

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

FRANJA POVŠE

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

FRANJA POVŠE

**OCENA INTERAKCIJ NEREGISTRIRANIH ZDRAVIL ZA
AMBULANTNO IZDAJO V LEKARNI UNIVERZITETNEGA
KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA**

**THE EVALUATION OF DRUG – DRUG INTERACTIONS
FOR AMBULATORY DISPENSED MEDICINES WITHOUT
MARKETING AUTHORIZATION AT THE PHARMACY OF
UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA**

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Tomaža Vovka, mag. farm., in pod somentorstvom Mateja Dobravca Verbiča, mag. farm., spec.

Zahvala

Najlepše se zahvaljujem mentorju izr. prof. dr. Tomažu Vovku, mag. farm., in somentorju Mateju Dobravcu Verbiču, mag. farm., spec., za strokovno pomoč in svetovanje pri izdelavi magistrske naloge.

Dekleta, hvala vam, ker ste mi olajšale in olepšale študijska leta.

Hvala moji družini, ki je bila ob meni ob vzponih in padcih in ker je verjela vame, ko tega sama (še) nisem zmogla.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Tomaža Vovka, mag. farm., in somentorja Mateja Dobravca Verbiča, mag. farm., spec.

Franja Povše

Predsednik komisije: prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.

Član komisije: asist. dr. Nejc Horvat, mag. farm.

KAZALO

1	UVOD	1
1.1	POSTOPEK REGISTRACIJE ZDRAVIL.....	1
1.1.1	CENTRALIZIRANI POSTOPEK	1
1.1.2	DECENTRALIZIRANI POSTOPEK	2
1.1.3	NACIONALNI POSTOPEK.....	2
1.1.4	POSTOPEK Z MEDSEBOJNIM PRIZNAVANJEM	2
1.2	ZDRAVILA BREZ DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM	3
1.2.1	ESENCIALNO ZDRAVILO	3
1.2.2	NUJNO POTREBNO ZDRAVILO	3
1.3	IZDAJA NEREGISTRIRANIH ZDRAVIL V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA.....	3
1.4	NAJPOGOSTEJE IZDANE ZDRAVILNE UČINKOVINE NA RECEPT V REPUBLIKI SLOVENIJI.....	5
1.5	INTERAKCIJE	7
1.5.1	FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE	7
1.5.1.1	Absorpcija	7
1.5.1.2	Porazdelitev	9
1.5.1.3	Metabolizem.....	9
1.5.1.4	Izločanje	11
1.5.2	FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE.....	12
1.5.2.1	Aditivne ali sinergistične interakcije.....	12
1.5.2.2	Antagonistične interakcije.....	12
1.5.3	INTERAKCIJE MED ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI IN RASTLINSKIMI PRIPRAVKI.....	12
1.5.4	INTERAKCIJE MED ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI IN HRANO	12
1.6	PREGLED INTERAKCIJ	13
1.6.1	POVZETEK TEMELJNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA (SmPC).....	13
1.6.2	PODATKOVNE BAZE	13
1.6.2.1	Spletni program LexiComp.....	13
1.6.2.2	Spletni program Drugs.com	14
1.7	RAZISKAVE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI	15
2	NAMEN IN POTEK DELA	17
3	MATERIALI IN METODE	18
3.1	NAČRT ZBIRANJA PODATKOV IN ANALIZA LE-TEH	18

3.2	PRIDOBIVANJE PODATKOV O NEREGISTRIRANIH ZDRAVILIH.....	18
3.2.1	SEZNAM NEREGISTRIRANIH ZDRAVIL, KI SE IZDAJAJO NA ODDELKU LEKARNE UKC LJUBLJANA ZA IZDAJO ZUNANJIM BOLNIKOM	18
3.3	ANALIZA PODATKOV (ZDRAVILNE UČINKOVINE NEREGISTRIRANIH ZDRAVIL).....	19
3.3.1	ANALIZA S POMOČJO SPLETNEGA PROGRAMA LEXICOMP.....	19
3.3.2	ANALIZA S POMOČJO DRUGS.COM.....	19
3.3.3	ANALIZA S POMOČJO SmPC-JEV	19
3.4	PRIDOBIVANJE PODATKOV O ZDRAVILNIH UČINKOVINAH, KI SO DOSTOPNA NA SLOVENSKEM TRGU	19
3.5	ANALIZA PODATKOV (ZDRAVILNE UČINKOVINE NA SLOVENSKEM TRGU) 19	
3.6	PRIDOBIVANJE PODATKOV O 50 NAJPOGOSTEJŠIH ZDRAVILIH GLEDE NA DEFINIRANI DNEVNI ODMEREK.....	20
3.7	ANALIZA PODATKOV (50 NAJPOGOSTEJŠIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN GLEDE NA DDD).....	20
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	21
4.1	REZULTATI ANALIZE.....	21
4.1.1	ANALIZA S POMOČJO SPLETNEGA PROGRAMA LEXICOMP.....	21
4.1.2	ANALIZA S POMOČJO SPLETNEGA PROGRAMA DRUGS.COM	23
4.1.3	ANALIZA S POMOČJO SmPC-JEV	24
4.2	TEŽAVE PRI ANALIZI.....	26
4.2.1	BAZA PODATKOV NE VSEBUJE DOLOČENE ZDRAVILNE UČINKOVINE 26	
4.2.1.1	Spletni program LexiComp.....	26
4.2.1.2	Spletni program Drugs.com	28
4.2.1.3	Spletni program LexiComp in Drugs.com	29
4.2.2	VREDNOTENJE OZIROMA ŠTETJE PODATKOV	30
4.2.2.1	Spletni program LexiComp.....	30
4.2.2.2	Spletni program Drugs.com	30
4.2.2.3	Povzetek temeljnih značilnosti zdravila (SmPC).....	31
4.3	RAZPRAVA PO ANALIZI.....	31
4.3.1	INTERAKCIJE Z VSEMI ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI, KI SO PRISOTNE V DOLOČENI PODATKOVNI BAZI	31
4.3.1.1	10 zdravilnih učinkovin, ki vstopa v največ interakcij.....	31
4.3.1.2	Zdravilne učinkovine, ki vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije.....	34
4.3.2	INTERAKCIJE Z ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI, KI SO PRISOTNE NA TRGU V REPUBLIKI SLOVENIJI	36

4.3.2.1	10 zdravilnih učinkovin, ki vstopa v največ interakcij.....	36
4.3.2.2	Zdravilne učinkovine, ki vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije.....	38
4.3.3	INTERAKCIJE Z ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI, KI SO MED 50 NAJPOGOSTEJŠIMI GLEDE NA DEFINIRANI DNEVNI ODMEREK V REPUBLIKI SLOVENIJI V LETU 2016.....	40
4.3.3.1	Zdravilne učinkovine, ki vstopajo v največ interakcij.....	40
4.3.3.2	Zdravilne učinkovine, ki vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije.....	44
4.4	KRITIČEN POGLED NA RAZISKAVO IN PRIDOBLENE REZULTATE	46
4.4.1	OCENA NAŠE RAZISKAVE	47
4.4.2	OMEJITVE NAŠE RAZISKAVE IN PREDLOGI ZA NAPREJ.....	47
4.4.2.1	Priporočila, ki izhajajo iz rezultatov raziskave.....	48
4.4.2.2	Zaključek.....	49
5	SKLEP	50
6	LITERATURA	51
7	DODATEK	55

KAZALO SLIK

Slika 1: Načini pridobivanja dovoljenja za promet	1
Slika 2: Potek pridobivanja in analize podatkov	18
Slika 3: Hidrokinidin	27
Slika 4: Kinidin.....	27
Slika 5: Ambenonij.....	27
Slika 6: Piridostigmin	28
Slika 7: Neostigmin	28
Slika 8: Spiramicin	28
Slika 9: Eritromicin	29
Slika 10: Klaritromicin	29
Slika 11: Natrijev perklorat	29

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Ime, oblika, jakost, pakiranje in učinkovina neregistriranih zdravil, ki se izdajajo v Lekarni UKC Ljubljana	4
Preglednica II: Najpogosteje izdane zdravilne učinkovine glede na definiran dnevni odmerek v Republiki Sloveniji v letu 2016	6
Preglednica III: Opis posameznih razredov interakcij v programu LexiComp.....	13
Preglednica IV: Opis posameznih razredov interakcij v programu Drugs.com.....	14
Preglednica V: Število interakcij med neregistriranimi zdravili in ostalimi zdravili razreda X in D v spletnem programu LexiComp	21
Preglednica VI: Število interakcij med neregistriranimi zdravili in ostalimi zdravili, razreda »pomembna« (ang. <i>Major</i>) v spletnem programu Drugs.com	23
Preglednica VII: Število interakcij med neregistriranimi zdravili in drugimi zdravili, ki so zavedene v SmPC-jih	24
Preglednica VIII: Zdravilne učinkovine z največ interakcijami na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji.....	31
Preglednica IX: Zdravilne učinkovine, ki na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije.....	34
Preglednica X: Zdravilne učinkovine z največ interakcijami z zdravilnimi učinkovinami, ki so na slovenskem trgu, na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji.	37
Preglednica XI: Zdravilne učinkovine, ki vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije z zdravili na slovenskem trgu, na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji	38
Preglednica XII: Zdravilne učinkovine, ki vstopajo v interakcije s 50 najpogostejšimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji v letu 2016, na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji.....	41
Preglednica XIII: Zdravilne učinkovine, ki vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije s 50 najpogostejšimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji v letu 2016, na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji	45

POVZETEK

Vsako zdravilo, ki je na trgu v Republiki Sloveniji, mora imeti dovoljenje za promet. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke pa lahko v izrednih razmerah odobri promet z zdravilom tudi brez dovoljenja za promet. V skladu s tem se izdajajo določena neregistrirana zdravila na Oddelku Lekarne Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana za izdajo zunanjim bolnikom. Predpisana so na papirnat recept, kar farmacevtom onemogoča takojšni pregled interakcij neregistriranega zdravila z ostalimi zdravilnimi učinkovinami. Potreben je vnos vsake zdravilne učinkovine posebej, čemer sledi analiza. O interakcijah med zdravili govorimo, ko je učinek neke učinkovine spremenjen zaradi prisotnosti druge učinkovine. Pregled potencialnih interakcij lahko izvedemo z različnimi spletnimi programi ali s pomočjo Povzetka temeljnih značilnosti zdravila.

Namen magistrske naloge je bil oceniti interakcije neregistriranih zdravil za izdajo ambulantnim pacientom v Lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. S pomočjo spletnih programov LexiComp in Drugs.com ter Povzetkov temeljnih značilnosti zdravila smo pregledali, s koliko različnimi zdravilnimi učinkovinami vstopajo neregistrirana zdravila v interakcijo. Pogledali smo, katere izmed teh zdravilnih učinkovin so dostopne na slovenskem trgu, nato pa še, ali so te zdravilne učinkovine v Sloveniji med 50 najpogostejšimi glede na definirani dnevni odmerek.

Rezultati raziskave so pokazali, da lahko z veliko gotovostjo pričakujemo odsotnost interakcij z drugimi zdravilnimi učinkovinami le pri 2 neregistriranih zdravilih od 48, ki so na voljo v Lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Ko smo se osredotočili le na zdravilne učinkovine, ki so prisotna na slovenskem trgu, je bilo 5 do 7 neregistriranih zdravil, odvisno od programa, s katerim smo izvedli analizo, ki niso vstopala v interakcije z drugimi zdravilnimi učinkovinami na slovenskem trgu. Da ne vstopajo v interakcije zgolj redko predpisane in uporabljene zdravilne učinkovine, nam je potrdil podatek, da s 50 najpogostejšimi zdravilnimi učinkovinami glede na definirani dnevni odmerek v Republiki Sloveniji vstopa v interakcijo, odvisno od načina analize, od 14 do 30 neregistriranih zdravil. Na podlagi teh rezultatov smo ocenili, da je smiselna uvedba nove storitve – pregled interakcij med zdravili ob prvi izdaji nujnega neregistriranega zdravila posameznemu pacientu v Lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

KLJUČNE BESEDE: dovoljenje za promet, neregistrirana zdravila, interakcije, spletni programi za prepoznavanje interakcij med zdravili, Univerzitetni klinični center Ljubljana

ABSTRACT

Every medicine entering the market in the Republic of Slovenia must have the marketing authorization. The Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia, however, can authorize the traffic without the marketing authorization in emergency situations. In accordance with the latter, the medicines without marketing authorization are dispensed to the outpatients at the Pharmacy of the University Medical Centre Ljubljana. They are prescribed on the paper prescription, which does not allow the pharmacists to check-up whether the unregistered medicines that are being prescribed to the patient enter any potential interactions with the other medicines. An interaction actually occurs when the effects of one drug are changed by the presence of another drug. The check-up of potential interactions can be performed by various online computer programs or by the Summary of Product Characteristics.

The purpose of the master's thesis was to evaluate drug-drug interactions of medicines without marketing authorization dispensed to the outpatient at the Pharmacy of the University Medical Centre Ljubljana with the other medicines. Analysis was performed by using online programs LexiComp and Drugs.com, and the Summaries of Product Characteristics. We checked which of the medicines entering drug-drug interactions are available on the Slovenian market. We also checked whether these medicines are among the 50 most commonly prescribed medicines in Slovenia with regards to the defined daily dose.

The results of the research showed that we could expect the absence of any interactions with the other medicines with great certainty only for 2 out of 48 unregistered medicines. When focusing only on the medicines which are present on the Slovenian market, however, we can anticipate the absence of interactions in 5 to 7 cases (depending on the program used for the analysis). 14 to 30 unregistered medicines (again depending on the method of the analysis) enter interactions with the 50 most commonly prescribed medicines in the Republic of Slovenia. These results demonstrate that unregistered medicines enter potential interactions not only with rarely prescribed medicines. On the basis of our findings we propose that it would be reasonable to introduce a new service – the check-up of potential interactions with other medicines before the first dispensing of

the unregistered medicine to an individual patient at the Pharmacy of the University Medical Centre Ljubljana.

KEYWORDS: marketing authorization, medicines without marketing authorization, interactions, drug-drug interaction screening programs (drug interactions checkers), University Medical Centre Ljubljana

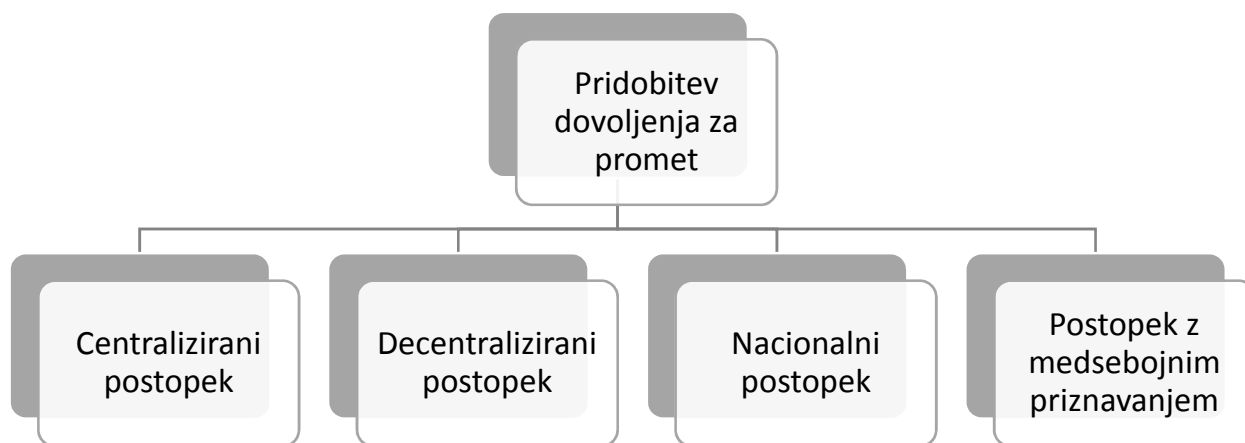
SEZNAM OKRAJŠAV

ADME	absorpcija, porazdelitev, metabolizem in izločanje
AIDS	sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti
ATC	anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija
AUC	površina pod krivuljo
CYP450	citokromi P450
DDD	definirani dnevni odmerek
DNA	deoksiribonukleinska kislina
EMA	Evropska agencija za zdravila
GIT	gastrointestinalni trakt
JAZMP	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
NUZ	neželeni učinki zdravil
PABA	p-aminobenzojska kislina
RNA	ribonukleinska kislina
SmPC	Povzetek temeljnih značilnosti zdravila
UKC	Univerzitetni klinični center
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

1 UVOD

1.1 POSTOPEK REGISTRACIJE ZDRAVIL

Zdravilo je vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh ali živalih. (1) Vsako zdravilo mora imeti dokazano kakovost, varnost in učinkovitost, da lahko v skladu z Evropsko zakonodajo, pridobi dovoljenje za promet z zdravilom. Pridobivanje le-tega lahko poteka na 4 različne načine, kot je prikazano na sliki 1. (2)



Slika 1: Načini pridobivanja dovoljenja za promet

1.1.1 CENTRALIZIRANI POSTOPEK

Centralizirani postopek poteka preko Evropske agencije za zdravila (EMA). Le-ta znanstveno vrednoti vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Ta postopek je obvezen za zdravila, ki so izdelana z nekaterimi biotehnološkimi postopki (rekombinantna deoksiribonukleinska kislina (DNA), kontrolirana ekspresija genov, metode hibridomov in monoklonskih protiteles), za zdravila za napredno zdravljenje (zdravila za gensko zdravljenje, zdravila za somatsko celično zdravljenje, izdelki tkivnega inženirstva), za zdravila z novo učinkovino, katerih terapevtska indikacija je zdravljenje sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS), rakavih obolenj, nevrodegenerativnih

bolezni, sladkorne bolezni, avtoimunih bolezni in druge imunske pomanjkljivosti, virusne bolezni ter za zdravila, določena kot zdravila sirote (zdravila za redke bolezni). (3,4)

1.1.2 DECENTRALIZIRANI POSTOPEK

Po tem postopku pridobivajo dovoljenje za promet zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem postopku in še nimajo dovoljenja za promet v nobeni izmed članic Evropske unije in bodo na trgu v več kot eni državi članici Evropske unije. Uporabi se, če predlagatelj želi hkrati pridobiti dovoljenje za promet v več državah članicah Evropske unije. Postopek pridobivanja poteka hkrati v referenčni državi članici in v zadevnih državah članicah. Naloga referenčne države članice je, da pripravi poročilo o oceni zdravila, zadevne članice pa podajo mnenje, če se strinjajo z oceno. Če se zadevne članice strinjajo, se prične nacionalni del postopka, v nasprotnem primeru pa arbitražni postopek. (3,4)

1.1.3 NACIONALNI POSTOPEK

Z njim pridobijo dovoljenje za promet zdravila, za katera ni obvezen centralizirani postopek in velja zgolj v Republiki Sloveniji. Pristojni organ za to je Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Komisija za zdravila poda mnenje o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila ter razmerje med koristjo in tveganjem. Na podlagi tega poročila JAZMP izda, pogojno odobri ali zavrne vlogo. V primeru odobritve vloge se dovoljenje izda za obdobje 5 let, z možnostjo podaljšanja. (3,4)

1.1.4 POSTOPEK Z MEDSEBOJNIM PRIZNAVANJEM

Gre za postopek, po katerem pridobijo dovoljenje za promet zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem ali decentraliziranem postopku in bodo na trgu v več kot eni članici Evropske unije. Zdravilo, za katerega želimo pridobiti dovoljenje za promet, že ima dovoljenje ali ga pridobi v eni izmed članic, ki postane referenčna država članica. Dovoljenje se nato razširi na druge države članice, ki s tem postanejo zadevne države članice. Referenčna država članica pripravi poročilo o oceni zdravila (varnost, kakovost in učinkovitost), ki ga pošlje zadevnim članicam. Če katera izmed slednjih nasprotuje in ni možen dogovor v predpisanem roku, se sproži arbitražni postopek, ki ga vodi Evropska agencija za zdravila (EMA). Njeno mnenje je dokončno in s tem zavezujoče za vse članice. (3,4)

1.2 ZDRAVILA BREZ DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Kljub temu, da je promet z zdravilom brez dovoljenja za promet prepovedan, obstajajo določeni primeri, v katerih lahko JAZMP začasno dovoli promet z zdravilom, ki nima dovoljenja za promet. Do tega pride v izrednih primerih (infekcije, epidemije, zastrupitve, sevanja ipd.) na podlagi zahteve zdravnika in mnenja odgovorne osebe klinike oziroma inštituta. To dovoljenje lahko pridobijo le zdravila, ki so s svojo učinkovino, farmacevtsko obliko in jakostjo uvrščena na seznam esencialnih zdravil ali nujno potrebnih zdravil in za katera v Republiki Sloveniji ni generičnega zdravila z dovoljenjem za promet. (5)

1.2.1 ESENCIALNO ZDRAVILO

Esencialna zdravila so opredeljena kot zdravila, ki so na podlagi najnovejših dognanj v biomedicinskih znanostih in sistemskih opredelitvah prepoznana kot nujno potrebna za izvajanje zdravstvenega varstva ljudi oziroma živali. Predlog seznama poda JAZMP, odobri pa ga minister za zdravje. (5)

1.2.2 NUJNO POTREBNO ZDRAVILO

Nujno potrebno zdravilo je zdravilo, ki ni vključeno v seznam esencialnih zdravil, zanj pa je izvajalec zdravstvene dejavnosti na terciarni ravni ali razširjeni strokovni kolegij utemeljil nastanek nove zdravstvene potrebe. Ob tej utemeljitvi in upoštevanju meril zakona JAZMP zdravilo uvrsti na seznam nujno potrebnih zdravil. (5)

1.3 IZDAJA NEREGISTRIRANIH ZDRAVIL V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

V Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana se neregistrirana zdravila predpisujejo na papirnat recept. Ob izdaji v Lekarni UKC Ljubljana tako farmacevti nimajo neposrednega vpogleda v ostala zdravila, ki jih prejema bolniki, kot je to mogoče pri predpisu na elektronski recept, pri katerem farmacevt z uporabo ustreznega računalniškega programa dostopa do podatkov o vseh zdravilih, ki jih je bolnik v lekarni prejel na recept. Posebnost teh zdravil je tudi, da sredstev za ta zdravila ne zagotavlja Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), kot je z zakonom določeno za

zdravila za ambulantno zdravljenje, temveč stroške za svoje bolnike krije sam UKC Ljubljana.

Preglednica I: Ime, oblika, jakost, pakiranje in učinkovina neregistriranih zdravil, ki se izdajajo v Lekarni UKC Ljubljana (18. avgust 2017)

IME ZDRAVILA in PAKIRANJE	UČINKOVINA
AMILOZID – TEVA TABLETE 30 x 50 mg/5 mg	hidroklorotiazid, amilorid
ARTAMIN KAPSULE 50 x 150 mg	D-penicilamin
ASTONIN H TABLETE 100 x 0,1 mg	fludrokortizon
ATARAX TABLETE 50 x 25 mg	hidroksizin
BACTROBAN 2 % MAZILO ZA NOS 3g	mupirocin
BECOZYM FORTE TABLETE 20 x	vitamini B-kompleksa
CALCITRIOL PERORALNA RAZTOPINA 1 mcg/ml, 1 x 15 ml	kalcitriol
CATAPRESAN TABLETE 30 x 0,15 mg	klonidin
COLCHICINE CF TABLETE 30 x 0,5 mg	kolhicin
DANTRIUM KAPSULE 50 x 25 mg	dantrolen
DAPSON - Fatol TABLETE 100 x 50 mg	dapson
DARAPRIM TABLETE 30 x 25 mg	pirimetamin
DEXAMETHASON TABLETE 100 x 0,5 mg	deksametazon
DIAZEPAM RECTUBES 5 x 5 mg in 5 x 10 mg	diazepam
DOSTINEX 8 x 0,5 mg	kabergolin
DIBENZYRAN KAPSULE 30 x 10 mg	fenoksibenzamin
EMB – Fatol TABLETE 100 x 400 mg	etambutol
EMLA 5 % KREMA 1 x 5g	lidokain, prilokain
FUNGIZONE SUSPENZIJA 100 mg/ml, 1 x 40 ml	amfotericin B
GABITRIL TABLETE 100 x 10 mg in 50 x 5 mg	tiagabin
GLYCOPYRRONIUM BROMIDE AMPULE 0,2 mg/ml, 10 x 1 ml	glikopironij
GRISEO-CT TABLETE 100 x 125 mg	griseofulvin
HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE TABLETE 60 x 200 mg	hidroksiklorokin
IRENAT PERORALNA RAZTOPINA 300 mg/ml, 1 x 40 ml	natrijev perklorat
KIDMEL PERORALNA RAZTOPINA 1 mg/ml, 1 x 200 ml	melatonin
L-CARN PERORALNA RAZTOPINA 1 g/10 ml, 50 x 10 ml	L-karnitin
LYSODREN TABLETE 100 x 500 mg	mitotan
MAGNESIUM VERLA TABLETE 50 x 60 mg	magnezijev citrat nonahidrat in magnezijev-L-glutamat tetrahidrat
METOPIRON KAPSULE 100 x 250 mg	metirapon

MYDRIACYL KAPLJICE ZA OKO 1 % 1 x 15 ml	tropikamid
MYTELASE TABLETE 50 x 10 mg	ambenonij
NITROFURANTOIN TABLETE 50 x 50 mg	nitrofurantoin
NOVOTHYRAL TABLETE 100 x 100 µg T ₄ /20 µg T ₃	levotiroksin(T ₄), liotironin (T ₃)
NYSTAN SUSPENZIJA 100.000 I.E./ml, 1 x 30 ml	nistatin
PREDNISOLON TABLETE 10 x 25 mg in 100 x 5 mg	prednizolon
RESINCOLESTIRAMINA PULVIS 50 x 4 g	holestiramin
RESOCHIN TABLETE 100 x 250 mg	klorokin
RIFACOL TABLETE 12 x 200 mg	rifaksimn
RIFADIN KAPSULE 100 x 300 mg	rifampicin
RITALMEX 30 x 200 mg	meksiletin
ROVAMYCINE TABLETE 16 x 1.500.000 I.E.	spiramicin
RYTHMODAN RETARD TABLETE 60 x 250 mg	dizopiramid
SCOPODERM TTS TRANSDERMALNI OBLIŽ 2 x 1,5 mg	hioscin
SERECOR KAPSULE 60 x 300 mg	hidrokinidin
SULFADIAZIN-HEYL TABLETE 100 x 500 mg	sulfadiazin
URALYT - URATO PULVIS 1 x 280 g	kalijev natrijev hidrogencitrat
VESANOID KAPSULE 100 x 10 mg	tretinoin
ZESTAVAL TABLETE 2 x 200 mg	albendazol

Po pridobitvi dovoljenja za promet, na katerikoli zgoraj omenjeni način, oziroma ob izjemi, neregistriranih zdravilih, pride zdravilo na slovenski trg. Od takrat naprej ga lahko bolniki, če imajo zanj beli recept, kupijo v lekarni oziroma jim ga predpiše zdravnik ter izda farmacevt.

1.4 NAJPOGOSTEJE IZDANE ZDRAVILNE UČINKOVINE NA RECEPT V REPUBLIKI SLOVENIJI

V Republiki Sloveniji je bilo v letu 2016 izdanih več kot 17,7 milijonov receptov za ambulantno predpisana zdravila. V povprečju je tako vsak Slovenec prejel 8,6 recepta. (6)

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) za opredelitev porabe določenega zdravila uporablja statistično enoto DDD (definirani dnevni odmerek ali doza) (Defined Daily

Doses). Ta omogoča standardiziranje primerjave porabe različnih zdravil med seboj. DDD predstavlja povprečni vzdrževalni odmerek na dan za zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje glavne indikacije pri odraslih osebah. Gre za teoretično vrednost, ki naj bi poenostavila prikaz porabe zdravil. DDD pa niso določeni za vsa zdravila, in sicer za anestetike, cepiva, imunske serume in imunoglobuline, zdravila z delovanjem na novotvorbe, zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva, alergijo sprožajoče snovi, kontrastne raztopine in nekatere druge raztopine, ker se odmerki zelo razlikujejo med seboj. (7) Najpogosteje izdane zdravilne učinkovine glede na DDD v Republiki Sloveniji v letu 2016 so prikazane v spodnji tabeli. (8)

Preglednica II: Najpogosteje izdane zdravilne učinkovine glede na definiran dnevni odmerek v Republiki Sloveniji v letu 2016 (ZZZS, 28. december 2017)

POGOSTOST	ZDRAVILNA UČINKOVINA
1.	acetilsalicilna kislina
2.	holekalciferol
3.	ramipril
4.	naproksen
5.	perindopril
6.	lacidipin
7.	amlodipin
8.	escitalopram
9.	diklofenak
10.	atorvastatin
11.	tamsulozin
12.	enalapril
13.	furosemid
14.	varfarin
15.	rosuvastatin
16.	pantoprazol
17.	bisoprolol
18.	fenoterol
19.	ipratropijev bromid
20.	natrijev levotiroksinat
21.	sertralin
22.	indapamid
23.	zolpidem
24.	nebivolol
25.	metformin

POGOSTOST	ZDRAVILNA UČINKOVINA
26.	paracetamol
27.	laktuloza
28.	insulin aspart
29.	denosumab
30.	omeprazol
31.	dutasterid
32.	drosipirenon
33.	etinilestradiol
34.	trimetazidin
35.	loratadin
36.	metoprolol
37.	salbutamol
38.	mometazon
39.	paroksetin
40.	finasterid
41.	duloksetin
42.	gliklazid
43.	fluvastatin
44.	esomeprazol
45.	gestoden
46.	lerkanidipin
47.	fenofibrat
48.	amoksicilin
49.	alopurinol
50.	nifedipin

Težave, povezane z zdravili (ang. *drug-related problems*), so definirane kot dogodek ali okoliščina, povezana z uporabo zdravil, ki dejansko ali potencialno vpliva na želene zdravstvene izide. (11) Eden izmed dejavnikov tveganja za to je tudi čedalje večje predpisano število zdravil posameznemu bolniku, tako imenovana polifarmakoterapija. Slednje pogosto vodi v interakcije med zdravili. (48)

1.5 INTERAKCIJE

O interakcijah med zdravili govorimo, ko je učinek neke učinkovine spremenjen zaradi prisotnosti druge učinkovine ali rastlinskega pripravka. Posledica interakcije je lahko povečan ali zmanjšan učinek oziroma toksičnost. Tako je interakcija lahko koristna ali škodljiva. (9) Interakcije delimo na:

- farmakodinamične,
- farmakokinetične. (10)

1.5.1 FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE

Farmakokinetične interakcije so tiste, pri katerih ena učinkovina vpliva na absorpcijo, porazdelitev, metabolizem ali izločanje (ADME) proces druge učinkovine. (9) Ovrednotimo jih lahko s spremembo parametrov, kot so AUC, $t_{1/2}$ ali C_{max} .

AUC (ang. *Area Under the Curve*) ali površina pod krivuljo je farmakokinetični parameter, ki predstavlja površino pod plazemsko koncentracijsko krivuljo in s tem ponazarja odnos med koncentracijo zdravilne učinkovine v plazmi in časom. AUC izračunamo z integriranjem plazemske koncentracije učinkovine po času. Izražamo jo v mg x h/L.

$t_{1/2}$ ali biološka razpolovna doba je čas, ki je potreben, da se količina učinkovine v plazmi razpolovi. Izražamo jo v minutah oziroma urah.

C_{max} predstavlja maksimalno koncentracijo učinkovine v plazmi v času t_{max} . Je parameter biološke uporabnosti in označuje hitrost in obseg prenosa učinkovine z mesta aplikacije v centralni krvni obtok. Izražamo jo v mg/L. (11)

1.5.1.1 Absorpcija

Večino zdravil apliciramo peroralno, kar pomeni, da absorpcija poteka skozi mukozno membrano gastrointestinalnega trakta (GIT). Zaradi interakcij med zdravili lahko pride do

zmanjšanja ali povečanja obsega in hitrosti absorpcije. Do tega pride, ko ena izmed učinkovin vpliva na:

● **spremembe pH gastrointestinalnega trakta:**

Absorpcija skozi mukozno membrano poteka s pasivno difuzijo. Odvisna je od pKa, lipidotopnosti, molekulske mase učinkovine, pH v GIT in številnih parametrov, ki so povezani s farmacevtsko obliko zdravila. Sprememba pH črevesne vsebine vpliva na to, v kakšni obliki (ionizirana ali neionizirana) je učinkovina in s tem na možnost in obseg njene absorpcije. Primer tega so zaviralci protonске črpalke, ki spremenijo pH v želodcu in tako zmanjšajo absorpcijo ketokonazola.

● **adsorpcijo, kelacijo in ostale kompleksacije:**

Nekatere učinkovine lahko adsorbirajo, kelirajo ali kompleksirajo druge, kar vpliva na možnost absorpcije. Včasih lahko zamik v jemanju (2–3 ure) zmanjša učinek zgoraj naštetih mehanizmov. Takšen primer je učinkovinaolestiramin, ki ob sočasnem jemanju kompleksira številne učinkovine.

● **spremembe v gibljivosti GIT:**

Večina zdravilnih učinkovin se absorbira v zgornjem delu tankega črevesja. Določene učinkovine lahko vplivajo na čas praznjenja želodca in s tem lahko povečajo ali zmanjšajo obseg absorpcije. Tako na primer tetraciklini povečajo gibljivost GIT in s tem zmanjšajo absorpcijo dikumarola.

● **indukcijo ali zaviranje transportnih proteinov:**

Eden izmed transportnih proteinov je tako imenovani P-glikoprotein. S pomočjo proteinskih prenašalcev poteka transport preko celične membrane. Tako lahko rifampicin, ki je induktor P-glikoproteina, zmanjša biološko uporabnost digoksina, ki je substrat P-glikoproteina.

● **malabsorpcijo, povzročeno z učinkovino:**

Določena učinkovina lahko povzroči malabsorpcijo. Tako neomicin povzroča malabsorpcijski sindrom, ki spominja na dogajanje pri celiakiji. S tem se na primer zmanjša absorpcija digoksina in metotreksata. (9)

1.5.1.2 Porazdelitev

Po absorpciji učinkovine v sistemske krvni obtok se le-ta prične porazdeljevati po telesu. Nekatere učinkovine se popolnoma raztopijo v plazmi, nekatere pa po telesu krožijo vezane na plazemske proteine, kot so albumini.

- **interakcije na osnovi spremembe, vezave na plazemske proteine**

Vezava učinkovine na plazemske proteine je reverzibilna. Med vezano in nevezano učinkovino se vzpostavi ravnotežje. Nevezane molekule so farmakološko aktivne, vezane pa predstavljajo rezervoar, ki učinkovino z nizkim ekstrakcijskim razmerjem začasno ščiti pred metabolizmom in izločanjem.

- **indukcija ali zaviranje transportnih proteinov**

Porazdelitev v nekatere organe (npr. možgani) je omejena z aktivnostjo transportnih proteinov, predvsem glikoproteinov, ki učinkovino aktivno prenašajo iz celic, po tem ko je ta pasivno difundirala vanje. Učinkovine, ki zavirajo transportne proteine, lahko tako povzročijo, da v možganskih celicah ostane več učinkovine, kar lahko povzroči oziroma poveča učinek v centralnem živčnem sistemu. (9)

1.5.1.3 Metabolizem

Čeprav se nekaj učinkovin izloči iz telesa nespremenjenih, pa jih velika večina pred tem zapade metabolizmu ali biotransformaciji, da postanejo manj lipofilne in se tako lažje izločijo. Metabolizem lahko poteka v serumu, ledvicah, koži, črevesju, večina pa se biotransformira z jetrnimi mikrosomalnimi encimi, ki se nahajajo na membrani endoplazmatskega retikuluma jetrnih celic. Reakcije metabolizma delimo v dve večji skupini, in sicer:

➤ reakcije prve faze (oksidacija, redukcija, hidroliza), ki presnovijo učinkovino v bolj polarno in v večini potekajo s citokromi P450 (CYP450). 90 % teh reakcij poteka z izoenzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4. Poleg citokromov pa v tej fazi sodelujejo še monoaminske oksidaze in epoksid hidrolaze.

➤ reakcije druge faze (konjugacija z glukuronsko kislino, sulfatom, acetatom, aminokislinami), presnovijo učinkovino v neaktivno obliko. Pri tem sodelujejo encimi

uridin difosfat glukuronil transferaze (UGT), metiltransferaze, N-acetiltransferaze (NAT).
Vpliv oziroma interakcije nastopijo zaradi:

●sprememb v metabolizmu prvega prehoda:

✦ Sprememba pretoka skozi jetra: Po absorpciji potuje učinkovina po portalni veni v jetra in lahko tam ali že prej, v črevesju, zapade predsistemskemu metabolizmu. Obseg le-tega je odvisen tudi od pretoka skozi jetra, zato lahko učinkovine, ki vplivajo nanj, spremenijo predsistemski metabolizem nekaterih drugih učinkovin. Primer tega je povečana biološka uporabnost antagonistov beta adrenergičnih receptorjev, ki imajo visoko ekstrakcijsko razmerje, ob sočasni uporabi s hidralazinom.

✦ Zaviranje ali indukcija metabolizma prvega prehoda: V steni črevesja in jetrih se nahajajo izoenzimi CYP450 in indukcija ali zaviranje le-teh lahko spremeni predsistemski metabolizem. Primer tega je sok grenivke, ki zavira CYP3A4 v črevesju in spremeni metabolizem zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

●indukcije encimov:

Določene zdravilne učinkovine lahko povečajo delovanje oziroma sintezo encimov. Razvije se v obdobju od 2 do 3 tednov. Encimska indukcija lahko zmanjša koncentracijo in s tem učinek drugega zdravila. Primer je rifampicin, ki inducira encime in vpliva na močno znižanje serumskih koncentracij ciklosporina.

●zaviranje encimov:

Pogostejša in hitreje razvijajoča se (pojavi se v 2 do 3 dneh) kot indukcija, je zaviranje encimov. Pokaže se kot akumulacija učinkovine v telesu, kar je lahko toksično. Primer je sildenafil, če ga vzamemo po nekaj dnevih zdravljenja z ritonavirjem, ki zavira CYP3A4. Plazemske koncentracije sildenafilila so takrat mnogo večje.

●genetskih faktorjev:

Zaradi polimorfizmov v genih za izoenzime CYP450 imajo ti pri različnih ljudeh različno aktivnost. Tako metabolizem poteka različno hitro.(9)

1.5.1.4 Izločanje

Večina učinkovin se iz telesa izloči z urinom ali blatom. Obstajajo pa tudi druge poti izločanja npr. z žolčem, slino, znojem, mlekom, izdihanim zrakom in lasmi. Do interakcij pride ob:

● spremembi pH urina

Pasivna reabsorpcija učinkovine je odvisna od lipofilnosti, molekulske mase in tega, ali je učinkovina ionizirana ali ne. Slednje pogojujeta pKa učinkovine in pH urina. Skozi membrano ledvičnih tubulov prehaja pasivno le neionizirana oblika. Učinkovina, ki spremeni pH urina, lahko povzroči bodisi zadrževanje, bodisi prehitro izločanje učinkovine iz telesa. Primer je spremenjeno izločanje kinidina ob sočasnem jemanju z antacidi, ki spremenijo pH urina.

● spremembi v aktivnem ledvičnem tubulnem izločanju

Učinkovine, ki uporabljajo isti aktivni transportni sistem v ledvičnih tubulih, lahko tekmujejo med seboj, katera se bo prej izločila. Primer je sočasno jemanje probenecida in penicilina, pri katerem prvi zmanjša izločanje drugega, kar je lahko toksično.

● spremembi v ledvičnem krvnem pretoku

Pretok skozi ledvice je kontroliran s strani renalnih vazodilatatornih prostaglandinov. Če je sinteza le-teh zavirana, je renalno izločanje lahko zmanjšano. Primer tega je povišana raven litija ob sočasnem jemanju nesteroidnih antirevmatikov.

● biliarnem izločanju in enterohepatičnem obvodu

Učinkovina lahko zapade enterohepatičnemu kroženju. To pomeni, da se reabsorbira v črevesju, s krvjo potuje v jetra, se izloči v žolč in z njim v duodenum, jejunum, ileum ter se ponovno reabsorbira. Nekatere učinkovine zapadejo temu kroženju le, če se pred tem presnovijo v črevesju in se nato s prenašalci reabsorbirajo. Ta mehanizem naj bi pojasnil manjšo učinkovitost peroralnih kontraceptivov ob sočasnem jemanju s penicilini oziroma tetraciklini, saj antibakterijske učinkovine vplivajo na črevesno floro, ki presnavlja kontraceptive v obliko, ki zapade enterohepatičnem kroženju. (9)

1.5.2 FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE

Do farmakodinamičnih interakcij pa pride, ko je učinek prve učinkovine spremenjen zaradi prisotnosti druge. Včasih učinkovini tekmujeta za iste receptorje, toda pogosto je interakcija bolj indirektna in vključuje prepletanje s fiziološkimi procesi. Ob tem se farmakokinetični parametri ne spremenijo. Pri tem lahko pride do aditivnega oziroma sinergističnega ali antagonističnega delovanja. (9, 10)

1.5.2.1 Aditivne ali sinergistične interakcije

Če imata dve učinkovini podoben farmakološki učinek in se jemljeta sočasno, je lahko njun učinek (glavni ali stranski) aditiven oziroma sinergističen. Tako lahko ob sočasnem jemanju antipsihotika in antimuskarinika pride do povečanja antimuskarinskih učinkov (npr. srčni zastoj). Tudi serotoninški sindrom nastopi zaradi aditivnega oziroma sinergističnega učinka ob sočasnem jemanju serotoninergičnih učinkovin. (9)

1.5.2.2 Antagonistične interakcije

Nastopi, ko imata dve učinkovini nasproten farmakološki učinek. Tako sočasno jemanje glukokortikoidov z antidiabetiki nasprotuje zniževanju glukoze v krvi. (9)

1.5.3 INTERAKCIJE MED ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI IN RASTLINSKIMI PRIPRAVKI

Uporaba rastlinskih pripravkov je vse bolj pogosta. Tudi snovi, ki se nahajajo v rastlinah, lahko interagirajo z zdravilnimi učinkovinami. Najbolj poznan primer je šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ki inducira izoencim CYP3A4 in P-glikoprotein. (9)

1.5.4 INTERAKCIJE MED ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI IN HRANO

Znano je, da lahko določena hrana privede do klinično pomembnih sprememb v absorpciji ali vezavi učinkovine, manj pa, da lahko vpliva tudi na druge faze ADME procesa. Grenivkin sok tako zavira izoencim CYP3A4, organske anionske transportne polipeptide in najverjetneje tudi P-glikoprotein. Zelenjava iz rodu križnic (*Brassicaceae*), kot so brokoli, zelje, ohrovt, vsebujejo snovi, ki inducirajo encim CYP1A2. Prav tako naj bi na ta izoencim vplivalo uživanje na oglju zapečenega mesa. (9)

1.6 PREGLED INTERAKCIJ

Pregled interakcij med določenimi zdravili lahko izvedemo s pomočjo Povzetka temeljnih značilnosti zdravila (SmPC), knjige Stockley's Drug Interactions ali s pomočjo programov za spremljanje interakcij med zdravili. Primeri teh programov so LexiComp, Micromedex, Drugs.com, Pharmavista, DrugReax ipd.

1.6.1 POVZETEK TEMELJNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA (SmPC)

SmPC je uradni dokument, ki se nanaša na določeno zdravilo in ga je treba predložiti k dokumentaciji za pridobitev Dovoljenja za promet z zdravilom. Služi kot osnovni vir informacij o določenem zdravilu za zdravstvene delavce. Vsebuje bistvene informacije o uporabi zdravila, kvalitativne in kvantitativne informacije o koristih in tveganjih, informacije za individualno oskrbo (pediatrična in geriatrična populacija, interakcije z drugimi zdravili, nosečnost, dojenje in plodnost, sestava zdravila, informacije o posebnih razmerah ...) in farmacevtske informacije.

1.6.2 PODATKOVNE BAZE

Hitrejši pregled potencialnih interakcij med zdravili, kot je branje in iskanje podatkov v SmPC-jih, nam omogočajo različni računalniški programi. Njihov princip delovanja temelji na različnih podatkovnih bazah, in sicer poskušajo prepoznati pare učinkovin, ki bi lahko glede na znane podatke vstopali v interakcije.

1.6.2.1 Spletni program LexiComp

Spletni program LexiComp razvrsti prepoznane interakcije v 5 razredov.

Preglednica III: Opis posameznih razredov interakcij v programu LexiComp

RAZRED INTERAKCIJE	UKREP	OPIS
X	Potrebno se je izogniti tej kombinaciji zdravilnih učinkovin.	Podatki kažejo, da prihaja med zdravili do klinično pomembnih interakcij. Tveganje pretehta nad koristjo sočasne uporabe. Ta zdravila so za sočasno uporabo kontraindicirana in je tako potrebna zamenjava.
D	Potrebno je	Podatki kažejo, da prihaja med zdravili

	razmisliti o zamenjavi zdravila.	do klinično pomembnih interakcij. Za oceno tveganja je potrebno oceniti vsakega pacienta posebej. Potrebni so posebni ukrepi, da prevladajo koristi sočasne uporabe oziroma da se zmanjša toksičnost. Potrebno je spremljati terapijo, prilagoditi odmerke oziroma poiskati alternativno zdravilo.
C	Potrebno je spremljanje terapije.	Podatki kažejo, da lahko pride do klinično pomembnih interakcij. Koristi sočasne uporabe pretehtajo nad tveganji. Potrebno je spremljati terapijo in pri majhnem deležu bolnikov je potrebna prilagoditev enega ali obeh zdravil.
B	Ukrepanje ni potrebno.	Podatki kažejo, da obstaja možnost interakcij, vendar je malo oziroma nič klinično pomembnih dokazov.
A	Ni znane interakcije.	Raziskave niso pokazale farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij med navedenimi zdravili.

1.6.2.2 Spletni program Drugs.com

Spletni program Drugs.com prepoznane interakcije razvrsti v 3 razrede.

Preglednica IV: Opis posameznih razredov interakcij v programu Drugs.com

RAZRED INTERAKCIJE	UKREP	OPIS
Pomembna (ang. <i>Major</i>)	Potrebno se je izogniti tej kombinaciji zdravilnih učinkovin.	Podatki kažejo, da prihaja med zdravili do klinično pomembnih interakcij. Tveganje pretehta nad

		koristijo sočasne uporabe.
Zmerna (ang. <i>Moderate</i>)	Ponavadi se je potrebno izogniti tej kombinaciji zdravilnih učinkovin.	Podatki kažejo, da sicer prihaja do interakcij, ampak lahko kombinacijo zdravilnih učinkovin vseeno uporabljamo v izrednih okoliščinah.
Nepomembna (ang. <i>Minor</i>)	Potrebna je ocena tveganja in na podlagi presoje menjava zdravilne učinkovine ali spremljanje terapije.	Podatki kažejo, da sicer prihaja do interakcij, vendar je njihov klinični pomen minimalen.

1.7 RAZISKAVE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

Na temo interakcij med zdravili je bilo narejenih veliko število raziskav. Nekatere izmed njih so predstavljene v nadaljevanju. Podobnih raziskav, ki bi vključevale neregistrirana zdravila, nismo našli.

Kar nekaj raziskav na temo razširjenosti interakcij med zdravili je bilo narejenih v Braziliji. Razširjenost potencialnih interakcij med študijami zelo variira. Razloge za to bi lahko iskali v različnih okoljih, velik vpliv pa ima tudi uporabljen računalniški program, število vključenih bolnikov, starost bolnikov, število predpisanih zdravil ...

Raziskava v *Hospitais universitários do Brasil*, ki je vključevala 11.250 receptov oziroma bolnikov, je pokazala, da je razširjenost potencialnih interakcij med zdravili 49,7%. To pomeni, da je v skoraj polovici primerov DrugReax[®], računalniški program za pregled interakcij, zaznal oziroma zavedel interakcijo. 3,4 % teh interakcij je bilo v kategoriji »Major«, kar pomeni, da je šlo za pomembno interakcijo in se je tej kombinaciji zdravil potrebno izogniti. (13)

Na oddelkih nujne medicinske pomoči, kjer je potrebno hitro ukrepanje in predpisovanje oziroma dajanje zdravil, kjer pogosto ni časa za pregled zgodovine zdravljenja, pričakujemo, da bi ob pregledu interakcij odkrili še več le-teh. Presečno študijo na tem področju so naredili na nujni pomoči v bolnišnici *Hospital São Paulo*, kjer so interakcije

iskali s pomočjo spletnega programa Drugs.com. Vključili so 200 bolnikov in ugotovili, da je program pri 79,5 % bolnikov zaznal interakcijo in da jih je bilo 21 % danih v kategorijo pomembnih (ang. *Major*). (14)

Na intenzivni negi brazilske terciarne bolnišnice *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais* so raziskovali in primerjali razširjenost potencialnih interakcij med zdravili v treh različnih obdobjih, in sicer v prvih 24 urah po hospitalizaciji, v 50. percentilu ležalne dobe in ob odpustu domov. Raziskava s pomočjo DrugReax[®], ki je vključila 299 bolnikov, ni pokazala razlik med prevalencami potencialnih interakcij med zdravili v teh obdobjih. Povprečje pa je znašalo 70 %. (15)

Raziskava *University Pharmacy, Finland*, je vključila 276.891 pacientov, ki so prišli po zdravila v splošne lekarne. Terapijo so pregledali s pomočjo FASS (*Farmaceutiska Specialiteten i Sverige*), ki je finski računalniški program za pregled interakcij. Raziskava je pokazala, da so bile interakcije zaznane v 10,8 % primerov. Od tega jih je bilo razporejenih v najvišja dva razreda pomembnosti skupno 7,5 %. (16)

Iranska retrospektivna študija, ki je vključevala 1000 bolnikov in njihovih receptov, predpisanih v *Iranian General Hospital*, je ugotovila, da je prevalenca potencialnih interakcij med zdravili 20,3 %, 10,8 % pa je bilo s pomočjo računalniškega programa za analizo interakcij Prescription Analyzer 2000 označenih za klinično pomembne. (17)

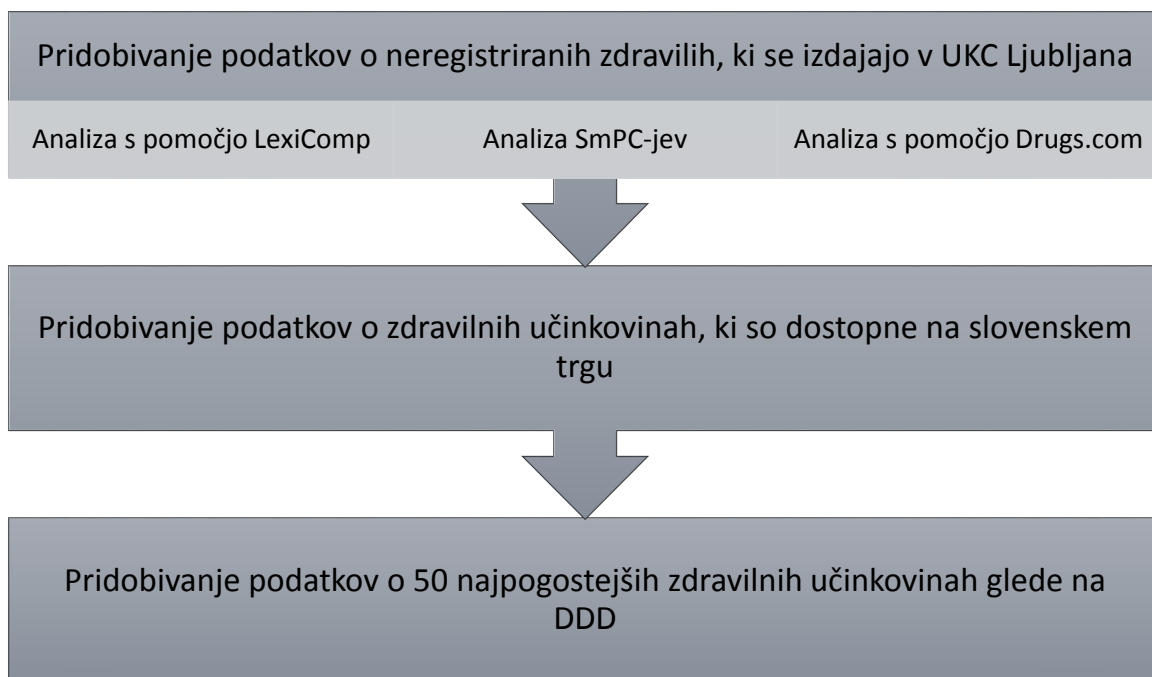
Slovenska študija, ki je vključevala 1.179.803 bolnikov, ki so prejeli 15.811.979 receptov, je ugotovila, da je 1 izmed 10 Slovencev izpostavljen klinično pomembnim interakcijam. LexiComp je našel skupno 3.974.994 interakcij razreda C, D in X. 15,6 % jih je bilo označenih za klinično pomembne (razred D in X). (49)

2 NAMEN IN POTEK DELA

Namen magistrske naloge je pregledati, kako pogosto neregistrirana zdravila, ki jih ambulantni pacienti dobijo v Lekarni UKC Ljubljana, vstopajo v interakcije z drugimi zdravili. Magistrska naloga bo služila kot osnova za oceno, ali bi bila smiselna uvedba nove storitve – pregled interakcij med zdravili ob prvi izdaji nujnega neregistriranega zdravila posameznemu pacientu v Lekarni UKC Ljubljana. Najprej bomo s pomočjo spletnih programov LexiComp in Drugs.com ter SmPC-jev pregledali, s koliko različnimi zdravili neregistrirana zdravila vstopajo v interakcije. Pogledali bomo, katera izmed teh zdravil so dostopna na slovenskem trgu in katera so v Sloveniji med 50 najpogosteje predpisanimi glede na DDD.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 NAČRT ZBIRANJA PODATKOV IN ANALIZA LE-TEH



Slika 2: Potek pridobivanja in analize podatkov

3.2 PRIDOBIVANJE PODATKOV O NEREGISTRIRANIH ZDRAVILIH

3.2.1 SEZNAM NEREGISTRIRANIH ZDRAVIL, KI SE IZDAJAJO NA ODDELKU LEKARNE UKC LJUBLJANA ZA IZDAJO ZUNANJIM BOLNIKOM

Delo Oddelka Lekarne UKC Ljubljana za izdajo zunanjim bolnikom obsega izdajo določenih zdravil bolnikom po odpustu iz bolnišnice. Med ta zdravila sodijo nekatera magistralno pripravljena zdravila, ki jih v zunanjih lekarnah ne izdelujejo, kot tudi nujna neregistrirana zdravila, ki niso na voljo v zunanjih lekarnah. Seznam le-teh je v Uvodu na strani 4. V poglavju Dodatek je podan podrobnejši opis neregistriranih zdravil, ki se izdajajo bolnikom v Lekarni UKC Ljubljana.

3.3 ANALIZA PODATKOV (ZDRAVILNE UČINKOVINE NEREGISTRIRANIH ZDRAVIL)

3.3.1 ANALIZA S POMOČJO SPLETNEGA PROGRAMA LEXICOMP

V spletni program LexiComp smo vnesli vsako neregistrirano zdravilo posebej. Pogledali smo, s koliko različnimi učinkovinami vstopa v interakcijo razreda X ali D in si zapisali število potencialnih interakcij. (34)

3.3.2 ANALIZA S POMOČJO DRUGS.COM

V spletni program Drugs.com smo vnesli vsako neregistrirano zdravilo posebej. Pogledali smo, s koliko različnimi učinkovinami vstopa v interakcijo razreda »pomembna« (ang. *Major*) in si zapisali število potencialnih interakcij. (35)

3.3.3 ANALIZA S POMOČJO SmPC-JEV

Pri analizi SmPC-jev smo pregledali podpoglavja 4.3. Kontraindikacije, 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi in 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij. Zapisali smo si, s koliko različnimi zdravilnimi učinkovinami neregistrirano zdravilo vstopa v interakcije.

3.4 PRIDOBIVANJE PODATKOV O ZDRAVILNIH UČINKOVINAH, KI SO DOSTOPNA NA SLOVENSKEM TRGU

Preko spletne strani Centralne baze zdravil smo pridobili seznam vseh zdravilnih učinkovin, ki so na trgu v Republiki Sloveniji. (24)

3.5 ANALIZA PODATKOV (ZDRAVILNE UČINKOVINE NA SLOVENSKEM TRGU)

Ker sta LexiComp in Drugs.com ameriška računalniška programa, vsebujeta nekatere zdravilne učinkovine, ki jih na evropskem trgu ni. Pogledali smo, katere izmed zdravilnih učinkovin, s katerimi neregistrirana zdravila po podatkih spletnega programa LexiComp vstopajo v interakcijo razreda X ali D oziroma po podatkih Drugs.com v interakcijo

razreda »pomembna« (ang. *Major*), so prisotne na slovenskem trgu. Zapisali smo si število le-teh.

3.6 PRIDOBIVANJE PODATKOV O 50 NAJPOGOSTEJŠIH ZDRAVILIH GLEDE NA DEFINIRANI DNEVNI ODMEREK

Preko spletne strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje smo pridobili podatke o 50 najpogostejših zdravilnih učinkovinah glede na DDD. (<https://www.zzs.si/>) Seznam je podan v poglavju Uvod na strani 6.

3.7 ANALIZA PODATKOV (50 NAJPOGOSTEJŠIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN GLEDE NA DDD)

Da bi ocenili smiselnost uvedbe nove storitve – pregled interakcij med zdravili ob prvi izdaji neregistriranega zdravila posameznemu bolniku v Lekarni UKC Ljubljana, smo pogledali, koliko izmed zdravilnih učinkovin, ki po podatkih spletnega programa LexiComp vstopajo v interakcijo razreda X ali D oz. po podatkih Drugs.com v interakcijo razreda »pomembna« (ang. *Major*) oziroma so omenjene v SmPC-jih, sodi med 50 najpogostejših zdravilnih učinkovin glede na DDD.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 REZULTATI ANALIZE

S pomočjo spletnih programov LexiComp in Drugs.com ter SmPC-jev smo pregledali in prešteli potencialne interakcije 48 neregistriranih zdravil, ki se izdajajo v Lekarni UKC Ljubljana.

4.1.1 ANALIZA S POMOČJO SPLETNEGA PROGRAMA

LEXICOMP

S pomočjo spletnega programa LexiComp smo analizirali interakcije med neregistriranimi zdravili in vsemi ostalimi zdravilnimi učinkovinami, ki jih vsebuje podatkovna baza LexiComp. Prešteli in zapisali smo število interakcij razreda X in D. Rezultati so predstavljeni v prvem stolpcu »SKUPNO«. Drugi stolpec »SLOVENSKI TRG« ponazarja število interakcij neregistriranih zdravil z zdravilnimi učinkovinami, ki imajo v Republiki Sloveniji dovoljenje za promet. Tretji stolpec »50 GLEDE NA DDD« pa predstavlja število interakcij med neregistriranim zdravilom in 50 najpogostejše izdanimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji.

Preglednica V: Število interakcij med neregistriranimi zdravili in ostalimi zdravilnimi učinkovinami razreda X in D v spletnem programu LexiComp

ZDRAVILNA UČINKOVINA	SKUPNO		SLOVENSKI TRG		50 GLEDE NA DDD	
	razred X	razred D	razred X	razred D	razred X	razred D
albendazol	0	0	0	0	0	0
ambenonij	Te zdravilne učinkovine ni v podatkovni bazi spletnega programa LexiComp.					
amfotericin B	0	0	0	0	0	0
dantrolen	8	52	5	34	1	0
dapson	2	42	2	19	0	0
deksametazon	38	63	13	67	0	0
diazepam	11	63	7	39	0	1
dizopiramid	126	166	66	108	2	5
D-penicilamin	0	20	0	8	0	0
etambutol	2	3	2	2	0	0
fenoksibenzamin	11	8	5	5	0	1
fludrokortizon	9	33	6	23	0	0
glikopironij	11	3	8	1	1	0
griseofulvin	17	2	15	1	4	1
hidroklorotiazid,	10	25	3	19	0	0

amilorid						
hidroksiklorokin	100	2	47	2	1	0
hidroksizin	16	132	11	82	1	1
hioscin	16	38	9	22	1	1
holestiramin	1	107	1	54	0	17
kabergolin	31	23	10	11	0	3
kalcitriol	15	13	7	11	1	0
kalijev natrijev hidrogencitrat	119	5	73	4	0	2
kinidin (hidrokinidin)	147	149	75	131	3	8
klonidin	7	71	4	36	0	6
klorokin	61	104	21	71	1	2
kolhicin	8	82	7	65	0	6
levotiroksin, liotironin	2	21	0	13	0	0
lidokain, prilokain	0	32	0	28	0	0
L-karnitin	0	0	0	0	0	0
magnezijev citrat nonahidrat in magnezijev-L- glutamat tetrahidrat	0	2	0	2	0	0
meksiletin	1	23	0	11	0	1
melatonin	1	2	1	1	0	0
metirapon	0	2	0	1	0	0
mitotan	91	40	63	28	1	9
mupirocin	0	0	0	0	0	0
natrijev perklorat	Te zdravilne učinkovine ni v podatkovni bazi spletnega programa LexiComp.					
nistatin	1	0	0	0	0	0
nitrofurantoin	4	2	3	1	0	0
pirimetamin	2	1	0	1	0	0
prednizolon	9	32	6	23	0	0
rifaksimim	1	1	1	0	0	0
rifampicin	126	137	87	94	4	20
spiramicin	3	2	2	0	0	0
sulfadiazin	12	46	3	28	0	5
tiagabin	8	79	5	55	0	1
tretinoin	12	27	12	23	0	4
tropikamid	0	0	0	0	0	0
vitamini B- kompleksa	0	0	0	0	0	0

4.1.2 ANALIZA S POMOČJO SPLETNEGA PROGRAMA

DRUGS.COM

S pomočjo spletnega programa Drugs.com smo analizirali interakcije med neregistriranimi zdravili in vsemi ostalimi zdravilnimi učinkovinami, ki jih vsebuje podatkovna baza Drugs.com. Prešteli in zapisali smo število interakcij razreda »pomembna« (ang. *Major*). Rezultati so predstavljeni v prvem stolpcu »SKUPNO«. Drugi stolpec »SLOVENSKI TRG« ponazarja število interakcij neregistriranih zdravil z zdravilnimi učinkovinami, ki imajo v Republiki Sloveniji dovoljenje za promet. Tretji stolpec »50 GLEDE NA DDD« pa predstavlja število interakcij med neregistriranim zdravilom in 50 najpogostejše izdanimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji.

Preglednica VI: Število interakcij med neregistriranimi zdravili in ostalimi zdravilnimi učinkovinami, razreda »pomembna« (ang. *Major*) v spletnem programu Drugs.com

ZDRAVILNA UČINKOVINA	SKUPNO »pomembna«	SLOVENSKI TRG »pomembna«	50 GLEDE NA DDD »pomembna«
albendazol	1	0	0
ambenonij	0	0	0
amfotericin B	40	15	0
dantrolen	64	31	1
dapson	13	10	0
deksametazon	89	59	0
diazepam	48	27	0
dizopiramid	226	125	5
D-penicilamin	19	7	0
etambutol	7	4	0
fenoksibenzamin	4	1	0
fludrokortizon	52	35	0
glikopironij	10	9	0
griseofulvin	15	10	2
hidroklorotiazid, amilorid	14	11	0
hidroksiklorokin	55	30	1
hidroksizin	97	56	1
hioscin	10	10	0
holestiramin	2	2	0
kabergolin	9	5	0
kalcitriol	11	7	1
kalijev natrijev hidrogencitrat	116	55	4
kinidin	196	114	2
klonidin	42	20	3

klorokin	69	37	1
kolhicin	95	66	3
levotiroksin, liotironin	0	0	0
lidokain, prilokain	46	26	1
L-karnitin	0	0	0
magnezijev citrat nonahidrat in magnezijev-L- glutamat tetrahidrat	2	2	0
meksiletin	16	8	0
melatonin	0	0	0
metirapon	0	0	0
mitotan	88	68	0
mupirocin	0	0	0
natrijev (kalijev) perklorat	0	0	0
nistatin	0	0	0
nitrofurantoin	10	4	0
pirimetamin	4	1	0
prednizolon	50	33	0
rifaksimim	1	1	0
rifampicin	175	96	5
spiramicin	Te zdravilne učinkovine ni v podatkovni bazi spletnega programa Drugs.com.		
sulfadiazin	18	5	1
tiagabin	6	5	0
tretinoin	24	13	0
tropikamid	0	0	0
vitamini B- kompleksa	5	4	0

4.1.3 ANALIZA S POMOČJO SmPC-JEV

Prebrali smo SmPC za vsako neregistrirano zdravilo in prešteli, koliko različnih zdravilnih učinkovin, ki naj bi vstopale v interakcijo z določenim neregistriranim zdravilom, je navedenih. Rezultati so predstavljeni v prvem stolpcu »SKUPNO«. Drugi stolpec »SLOVENSKI TRG« ponazarja število interakcij neregistriranih zdravil z zdravilnimi učinkovinami, ki imajo v Republiki Sloveniji dovoljenje za promet. Tretji stolpec »50 GLEDE NA DDD« pa predstavlja število interakcij med neregistriranim zdravilom in 50 najpogostejše izdanimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji.

Preglednica VII: Število interakcij med neregistriranimi zdravili in drugimi zdravilnimi učinkovinami, ki so zavedene v SmPC-jih

ZDRAVILNA UČINKOVINA	SKUPNO	SLOVENSKI TRG	50 GLEDE NA DDD
albendazol	7	4	0
ambenonij	13	4	0
amfotericin B	94	30	2
dantrolen	40	11	0
dapson	3	2	1
deksametazon	157	82	2
diazepam	169	66	7
dizopiramid	136	45	3
D-penicilamin	102	20	2
etambutol	1	1	0
fenoksibenzamin	0	0	0
fludrokortizon	300	46	8
glikopironij	74	22	1
griseofulvin	75	17	3
hidroklorotiazid, amilorid	176	49	3
hidroksiklorokin	75	28	3
hidroksizin	175	81	2
hioscin	28	4	0
holestiramin	27	5	1
kabergolin	48	14	0
kalcitriol	45	9	1
kalijev natrijev hidrogencitrat	131	40	4
kinidin (hidrokinidin)	61	27	2
klonidin	317	84	8
klorokin	109	28	1
kolhicin	51	22	3
levotiroksin, liotironin	133	57	6
lidokain, prilokain	97	29	4
L-karnitin	12	1	1
magnezijev citrat nonahidrat in magnezijev-L- glutamat tetrahidrat	12	3	0
meksiletin	96	44	0
melatonin	102	38	3
metirapon	78	38	2
mitotan	53	36	1
mupirocin	0	0	0
natrijev perklorat	2	1	0

nistatin	0	0	0
nitrofurantoin	5	3	0
pirimetamin	39	8	0
prednizolon	159	52	4
rifaksimim	91	25	3
rifampicin	448	153	15
spiramicin	42	5	0
sulfadiazin	60	22	5
tiagabin	23	16	3
tretinoin	46	23	1
tropikamid	0	0	0
vitamini B- kompleksa	0	0	0

4.2 TEŽAVE PRI ANALIZI

4.2.1 BAZA PODATKOV NE VSEBUJE DOLOČENE ZDRAVILNE UČINKOVINE

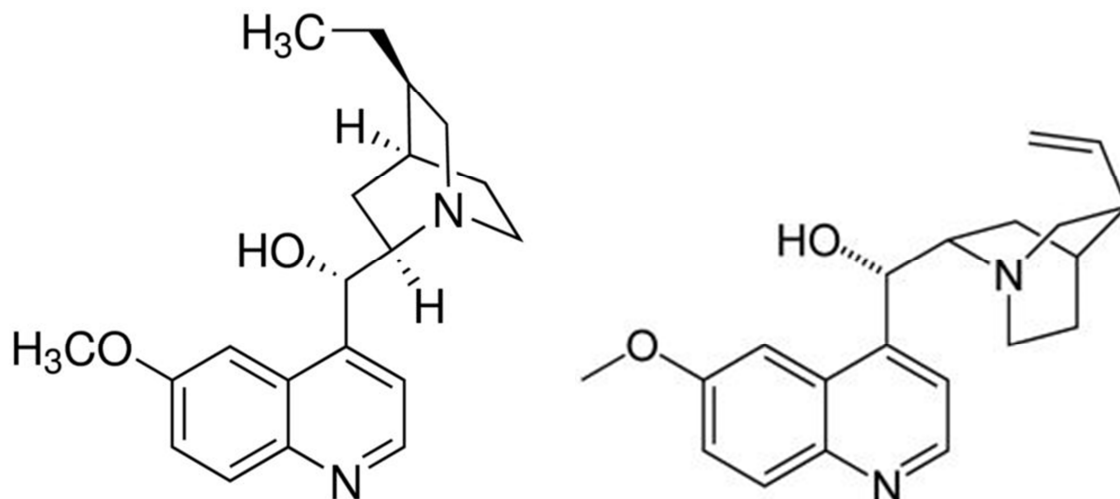
LexiComp in Drugs.com temeljita na ameriških podatkovnih bazah in tako vsebujeta zdravilne učinkovine, ki so prisotne na njihovem trgu.

4.2.1.1 Spletni program LexiComp

V podatkovni bazi spletnega programa LexiComp ni določenih zdravilnih učinkovin, ki so bile predmet naše analize. V teh primerih analize bodisi nismo izvedli ali pa smo poskušali najti strukturno in farmakološko najbližjo zdravilno učinkovino. Spodaj so predstavljeni primeri.

●hidrokinidin

V spletnem programu LexiComp v bazi zdravilnih učinkovin ni hidrokinidina, zato smo analizo izvedli za kinidin.

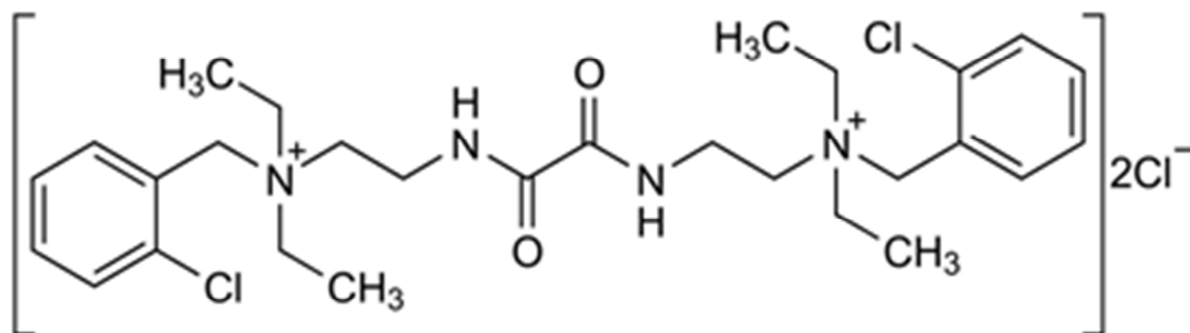


Slika 3: Hidrokinidin (<https://www.sigmaaldrich.com>) Slika 4: Kinidin (<https://commons.wikimedia.org>)

Spojini se razlikujeta zgolj v eni dvojni vezi na mestu 3 azobicikličnega dela, zato se vežeta na isto receptorsko mesto. Zdravilni učinkovini sta si strukturno in farmakološko podobni, zato smo sklepali, da vstopata v interakcije na podoben način.

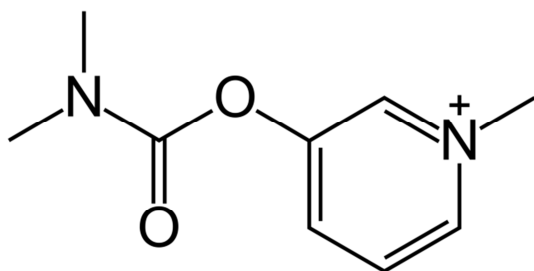
•ambenonij

V spletnem programu LexiComp v bazi zdravilnih učinkovin ni ambenonija. V tem primeru analize nismo izvedli, saj nismo našli strukturno podobne molekule.

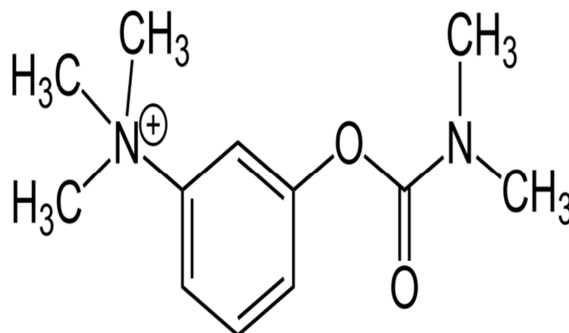


Slika 5: Ambenonij (<https://www.medicinescomplete.com>)

Lahko bi namesto ambenonija uporabili zdravilno učinkovino, ki deluje podobno, torej kot zaviralec acetilholinesteraze. Takšna primera sta piridostigmin in neostigmin.



Slika 6: Piridostigmin (<https://en.wikipedia.org>)



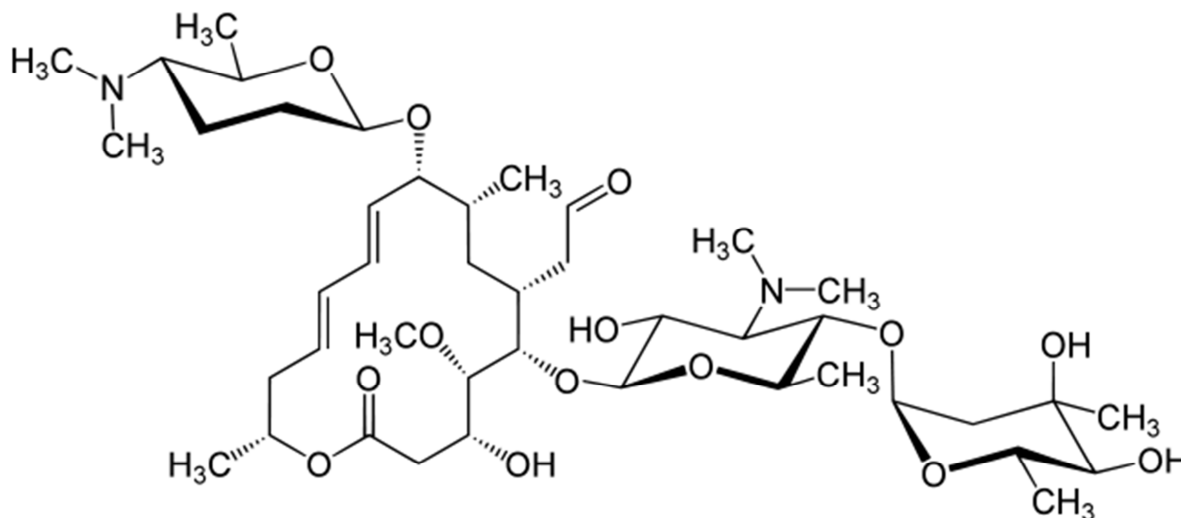
Slika 7: Neostigmin (<https://en.wikipedia.org>)

4.2.1.2 Spletni program Drugs.com

V podatkovni bazi spletnega programa Drugs.com ni določenih zdravilnih učinkovin, ki so bile predmet naše analize. V teh primerih analize nismo izvedli ali pa smo poskušali najti strukturno in farmakološko najbližjo zdravilno učinkovino.

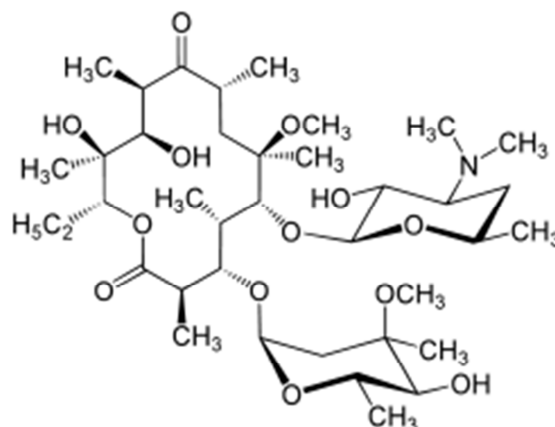
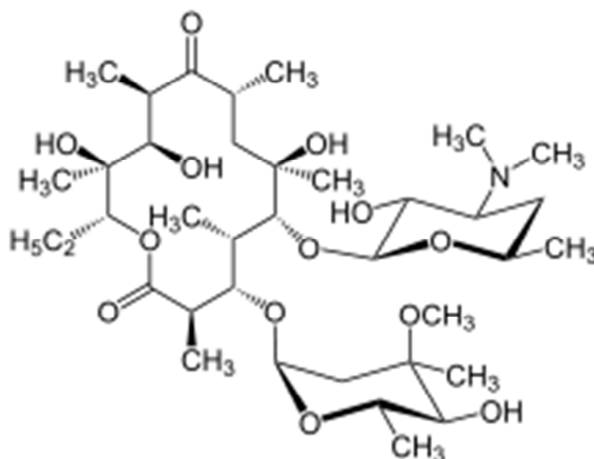
•Spiramicin

V podatkovni bazi spletnega programa Drugs.com ni makrolidnega antibiotika spiramicina. V tem primeru analize nismo izvedli.



Slika 8: Spiramicin (<https://en.wikipedia.org>)

Za analizo bi lahko uporabili drug makrolid, ki deluje podobno kot spiramicin. Drugi makrolidni antibiotiki, primerni za analizo, bi lahko bili: eritromicin, klaritromicin in azitromicin.



Slika 9: Eritromicin (<https://en.wikipedia.org>)

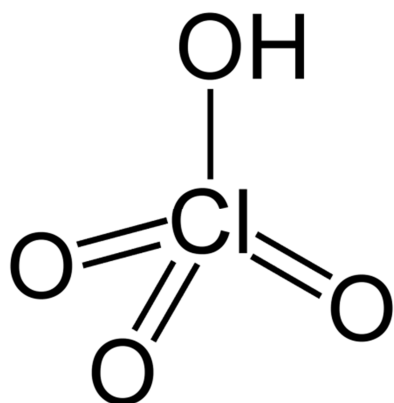
Slika 10: Klaritromicin (<https://en.wikipedia.org>)

4.2.1.3 Spletni program LexiComp in Drugs.com

Nekaterih zdravilnih učinkovin ni ne v eni ne v drugi podatkovni bazi. Princip obravnave je bil enak, kot je opisan v zgornjih primerih.

●Natrijev perklorat

Te učinkovine ni ne v spletnem programu LexiComp, ne v Drugs.com. V tem primeru smo uporabili drugo sol perklorne kisline, ki je v podatkovni bazi, in sicer kalijev perklorat, ki je v podatkovni bazi Drugs.com. Pri analizi smo gledali in šteli zgolj tiste primere, kjer interakcija nastopi zaradi anionskega dela, torej perklorata.



Slika 11: Natrijev perklorat (<https://en.wikipedia.org>)

●magnezijev citrat nonahidrat in magnezijev-L-glutamat tetrahidrat

V primeru, ko imamo dve različni soli magnezija, ki imata povrhu v svojo strukturo vezano še vodo in ju v taki obliki ni v spletnih programih LexiComp in Drugs.com, smo analizo naredili z magnezijev glutamatom.

4.2.2 VREDNOTENJE OZIROMA ŠTETJE PODATKOV

4.2.2.1 Spletni program LexiComp

Problemi pri vrednotenju podatkov so se pojavili v primerih, ko so bili podatki v spletnem programu LexiComp podani posplošeno, torej ne za točno določeno učinkovino. Primer: ob interakciji izbrane zdravilne učinkovine s tricikličnimi antidepresivi niso posamično navedeni vsi triciklični antidepresivi, ki jih je moč najti v podatkovni bazi spletnega programa LexiComp, temveč je navedena zgolj interakcija s »*tricyclic antidepressants*«. Zato smo v ta namen s pomočjo podrobnejših podatkov iz spletnega programa LexiComp in s pomočjo anatomske-terapevtsko-kemične (ATC) klasifikacije zdravil pogledali, katere zdravilne učinkovine sodijo med triciklične antidepresive.

Podobni primeri ob katere smo naleteli, so bili še: makrolidni antibiotiki, induktorji CYP3A4, induktorji/zaviralci CYP2C19, zaviralci kalcijevih kanalčkov, kontraceptivi, statini, antacidi, opioidni analgetiki, protiglivične učinkovine, učinkovine, ki podaljšujejo QTC interval in sulfonilsečnine.

4.2.2.2 Spletni program Drugs.com

Problem pri vrednotenju podatkov, ki smo jih pridobili s spletnim programom Drugs.com, je bil, tako kot pri spletnem programu LexiComp, da tudi ta določene podatke podaja za širšo skupino zdravil, ne za posamezno učinkovino. Pri naši analizi smo se tako srečali s primerom konjugiranih estrogenov, ki vstopajo v interakcijo z dantrolenom. Težave pri analizi so bili enake, kot so opisane v prejšnjem odstavku na primeru tricikličnih antidepresivov.

Drugi problem, ki je nastopil pri vrednotenju podatkov, pridobljenih s spletnim programom Drugs.com, je bil ta, da pri navajanju zdravilnih učinkovin upošteva vse kombinacije, ki so prisotne na trgu v Združenih državah Amerike. V tem primeru je bilo potrebno ugotoviti, katera izmed učinkovin, ki so navedene skupaj, je tista, ki vstopa v interakcijo. Potrebno je bilo prebrati podroben opis interakcije. Primer: zdravilna učinkovina vstopa v interakcijo z diltiazemom in med interakcijami, ki jih prepozna spletni program Drugs.com, sta

navedena diltiazem in diltiazem/enalapril, saj je na trgu v ZDA tudi slednja kombinacija. Spletni program je tako vsako štel posebej (2 interakciji), mi pa smo upoštevali zgolj eno. Podobnih primerov je bilo zelo veliko.

4.2.2.3 Povzetek temeljnih značilnosti zdravila (SmPC)

Kot pri spletnih programih je podobna težava nastopila pri SmPC-jih, saj so podatki pogosto posplošeni. Do tega prihaja le pri določenih zdravilnih učinkovinah oziroma proizvajalcih zdravil. Ponekod so napisane točno določene zdravilne učinkovine, ki vstopajo v interakcijo, drugje so napisane skupine in v oklepaju podani primeri (npr. zaviralci CYP3A4 (klaritromicin, ketokonazol, ritonavir, grenivkin sok ...)) (18), spet drugje pa samo skupine, kot npr. antibiotiki, učinkovine, ki podaljšujejo QTC interval, kontraceptivi, zaviralci P-glikoproteina, tiazidni diuretiki. V teh primerih smo uporabili isti pristop, torej smo si pomagali z ATC klasifikacijo in podatki iz spletnega programa Drugs.com oziroma LexiComp.

4.3 RAZPRAVA PO ANALIZI

4.3.1 INTERAKCIJE Z VSEMI ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI, KI SO PRISOTNE V DOLOČENI PODATKOVNI BAZI

4.3.1.1 10 zdravilnih učinkovin, ki vstopa v največ interakcij

V spodnji preglednici so predstavljene zdravilne učinkovine (neregistrirana zdravila), ki vstopajo v največ interakcij. Razreda X in D sta pri programu LexiComp združena oziroma seštetata.

Preglednica VIII: Zdravilne učinkovine z največ interakcijami na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji

VR.*	LEXICOMP		DRUGS.COM		SmPC	
	Učinkovina	Število interakcij	Učinkovina	Število interakcij	Učinkovina	Število interakcij
1.	kinidin	296	dizopiramid	226	rifampicin	448
2.	dizopiramid	292	kinidin	196	klonidin	317
3.	rifampicin	263	rifampicin	175	fludrokortizon	300
4.	klorokin	165	kalijev natrijev	116	hidroklorotiazid,	176

			hidrogencitrat		amilorid	
5.	hidroksizin	148	hidroksizin	97	hidroksizin	175
6.	mitotan	131	kolhicin	95	diazepam	169
7.	kalijev natrijev hidrogencitrat	124	deksametazon	89	prednizolon	159
8.	holestiramin	108	mitotan	88	deksametazon	157
9.	hidroksiklorokin	102	klorokin	69	dizopiramid	136
10.	deksametazon	101	dantrolen	64	levotiroksin, liotironin	133

*V zgornji preglednici prvi stolpec »VR.« pomeni kratico za vrstni red in pomeni na katerem mestu, glede na število interakcij, se nahaja zdravilna učinkovina.

Če primerjamo prvih 10 zdravilnih učinkovin, ki naj bi po podatkih posameznega spletnega programa oziroma SmPC-jev vstopale v interakcije z največ zdravilnimi učinkovinami, lahko ugotovimo, da se podatki razlikujejo med seboj.

Pri vseh treh analizah so se med prvih 10 uvrstili dizopiramid, rifampicin, hidroksizin in deksametazon. Oba spletna programa sta uvrstila tudi kinidin, klorokin, kalijev natrijev hidrogencitrat in mitotan. Fludrokortizon in kombinacija učinkovin hidroklorotiazid/amilorid sta v primeru spletnih programov nekje v sredini, SmPC pa ju uvršča v sam vrh.

Ocenjujemo, da je do odstopanja SmPC-jev od spletnih programov prišlo zaradi posplošenega podajanja informacij o interakcijah. SmPC-ji se tako precej razlikujejo, kar je opisano že v podpoglavju Težave pri analizi. Nekateri podajajo specifične učinkovine, drugi pa skupine učinkovin. Tako so v SmPC-ju tiagabina navedena točno določena protiepileptična zdravila (fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton in primidon), v primeru rifampicina pa zgolj skupina protiepileptična zdravila. Če primerjamo med seboj rezultate, ki smo jih pridobili s pomočjo spletnih programov LexiComp in Drugs.com, pa lahko ugotovimo, da dajeta relativno podobne rezultate, saj se je na lestvico prvih 10 učinkovin uvrstilo kar 8 istih zdravilnih učinkovin. Zavedati se moramo tudi razlike v razvrščanju interakcij v razrede. LexiComp jih namreč razvrsti v 5, Drugs.com v 3, SmPC pa govori o njih splošno oziroma jih ne razvršča. Tudi to lahko vodi do različnih rezultatov.

S primerjavo programov za prepoznavanje interakcij se je ukvarjalo več raziskovalnih skupin, ki so poskušale primerjati občutljivost, specifičnost, natančnost in celovitost različnih programov. Specifičnost je sposobnost programa, da ne upošteva klinično nepomembnih interakcij med zdravili. Izračuna se jo po formuli: $\frac{\text{število pravilno negativnih}}{\text{število pravilno negativnih} + \text{število lažno negativnih}}$. Občutljivost pa predstavlja zmožnost programa, da zazna klinično pomembne interakcije. Izračuna pa se jo po sledeči formuli: $\frac{\text{število pravilno pozitivnih}}{\text{število pravilno pozitivnih} + \text{število lažno negativnih}}$. (39) Večina programov za zlati standard uporablja Stockley's Drug Interactions. V naši raziskavi do tega programa nismo imeli dostopa.

V brazilski raziskavi so sprva predvidevali primerjavo 6 različnih računalniških programov za prepoznavanje potencialnih interakcij, med njimi sta bila tudi LexiComp in Drugs.com, vendar so nato iz raziskave izločili 3 od njih, med njimi tudi Drugs.com zaradi odsotnosti bibliografskih referenc. Preučili pa so LexiComp, ki je izkazal zelo veliko specifičnost (0,88) in občutljivost (0,87). (36)

Primerjava 5 računalniških programov, kjer so upoštevali natančnost in celovitost programov, je na prvi dve mesti uvrstila LexiComp in Micromedex. Pri tem je LexiComp dosegel najboljšo občutljivost (0,77), Micromedex pa specifičnost (0,78). Številne druge raziskave LexiCompu pripisujejo občutljivost 0,87–1,00 in specifičnost 0,8–0,9. (37)

Druga raziskava v Braziliji, ki je bila narejena zgolj med zdravili, ki jih prejemajo bolniki, okuženi z virusom HIV, in je primerjala Drugs.com in Micromedex, je ugotovila zgolj 68,3% ujemanje med podatki, pridobljenimi s tema dvema programoma. Micromedex je med pomembne uvrstil 37,6 % interakcij, Drugs.com pa 11,3 %. (38)

Študija iz bolnišnice *Kantonsspital Baden, Switzerland*, je primerjala 4 programe. Med njimi je bil tudi LexiComp, ki je dosegel občutljivost 0,71 in specifičnost 0,95. (39)

Primerjava med LexiComp in Drugs.com, ki je bila izvedena v okviru magistrske naloge na Interni kliniki UKC Ljubljana, je pokazala, da se programa statistično ne razlikujeta, ne v občutljivosti ne v specifičnosti. (40)

Zaključimo lahko, da ima vsak izmed programov svoje prednosti in slabosti. Glede na manjše število študij o spletnem programu Drugs.com in zaradi rezultatov, visoke specifičnosti in občutljivosti programa LexiComp v različnih študijah sklepamo, da se lahko zanesemo na rezultate, ki smo jih pridobili s programom LexiComp. V primeru, da

bi se odločili za uvedbo nove storitve – pregled interakcij med zdravili ob prvi izdaji nujnega neregistriranega zdravila posameznemu pacientu v Lekarni UKC Ljubljana, bi lahko uporabljali SmPC kot uradni dokument v kombinaciji z LexiComp-om, v primeru, da analiza s slednjim ne bi bila možna, pa z Drugs.com.

4.3.1.2 Zdravilne učinkovine, ki vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije

V spodnji tabeli je prikazano, katere učinkovine vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije z drugimi zdravilnimi učinkovinami na podlagi rezultatov analize s spletnima programoma LexiComp in Drugs.com ter SmPC-ji. Z »DA« so označene tiste, ki vstopajo, z »NE« pa tiste, ki ne. »X« pomeni, da analiza ni bila izvedena, ker v spletnem programu ni te učinkovine.

Preglednica IX: Zdravilne učinkovine, ki na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije z drugimi zdravilnimi učinkovinami

ZDRAVILNA UČINKOVINA	LEXICOMP	DRUGS.COM	SmPC
albendazol	NE	DA	DA
ambenonij	X	NE	DA
amfotericin B	NE	DA	DA
dantrolen	DA	DA	DA
dapson	DA	DA	DA
deksametazon	DA	DA	DA
diazepam	DA	DA	DA
dizopiramid	DA	DA	DA
D-penicilamin	DA	DA	DA
etambutol	DA	DA	DA
fenoksibenzamin	DA	DA	NE
fludrokortizon	DA	DA	DA
glikopironij	DA	DA	DA
griseofulvin	DA	DA	DA
hidroklorotiazid, amilorid	DA	DA	DA
hidroksiklorokin	DA	DA	DA
hidroksizin	DA	DA	DA
hioscin	DA	DA	DA
holestiramin	DA	DA	DA
kabergolin	DA	DA	DA
kalcitriol	DA	DA	DA
kalijev natrijev hidrogencitrat	DA	DA	DA

kinidin (hidrokinidin)	DA	DA	DA
klonidin	DA	DA	DA
klorokin	DA	DA	DA
kolhicin	DA	DA	DA
levotiroksin, liotironin	DA	NE	DA
lidokain, prilokain	DA	DA	DA
L-karnitin	NE	DA	DA
magnezijev citrat nonahidrat in magnezijev-L- glutamat tetrahidrat	DA	DA	DA
meksiletin	DA	DA	DA
melatonin	DA	NE	DA
metirapon	DA	DA	DA
mitotan	DA	DA	DA
mupirocin*	NE	NE	NE
natrijev perklorat	X	NE	DA
nistatin	DA	NE	NE
nitrofurantoin	DA	DA	DA
pirimetamin	DA	DA	DA
prednizolon	DA	DA	DA
rifaksimim	DA	DA	DA
rifampicin	DA	DA	DA
spiramicin	DA	X	DA
sulfadiazin	DA	DA	DA
tiagabin	DA	DA	DA
tretinoin	DA	DA	DA
tropikamid*	NE	NE	NE
vitamini B- kompleksa	NE	DA	NE

*S krepko so označene zdravile učinkovine, ki po podatkih iz vseh treh virov ne vstopajo v interakcije.

SmPC-ji navajajo, da pet zdravilnih učinkovin ne vstopa v kakršnekoli interakcije z drugimi zdravilnimi učinkovinami. To so vitamini B-kompleksa, fenoksibenzamin, nistatin, mupirocin in tropikamid. Da slednja dva ne vstopata v interakcije, navajata tudi oba spletna programa. Spletni program Drugs.com prav tako kot SmPC ne navaja interakcij pri nistatinu, LexiComp pa jo.

LexiComp je od skupno 46 analiziranih zdravilnih učinkovin 6 učinkovin razvrstil med takšne, ki naj ne bi vstopale v interakcijo z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Drugs.com

pa je od skupno 47 analiziranih zdravilnih učinkovin 7 učinkovin razvrstil med takšne, ki naj ne bi vstopale v interakcijo z drugimi.

Če sklepamo na podlagi rezultatov naše analize vseh treh virov (LexiComp, Drugs.com, SmPC-ji), bi lahko le v primeru 2 zdravilnih učinkovin (tropikamid, mupirocin) od 48 (4,2 %) izdali zdravilo, ne da bi pogledali oziroma preverili možnost interakcij.

4.3.2 INTERAKCIJE Z ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI, KI SO PRISOTNE NA TRGU V REPUBLIKI SLOVENIJI

4.3.2.1 10 zdravilnih učinkovin, ki vstopa v največ interakcij

V tabeli so predstavljene zdravilne učinkovine, ki vstopajo v največ interakcij z zdravilnimi učinkovinami, ki so na voljo na slovenskem trgu.

Preglednica X: Zdravilne učinkovine z največ interakcijami z zdravilnimi učinkovinami, ki so na slovenskem trgu, na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji.

VRSTNI RED	LEXICOMP			DRUGS.COM			SmPC		
	Učinkovina	Število interakcij	S.*	Učinkovina	Število interakcij	S.*	Učinkovina	Število interakcij	S.*
1.	kinidin	206	=	dizopiramid	125	=	rifampicin	153	=
2.	rifampicin	181	↑	kinidin	114	=	klonidin	84	=
3.	dizopiramid	174	↓	rifampicin	96	=	deksametazon	82	↑
4.	hidroksizin	93	↑	mitotan	68	↑	hidroksizin	81	↑
5.	klorokin	92	↓	kolhicin	66	↑	diazepam	66	↑
6.	mitotan	91	=	deksametazon	59	↑	levotiroksin, liotironin	57	↑
7.	deksametazon	80	↑	hidroksizin	56	↓	prednizolon	52	=
8.	kalijev natrijev hidrogencitrat	77	↓	kalijev natrijev hidrogencitrat	55	↓	hidroklorotiazid, amilorid	49	↓
9.	kolhicin	72	↑	klorokin	37	=	fludrokortizon	46	↓
10.	tiagabin	60	↑	fludrokortizon	35	↑	dizopiramid	45	↓

*Stolpec »S.« je kratica za spremembo in prikazuje, ali se je zdravilna učinkovina uvrstila višje (↑), nižje (↓) ali je ostala na istem mestu (=) glede na vse zdravilne učinkovine, ki so v podatkovnih bazah spletnih programov LexiComp oziroma Drugs.com ali jih omenja SmPC.

Ko smo dodali dodatni kriterij, in sicer prisotnost na slovenskem trgu, se je število učinkovin, ki vstopa v interakcije, pri spletnem programu LexiComp, v povprečju zmanjšalo za 39 %, pri spletnem programu Drugs.com za 40 %, pri SmPC-jih pa za 63 %. Pri nistatinu (analiza z LexiComp-om) in pri albendazolu (analiza z Drugs.com) je bilo zmanjšanje 100 %, ker niti ena učinkovina, ki sta jo navedla spletna programa, ni prisotna na slovenskem trgu. Vendar moramo biti pozorni tudi na absolutne vrednosti, saj nistatin in albendazol po podatkih spletnih programov vstopata v interakcijo samo z eno zdravilno učinkovino. Pri magnezijevem citratu nonahidratu in magnezijevem-L-glutamatu tetrahidratu (analiza z LexiComp-om in Drugs.com), hioscinu, holestiraminu, rifaksiminu (analiza z Drugs.com) in pri etambutolu (analiza s pomočjo SmPC-ja) pa ni bilo sprememb. Tudi te učinkovine že v osnovi ne vstopajo v veliko število interakcij z zdravilnimi učinkovinami, ki so v podatkovni bazi oziroma SmPC-ju.

4.3.2.2 Zdravilne učinkovine, ki vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije

V spodnji tabeli je prikazano, katere učinkovine vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije z zdravili na slovenskem trgu, na podlagi rezultatov analize s spletnima programoma LexiComp in Drugs.com ter SmPC-ji. Z »DA« so označene tiste, ki vstopajo, z »NE« pa tiste, ki ne. »X« pomeni, da analiza ni bila izvedena, ker v spletnem programu ni te učinkovine.

Preglednica XI: Zdravilne učinkovine, ki vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije z zdravilnimi učinkovinami na slovenskem trgu, na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji

ZDRAVILNA UČINKOVINA	LEXICOMP	DRUGS.COM	SmPC
albendazol	NE	NE	DA
ambenonij	X	NE	DA
amfotericin B	NE	DA	DA
dantrolen	DA	DA	DA
dapson	DA	DA	DA
deksametazon	DA	DA	DA
diazepam	DA	DA	DA
dizopiramid	DA	DA	DA
D-penicilamin	DA	DA	DA
etambutol	DA	DA	DA
fenoksibenzamin	DA	DA	NE
fludrokortizon	DA	DA	DA

glikopironij	DA	DA	DA
griseofulvin	DA	DA	DA
hidroklorotiazid, amilorid	DA	DA	DA
hidroksiklorokin	DA	DA	DA
hidroksizin	DA	DA	DA
hioscin	DA	DA	DA
holestiramin	DA	DA	DA
kabergolin	DA	DA	DA
kalcitriol	DA	DA	DA
kalijev natrijev hidrogencitrat	DA	DA	DA
kinidin (hidrokinidin)	DA	DA	DA
klonidin	DA	DA	DA
klorokin	DA	DA	DA
kolhicin	DA	DA	DA
levotiroksin, liotironin	DA	NE	DA
lidokain, prilokain	DA	DA	DA
L-karnitin	NE	DA	DA
magnezijev citrat nonahidrat in magnezijev-L- glutamat tetrahidrat	DA	DA	DA
meksiletin	DA	DA	DA
melatonin	DA	NE	DA
metirapon	DA	DA	DA
mitotan	DA	DA	DA
mupirocin*	NE	NE	NE
natrijev perklorat	X	NE	DA
nistatin*	NE	NE	NE
nitrofurantoin	DA	DA	DA
pirimetamin	DA	DA	DA
prednizolon	DA	DA	DA
rifaksimn	DA	DA	DA
rifampicin	DA	DA	DA
spiramicin	DA	X	DA
sulfadiazin	DA	DA	DA
tiagabin	DA	DA	DA
tretinoin	DA	DA	DA
tropikamid*	NE	NE	NE
vitamini B- kompleksa	NE	DA	NE

* S krepko so označene tiste zdravilne učinkovine, ki po analizi z vsemi tremi viri ne vstopajo v interakcije z zdravilnimi učinkovinami na slovenskem trgu.

Za zdravilne učinkovine prisotne na slovenskem trgu, se seznam zdravilnih učinkovin, ki ne vstopajo v interakcije, v primerih, kjer je analiza potekala s pomočjo spletnih programov, poveča za eno zdravilno učinkovino. V primeru spletnega programa LexiComp je ta zdravilna učinkovina nistatin, v primeru Drugs.com pa albendazol. Seznam rezultatov analize s pomočjo SmPC-jev se ne spremeni.

4.3.3 INTERAKCIJE Z ZDRAVILNIMI UČINKOVINAMI, KI SO MED 50 NAJPOGOSTEJŠIMI GLEDE NA DEFINIRANI DNEVNI ODMEREK V REPUBLIKI SLOVENIJI V LETU 2016

4.3.3.1 Zdravilne učinkovine, ki vstopajo v največ interakcij

V tabeli so predstavljene zdravilne učinkovine, ki vstopajo v največ interakcij s 50 najpogostejšimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji v letu 2016.

Preglednica XII: Zdravilne učinkovine, ki vstopajo v interakcije s 50 najpogostejšimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji v letu 2016, na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji

VR.*	LEXICOMP			VR.*	DRUGS.COM			VR.*	SmPC		
	Učinkovina	Število interakcij	S.*		Učinkovina	Število interakcij	S.*		Učinkovina	Število interakcij	S.*
1.	rifampicin	24	↑	1.	dizopiramid	5	=	1.	rifampicin	15	=
2.	holestiramin	17	↑		rifampicin	5	↑		2.	fludrokortizon	8
3.	kinidin	11	↓	3.	kalijev natrijev hidrogencitrat	4	↑	2.		klonidin	8
4.	mitotan	9	↑		4.	klonidin	3		↑	4.	diazepam
5.	dizopiramid	7	↓	4.		kolhicin	3	↑	5.		levotiroksin, liotironin
6.	klonidin	6	↑		6.	griseofulvin	2	↑		6.	sulfadiazin
	kolhicin	6	↑	6.		kinidin	2	↓	7.		kalijev natrijev hidrogencitrat
8.	griseofulvin	5	↑		8.	dantrolen	1	↑		7.	lidokain, prilokain
	sulfadiazin	5	↑	8.		hidroksiklorokin	1	↑	7.		prednizolon
10.	tretinoin	4	↑		8.	hidroksiklorokin	1	↑		7.	prednizolon
	kabergolin	3	↑	8.		hidroksiklorokin	1	↑	7.		prednizolon
11.	kabergolin	3	↑		8.	hidroksiklorokin	1	↑		7.	prednizolon
	klorokin	3	↓	8.		hidroksiklorokin	1	↑	7.		prednizolon

13.	hidroksizin	2	↓		hidroksizin	1	↑	10.	dizopiramid	3	=	
	hioscin	2	↑		kalcitriol	1	↑		griseofulvin	3	↑	
	kalijev natrijev hidrogencitrat	2	↓		klorokin	1	↑		hidroklorotiazid, amilorid	3	↓	
					lidokain, prilokain	1	↑		hidroksiklorokin	3	↑	
16.	dantrolen	1	↓		sulfadiazin	1	↑		kolhicin	3	↑	
	diazepam	1	↓						melatonin	3	↑	
	fenoksibenzami n	1	↑						rifaksimn	3	↑	
	glikopironij	1	↑						tiagabin	3	↑	
	hidroksiklorokin	1	↓						18.	amfotericin B	2	↓
	kalcitriol	1	↑							deksametazon	2	↓
	meksiletin	1	↑							D-penicilamin	2	↑
	tiagabin	1	↓							hidroksizin	2	↓
							kinidin	2	↑			
							metirapon	2	↓			
							24.	dapson	1	↑		
								glikopironij	1	↓		
								holestiramin	1	↑		
								kalcitriol	1	↑		

			klorokin	1	↓
			L-karnitin	1	↑
			mitotan	1	↓
			tretinoin	1	↓

*Stolpec »VR.« je kratica za vrstni red in pomeni, na katerem mestu, glede na število interakcij, se nahaja zdravilna učinkovina. Stolpec »S.« je kratica za spremembo in prikazuje, ali se je zdravilna učinkovina uvrstila višje (↑), nižje (↓) ali je ostala na istem mestu (=) glede na zdravilne učinkovine prisotne na slovenskem trgu, ki so v podatkovnih bazah spletnih programov LexiComp oziroma Drugs.com, ali jih omenja SmPC.

Ko smo kot dodatni kriterij vzeli še »ali učinkovine, ki vstopajo v interakcije z učinkovinami neregistriranih zdravil, sodijo med 50 najpogostejših zdravilnih učinkovin glede na DDD v Republiki Sloveniji«, se je število učinkovin, ki vstopa v interakcije, pri spletnem programu LexiComp, v povprečju zmanjšalo za 92 %, pri spletnem programu Drugs.com za 97 %, pri SmPC-jih pa za 90 %, gledano v primerjavi s prisotnostjo na slovenskem trgu. Pri analizi z LexiComp-om je, če izvzamemo tiste, katerim se je število zmanjšalo za 100 %, najbolj odstopal holestiramin, kjer se je število učinkovin zmanjšalo zgolj za 70 %. V 17 primerih pa se je ob zgoraj omenjenem kriteriju število učinkovin znižalo na 0. Pri analizi z Drugs.com je najbolj odstopal sulfadiazin, kjer je bilo zmanjšanje 80%, v 23 primerih pa se je število znižalo na 0. Največje odstopanje pri SmPC-jih je bilo v primeru spiramicina, in sicer se je število zmanjšalo za 77 %, v 12 primerih pa je prišlo do popolnega (100%) zmanjšanja. V vseh primerih, kjer pride bodisi do 100% ali 0% zmanjšanja, učinkovine neregistriranih zdravil že prej, torej brez omenjenih obeh kriterijev, ne vstopajo v interakcije z velikim številom učinkovin.

Za zdravilne učinkovine, ki sodijo med 50 najpogostejših zdravilnih učinkovin glede na DDD v Republiki Sloveniji v letu 2016, se seznam spremeni, kot prikazuje zgornja preglednica. Deksametazona, ki sicer sodi med prvih 5 glede na slovenski trg, ni več na seznamu po podatkih, pridobljenih s pomočjo spletnih programov Drugs.com in LexiComp.

Pri analizi s pomočjo spletnega programa LexiComp od 46 zdravilnih učinkovin, ki jih je zajemala raziskava, 23 učinkovin vstopa v interakcije s 50 najpogostejšimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD, kar predstavlja 50 % analiziranih zdravilnih učinkovin. Pri spletnem programu Drugs.com ta vrednost predstavlja 31 % ali 14 od 47 analiziranih zdravilnih učinkovin. Če pogledamo podatke iz SmPC-jev, 30 od 48 oziroma 63 % zdravilnih učinkovin vstopa v interakcije.

4.3.3.2 Zdravilne učinkovine, ki vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije

V spodnji tabeli je prikazano, katere učinkovine vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije s 50 najpogostejšimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji v letu 2016, na podlagi rezultatov analize s spletnima programoma LexiComp in Drugs.com ter

SmPC-ji. Z »DA« so označene tiste, ki vstopajo, z »NE« pa tiste, ki ne. »X« pomeni, da analiza ni bila izvedena, ker v spletnem programu ni te učinkovine.

Preglednica XIII: Zdravilne učinkovine, ki vstopajo oziroma ne vstopajo v interakcije s 50 najpogostejšimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji v letu 2016, na podlagi rezultatov analize z LexiComp-om, Drugs.com in SmPC-ji

ZDRAVILNA UČINKOVINA	LEXICOMP	DRUGS.COM	SmPC
albendazol*	NE	NE	NE
ambenonij	X	NE	NE
amfotericin B	NE	NE	DA
dantrolen	DA	DA	NE
dapson	NE	NE	DA
deksametazon	NE	NE	DA
diazepam	DA	NE	DA
dizopiramid	DA	DA	DA
D-penicilamin	NE	NE	DA
etambutol*	NE	NE	NE
fenoksibenzamin	DA	NE	NE
fludrokortizon	NE	NE	DA
glikopironij	DA	NE	DA
griseofulvin	DA	DA	DA
hidroklorotiazid, amilorid	NE	NE	DA
hidroksiklorokin	DA	DA	DA
hidroksizin	DA	DA	DA
hioscin	DA	NE	NE
holestiramin	DA	NE	DA
kabergolin	DA	NE	NE
kalcitriol	DA	DA	DA
kalijev natrijev hidrogencitrat	DA	DA	DA
kinidin (hidrokinidin)	DA	DA	DA
klonidin	DA	DA	DA
klorokin	DA	DA	DA
kolhicin	DA	DA	DA
levotiroksin, liotironin	NE	NE	DA
lidokain, prilokain	NE	DA	DA
L-karnitin	NE	NE	DA
magnezijev citrat nonahidrat in magnezijev-L- glutamat tetrahidrat*	NE	NE	NE

meksiletin	DA	NE	NE
melatonin	NE	NE	DA
metirapon	NE	NE	DA
mitotan	DA	NE	DA
mupirocin*	NE	NE	NE
natrijev perklorat	X	NE	NE
nistatin*	NE	NE	NE
nitrofurantoin*	NE	NE	NE
pirimetamin*	NE	NE	NE
prednizolon	NE	NE	DA
rifaksimim	NE	NE	DA
rifampicin	DA	DA	DA
spiramicin	NE	X	NE
sulfadiazin	DA	DA	DA
tiagabin	DA	NE	DA
tretinoin	DA	NE	DA
tropikamid*	NE	NE	NE
vitamini B-kompleksa	NE	NE	NE

S krepko so označene tiste zdravilne učinkovine, ki po analizi z vsemi tremi viri ne vstopajo v interakcije s 50 najpogostejšimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji.

Ob pregledu ali neregistrirana zdravila vstopajo v interakcijo s katero izmed 50 najpogostejših zdravilnih učinkovin glede na DDD v Republiki Sloveniji v letu 2016, se število neregistriranih zdravil, ki ne vstopajo v interakcije, poveča, kar prikazuje zgornja tabela.

4.4 KRITIČEN POGLED NA RAZISKAVO IN PRIDOBLENE REZULTATE

Interakcije med zdravili povzročajo pomemben del neželenih učinkov zdravil (NUZ; ang. *Adverse drug reactions*). (17) *Magro L, Moretti U, Leone R* navajajo, da je več kot 20 % neželenih učinkov zdravil povezanih z interakcijami med zdravili. (41) Interakcije med zdravili so odgovorne za 0,05 % obiskov urgence, 0,6 % sprejemov v bolnišnico in 0,1 % ponovnih sprejemov v bolnišnico. (42) Pri raziskavi na starejši populaciji v kanadskem Ontariu so odkrili, da je pri starostnikih 0,73–0,76 % obiskov urgence zaradi NUZ, kamor sodijo interakcije. (43)

Pomemben vidik predstavlja tudi ekonomsko breme, ki nastopi zaradi NUZ. V že prej omenjeni kanadski raziskavi so ugotovili, da so celotni stroški v letu 2007, ki so nastali

zaradi NUZ, znašali zgolj za ontarijsko območje 13,6 milijona kanadskih dolarjev ali 7 kanadskih dolarjev (4,47 evra) na bolnika. (43) Raziskava s Kitajske povzema, da Francija v povprečju letno porabi zaradi NUZ za vsakega bolnika 11,35 evra, Kitajska pa 298,43 jena (38,20 evra). (45) Sodelovanje farmacevta lahko te stroške zniža, kar kažejo številne raziskave. (46) Intervencije farmacevtov so smiselne in vodijo v boljše klinične in ekonomske izide. (47)

Samo uporaba računalniškega programa ali samo farmacevtska obravnava nista dovolj. Raziskave so pokazale, da farmacevti ne morejo prepoznati vseh potencialnih interakcij, še manjši del pa jih prepoznajo zdravniki. (37) Potrebna sta oba člena, saj skupaj dajeta boljše rezultate. Različne študije kažejo, da naj bi uporaba računalniških programov in sodelovanje farmacevta znižala oziroma imela ugoden vpliv na zmanjševanje neželenih učinkov zdravil zaradi prepoznavanja interakcij. (44)

4.4.1 OCENA NAŠE RAZISKAVE

Bistveni del naše raziskave, iz katerega lahko izhajamo naprej in podamo oceno, ali je potrebna uvedba nove storitve – pregled interakcij med zdravili ob prvi izdaji nujnega neregistriranega posameznemu pacientu v Lekarni UKC Ljubljana, je drugi del, kjer smo kot kriterij uporabili prisotnost zdravilnih učinkovin na slovenskem trgu. Rezultati kažejo, da dobra oziroma slaba polovica, odvisno od načina analize, zdravilnih učinkovin neregistriranih zdravil vstopa v interakcije. S pomočjo tega podatka lahko ocenimo, da bi bila uvedba storitve vsekakor potrebna. Kako pogosto pa bi prihajalo do interakcij in ali zdravilne učinkovine neregistriranih zdravil vstopajo v interakcije zgolj z redkimi zdravilnimi učinkovinami, ki so na slovenskem trgu, pa lahko ocenimo s pomočjo tretjega dela raziskave. Slednji rezultati lahko služijo zgolj kot orientacijska vrednost, saj ljudje, ki prihajajo po neregistrirana zdravila, sočasno ne jemljejo zgolj 50 najpogostejših zdravilnih učinkovin glede na DDD.

4.4.2 OMEJITVE NAŠE RAZISKAVE IN PREDLOGI ZA NAPREJ

Med omejitvami naše raziskave je potrebno omeniti, da smo imeli dostop zgolj do enega plačljivega spletnega programa za pregled interakcij, in sicer do LexiComp-a. V primeru dejanske vpeljave nove storitve bi za pregled lahko uporabljali SmPC, ki je uradni dokument, in pa LexiComp, do katerega imajo dostop farmacevti v Lekarni UKC Ljubljana, če pa slednji v bazi podatkov ne bi vseboval učinkovine, ki jo želimo analizirati,

pa bi lahko uporabili tudi Drugs.com. Najboljša, glede na naše rezultate, bi bila uporaba vseh treh virov, toda po vsej verjetnosti časovno to ne bi bilo izvedljivo.

Druga omejitev je bila ta, da smo delali raziskavo zgolj teoretično, torej nismo vključili dejanskih primerov bolnikov. Možnost za nadaljnje raziskave bi bila izvedba raziskave na določenem vzorcu bolnikov, ki prihajajo po neregistrirana zdravila v Lekarno UKC Ljubljana, kar bi dalo realnejšo sliko. Ker pa uvedba nove storitve predstavlja dodatno obremenitev farmacevta in morda zaradi časovnega in finančnega bremena ne bi mogla »zaživeti«, bi lahko določene interakcije preprečili s svetovanjem bolnikom oziroma bi bolnike z določenimi neregistriranimi zdravili obravnavali prednostno. V ta namen bi se lahko izdala priporočila.

4.4.2.1 Priporočila, ki izhajajo iz rezultatov raziskave

Svetujemo prednostno obravnavo bolnikov, ki imajo predpisano zdravilo, ki vsebuje rifampicin, kinidin, klorokin in hidroksiklorokin, saj so to zdravilne učinkovine z velikim številom potencialnih klinično pomembnih interakcij.

Bolniku, ki ima predpisan holestiramin, svetujemo ločitev odmerkov od vseh zdravil za minimalno dve uri. Kadar le-to ni mogoče (zaradi 3x ali večkrat dnevnega jemanja holestiramina in režimov jemanja za sočasna zdravila), svetujemo individualni vpogled v sočasno terapijo in temu prilagojeno svetovanje.

V primeru prednizolona ali fludrokortizona preverimo, če bolnik prejema kalcijeve preparate. Če jih, mu svetujemo ločitev odmerkov ostalih zdravil od kalcija za minimalno dve uri.

Pri hidroksizinu preverimo, ali bolnik prejema še kakšen drug sistemski antihistaminik in odsvetujemo sočasno uporabo.

Pri ambenoniju preverimo, ali bolnik sočasno prejema kortikosteroid, in opozorimo na večjo pojavnost mišične oslabelosti.

Pri rifampicinu, ki je predpisan ženski v rodni dobi, opozorimo na manjšo učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

4.4.2.2 Zaključek

Na podlagi naše raziskave in pregleda različnih raziskav lahko povzamemo, da bi bila uvedba nove storitve – pregled interakcij med zdravili ob prvi izdaji nujnega neregistriranega zdravila posameznemu pacientu v Lekarni UKC Ljubljana smiselna in potrebna. Glede na predpisovanje neregistriranega zdravila na bel papirnat recept, kar farmacevtu onemogoča vpogled v preostalo terapijo, glede na samo pogostost interakcij med zdravili in njihove posledice, kot so socialno in ekonomsko breme, bi bila uvedba storitve ne le smiselna, marveč nujna.

5 SKLEP

Namen naše naloge je bil oceniti, ali bi bilo smiselno uvesti novo storitev – pregled interakcij med zdravili ob prvi izdaji neregistriranega zdravila posameznemu pacientu v Lekarni UKC Ljubljana.

Rezultati naše raziskave kažejo, da bi lahko z veliko gotovostjo pričakovali odsotnost interakcij z drugimi zdravili le za mupirocin in tropikamid. Če bi se osredotočili zgolj na zdravilne učinkovine, ki so prisotne na slovenskem trgu, in bi ločeno upoštevali podatke, pridobljene iz obeh računalniških programov za prepoznavanje potencialnih interakcij med zdravili in iz SmPC-jev, bi lahko pri analizi z LexiComp-om to trdili v 7 primerih (15 %, n=46), pri analizi z Drugs.com v 8 primerih (17 %, n=47), pri analizi z SmPC-ji pa v zgolj 5 primerih (10 %, n=48). Da v interakcije z neregistriranimi zdravili ne vstopajo zgolj redko predpisane in uporabljene zdravilne učinkovine, nam pove podatek, da po analizi z LexiComp-om kar 23 (50 %, n=46), po analizi z Drugs.com 14 (31 %, n=47), po analizi z SmPC-ji pa 30 zdravil (63 %, n=48) vstopa v interakcije s 50 najpogostejšimi zdravilnimi učinkovinami glede na DDD v Republiki Sloveniji. Rezultati naše analize se ujemajo z rezultati v Uvodu opisanih raziskav o pogostosti potencialnih interakcij med zdravili (13, 14, 15, 16, 17) in kažejo, da bi bila smiselna uvedba nove storitve – pregleda interakcij med zdravili ob prvi izdaji nujnega neregistriranega zdravila posameznemu pacientu v Lekarni UKC Ljubljana.

Samo uporaba računalniškega programa ali samo farmacevtska obravnava nista dovolj. Raziskave so pokazale, da farmacevti ne morejo prepoznati vseh potencialnih interakcij, še manjši del pa jih prepoznajo zdravniki. (37) Potrebna sta oba člana, saj skupaj dajeta boljše rezultate. Različne študije kažejo, da naj bi uporaba računalniških programov in sodelovanje farmacevta znižala oziroma imela ugoden vpliv na zmanjševanje neželenih reakcij na zdravila. (44)

6 LITERATURA

1. Uradni list Republike Slovenije 17/2014. Zakon o zdravilih (ZZdr-2). marec 2014. str. 1894–1943
2. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke. Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. [Dostop: avgust 2017] <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/dovoljenje-za-promet-z-zdravilom/>
3. Fakulteta za farmacijo. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/if-ILLR/ILLR-10_Registracijski_postopki_-_delo_na_primerih.pdf [Dostop: 3. januar 2018]
4. Fakulteta za farmacijo. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/em%C5%A1f-Socialna_farmacija/Predavanja/SF11_-_Postopki_pridobivanja_dovoljenja_za_promet_z_zdravilom.pdf [Dostop: 3. januar 2018]
5. Čufar A. Neregistrirana zdravila v ambulantni uporabi. *Medicinski razgledi*. 2015; 54 (1):15–23
6. Nacionalni inštitut za javno zdravje. http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_zdravil_2016_290617_zadnja.pdf [Dostop: 27. december 2017]
7. World Health Organization Collaborating Centres. https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/ [Dostop: 10. januar 2018]
8. Zavod za zdravstveno varstvo Slovenije. https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstvene_namene/podatki_o_porabi_zdravil!/ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfIjo8ziTQxdPd2N_Q08LSyCDQ0cjZzMzXz8XQ0sTAz0C7IdFQGdnpEx/ [Dostop: 27. december 2017]
9. Baxter K, editor. *Stockley's Drug Interactions*. 8th ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
10. Mrhar A, Premuš Marušič A. Interakcije med zdravili pri bolnikih na Kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota. *Zdrav Var* 2010; 49: 189–01.
11. Farmacevtski terminološki slovar. Ljubljana, Založba ZRC, ZRC SAZU, 2011.

12. European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137035.pdf [Dostop: 3. januar 2018]
13. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions and its Associated Factors In a Brazilian Teaching Hospital. *J Pharm Pharm Sci.* 2006; 9(3): 427–33.
14. Okuno MF, Cintra RS, Vancini-Campanharo CR, Batista RE. Drug interaction in the emergency service. *Einstein (Sao Paulo).* 2013; 11(4): 462–6.
15. Reis AM, Cassiani SH. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66(1): 9–15.
16. Toivo TM, Mikkola JA, Laine K, Airaksinen M. Identifying high risk medications causing potential drug-drug interactions in outpatients: A prescription database study based on an online surveillance system. *Res Social Adm Pharm.* 2016; 12(4): 559–68.
17. Sepehri G, Khazaelli P, Dahooie FA, Sepehri E, Dehghani MR. Prevalence of Potential Drug Interactions in an Iranian General Hospital. *Indian J Pharm Sci.* 2012; 74(1): 75–9.
18. Electronics Medicines Compendium. <https://www.medicines.org.uk/emc> [Dostop: 26. oktober 2017]
19. Behestan Pakhsh Company. <http://behestanpakhsh.com/en/> [Dostop: 20. oktober 2017]
20. Medicines & Medical Devices Regulation.
<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>. [Dostop: 20. oktober 2017]
21. UKC Ljubljana Interno gradivo
22. DailyMed. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/> [Dostop: 20. oktober 2017]
23. EudraPharm. <http://www.eudrapharm.eu/> [Dostop: 21. oktober 2017]
24. Centralna baza zdravil.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) [Dostop: 21. oktober 2017]
25. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/> [Dostop: 4. november 2017]

26. The Health Products Regulatory Authority. <http://www.hpra.ie/> [Dostop: 18.oktober 2017]
27. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org> [Dostop: 23. januar 2018]
28. Irish Pharmaceutical Healthcare Association. <http://www.medicines.ie/> [Dostop: 23. oktober 2017]
29. McOsker CC, Fitzpatrick PM. 20. Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 33(A): 23–30.
30. Ministry of Health Israel <https://www.old.health.gov.il/> [Dostop: 27. oktober 2017]
31. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> [Dostop: 28. oktober 2017]
32. Zdravila.net.<http://www.zdravila.net/> [Dostop: 22. oktober 2017]
33. GlaxoSmithKline. <http://gsk.com.au/> [Dostop: 22.oktober 2017]
34. Lexi-Interact Online. <https://online.lexi.com/lco/action/interact> [Dostop: 4. januar 2018]
35. Drugs.com-Drug Interaction Checker
https://www.drugs.com/drug_interactions.html [Dostop: 26. december 2017]
36. Moreira Reis A, De Bartoli Cassiani S. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci.* 2010; 32(6): 822–28.
37. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016; 5(4): 257–63.
38. Ramos GV, Guaraldo L, Japiassú AM, Bozza FA. Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care. 2015; 40(1): 63–7.
39. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci.* 2008; 30(4): 367–74.
40. Muhič N. Prospektivna klinična raziskava izraženih interakcij med zdravili in primerjalna analiza uporabljenih podatkovnih baz. Diplomaska naloga. UL Fakulteta za farmacijo 2016.
41. 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.

42. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16(6): 641–51.
43. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf.* 2012; 35(9): 769–81.
44. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, Graff Zivin J, Abraham I, Palmer J, Martin JR, Kramer SS, Wunz T. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care.* 2010; 48(10): 923–33.
45. Qing-ping S, Xiao-dong J, Feng D, Yan L, Mei-ling Y, Jin-xiu Z, Shu-qiang Z. Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. *BMC Health Serv Res.* 2014; 17(14): 73.
46. Chisholm-Burns MA, Graff Zivin JS, Lee JK, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, Abraham I, Palmer J. Economic effects of pharmacists on health outcomes in the United States: A systematic review. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67(19): 1624–34.
47. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, Graff Zivin J, Abraham I, Palmer J, Martin JR, Kramer SS, Wunz T. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care.* 2010; 48(10): 923–33.
48. Westerlund T, Marklund B. Assessment of the clinical and economic outcomes of pharmacy interventions in drug-related problems. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34(3): 319–327.
49. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M, Clinically relevant potential drug–drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Social Adm Pharm.* 2017; 11.

7 DODATEK

Spodaj so podrobneje opisana vsa neregistrirana zdravila, ki se izdajajo bolnikom v Lekarni UKC Ljubljana.

AMILOZID – TEVA TABLETE 30 x 50 mg/5mg (hidroklorotiazid, amilorid)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje hipertenzije, kongestivnega srčnega popuščanja, jetrne ciroze z ascitesom in zdravljenje edemov srčnega izvora. Namenjen je zdravljenju bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za znižanje ravni kalija. (18)

ARTAMIN KAPSULE 50 x 150 mg (D-penicilamin)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje (juvenilnega) revmatoidnega artritisa, Wilsonove bolezni, cistinurije, zastrupitve s svincem, kroničnega aktivnega hepatitisa, primarne biliarne ciroze in skleroderme. (19)

ASTONIN H TABLETE 100 x 0,1 mg (fludrokortizon)

Zdravilo se uporablja pri zdravljenju adrenalne insuficience in adrenogenitalnem sindromu z izgubo soli. Fludrokortizon se veže na mineralokortikoidni receptor, kar poveča transport ionov in vode. S tem se poveča zunajcelični volumen in krvni tlak, obenem pa se zniža nivo kalija. (20)

ATARAX TABLETE 50 x 25 mg (hidroksizin)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje tesnobe, napetosti, nervoze ter ob srbečici zaradi akutne ali kronične koprivnice in pri atopijskem ali kontaktnem dermatitisu. Hidroksizin tekmuje s histaminom za vezavo na histaminski receptor H1. (18)

BACTROBAN 2 % MAZILO ZA NOS 3 g (mupirocin)

Zdravilo se uporablja za odpravo stafilokokov v nosni votlini, zlasti za dekolonizacijo MRSA-e (na meticilin odporen *Staphylococcus aureus*). Učinkovit je tudi proti gram-negativnim bakterijam, kot sta *Escherichia coli* in *Haemophilus influenzae*. Mupirocin se reverzibilno veže na bakterijsko prenašalno ribonukleinsko sintetazo (tRNA-sintetaza). S tem zavira sintezo bakterijske ribonukleinske kisline (RNA) in beljakovin. (18)

BECOZYM FORTE TABLETE 20x (vitamini B-kompleksa)

Zdravilo se uporablja za preprečevanje in zdravljenje pomanjkanja vitaminov B skupine zaradi obolenja jeter, ki zmanjša vgradnjo vitaminov v encime, enolične prehrane pri dietah, pri prekomernem uživanju alkohola, pri pomanjkanju apetita, ki se pojavi pri vročinskih obolenjih. Uporablja se tudi skupaj z zdravili, ki izničijo delovanje vitaminov, kot so antiinfektivi, citostatiki, antikonvulzivi. Vitamini B-kompleksa so sestavni deli nekaterih encimov, ki igrajo pomembno vlogo pri številnih biokemijskih procesih, ki potekajo v človeškem telesu. (21)

CALCITRIOL PERORALNA RAZTOPINA 1 mcg/ml 1 x 15 ml (kalcitriol)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma, hiperkalciemije pri pacientih z idiopatskim hipoparatiroidizmom, pooperativnim hipoparatiroidizmom, psevdohipoparatiroidizmom. Kalcitriol je eden najpomembnejših presnovkov vitamina D₃. Ob vezavi na jedrni receptor za vitamin D le-ta deluje kot transkripcijski faktor, ki se po vezavi liganda sproži in veže na DNA in s tem vpliva na ekspresijo genov. (22)

CATAPRESAN TABLETE 30 x 0,15 mg (klonidin)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje povišanega krvnega tlaka. Klonidin je agonist α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} adrenergičnih receptorjev. (23)

COLCHICINE CF TABLETE 30 x 0,5 mg (kolhicin)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje akutnega protina in za preprečevanje napada protina ob začetku zdravljenja z alopurinolom in urikozuriki. Natančni mehanizem delovanja kolhicina ni ugotovljen. (18)

DANTRIUM KAPSULE 50 x 25 mg (dantrolen)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje kroničnega spazma skeletnih mišic pri odraslih. Dantrolen se veže na rianodinski receptor, ki se nahaja na Ca-kanalčku. S tem zmanjšuje intracelularno koncentracijo kalcija, ki je bistven pri krčenju mišic. (18)

DAPSON – Fatol TABLETE 100 x 50 mg (dapson)

Uporablja se za zdravljenje gobavosti (lepre), herpetiformnega dermatitisa in drugih vrst dermatitisov, za preprečevanje malarije v kombinaciji s pirimetaminom in pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis carinii pneumonia*, pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, posebno pri pacientih, ki imajo sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS).

Dapson preprečuje sintezo dihidrofolne kisline s tekmovanjem s *para*-aminobenzojsko kislino za aktivno mesto dihidropteroat sintaze. (18)

DARAPRIM TABLETE 30 x 25 mg (pirimetamin)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje očesne toksoplazmoze, pri okužbi ploda, ki je posledica okužbe s *Toxoplasma gondii* med nosečnostjo in za zdravljenje toksoplazmoze pri ljudeh z AIDS-om. Vedno se ga uporablja v kombinaciji še z enim zdravilom, ki deluje sinergistično z njim. Pirimetamin zavira sintezo dihidrofolat reduktaze v *Toxoplasma gondii* in s tem blokira sintezo purinskih in piramidinskih baz, ki so nujno potrebne za DNA sintezo in s tem za delitev celic. (18)

DEXAMETHASON TABLETE 100 x 0,5 mg (deksametazon)

Uporablja se za zdravljenje navadnega pemfigusa, miozitisa, idiopatske trombocitopenične purpore pri odraslih, metastatske kompresije hrbtenjače, preprečevanje in zdravljenje bruhanja, ki ga povzroči uporaba citostatikov in emetogene kemoterapije, za zdravljenje simptomatskega multiplega mieloma, akutne limfoblastne levkemije, Hodgkinove bolezni in ne-Hodgkinovega limfoma v kombinaciji z drugimi zdravili. Deksametazon je glukokortikoidni agonist. Z vezavo na citoplazemske glukokortikoidne receptorje se spremeni transkripcija in s tem sinteza beljakovin. S tem se zavre levkocitna infiltracija na mestu vnetja, pride do motenj v delovanju mediatorjev vnetnega odziva, zatire se humoralni imunski odziv. Z vsem tem pride do zmanjšanja edemov. (24)

DIAZEPAM REKTIOLE 5 x 5 mg in 5 x 10 mg (diazepam)

Zdravilo se uporablja pri anksioznosti, vznemirjenosti, epileptičnih konvulzijah, vročinskih krčih (febrilna konvulzija), alkoholnem odtegnitvenem sindromu, za sprostitev mišičnega spazma pri tetanusu. Diazepam se veže na benzodiazepinske receptorje, s tem se povečajo gabaergična transmisija in zaviralni procesi v osrednjem živčevju. (18)

DOSTINEX TABLETE 8 x 0,5 mg (kabergolin)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje hiperprolaktinemije in zaviranje fiziološke laktacije. Kabergolin je agonist dopaminskih D₂ receptorjev. (18)

DIBENZYRAN KAPSULE 30 x 10 mg (fenoksibenzamin)

Zdravilo se uporablja pri hipertenzivnih epizodah, povezanih s feokromocitomom. Fenoksibenzamin je antagonist alfa receptorjev, kar povzroča relaksacijo mišic in razširitev krvnih žil. S tem se znižuje krvni tlak. (18)

EMB – Fatol TABLETE 100 x 400 mg (etambutol)

Zdravilo se uporablja pri zdravljenju tuberkuloze. Vedno se ga uporablja v kombinaciji še z vsaj enim antituberkulotikom. Etambutol zavira arabinosil transferazo, ki je pomembna pri sintezi celične stene. Zaviranje tega encima vodi v povečano permeabilnost celične stene. (25)

EMLA 5 % KREMA 1 x 5 g (lidokain, prilokain)

Zdravilo se uporablja za topikalno anestezijo. Lidokain in prilokain delujeta na napetostno odvisne kanalčke in zavirata proženje in širjenje akcijskega potenciala. (18)

FUNGIZONE SUSPENZIJA 100 mg/ml, 1 x 40 ml (amfotericin B)

Zdravilo je antimikotik in se uporablja za zdravljenje določenih primerov gastrointestinalne kandidoze, dodatno zdravljenje vaginalne in kožne kandidoze kot preventiva pred kandidozo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom. Amfotericin B se veže z ergosterolom, sestavnim delom glivičnih celičnih membran. Ob vezavi nanj tvori pore, ki omogočajo hitro uhajanje ionov (K^+ , Na^+ , H^+ in Cl^-), kar posledično vodi v celično smrt. (21, 27)

GABITRIL TABLETE 100 x 10 mg in 50 x 5 mg (tiagabin)

Zdravilo je namenjeno dodatnemu zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje, ki se jih z drugimi protiepileptičnimi zdravili ne da zadovoljivo kontrolirati. Natančni mehanizem delovanja tiagabina ni znan. (24)

GLYCOPYRRONIUM BROMIDE AMPULE 0,2 mg/ml, 10 x 1 ml (glikopironij)

Zdravilo se uporablja proti perifernim muskarinskim učinkom antiholinesteraz, kot sta neostigmin in piridostigmin, pred operacijami za zmanjšanje bronhialnih izločkov, slinjenja in kislosti želodčne vsebine, ter za preprečevanje bradikardije, ki nastopi med operacijo zaradi uporabe suksametonija ali zaradi vagalnega refleksa. Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptorjev. (13)

GRISEO-CT TABLETE 100 x 125 mg (griseofulvin)

Uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb kože, lasišča, nohtov, kjer topikalna terapija ni mogoča ali ni uspešna. Griseofulvin je fungistatik, ki se veže na celične mikrotubule in s tem zavira mitozo v celicah gliv. (21)

HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE TABLETE 60 x 200 mg (hidroksiklorokin)

Uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa, diskoidnega in sistemskega eritematoznega lupusa ter dermatoloških stanj, ki jih povzroča ali poslabša sončna svetloba. Natančen mehanizem delovanja hidroksiklorokina ni poznan. (18)

IRENAT PERORALNA RAZTOPINA 300 mg/ml, 1x 40 ml (natrijev perklorat)

Uporablja se za zdravljenje subkliničnega hipertiroidizma. Perklorat se veže na Na^+/I^- simporter, s čimer kompetitivno zavira vstopanje jodida v ščitnico. S tem je onemogočena nadaljnja sinteza ščitničnih hormonov. (21)

KIDMEL PERORALNA RAZTOPINA 1 mg/ml, 1 x 200 ml (melatonin)

Zdravilo se uporablja kot monoterapija za kratkotrajno zdravljenje primarne nespečnosti, za katero je značilna slaba kakovost spanca pri bolnikih, starih 55 ali več let. Melatonin je hormon, ki nastaja v žlezi češeriki (epifizi) iz aminokislina triptofana. (21)

L-CARN PERORALNA RAZTOPINA 1 g/ 10 ml, 50 x 10 ml (L-karnitin)

Uporablja se za nadomeščanje karnitina pri primarnem pomanjkanju, ki nastopi zaradi okvare tako imenovanega »prenašalca karnitina« v celični steni ali zaradi pomanjkanja karnitina v mišičju, in sekundarnem pomanjkanju karnitina, ki ga povzročajo izgube karnitina pri kronični hemodializi, stranski učinki določenih postopkov zdravljenja ali različne bolezni. Karnitin se sintetizira v ledvicah in jetrih, v telo pa ga vnesemo tudi s hrano. Ima pomembno vlogo pri metabolizmu maščob. (21)

LYSODREN TABLETE 100 x 500 mg (mitotan)

Uporablja se za simptomatsko zdravljenje adrenokortikalnega sindroma. Mehanizem delovanja mitotana ni poznan, podatki pa kažejo, da spreminja periferni metabolizem steroidov in s tem neposredno zavira skorjo nadledvične žleze. (18)

MAGNESIUM VERLA TABLETE 50 x 60 mg (magnezijev citrat nonahidrat in magnezijev-L-glutamat tetrahidrat)

Uporablja se pri pomanjkanju magnezija. Magnezij je vključen v delovanje več kot 300 vrst encimov. Prav tako je fiziološki kalcijev antagonist, kar pomeni, da regulira kontraktilnost srca in stabilizira srčni ritem. (26)

METOPIRON KAPSULE 100 x 250 mg (metirapon)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje Cushingovega sindroma in kot diagnostični test za insuficienco adrenokortikotropnega hormona (ACTH). Metirapon zavira reakcijo 11- β -hidroksilacije v skorji nadledvične žleze. S tem se zmanjšuje proizvodnja kortizola in kortikosterona. (28)

MYDRIACYL KAPLJICE ZA OKO 1 % 1 x 15 ml (tropikamid)

Uporablja se pri midriazi in cikloplegiji za očne preiskave. Tropikamid se veže in blokira M_4 muskarinske receptorje, ki se nahajajo v očesu. (18)

MYTELASE TABLETE 50 x 10 mg (ambenonij)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje miastenije gravis. Ambenonij reverzibilno kompetitivno zavira acetilholinesterazo. (21)

NITROFURANTOIN TABLETE 50 x 50 mg (nitrofurantoin)

Zdravilo se uporablja za zdravljenje in preprečevanje okužb sečil, še posebej pri okužbah s sledečimi bakterijskimi sevi: *Escherichia coli*, *Enterococci*, *Staphylococci*, *Citrobacter*, *Klebsiella* in *Enterobacter*. Nitrofurantoin aktivirajo bakterijski flavoproteini, pri tem nastanejo reaktivni intermedijati, ki naj bi modulirali in poškodovali ribosomalne proteine in druge makromolekule (DNA, RNA, proteini celične stene bakterij). (18, 29)

NOVOTHYRAL TABLETE 100 x 100 μ g T₄/20 μ g T₃ (levotiroksin, liotironin)

Uporablja se za nadomeščanje pri primarnem ali sekundarnem hipotiroidizmu. Levotiroksin in liotironin sta ščitnična hormona, ki se vežeta na proteine ščitničnega receptorja v celičnem jedru in povzročata metabolične učinke s kontrolo transkripcije DNA in sinteze beljakovin. (21)

NYSTAN SUSPENZIJA 100.000 I.E./ml, 1 x 30 ml (nistatin)

Uporablja se za zdravljenje okužb ustne votline, požiralnika in prebavnega trakta s kandido. Nistatin se veže na ergosterol, ki je sestavni del glivne celične stene. S tem povzroči nastanek por v membrani, to pa vodi v celično smrt. (18)

PREDNISOLON TABLETE 10 x 25 mg in 100 x 5 mg (prednizolon)

Uporablja se pri hudih alergijskih reakcijah, sistemskem eritematoznem lupusu, polimiozitisu, akutnem revmatičnem karditisu, revmatičnem in psoriatičnem artritisu, eksfoliativnem dermatitisu, levkemijah in limfomih, pri akutnem poslabšanju ulceroznega kolitisa, Crohnovi bolezni, sarkoidozi, nefrotičnem sindromu, astmi, primarni in sekundarni insuficienci nadledvične žleze, imunosupresiji po presaditvi organov ... Prednizolon je glukokortikoid, ki spremeni transkripcijo in s tem sintezo beljakovin. S tem se zavre levkocitna infiltracija na mestu vnetja, pride do motenj v delovanju mediatorjev vnetnega odziva, zatre se humoralni imunski odziv. (18)

RESINCOLESTIRAMINA PRAŠEK ZA PERORALNO SUSPENZIJO 50 x 4 g (holestiramin)

Uporablja se pri preprečevanju koronarne bolezni pri mlajših moških s primarno hiperholesterolemijo, pri pruritisu, ki je povezan z obstrukcijo žolčevoda in primarno biliarno cirozo, pri lajšanju driske, ki je posledica Crohnove bolezni, vagotomije ... Holestiramin veže žolč in s tem preprečuje njegovo reabsorpcijo. (18)

RESOCHIN TABLETE 100 x 250 mg (klorokin)

Uporablja se pri zdravljenju malarije in sistemskega eritematoznega lupusa. Klorokin naj bi zaviral aktivnost hem polimeraze. (21)

RIFACOL TABLETE 12 x 200 mg (rifaksimín)

Uporablja se za zdravljenje potovalne driske, ki ni povezana z zvišano telesno temperaturo, krvavo drisko, okultno krvjo ali levkociti v blatu. Rifaksimín zavira sintezo RNA tako, da se veže na beta-podenoto bakterijske encimske polimeraze. (18)

RIFADIN KAPSULE 100 x 300 mg (rifampicin)

Uporablja se za zdravljenje tuberkuloze, gobavosti, pri preprečevanju meningokoknega meningitisa ... Rifampicin zavira DNA odvisno RNA polimerazo, kar vodi v supresijo sinteze RNA in s tem v celično smrt. (18)

RITALMEX KAPSULE 30 x 200 mg (meksiletin)

Uporablja se za preprečevanje smrtno nevarnih ventrikularnih aritmij, še posebej, če so izzvane s kardiotioničnimi glikozidi ali srčnim infarktom. Meksiletin kratkotrajno zavira natrijeve kanalčke med depolarizacijo in tako upočasni akcijski potencial. (21)

ROVAMYCINE TABLETE 16 x 1.500.000 I.E. (spiramicin)

Uporablja se za zdravljenje okužb dihalnih poti, okužb s klamidijo, kriptosporidioze in toksoplazmoze v nosečnosti. Spiramicin je makrolidni antibiotik, ki zavira sintezo beljakovin v bakterijski celici med translokacijo. (30)

RYTHMODAN RETARD TABLETE 60 x 250 mg (dizopiramid)

Uporablja se za preprečevanje aritmij po miokardnem infarktu, med kirurškimi posegi ali po uporabi digitalisa oziroma podobnih glikozidov, za zdravljenje persistentnih ventrikularnih in atrijskih ekstrasistol, paroksizmalne supraventrikularne tahikardije, Wolff-Parkinson-White sindroma. Dizopiramid je antiaritmično zdravilo tipa 1A, ki zavira hitro delujoče natrijeve kanalčke. (18)

SCOPODERM TTS TRANSDERMALNI OBLIŽI 2 x 1,5 mg (hioscin)

Obliži se uporabljajo za preprečevanje simptomov potovalne bolezni, kot so bruhanje, slabost in vrtoglavica. Hioscin je alkaloid, prisoten v volčji češnji (*Atropa belladonna*). Je antiholinergik, deluje kot kompetitivni antagonist muskarinskih receptorjev. (18)

SERECOR KAPSULE 60 x 300 mg (hidrokinidin)

Uporablja se za zdravljenje in preprečevanje določenih težjih motenj srčnega ritma in za preprečevanje srčnih električnih sunkov pri nekaterih bolnikih z vsadnim defibrilatorjem. Hidrokinidin spremeni prepustnost membrane za Na⁺ in K⁺ ione in s tem deluje na depolarizacijo in repolarizacijo miokardnih celic. (21)

SULFADIAZIN-HEYL TABLETE 100 x 500 mg (sulfadiazin)

Uporablja se za zdravljenje okužb z gram-pozitivnimi bakterijami (zlasti streptokoki skupine A, nekaterimi sevi *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis*, *Nocardia* [še posebej *Nocardia asteroides*] in v manjši meri tudi proti stafilokokom in *Clostridium perfringens*) in gram-negativnimi bakterijami (zlasti *Haemophilus influenzae* in *Haemophilus ducreyi*); občutljivost za enterobakterije

(*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia* in *Vibrio cholerae*) je različna. Na sulfadiazin naj bi bili občutljivi tudi *Actinomyces spp.*, *Brucella*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Legionella*, *Yersinia pestis*, *Chlamydia*, *Pseudomonas pseudomallei*). Sulfadiazin je strukturni analog in kompetitivni antagonist *para*-aminobenzojske kisline (PABA). S tem preprečuje sintezo folne kisline v bakteriji. (18)

URALYT – URATO PRAŠEK 1 x 280 mg (kalijev natrijev hidrogencitrat)

Zdravilo se uporablja za raztapljanje kamnov iz sečne kisline, ki se nahajajo v sečilih, in za preprečevanje nadaljnjega tvorjenja kamnov. Sečna kislina ($pK_a=5,4$) (18) je v kislem, pri $pH < 6$, slabo topna in prihaja do kristalizacije in s tem tvorbe skupkov. Kalij natrijev hidrogencitrat stabilizira pH urina v območju 6,2–6,8, kjer je sečna kislina bolj topna. Tako se že nastali skupki raztopijo, obenem pa je ta pH neugoden za nastajanje novih kamnov. (30)

VESANOID KAPSULE 100 mg x 10 mg (tretinoin)

V kombinaciji z arzenovim trioksidom ali kemoterapijo se uporablja za zdravljenje akutne promielocitne levkemije. Mehanizem delovanja pri zdravljenju levkemije ni poznan. (21, 31)

ZESTAVAL TABLETE 2 x 200 mg (albendazol)

Zdravilo je antiparazitik. Uporablja se za odpravljanje črevesnih zajedavcev, in sicer giardie (*G. duodenalis*, *G. intestinalis*), podančic (*Enterobius vermicularis*), navadnih glist (*Ascaris lumbricoides*), zobatcev (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), trihurisa (*Trichuris trichiura*), strongiloidesa (*Strongyloides stercoralis*) in trakulje (*Taenia spp.*). (32) Albendazol naj bi zaviral tubulno polimerizacijo, kar vodi v imobilizacijo in smrt zajedavca. (33)