza interakcij tipa X

Interakcije tipa X tvori 557 parov zdravilnih učinkovin. Skupno število parov izdanih receptov, ki tvorijo interakcije tipa X, je 71.839. V interakcijah tipa X sodeluje 243 različnih zdravilnih učinkovin oz. kombinacij zdravilnih učinkovin, ki imajo 248 ATC oznak.

100 najpogostejših parov zdravilnih učinkovin, ki tvorijo interakcije tipa X, pokrije 84,7 % vseh primerov interakcij tipa X.

Interakcije tipa X smo analizirali glede na skupine ATC klasifikacije in rezultate predstavili v preglednici VII.

Preglednica VII: ATC oznake, ki vstopajo v interakcije tipa X, glede na ATC klasifikacijo, število parov zdravilnih učinkovin in število parov izdanih receptov.

ATC skupina	Št. parov ZU*	Št. parov izdanih receptov*	Št. ATC oznak	Št. parov ZU (enaka ATC skupina)*	Št. parov izdanih receptov (enaka ATC skupina)*	Št. ATC oznak (enaka ATC skupina)	Delež (%) interakcij (enaka ATC skupina)	Delež (%) interakcij (vse)**
A	124	12.264	17	12	3.868	7	10	1,1
B	32	1.539	9	20	150	6	62,5	1,8
C	144	15.033	39	36	2.596	19	25	3,2
D	14	501	5	0	0	0	0	0
G	55	6.487	23	16	1.780	11	29	1,4
H	8	103	3	0	0	0	0	0
J	98	2.566	16	4	18	4	4	0,4
L	50	384	27	0	0	0	0	0
M	48	6.272	14	30	3.200	10	62,5	2,7
N	380	62.133	65	196	48.692	55	52	17,6
P	2	22	2	2	22	2	100	0,2
R	140	35.652	20	48	25.648	17	34	4,3
S	14	439	6	6	196	4	43	0,5
V	5	283	2	0	0	0	0	0
Skupno število:	1.114	143.678	248	370	86.170	135		33,2 %

* vrednosti spremenljivk št. parov ZU, št. parov izdanih receptov, št. parov ZU (enaka ATC skupina) in št. parov izdanih receptov (enaka ATC skupina), so podvojene, saj smo pare zdravilnih učinkovin (tabela Potencialne interakcije 2015) podvojili, da smo lahko dobili število vseh ATC oznak, ki vstopajo v interakcije.

** delež interakcij med zdravilnimi učinkovinami, ki so v enaki ATC skupini, glede na vse interakcije.

Največ ATC oznak, ki tvorijo interakcije tipa X spada v skupino Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N). Teh je 65 in tvorijo 380 različnih interakcij, izdanih pa je bilo 62.133 parov receptov, kjer je vsaj ena ATC oznaka spadala v skupino Zdravila z delovanjem na živčevje. Prav tako tvorijo zdravila iz te skupine največ parov interakcij tipa X.

Zdravila z ATC oznakami, ki spadajo v skupino Zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva (ATC skupina D), Hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje-razen spolnih hormonov in insulinov (ATC skupina H), Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji (ATC skupina L) in Razna zdravila (ATC skupina V), ne tvorijo interakcij tipa X znotraj svoje ATC skupine.

Največ interakcij tipa X, znotraj skupine ATC klasifikacije, je v skupini Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N). V teh interakcijah sodeluje 55 ATC oznak in tvorijo 196 interakcij, izdanih pa je bilo 48.692 parov receptov. Delež teh interakcij je 52 % vseh interakcij, ki vključujejo vsaj 1 ATC oznako iz skupine Zdravila z delovanjem na živčevje. Največ interakcij tipa X tvori sulpirid (N05AL01). Interakcije tipa X tvori z 20 drugimi zdravili, ki spadajo v Zdravila z delovanjem na živčevje.

Največji delež zdravil, ki tvorijo interakcije znotraj iste skupine ATC klasifikacije, je v skupini Antiparazitiki, insekticidi in repelenti (ATC skupina P), in sicer 100 % vseh interakcij, ki imajo vsaj 1 ATC oznako iz skupine Antiparazitiki, insekticidi in repelenti ter tvorijo interakcije tipa X.

Znotraj iste ATC skupine se zgodi 33,2 % interakcij, glede na vse interakcije tipa X. Največji delež glede na vse interakcije predstavljajo interakcije med zdravili, ki spadajo v skupino Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N) in to predstavlja 17,6 % vseh interakcij tipa X.

4.4.4. Število oseb na potencialne interakcije tipa C, D in X

V preglednicah VIII, IX in X so prikazani pari zdravilnih učinkovin, glede na potencialne interakcije na št. oseb. Preglednice prikazujejo pare zdravilnih učinkovin za 10 najpogostejših interakcij tipa C, D in X posebej.

Preglednica VIII: Število oseb, glede na potencialne interakcije tipa C.

ATC (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC (2)	Zdravilna učinkovina (2)	Število oseb
B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C09AA04	perindopril	30.310
A10BA02	metformin	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	17.979
B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C09BA04	perindopril in diuretiki	16.134
A10BA02	metformin	A10BB09	gliklazid	15.858
A11CC05	holekalciferol	A12AA04	kalcijev karbonat	15.418
B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C03CA01	furosemid	15.071
A02BC02	pantoprazol	C10AA07	rosuvastatin	15.025
B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C09AA05	ramipril	14.030
A02BC02	pantoprazol	C10AA05	atorvastatin	12.882
C09AA04	perindopril	C09BA04	perindopril in diuretiki	12.371

Iz preglednice VIII vidimo, da je med interakcijami tipa C največ oseb ($N = 30.310$) prejelo kombinacijo zdravilnih učinkovin acetilsalicilna kislina 100 mg (B01AC06) in perindopril (C09AA04).

Za 10 najpogostejših interakcij glede na število oseb velja, da v največ interakcijah ($N = 5$) sodeluje acetilsalicilna kislina 100 mg. Zdravilne učinkovine, ki tvorijo interakcije tipa C in sodelujejo v 10 najpogostejših interakcijah, glede na število oseb, so iz 3 skupin ATC klasifikacije, in sicer iz skupin Zdravila za bolezni prebavil in presnove (ATC skupina A), Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov (ATC skupina B) in Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C). Največ zdravil ($N = 6$) je iz skupine Zdravila za bolezni srca in ožilja.

Preglednica IX: Število oseb, glede na potencialne interakcije tipa D.

ATC (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC (2)	Zdravilna učinkovina (2)	Število oseb
B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	M01AB05	diklofenak	11.571
B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	M01AE02	naproksen	9.513
N02AX52	tramadol, kombinacije	N05CF02	zolpidem	8.691
N05BA12	alprazolam	N05CF02	zolpidem	5.723
N02BB02	natrijev metamizolat	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	5.400
N02BB02	natrijev metamizolat	M01AB05	diklofenak	4.788
N05BA08	bromazepam	N05CF02	zolpidem	4.546
A12AA04	kalcijev karbonat	H02AB04	metilprednizolon	3.763
M01AE02	naproksen	N06AB10	escitalopram	3.367
C08CA01	amlodipin	C10AA01	simvastatin	3.257

Iz preglednice IX vidimo, da je med interakcijami tipa D največ oseb ($N = 11.571$) prejelo kombinacijo zdravilnih učinkovin acetilsalicilna kislina 100 mg (B01AC06) in diklofenak (M01AB05).

Za 10 najpogostejših interakcij tipa D, glede na število oseb velja, da v največ interakcijah ($N = 3$) sodelujeta acetilsalicilna kislina 100 mg (B01AC06) in zolpidem (N05CF02). Zdravilne učinkovine, ki tvorijo interakcije tipa D in sodelujejo v 10 najpogostejših interakcijah, glede na število oseb, so iz 6 skupin ATC klasifikacije, in sicer iz skupin Zdravila za bolezni prebavil in presnove (ATC skupina A), Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov (ATC skupina B), Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C), Hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje-razen spolnih hormonov in insulinov (ATC skupina H), Zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema (ATC skupina M) in Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N). Največ zdravil ($N = 6$) je iz skupine Zdravila z delovanjem na živčevje.

Preglednica X: Število oseb, glede na potencialne interakcije tipa X.

ATC (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC (2)	Zdravilna učinkovina (2)	Število oseb
R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	R03BB04	tiotropijev bromid	3.126
N05AH04	kvetiapin	N06AB10	escitalopram	2.455
R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	R06AX13	loratadin	1.426
R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	R06AX27	desloratadin	1.356
N02BB02	natrijev metamizolat	M01AH05	etorikoksib	1.011
N05AH03	olanzapin	N05BA06	lorazepam	934
C07AB07	bisoprolol	N06DA03	rivastigmin	872
C02CA04	doksazosin	G04CA02	tamsulozin	792
C07AG02	karvedilol	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	788
N05AH04	kvetiapin	N05AD01	haloperidol	784

Iz preglednice X vidimo, da je med interakcijami tipa X največ oseb ($N = 3.126$) prejelo kombinacijo zdravilnih učinkovin fenoterol in ipratropijev bromid (R03AL01) in tiotropijev bromid (R03BB04).

Za 10 najpogostejših interakcij tipa X, glede na število oseb velja, da v največ interakcijah ($N = 4$) sodeluje fenoterol in ipratropijev bromid (R03AL01). Zdravilne učinkovine, ki tvorijo interakcije tipa X in sodelujejo v 10 najpogostejših interakcijah, glede na število oseb, so iz 5 skupin ATC klasifikacije, in sicer iz skupin Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C), Zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni (ATC skupina G), Zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema (ATC skupina M), Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N) in Zdravila za bolezni dihal (ATC skupina R). Največ zdravil ($N = 7$) je iz skupine Zdravila z delovanjem na živčevje.

4.5. Ovrednotenje klinično pomembnih interakcij

Klinično pomembne interakcije, to so interakcije tipa D in X, tvori 2.749 parov zdravilnih učinkovin, kar predstavlja 21,3 % vseh parov zdravilnih učinkovin. Skupno število parov izdanih receptov, ki tvorijo klinično pomembne interakcije, je 620.007. V teh interakcijah sodeluje 412 zdravilnih učinkovin oz. kombinacij zdravilnih učinkovin, ki imajo 421 ATC oznak. Izračunali smo tudi, koliko interakcij tipa D in X se v povprečju zgodi na eno izdajo. V letu 2015 je bilo 3.579.162 izdaj z vsaj dvema različnima receptoma. Torej, za interakcije tipa D in X velja, da se v povprečju zgodi 1 interakcija na 6 izdaj.

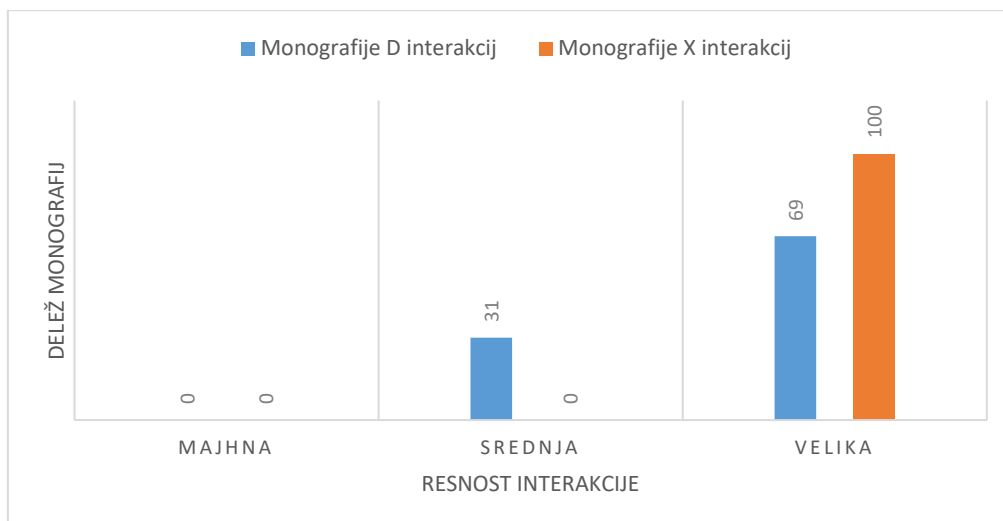
4.5.1. Monografije najpogostejših klinično pomembnih interakcij

Poiskali smo monografije za 75 % najpogostejših interakcij tipa D in 95 % najpogostejših interakcij tipa X. Monografije smo poiskali za 163 parov zdravilnih učinkovin, ki tvorijo interakcije tipa D in za 214 parov zdravilnih učinkovin, ki tvorijo interakcije tipa X. Za interakcije tipa D smo našli 58 monografij, za interakcije tipa X pa 62 monografij. Za 3 primere interakcij tipa D in 3 primere interakcij tipa X, smo ugotovili, da imajo dvojne monografije. Te so predstavljene v poglavju *Dvojne monografije*.

Z upoštevanjem vseh zdravilnih učinkovin, ki prav tako lahko tvorijo interakcije in spadajo v določeno monografijo, smo s pomočjo programa Microsoft Access, monografije dodali še dodatnim 13,6 % interakcijam tipa D in 3,9 % interakcijam tipa X. S pomočjo te analize smo ugotovili, da 58 monografij opisuje 88,6 % interakcij tipa D in da 62 monografij opisuje 98,9 % interakcij tipa X.

4.5.1.1. Resnost interakcij

Slika 1 prikazuje primerjavo monografij interakcij tipa D in X, glede na resnost interakcije.

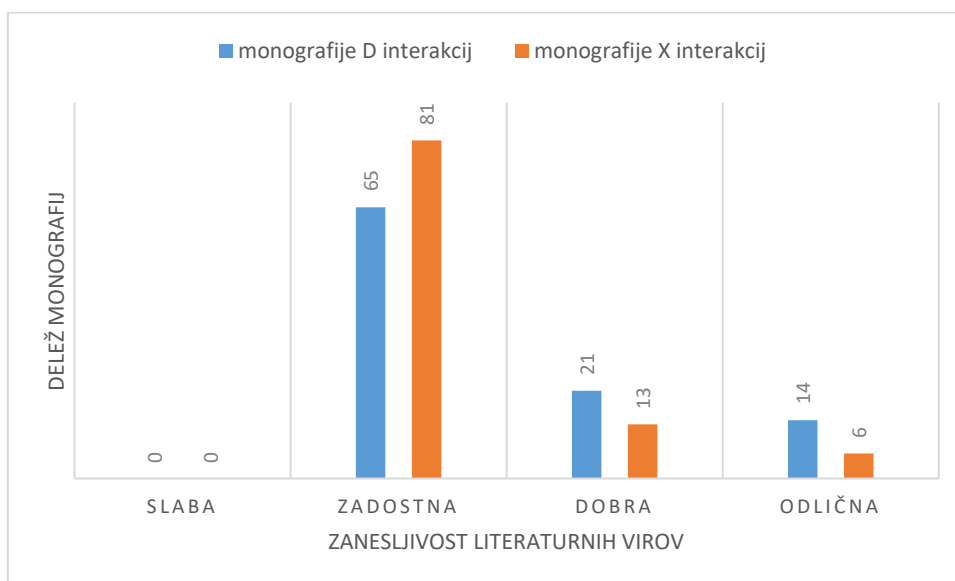


Slika 1: Delež monografij interakcij tipa D ($N = 58$) in X ($N = 62$), glede na resnost interakcije.

Vse interakcije tipa X imajo veliko resnost interakcije, ki lahko privede do neustrezne terapije, resnih neželenih učinkov ali celo do smrti, zato za paciente predstavljajo velike nevarnosti. Interakcije tipa D so manj nevarne, saj je tretjina interakcij srednje resnosti, vendar te prav tako zahtevajo intervencijo farmacevta ali zdravnika.

4.5.1.2. Zanesljivost literaturnih virov

Slika 2 prikazuje primerjavo monografij interakcij tipa D in X, glede na zanesljivost literaturnih virov.



Slika 2: Delež monografij interakcij tipa D ($N = 58$) in X ($N = 62$), glede na zanesljivost literaturnih virov.

Monografije interakcij tipa D in X imajo zadostno, dobro ali pa odlično zanesljivost literaturnih virov. Večina monografij ima zadostno zanesljivost literaturnih virov. Interakcije tipa D imajo večje število monografij, ki imajo dobro ali odlično zanesljivost literaturnih virov v primerjavi z monografijami interakcij tipa X.

4.5.1.3. Vrsta literaturnih virov

Preglednici XI in XII prikazujeta število monografij in število parov izdanih receptov, glede na vrsto literature, ki so jo v podatkovni bazi Lexicomp Online uporabili za opis monografije. Rezultati so prikazani za monografije interakcij tipa D in X posebej.

Preglednica XI: Število monografij interakcij tipa D, glede na vrsto literaturnih virov.

Vrsta literaturnih virov	Število monografij	Delež (%) monografij	Število parov izdanih receptov
članek oz. raziskava	25	43 %	221.771
povzetek značilnosti zdravila	8	14 %	129.086
članek oz. raziskava in povzetek značilnosti zdravila	21	36 %	53.442
članek oz. raziskava in poročilo FDA	2	3 %	7.980
članek oz. raziskava, povzetek značilnosti zdravila in navodilo za uporabo	1	2 %	2.444
članek oz. raziskava, povzetek značilnosti zdravila in poročilo FDA	1	2 %	697

Monografije interakcij tipa D so opisane s 4 različnimi vrstami literaturnih virov. Največje število monografij ($N = 25$) je opisanih samo s članki oz. raziskavami in pri tej vrsti literaturnih virov je bilo izdanih tudi največ parov receptov ($N = 221.771$). Z različnimi vrstami literaturnih virov je opisanih 43 % monografij interakcij tipa D.

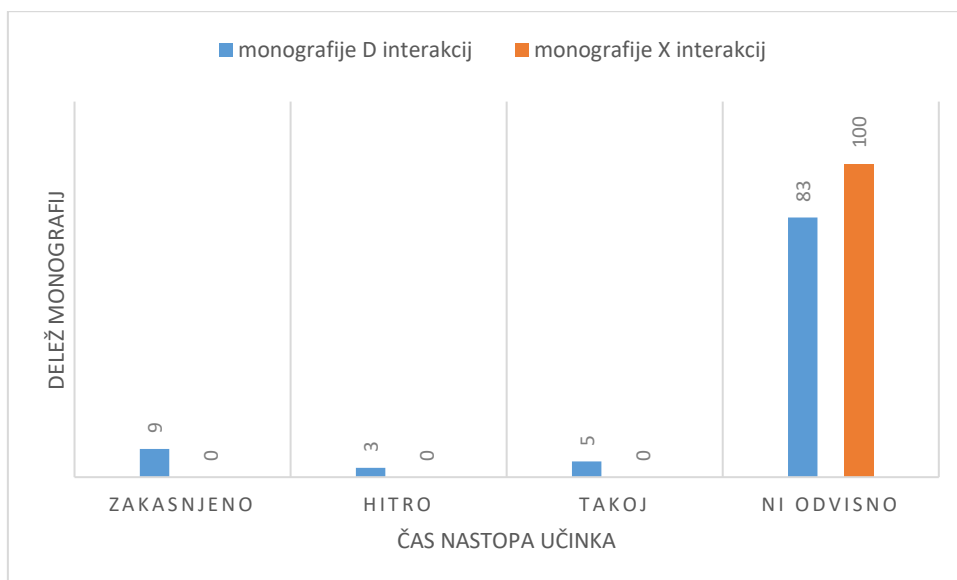
Preglednica XII: : Število monografij interakcij tipa X, glede na vrsto literaturnih virov.

Vrsta literaturnih virov	Število monografij	Delež (%) monografij	Število parov izdanih receptov
povzetek značilnosti zdravila	22	35 %	33.574
članek oz. raziskava in povzetek značilnosti zdravila	30	48 %	21.388
članek oz. raziskava	8	13 %	19.243
članek oz. raziskava in poročilo FDA	1	2 %	575
članek oz. raziskava, povzetek značilnosti zdravila in poročilo FDA	1	2 %	161

Monografije interakcij tipa X so opisane s 3 različnimi vrstami literaturnih virov. Največ monografij je opisanih s članki oz. raziskavami in povzetki značilnosti zdravila ($N = 30$). Največ parov izdanih receptov ($N = 32.574$) je bilo pri monografijah, ki so opisane s povzetki značilnosti zdravila. Z različnimi vrstami literature je opisanih 52 % monografij interakcij tipa X.

4.5.1.4. Čas nastopa učinka

Slika 3 prikazuje primerjavo monografij interakcij tipa D in X glede na čas nastopa učinka.

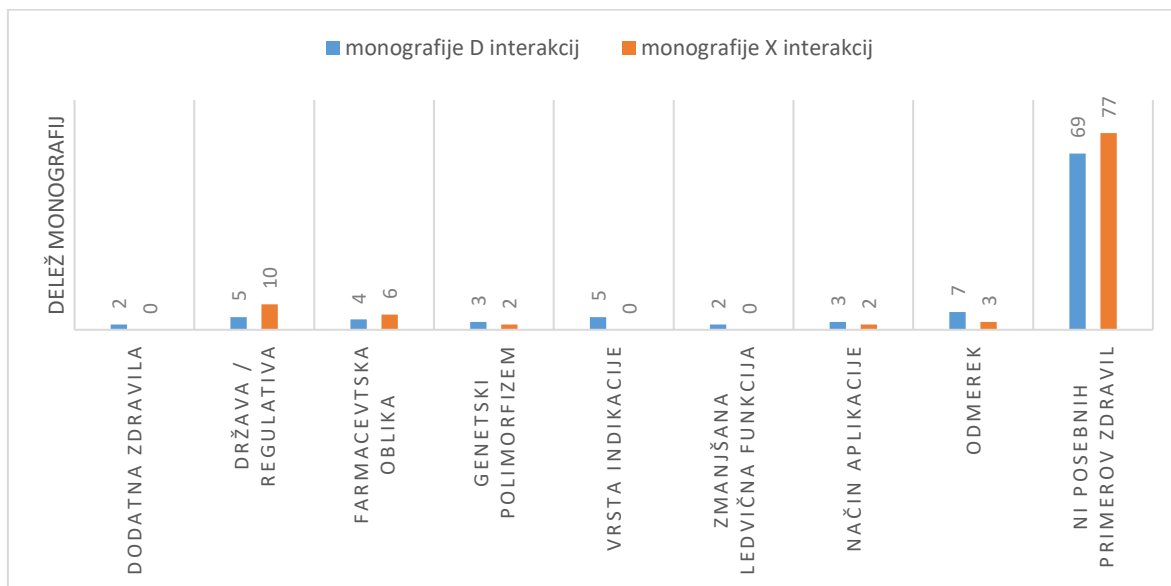


Slika 3: Delež monografij interakcij tipa D ($N = 58$) in X ($N = 62$), glede na čas nastopa učinka.

Interakcije tipa X niso odvisne od časa nastopa učinka, prav tako večina interakcij tipa D. Pri približno petini interakcij tipa D, se posledice interakcij izrazijo takoj, hitro ali pa z zakasnitvijo.

4.5.1.5. Posebni primeri zdravil

Slika 4 prikazuje primerjavo monografij interakcij tipa D in X, glede na to ali vsebujejo posebne primere zdravil.

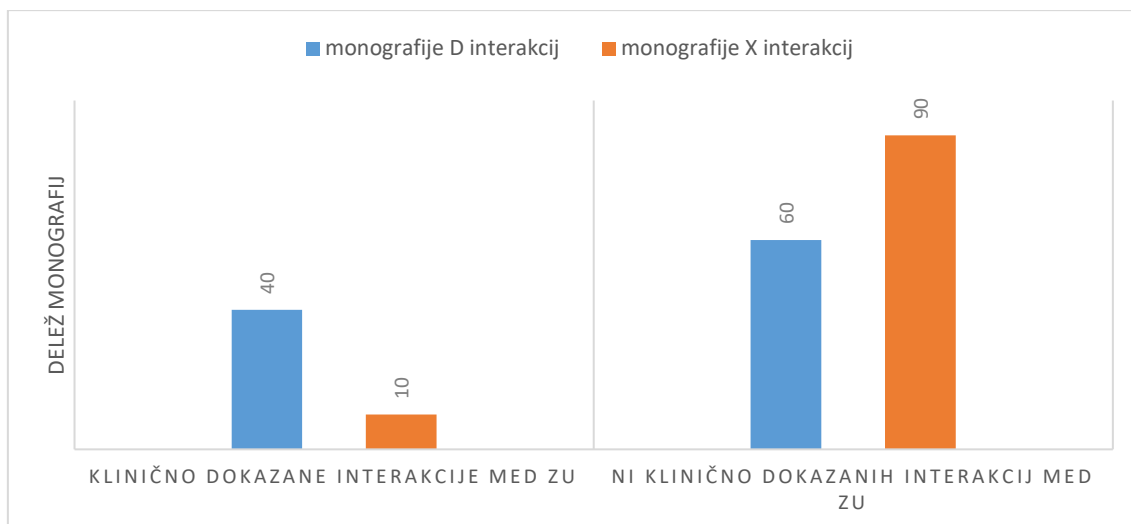


Slika 4: Delež monografij interakcij tipa D ($N = 58$) in X ($N = 62$), glede na posebne primere zdravil.

Večina interakcij tipa D in X ne vsebuje posebnih primerov zdravil. Približno tretjina ($N = 31\%$) monografij interakcij tipa D, vsebuje posebne primere zdravil, in ti so lahko dodatna zdravila, država/regulativa, farmacevtska oblika, genetski polimorfizem, vrsta indikacije, zmanjšana ledvična funkcija, način aplikacije ali odmerek. Približno petina ($N = 23\%$) monografij interakcij tipa X, pa ima posebne primere zdravil, ki so lahko država/regulativa, farmacevtska oblika, genetski polimorfizem, način aplikacije ali odmerek.

4.5.1.6. Klinično dokazane interakcije med zdravilnimi učinkovinami

Slika 5 prikazuje primerjavo med monografijami interakcij tipa D in X, glede na to ali vsebujejo klinično dokazane interakcije med zdravilnimi učinkovinami (za te interakcije velja, da so bile opravljene klinične študije in so za njih dokazali, da resnično obstaja možnost nastanka neželenih učinkov).



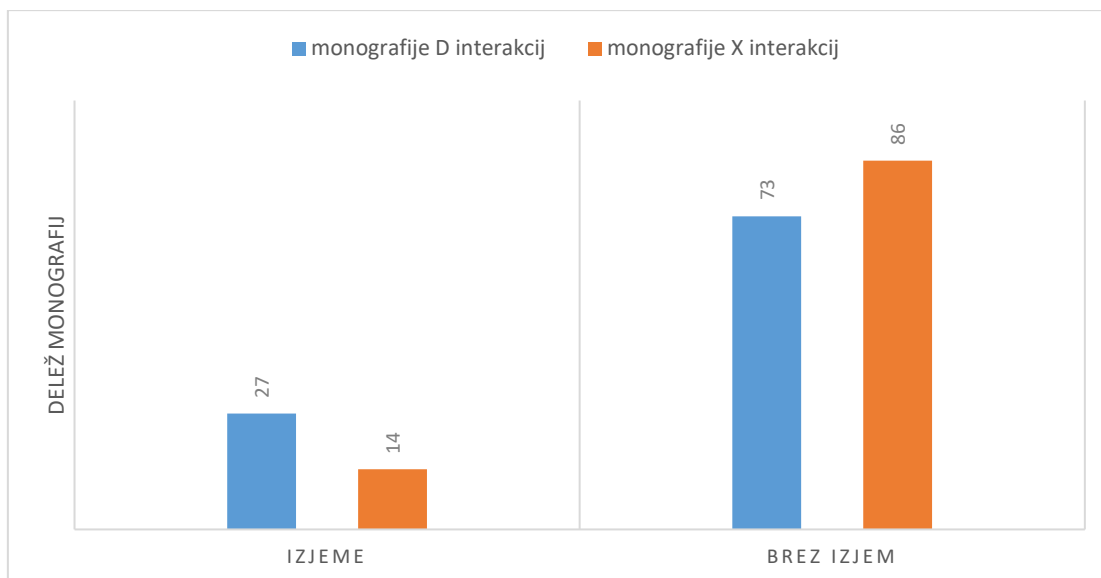
Slika 5: Delež monografij interakcij tipa D ($N = 58$) in X ($N = 62$), glede na to ali vsebujejo klinično dokazane interakcije med zdravilnimi učinkovinami.

Iz slike 5 vidimo, da je večje število monografij, ki vsebujejo klinično dokazane interakcije med zdravilnimi učinkovinami, pri interakcijah tipa D. Takih monografij je skoraj polovica (40 %). Velika večina (90 %) monografij, ki pripadajo interakcijam tipa X, ne vsebuje klinično dokazanih interakcij med zdravilnimi učinkovinami.

4.5.1.7. Interakcije skupin zdravil (izjeme)

Od 58 monografij interakcij tipa D jih je 13 imelo zapisano interakcijo dveh posameznih zdravilnih učinkovin, od 62 monografij interakcij tipa X, pa je bilo takih primerov 18. Pri ostalih monografijah so bile zapisane skupine zdravil, ki lahko vstopajo v interakcijo. Vendar pa ni nujno, da so vse zdravilne učinkovine iz teh skupin vstopale v interakcijo (torej so nekatere zdravilne učinkovine izločene iz skupine in mi smo jih poimenovali izjeme).

Slika 6 prikazuje primerjavo med monografijami interakcij tipa D in X, glede na to ali vsebujejo izjeme.

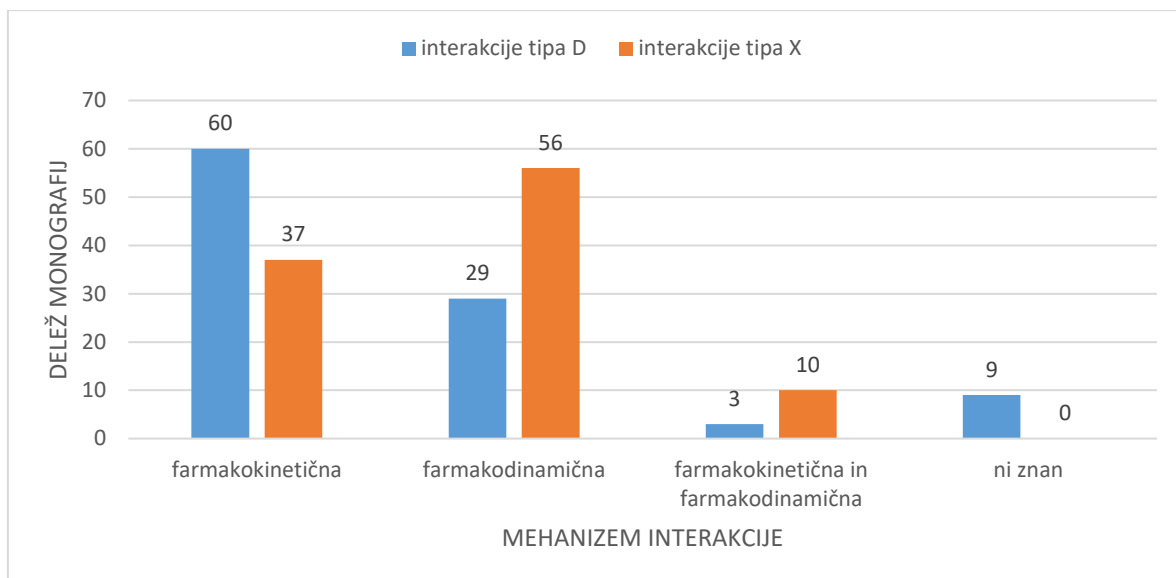


Slika 6: Delež monografij interakcij tipa D ($N = 45$) in X ($N = 44$), glede na to ali vsebujejo izjeme.

Večina monografij ne vsebuje izjem. Večje število monografij, ki vsebujejo izjeme je pri interakcijah tipa D. Te monografije predstavljajo približno četrtno monografij interakcij tipa D, ki jih sestavljajo skupine zdravil.

4.5.1.8. Mehanizem interakcij

Slika 7 prikazuje primerjavo monografij interakcij tipa D in X, glede na mehanizem interakcije. Interakcije so farmakokinetične, farmakodinamične, farmakokinetične in farmakodinamične istočasno ali pa mehanizem ni znan.



Slika 7: Delež monografij interakcij tipa D ($N = 58$) in X ($N = 62$), glede na mehanizem interakcije.

Na sliki 7 vidimo, da večji delež interakcij tipa D pripada farmakokinetičnim ($N = 60\%$), večji delež interakcij tipa X pa farmakodinamičnim ($N = 56\%$). Vse interakcije tipa X imajo poznan mehanizem, za 9% interakcij tipa D, pa mehanizem ni znan. Manjši delež interakcij tipa D ($N = 3\%$) in X ($N = 10\%$) lahko, glede na njihov mehanizem, uvrstimo med farmakokinetične in farmakodinamične hkrati.

Farmakokinetične interakcije smo razvrstili glede na to ali se zgodijo na nivoju sproščanja, absorpcije, metabolizma ali izločanja. Če gre za interakcije na nivoju metabolizma, smo jih razvrstili glede na encime, ki sodelujejo pri metabolizmu. Farmakodinamične interakcije smo razvrstili glede na to, če pride do aditivnega učinka ali gre za antagonizem.

Preglednici XIII in XIV prikazujeta število monografij in število parov izdanih receptov, glede na mehanizem interakcije, za interakcije tipa D in X posebej.

Preglednica XIII: Število monografij interakcij tipa D, glede na mehanizem interakcije.

Mehanizem	Število monografij	Delež (%) monografij	Število parov izdanih receptov
Farmakokinetična			
absorpcija	7	12 %	25.447
metabolizem	26	44 %	89.648
<i>CYP1A2</i>	1	2 %	5.822
<i>CYP2C19</i>	2	3 %	8.717
<i>CYP2D6</i>	3	5 %	4.207
<i>CYP3A4</i>	6	10 %	16.757
<i>CYP3A</i>	1	2 %	13.244
<i>P-glikoprotein</i>	2	3 %	2.594
<i>UDP-glukoroniltransferaza</i>	1	2 %	1.283
<i>CYP3A4 in CYP2D6</i>	2	3 %	1.866
<i>CYP3A4 in CYP2C19</i>	1	2 %	2.964
<i>CYP3A4 in P-glikoprotein</i>	2	3 %	1.338
<i>CYP2D6, CYP3A in CYP1A2</i>	1	2 %	1.031
<i>encimi niso znani</i>	4	7 %	29.825
izločanje	3	5 %	54.838
Farmakodinamična			
aditiven učinek	17	29 %	208.902
antagonizem	3	5 %	20.627
Ni znan			
mehanizem ni znan	5	9 %	41.002

*Ker so nekatere interakcije farmakokinetične in farmakodinamične istočasno, so skupno število in delež monografij večji.

Med interakcijami tipa D, jih je več kot polovica farmakokinetičnih ($N = 45$), sledijo farmakodinamične interakcije ($N = 20$), pri 5 primerih nismo našli mehanizma interakcije. Nekatere spadajo med farmakodinamične in farmakokinetične hkrati.

Farmakokinetične interakcije tipa D, se zgodijo predvsem na nivoju metabolizma, največ ($N = 6$) pa se jih presnavlja preko CYP3A4 encimov ali pa so podvržene večjemu številu

encimov in prenašalnih proteinov. Največje število receptov, glede na farmakokinetične interakcije je bilo izdanih pri interakcijah na nivoju metabolizma ($N = 89.648$), sledijo interakcije, ki se zgodijo na nivoju izločanja ($N = 54.838$), najmanj pa jih je bilo na nivoju absorpcije ($N = 25.447$). Farmakodinamične interakcije imajo v večini primerov ($N = 17$) aditiven učinek in za ta mehanizem interakcij je bilo izdanih tudi največje število receptov ($N = 208.902$).

Preglednica XIV: Število monografij interakcij tipa X, glede na mehanizem interakcije.

Mehanizem	Število monografij	Delež (%) monografij	Število parov izdanih receptov
farmakokinetična			
sproščanje	2	3 %	2.702
absorpcija	2	3 %	1.261
metabolizem	25	45 %	3.759
<i>CYP1A2</i>	3	5 %	247
<i>CYP2C9</i>	1	3 %	77
<i>CYP3A4</i>	11	18 %	817
<i>CYP3A</i>	1	2 %	209
<i>prenašalni polipeptid OATP1B1</i>	1	2 %	158
<i>CYP2C19</i>	2	3 %	1.191
<i>CYP1A2, CYP3A4 in CYP2C</i>	1	2 %	205
<i>CYP3A4 in CYP2D6</i>	1	2 %	61
<i>CYP3A4 in P-glikoprotein</i>	1	2 %	58
<i>prenašalni polipeptid OATP1B1 in CYP2C9</i>	1	2 %	188
<i>prenašalni polipeptid OATP1B1 in CYP2C8</i>	1	2 %	59
<i>encimi niso znani</i>	1	2 %	489
farmakodinamična			
aditiven učinek	37	60 %	64.473
antagonizem	4	6 %	4.205

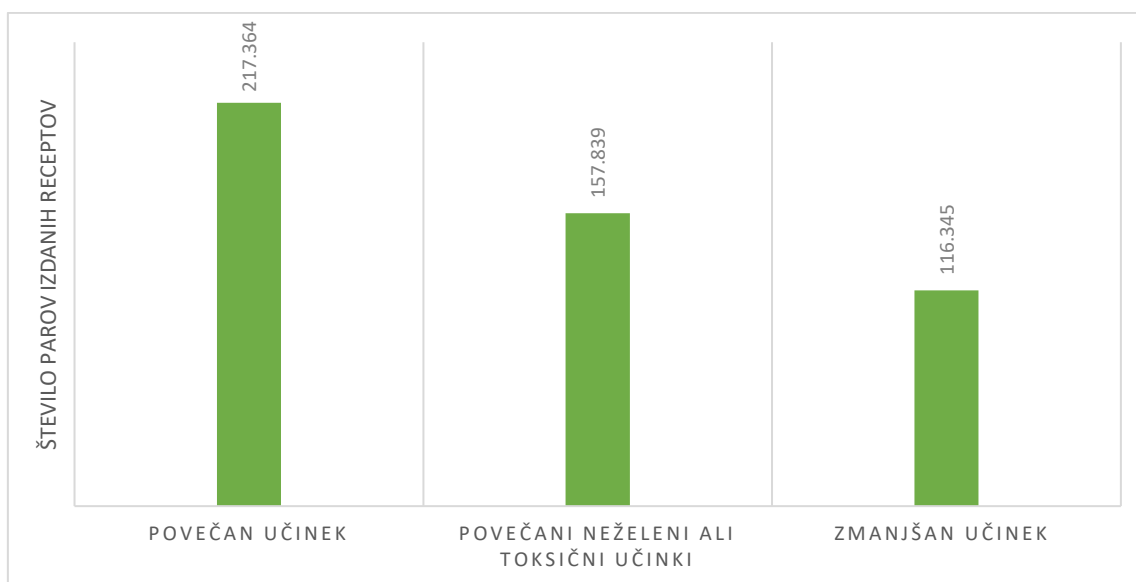
*Ker so nekatere interakcije hkrati farmakokinetične in farmakodinamične, je skupno število in delež monografij večji.

Med interakcijami tipa X, jih je več kot polovica farmakodinamičnih ($N = 41$), farmakokinetičnih pa je 29. Nekatere spadajo med farmakokinetične in farmakodinamične hkrati.

Farmakokinetične interakcije tipa X, se zgodijo predvsem na nivoju metabolizma, največ ($N = 11$) pa se jih presnavlja preko CYP3A4 encimov. Največje število receptov, glede na farmakokinetične interakcije je bilo izdanih pri interakcijah na nivoju metabolizma ($N = 3.759$), sledijo pa interakcije na nivoju sproščanja ($N = 2.702$). Farmakodinamične interakcije imajo v večini primerov ($N = 37$) aditiven učinek in za ta mehanizem interakcij je bilo izdanih tudi največje število receptov ($N = 64.473$).

4.5.1.9. Posledice interakcij

Slika 8 prikazuje število parov izdanih receptov glede na posledice (učinek) interakcij tipa D.



Slika 8: Število parov izdanih receptov, glede na posledice (učinek) interakcij tipa D.

Vsako monografijo smo opredelili glede na učinek. V največ primerih ($N = 32$) pride do povečanega učinka in za te primere je bilo izdanih največ parov receptov ($N = 217.364$). V primerih zmanjšane učinka pa je bilo izdano najmanj parov receptov ($N = 116.345$).

Preglednica XV prikazuje število monografij in število parov izdanih receptov, glede na farmakološke posledice interakcij tipa D.

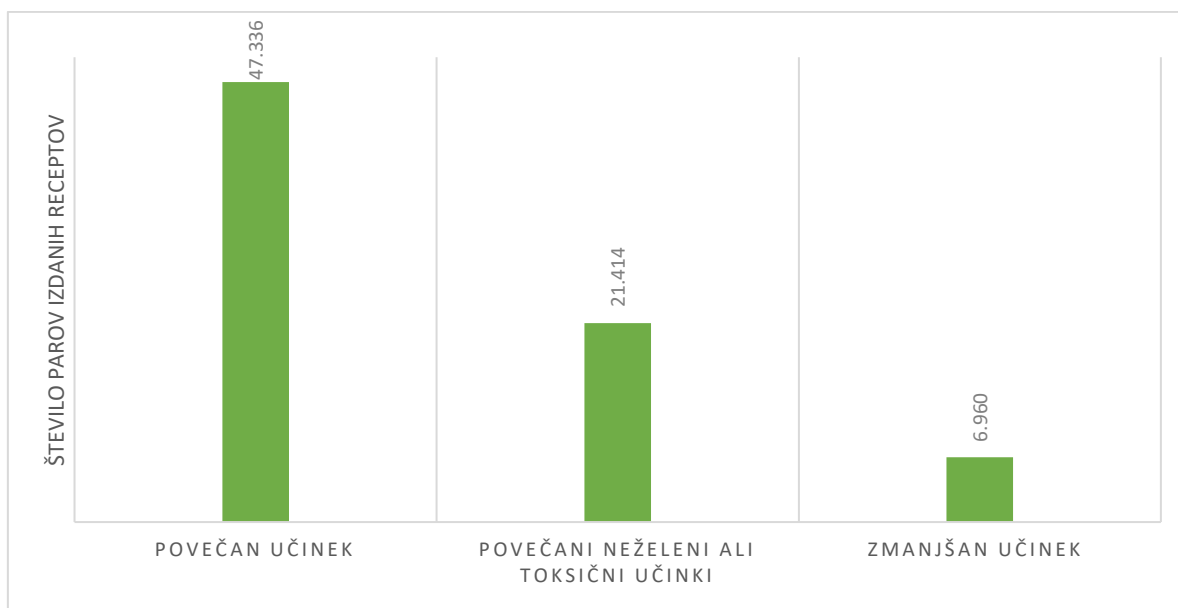
Preglednica XV: Število monografij interakcij tipa D, glede na farmakološke posledice interakcije.

Posledica (farmakološko)	Število monografij	Delež (%) monografij	Št. parov izdanih receptov
večje tveganje za krvavitve	10	17 %	102.970
pretiran depresorni učinek na CZS	2	3 %	89.020
podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes	3	5 %	63.182
ni opredeljeno	20	34 %	49.452
povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke, akutni miokardni infarkt	2	3 %	33.044
Steven-Johnsov sindrom, povišana telesna temperatura, bolečine v sklepih in mišicah, anafilaktični šok	1	2 %	27.878
rabdomioliza in mialgija	4	7 %	23.192
akutna bolezen ledvic	2	3 %	20.396
hepatotoksičnost	3	5 %	8.909
hipoglikemija	1	2 %	8.355
znižan krvni tlak	1	2 %	5.822
povečana koncentracija TSH in zmanjšana prosta in skupna T4	1	2 %	4.585
serotoninski sindrom	3	5 %	4.374
slinjenje, depresija ali zastoj dihanja, hipotenzija, nezavest, delirij	1	2 %	2.598
neželeni učinki na gastrointestinalni trakt	1	2 %	2.444
epidermalna nekroliza	1	2 %	1.906
hiperkaliemija	2	3 %	1.630
komatozno stanje	1	2 %	1.363
atrioventrikularni blok, bradikardija, sinkopa in otopelost.	1	2 %	1.061
poslabšanje Parkinsonove bolezni in večja gibalna oviranost	1	2 %	1.031
glavobol, nespečnost, slabost, povišan krvni tlak	1	2 %	738
nevtropenija, trombocitopenija	1	2 %	710
pancitopenija	1	2 %	701

*Ker ima posamezna interakcija več različnih posledic, je skupno število in delež monografij večji.

Posledice interakcij tipa D so zelo raznolike, saj je v večini monografij opisanih več posledic interakcij. V največ primerih ($N = 10$) pride do povečanega tveganja za krvavitev in za to posledico je bilo tudi izdanih največ parov receptov ($N = 102.970$). Za 20 monografij nismo mogli opredeliti farmakoloških posledic, saj njihovi opisi vsebujejo zelo malo informacij o posledicah interakcijah ali o njih poročajo bolj na splošno.

Slika 9 prikazuje število parov izdanih receptov, glede na posledice (učinek) interakcij tipa X.



Slika 9: Število parov izdanih receptov, glede na posledice (učinek) interakcij tipa X.

Vsako monografijo smo opredelili glede na učinek. V primeru, ko pride do povečanega učinka je bilo izdanih največ parov receptov ($N = 47.336$). Najmanjše število parov izdanih receptov ($N = 6.960$) je bilo za primere zmanjšane učinka zdravila.

Preglednica XVI prikazuje število monografij in število parov izdanih receptov, glede na farmakološke posledice interakcij tipa X.

Preglednica XVI: Število monografij interakcij tipa X, glede na farmakološke posledice interakcije.

Posledica (farmakološko)	Število monografij	Delež (%) monografij	Št. parov izdanih receptov
povečan antiholinergični učinek	2	3 %	22.463
podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes	8	13 %	16.710
hipotenzija	4	6 %	11.664
pretiran depresorni učinek na CŽS	3	5 %	7.473
sinkopa	2	3 %	6.533
povečano draženje želodca in črevesja	2	3 %	5.516
zmanjššan bronhodilatatorni učinek zdravila	1	2 %	4.054
bradikardija	5	8 %	3.406
ni opredeljeno	14	23 %	3.066
hipervitaminoza D in hiperkalcemija	3	5 %	2.920
povečano tveganje za zlome	1	2 %	1.212
neželeni učinki na kardiovaskularni sistem	2	3 %	1.191
neravnovesje elektrolitov in motnje v delovanju ledvic	4	6 %	941
agranulocitoza, pancitopenija, nevtropenija	3	5 %	735
poslabšanje ali sproženje ekstrapiramidalnih učinkov	3	5 %	733
simptomi nevroleptičnega malignega sindroma	3	5 %	696
rabdomioliza	4	6 %	474
tahikardija	4	6 %	413
serotoninski sindrom	3	5 %	324
povečano tveganje za infekcije, limfom in maligna kožna obolenja	2	3 %	203
bolj izražene vazospastične motnje	1	2 %	159
povečano tveganje za krvavitve	1	2 %	77
pljučna embolija	1	2 %	58
zmanjššan analgetični učinek in odtegnitveni sindrom	1	2 %	53

*Ker ima posamezna interakcija več različnih posledic, je skupno število in delež monografij večji.

Posledice interakcij tipa X so raznolike in predstavljajo veliko nevarnost za zdravje pacientov. Največje število parov izdanih receptov ($N = 22.463$) ima, kot farmakološka posledica, povečan antiholinergični učinek, ki se izrazi kot zadrževanje urina, zaprtje, tahikardija in suha usta. Največ farmakoloških posledic interakcij tipa X ($N = 8$) vpliva na podaljšanje QT intervala ter s tem na povečano tveganje za nastanek torsades de pointes. Za

14 monografij nismo mogli opredeliti farmakoloških posledic, saj njihovi opisi vsebujejo zelo malo informacij o posledicah interakcijah ali poročajo o njih bolj na splošno.

4.5.1.10. Ukrepi v primeru interakcij

Preglednici XVII in XVIII prikazujeta število monografij in število parov izdanih receptov, glede na ukrepe v primeru interakcije. Preglednici prikazujeta ukrepe za interakcije tipa D in X posebej.

Preglednica XVII: Število monografij, glede na ukrepe v primeru interakcij tipa D.

Ukrep	Število monografij	Delež (%) monografij	Število parov izdanih receptov
spremljati neželene in toksične učinke	35	60 %	352.174
izogibati se sočasni uporabi zdravil	16	28 %	242.310
prilagoditev odmerka	17	29 %	134.079
ustrezen časovni razmik med jemanjem zdravil	9	16 %	82.148
uporabiti alternative zdravil	14	24 %	73.142
spremljati, če pride do spremenjene terapevtske učinkovitosti zdravila	11	19 %	31.412
dodati zdravila za zaščito želodca	1	2 %	23.624
spremljati pacientov odziv na zdravljenje	6	10 %	10.570
izogibati se večjim odmerkom zdravil	1	2 %	4.739
spremljati krvni tlak in srčni utrip	1	2 %	1.929
spremljati spremembe serumske koncentracije zdravila v krvi	1	2 %	1.906

*Ker ima posamezna interakcija več različnih ukrepov, so skupno število in delež monografij večji.

Ukrepi pri interakcijah tipa D so raznoliki. V več kot polovici primerov ($N = 35$) je potrebno spremljati, če pride do neželenih ali toksičnih učinkov zdravila. V približno četrtini primerov je pomembno, da se izognemo sočasni uporabi zdravil ($N = 16$), če pa to ni mogoče pa uporabimo njihove alternative ($N = 14$) ali pa prilagodimo odmerek ($N = 17$).

Preglednica XVIII: Število monografij, glede na ukrepe v primeru interakcij tipa X.

Ukrep	Število monografij	Delež (%) monografij	Število parov izdanih receptov
izogibati se sočasni uporabi zdravil	56	90 %	72.012
spremljati neželene in toksične učinke	10	16 %	27.320
uporabiti alternative zdravil	11	18 %	4.887
sočasna uporaba je kontraindicirana	4	6 %	2.831
prilagoditev odmerka	4	6 %	498
spremljati če pride do spremenjene terapevtske učinkovitosti zdravila	1	2 %	489
ustrezen časovni razmik med jemanjem zdravil	3	5 %	324
spremljati srčni utrip	1	2 %	112
jemati s previdnostjo in spremljati odziv na zdravljenje	2	3 %	98

*Ker ima posamezna interakcija več različnih ukrepov, so skupno število in delež monografij večji.

Ker so interakcije tipa X nevarne za paciente, se je v večini primerov ($N = 56$) potrebno izogibati sočasni uporabi zdravil, ki tvorijo te interakcije, v nekaterih primerih pa je sočasna uporaba tudi kontraindicirana ($N = 4$). Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je pomembno, da uporabimo alternative ($N = 11$) in pozorno spremljamo, če pride do neželenih ali toksičnih učinkov ($N = 10$). Do nekaterih interakcij ne pride, če jih jemljemo v ustreznem časovnem razmiku ($N = 3$), zato je zelo pomembno, da ta čas upoštevamo tudi, ko jemljemo tako kombinacijo zdravil.

4.5.1.11. Dvojne monografije

V Preglednici XIX so prikazani primeri dvojnih monografij in njihova primerjava.

Preglednica XIX: Primerjava dvojnih monografij.

Tip interakcije	Naslov	Resnost	Zanesljivost dokumentacije	Literaturni viri	Mehanizem	Št. parov izdanih receptov
D (kalcijev karbonat-risedronska kislina)	Derivati bisfosfonatov/Kalcijeve soli	srednja	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	6 povzetkov značilnosti zdravila	farmakokinetična (absorpcija)	1.187
	Derivati bisfosfonatov/Antacidi	srednja	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	6 povzetkov značilnosti zdravila	farmakokinetična (absorpcija)	
D (karbamazepin-diazepam)	Substrati CYP3A4/induktorji CYP3A4 (močni)	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava in 1 poročilo FDA	farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	1.474
	Substrati CYP2C19/Induktorji CYP2C19 (močni)	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava in 1 poročilo FDA	farmakokinetična (metabolizem (CYP2C19 encimi))	
D (escitalopram-trazodon)	Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTc intervala/Zdravilne učinkovine, ki podaljšajo QTc interval (z nedoločenim ali spremenljivim tveganjem)	velika	zadostna	5 člankov oz. raziskav	farmakodinamična (aditiven oz. sinergističen učinek)	1.113
	Antidepresivi (zaviralci/antagonisti ponovnega privzema serotonina)/Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava	farmakodinamična (aditiven oz. sinergističen učinek)	
X (verapamil-ivabradin, trandolapril in verapamil-ivabradin)	Ivabradin/Inhibitorji CYP3A4 (zmerni)	velika	zadostna	2 povzetka značilnosti zdravila	farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	112
	Zaviralci kalcijevih kanalčkov (nedihidropiridinski)/Ivabradin	velika	zadostna	2 povzetka značilnosti zdravila in 1 članek oz. raziskava	farmakodinamična (aditiven oz. sinergističen učinek) in farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	
X (fenoterol in ipratropijev bromid-tiotropijev bromid)	Tiotropij/Antiholinergiki	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	povzetek značilnosti zdravila	farmakodinamična (aditiven oz. sinergističen učinek)	6.318
	Antiholinergiki/Ipratropij	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	povzetek značilnosti zdravila	farmakodinamična (aditiven oz. sinergističen učinek)	
X (holekalciferol-maščobe, ogljikovi hidrati, proteini, minerali in vitamini, kombinacije)	Analogi vitamina D/Multivitamini, minerali (z vitamini A, D, E in K, Folati, železom)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	7 povzetkov značilnosti zdravila	farmakodinamična (aditiven oz. sinergističen učinek)	231
	Analogi vitamina D/Multivitamini/Fluorid (z vitamini A, D, E in K, Folati, železom)	velika	zadostna	7 povzetkov značilnosti zdravila	farmakodinamična (aditiven oz. sinergističen učinek)	

Iz preglednice XIX razberemo, da smo za vsak tip klinično pomembnih interakcij našli 3 dvojne monografije. Vse dvojne monografije imajo enako resnost interakcije, razlikujejo pa se v drugih spremenljivkah. Monografiji Derivati bisfosfonatov/Kalcijeve soli in Derivati bisfosfonatov/Antacidi se razlikujeta le v tem, da se kalcijev karbonat lahko uporablja v obliki kalcijeve soli ali pa kot antacid. Naslednji monografiji Substrati CYP3A4/induktorji CYP3A4 (močni) in Substrati CYP2C19/Induktorji CYP2C19 (močni) se razlikujeta le v presnovnih encimih, ki sodelujejo v interakciji, torej se karbamazepin in diazepam presnavljata preko CYP3A4 in CYP2C19 encimov. Za par zdravilnih učinkovin escitalopram-trazodon smo dobili dvojno monografijo, ker obe zdravilni podaljšujeta QT interval, prav tako pa spadata v skupino antidepresivi (zaviralci/antagonisti ponovnega privzema serotonina) ali med selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina. Monografiji Ivabradin/Inhibitorji CYP3A4 (zmerni) in Zaviralci kalcijevih kanalčkov (nedihidropiridinski)/Ivabradin se razlikujeta v mehanizmu interakcij, prav tako pa trandolpril spada med zmerne inhibitorje CYP3A4 in med nedihidropiridinske zaviralce kalcijevih kanalčkov. Monografiji za interakcijo fenoterol in ipratropijev bromid-tiotropijev bromid nimata razlik, saj tako ipratropijev bromid kot tiotropijev bromid spadata med antiholinergike. Prav tako sta enaki monografiji za interakcijo holekalciferol-maščobe, ogljikovi hidrati, proteini, minerali in vitamini, kombinacije.

5. RAZPRAVA

V naši raziskavi smo najprej identificirali potencialne interakcije med najpogostejšimi sočasno ambulantno predpisanimi zdravili v Sloveniji v letu 2015. V našo raziskavo smo vključili 186 ATC oznak, skupno število vseh ATC oznak, ki sodelujejo v interakcijah pa je 498. Razlog za to razliko je v tem, da smo iskali potencialne interakcije za 90 % najpogosteje predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2015 ($N = 186$), ki pa tvorijo interakcije tudi z zdravili, ki niso med 90 % najpogosteje predpisanimi zdravili v Sloveniji v letu 2015. Dobili smo 12.927 različnih parov zdravilnih učinkovin, ki tvorijo interakcije tipa A, B, C, D ali X. Največ je bilo interakcij tipa C (66,8 %), sledijo interakcije tipa D (17 %), interakcije tipa B (11,8 %), nato interakcije tipa X (4,3 %), najmanj pa je bilo interakcij tipa A (0,2 %). Ker so interakcije tipa A in B le teoretične, smo bolj podrobno analizirali interakcije tipa C, D in X ter ugotovili, da te interakcije predstavljajo 88,1 % vseh interakcij. Klinično pomembnih, torej interakcij tipa D in X, je bilo 21,3 %. Podobno raziskavo so izvedli tudi na Švedskem (5), le da so uporabili drug program za iskanje potencialnih interakcij. Uporabili so program SFINX, ki opredeljuje interakcije tipa A in B, ki so klinično nepomembne, ter interakcije tipa C in D, ki so klinično pomembne. Identificirali so 2.490.151 primerov potencialnih interakcij, delež klinično pomembnih interakcij (interakcij tipa C in D) pa je bil 41,8 %. Pomemben pa je tudi delež interakcij, ki se klinično izrazijo. V Španiji so farmacevti, ki so izvedli raziskavo potencialnih interakcij, ugotovili, da je 0,94 % potencialnih interakcij vodilo do negativnih posledic farmakoterapije (9).

Poiskali smo monografije za najpogostejših 75 % interakcij tipa D, glede na število parov izdanih receptov. Te interakcije so za ljudi manj nevarne in bolj raznolike. Število monografij, ki smo jih našli pri interakcijah tipa D, je 58. Za interakcije tipa X, pa smo poiskali monografije za 95 % najpogostejših interakcij tipa X, glede na število parov izdanih receptov, saj so te interakcije za ljudi bolj nevarne, in smo poskušali najti monografije za čim večji delež teh interakcij. Število monografij, ki smo jih našli za interakcije tipa X, je 62.

Za identifikacijo potencialnih interakcij in njihovih monografij smo uporabili podatkovno bazo Lexicomp Online, ki se nenehno nadgrajuje in spreminja. V času pisanja magistrske naloge je že prišlo do nekaj sprememb v podatkovni bazi Lexicomp Online, saj smo potencialne interakcije za 90 % najpogosteje predpisanih zdravil v Sloveniji poiskali v juliju 2016, monografije najpogostejših klinično pogostejših interakcij pa v septembru 2016. V tem času se je v 4 primerih spremenil tip interakcij, in sicer iz interakcij tipa D, v interakcije

tipa C (primeri monografij, kjer se je spremenil tip interakcije: Beta blokerji/Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, Aripiprazol/Inhibitorji CYP2D6 (zmerni), Substrati CYP2D6/Inhibitorji CYP2D6 (zmerni) in ACE inhibitorji/Kalijeve soli). Vse te monografije smo upoštevali še naprej, kot smo jih dobili v juliju 2016, in sicer kot monografije interakcij tipa D.

V raziskavi smo odkrili, da največ klinično pomembnih interakcij tvorijo zdravila iz skupine Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N), Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C), Zdravila za bolezni prebavil in presnove (ATC skupina A) in iz skupine Zdravila za bolezni dihal (ATC skupina R). Število parov izdanih receptov glede na ATC klasifikacijo, kjer pride do potencialnih interakcij pa je odvisno od tipa klinično pomembnih interakcij. Pri interakcijah tipa D je bilo največje število parov izdanih receptov iz skupin Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N), Zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema (ATC skupina M), Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C) in Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov (ATC skupina B). Pri interakcijah tipa X, je bilo največje število izdanih receptov za zdravila iz skupin Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N), Zdravila za bolezni dihal (ATC skupina R), Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C) in Zdravila za bolezni prebavil in presnove (ATC skupina A). V Braziliji so izvedli podobno raziskavo in identificirali, katera zdravila največ vstopajo v interakcije in pri katerih lahko pride do neželenih učinkov (8). Ugotovili so, da so zdravila iz skupin Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C), Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov (ATC skupina B), Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij (ATC skupina J) in Zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema (ATC skupina M) največkrat povezana z neželenimi učinki, ki so posledica interakcij med zdravili.

Monografije interakcij so opisane z različnimi literaturnimi viri. Večji delež monografij interakcij tipa D (86 %) je opisanih z vsaj enim člankom oz. raziskavo, zato lahko sklepamo, da so te interakcije dobro raziskane in da se na te literaturne vire lahko zanesemo. Za interakcije tipa X, lahko sklepamo, da so slabše raziskane, saj jih le 65 % vsebuje vsaj 1 članek oz. raziskavo in tudi stopnja zanesljivosti literaturnih virov je pri teh interakcijah manjša. Kljub temu, da je veliko monografij interakcij tipa D in tudi interakcij tipa X opisanih tudi s članki oz. raziskavami pa velja, da ima 65 % monografij interakcij tipa D in 81 % monografij interakcij tipa X, le zadostno zanesljivost literaturnih virov, glede na podatkovno bazo Lexicomp Online. Monografije, ki imajo zadostno zanesljivost literaturnih virov vključujejo več kot 2 poročili primerov ali manj kot 2 poročili primerov in druga

dodatna poročila ali pa gre le za teoretične interakcije, ki temeljijo na znanih farmakoloških učinkih. Tiste monografije, ki vsebujejo klinično dokazane interakcije med zdravilnimi učinkovinami, so tudi podprte z večjim številom člankov oz. raziskav in več, kot je klinično dokazanih interakcij med zdravilnimi učinkovinami, večje je število člankov oz. raziskav. Nekatera priporočila, navodila in opisi monografij niso enaki za vse države, kjer se neko zdravilo izdaja in lahko tvori interakcije. Dobili smo 3 primere monografij interakcij tipa X, kjer je v ZDA priporočljivo izogibanje kombinaciji zdravil, v evropskih državah pa je ta kombinacija dovoljena, potrebno je le prilagoditi odmerke oz. spremljati nastanek morebitnih neželenih učinkov. To so monografije Antagonisti vitamina K/Tamoksifen, Ivabradin/Induktorji CYP3A4 (močni) in Rivaroxaban/induktorji CYP3A4 (močni).

Nekaterim interakcijam se lahko izognemo ali pa zmanjšamo verjetnost za njihov nastanek z uporabo ustreznih farmacevtskih oblik ali z načinom aplikacije, pri kateri je manjša verjetnost za nastanek interakcije. Npr. ob hkratnem jemanju analogov vitamina D in drugih pripravkov, ki vsebujejo kombinacije vitaminov, moramo biti pozorni, da ne presežemo priporočenega dnevnega odmerka vitamina D, saj lahko kombinirani pripravki že zadostujejo za dnevne potrebe le tega (to velja za monografije Analogi vitamina D/Analogi vitamina D, Analogi vitamina D/Multivitamini, minerali (z vitamini A, D, E in K, Folati, železom) in Analogi vitamina D/Multivitamini/Fluorid (z vitamini A, D, E in K, Folati, železom)).

Interakcije, v katerih sodeluje acetilsalicilna kislina, so odvisne od tega, v kakšnih odmerkih se acetilsalicilna kislina uporablja. V manjših odmerkih se uporablja kot kardioprotektivna zaščita (v Sloveniji je ta odmerek 100 mg), v večjih odmerkih pa izkazuje analgetičen, antipiretičen in protivnetni učinek. Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline (100 mg) in ticagrelorja je priporočljiva in ne privede do neželenih učinkov, medtem ko se je odmerkov acetilsalicilne kisline, ki so večji od 100–150 mg na dan, potrebno izogibati, zaradi možnosti zmanjšane antiagregacijskega delovanja ticagrelorja. Kadar acetilsalicilno kislino uporabljamo sočasno z antagonisti vitamina K ali z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, prav tako ni priporočljivo uporabljati večjih odmerkov acetilsalicilne kisline, ob manjših (kardioprotektivnih) odmerkih pa je potrebno spremljati, če pride do neželenih učinkov.

5.1. Mehanizem interakcij

V raziskavi smo odkrili, da je delež farmakokinetičnih interakcij večji pri interakcijah tipa D ($N = 60\%$), kot pri interakcijah tipa X ($N = 37\%$). To je lahko posledica tega, da se je veliko tem interakcijam možno izogniti s prilagoditvijo odmerka enega od zdravila, kar je tudi eden izmed najbolj pogostih ukrepov v primeru pojava interakcij tipa D.

Najbolj pogosto se pojavijo interakcije, kjer pride do aditivnega učinka. To je farmakodinamičen tip interakcij in za te interakcije je bilo v Sloveniji v letu 2015 izdanih 208.902 parov receptov, ki pripadajo interakcijam tipa D in 64.473 parov receptov, ki pripadajo interakcijam tipa X.

Med farmakokinetičnimi interakcijami prevladujejo interakcije na nivoju metabolizma. Za interakcije tipa D, ki potekajo preko metabolizma je bilo v Sloveniji v letu 2015 izdanih 89.648 parov receptov, za interakcije tipa X pa 3.759 parov receptov. Te interakcije potekajo preko presnovnih encimov in prenašalnih proteinov ter polipeptidov. Encimi, preko katerih se presnavljajo zdravilne učinkovine, so iz skupine citokromov P450. Izoencimi iz skupine citokromov P450, ki sodelujejo v interakcijah in smo jih identificirali v naši raziskavi so: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A in CYP3A4. V interakcijah sodelujejo tudi prenašalni protein P-glikoprotein, prenašalni polipeptid OATP1B1 in UDP-glukoroniltransferaza. Zdravilne učinkovine so lahko inhibitorji, induktorji ali pa substrati za encime. Inhibitorje in induktorje lahko razdelimo še na zmerne ali močne. Pri metabolizmu učinkovin najbolj pogosto sodeluje encim CYP3A4. Nekatere zdravilne učinkovine, ki sodelujejo v interakcijah so podvržene metabolizmu samo preko enega tipa encimov, odkrili pa smo tudi primere, ko se presnavljajo preko večjega števila encimov in prenašalnih proteinov ter polipeptidov. Posledice interakcij na nivoju metabolizma so različne in odvisne od tega ali v njih sodelujejo inhibitorji ali induktorji encimov. Induktorji encimov povečajo metabolizem sočasno uporabljene zdravilne učinkovine, posledično se serumska koncentracija te zdravilne učinkovine zmanjša. Nasprotno pa inhibitorji encimov zavrejo metabolizem sočasno uporabljene zdravilne učinkovine, rezultat tega pa je povečana koncentracija te zdravilne učinkovine.

Farmakokinetične interakcije potekajo tudi na nivoju absorpcije. Za njih je bilo izdanih 25.447 parov receptov z interakcijami tipa D in 1.261 parov receptov z interakcijami tipa X. Posledice teh interakcij so lahko zmanjšana absorpcija zdravilne učinkovine, manjša biološka uporabnost zdravilne učinkovine, manjši učinek zdravila, lahko pa pride tudi do povečanih neželenih učinkov. Za interakcije tipa X, ki potekajo na nivoju absorpcije velja,

da se je potrebno njihovi sočasni uporabi izogibati ali poiskati alternative, saj so njihove posledice resne (pride do povečanih neželenih učinkov, pri monografiji Risedronat/Zaviralci protonske črpalke smo našli podatek, da pride do zmanjšane učinkovitosti zdravila). Interakcijam tipa D, ki potekajo na nivoju absorpcije in njihovim posledicam se lahko izognemo, če upoštevamo ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil. Če derivate bisfosfonatov in antacide oz. kalcijeve soli jemljemo sočasno, pride do vezave bisfosfonatov v kelate in zato se posledice teh interakcij kažejo predvsem kot zmanjšana absorpcija ali biološka uporabnost zdravilnih učinkovin. V Španiji so predstavljale interakcije med derivati bisfosfonatov in kalcijevimi solmi drugi največji delež interakcij, ki so povzročale potencialne neželene učinke (9). Nasprotno pa v drugih državah teh interakcij niso zaznali oz. so te interakcije predstavljale manjši delež vseh interakcij. Na Švedskem je manjši delež posledic interakcij predstavljal zmanjšan učinek zdravil za zdravljenje osteoporoze, do česar je prišlo zaradi interakcije med derivati bisfosfonatov in železovimi ioni (5).

Farmakokinetične interakcije lahko potekajo tudi na nivoju izločanja. Za interakcije tipa D, ki potekajo na nivoju izločanja je bilo izdanih 54.838 parov receptov, mehanizmi interakcij tipa X, ki smo jih identificirali v naši raziskavi pa na nivoju izločanja ne potekajo.

Farmakodinamične interakcije pa lahko potekajo tudi preko antagonizma zdravilnih učinkovin. V tem primeru zdravilni učinkovini delujeta na iste receptorje, le da je ena agonist, druga pa antagonist teh receptorjev. Za ta tip farmakodinamičnih interakcij je bilo izdanih 20.627 parov receptov, ki pripadajo interakcijam tipa D in 4.205 parov receptov, ki pripadajo interakcijam tipa X. Posledice teh interakcij so zmanjšan učinek zdravila, sočasni uporabi teh zdravilnih učinkovin pa se je potrebno izogibati. Lahko tudi uporabimo alternative in spremljamo, če pride do neželenih učinkov.

Interakcije tipa X vplivajo tudi na sproščanje zdravilnih učinkovin. Za ta tip farmakokinetičnih interakcij je bilo izdanih 2.702 parov receptov. Do interakcij na nivoju sproščanja pride med kalijevim kloridom (še posebej če ga uporabljamo peroralno) in antiholinergiki ter med progesteronom in protiglivičnimi zdravili (do te interakcije pride, če sta obe zdravilni učinkovini v obliki za vaginalno uporabo).

5.2. Posledice interakcij

Najpogostejša posledica interakcij tipa D je povečano tveganje za krvavitve. S to posledico je bilo izdanih 102.970 parov receptov, ki pripadajo interakcijam tipa D. V naši raziskavi smo ugotovili, da se povečano tveganje za krvavitve pojavi ob sočasni uporabi neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil in salicilatov, selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina, diklofenaka (za sistemske uporabe), aspirina ali rivaroksabana, med sočasno uporabo antagonistov vitamina K in alopurinola, salicilatov, amjodarona ali neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil in med sočasno uporabo dabigatrana in amjodarona. Najpogosteje so krvavitve v gastrointestinalnem traktu, lahko pa pride tudi do krvavitev v CŽS. V drugi raziskavi, ki je vključevala ljudi starejše od 65 let, so ugotovili, da do gastrointestinalnih krvavitev pride tudi ob sočasni uporabi varfarina in protibakterijskih zdravilnih učinkovin, še posebej tistih, ki se presnavljajo preko CYP2C9 encimov (10). Krvavitve se lahko pojavijo zaradi podaljšanega protrombinskega časa ali zaradi povečanih neželenih učinkov zdravila. Podobno kot pri nas, so v mnogih raziskavah povečano tveganje za krvavitve opredelili, kot eno izmed najpogostejših posledic interakcij med zdravili (1, 8, 10, 11). V raziskavi, ki so jo izvedli v Kanadi so ugotovili, da sočasna uporaba varfarina in amjodarona povzroči povečano nevarnost za krvavitve in 1 % pacientov je bil zaradi močnih krvavitev tudi hospitaliziran. Od tega je 12,5 % hospitaliziranih pacientov umrlo v bolnišnici. Ugotovili so, da uvedba zdravljenja z amjodaronom pri pacientih, ki že prejemanjo varfarin, 2x poveča tveganje za hospitalizacijo zaradi krvavitev in da morajo zdravniki v takih primerih biti zelo previdni ter pozorno spremljati pacienta (11).

Druga najbolj pogosta posledica interakcij tipa D in četrta najbolj pogosta posledica interakcij tipa X je pretiran depresorni učinek na centralni živčni sistem. Število parov izdanih receptov, kjer lahko pride do pretiranega depresornega učinka na CŽS je 89.020, za monografije interakcij tipa D in 7.473 za monografije interakcij tipa X. Do pretiranega depresornega učinka pri monografijah interakcij tipa D pride med sočasno uporabo depresorjev CŽS in zolpidema ali oksikodona. Tudi zolpidem in oksikodon spadata med depresorje CŽS, zato do te posledice pride, če sočasno jemljemo zdravila iz te skupine. Pretiran depresorni učinek pa smo našli tudi pri monografijah interakcij tipa X, in sicer pri monografijah Alprazolam/Itrakonazol, Benzodiazepini/Olanzapin in Tramadol/Karbamazepin. Depresija CŽS je posledica zmanjšane delovanja možganov in do tega pride ob sočasnem jemanju več zdravil, ki spadajo med depresorje CŽS ali ob sočasnem uživanju alkohola. Pretiran depresorni učinek CŽS se kaže kot zmanjšana

frekvenca dihanja, upočasjen srčni utrip in izguba zavesti, kar lahko vodi tudi v komo ali smrt (12). Tudi če jemljemo samo eno zdravilo, ki povzroča depresijo CŽS lahko pride do zaspanosti, podaljšanega reakcijskega časa, omotičnosti, zamegljenega ali dvojnega vida in zmanjšane pozornosti. Ob sočasni uporabi več zdravil, pa so ti znaki še bolj izraženi in lahko privedejo do prizadete sposobnosti za vožnjo in do vedenja kot je »spanje med vožnjo« (13). V ZDA so raziskovali, koliko je bilo obiskov urgence, ki so bili povezani s prevelikimi odmerki zolpidema ali s sočasno uporabo več depresorjev CŽS oz. alkohola. Ugotovili so, da je v letu 2010 ena tretjina obiskov urgenc bilo povezanih s prekomernimi odmerki ali s sočasno uporabo več depresorjev CŽS. Sočasna uporaba teh zdravil je bila tudi povezana s povečanim tveganjem za sprejetje pacienta na oddelek za intenzivno nego (12).

Podaljšanje QT intervala spada med najpogostejše posledice interakcij tipa D in tudi interakcij tipa X. Za interakcije tipa D, ki povzročijo podaljšanje QT intervala je bilo izdanih 63.182 parov receptov in predstavlja tretjo najbolj pogosto posledico. Podaljšanje QT intervala pa predstavlja drugo najbolj pogosto posledico X interakcij, za te interakcije je bilo izdanih 16.710 parov receptov. Podaljšanje QT intervala, in s tem večja možnost za nastanek torsades de pointes (TdP), je posledica aditivnega oz. sinergističnega učinka zdravil. TdP je smrtno nevarna polimorfna ventrikularna tahikardija. Znaki TdP so palpitacije, omotica in sinkopa. Pojavijo se lahko tudi slabost, hladen znoj, oteženo dihanje in bolečine v prsnem košu, vendar so ti znaki nespecifični in se lahko pojavijo pri katerikoli obliki tahikardij (14). Za oceno tveganja za razvoj TdP ali drugih ventrikularnih tahikardij, je najbolj primeren EKG, ki zazna podaljšanje QT intervala. Vendar moramo biti pozorni saj vse zdravilne učinkovine, ki podaljšujejo QT interval, ne povečajo tveganja za nastanek TdP, vsak bolnik pa se drugače odzove na podaljšanje QT intervala. Glede na smernice FDA, ki se nanašajo na oceno QT/QTc pomeni, da povečanje QT intervala za 5 ms ali manj ne privede do povečanja tveganja za nastanek TdP, medtem ko povečanje QT intervala za 5–20 ms pomeni morebitno povečanje tveganja, povečanje QT intervala za 20 ms ali več, kaže na bistveno povečanje tveganja za nastanek TdP (15). Prepoznanih je bilo veliko dejavnikov tveganja ki so povezani z uporabo zdravil, ki podaljšujejo QT interval in s tem pri pacientu povečajo tveganje za nastanek TdP. Dejavniki, ki dokazano povečajo tveganje so: ženski spol, starost več kot 65 let, bradikardija, hipokaliemija, hipomagneziemija, srčne bolezni, bradikardija, ledvična ali jetrna disfunkcija, višje koncentracije drugih zdravil, ki podaljšujejo QT interval, zdravljenje z diuretiki, genetsko nagnjenje (16). Sočasni uporabi zdravilom, kjer

lahko pride do podaljšanja QT intervala se je potrebno izogibat, v nekaterih primerih lahko uporabimo alternative in spremljamo morebiten pojav neželenih ali toksičnih učinkov.

Naslednje posledice interakcij tipa D, glede na število parov izdanih receptov, so povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke in akutni miokardni infarkt. Do teh posledic pride zaradi sočasne uporabe ACE inhibitorjev in alopurinola ter zaradi sočasne uporabe klopidogrela in pantoprazola. Za te interakcije je bilo izdanih 33.044 parov receptov. Povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke in akutni miokardni infarkt so povezani z zmanjšanim delovanjem klopidogrela ob sočasni uporabi pantoprazola in s povečanim tveganjem za preobčutljivostne reakcije alopurinola ob sočasni uporabi ACE inhibitorjev. V raziskavi, ki so jo izvedli na Švedskem so ugotovili, da je zmanjšan antikoagulantni učinek, tretja najbolj pogosta posledica interakcij, ki zmanjšujejo terapevtsko učinkovitost enega od zdravil (5). Vendar za to interakcijo še ni dokazano, da je klinično pomembna, saj raziskave niso enotne glede tega ali klopidogrel vstopa v interakcije z vsemi inhibitorji protonske črpalke ali samo z določenimi (1). Izvedena je bila raziskava, v kateri inhibitorji protonske črpalke najbolj vplivajo na učinkovitost klopidogrela. Ugotovili so, da učinkovitost klopidogrela najbolj zmanjša omeprazol, medtem ko se je pri sočasni uporabi s pantoprazolom terapevtska učinkovitost klopidogrela ohranila. Vzrok za to je, da so vse te zdravilne učinkovine kompetitivni inhibitorji CYP2C19, razlikujejo pa se v stopnji inhibicije encima. Pantoprazol se je izkazal, kot najbolj šibak inhibitor CYP2C19 in posledično se učinkovitost klopidogrela najmanj zmanjša ob sočasni uporabi z pantoprazolom (17). Opisan je bil primer pacienta, ki so ga sprejeli v bolnišnico zaradi hude alergijske reakcije (18). Pacient je jemal enalapril (ACE inhibitor) in furosemid, zdravnik pa mu je dodatno predpisal še alupurinol. Že v nekaj minutah po zaužitju alopurinola je prišlo do hudega srbenja, koprivnice, hude bolečine v prsih, slabosti, hipotenzije, periferne cianoze, sinusne tahikardije in blagega bronhospazma. S pomočjo EKG so odkrili tudi akutni miokardni infarkt. Zaradi te reakcije so se odločili, da ukinejo zdravljenje z alopurinolom in do alergijske reakcije ni prišlo več.

Najpogostejša posledica interakcij tipa X, je povečan antiholinergični učinek, ki je posledica uporabe več antiholinergičnih zdravil za lokalno uporabo (za inhalacije). Za to posledico je bilo v letu 2015 izdanih 22.463 parov receptov. V naši raziskavi smo odkrili da do povečanega antiholinergičnega učinka pride med sočasno uporabo antiholinergikov in ipratropijevega ali tiotropijevega bromida v obliki za inhaliranje. Tudi ipratropijev in tiotropijev bromid spadata med antiholinergike, zato je pomembno, da se izogibamo sočasni

uporabi vseh antiholinergikov. Če te zdravilne učinkovine uporabljamo sočasno, pride do aditivnega učinka. Povečan antiholinergičen učinek se kaže kot zadrževanje urina, zaprtje, tahikardija in suha usta. Podobno so ugotovili v raziskavi, ki so jo opravili na Švedskem, saj so opredelili antiholinergične neželene učinke kot četrte najbolj pogoste posledice interakcij med zdravili. Vendar so bili ti povečani antiholinergični učinki povezani tudi s toksičnostjo serotonina, saj so to posledico opredelili, kot serotoninški sindrom in/ali antiholinergični neželeni učinki. Zdravilne učinkovine, ki so povezane s to posledico, pa so predvsem iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina in drugi antidepresivi, ne poročajo pa o interakcijah, ki vključujejo ipratropijev ali tiotropijev bromid v obliki za inhaliranje (5).

Druga najbolj pogosta posledica interakcij tipa X, je podaljšanje QT intervala in nastanek torsade de pointes. Ker je ta posledica tudi tretja najpogostejša pri interakcijah tipa D, je le ta opisana že pri posledicah interakcij tipa D.

Tretja najbolj pogosta posledica interakcij tipa X, glede na število parov izdanih receptov je nastanek hipotenzije. V tem primeru je bilo v letu 2015 v Sloveniji izdanih 11.664 parov receptov. V naši raziskavi pride do hipotenzije med sočasno uporabo zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa-1, benzodiazepinov in olanzapina, ramiprila in telmisartana, ali med sočasno uporabo tizanidina in močnih inhibitorjev CYP1A2. Do hipotenzije pride zaradi aditivnih učinkov zdravilnih učinkovin, lahko pa je tudi posledica inhibicije metabolizma ene od učinkovin. V drugih raziskavah opredeljujejo možnost nastanka hipotenzije tudi med organskimi nitrati in zaviralci fosfodiesteraze-5 ter med beta blokerji in zaviralci kalcijevih kanalčkov ali antidepresivi (5) in tudi med sočasno uporabo zaviralcev kalcijev kanalčkov ter makrolidnih antibiotikov (10).

Četrta najpogostejša posledica interakcij tipa X je pretiran depresorni učinek na centralni živčni sistem. To je tudi druga najbolj pogosta posledica interakcij tipa D, ki je že opisana zgoraj.

V naši raziskavi smo ugotovili, da pri 28 % interakcij tipa D in pri 19 % interakcij tipa X, pride do zmanjšane učinka in s tem do neuspešne terapije. Veliko večji odstotek, kjer pride do neuspešne terapije, so identificirali v raziskavi, ki so jo izvedli na Švedskem. V tej raziskavi so ugotovili, da pri 54 % interakcij tipa C in 49 % interakcij tipa D, lahko pride do neuspešne terapije. Te interakcije se v klinični praksi velikokrat zanemarijo in zato je za njih potrebna večja pozornost (5).

5.3. Prednosti in omejitve naše raziskave

Glavna prednost naše raziskave je, da smo v raziskavi zajeli celotno slovensko populacijo, saj smo analizirali bazo, ki vključuje vsa izdana zdravila na recept v Sloveniji v letu 2015. Poskušali smo poiskati interakcije za 90 % najpogosteje predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2015 in tako zajeli najpogostejše potencialne interakcije, s katerimi se zdravstveni delavci v Sloveniji srečujejo. Ker smo ovrednotili monografije za 75 % najpogostejših interakcij tipa D in 95 % najpogostejših interakcij tipa X, smo s tem identificirali večino posledic, do katerih lahko pride med sočasnim jemanjem več zdravil hkrati.

Glavna omejitev naše raziskave je, da smo identificirali in ovrednotili le potencialne interakcije med sočasno predpisanimi zdravili v Sloveniji, nismo pa imeli informacije o tem ali so se interakcije klinično izrazile. Torej nimamo podatka, če so se te interakcije in njihove posledice, tudi izrazile na slovenski populaciji. Osredotočili smo se na izdajo dveh zdravil na isti dan in s tem smo lahko izgubili kar precej potencialnih interakcij. Prav tako smo se osredotočili samo na izdajo zdravil na recept, nismo pa upoštevali zdravil in rastlinskih pripravkov, ki se izdajajo brez recepta in prav tako lahko sodelujejo v potencialnih interakcijah. V podatkovni bazi Lexicomp Online nismo našli nekaterih zdravilnih učinkovin, ki se uporabljajo v Sloveniji, nekatere zdravilne učinkovine, o katerih je poročal Lexicomp Online pa niso dostopne v Sloveniji. Morali smo biti tudi pozorni na poimenovanja nekaterih zdravilnih učinkovin, saj so le ta lahko drugačna v različnih podatkovnih bazah. Pri nekaterih zdravilnih učinkovinah sta bili pomembni tudi farmacevtska oblika in način aplikacije (zdravilna učinkovina, ki ima različne načine aplikacije, ima tudi različne ATC oznake in smo morali biti pozorni, da smo zdravilni učinkovini dodelili ustrezno ATC oznako). Nekatere ATC oznake so bile enake za več različnih zdravil z več zdravilnimi učinkovinami in smo morali biti pozorni, da smo poiskali interakcije za vse zdravilne učinkovine. V nekaj primerih v podatkovni bazi Lexicomp Online nismo našli zdravilne učinkovine v obliki kot se uporablja v Sloveniji, našli pa smo zelo podobno obliko te zdravilne učinkovine (našli smo drugo sol te zdravilne učinkovine).

6. SKLEP

- Identificirali smo 12.927 različnih primerov potencialnih interakcij med sočasno ambulantno predpisanimi zdravili v Sloveniji v letu 2015. Od tega je 11.380 potencialnih interakcij tipa C, D in X ter 2.749 klinično pomembnih interakcij.
- V letu 2015 je bilo 3.579.162 izdaj z vsaj dvema različnima receptoma. Za interakcije tipa C, D in X velja, da se na 1 izdajo povprečno zgodi 1 interakcija, za klinično pomembne interakcije (interakcije tipa D in X) pa velja, da se v povprečju zgodi 1 interakcija na 6 izdaj.
- V skupini Zdravila za bolezni srca in ožilja (ATC skupina C) in v skupini Zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N) je največ zdravil, ki tvorijo potencialne interakcije in iz teh dveh skupin je tudi največ primerov potencialnih interakcij.
- Našli smo 120 monografij za najpogostejše klinično pomembne interakcije.
- 58 monografij pokriva 88,6 % interakcij tipa D, 62 monografij pa pokriva 98,9 % interakcij tipa X.
- Za večji del monografij velja, da so interakcije velike resnosti. Za 65 % monografij, ki pripadajo interakcijam tipa D in 81 % monografij, ki pripadajo interakcijam tipa X velja, da imajo le zadostno stopnjo zanesljivosti literaturnih virov.
- Večji delež interakcij tipa D (60 %) pripada farmakokinetičnim interakcijam, interakcije tipa X pa so v večjem deležu farmakodinamične (56 %).
- Najpogostejše posledice interakcij tipa D so povečano tveganje za krvavitev ($N = 102.970$), pretiran depresorni učinek na CŽS ($N = 89.020$) ter podaljšanje QT intervala in nastanek TdP ($N = 63.182$). Najpogostejše posledice interakcij tipa X pa so povečan antiholinergični učinek ($N = 22.463$), podaljšanje QT intervala in nastanek TdP ($N = 16.710$) in hipotenzija ($N = 11.832$).
- Posledice pri 50 % monografij interakcij tipa D in 44 % monografij interakcij tipa X so povečan učinek, pri 29 % monografij interakcij tipa D in 42 % monografij interakcij tipa X povečani neželeni ali toksični učinki zdravila in pri 28 % monografij interakcij tipa D in 19 % monografij interakcij tipa X zmanjšan učinek zdravila.
- Ukrepi v primeru interakcij: pri interakcijah tipa D je v več kot 60 % primerov potrebno spremljati, če pride do neželenih in toksičnih učinkov ($N = 352.174$). Prav tako se je potrebno izogibati sočasni uporabi zdravil ($N = 242.310$). Za 90 % interakcij tipa X velja, da se je potrebno izogibati sočasni uporabi zdravil ($N = 72.012$), nekatere kombinacije so tudi kontraindicirane ($N = 2.831$).

7. LITERATURA

1. Magro L, Moretti U, Leone R: Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug--drug interactions, *Expert Opin. Drug Saf.* 2012; 11(1): 83-94.
2. Guideline on the investigation of drug interactions: 21 June 2012, CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**, Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Dostopna prek: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf (19.12.2016).
3. Kashuba D. M A., Bertino J S.: 2 Mechanisms of Drug Interactions I, Absorption, Metabolism, and Excretion, *Infectious Disease: Drug Interactions in Infectious Diseases*, Second Edition, 2005; 13-39.
4. <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (19.12.2016).
5. Holm J, Eiermann B, Eliasson E, Mannheimer B: A limited number of prescribed drugs account for the great majority of drug-drug interactions, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
6. Podatkovna baza Lexicomp Online. Dostopna prek: <http://online.lexi.com/lco/action/interact> (julij - oktober 2016).
7. Salazar J A, Poon I, Nair M: Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable, *Expert Opin. Drug Saf.* 2007; 6(6): 695-704.
8. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Júnior DP, Pilger D, Duzanski J, Tettamanti M, Cruciol-Souza JM, Gaeti WP, Cuman RK: Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 1667-1676.
9. Cremades J, Gonzalo M, Arrebola I: Relationship between drug interactions and drug-related negative clinical outcomes, *Pharmacy Practice (Granada)* 2009 Jan-Mar; 7(1): 34-39.
10. Hines L E., Murphy J E.: Potentially Harmful Drug–Drug Interactions in the Elderly: A Review, *Am J Geriatr Pharmacother.*, Volume 9, Number 6, 2011; 364-377.
11. Lam J, Gomes T, Juurlink D N., Mamdani M M., Pullenayegum E M., Kearon C, Spencer F A., Paterson M, Zheng H, Holbrook A M.: Hospitalization for Hemorrhage

- Among Warfarin Recipients Prescribed Amiodarone, *Am J Cardiol* 2013;112: 420-423.
12. Bush D M.: Emergency Department Visits Attributed to Overmedication That Involved the Insomnia Medication Zolpidem, *The CBHSQ Report*, August 07, 2014.
 13. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sanval. Dostopna prek: <http://www.cbz.si/> (7.12.2016).
 14. Jatin D: Torsade de Pointes. Dostopna prek: <http://emedicine.medscape.com/article/1950863-overview#a4> (30.11.2016).
 15. Guidance for Industry E14, Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), October 2005, ICH.
 16. Drew B J., Ackerman M J., Funk M, Gibler B W., Kligfield P, Menon V, Philippides G J., Roden M., Zareba W: Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings, *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 2; 55(9): 934–947.
 17. Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araújo C, Pimentel-Nunes P, Ribeiro V G: Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: Volume 2, Issue 5, May 2011: 396–404.
 18. Ahmad S: Allopurinol and Enalapril : Drug Induced Anaphylactic Coronary Spasm and Acute Myocardial Infarction, *Chest*, Volume 108, Issue 2, August 1995: 586.
 19. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ferrum Lek. Dostopna prek: <http://www.cbz.si/> (7.7.2016).
 20. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ensure Plus. Dostopna prek: <http://www.cbz.si/> (7.7.2016).

PRILOGA

Priloga 1: ATC oznake, ki predstavljajo 90 % najpogosteje izdanih zdravil, glede na število receptov v Sloveniji v letu 2015.

	ATC oznaka	Število receptov v letu 2015	Slovenski opis ATC	Angleški opis ATC
1.	N02BE01	642.943	paracetamol	paracetamol
2.	B01AC06	532.399	acetilsalicilna kislina	acetylsalicylic acid
3.	A02BC02	501.927	pantoprazol	pantoprazole
4.	C07AB07	484.092	bisoprolol	bisoprolol
5.	C09AA04	364.970	perindopril	perindopril
6.	M01AE02	339.699	naproksen	naproxen
7.	C10AA07	326.218	rosuvastatin	rosuvastatin
8.	M01AB05	318.949	diklofenak	diclofenac
9.	N02AX52	310.888	tramadol, kombinacije	tramadol, combinations
10.	H03AA01	298.970	natrijev levotiroksinat	levothyroxine sodium
11.	C10AA05	282.582	atorvastatin	atorvastatin
12.	J01CR02	271.516	amoksisicilin in zaviralci laktamaz beta	amoxicillin and enzyme inhibitor
13.	C09BA04	231.139	perindopril in diuretiki	perindopril and diuretics
14.	A11CC05	225.193	holekalciferol	colecalfiferol
15.	J01CA04	214.113	amoksisicilin	amoxicillin
16.	A10BA02	212.622	metformin	metformin
17.	N05CF02	183.126	zolpidem	zolpidem
18.	C09AA05	177.228	ramipril	ramipril
19.	N02BB02	173.180	natrijev metamizolat	metamizole sodium
20.	M01AE01	165.309	ibuprofen	ibuprofen
21.	C03CA01	162.899	furosemid	furosemide
22.	N05BA12	162.897	alprazolam	alprazolam
23.	C03BA11	162.118	indapamid	indapamide
24.	S01AA12 (a)	150.917	tobramicin	tobramycin
25.	C08CA01	148.509	amlodipin	amlodipine
26.	A02BC05	145.042	esomeprazol	esomeprazole
27.	N06AB10	141.901	escitalopram	escitalopram

	ATC oznaka	Število receptov v letu 2015	Slovenski opis ATC	Angleški opis ATC
28.	S01CA01	140.351	deksametazon in protimikrobne učinkovine	dexamethasone and antiinfectives
29.	N05BA08	130.757	bromazepam	bromazepam
30.	C09AA02	128.608	enalapril	enalapril
31.	C10AA01	126.092	simvastatin	simvastatin
32.	A02BC01	122.414	omeprazol	omeprazole
33.	J01FA10	121.129	azitromicin	azithromycin
34.	C08CA09	119.156	lacidipin	lacidipine
35.	R06AX13	117.318	loratadin	loratadine
36.	R01AD09	115.846	mometazon	mometasone
37.	R03AL01	113.709	fenoterol in ipratropijev bromid	fenoterol and ipratropium bromide
38.	C07AG02	113.494	karvedilol	carvedilol
39.	N06AB06	106.078	sertralin	sertraline
40.	G03AA12	103.275	drosiprenon in estrogen	drosiprenone and estrogen
41.	G04CA02	102.115	tamsulozin	tamsulosin
42.	B01AA03	98.355	varfarin	warfarin
43.	C02CA04	97.291	doksazosin	doxazosin
44.	A06AD11	97.062	laktuloza	lactulose
45.	R03AC02	96.244	salbutamol	salbutamol
46.	N05AH04	94.376	kvetiapin	quetiapine
47.	J01CE10	91.406	benzatinijev fenoksimetilpenicilin	benzathine phenoxymethylpenicillin
48.	A10BB09	90.920	gliklazid	gliclazide
49.	C09BB04	86.351	perindopril in amlodipin	perindopril and amlodipine
50.	J01EE01	80.840	sulfametoksazol in trimetoprim	sulfamethoxazole and trimethoprim
51.	C08CA13	77.626	lerkanidipin	lercanidipine
52.	R06AX27	77.204	desloratadin	desloratadine
53.	D01AC01	76.926	klotrimazol	clotrimazole
54.	N05BA01	73.832	diazepam	diazepam
55.	M04AA01	72.000	alopurinol	allopurinol
56.	G03AA10	68.169	gestoden in estrogen	gestodene and estrogen
57.	A12AA04	67.046	kalcijev karbonat	calcium carbonate
58.	J01MA02	66.938	ciprofloksacin	ciprofloxacin

	ATC oznaka	Število receptov v letu 2015	Slovenski opis ATC	Angleški opis ATC
59.	S01XA20	66.358	umetne solze in druga nevtralna zdravila	artificial tears and other indifferent preparations
60.	C03DA01	66.085	spironolakton	spironolactone
61.	C09CA01	63.142	losartan	losartan
62.	C09BA02	62.451	enalapril in diuretiki	enalapril and diuretics
63.	C07AB02	62.329	metoprolol	metoprolol
64.	D07AC13	62.144	mometazon	mometasone
65.	C09CA03	60.622	valsartan	valsartan
66.	N06AX21	59.523	duloksetin	duloxetine
67.	C03CA04	58.948	torasemid	torasemide
68.	C07AB12	58.044	nebivolol	nebivolol
69.	C09CA07	56.798	telmisartan	telmisartan
70.	N03AX16	56.143	pregabalin	pregabalin
71.	B03AB05 (b)	55.718	kompleksi železovega(III) oksida in polimaltoze	ferric oxide polymaltose complexes
72.	N02AX02	54.933	tramadol	tramadol
73.	G04CB01	54.512	finasterid	finasteride
74.	D01AE15 (c)	53.810	terbinafin	terbinafine
75.	A02BA02	53.345	ranitidin	ranitidine
76.	S01ED51	51.406	timolol, kombinacije	timolol, combinations
77.	G04BD09	51.342	tropium	tropium
78.	C09DA01	51.123	losartan in diuretiki	losartan and diuretics
79.	C01DA02	49.316	gliceriltrinitrat	glyceryl trinitrate
80.	M01AE03	48.733	ketoprofen	ketoprofen
81.	H02AB04	48.159	metilprednizolon	methylprednisolone
82.	C09BA05	46.661	ramipril in diuretiki	ramipril and diuretics
83.	R03BA05	45.970	flutikazon	fluticasone
84.	R03DC03	45.799	montelukast	montelukast
85.	R06AE07	45.271	cetirizin	cetirizine
86.	N06AB05	44.988	paroksetin	paroxetine
87.	N05BA06	43.807	lorazepam	lorazepam
88.	G04CA52	43.163	tamsulozin in dutasterid	tamsulosin and dutasteride
89.	N05AX08	42.817	risperidon	risperidone

	ATC oznaka	Število receptov v letu 2015	Slovenski opis ATC	Angleški opis ATC
90.	C09DA03	42.571	valsartan in diuretiki	valsartan and diuretics
91.	V06DB (c)	42.493	Maščobe, ogljikovi hidrati, proteini, minerali in vitamini, kombinacije	Fat/carbohydrates/proteins/minerals/vitamins, combinations
92.	C08CA05	41.445	nifedipin	nifedipine
93.	C01AA08	40.288	metildigoksin	metildigoxin
94.	B01AF01	40.232	rivaroksaban	rivaroxaban
95.	B01AB04	39.915	dalteparin	dalteparin
96.	A10AD05	39.746	insulin aspart	insulin aspart
97.	M01AH05	39.669	etorikoksib	etoricoxib
98.	D07AC14 (d)	38.936	metilprednizolonaceponat	methylprednisolone aceponate
99.	D07XC01	38.867	betametazon	betamethasone
100.	R03AK06	38.739	salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	salmeterol and other drugs for obstructive airway diseases
101.	N06AX11	37.274	mirtazapin	mirtazapine
102.	N07CA01	36.982	betahistin	betahistine
103.	C09DA07	35.947	telmisartan in diuretiki	telmisartan and diuretics
104.	S01EE01	34.651	latanoprost	latanoprost
105.	N05AH03	34.521	olanzapin	olanzapine
106.	R03AK08	34.156	formoterol in beklometazon	formoterol and beclometasone
107.	S01BA01	33.531	deksametazon	dexamethasone
108.	R03BB04	33.325	tiotropijev bromid	tiotropium bromide
109.	R01AD12	32.924	flutikazonfuroat	fluticasone furoate
110.	S01AE03 (e)	32.612	ciprofloksacin	ciprofloxacin
111.	A06AD	32.040	Osmozna odvajala	Osmotically acting laxatives
112.	G01AF02	31.846	klotrimazol	clotrimazole
113.	N06AX16	31.682	venlafaksin	venlafaxine
114.	D07AB02	31.676	hidrokortizonbutirat	hydrocortisone butyrate
115.	G03AC09	31.275	dezogestrel	desogestrel
116.	M03BX02	30.403	tizanidin	tizanidine
117.	R03AK07	30.335	formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	formoterol and other drugs for obstructive airway diseases
118.	N03AX09	30.219	lamotrigin	lamotrigine
119.	D07AC01	30.193	betametazon	betamethasone

	ATC oznaka	Število receptov v letu 2015	Slovenski opis ATC	Angleški opis ATC
120.	N03AG01	29.795	valprojska kislina	valproic acid
121.	C09CA06	29.726	kandesartan	candesartan
122.	A10AB05	29.487	insulin aspart	insulin aspart
123.	M01AC06	29.301	meloksikam	meloxicam
124.	C10AA04	28.992	fluvastatin	fluvastatin
125.	C09AA10	28.144	trandolapril	trandolapril
126.	J01FA09	26.773	klaritromicin	clarithromycin
127.	P01AB01	26.235	metronidazol	metronidazole
128.	G03CA03	26.170	estradiol	estradiol
129.	A10BB12	25.617	glimepirid	glimepiride
130.	S01GX09 (f)	25.609	olopatadin	olopatadine
131.	J01CE02	25.424	fenoksimetilpenicilin	phenoxymethylpenicillin
132.	J01FF01	25.261	klindamicin	clindamycin
133.	C01EB15	24.963	trimetazidin	trimetazidine
134.	N02AB03	24.917	fentanil	fentanyl
135.	P02CA01	24.838	mebendazol	mebendazole
136.	N03AF01	24.762	karbamazepin	carbamazepine
137.	B03AB09	24.709	železov(III) proteinsukcinilat	ferric proteinsuccinylate
138.	B01AE07	24.387	dabigatraneteksilat	dabigatran etexilate
139.	N06DA03	24.293	rivastigmin	rivastigmine
140.	M05BB03	23.987	alendronska kislina in holekalciferol	alendronic acid and colecalciferol
141.	G02BB01	23.836	vaginalni obroček s progestogenom in estrogenom	vaginal ring with progestogen and estrogen
142.	N04AA02	23.593	biperiden	biperiden
143.	J01XE01	23.097	nitrofurantoin	nitrofurantoin
144.	A03FA01	22.738	metoklopramid	metoclopramide
145.	M05BA06	22.712	ibandronska kislina	ibandronic acid
146.	N06AX05	22.417	trazodon	trazodone
147.	B01AC04	21.786	klopidogrel	clopidogrel
148.	N03AX14	21.355	levetiracetam	levetiracetam
149.	R06AE09	21.159	levocetirizin	levocetirizine
150.	C09DX01	21.014	valsartan, amlodipin in hidroklorotiazid	valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide

	ATC oznaka	Število receptov v letu 2015	Slovenski opis ATC	Angleški opis ATC
151.	C09AA09	20.664	fozinopril	fosinopril
152.	A01AB09	20.497	mikonazol	miconazole
153.	N05AL01	20.395	sulpirid	sulpiride
154.	D10AF01	20.232	klindamicin	clindamycin
155.	C01DA14	20.112	izosorbidmononitrat	isosorbide mononitrate
156.	C10AB05	19.897	fenofibrat	fenofibrate
157.	C09BX01	19.869	perindopril, amlodipin in indapamid	perindopril, amlodipine and indapamide
158.	C10AA03	19.804	pravastatin	pravastatin
159.	A10AC01	19.527	humani insulin	insulin (human)
160.	N02CC01	19.525	sumatriptan	sumatriptan
161.	A11CC03	19.374	alfakalcidol (kalcidiol)	alfacalcidol
162.	N06DX01	19.331	memantin	memantine
163.	C01BD01	19.277	amjodaron	amiodarone
164.	A10BB08 (g)	19.049	glikvidon	gliquidone
165.	A07EC02	19.007	mesalazin	mesalazine
166.	C09CA04	18.920	irbesartan	irbesartan
167.	B01AB06	18.877	nadroparin	nadroparin
168.	C07AA05	18.725	propranolol	propranolol
169.	G01AF04	18.626	mikonazol	miconazole
170.	G04CB02	18.390	dutasterid	dutasteride
171.	A12BA30	18.202	kombinacije	combinations
172.	G03AA07	18.184	levonorgestrel in estrogen	levonorgestrel and estrogen
173.	G04CA03	18.183	terazosin	terazosin
174.	M01AB08	18.083	etodolak	etodolac
175.	M05BX04	17.934	denozumab	denosumab
176.	J02AC01	17.818	flukonazol	fluconazole
177.	C09AA03	17.586	lizinopril	lisinopril
178.	C08DA01	17.453	verapamil	verapamil
179.	N06AX12	17.252	bupropion	bupropion
180.	R06AX26	17.241	feksofenadin	fexofenadine
181.	C09DA04	16.678	irbesartan in diuretiki	irbesartan and diuretics

	ATC oznaka	Število receptov v letu 2015	Slovenski opis ATC	Angleški opis ATC
182.	G04BD08	16.502	solifenacin	solifenacin
183.	N06AB04	16.416	citalopram	citalopram
184.	D07AB10	16.382	alklometazon	alclometasone
185.	C09AA15 (h)	16.103	zofenopril	zofenopril
186.	N04BA02	16.020	levodopa in zaviralec dekarboksilaze	levodopa and decarboxylase inhibitor
187.	A10AE04	16.002	insulin glargin	insulin glargine
188.	S01GX08 (i)	15.603	ketotifen	ketotifen
189.	A10AD04	15.595	insulin lispro	insulin lispro
190.	A10BD02	15.518	metformin in sulfonamidi	metformin and sulfonamides
191.	A03FA03	15.456	domperidon	domperidone
192.	G03AB08	15.254	dienogest in estrogen	dienogest and estrogen
193.	C09BB10	15.237	trandolapril in verapamil	trandolapril and verapamil
194.	G03AA15	15.142	klormadinon in estrogen	chlormadinone and estrogen
195.	D05AX52	15.006	kalcipotriol, kombinacije	calcipotriol, combinations
196.	R01AD08	14.963	flutikazon	fluticasone

Opombe:

a: za lokalno uporabo, ne tvori interakcij.

b: ni v podatkovni bazi Lexicomp Online (pogledali smo tudi interakcije v SmPC-ju (19) in niso bile omenjene).

c: za dermalno uporabo, ne tvori interakcij.

č: ni v podatkovni bazi Lexicomp Online (pogledali smo tudi navodila za uporabo (20) in interakcije niso bile omenjene).

d: za dermalno uporabo, ne tvori interakcij.

e: za lokalno uporabo, ne tvori interakcij.

f: za lokalno uporabo, ne tvori interakcij.

g: ni v podatkovni bazi Lexicomp Online.

h: ni v podatkovni bazi Lexicomp Online.

i: za lokalno uporabo, ne tvori interakcij.

Priloga 2: 100 najpogostejših interakcij tipa C, glede na število parov izdanih receptov.

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb na PDDI	št. parov izdanih receptov
1.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C09AA04	perindopril	30.310	79.032
2.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C09BA04	perindopril in diuretiki	16.134	43.823
3.	A10BA02	metformin	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	17.979	43.321
4.	A10BA02	metformin	A10BB09	gliklazid	15.858	40.602
5.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C09AA05	ramipril	14.030	38.363
6.	C09AA04	perindopril	C09BA04	perindopril in diuretiki	12.371	36.520
7.	A02BC02	pantoprazol	C10AA07	rosuvastatin	15.025	33.717
8.	A10BA02	metformin	C09BA04	perindopril in diuretiki	6.666	32.730
9.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C03CA01	furosemid	15.071	32.687
10.	A11CC05	holekalciferol	A12AA04	kalcijev karbonat	15.418	31.176
11.	A02BC02	pantoprazol	C10AA05	atorvastatin	12.882	28.942
12.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C09AA02	enalapril	9.871	27.183
13.	C09AA02	enalapril	C09BA02	enalapril in diuretiki	7.992	25.364
14.	C03BA11	indapamid	C09AA04	perindopril	8.522	25.019
15.	C03CA01	furosemid	C09AA04	perindopril	9.109	19.728
16.	A10BA02	metformin	C09AA04	perindopril	8.478	19.597
17.	C02CA04	doksazosin	C07AB07	bisoprolol	6.411	17.457
18.	C03BA11	indapamid	C09AA05	ramipril	5.513	16.836
19.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C09BB04	perindopril in amlodipin	6.347	16.723
20.	A10BB09	gliklazid	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	6.899	16.063
21.	A10BA02	metformin	C03BA11	indapamid	6.189	15.576
22.	C07AG02	karvedilol	C10AA05	atorvastatin	5.253	15.550
23.	C09AA05	ramipril	C09BA05	ramipril in diuretiki	4.844	15.417
24.	C03CA04	torasemid	B01AC06	acetilsalicilna kislina	6.561	14.965
25.	C03CA01	furosemid	N02AX52	tramadol, kombinacije	8.183	14.854
26.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	N06AB10	escitalopram	6.095	14.138
27.	C01AA08	metildigoksin	C07AB07	bisoprolol	5.990	14.096
28.	C07AB07	bisoprolol	M01AB05	diklofenak	8.176	13.586
29.	C07AB07	bisoprolol	G04CA02	tamsulozin	4.851	12.715
30.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100mg	C09BA02	enalapril in diuretiki	4.549	12.715
31.	C07AB07	bisoprolol	M01AE02	naproksen	7.645	11.955
32.	C03BA11	indapamid	C09AA02	enalapril	3.837	11.807
33.	C09AA04	perindopril	M01AB05	diklofenak	7.205	11.579
34.	C01AA08	metildigoksin	C03CA01	furosemid	5.342	11.407
35.	A10BA02	metformin	A10BB12	glimepirid	4.050	11.129
36.	A10BB09	gliklazid	C07AB07	bisoprolol	4.720	11.109
37.	A02BC02	pantoprazol	C10AA01	simvastatin	4.881	11.107
38.	A10BA02	metformin	C09AA05	ramipril	4.459	10.980

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb na PDDI	št. parov izdanih receptov
39.	C01DA02	gliceriltrinitrat	C07AB07	bisoprolol	5.942	10.697
40.	N02AX52	tramadol, kombinacije	N05BA08	bromazepam	5.183	10.590
41.	N05BA12	alprazolam	N06AB10	escitalopram	6.320	10.483
42.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	N06AB06	sertralin	4.555	10.314
43.	N02AX52	tramadol, kombinacije	N05BA12	alprazolam	5.418	10.262
44.	C09AA04	perindopril	M01AE02	naproksen	6.364	9.885
45.	C03BA11	indapamid	C09BB04	perindopril in amlodipin	3.275	9.646
46.	C09AA04	perindopril	G04CA02	tamsulozin	3.797	9.619
47.	C03DA01	spironolakton	C09AA04	perindopril	4.247	9.365
48.	C09BA04	perindopril in diuretiki	M01AB05	diklofenak	5.454	9.162
49.	R03AK06	salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	4.322	9.143
50.	A02BC01	omeprazol	C10AA05	atorvastatin	3.871	9.048
51.	C03CA01	furosemid	C09AA05	ramipril	3.936	8.812
52.	C09BA04	perindopril in diuretiki	N02AX52	tramadol, kombinacije	4.795	8.638
53.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C09BA05	ramipril in diuretiki	3.088	8.575
54.	B01AA03	varfarin	N02BE01	paracetamol	5.138	8.524
55.	S01CA01	deksametazon in protimikrobne učinkovine	S01BC03	diklofenak	6.183	8.493
56.	A02BC05	esomeprazol	C10AA07	rosuvastatin	3.761	8.313
57.	A11CC05	holekalciferol	C09BA04	perindopril in diuretiki	3.669	8.277
58.	C03CA01	furosemid	M04AA01	alopurinol	3.942	8.264
59.	A02BC01	omeprazol	C10AA07	rosuvastatin	3.647	8.126
60.	A10BA02	metformin	C09AA02	enalapril	3.221	8.068
61.	C02CA04	doksazosin	C08CA09	lacidipin	2.959	8.015
62.	C02CA04	doksazosin	C08CA01	amlodipin	2.875	7.842
63.	N05BA12	alprazolam	N06AB06	sertralin	4.318	7.584
64.	B01AC04	klopidogrel	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	3.953	7.495
65.	A10BA02	metformin	C09BA02	enalapril in diuretiki	1.537	7.470
66.	A11CC03	alfakalcidol (kalcidiol)	A12AA04	kalcijev karbonat	3.501	7.465
67.	C03CA04	torasemid	C09AA04	perindopril	3.258	7.409
68.	A02BC05	esomeprazol	C10AA05	atorvastatin	3.295	7.397
69.	C03BA11	indapamid	N02AX52	tramadol, kombinacije	3.977	7.375
70.	N05CF02	zolpidem	N06AB10	escitalopram	3.728	7.371
71.	C09BA04	perindopril in diuretiki	M01AE02	naproksen	4.461	7.251
72.	C03CA01	furosemid	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	4.112	7.165
73.	A11CC05	holekalciferol	C03BA11	indapamid	3.130	7.128
74.	C03CA01	furosemid	C09AA02	enalapril	3.102	7.119
75.	A10BA02	metformin	C03CA01	furosemid	3.630	7.071
76.	C01DA02	gliceriltrinitrat	C03CA01	furosemid	3.748	6.995
77.	A10AD05	insulin aspart	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	3.434	6.882

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb na PDDI	št. parov izdanih receptov
78.	C03BA11	indapamid	M01AB05	diklofenak	3.931	6.858
79.	A10AD05	insulin aspart	A10BA02	metformin	3.012	6.695
80.	B01AA03	varfarin	C10AA07	rosuvastatin	3.229	6.575
81.	A10BB09	gliklazid	C09BA04	perindopril in diuretiki	2.719	6.561
82.	C07AB07	bisoprolol	C08CA05	nifedipin	2.432	6.450
83.	N02AX52	tramadol, kombinacije	N03AX16	pregabalin	3.594	6.448
84.	B01AA03	varfarin	N02AX52	tramadol, kombinacije	4.018	6.401
85.	C02CA04	doksazosin	C07AG02	karvedilol	2.147	6.315
86.	N02BB02	natrijev metamizolat	C07AB07	bisoprolol	4.259	6.284
87.	C07AB07	bisoprolol	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	3.639	6.193
88.	A10BA02	metformin	C09BB04	perindopril in amlodipin	2.593	6.189
89.	N05BA08	bromazepam	N06AB10	escitalopram	3.389	6.153
90.	C02CA04	doksazosin	C08CA13	lerkanidipin	2.352	6.127
91.	C03DA01	spironolakton	C10AA05	atorvastatin	2.687	6.094
92.	A10AB05	insulin aspart	A10AE05	insulin detemir	2.388	6.026
93.	C09AA05	ramipril	M01AB05	diklofenak	3.451	5.981
94.	C09AA02	enalapril	M01AB05	diklofenak	3.364	5.961
95.	N02AX52	tramadol, kombinacije	N06AB10	escitalopram	3.213	5.938
96.	N02AX52	tramadol, kombinacije	N05BA01	diazepam	3.468	5.883
97.	C09BA04	perindopril in diuretiki	G04CA02	tamsulozin	2.190	5.798
98.	A10BB09	gliklazid	C03BA11	indapamid	2.377	5.776
99.	C03CA01	furosemid	R03AK06	salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	1.437	5.772
100.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	C09AA10	trandolapril	2.109	5.735

Priloga 3: 100 najpogostejših interakcij tipa D, glede na število parov izdanih receptov.

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb na PDDI	št. parov izdanih receptov
1.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	M01AB05	diklofenak	11.571	19.067
2.	N02AX52	tramadol, kombinacije	N05CF02	zolpidem	8.691	18.189
3.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	M01AE02	naproksen	9.513	15.192
4.	N05BA12	alprazolam	N05CF02	zolpidem	5.723	14.710
5.	N05BA08	bromazepam	N05CF02	zolpidem	4.546	11.187
6.	C08CA01	amlodipin	C10AA01	simvastatin	3.257	9.400
7.	N02BB02	natrijev metamizolat	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	5.400	7.965
8.	C09AA04	perindopril	M04AA01	alopurinol	3.138	7.199
9.	N05AH04	kvetiapin	N05CF02	zolpidem	3.090	7.133
10.	N05AH04	kvetiapin	N06AB06	sertralin	3.058	7.002

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb naPDDI	št. parov izdanih receptov
11.	A12AA04	kalcijev karbonat	H02AB04	metilprednizolon	3.763	6.668
12.	N05BA01	diazepam	N05CF02	zolpidem	2.453	6.511
13.	N02BB02	natrijev metamizolat	M01AB05	diklofenak	4.788	5.920
14.	C09BA04	perindopril in diuretiki	M04AA01	alopurinol	2.332	5.744
15.	A02BC02	pantoprazol	B01AC04	klopidogrel	2.579	5.166
16.	M01AE02	naproksen	N06AB10	escitalopram	3.367	5.146
17.	N05AH04	kvetiapin	N06AX11	mirtazapin	2.021	4.902
18.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	M01AE01	ibuprofen	3.168	4.805
19.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	B01AC24	ticagrelor	2.154	4.739
20.	N02AX02	tramadol	N05CF02	zolpidem	1.995	4.680
21.	A12AA04	kalcijev karbonat	H03AA01	natrijev levotiroksinat	2.124	4.585
22.	C09BA04	perindopril in diuretiki	N06AB10	escitalopram	1.781	4.237
23.	A12AA04	kalcijev karbonat	M05BA06	ibandronska kislina	1.991	4.205
24.	C09AA05	ramipril	M04AA01	alopurinol	1.715	4.200
25.	C03CA01	furosemid	M01AB05	diklofenak	2.586	4.192
26.	N02BB02	natrijev metamizolat	C03CA01	furosemid	2.632	4.154
27.	C09AA02	enalapril	M04AA01	alopurinol	1.601	4.137
28.	M01AB05	diklofenak	M03BX02	tizanidin	3.184	4.080
29.	M05BB03	alendronska kislina in holekalciferol	A12AA04	kalcijev karbonat	1.832	4.063
30.	M01AB05	diklofenak	N06AB10	escitalopram	2.566	4.039
31.	C08CA13	lerkanidipin	C10AA01	simvastatin	1.433	3.970
32.	B01AA03	varfarin	M04AA01	alopurinol	1.882	3.727
33.	M01AB05	diklofenak	M01AE02	naproksen	2.822	3.671
34.	N05CF02	zolpidem	N06AX11	mirtazapin	1.726	3.640
35.	N05AH04	kvetiapin	N06AX16	venlafaksin	1.463	3.521
36.	C03BA11	indapamid	N06AB10	escitalopram	1.382	3.445
37.	N05BA06	lorazepam	N05CF02	zolpidem	1.399	3.360
38.	N05AH04	kvetiapin	N06AB05	paroksetin	1.307	3.126
39.	B01AA03	varfarin	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	1.711	3.100
40.	C03CA01	furosemid	M01AE02	naproksen	1.968	3.070
41.	A10BB09	gliklazid	A10BD07	metformin in sitagliptin	1.142	2.997
42.	C09BB04	perindopril in amlodipin	C10AA01	simvastatin	1.061	2.970
43.	A02BC01	omeprazol	N06AB10	escitalopram	1.470	2.964
44.	N03AX16	pregabalin	N05CF02	zolpidem	1.548	2.941

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb naPDDI	št. parov izdanih receptov
45.	C08CA09	lacidipin	N06AB10	escitalopram	1.224	2.911
46.	M01AE02	naproksen	N06AB06	sertralin	1.822	2.840
47.	C09BA02	enalapril in diuretiki	M04AA01	alopurinol	1.012	2.632
48.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	M01AE03	ketoprofen	1.610	2.614
49.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	M01AC06	meloksikam	1.455	2.532
50.	N05AX08	risperidon	N05CF02	zolpidem	1.241	2.486
51.	M01AB05	diklofenak	N06AB06	sertralin	1.534	2.463
52.	N05AH04	kvetiapin	N06AX05	trazodon	1.044	2.448
53.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	M01AH05	etorikoksib	1.610	2.444
54.	N02BB02	natrijev metamizolat	N06AB10	escitalopram	1.541	2.313
55.	C01BD01	amjodaron	C10AA07	rosuvastatin	1.169	2.313
56.	N06AB10	escitalopram	N06AX11	mirtazapin	1.020	2.267
57.	C01BD01	amjodaron	C10AA05	atorvastatin	1.056	2.202
58.	A10BB09	gliklazid	A10BD08	metformin in vildagliptin	821	2.145
59.	C03CA04	torasemid	M01AB05	diklofenak	1.285	2.127
60.	N05AX08	risperidon	N06AB10	escitalopram	861	2.111
61.	B01AA03	varfarin	C01BD01	amjodaron	1.244	2.099
62.	A02BC02	pantoprazol	N03AF01	karbamazepin	933	2.077
63.	N05AH03	olanzapin	N05CF02	zolpidem	871	2.019
64.	C09BB04	perindopril in amlodipin	M04AA01	alopurinol	855	2.018
65.	C07AB07	bisoprolol	M03BX02	tizanidin	1.025	1.929
66.	N03AG01	valprojska kislina	N03AX09	lamotrigin	623	1.906
67.	N05AH04	kvetiapin	N05AX08	risperidon	832	1.857
68.	A10BB09	gliklazid	A10BH01	sitagliptin	766	1.834
69.	N05AH03	olanzapin	N06AB10	escitalopram	720	1.824
70.	C03CA01	furosemid	N05AX08	risperidon	999	1.817
71.	N02BB02	natrijev metamizolat	B01AA03	varfarin	1.213	1.749
72.	C03CA04	torasemid	M01AE02	naproksen	1.120	1.747
73.	N05CF02	zolpidem	R06AX13	loratadin	1.125	1.683
74.	M03BX02	tizanidin	N05CF02	zolpidem	841	1.636
75.	N05AL01	sulpirid	N06AB06	sertralin	736	1.618
76.	N05BA06	lorazepam	N05AH02	klozapin	479	1.591
77.	M01AE02	naproksen	N06AB05	paroksetin	1.007	1.569
78.	N02BB02	natrijev metamizolat	N06AB06	sertralin	1.027	1.546

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb naPDDI	št. parov izdanih receptov
79.	C10AA05	atorvastatin	N03AF01	karbamazepin	575	1.512
80.	N03AF01	karbamazepin	N05BA01	diazepam	589	1.474
81.	A02BC02	pantoprazol	A07EC02	mesalazin	799	1.444
82.	C07AB07	bisoprolol	N03AF01	karbamazepin	584	1.443
83.	C03CA01	furosemid	M01AE01	ibuprofen	918	1.375
84.	C09BB10	trandolapril in verapamil	C10AA05	atorvastatin	527	1.374
85.	A12AA04	kalcijev karbonat	M04AA01	alopurinol	703	1.363
86.	M01AE01	ibuprofen	N06AB10	escitalopram	920	1.340
87.	N03AG01	valprojska kislina	N05BA06	lorazepam	517	1.283
88.	C08DA01	verapamil	C10AA05	atorvastatin	482	1.275
89.	N05AL01	sulpirid	N05CF02	zolpidem	614	1.273
90.	C09BA05	ramipril in diuretiki	M04AA01	alopurinol	490	1.268
91.	B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	M01AB08	etodolak	785	1.265
92.	M01AB05	diklofenak	M01AE01	ibuprofen	1.159	1.262
93.	C09BA04	perindopril in diuretiki	N05AH04	kvetiapin	668	1.256
94.	N05AH04	kvetiapin	N06DA02	donepezil	571	1.233
95.	N03AX09	lamotrigin	N05CF02	zolpidem	546	1.194
96.	A12AA04	kalcijev karbonat	M05BA07	risedronska kislina	618	1.187
97.	M01AB05	diklofenak	N06AB05	paroksetin	761	1.173
98.	C01BD01	amjodaron	C09BA04	perindopril in diuretiki	542	1.165
99.	N06AB06	sertralin	N06AX05	trazodon	505	1.133
100.	N05AL01	sulpirid	N06AX11	mirtazapin	513	1.126

Priloga 4: 100 najpogostejših interakcij tipa X, glede na število parov izdanih receptov.

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb naPDDI	št. parov izdanih receptov
1.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	R03BB04	tiotropijev bromid	3.126	6.318
2.	N05AH04	kvetiapin	N06AB10	escitalopram	2.455	5.545
3.	N05AH03	olanzapin	N05BA06	lorazepam	934	2.256
4.	C02CA04	doksazosin	G04CA02	tamsulozin	792	2.019
5.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	R06AX13	loratadin	1.426	1.855
6.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	R06AX27	desloratadin	1.356	1.844
7.	C07AB07	bisoprolol	N06DA03	rivastigmin	872	1.695
8.	N05AH04	kvetiapin	N05AD01	haloperidol	784	1.648
9.	N05AL01	sulpirid	N06AB10	escitalopram	735	1.538

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb naPDDI	št. parov izdanih receptov
10.	N05AH03	olanzapin	N05BA01	diazepam	617	1.475
11.	N05AH03	olanzapin	N05BA12	alprazolam	632	1.429
12.	C07AG02	karvedilol	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	788	1.348
13.	N02BB02	natrijev metamizolat	M01AH05	etorikoksib	1.011	1.304
14.	A11CC05	holekalciferol	A11CC04	kalcitriol	770	1.255
15.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	N05AH04	kvetiapin	655	1.057
16.	N05AH04	kvetiapin	N05AL01	sulpirid	461	1.021
17.	C02CA04	doksazosin	G04CA52	tamsulozin in dutasterid	426	1.006
18.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	R06AE07	cetirizin	588	771
19.	A02BC02	pantoprazol	M05BA07	risedronska kislina	400	748
20.	N05AH04	kvetiapin	N06AB03	fluoksetin	278	685
21.	A11CC03	alfakalcidol (kalcidiol)	A11CC05	holekalciferol	381	660
22.	N05AH04	kvetiapin	N06AB04	citalopram	286	651
23.	N05AH03	olanzapin	N05BA08	bromazepam	262	633
24.	A02BC05	esomeprazol	B01AC04	klopidogrel	325	616
25.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	G04BD09	tropium	399	602
26.	N06AB10	escitalopram	N05AH02	klozapin	202	598
27.	C07AG02	karvedilol	R03AK06	salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	263	597
28.	A02BC01	omeprazol	B01AC04	klopidogrel	331	575
29.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	A12BA30	kombinacije	362	552
30.	M01AB05	diklofenak	M01AH05	etorikoksib	465	545
31.	G04CA02	tamsulozin	G04CA03	terazosin	200	523
32.	N05AH03	olanzapin	N03AE01	klonazepam	213	522
33.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	R06AE09	levocetirizin	361	521
34.	N05AH04	kvetiapin	A12BA30	kombinacije	283	515
35.	M01AE02	naproksen	M01AH05	etorikoksib	435	511
36.	C07AG02	karvedilol	R03AC02	salbutamol	297	492
37.	N02BB02	natrijev metamizolat	N03AF01	karbamazepin	277	456
38.	N05AH03	olanzapin	N05CD01	flurazepam	193	453
39.	C07AG02	karvedilol	N06DA03	rivastigmin	225	440
40.	C07AG02	karvedilol	R03AK08	formoterol in beklometazon	204	407
41.	N05AH04	kvetiapin	N05AH02	klozapin	152	405
42.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	R06AX26	feksofenadin	260	404
43.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	N05AX08	risperidon	262	403

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb naPDDI	št. parov izdanih receptov
44.	J01FA10	azitromicin	N06AB10	escitalopram	387	402
45.	C07AG02	karvedilol	R03AK07	formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	176	386
46.	A03FA03	domperidon	N06AB10	escitalopram	212	341
47.	N06AB10	escitalopram	N05AD01	haloperidol	156	329
48.	N05AH04	kvetiapin	R03BB04	tiotropijev bromid	172	310
49.	N06AB10	escitalopram	C01EB17	ivabradin	141	297
50.	C09AA05	ramipril	C09CA07	telmisartan	114	295
51.	N05AH04	kvetiapin	N05AL05	amisulprid	103	293
52.	G04CA03	terazosin	G04CA52	tamsulozin in dutasterid	120	291
53.	N05AH03	olanzapin	N05AL01	sulpirid	128	279
54.	C01BD01	amjodaron	N06AB10	escitalopram	151	278
55.	A02BC01	omeprazol	M05BA07	risedronska kislina	137	276
56.	C07AB02	metoprolol	N06DA03	rivastigmin	127	266
57.	N05AH04	kvetiapin	N05AX13	paliperidon	110	265
58.	A03FA01	metoklopramid	N05AH04	kvetiapin	184	255
59.	N05AL01	sulpirid	N06AB04	citalopram	116	255
60.	M05BB03	alendronska kislina in holekalciferol	A11CC03	alfakalcidol (kalcidiol)	112	238
61.	A11CC05	holekalciferol	V06DB	Maščobe, ogljikovi hidrati, proteini, minerali in vitamini, kombinacije	209	231
62.	J01MA02	ciprofloksacin	N06AB10	escitalopram	223	227
63.	N06AB10	escitalopram	C01BC03	propafenon	103	227
64.	R06AX13	loratadin	R03BB04	tiotropijev bromid	137	224
65.	N05AH03	olanzapin	N05AL05	amisulprid	66	216
66.	N02AX02	tramadol	N03AF01	karbamazepin	103	209
67.	N05AX08	risperidon	A12BA30	kombinacije	124	208
68.	N03AF01	karbamazepin	N05AH02	klozapin	61	205
69.	A03FA03	domperidon	N05AH04	kvetiapin	121	204
70.	R06AX27	desloratadin	R03BB04	tiotropijev bromid	138	203
71.	N05AL01	sulpirid	N06AB03	fluoksetin	92	202
72.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	N05AD01	haloperidol	131	195
73.	N05AH03	olanzapin	N05CD02	nitrazepam	83	194
74.	A02BC05	esomeprazol	M05BA07	risedronska kislina	95	188
75.	C10AA07	rosuvastatin	C10AB04	gemfibrozil	70	188
76.	N05AH03	olanzapin	N05CD08	midazolam	84	186

	ATC oznaka (1)	Zdravilna učinkovina (1)	ATC oznaka (2)	Zdravilna učinkovina (2)	št. oseb naPDDI	št. parov izdanih receptov
77.	N05AL01	sulpirid	N05AX08	risperidon	87	176
78.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	N05AH03	olanzapin	108	172
79.	C01BD01	amjodaron	N05AH04	kvetiapin	102	171
80.	D05AX52	kalcipotriol, kombinacije	A11CC05	holekalciferol	126	170
81.	N05AH04	kvetiapin	A12BA01	kalijev klorid	87	168
82.	C08CA05	nifedipin	N03AF01	karbamazepin	74	168
83.	M01AE01	ibuprofen	M01AH05	etorikoksib	144	167
84.	J01MA02	ciprofloksacin	N05AH04	kvetiapin	162	166
85.	A06AD	Osmozna odvajala	G04BD09	tropium	163	163
86.	R03BA05	flutikazon	D11AH02	pimekrolimus	140	161
87.	C07AG02	karvedilol	R03AC18	indakaterol	68	161
88.	C10AA05	atorvastatin	C10AB04	gemfibrozil	56	158
89.	N06AB10	escitalopram	N04BD02	razagilin	59	153
90.	G04BD09	tropium	A12BA30	kombinacije	126	144
91.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	N04AA02	biperiden	82	139
92.	R06AX13	loratadin	A12BA30	kombinacije	100	137
93.	R03AK06	salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	R03AC18	indakaterol	75	137
94.	N06AB10	escitalopram	N05AX13	paliperidon	46	133
95.	M01AE03	ketoprofen	M01AH05	etorikoksib	110	131
96.	C07AB12	nebivolol	N06DA03	rivastigmin	69	130
97.	C07AA05	propranolol	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	93	128
98.	G04BD09	tropium	R03BB04	tiotropijev bromid	83	127
99.	R03AL01	fenoterol in ipratropijev bromid	N06AA09	amitriptilin	77	127
100.	N05AH04	kvetiapin	C01EB17	ivabradin	76	127

Priloga 5: Monografije interakcij tipa D (1. del).

Naslov monografije	Št. klinično dokazanih interakcij med ZU	Št. izjem	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji (dostopna v SLO)	Št. ATC oznak v SLO	Št. ATC oznak izdanih v SLO v letu 2015	Št. parov zdravilnih učinkovin	Št. parov izdanih receptov
ACE inhibitorji / Kalijeve soli	0	0	20	14	26	20	1	738
Agonisti alfa-2 receptorjev / Beta blokerji	2	3	29	21	26	16	1	1.929
Alopurinol / Antacidi	1	1	9	4	4	2	1	1.363
Alopurinol / ACE inhibitorji	1	0	13	9	19	17	8	27.878
Antagonisti vitamina K / Alopurinol	0	0	2	2	2	2	1	3.727
Antagonisti vitamina K / Amjodaron	0	0	2	2	2	2	1	2.099
Antagonisti vitamina K / Nesteroidna protivnetna zdravila (neselektivna)	8	0	30	19	24	10	1	1.749
Antagonisti vitamina K / Salicilati	1	1	10	4	6	3	1	3.100
Antidepresivi (zaviralci/antagonisti ponovnega privzema serotonina) / Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina	2	0	11	9	9	6	2	2.246
Antiparkinsoniki (agonisti dopamina) / Antipsihotiki (druge generacije (netipični))	0	0	24	18	20	18	1	941
Aripiprazol / Inhibitorji CYP2D6 (zmerni)	1	0	13	9	10	7	1	770
Aripiprazol / Sertralin	0	0	/	/	/	/	1	1.096
Atorvastatin / Verapamil	0	0	/	/	/	/	2	2.649
Beta blokerji / Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina	6	16	31	23	27	18	1	1.059
Dabigatran / Amjodaron	0	0	/	/	/	/	1	688
Derivati bisfosfonatov / Antacidi	0	2	15	9	11	8	3	9.455
Derivati bisfosfonatov / Kalcijeve soli	0	2	16	8	10	8	1	1.187
Diuretiki, ki varčujejo z kalijem / Kalijeve soli	3	0	11	8	10	5	1	783
Escitalopram / Omeprazol	0	0	/	/	/	/	1	2.964
Inhibitorji HMG-CoA reduktaze / Amjodaron	2	2	8	6	12	9	3	5.550
Karbamazepin / Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina	1	0	9	8	8	5	2	1.468
Kardiotonični glikozidi / Amjodaron	2	0	2	1	1	0	1	628

Naslov monografije	Št. klinično dokazanih interakcij med ZU	Št. izjem	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji (dostopna v SLO)	Št. ATC oznak v SLO	Št. ATC oznak izdanih v SLO v letu 2015	Št. parov zdravilnih učinkovin	Št. parov izdanih receptov
Klopidogrel / Pantoprazol	0	0	/	/	/	/	1	5.166
Klozapin / Benzodiazepini	4	0	22	12	12	10	2	2.598
Klozapin / Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina	4	0	9	8	8	5	1	1.031
Kortikosteroidi (za peroralno uporabo) / Antacidi	3	0	18	11	11	6	2	6.668
Kvetiapin / Karbamazepin	0	0	/	/	/	/	1	1.061
Lamotrigin / Valproati	0	0	2	1	1	1	1	1.906
Lorazepam / Valproati	0	0	2	1	1	1	1	1.283
MAO inhibitorji / Levodopa	2	0	11	5	5	4	1	735
Mesalazin / Inhibitorji protonske črpalke	0	0	6	6	8	4	1	1.444
Metotreksat / Nesteroidna protivnetna zdravila	6	0	34	21	27	11	1	701
Metotreksat / Salicilati	3	0	8	2	4	1	1	697
Nesteroidna protivnetna zdravila (COX-2 inhibitorji) / Aspirin	9	0	6	4	5	3	1	2.444
Nesteroidna protivnetna zdravila (neselektivna) / Salicilati	9	1	36	19	26	9	7	53.440
Nesteroidna protivnetna zdravila / Diklofenak (za sistemske uporabe)	0	0	34	21	27	11	4	11.474
Nesteroidna protivnetna zdravila / Diuretiki zanke	8	0	38	24	30	13	10	19.686
Oksikodon / Depresorji CŽS	0	0	211	117	128	68	1	697
Risperidon / Diuretiki zanke	1	0	4	3	3	2	1	1.817
Risperidon / Karbamazepin	0	0	/	/	/	/	1	710
Rivaroksaban / Nesteroidna protivnetna zdravila (neselektivna)	0	0	28	17	22	8	1	885
Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina / Nesteroidna protivnetna zdravila (neselektivna)	0	0	37	25	30	13	10	23.264
Simvastatin / Amlodipin	0	0	/	/	/	/	3	13.244
Simvastatin / Lerkandipin	0	0	/	/	/	/	1	3.970
Simvastatin / Verapamil	0	0	/	/	/	/	2	1.600
Stroncijev ranelat / Kalcijeve soli	0	0	7	2	2	2	1	745

Naslov monografije	Št. klinično dokazanih interakcij med ZU	Št. izjem	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji (dostopna v SLO)	Št. ATC oznak v SLO	Št. ATC oznak izdanih v SLO v letu 2015	Št. parov zdravilnih učinkovin	Št. parov izdanih receptov
Substrati CYP2C19 / Induktorji CYP2C19 (močni)	0	2	34	26	32	21	2	3.551
Substrati CYP2D6 / Inhibitorji CYP2D6 (močni)	0	5	64	42	44	22	3	2.402
Substrati CYP2D6 / Inhibitorji CYP2D6 (zmerni)	0	1	73	48	51	29	1	746
Substrati CYP3A4 / induktorji CYP3A4 (močni)	0	4	262	184	239	158	3	4.429
Sulfonilsečnine / Zaviralci DPP4	0	0	12	11	18	15	5	8.355
Ščitnični hormoni / Kalcijeve soli	2	0	12	4	5	4	1	4.585
Ticagrelor / Aspirin	0	0	/	/	/	/	1	4.739
Tizanidin / Inhibitorji CYP1A2 (šibki)	0	0	90	70	112	83	3	5.822
Trazodon / Venlafaksin	0	0	/	/	/	/	1	917
Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTc intervala / Indapamid	0	0	47	35	37	19	5	7.614
Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTc intervala / Zdravilne učinkovine, ki podaljšajo QTc interval (z nedoločenim ali spremenljivim tveganjem)	0	0	166	129	148	93	28	52.604
Zolpidem / Depresorji CŽS	0	0	209	116	127	68	22	88.323

Priloga 6: Monografije interakcij tipa D (2. del).

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literarni viri	Čas nastopa učinka	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (farmakološko3)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrep v primeru interakcije
ACE inhibitorji / Kalijeve soli	srednja	zadostna	1 članek oz. raziskava in 1 povzetek značilnosti zdravila			farmakodinamična (aditiven učinek)	hiperkaliemija			povečani neželeni oz. toksični učinki		spremljati neželene in toksične učinke
Agonisti alfa-2 receptorjev / Beta blokerji	velika	zadostna	4 članki oz. raziskave in 1 povzetek značilnosti zdravila	Takoj (pomemben vrstni red jemanja zdravil)	Farmacevtska oblika	farmakodinamična (aditiven učinek)	ni opredeljeno			povečan učinek		spremljati krvni tlak in srčni utrip
Aloporinol / Antacidi	srednja	dobra	1 članek oz. raziskava			farmakokinetična (absorpcija)	ni opredeljeno			zmanjšan učinek		ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literaturnih virov	Literaturni viri	Čas nastopa učinka	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (farmakološko3)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrep v primeru interakcije
Alopurinol /ACE inhibitorji	velika	zadostna	4 članki oz. raziskave		Takoj (pomemben vrstni red jemanja zdravil)	ni znan	Steven-Johnsov sindrom, povišana telesna temperatura, bolečine v sklepih in mišicah, anafilaktični šok,	povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke, akutni miokardni infarkt		povečani neželeni oz. toksični učinki		spremljati neželene in toksične učinke
Antagonisti vitamina K / Alopurinol	srednja (pomemben vrstni red jemanja zdravil)	dobra	6 člankov oz. raziskav			farmakokinetična (metabolizem (encimi niso znani))	večje tveganje za krvavitve			povečan učinek		spremljati pacientov odziv na zdravljenje
Antagonisti vitamina K / Amjodaron	velika	dobra	20 člankov oz. raziskav	Zakasnjeno		farmakokinetična (metabolizem (encimi niso znani))	večje tveganje za krvavitve			povečan učinek		spremljati pacientov odziv na zdravljenje
Antagonisti vitamina K / Nesteroidna protivnetna zdravila (neselektivna)	srednja	zadostna	19 člankov oz. raziskav	Zakasnjeno		farmakodinamična (aditiven učinek)	večje tveganje za krvavitve			povečan učinek		uporabiti alternative zdravil
Antagonisti vitamina K / Salicilati	velika	odlična	7 člankov oz. raziskav		Odmerkek	farmakodinamična (aditiven učinek)	večje tveganje za krvavitve			povečan učinek		spremljati neželene in toksične učinke, uporabiti alternative
Antidepresivi (zaviralci/antagonisti ponovnega privzema serotonina) / Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava			farmakodinamična (aditiven učinek)	serotoninski sindrom			povečani neželeni oz. toksični učinki		potrebno je uporabiti alternative, prilagoditi odmerke, spremljati če pride do NU
Antiparkinsoniki (agonisti dopamina) / Antipsihotiki (druge generacije (netipični))	srednja	odlična	3 članki oz. raziskave			farmakodinamična (antagonizem)	poslabšanje Parkinsonove bolezni in večja gibalna oviranost			zmanjšan učinek		uporabiti alternative zdravil
Aripiprazol / Inhibitorji CYP2D6 (zmerni)	srednja	zadostna	1 članek oz. raziskava in 2 povzetka značilnosti zdravila		Dodatna zdravila; Genetski polimorfizem; Vrsta indikacije	farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 in CYP2D6 encimi))	ni opredeljeno			povečan učinek		spremljati pacientov odziv na zdravljenje, spremljati neželene in toksične učinke, prilagoditi odmerke

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literarni viri	Čas nastopa učinka	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (farmakološko3)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrep v primeru interakcije
Aripiprazol / Sertralin	srednja	zadostna	18 člankov oz. raziskav in 2 povzetka značilnosti zdravila		Genetski polimorfizem; Vrsta indikacije	farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 in CYP2D6 encimi))	serotoninski sindrom			povečan učinek		spremljati pacientov odziv na zdravljenje, spremljati neželene in toksične učinke, prilagoditi odmerke
Atorvastatin / Verapamil	velika	zadostna	14 člankov oz. raziskav			farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	rabdomioliza in mialgija	hepatotoksičnost		povečani neželene oz. toksični učinki		spremljati neželene in toksične učinke, prilagoditi odmerke
Beta blokerji / Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina	srednja	dobra	18 člankov oz. raziskav			farmakokinetična (metabolizem (CYP2D6 encimi))	atrioventrikularni blok, bradikardija, sinkopa in otopelost.			povečan učinek		spremljati če pride do spremenjene terapevtske učinkovitosti zdravila
Dabigatran / Amjodaron	velika	zadostna	2 povzetka značilnosti zdravila		Vrsta indikacije; Država/regulativa; Zmanjšana ledvična funkcija	farmakokinetična (metabolizem (P-glikoprotein))	večje tveganje za krvavitve			povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, prilagoditi odmreke
Derivati bisfosfonatov / Antacidi	srednja	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	6 povzetkov značilnosti zdravila	Takoj		farmakokinetična (absorpcija)	ni opredeljeno			zmanjšan učinek		ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil
Derivati bisfosfonatov / Kalcijeve soli	srednja	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	6 povzetkov značilnosti zdravila		Način aplikacije	farmakokinetična (absorpcija)	ni opredeljeno			zmanjšan učinek		ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil
Diuretiki, ki varčujejo z kalijem / Kalijeve soli	velika	zadostna	7 člankov oz. raziskav	Zakasnjeno		farmakodinamična (aditiven učinek)	hiperkaliemija			povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene ali toksične učinke
Escitalopram / Omeprazol	velika	odlična	4 članki oz. raziskave in 2 povzetka značilnosti zdravila		Država/regulativa	farmakokinetična (metabolizem (CYP2C19 in CYP3A4 encimi))	podaljšanje QT intervala			povečan učinek		spremljati neželene in toksične učinke, uporabiti alternative
Inhibitorji HMG-CoA reduktaze / Amjodaron	velika	zadostna	4 članki oz. raziskave in 3 povzetki značilnosti zdravila			farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	rabdomioliza in mialgija	hepatotoksičnost		povečani neželene oz. toksični učinki		spremljati neželene in toksične učinke, uporabiti alternative
Karbamazepin / Selektivni zaviralci	srednja	dobra	9 člankov oz. raziskav			farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	ni opredeljeno			zmanjšan učinek		spremljati če pride do spremenjene terapevtske

ponovnega privzema serotonina											učinkovitosti, spremljati neželene in toksične učinke	
Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literarni viri	Čas nastopa učinka	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (farmakološko3)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrep v primeru interakcije
Kardiotonični glikozidi / Amjodaron	velika	odlična	17 člankov oz. raziskav	Zakasnjeno (pomemben vrstni red jemanja zdravil)		farmakokinetična (metabolizem (P-glikoprotein in CYP3A4 encimi))	ni opredeljeno			povečani neželene oz. toksični učinki		spremljati če pride spremenjene terapevtske učinkovitosti, spremljati neželene in toksične učinke
Klopidogrel / Pantoprazol	velika	zadostna: obstoječi podatki/raziskave se ne skladajo	17 člankov oz. raziskav			farmakokinetična (metabolizem (CYP2C19 encimi))	povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke, akutni miokardni infarkt			zmanjšan učinek		spremljati če pride do spremenjene terapevtske učinkovitosti zdravila
Klozapin / Benzodiazepini	velika	zadostna	6 člankov oz. raziskav in 1 povzetek značilnosti zdravila	Hitro		ni znan	slinjenje, depresija ali zastoj dihanja, hipotenzija, nezavest, delirij			povečani neželene oz. toksični učinki		prilagoditi odmerke in spremljati neželene in toksične učinke
Klozapin / Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina	velika	dobra	13 člankov oz. raziskav in 1 povzetek značilnosti zdravila	Zakasnjeno		farmakokinetična (metabolizem (CYP2D6, CYP3A in CYP1A2 encimi))	ni opredeljeno			povečan učinek		prilagoditi odmerke in spremljati neželene in toksične učinke
Kortikosteroidi (za peroralno uporabo) / Antacidi	srednja	zadostna	5 člankov oz. raziskav			farmakokinetična (absorpcija)	ni opredeljeno			zmanjšan učinek		ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil, spremljati neželene in toksične učinke, spremljati če pride do spremenjene terapevtske učinkovitosti zdravila
Kvetiapin / Karbamazepin	velika	dobra	4 članki oz. raziskave in 3 povzetki značilnosti zdravila			farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	ni opredeljeno			povečan učinek aktivnih metabolitov v karbamazepinu	zmanjšan učinek kvetiapina	prilagoditi odmerke, spremljati pacientov odziv na zdravljenje

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literarni viri	Čas nastopa učinka	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (farmakološko3)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrep v primeru interakcije
Lamotrigin / Valproati	velika	odlična	3 članki oz. raziskave			farmakokinetična (metabolizem (P-glikoprotein))		epidermalna nekroliza		povečan učinek	povečani neželeni oz. toksični učinki	prilagoditi odmerke, spremljati serumske koncentracije zdravila v krvi
Lorazepam / Valproati	velika	odlična	6 člankov oz. raziskav in 1 povzetek značilnosti zdravila			farmakokinetična (metabolizem (UDP-glukuroniltransferaza))		komatozno stanje		povečan učinek		prilagoditi odmerke, spremljati neželene in toksične učinke
MAO inhibitorji / Levodopa	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava in 1 povzetek značilnosti zdravila			farmakokinetična (metabolizem (encimi niso znani))		glavobol, nespečnost, slabost, povišan krvni tlak		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil, pomemben ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil
Mesalazin / Inhibitorji protinske črpalke	srednja	zadostna	4 članki oz. raziskave in 3 povzetki značilnosti zdravila		Način aplikacije	farmakokinetična (absorpcija)		ni opredeljeno		zmanjšan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Metotreksat / Nesteroidna protivnetna zdravila	velika	dobra	21 člankov oz. raziskav in 3 povzetki značilnosti zdravila	Hitro		farmakokinetična (eliminacija) in farmakodinamična (aditiven učinek)	akutna bolezen ledvic	nevtropenija, trombocitopenija	hepatotoksičnost	povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene ali toksične učinke
Metotreksat / Salicilati	velika	odlična	4 članki oz. raziskave			farmakokinetična (eliminacija)		pancitopenija		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene ali toksične učinke
Nesteroidna protivnetna zdravila (COX-2 inhibitorji) / Aspirin	velika	dobra	4 članki oz. raziskave, 2 povzetka značilnosti zdravila in 1 navodilo za uporabo		Odmerek	farmakodinamična (aditiven učinek)	večje tveganje za krvavitve	neželeni učinki na gastrointestinalni trakt		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene ali toksične učinke
Nesteroidna protivnetna zdravila (neselektivna) / Salicilati	velika	dobra	19 člankov oz. raziskav			farmakokinetična (eliminacija)		večje tveganje za krvavitve		povečani neželeni oz. toksični učinki	zmanjšan učinek salicilatov in neselektivnih NSAID	izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene ali toksične učinke, pomemben ustrezen razmak med jemanjem zdravil
Nesteroidna protivnetna zdravila / Diklofenak (za sistemsko uporabo)	velika	zadostna	povzetek značilnosti zdravila			farmakodinamična (aditiven učinek)		večje tveganje za krvavitve		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literaturnih virov	Literaturni viri	Čas nastopa učinka	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (farmakološko3)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrep v primeru interakcije
Nesteroidna protivnetna zdravila / Diuretiki zanke	srednja	odlična	13 člankov oz. raziskav			farmakodinamična (antagonizem)		akutna bolezen ledvic		povečani neželeni oz. toksični učinki	zmanjšani učinek	spremljati neželene in toksične učinke, uporabiti alternative
Oksikodon / Depresorji CŽS	velika	zadostna	4 članki oz. raziskave, 3 povzetki značilnosti zdravila in 1 poročilo FDA			farmakodinamična (aditiven učinek)		pretiran depresorni učinek na CŽS		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, uporabiti alternative, prilagoditi odmerke
Risperidon / Diuretiki zanke (a)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	8 člankov oz. raziskav in 1 povzetek značilnosti zdravila			ni znan		ni opredeljeno		povečani neželeni oz. toksični učinki		spremljati pacientov odziv na zdravljenje, uporabiti alternative, prilagoditev odmerka
Risperidon / Karbamazepin	velika	dobra	8 člankov oz. raziskav in 1 povzetek značilnosti zdravila			farmakokinetična (metabolizem (P-glikoprotein in CYP3A4 encimi))		ni opredeljeno		zmanjšani učinek		spremljati če pride do spremenjene terapevtske učinkovitosti zdravila, prilagoditev odmerka
Rivaroksaban / Nesteroidna protivnetna zdravila (neselektivna)	velika	zadostna	3 članki oz. raziskave in 2 povzetka značilnosti zdravila			farmakodinamična (aditiven učinek)		večje tveganje za krvavitve		povečani neželeni oz. toksični učinki		spremljati neželene in toksične učinke
Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina / Nesteroidna protivnetna zdravila (neselektivna)	velika	zadostna	20 člankov oz. raziskav			farmakokinetična (metabolizem (encimi niso znani)) in farmakodinamična (aditiven učinek)		večje tveganje za krvavitve		povečani neželeni oz. toksični učinki		spremljati neželene in toksične učinke, uporabiti alternative, dodati zdravila za zaščito želodca
Simvastatin / Amlodipin	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	2 povzetka značilnosti zdravila		Odmerek	farmakokinetična (metabolizem (CYP3A encimi))		rabdomioliza in mialgija		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, prilagoditi odmerek, spremljati neželene in toksične učinke
Simvastatin / Lerkamidipin	srednja	zadostna	2 povzetka značilnosti zdravila			ni znan		ni opredeljeno		povečan učinek		ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil
Simvastatin / Verapamil	velika	dobra	4 članki oz. raziskave in 1 povzetek značilnosti zdravila			farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))		rabdomioliza in mialgija		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, prilagoditi odmerek, spremljati neželene in toksične učinke

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literarni viri	Čas nastopa učinka	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (farmakološko3)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrep v primeru interakcije
Stroncijev ranelat / Kalcijeve soli	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	1 povzetek značilnosti zdravila			farmakokinetična (absorpcija)				zmanjšan učinek		ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil
Substrati CYP2C19 / Induktorji CYP2C19 (močni)	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava in 1 poročilo FDA			farmakokinetična (metabolizem (CYP2C19 encimi))				zmanjšan učinek		spremljati neželene in toksične učinke, uporabiti alternative, spremljati če pride do spremenjene terapevtske učinkovitosti zdravila
Substrati CYP2D6 / Inhibitorji CYP2D6 (močni)	srednja	zadostna	1 članek oz. raziskava			farmakokinetična (metabolizem (CYP2D6 encimi))				povečan učinek		spremljati neželene in toksične učinke, uporabiti alternative, spremljati če pride do spremenjene terapevtske učinkovitosti zdravila
Substrati CYP2D6 / Inhibitorji CYP2D6 (zmerni)	srednja	zadostna	1 članek oz. raziskava			farmakokinetična (metabolizem (CYP2D6 encimi))				povečan učinek		spremljati neželene in toksične učinke, uporabiti alternative, spremljati če pride do spremenjene terapevtske učinkovitosti zdravila
Substrati CYP3A4 / induktorji CYP3A4 (močni)	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava in 1 poročilo FDA			farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))				zmanjšan učinek		spremljati neželene in toksične učinke, uporabiti alternative, spremljati če pride do spremenjene terapevtske učinkovitosti zdravila
Sulfonilsečnine / Zaviralci DPP4	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava in 5 povzetkov značilnosti zdravila			farmakodinamična (aditiven učinek)		hipoglikemija		povečan učinek		prilagoditi odmerke, spremljati neželene in toksične učinke
Ščitnični hormoni / Kalcijeve soli	srednja	zadostna	9 člankov oz. raziskav			farmakokinetična (absorpcija)		povečana koncentracija TSH in zmanjšana prosta in skupna T4		zmanjšan učinek		ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil, spremljati če pride

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literaturni viri	Čas nastopa učinka	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (farmakološko3)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrep v primeru interakcije
Ticagrelor / Aspirin (b)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	4 članki oz. raziskave in 2 povzetka značilnosti zdravila		Odmerek	ni znan	ni opredeljeno			povečan učinek		izogibati se večjim odmerkom zdravil
Tizanidin / Inhibitorji CYP1A2 (šibki)	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava in 1 povzetek značilnosti zdravila			farmakokinetična (metabolizem (CYP1A2 encimi))	znižan krvni tlak			povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi, prilagoditi odmerke, spremljati neželene in toksične učinke
Trazodon / Venlafaksin	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava			farmakodinamična (aditiven učinek)	serotoninski sindrom			povečani neželeni oz. toksični učinki		spremljati neželene in toksične učinke
Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTc intervala / Indapamid	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	5 člankov oz. raziskav in 3 povzetki značilnosti zdravila		Država/regulativa	farmakodinamična (aditiven učinek)	podaljšanje QT intervala			povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi, spremljati neželene in toksične učinke
Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTc intervala / Zdravilne učinkovine, ki podaljšajo QTc interval (z nedoločenim ali spremenljivim tveganjem)	velika	zadostna	5 člankov oz. raziskav			farmakodinamična (aditiven učinek)	podaljšanje QT intervala			povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi, spremljati neželene in toksične učinke
Zolpidem / Depresorji CŽS	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	3 povzetki značilnosti zdravila		Farmacevtska oblika	farmakodinamična (aditiven učinek)	pretiran depresorni učinek na CŽS			povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi, prilagoditi odmerke, spremljati neželene in toksične učinke

Opombe:

a: pri pacientih, ki uporabljajo diuretike z močnejšim učinkom (diuretiki zanke), lahko pride tudi do dehidracije, zato je pomembno, da zaužijejo dovolj tekočine.

b: poveča se antikoagulantni učinek zdravil; odmerki acetilsalicilne kisline večji od 100 mg pa zmanjšujejo terapevtsko učinkovitost ticagrelorja (mehanizem ni znan).

Priloga 7: Monografije interakcij tipa X (1. del).

Naslov monografije	Št. klinično dokazanih interakcij med ZU	Št. izjem	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji (dostopna v SLO)	Št. ATC oznak v SLO	Št. ATC oznak izdanih v SLO v letu 2015	Št. parov zdravilnih učinkovin	Št. parov izdanih receptov
Agonisti beta-2 receptorjev/Neselektivni blokatorji beta-2 receptorjev	1	0	41	14	22	15	16	4.054
Alprazolam / Itrakonazol	0	0	/	/	/	/	1	39
Amisulprid / Antipsihotiki	0	0	34	21	22	15	3	606
Amjodaron / Azitromicin (za sistemsko uporabo)	0	0	/	/	/	/	1	45
Analgetiki (opioidi) / mešani agonisti/antagonisti opioidov	10	5	34	15	20	9	1	53
Analogi vitamina D / Analogi vitamina D	0	0	18	6	8	7	6	2.458
Analogi vitamina D / Multivitamini, minerali (z vitamini A, D, E in K, Folati, železom)	0	0	9	6	6	5	1	231
Analogi vitamina D / Multivitamini/Fluorid (z vitamini A, D, E in K, Folati, železom)	0	0	8	5	5	4	1	231
Antagonisti vitamina K / Tamoksifen	0	0	2	2	2	2	1	77
Antiholinergiki / Ipratropij	0	0	118	54	57	28	17	14.690
Antipsihotiki / Metoklopramid	0	0	24	21	22	15	5	590
Atorvastatin / Gemfibrozil	0	0	/	/	/	/	1	158
Benzodiazepini / Olanzapin	0	0	22	12	12	10	9	7.225
Beta blokerji / Rivastigmin	0	0	27	14	19	14	6	2.649
Dipiron (natrijev metamilizat) / Metotreksat	0	0	/	/	/	/	1	74
Dolgodelujoči agonisti beta-2 receptorjev / Dolgodelujoči agonisti beta-2 receptorjev	0	0	32	5	11	9	4	300
Domperidon / Inhibitorji CYP3A4 (zmerni)	0	0	15	9	10	9	1	42
Duloksetin / inhibitorji CYP1A2 (močni)	1	0	7	6	6	1	1	89

Naslov monografije	Št. klinično dokazanih interakcij med ZU	Št. izjem	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji (dostopna v SLO)	Št. ATC oznak v SLO	Št. ATC oznak izdanih v SLO v letu 2015	Št. parov zdravljenih učinkovin	Št. parov izdanih receptov
Imunosupresanti / Pimekrolimus	0	1	157	119	119	48	1	161
Imunosupresanti / Takrolimus (za dermalno/topikalno uporabo)	0	1	150	119	118	47	1	42
Inhibitorji ponovnega privzema serotonina/adrenalina / MAO inhibitorji	4	3	16	7	7	6	1	49
Ivabradin / Induktorji CYP3A4 (močni)	0	0	11	9	11	6	1	40
Ivabradin / Inhibitorji CYP3A4 (zmerni)	0	0	16	9	10	9	2	112
Kalijev klorid / Antiholinergiki	0	0	118	54	57	28	19	2.657
Klopidogrel / Esomeprazol	0	0	/	/	/	/	1	616
Klopidogrel / Omeprazol	0	0	/	/	/	/	1	575
Klozapin / Karbamazepin	0	0	/	/	/	/	1	205
Kvetiapin / Klaritromicin	0	0	/	/	/	/	1	39
Lerkanidipin / Inhibitorji CYP34 (močni)	0	0	22	20	20	11	1	42
Levodopa / Sulpirid	0	0	/	/	/	/	1	48
Metoklopramid / Rivastigmin	0	0	/	/	/	/	1	76
Mielosupresivna zdravila / Dipiron (natrijev metamizolat)	0	0	129	85	91	32	1	456
Mirtazapin / MAO inhibitorji	0	3	11	5	5	4	1	46
Nesteroidna protivnetna zdravila (COX-2 inhibitorji) /Nesteroidna protivnetna zdravila	0	0	48	21	28	11	8	2.859
Nifedipin / Induktorji CYP3A4 (močni)	0	0	14	9	11	6	1	168
Nimodipin / Induktorji CYP3A4 (močni)	0	0	11	9	11	6	1	41
Pramipeksol / Sulpirid	0	0	/	/	/	/	1	50
Progesteron / Protiglivična zdravila (za vaginalno uporabo)	0	0	10	4	6	4	1	45
Propafenon / Amjodaron	0	0	/	/	/	/	1	92
Ramipril /Telmisartan	0	0	/	/	/	/	3	489
Risedronat / H2-antagonisti	0	0	4	3	3	1	1	49
Risedronat / Inhibitorji protonske črpalke	0	0	8	6	8	4	3	1.212

Naslov monografije	Št. klinično dokazanih interakcij med ZU	Št. izjem	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji	Št. ZU, ki sodelujejo v interakciji (dostopna v SLO)	Št. ATC oznak v SLO	Št. ATC oznak izdanih v SLO v letu 2015	Št. parov zdravilnih učinkovin	Št. parov izdanih receptov
Rivaroxaban / induktorji CYP3A4 (močni)	0	0	14	9	11	6	1	58
Rosuvastatin / Gemfibrozil	0	0	/	/	/	/	1	188
Salmeterol / Inhibitorji CYP3A4 (močni)	0	0	24	20	20	11	1	113
Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina / MAO inhibitorji	7	3	20	13	13	9	2	229
Simvastatin / Gemfibrozil	0	0	/	/	/	/	1	59
Simvastatin / Klaritromicin	0	0	/	/	/	/	1	69
Sulpirid / Antipsihotiki	0	0	34	21	22	15	7	1.673
Sumatriptan / Agonisti serotoninskih 5-HT1D receptorjev	0	0	7	6	6	5	2	159
Tamsulozin / Inhibitorji CYP3A4 (močni)	0	0	24	20	20	11	1	61
Tiotropij/Antiholinergiki	0	0	118	54	57	28	12	7.773
Tizanidin / Inhibitorji CYP1A2 (močni)	5	0	10	6	6	1	1	66
Tramadol / Karbamazepin	0	0	/	/	/	/	1	209
Trimetazidin / Metoklopramid	0	0	/	/	/	/	1	67
Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa-1 / Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa-1	0	0	24	7	9	5	5	3.884
Zaviralci kalcijevih kanalčkov (nedihidropiridinski) / Ivabradin	0	0	4	2	3	3	2	112
Zaviralci karboanhidraze / Zaviralci karboanhidraze	0	0	18	5	6	5	2	93
Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTC intervala / Ivabradin	0	0	49	35	37	19	4	541
Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTC intervala/ Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTC intervala	0	0	98	35	37	19	20	10.830
Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTc intervala/ Zdravilne učinkovine z zmernim tveganjem za podaljšanje QTc intervala	0	0	91	67	69	32	22	4.918
Zdravilne učinkovine z zmernim tveganjem za podaljšanje QTc intervala / Ivabradin	0	0	42	32	32	13	1	59

Priloga 8: Monografije interakcij tipa X (2.del).

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literaturnih virov	Literaturni viri	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrepi v primeru interakcije
Agonisti beta-2 receptorjev/Neselektivni blokatorji beta-2 receptorjev	velika	zadostna	7 člankov oz. raziskav in 8 povzetkov značilnosti zdravila		farmakodinamična (antagonizem)	zmanjšan bronhodilatatorni učinek zdravila		zmanjšan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene in toksične učinke
Alprazolam / Itrakonazol	velika	dobra	1 članek oz. raziskava in 1 povzetek značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	pretiran depresorni učinek na CZS		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Amisulprid / Antipsihotiki	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	2 povzetka značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	ni opredeljeno		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Amjodaron / Azitromicin (za sistemsko uporabo)	velika	zadostna	16 člankov oz. raziskav		farmakodinamična (aditiven učinek)	podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes	bradikardija	povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Analgetiki (opioidi) / mešani agonisti/antagonisti opioidov	velika	dobra	16 člankov oz. raziskav in 3 povzetki značilnosti zdravila		farmakodinamična (antagonizem)	zmanjšan analgetični učinek in odtegnitveni sindrom		zmanjšan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, uporabiti alternative, spremljati neželene in toksične učinke
Analogi vitamina D / Analogi vitamina D	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	7 povzetkov značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	hipervitaminoza D in hiperkalcemija		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Analogi vitamina D / Multivitamini, minerali (z vitamini A, D, E in K, Folati, železom)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	7 povzetkov značilnosti zdravila	odmerek	farmakodinamična (aditiven učinek)	hipervitaminoza D in hiperkalcemija		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Analogi vitamina D / Multivitamini/Fluorid (z vitamini A, D, E in K, Folati, železom)	velika	zadostna	7 povzetkov značilnosti zdravila	odmerek	farmakodinamična (aditiven učinek)	hipervitaminoza D in hiperkalcemija		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Antagonisti vitamina K / Tamoksifen	velika	zadostna	7 člankov oz. raziskav in 5 povzetkov značilnosti zdravila	država/regulatorja	farmakokinetična (metabolizem (CYP2C9 encimi))	povečano tveganje za krvavitve		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene in toksične učinke

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literarni viri	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrepi v primeru interakcije
Antiholinergiki / Ipratropij	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	povzetek značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)			povečan antiholinergični učinek	povečan učinek	izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene in toksične učinke
Antipsihotiki / Metoklopramid	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	3 članki oz. raziskave in 1 povzetek značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	poslabšanje ali sporoženje ekstrapiramidalnih učinkov	simptomi nevroleptičnega malignega sindroma	povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Atorvastatin / Gemfibrozil	velika	odlična	6 člankov oz. raziskav in 1 povzetek značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (prenašalni polipeptid OATP1B1)) in farmakodinamična (aditiven učinek)			povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil, uporabiti alternative, spremljati neželene in toksične učinke
Benzodiazepini / Olanzapin	velika	dobra	2 članka oz. raziskavi in povzetek značilnosti zdravila	način aplikacije	farmakodinamična (aditiven učinek)	pretiran depresorni učinek na CŽS	hipotenzija	povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Beta blokerji / Rivastigmin	velika	zadostna	3 članki oz. raziskave in 2 povzetka značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	bradikardija	sinkopa	povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Dipiron (natrijev metamizolat) / Metotreksat	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	21 člankov oz. raziskav in 1 povzetek značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	agranulocitoza, pancitopenija, nevtropenija		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Dolgodelujoči agonisti beta-2 receptorjev / Dolgodelujoči agonisti beta-2 receptorjev	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	8 povzetkov značilnosti zdravila in 1 članek oz. raziskava		farmakodinamična (aditiven učinek)	neravnoseje elektrolitov in motnje v delovanju ledvic	tahikardija	povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Domperidon / Inhibitorji CYP3A4 (zmerni)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	3 članki oz. raziskave in 1 povzetek značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))			povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Duloksetin / inhibitorji CYP1A2 (močni)	velika	dobra	2 članka oz. raziskavi in 2 povzetka značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP1A2 encimi))			povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literaturni viri	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrepi v primeru interakcije
Imunosupresanti / Pimekrolimus	velika	zadostna	8 člankov oz. raziskav, 1 povzetek značilnosti zdravila in 1 poročilo FDA		farmakodinamična (aditiven učinek)	povečano tveganje za infekcije, limfom in maligna kožna obolenja.		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Imunosupresanti / Takrolimus (za dermalno/topikalno uporabo)	velika	zadostna	18 člankov oz. raziskav in 1 povzetek značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	povečano tveganje za infekcije, limfom in maligna kožna obolenja.		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Inhibitorji ponovnega privzema serotonina/adrenalina / MAO inhibitorji	velika	zadostna	7 člankov oz. raziskav		farmakodinamična (aditiven učinek)	serotoninski sindrom		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil
Ivabradin / Induktorji CYP3A4 (močni)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	1 članek oz. raziskava in 2 povzetka značilnosti zdravila	država/regulatorja	farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	ni opredeljeno		zmanjšani učinki		jemati s previdnostjo in spremljati odziv na zdravljenje
Ivabradin / Inhibitorji CYP3A4 (zmerni)	velika	zadostna	2 povzetka značilnosti zdravila	država/regulatorja	farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	ni opredeljeno		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati srčni utrip
Kalijev klorid / Antiholinergiki	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava	farmacevtska oblika	farmakokinetična (sproščanje)	povečano draženje želodca in črevesja		povečani neželeni oz. toksični učinki		sočasna uporaba je kontraindicirana, uporabiti alternative
Klopidogrel / Esomeprazol	velika	zadostna: obstoječi podatki/raziskave se ne skladajo	17 člankov oz. raziskav		farmakokinetična (metabolizem (CYP2C19 encimi))	povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke		zmanjšani učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Klopidogrel / Omeprazol	velika	zadostna: obstoječi podatki/raziskave se ne skladajo	28 člankov oz. raziskav in 1 poročilo FDA		farmakokinetična (metabolizem (CYP2C19 encimi))	povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke		zmanjšani učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Klozapin / Karbamazepin	velika	zadostna	7 člankov oz. raziskav in 1 povzetek značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP1A2, CYP3A4 in CYP2C encimov)) in farmakodinamična (aditiven učinek)	agranulocitoza, pancitopenija, nevtropenija		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil, uporabiti alternative, prilagoditi odmerke
Kvetiapin / Klaritromicin	velika	zadostna	2 članka oz. raziskavi in 1 povzetek značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi)) in	simptomi nevroleptičnega malignega sindroma		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, uporabiti alternative, prilagoditi odmerke

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literaturni viri	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrepi v primeru interakcije
Lerkanidipin / Inhibitorji CYP34 (močni)	velika	zadostna	1 povzetek značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	ni opredeljeno		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Levodopa / Sulpirid	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	3 povzetki značilnosti zdravila		farmakodinamična (antagonizem)	ni opredeljeno		zmanjšán učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Metoklopramid / Rivastigmin	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	3 povzetki značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	poslabšanje ali sporoženje ekstrapiramidalnih učinkov		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Mielosupresivna zdravila / Dipiron (natrijev metamazolat)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	1 povzetek značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	agranulocitoza, pancitopenija, nevtropenija		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Mirtazapin / MAO inhibitorji	velika	zadostna	1 povzetek značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	serotoninski sindrom		povečani neželeni oz. toksični učinki		sočasna uporaba je kontraindicirana, ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil
Nesteroidna protivnetna zdravila (COX-2 inhibitorji) /Nesteroidna protivnetna zdravila	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	povzetek značilnosti zdravila in 1 raziskava oz. članek		farmakodinamična (aditiven učinek)	povečano draženje želodca in črevesja		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Nifedipin / Induktorji CYP3A4 (močni)	velika	dobra	5 člankov oz. raziskav in 3 povzetki značilnosti zdravila	genetski polimorfizem	farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	hipotenzija		zmanjšán učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, uporabiti alternative, spremljati neželene in toksične učinke
Nimodipin / Induktorji CYP3A4 (močni)	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava in 1 povzetek značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	ni opredeljeno		zmanjšán učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Pramipeksol / Sulpirid	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	3 povzetki značilnosti zdravila	država/regulator	farmakodinamična (antagonizem)	ni opredeljeno		zmanjšán učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literarni viri	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrep v primeru interakcije
Progesteron / Protiglivna zdravila (za vaginalno uporabo)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	2 povzetka značilnosti zdravila	farmacevtska oblika	farmakokinetična (sproščanje)	ni opredeljeno		zmanjšan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Propafenon / Amjodaron	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	1 povzeteke značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP1A2 encimi))	podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes		povečan učinek	povečani neželeni oz. toksični učinki	izogibati se sočasni uporabi zdravil, uporabiti alternative
Ramipril /Telmisartan	velika	odlična	1 članek oz. raziskava in 2 povzetka značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (encimi niso znani)) in farmakodinamična (aditiven učinek)	hipotenzija	neravnoseje elektrolitov in motnje v delovanju ledvic	povečan učinek	povečani neželeni oz. toksični učinki	izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene in toksične učinke
Risedronat / H2- antagonisti (a)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	1 članek oz. raziskava in 1 povzeteke značilnosti zdravila	farmacevtska oblika	farmakokinetična (absorpcija)	ni opredeljeno		povečan učinek		potrebno se je izogibati sočasni uporabi ZU, poiskati je potrebno alternative
Risedronat / Inhibitorji protonske črpalke (b)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	19 člankov oz. raziskav in 1 povzeteke značilnosti zdravila	farmacevtska oblika	farmakokinetična (absorpcija)	povečano tveganje za zlome		zmanjšan učinek		potrebno se je izogibati sočasni uporabi ZU, poiskati je potrebno alternative
Rivaroxaban / induktorji CYP3A4 (močni)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	1 članek oz. raziskava in 2 povzetka značilnosti zdravila	država/regulat iva	farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi in P-glikoprotein))	pljučna embolija		zmanjšan učinek		jemati s previdnostjo in spremljati odziv na zdravljenje
Rosuvastatin / Gemfibrozil	velika	odlična	6 člankov oz. raziskav in 2 povzetka značilnosti zdravila	država/regulat iva	farmakokinetična (metabolizem (prenašalni polipeptidi OATP1B1 in CYP2C8 encimi)) in farmakodinamična (aditiven učinek)	rabdomioliza		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil, uporabiti alternative, prilagoditi odmerke, spremljati neželene in toksične učinke
Salmeterol / Inhibitorji CYP3A4 (močni)	velika	zadostna	2 povzetka značilnosti zdravila in 1 članek oz. raziskava		farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes	tahikardija	povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literaturnih virov	Literaturni viri	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrepi v primeru interakcije
Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina / MAO inhibitorji	velika	zadostna	5 člankov oz. raziskav in 1 povzetek značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	serotoninski sindrom		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, ustrezen časovni razmak med jemanjem zdravil
Simvastatin / Gembifrozil	velika	odlična	8 člankov oz. raziskav		farmakokinetična (metabolizem (prenašalni polipeptid OAT1B1 in CYP2C8 encimi) in farmakodinamična (sinergističen ali aditiven učinek)	rabdomioliza		povečani neželeni oz. toksični učinki		sočasna uporaba je kontraindicirana
Simvastatin / Klaritromicin	velika	dobra	16 člankov oz. raziskav		farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi))	rabdomioliza	neravnoseje elektrolitov in motnje v delovanju ledvic	povečan učinek		sočasna uporaba je kontraindicirana
Sulpirid / Antipsihotiki	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	3 povzetki značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	ni opredeljeno		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Sumatriptan / Agonisti serotoninskih 5-HT1D receptorjev	velika	zadostna	3 povzetki značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	bolj izražene vazospastične motnje		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Tamsulozin / Inhibitorji CYP3A4 (močni)	velika	zadostna	1 članek oz. raziskava in 3 povzetki značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 in CYP2D6 encimi))	ni opredeljeno		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Tiotropij/Antiholinergiki	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	povzetek značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	povečan antiholinergični učinek		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene in toksične učinke
Tizanidin / Inhibitorji CYP1A2 (močni)	velika	zadostna	3 članki oz. raziskave in 2 povzetka značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP1A2 encimi))	hipotenzija		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil, uporabiti alternative, prilagoditi odmerke, spremljati neželene in toksične učinke
Tramadol / Karbamazepin (c)	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	1 povzetek značilnosti zdravila		farmakokinetična (metabolizem (CYP3A encimi) in farmakodinamična (aditiven učinek)	pretiran depresorni učinek na CŽS		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil

Naslov monografije	Resnost	Zanesljivost literarnih virov	Literarni viri	Posebni primeri zdravil	Mehanizem	Posledice (farmakološko1)	Posledice (farmakološko2)	Posledice (učinek1)	Posledice (učinek2)	Ukrepi v primeru interakcije
Trimetazidin / Metoklopramid	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	1 povzetek značilnosti zdravila in 3 raziskave oz. članki		farmakodinamična (aditiven učinek)	simptomi nevroleptičnega malignega sindroma	poslabšanje ali sporoženje ekstrapiramidalnih učinkov	povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa-1 / Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa-1	velika	zadostna	povzetek značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	hipotenzija	sinkopa	povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Zaviralci kalcijevih kanalčkov (nedihidropiridinski) / Ivabradin	velika	zadostna	2 povzetka značilnosti zdravila in 1 članek oz. raziskava		farmakokinetična (metabolizem (CYP3A4 encimi)) in farmakodinamična (aditiven učinek)	podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes	bradikardija	povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Zaviralci karboanhidraze / Zaviralci karboanhidraze	velika	zadostna (poročilo iz povzetka značilnosti zdravila)	5 povzetkov značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	neravnotežje elektrolitov in motnje v delovanju ledvic		povečani neželeni oz. toksični učinki		izogibati se sočasni uporabi zdravil, spremljati neželene in toksične učinke
Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTC intervala / Ivabradin	velika	zadostna	2 povzetka značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes	bradikardija	povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTC intervala/ Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTC intervala	velika	dobra	5 člankov oz. raziskav		farmakodinamična (aditiven učinek)	podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Zdravilne učinkovine z visokim tveganjem za podaljšanje QTc intervala/ Zdravilne učinkovine z zmernim tveganjem za podaljšanje QTc intervala	velika	dobra	6 člankov oz. raziskav		farmakodinamična (aditiven učinek)	podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes		povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil
Zdravilne učinkovine z zmernim tveganjem za podaljšanje QTc intervala / Ivabradin	velika	zadostna	2 povzetka značilnosti zdravila		farmakodinamična (aditiven učinek)	podaljšanje QT intervala in nastanek torsades de pointes	bradikardija	povečan učinek		izogibati se sočasni uporabi zdravil

Opombe:

a: velja le za zdravila, ki vsebujejo zdravilno učinkovino risedronat v farmacevtski obliki z zakasnjnim sproščanjem.

b: velja le za zdravila, ki vsebujejo zdravilno učinkovino risedronat v farmacevtski obliki z zakasnjnim sproščanjem.

c: zaradi zmanjšane terapevtske učinkovitosti karbamazepina, lahko pride tudi do epileptičnih napadov.