

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BOŠTJAN KRAJNC

DIPLOMSKA NALOGA
POTENCIALNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI V
FARMAKOTERAPIJI STAROSTNIKOV MARIBORSKE REGIJE
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2012

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BOŠTJAN KRAJNC

**POTENCIALNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI V
FARMAKOTERAPIJI STAROSTNIKOV MARIBORSKE REGIJE**

**POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN THE
PHARMACOTHERAPY OF ELDERLY IN MARIBOR REGION**

Ljubljana, 2012

Diplomsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom prof. dr. Jožeta Drinovca, dr. med.. Podatke, ki sem jih uporabil pri izdelavi diplomske naloge, so zbrali zaposleni Javnega zdravstvenega zavoda Mariborske lekarne Maribor.

Za strokovno pomoč se zahvaljujem prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., prof. dr. Jožetu Drinovcu, dr. med.. Za strokovno pomoč in zbiranje podatkov, se zahvaljujem doc. dr. Alešu Mlinariču, mag. farm. in Matjažu Tušu, mag. farm. ter informatikom in ostalim zaposlenim Javnega zdravstvenega zavoda Mariborske lekarne Maribor, ki so prispevali k nastanku diplomske naloge.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom prof. dr. Jožeta Drinovca, dr. med..

Boštjan Krajnc

Predsednik komisije: prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm

Član komisije: doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm

Ljubljana, 2012

VSEBINA

POVZETEK	III
ABSTRACT	IV
SEZNAM KRATIC IN OKRAJŠAV	V
SEZNAM PREGLEDNIC	VI
SEZNAM SLIK	VII
1 UVOD	1
1.1. DEFINICIJA STARANJA	1
1.2. FIZIOLOŠKE SPREMEMBE PRI STAROSTNIKI	1
1.2.1. SPREMEMBE V ABSORPCIJI UČINKOVIN	3
1.2.2. SPREMEMBE V PORAZDELITVI UČINKOVIN	3
1.2.3. SPREMEMBE V METABOLIZMU UČINKOVIN	4
1.2.4. SPREMEMBE V IZLOČANJU UČINKOVIN	4
1.3. BOLEZNI PRI STAROSTNIKI	5
1.4. NAJPOGOSTEJŠE SKUPINE ZDRAVIL V FARMAKOTERAPIJI STAROSTNIKOV	6
1.5. POLIFARMAKOTERAPIJA IN NEUSTREZNO PREDPISOVANJE PRI STAROSTNIKI	7
1.6. BEERSOVA MERILA ZA POTENCIALNO NEUSTREZNO PREDPISOVANJE ZDRAVIL PRI STAROSTNIKI	8
1.7. INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI STAROSTNIKI	10
1.7.1. FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE	10
1.7.1.1. INTERAKCIJE S VPLIVOM NA ABSORPCIJO UČINKOVIN	10
1.7.1.2. INTERAKCIJE S VPLIVOM NA PORAZDELITEV UČINKOVIN	11
1.7.1.3. INTERAKCIJE S VPLIVOM NA METABOLIZEM UČINKOVIN	11
1.7.1.4. INTERAKCIJE S VPLIVOM NA IZLOČANJE UČINKOVIN	12
1.7.1.5. INTERAKCIJE S VPLIVOM NA TRANSPORT UČINKOVIN	12
1.7.2. FARMAKODINAMSKÉ INTERAKCIJE	13
1.8. VREDNOTENJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI S PROGRAMOM Lexicomp Online™	13
1.8.1. NIVOJI TVEGANJA INTERAKCIJ MED ZDRAVILI	13
1.9. NEZDRUŽLJIVOST MED ZDRAVILI IN BOLEZNIJO PRI STAROSTNIKI ..	14
1.10. NAJPOGOSTEJŠE KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI STAROSTNIKI	15
2 NAMEN DELA	18
3 MATERIALI IN METODE	19
3.1. CILJANO ISKANJE POTENCIALNIH KLINIČNO POMEMBNIH INTERAKCIJ	19
3.2. PREGLED UPORABE ZDRAVIL BOLNIKOV	19
3.3. STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV	20
4 REZULTATI	21
4.1. IZBRANE POTENCIALNE KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE	21
4.2. PREGLED UPORABE ZDRAVIL BOLNIKOV	22
4.2.1. SPLOŠNI PODATKI BOLNIKOV, ZA KATERE SMO NAREDILI PREGLED UPORABE ZDRAVIL	22
4.2.2. POTENCIALNE KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE, KI SMO JIH ZASLEDILI PRI PREGLEDU UPORABE ZDRAVIL STAROSTNIKOV	24

5 RAZPRAVA.....	31
5.1. PREDPISOVANJE ZDRAVIL NA RECEPT STAREJŠIM OD 65 LET.....	31
5.2. OPIS POTENCIALNIH KLINIČNO POMEMBNIH INTERAKCIJ	33
5.3. POTENCIALNE KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILIH IN Z NJIMI POVEZANE HOSPITALIZACIJE.....	92
5.4. PRIPOROČILA ZA PREPREČAVANJE NASTANKA INTERAKCIJ MED ZDRAVILI.....	93
6 SKLEP	94
7 LITERATURA	96

POVZETEK

S staranjem organizma nastanejo številne fiziološke spremembe, ki vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko učinkovin. Starostniki so bolj dovzetni za pojav različnih obolenj, in zato je poraba zdravil v tej skupini prebivalstva največja, kar lahko vodi v pojav polifarmakoterapije, ki je med drugimi dejavniki odgovorna za nastanek interakcij med zdravili ter nezdružljivosti med zdravili in boleznijo. Po podatkih nizozemske raziskave so interakcije med zdravili pri starostnikih vzrok za 4,8% sprejemov v bolnišnico.

Namen diplomske naloge je bil iskanje izbranih potencialnih klinično pomembnih interakcij in narediti pregled uporabe zdravil pri starostnikih na območju, ki ga pokriva Javni zdravstveni zavod Mariborske lekarne Maribor, z namenom številčnega vrednotenja ter opisa posameznih potencialnih klinično pomembnih interakcij. Pri tem nam je bila v pomoč podatkovna baza izdanih receptov Mariborskih lekarn, podatkovna baza Lexicomp, podatkovna baza Drugs.com, knjiga Stockley's Drug Interactions in izbrani primarni viri.

294 bolnikov, starih 65 let ali več, je v trimesečnem obdobju leta 2010 v Mariborskih lekarnah prejelo 10 ali več različnih zdravil. 160 bolnikov (54,4%) je prejelo 10 različnih zdravil, ena oseba pa je prejela 16 različnih zdravil. Po naših podatkih je bil delež obiskov prebivalstva, starega 65 let in več, glede na skupno število vseh obiskov Mariborskih lekarn v trimesečnem obdobju leta 2010, 32,5%. Delež izdanih receptov starostnikom, glede na skupno število izdanih receptov v tem obdobju, je znašal 40,3%. Skupno je bilo v tem obdobju zabeleženih 283 potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja D, pri 281-ih bolnikih in 6 potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja X, pri 6-ih bolnikih. Največ interakcij, nivoja tveganja D, je bilo med α_1 -blokatorji in β -blokatorji, in sicer 55. Največ interakcij, nivoja tveganja X, je bilo med benzodiazepini in olanzapinom, in sicer 2. Največ potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja C, je bilo med ACE-inhibitorji in acetilsalicilno kislino, in sicer 121 pri 116 bolnikih.

Interakcije med zdravili zapletajo farmakoterapijo starostnikov in s svojim potencialnim kliničnim pomenom vplivajo na njihov potek zdravljenja.

ABSTRACT

The aging body experiences many physiological changes that have influence on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. The elderly are more susceptible to gain a variety of different illnesses, therefore the drug consumption of this population category is the greatest. This can lead to polypharmacy, which is among other factors, responsible for development of drug–drug interactions and drug–disease interactions. According to data of Netherlands study, drug interactions in the elderly are responsible for 4,8% of hospital admissions.

Our objective was to search for selected potential clinically important drug interactions and to check out for drug consumption of the elderly on the area that is supported by Public health institut Maribor's pharmacys Maribor, with intention to numerically assess and describe potential clinically important drug interactions. We used Maribor's data base of prescribed recipes, Lexicomp data base, Drugs.com data base, the book Stockley's Drug Interactions and selected articles statet in the footnotes.

294 patients, aged 65 years or more, received 10 or more different drugs in a three month period of the year 2010. 160 patients (54,4%) received 10 different drugs and one person received 16 different drugs. Considering our data, the percent of elderly that visited Maribor's pharmacys in the three month period of a year 2010 was 32,5% of all visits. The percent of presribed recipes on the area of Maribor's pharmacys was 40,3% of all presribed recipes on this area. In this period we found totally of 283 potential clinically important interactions of risk rating D that appeared at 281 patients and 6 potential clinically important interactions of risk rating X at 6 patients. The most of interactions of risk rating D, 55 of them, were that between α_1 -blockers and β -blockers and most of interactions of risk rating X, 2 of them, were that between benzodiazepines and olanzapine. Most of potential clinically important drug interactions of risk rating C, 121 of them that appeared at 116 patients, were that between ACE–inhibitors and acetylsalicylic acid.

Drug interactions make the pharmacotherapy of elderly much more complicated and with their potential clinical importance have influence on their medication process.

SEZNAM KRATIC IN OKRAJŠAV

ACE	Angiotenzinska konvertaza
AERS	Adverse Event Reporting System (informacijska podatkovna baza, ki jo FDA uporablja pri postmarketinških raziskavah varnosti zdravil)
AMI	Akutni miokardni infarkt
ALT	Alaninska transaminaza
AST	Aspartatna aminotransferaza
ATC	Anatomske terapevtske klasifikacije
AUC	Površina pod krivuljo (plazemske koncentracije učinkovine v odvisnosti od časa)
CK	Kreatin kinaza
C _{max}	Največja plazemska koncentracija učinkovine
COX	Ciklooksigenaza
CYP	Encimi citokromi
CŽS	Centralni živčni sistem
EKG	Elektrokardiogram
FDA	Food and drugs administration (ameriška agencija za hrano in zdravila)
GIT	Gastrointestinalni trakt
HMG CoA	3-hidroksi-3-metil glutaril koencim A
INR	Mednarodno normalizirano razmerje
NSAR	Nesteroidni antirevmatiki
NYHA	New York Heart Association (klasificira jakost srčnega popuščanja)
QTc	Popravljen QT interval
TSH	Tireotropni hormon

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I. Število dnevno definiranih odmerkov najpogosteje uporabljenih zdravil v starosti nad 65 let v letu 2003 (po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije) .	6
Preglednica II. Potencialno neustrezno predpisana zdravila pri starostnikih, po Beersovih merilih	9
Preglednica III. Klinično pomembne nezdružljivosti med zdravilom in boleznijo pri starostnikih (pogostnost:8-30 %)	14
Preglednica IV. 10 najpogostejših klinično pomembnih interakcij med zdravili pri starostnikih.	15
Preglednica V. Število izbranih potencialnih klinično pomembnih interakcij pri vseh bolnikih, starih 65 let ali več.	21
Preglednica VI. Demografski podatki bolnikov, za katere je bil narejen pregled uporabe zdravil.	23
Preglednica VII. Potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja D in X, pri starostnikih, ki so prejeli 10 ali več različnih zdravil.	24
Preglednica VIII. Potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja C.....	25
Preglednica IX. Posamezne potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja D in X.	26
Preglednica X. Posamezne potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja C.	29
Preglednica XI. Število različnih kemijsko-farmakološko-terapevtskih skupin zdravil (ATC 4), predpisanih zavarovanim osebam, starim 65 let in več, v 3-mesečnem obdobju leta 2004 in 2009..	32

SEZNAM SLIK

Slika 1. Podatki o številu bolnikov, obiskov in receptov obravnavanih v Mariborskih lekarnah v 4. četrtletju leta 2010. 22

Slika 2. Delež starostnikov, ki so v 4. četrtletju leta 2010 prejeli določeno število različnih zdravil. 23

1 UVOD

Živimo, z izjemo držav v razvoju, v sorazmerno razvitem svetu, ki nam večinoma omogoča dokaj kakovostno življenje, kar ima med drugim za posledico daljšanje življenske dobe. S tem, ko se življenjska doba daljša, se povečuje delež starejšega prebivalstva, oziroma starostnikov. Starostniki so, po dogovoru večine razvitih svetovnih držav, definirani, kot ljudje stari 65 let ali več (1).

1.1. DEFINICIJA STARANJA

Staranje lahko opredelimo, kot vrsto od časa odvisnih, anatomskih in fizioloških sprememb, ki zmanjšujejo fiziološko rezervo in funkcionalno kapaciteto. Postopno izgubljanje fizioloških funkcij v organizmu vodi v smrt (2, 3).

1.2. FIZIOLOŠKE SPREMEMBE PRI STAROSTNIKI

Fiziološke spremembe, povezane s staranjem, se pojavljajo v vseh organskih sistemih. Hitrost upadanja fizioloških funkcij je odvisna od organskega sistema, a je za vsak organski sistem konstantna (4).

Pri starostnikih nastanejo v organizmu naslednje spremembe (4-8):

- spremembe v telesni zgradbi:
 - poveča se količina maščobnega tkiva (do 35%),
 - zmanjša se količina vode v telesu,
 - zmanjša se suha telesna teža,
 - zmanjša se volumen plazme in zniža koncentracija proteinov v serumu, predvsem albumina, zaradi zmanjšane sinteze v jetrih,

- spremembe v dihalih:
 - zmanjša se moč dihalnih mišic,
 - zmanjša se podajnost prsne stene,
 - zmanjša se alveolna površina,

- zmanjša se vitalna kapaciteta,
 - poveča se rezidualni volumen,
 - zmanjša se maksimalna dihalna kapaciteta,
- spremembe v delovanju srca in ožilja:
 - zmanjša se srčni udarni volumen (po tridesetem letu pada linearno, s hitrostjo 1% na leto pri zdravih osebah),
 - zniža se srčna frekvenca,
 - zmanjša se srčna rezerva,
 - poveča se periferni upor,
 - zmanjša se občutljivost miokarda za β -adrenergično stimulacijo,
 - zmanjša se baroreceptorska aktivnost,
 - žilne stene postanejo bolj toge,
 - zmanjša se volumen plazme (za 8%),
- spremembe na prebavilih:
 - zviša se pH v želodcu,
 - zmanjša se hitrost praznjenja želodca,
 - zmanjša se črevesna motiliteta,
 - zmanjša se pretok krvi v črevesju,
 - zmanjša se gastrointestinalna absorpcijska površina,
 - zmanjša se jetrno tkivo (za 29% pri moških in 11% pri ženskah),
 - zmanjša se jetrni pretok krvi,
- spremembe v osrednjem živčnem sistemu:
 - zmanjšata se teža in volumen možganov,
 - zmanjša se pretok krvi v možganih,
 - oslabiljene so kognitivne funkcije,
- manjše je delovanje ledvic:
 - zmanjšana je glomerulna filtracija, tudi do 50%,
 - manjši je pretok krvi v ledvicah,
 - zmanjšana je sposobnost sekrecije tubulov, ki po 40. letu pada za 1% na leto,

- zmanjšana je ledvična masa,
- izločanje skozi ledvica je nadalje kompromitirano, zaradi bolezni ledvic, težav s prostato in dehidracijo,

- spremembe na reninskem, angiotenzinskem, aldosteronskem sistemu:
 - zniža se koncentracija renina v plazmi,
 - zniža se koncentracija aldosterona v urinu,
 - zmanjša se simpatična inervacija jukstaglomerulnih celic.

Fiziološke spremembe vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko učinkovin. Spremeni se absorpcija, porazdelitev, metabolizem v jetrih in izločanje skozi ledvica, zato potrebujejo starostniki praviloma nižje odmerke zdravil (9).

1.2.1. SPREMEMBE V ABSORPCIJI UČINKOVIN

V literaturi lahko najdemo različne podatke o spremembah pri starostnikih, ki vplivajo na absorpcijo zdravil. Najpogostejše so atrofične spremembe na želodčni sluznici, z zmanjšano sekretorno kapaciteto kisline, manjšim gastrointestinalnim in jetrnim pretokom krvi ter zmanjšano gastrointestinalno motiliteto. Nekaj raziskav je pokazalo, da bi lahko bila pri starostnikih hitrost absorpcije zmanjšana, toda splošno starost nima vpliva na biološko uporabnost učinkovin, ki ne podležejo izrazitemu predsistemskemu metabolizmu, saj se večina učinkovin absorbira s pasivno difuzijo. Te spremembe lahko imajo pomen pri sproščanju učinkovin iz farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem (5, 6, 10).

1.2.2. SPREMEMBE V PORAZDELITVI UČINKOVIN

Zaradi povečanja količine maščob, se poveča volumen porazdelitve v maščobah topnih učinkovin (tiopental, trazodon, diazepam, amiodaron, verapamil), in s tem znižajo njihove koncentracije v plazmi. Podaljša se tudi njihov biološki razpolovni čas. Ker se zmanjša količina vode v telesu (do 80. leta je manjša za 10 do 15%), je ustrezno manjši tudi volumen porazdelitve v vodi topnih učinkovin (gentamicin, digoksin, teofilin, cimetidin, litij, alkohol), in njihove koncentracije v plazmi ter pogosto tudi v tkivih posledično narastejo (5, 6, 8, 9, 10).

Serumska koncentracija albuminov se lahko pri starostnikih zmanjša tudi za 10 do 20%. Učinkovinom, ki se vežejo na albumine, se lahko poveča koncentracija, in s tem farmakološko delovanje. Koncentracija α_1 -kislega glikoproteina, na katerega se vežejo bazične učinkovine, se lahko s starostjo poveča, in s tem pade učinkovitost teh učinkovin (5, 6).

1.2.3. SPREMEMBE V METABOLIZMU UČINKOVIN

Poslabša se delovanje jeter, zmanjšan je tudi pretok krvi skozi jetra (približno za 40%). Zmanjša se nastajanje žolča ter sinteza proteinov, lipidov in glukoze. Učinek prvega prehoda skozi jetra je pri nekaterih učinkovinah (npr. labetalol, propranolol, verapamil) manjši in posledično se povečajo serumske koncentracije in učinek teh učinkovin. Zmanjša se aktivnost encimov citokromov P450 (CYP). Ker se zdravilne učinkovine pogosto metabolizirajo s pomočjo CYP (s CYP3A4, s katerimi se metabolizira 50% učinkovin, s CYP2D6 25% učinkovin (5)), je pri uporabi zdravil potrebno upoštevati ali bolnik jemlje zdravila, ki so inhibitorji teh encimov (amiodaron, alopurinol, antimikotiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, makrolidni antibiotiki, zaviralci reduktaze HMG CoA, fibrati, zaviralci protonske črpalke, selektivni zaviralci prevzema serotonina, izoniazid), ali induktorji (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, zdravila za zdravljenje tuberkuloze, deksametazon, šentjanževka, tobak) (5, 6, 8, 9).

1.2.4. SPREMEMBE V IZLOČANJU UČINKOVIN

S staranjem se ledvična funkcija zmanjša, zato se zmanjša tudi izločanje učinkovin preko ledvic. Zmanjša se število glomerulov, prav tako ledvični pretok krvi, glomerulna filtracija ter tubulna sekrecija. Od 20. do 90. leta starosti se glomerulna filtracija zmanjša od 25 do 50%, tubulna sekrecija pa po 40. letu pada za 1% letno. Pri različnih zdravstvenih zapletih, kot so okužbe, nefroskleroza, dehidracija, diabetična nefropatija, se lahko ledvično delovanje še dodatno poslabša. Opisane fiziološke spremembe vodijo v zmanjšano izločanje zdravil skozi ledvica, in temu primerno je potrebno prilagoditi odmerke zdravil (5, 6, 9).

1.3. BOLEZNI PRI STAROSTNIKIH

Prav v tej skupini prebivalstva je pogostnost bolezni največja, saj se s staranjem pogostnost bolezni povečuje. Pojavljajo se predvsem kronične bolezni (9). V raziskavi, ki je potekala v ZDA, se je izkazalo, da imajo štirje od petih starostnikov vsaj eno kronično bolezen (7). Najpogostejše bolezni pri starostnikih v ZDA so (7, 11):

- bolezni srca (pri moških v 25%, pri ženskah v 16%),
- hipertenzija (pri moških v 43%, pri ženskah v 47%),
- rak (pri moških v 21%, pri ženskah v 16%),
- sladkorna bolezen (pri moških v 14%, pri ženskah v 13%),
- artroza (pri moških v 49%, pri ženskah v 62%),
- osteoporoza (pri ženskah v 12%, 25% moških po 50. letu bo imelo z osteoporozo povezane zlome),
- katarakta (pri moških v 16% in ženskah v 24%),

Po podatkih Statističnega urada RS je v letih 2001-2005 največ moških v starosti med 50. in 69. letom umiralo zaradi raka pljuč in ishemične bolezni srca ter raka prebavil in bolezni jeter. Ženske v tej starosti so najpogostejše umirale zaradi raka prebavil in dojke, ter ishemične bolezni srca, možganske kapi in bolezni jeter (12).

V starosti nad 70 let so tako moški kot ženske najpogostejše umirali zaradi bolezni srca in ožilja ter zaradi raka prebavil, moški še zaradi raka dihal in spolnih organov, ženske pa zaradi pljučnice, bolezni žil in sladkorne bolezni (12).

Pri starostnikih so prav tako pogoste tudi poškodbe. Na kvaliteto življenja starostnikov vpliva tudi slabovidnost, težave s sluhom, zmanjšana gibljivost, težave z zobmi, težave v komuniciranju ter inkontinenca urina in blata. Potek zdravljenja je podaljšan. Vse naštetu zmanjšuje njihovo funkcionalno zmožnost in vpliva na socialno izključenost. Ena od značilnosti bolezni v starosti je, da se pojavljajo v neznačilni klinični sliki, z neznačilnimi splošnimi znaki, kot so izguba teka, zmedenost, depresija... Potek bolezni je podaljšan in pogosto preide v kronično obliko. Zdravijo se z različnimi zdravili, kar vodi v polifarmakoterapijo (9).

1.4. NAJPOGOSTEJŠE SKUPINE ZDRAVIL V FARMAKOTERAPIJI STAROSTNIKOV

Najpogostejše uporabljene skupine zdravil med starostniki v domovih za ostarele v Angliji v odstotkih so (7):

- psihotropna zdravila (65%),
- diuretiki (36%),
- zdravila za zdravljenje srčno-žilnih bolezni (35%),
- analgetiki (27%),
- gastrointestinalna zdravila (31%),
- vitamini (20%),
- bronhodilatatorji (10%),
- antiparkinsoniki (10%),
- lokalna kožna zdravila (6%),
- antibiotiki (7%),
- hipoglikemiki (2,3%).

V preglednici I so zbrana najpogostejše uporabljena zdravila pri starostnikih v letu 2003 in njihovo število dnevno definiranih odmerkov (po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije) (7).

Preglednica I. Število dnevno definiranih odmerkov najpogostejše uporabljenih zdravil v starosti nad 65 let v letu 2003 (po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije) (7).

ATC klasifikacija	65-69 let	70-74 let	75-79 let	80-84 let	Nad 85 let
A02B	918.847	897.430	623.852	332.695	153.532
A10	2.120.615	1.894.314	1.006.918	552.157	172.203
B01	2.817.669	2.965.771	2.196.361	1.178.424	539.690
C02	708.695	534.834	371.290	174.970	48.787
C03	1.412.405	1.198.883	1.204.259	735.805	414.119
C09	7.911.719	7.427.546	4.722.371	2.296.038	860.390
J01	263.158	243.827	172.201	99.202	58.754

N02	326.530	244.736	245.562	138.412	78.989
R03	1.865.716	2.286.600	1.768.145	288.112	226.057

A02B-zdravila za zdravljenje peptične razjede, A10-zdravila za zdravljenje diabetesa, B01-antitrombotiki, C02-antihipertenzivi, C03-diuretiki, C09-zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, J01-zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, N02-analgetiki, R03-zdravila za obstruktivne pljučne bolezni

1.5. POLIFARMAKOTERAPIJA IN NEUSTREZNO PREDPISOVANJE PRI STAROSTNIKI

Obstaja več definicij, ki razlagajo, kaj pomeni izraz polifarmakoterapija. Nekateri raziskovalci polifarmakoterapijo opredeljujejo s količino (5, 7, 9 ali več) zdravil. Takšna opredelitev ni najustreznejša, saj predvsem starejši ljudje, za katera so značilna številna komorbidna stanja, največkrat upravičeno potrebujejo večje število zdravil. Ustreznejša je opredelitev, da polifarmakoterapija pomeni predpisovanje, izdajanje ali uporabo večjega števila zdravil, kot je klinično potrebno (13, 14).

Veliko raziskav potrjuje, da so starostniki največji porabniki zdravil. Starejše prebivalstvo uporablja več zdravil kot mlajše, ker ima več simptomov zaradi bolezni. Raziskave so pokazale, da ljudje starejši od 65 let, povprečno uporabljajo 2 do 6 zdravil na recept in 1 do 3,4 zdravil brez recepta. V Sloveniji je leta 2007 število receptov za zdravila, predpisana starejšim osebam od 65 let, znašalo 41,3%, medtem ko je delež te populacije predstavljal zgolj 15,8% celotnega slovenskega prebivalstva. Leta 2007 je bilo v Sloveniji izdanih povprečno 20,0 receptov na starejšega prebivalca od 65 let, na mlajšega od 65 let pa 5,4 (13, 14). Leta 1988 so v ZDA porabili 27,1 milijarde dolarjev za zdravila na recept in 14,8 milijarde dolarjev za tista brez recepta. Starejši bolniki, ki jih je bilo 12% prebivalstva, so porabili 35% zdravil na recept. Za Veliko Britanijo je to število znašalo 30%. V Nemčiji prejemajo ambulantni in bolnišnični starejši bolniki v povprečju sočasno 2,8 do 8,3 zdravil (7, 13, 15, 16).

V veliki evropski raziskavi v 8 državah so preučevali ustreznost ali neustreznost zdravljenja med bolniki v domovih za starejše. 19,8% bolnikov je dobivalo vsaj 1 zdravilo neustrezno. Najpogostejše napake v predpisovanju so bile pri analgetikih in sedativih, predvsem benzodiazepinih (16).

Podobno so ugotovili pri raziskavi na 827 bolnikih v 5 revmatoloških oddelkih na Norveškem, kjer je bila povprečna starost bolnikov 71 let. V povprečju so dobivali 4,6 do 5 zdravil sočasno. 81% bolnikov je imelo težave ali potencialne nevarnosti zaradi farmakoterapije. Na bolnika so registrirali 2,1 klinično relevantna problema v zvezi z medikamentnim zdravljenjem. Najpogostejša zdravila, ki so povzročala težave so bila varfarin, digitoksin in prednizolon. Najpomembnejši neodvisni dejavnik tveganja je bilo število zdravil, ki jih je bolnik jemal ob hospitalizaciji. (16).

V letu 2004 je bilo po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije največje število receptov na prebivalca prav v starosti med 80 in 84 let. Povprečno število receptov na prebivalca do starosti 65 let je bilo 5,5, pri starejših od 65 let pa 19,4 recepta letno (16).

Uspehi farmacevtskih in medicinskih raziskav vodijo v razvoj velikega števila učinkovitih zdravil za zdravljenje akutnih ter kroničnih bolezenskih stanj. Večina raziskav, pri razvoju teh zdravil, je usmerjena v potrjevanje učinkovitosti in varnosti samih zdravil, a malo raziskav je usmerjeno v dokazovanje učinkovitosti in varnosti kombiniranj več zdravil sočasno. Znano je, da sočasna uporaba večih zdravil povečuje tveganje za nastanek neželenih učinkov, interakcij med zdravili in nezdružljivosti med zdravili in boleznijo ter zmanjšuje complianco. Z večanjem števila različnih zdravil, pa tudi prehranskih dopolnil, ki jih bolniki prejemajo, narašča verjetnost interakcij med njimi ter nezdružljivosti med zdravili in boleznimi (9, 14, 15).

1.6. BEERSOVA MERILA ZA POTENCIALNO NEUSTREZNO PREDPISOVANJE ZDRAVIL PRI STAROSTNIKI

Beersova merila so oblikovali v Združenih državah Amerike, katere je v odsotnosti lastnih meril povzela tudi Evropa in predstavljajo mednarodno sprejeti standard za potencialno neustrezno predpisovanje zdravil pri starostnikih (17). Namen teh kriterijev je izboljšati selekcijo predpisanih zdravil, tako s strani zdravnikov kot pacientov, poučevanje zdravnikov in pacientov o pravilni uporabi zdravil, ocenjevanje izidov zdravljenja in kakovosti zdravstvene oskrbe. Poglavitni namen Beersovih kriterijev 2012 je izboljšanje zdravstvene oskrbe starostnikov, z zmanjševanjem njihove izpostavljenosti potencialno neustreznemu predpisovanju zdravil (18).

V preglednici II so predstavljena tista zdravila, ki jih lahko najdemo na Beersovem seznamu potencialno neustrezno predpisanih zdravil in lahko imajo pri starostnikih resne neželene učinke ter so registrirana na trgu RS (17).

Preglednica II. Potencialno neustrezno predpisana zdravila pri starostnikih, po Beersovih merilih (17).

ZDRAVILO	VZROK ZA UVRSTITEV NA SEZNAM
amitriptilin	Deluje močno antiholinergično in sedativno. Ni antidepresiv izbire za starostnike.
doksepin	Deluje močno antiholinergično in sedativno. Ni antidepresiv izbire za starostnike.
Odmerki kratkodelujočih benzodiazepinov, ki presegajo: 3 mg lorazepama, 60 mg oksazepama ali 2 mg alprazolama na dan.	Ker so starostniki bolj dovzetni za benzodiazepine, so manjši odmerki učinkoviti in varnejši.
Dolgodelujoči benzodiazepini-diazepam	Ta zdravila imajo pri starostnikih dolg razpolovni čas (tudi več dni), s čimer lahko povzročijo podaljšano sedativno delovanje in povečajo tveganje za padce in zlome.
tiklopidin	Pri preprečevanju strjevanja krvi ni učinkovitejši od acetilsalicilne kisline, je pa bolj toksičen.
Dolgotrajna uporaba COX-2 neselektivnih NSAR: naproksen, piroksikam	Lahko povzročijo krvavitve iz prebavil, ledvično odpoved, visok krvni tlak in srčno popuščanje.
fluoksetin	Ima dolg biološki razpolovni čas. Poleg tega lahko povzroči povečano stimulacijo CŽS, motnje spanja in razdražljivost
Dolgotrajna uporaba stimulativnih laksativov (bisakodil), razen ob sočasni uporabi z morfinskimi analgetiki	Lahko poslabšajo motnje delovanja črevesja.

amiodaron	Podaljša QT–interval. Pri starostnikih ni tako učinkovit.
tioridazin	Ima močno antiholinergično delovanje in lahko podaljša QT–interval.

1.7. INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI STAROSTNIKI

Po podatkih iz literature je pogostnost interakcij med zdravili med 3 in 69 %. Kadar bolnik jemlje tri zdravila sočasno je ta verjetnost 16-odstotna, 50-odstotna pri petih, 72-odstotna pri šestih, če bolnik jemlje več kot 8 zdravil sočasno, se verjetnost interakcije približuje 100%. Približno 20% teoretično prisotnih interakcij naj bi bilo klinično zelo značilnih. Najhujše so interakcije, kjer je udeležena acetilsalicilna kislina, drugi NSAR, varfarin in benzodiazepini (16).

1.7.1. FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE

1.7.1.1. INTERAKCIJE S VPLIVOM NA ABSORPCIJO UČINKOVIN

Absorpcija se lahko spremeni, če zdravilo spremeni pH v želodcu, kar lahko vpliva na ionizacijo, raztapljanje ali stabilnost sočasno apliciranih učinkovin. Povišanje želodčnega pH povzročajo antacidi, antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (cimetidin, ranitidin, famotidin) in še posebno inhibitorji protonske črpalke (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol in rabeprazol), ki zavirajo izločanje kisline v želodčni lumen. Zmanjšani absorpciji učinkovin, zaradi sočasne uporabe antacida, se lahko izognemo, če jemljemo zdravilo najmanj 2 do 3 ure po zaužitju le tega (8, 9).

Soli dvo ali več valentnih kationov (Al, Mg, Ca, Fe), ki jih lahko najdemo v antacidih ali v hrani, lahko tvorijo komplekse z drugimi zdravili in jih napravijo netopne. Sočasna uporaba Ca in tetraciklinov (doksiciklin) ali kinolonov (ciprofloksacin) ima za posledico tvorbo slabo topnih kelatnih kompleksov in zmanjšanje njihove absorpcije (8, 9, 19).

Neka učinkovina lahko spremeni gastrointestinalno motiliteto in s tem spremeni obseg ter hitrost absorpcije druge učinkovine. Kot primer navedimo antiholinergične učinkovine, kot so atropin in opiat (morfin, kodein, petidin), ki zmanjšajo gastrointestinalno motiliteto in

podaljšajo praznjenje želodca ter tako povzročajo zakasnjeno absorpcijo paracetamola (8, 9).

1.7.1.2. INTERAKCIJE S VPLIVOM NA PORAZDELITEV UČINKOVIN

Klinično pomembne interakcije, pri tekmovanju za vezavo na plazemske in tkivne makromolekule, se lahko pojavijo v naslednjih primerih:

- ko ima zdravilna učinkovina ozko terapevtsko območje,
- ko obstaja korelacija med koncentracijo nevezane oblike učinkovine in učinkom,
- ko je volumen distribucije manj kot 2 l/kg,
- ko je vezava na plazemske proteine večja kot 85%, oziroma je frakcija nevezane oblike učinkovine manjša od 0.15,
- ko se pojavi nasičenje vezavnih mest po apliciranju terapevtskega odmerka učinkovine (8).

Identificirali so tri različna vezavna mesta za humani serumski albumin. Vedno kadar so ta vezavna mesta polno zasedena, in ko je dosežena določena koncentracija zdravilne učinkovine, pride do tekmovanja za vezavo z že vezanimi učinkovinami (8).

V klinični praksi redko opazimo, da se učinek učinkovine, ki jo druga učinkovina izrine iz vezavnih mest na plazemskih proteinih in katere koncentracija naraste, poveča, ker se sorazmerno poveča tudi njena eliminacija, ki je odvisna od koncentracije nevezane oblike učinkovine. Tako se koncentracija nevezane oblike učinkovine poveča samo za kratek čas (8)

1.7.1.3. INTERAKCIJE S VPLIVOM NA METABOLIZEM UČINKOVIN

Metabolizem učinkovin poteka z različnimi encimskimi sistemi, najpogosteje z jetrnimi encimi CYP. Hitrost metaboliziranja učinkovin je lahko pospešena (indukcija encimov), kar vodi v padec koncentracij učinkovin, ki se metabolizirajo s temi encimi ali upočasnjena (inhibicija encimov), kar vodi v porast koncentracij metaboliziranih učinkovin. Encimska indukcija ima za posledico stimulacijo biosinteze encimov, kar se pokaže po 5 do 10 dneh. Učinek pa traja še nekaj dni po prenehanju jemanja induktorja. Nastanek inhibicije CYP je po navadi odvisen od biološkega razpolovnega časa

učinkovine, ki je inhibitor CYP. Učinkovine, ki imajo kratek biološki razpolovni čas, povzročijo hiter nastanek inhibicije, ki se lahko pojavi že po enem ali dveh dneh (5, 8, 9).

1.7.1.4. INTERAKCIJE S VPLIVOM NA IZLOČANJE UČINKOVIN

Poznanih je več interakcij v zvezi z ledvičnim izločanjem zdravil (glomerulna filtracija, pasivna tubulna reabsorpcija in aktivna sekrecija) (8).

Znano je, da je izločanje nespremenjenega amfetamina znatno večje, če z amonijevim kloridom zakisamo urin (pH okoli 5: 60-70%), kakor če z natrijevim bikarbonatom naredimo urin bazičen (10%). Obratno, ko hočemo hitro izločanje pri zastrupitvi s salicilno kislino ali barbiturati, želimo da je urin bazičen (8).

Več zdravil, še posebno diuretiki, vplivajo na tubulno reabsorpcijo litija. Na primer, acetazolamid zmanjša tubulno reabsorpcijo litija, in tako poveča njegovo hitrost izločanja ter s tem vpliva na zmanjšanje plazemskih koncentracij litija (8).

Obstaja aktivni renalni transportni sistem za kisle in alkalne substance, ki ima zmožnost nasičenja. Na primer, aktivno tubulno izločanje penicilina kompetitivno inhibira kisel probenecid, in tako podaljša kratko delovanje penicilina (8).

1.7.1.5. INTERAKCIJE S VPLIVOM NA TRANSPORT UČINKOVIN

Aktivni transportni sistem za zdravila lahko olajšuje privzem zdravila ali pa zavira, tako da poveča izločanje učinkovine proti koncentracijskemu gradientu. Igra ključno vlogo v tkivih z izločevalno (črevesni epitelij, jetrne celice, tubulne celice ledvic) ali varovalno (krvno-možganska bariera) vlogo. Primer tega sistema je P-glikoprotein. Njegova fiziološka vloga je, od energije odvisno, izločanje učinkovin iz celic in tako ščiti celice pred ksenobiotiki ali toksičnimi substancami. Različne učinkovine lahko interagirajo na nivoju indukcije ali inhibicije P-glikoproteinov. Primer je induktor povečanega izražanja P-glikoproteinov v doudenomu, rifampicin, ki tako povečuje izločanje digoksina v črevesni lumen in zmanjšuje njegovo absorpcijo (8).

1.7.2. FARMAKODINAMSKE INTERAKCIJE

Farmakodinamske interakcije so lahko direktne ali indirektne. Primeri direktnih interakcij vključujejo tekmovanje za isto vezavno mesto na receptorju, kjer lahko razlikujemo sinergizem ali aditivnost (fenilefrin in dopamin) in antagonizem (epinefrin in β -blokatorji, opiat in nalokson). Drug mehanizem je spreminjanje afinitete za določene receptorje (sprememba afinitete varfarina za vitamin K epoksid reduktazo z D-tioksinom). Dve zdravilni učinkovini lahko prav tako delujeta na dveh različnih mestih s podobnim končnim učinkom, kar je aditivnost ali sinergizem podobnih učinkov na različnih mestih v organizmu. To lahko opazimo pri uporabi različnih kombinacij diuretikov ali zdravljenju z več antibiotiki istočasno (8, 9).

Indirektne interakcije se pojavijo, ko učinek enega zdravila na nek način spremeni terapevtski ali toksični učinek drugega zdravila. Primer je sprememba odgovora na mestu delovanja (toksični učinek digoksina, zaradi diuretikov, ki ne varčujejo kalij (8).

1.8. VREDNOTENJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI S PROGRAMOM Lexicomp OnlineTM

Lexicomp OnlineTM je plačljiva podatkovna baza o interakcijah med zdravili, ki se redno obnavlja in nadgrajuje. Zajema večino v svetu registriranih zdravilnih učinkovin, za katere lahko preverimo podatke o obstoječih interakcijah. Interakcije so opisane v Lexi-Interact monografijah (20).

1.8.1. NIVOJI TVEGANJA INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

Vsaki Lexi-Interact monografiji je pripisan nivo tveganja, ki lahko ima oznako A, B, C, D ali X. Od oznake A do oznake X narašča nujnost ukrepanja. Splošno, A in B monografije nimajo kliničnega pomena. Monografije C, D ali X pa zahtevajo uporabnikovo pozornost (20).

1. A- ni znane interakcije
2. B- ni potrebno ukrepati
3. C- terapijo je potrebno nadzorovati
4. D- razmisliti je potrebno o spremembi terapije

5. X- kombinaciji se je potrebno izogniti (19).

1.9. NEZDRUŽLJIVOST MED ZDRAVILI IN BOLEZNIJO PRI STAROSTNIKI

Nezdružljivost med zdravilom in boleznijo pomeni poslabšanje bolezni, sindroma, zdravstvenega stanja ali številnih kroničnih bolezni sočasno, zaradi uporabe zdravila ali zdravljenja. Zaradi manjše fiziološke rezerve, so te interakcije pri starejših usodnejše kot pri mlajših. Poslabša se funkcionalni status in poveča potreba po intervencijah zdravnika ter drugega zdravstvenega osebja. Lindbladova in sodelavci so v letu 2006 pripravili sintezo 6 delovnih skupin, ki so pripravljale seznam najpogostejših škodljivih nezdružljivosti med zdravilom in boleznijo, kar je prikazano v preglednici III (16, 21)

Preglednica III. Klinično pomembne nezdružljivosti med zdravilom in boleznijo pri starostnikih (pogostnost: 8-30 %) (16)

BOLEZEN	ZDRAVILO KOT POVZROČITELJ
benigna hiperplazija prostate	antiholinergiki, triciklični antidepresivi
kronična odpoved ledvic	NSAR
popuščanje srca	prva generacija zaviralcev kalcijevih kanalčkov
obstipacija	antiholinergiki, opioidni analgetiki, triciklični antidepresivi
demenca	antiholinergiki, barbiturati, benzodiazepini, triciklični antidepresivi
diabetes	kortikosteroidi
padci	antipsihotiki, benzodiazepini, sedativi, hipnotiki, triciklični antidepresivi
srčni blok	digoksin, triciklični antidepresivi
glavkom	antiholinergiki
Parkinsonova bolezen	metoklopramid
peptični ulkus	acetilsalicilna kislina in drugi NSAR
hipotenzija v stoječi legi in sinkopa	triciklični antidepresivi in α -blokatorji

1.10. NAJPOGOSTEJŠE KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI STAROSTNIKI

V ZDA so zdravniki in farmacevti prepoznali deset najpomembnejših potencialno nevarnih interakcij med zdravili, ki so jih zaznali v dolgotrajni praksi v domovih za ostarele. V njih nastopajo predvsem varfarin, ACE-inhibitorji, digoksin in teofilin (preglednica IV). Varfarin je učinkovina z ozkim terapevtskim območjem, ki posebej pri starejših ljudeh, zaradi zmanjšane vezave na plazemske beljakovine, zmanjšane izločanja in pomanjkanja vitamina K (kot posledice neustrezne prehrane) ter genetskega polimorfizma, povzroča interakcije s številnimi učinkovinami (22, 23).

ACE-inhibitorji zavirajo izločanje aldosterona, kar lahko vodi v povišanje serumske koncentracije kalija, zlasti v kombinaciji z diuretiki, ki varčujejo s kalijem ali ob sočasni uporabi kalijevih nadomestkov. Interakcija je lahko nevarna zlasti pri starostnikih z okrnjenim ledvičnim delovanjem, bolnikih s sladkorno boleznijo ali hudim srčnim popuščanjem in dehidriranih bolnikih (22).

Preglednica IV. 10 najpogostejših klinično pomembnih interakcij med zdravili pri starostnikih (22).

Zdravilni učinkovini	Posledica in mehanizem interakcij	Klinični ukrepi
varfarin + NSAR	↑ nevarnost krvavitev v GIT, ↓ agregacijska aktivnost trombocitov	kontrolirati znake krvavitve in INR vrednosti
varfarin + sulfonamidi	↑ učinek varfarina (bolj izraženo pri slabo prehranjenih starostnikih), sulfametoksazol naj bi zaviral metabolizem varfarina in izpodrnil varfarin s plazemskih proteinov	zmanjšati odmerek varfarina za 50% med in en teden po zdravljenju ter kontrolirati INR vrednosti
varfarin + makrolidni antibiotiki	↑ nevarnost krvavitev zaradi ↑ učinka varfarina, makrolidi zmanjšajo metabolizem in očistek varfarina	kontrolirati INR vrednosti in po potrebi prilagoditi odmerek varfarina
varfarin + kinoloni	↑ nevarnost krvavitev zaradi ↑ učinka varfarina, verjetno zaradi inhibicije	kontrolirati INR vrednosti in po potrebi prilagoditi odmerek

	sinteze vitamina K in spremenjenega metabolizma varfarina	varfarina
varfarin + fenitoin	↑ učinek varfarina in/ali ↑ učinek fenitoina, mehanizem ni poznan, možna je genetska predispozicija za spremenjen metabolizem obeh učinkovin	kontrolirati INR vrednosti in serumsko koncentracijo fenitoina
ACE-inhibitorji + nadomestki kalija	pojavi se lahko hiperkaliemija, ker zaviralci ACE zavirajo nastanek aldosterona	kontrolirati serumske vrednosti kalija
ACE-inhibitorji + spironolakton	pojavi se lahko hiperkaliemija, ker obe zdravili povečata serumsko koncentracijo kalija	kontrolirati serumske vrednosti kalija
digoksin + amiodaron	amiodaron zmanjša očistek digoksina, kar vodi v njegov toksični učinek	odmerek digoksina je potrebno zmanjšati za 50% in meriti serumsko koncentracijo digoksina
digoksin + verapamil	farmakodinamski sinergistični učinek na upočasnjeno prevodnost in srčno kontrakcijo, ki vodi v bradikardijo in zastoj srca	uporabiti drugo učinkovino namesto verapamila
teofilin + kinoloni	nekateri kinoloni zmanjšajo metabolizem teofilina, kar vodi v zastrupitev s teofilinom	uporabiti kinolon, ki ne vpliva na metabolizem teofilina: levofloksacin, moksifloksacin

Kardiotonični glikozidi imajo ozko terapevtsko območje, zato pri starostnikih pogosto povzročajo neželene učinke, ki so predvsem posledica zmanjšanega volumna distribucije in ledvičnega očistka. Sočasno dani amiodaron dodatno zmanjša celokupni očistek digoksina, poleg tega pa ga tudi izpodriva z vezavnih mest. Posledica je do 100% povečana koncentracija digoksina v plazmi. Pri kombinaciji digoksina z verapamilom pride do aditivnega učinka, v smislu upočasnjevanja atrioventrikularnega prevajanja (22).

Interakcija med ciprofloksacinom oziroma norfloksacinom in teofilinom je posledica zaviranja presnove teofilina preko zaviranja CYP1A2. Posebno nevarna je pri bolnikih, ki imajo že zaradi bolezenskega stanja zmanjšan očistek teofilina (kronična obstruktivna pljučna bolezen-KOPB, srčno popuščanje, ciroza) (22).

2 NAMEN DELA

S staranjem organizma se pričnejo pojavljati fiziološke spremembe, ki vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko učinkovin. Spremeni se absorpcija, porazdelitev, metabolizem v jetrih in izločanje skozi ledvica. Pogostnost bolezni narašča in potrebno jih je zdraviti z več zdravili, kar vodi v polifarmakoterapijo (2, 3, 9). Prav polifarmakoterapija, skupaj z fiziološkimi spremembami ter ostalimi faktorji, pripelje do nastanka interakcij med zdravili ter nezdržljivosti med zdravili in boleznijo (9, 14, 15).

V diplomski nalogi se bomo osredotočili predvsem na interakcije med zdravili. Naš namen je pregledati farmakoterapijo starostnikov na območju, ki ga pokrivajo Mariborske lekarne, v izbranem časovnem obdobju, z namenom iskanja in opisa potencialnih klinično pomembnih interakcij med zdravili.

V prvem delu bo namen naloge v bazi podatkov o izdanih receptih Mariborskih lekarn iskati potencialne klinično pomembne interakcije med zdravili pri starostnikih v 4. četrtletju leta 2010 na osnovi desetih najpomembnejših potencialno nevarnih interakcij med zdravili pri starostnikih, ki so jih prepoznali ameriški zdravniki in farmacevti (preglednica IV) in se osredotočili na tiste, nivoja tveganja D in X po podatkovni bazi Lexicomp. Tem interakcijam bomo dodali še nekaj drugih potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja X, na osnovi pregleda podatkovne baze Lexicomp.

V drugem delu naloge bomo naredili pregled uporabe zdravil starostnikov, ki so v 4. četrtletju leta 2010 v Mariborskih lekarnah prejeli 10 ali več različnih zdravil, z namenom iskanja vseh potencialnih klinično pomembnih interakcij. Te interakcije bomo številčno ovrednotili ter zanje podali literarne podatke o obstoječih kliničnih študijah, mehanizmu interakcije ter priporočeni obravnavi pacienta. Prav tako bomo podali epidemiološke podatke o pojavnosti kliničnih manifestacij interakcij med zdravili ter priporočene ukrepe za njihovo preprečevanje.

3 MATERIALI IN METODE

3.1. CILJANO ISKANJE POTENCIALNIH KLINIČNO POMEMBNIH INTERAKCIJ

V prvem delu naloge smo v populaciji bolnikov iz baze podatkov o izdanih receptih Mariborskih lekarn, starih 65 let ali več, iskali potencialne klinično pomembne interakcije na osnovi desetih najpomembnejših potencialno nevarnih interakcij med zdravili pri starostnikih, ki so jih prepoznali ameriški zdravniki in farmacevti (preglednica IV). Časovno obdobje smo omejili na tri mesece, in sicer od 1.10. do 31.12.2010. Predpostavili smo, da so pacienti sočasno jemali vsa zdravila, ki so jih v tem trimesečnem obdobju prejeli v lekarni.

Iskali smo samo tiste potencialne klinično pomembne interakcije iz preglednice IV, ki so bile nivoja tveganja D in X po podtkovni bazi Lexicomp. Tem smo dodali še nekaj potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja X, izbranih na osnovi pregleda podatkovne baze Lexicomp, in sicer interakcijo med klopidogetrom in inhibitorji protonske črpalke, interakcijo med varfarinom in tamoksifenom, interakcijo med klopidogetrom in ketokonazolom, interakcijo med klopidogetrom in sertralinom, interakcijo med ketokonazolom in eplerenonom, interakcijo med ketokonazolom in salmeterolom, interakcijo med eplerenonom in klaritromicinom, interakcijo med sertralinom in moklobemidom, interakcijo med sertralinom in selegilinom in interakcijo med klopidogetrom in tiklopidinom.

3.2. PREGLED UPORABE ZDRAVIL BOLNIKOV

V drugem delu naloge smo s pomočjo podatkovne baze izdanih receptov Mariborskih lekarn naredili pregled uporabe zdravil bolnikov, starih 65 let in več, ki so v trimesečnem obdobju, od 1.10. do 31.12.2010, prejeli 10 ali več različnih zdravil. Predpostavili smo, da so bolniki v tem obdobju prejeta zdravila jemali sočasno. Za ta zdravila smo v podatkovni bazi Lexicomp iskali potencialne klinično pomembne interakcije. Za potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja D in X ter potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja C, ki so se pojavile 20-krat ali več, smo podali podatke o obstoječih kliničnih študijah, mehanizmu interakcije ter priporočeni obravnavi pacienta.

Pri vsebinskem vrednotenju interakcij smo uporabljali naslednje literarne vire: podatkovno bazo Lexicomp, podatkovno bazo Drugs.com, knjigo Stockley's Drug Interactions ter za potencialne klinično pomembne interakcije, katerih število je presegalo 5, še primarne vire.

3.3. STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV

Podatke smo obdelali s pomočjo programa Microsoft Office 2010. Analizirali smo jih z metodami opisne statistike.

4 REZULTATI

4.1. IZBRANE POTENCIALNE KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE

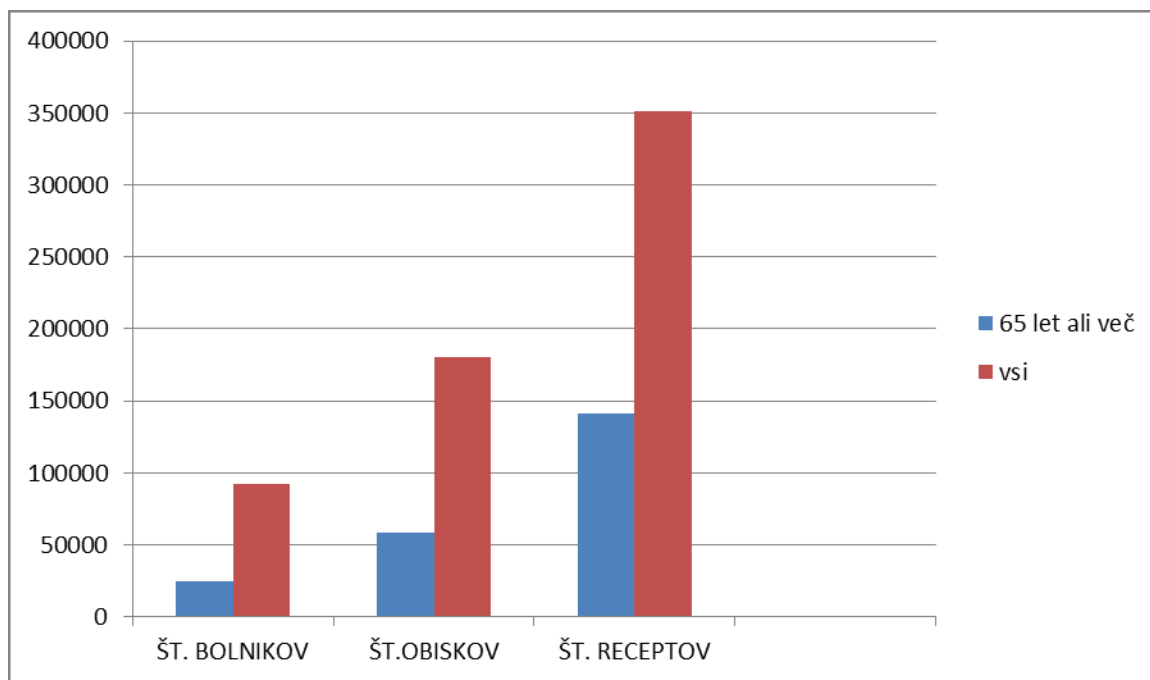
V preglednici V so zbrani podatki o potencialnih klinično pomembnih interakcijah, ki smo jih v populaciji 25154 bolnikov, pridobljenih iz baze podatkov o izdanih receptih Mariborskih lekarn, starih 65 let ali več, v obdobju od 1.10. do 31.12. 2010 načrtno iskali.

Preglednica V. Število izbranih potencialnih klinično pomembnih interakcij pri vseh bolnikih, starih 65 let ali več.

VRSTA INTERAKCIJE	ŠTEVILO INTERAKCIJ	ŠTEVILO BOLNIKOV	NIVO TVEGANJA
Klopidogrel in pantoprazol	49	49	D
Klopidogrel in omeprazol	39	39	X
Digoksin in verapamil	25	25	D
Digoksin in amiodaron	23	23	D
Varfarin in diklofenak	22	22	D
Varfarin in acetilsalicilna kislina	21	21	D
Varfarin in naproksen	16	16	D
Klopidogrel in sertralin	9	9	X
Varfarin in sulfametoksazol-trimetoprim	4	4	D
Varfarin in ketoprofen	3	3	D
Varfarin in ibuprofen	2	2	D
Klopidogrel in lansoprazol	2	2	D
Varfarin in etodolak	1	1	D
Varfarin in tamoksifen	1	1	X
Teofilin in ciprofloksacin	1	1	D

V bazi podatkov, o izdanih receptih Mariborskih lekarn, je bilo v času od 1.10. do 31.12.2010 skupaj izdanih 351349 receptov. Bolnikom, starim 65 let ali več, je bilo izdanih 141618 receptov (40,3%) . Skupaj je bilo število računov (obiskov v lekarnah) v Mariborskih lekarnah 180061. Pri bolnikih, starih 65 let ali več, je bilo število obiskov

58623 (32,5%). Skupno število bolnikov, ki je v tem času obiskalo Mariborske lekarne, je bilo 91909, tistih, starih 65 let ali več, pa 25154 (27,4%). Na sliki 1 je prikazano število pacientov, obiskov in receptov obravnavanih v Mariborskih lekarnah v 4. četrtletju leta 2010.



Slika 1. Podatki o številu bolnikov, obiskov in receptov obravnavanih v Mariborskih lekarnah v 4. četrtletju leta 2010.

4.2. PREGLED UPORABE ZDRAVIL BOLNIKOV

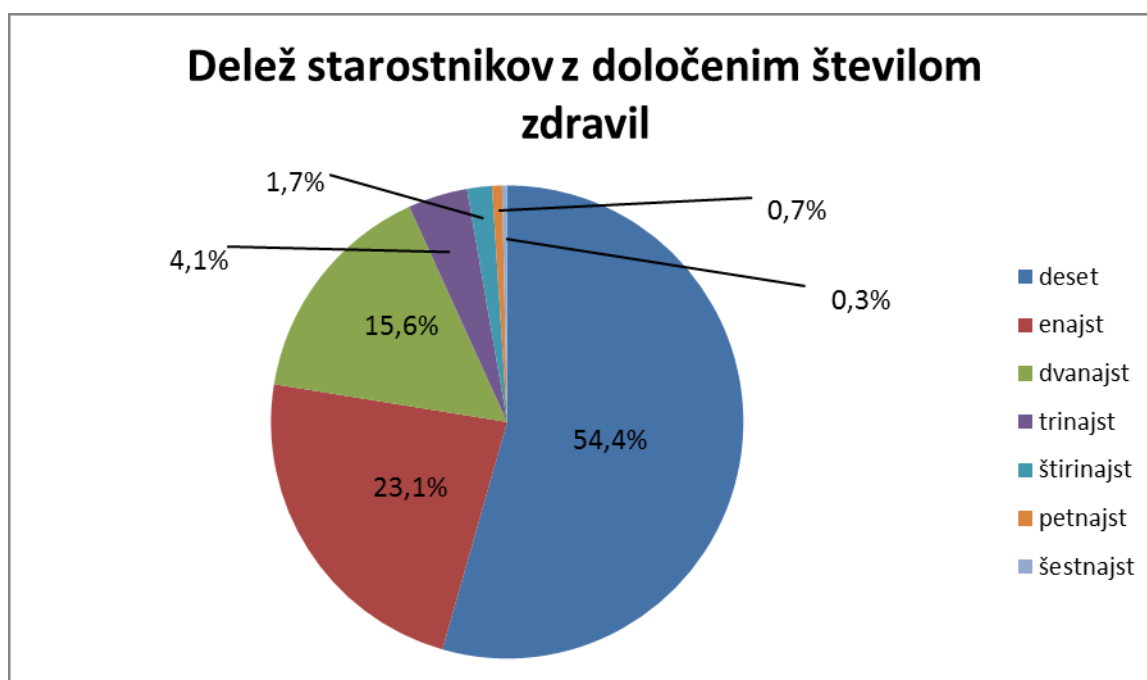
4.2.1. SPLOŠNI PODATKI BOLNIKOV, ZA KATERE SMO NAREDILI PREGLED UPORABE ZDRAVIL

V bazi podatkov Mariborskih lekarn, o zdravilih predpisanih na recept, je bilo 294 bolnikov, starih 65 let ali več, ki so od 1.10 do 31.12. 2010, prejeli 10 ali več različnih zdravil. Število moških je bilo 113 (38,4 %), število žensk pa 181 (61,6 %). Povprečna starost bolnikov je bila $76,2 \pm 6,9$ let. Demografski podatki pacientov so zbrani v preglednici VI.

Preglednica VI. Demografski podatki bolnikov, za katere je bil narejen pregled uporabe zdravil.

Število vseh bolnikov	294 (100 %)
Število moških	113 (38.4 %)
Število žensk	181 (61.6 %)
Povprečna starost bolnikov	76,2 ± 6,9 let

Od 1. 10. 2010 do 31.12.2010 je, po podatkih baze izdanih receptov Mariborskih lekarn, 160 bolnikov (54,4%), starih 65 let ali več, prejelo 10 različnih zdravil, 68 bolnikov (23,1%) je prejelo 11 različnih zdravil, 46 (15,6%) jih je prejelo 12 različnih zdravil, 12 (4,1%) jih je prejelo 13 različnih zdravil, 5 (1,7%) jih je prejelo 14 različnih zdravil, 2 (0,7%) sta prejela 15 različnih zdravil in 1 (0,3%) je prejel 16 različnih zdravil. Na sliki 2 je prikazan delež starostnikov, ki so v tem obdobju prejeli določeno število različnih zdravil.



Slika 2. Delež starostnikov, ki so v 4. četrtletju leta 2010 prejeli določeno število različnih zdravil.

4.2.2. POTENCIALNE KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE, KI SMO JIH ZASLEDILI PRI PREGLEDU UPORABE ZDRAVIL STAROSTNIKOV

V preglednici VII so zbrane vse potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja D in X, katere smo zasledili pri starostnikih, ki so v 4. četrtletju leta 2010 prejeli 10 ali več različnih zdravil po podatkih podatkovne baze izdanih receptov Mariborskih lekarn, njihovo število, število bolnikov pri katerih so se pojavile in njihov nivo tveganja.

Skupno je bilo 283 potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja D, pri 281-ih bolnikih ter 6 potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja X, pri 6-ih bolnikih.

Preglednica VII. Potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja D in X, pri starostnikih, ki so prejeli 10 ali več različnih zdravil.

VRSTA INTERAKCIJE	ŠTEVILO INTERAKCIJ	ŠTEVILO BOLNIKOV	NIVO TVEGANJA
α 1-blokatorji*- β -blokatorji*	55	55	D
NSAR*-acetilsalicilna kislina	31	31	D
ACE-inhibitorji*-alopurinol	26	26	D
Selektivni zaviralci prevzema serotonina* -tramadol	22	11	D
Zdravila, ki podaljšajo QTc interval-zdravila, ki podaljšajo QTc interval*	20	20	D
Zaviralci reduktaze HMG CoA*-amiodaron	18	18	D
Simvastatin-amlodipin	13	13	D
Selektivni zaviralci prevzema serotonina *-NSAR*	12	12	D
Kalcijev karbonat-peroralni kortikosteroidi*	10	10	D
Klopidogrel-pantoprazol	8	8	D
Acetilsalicilna kislina-varfarin	6	6	D
Kalcijev karbonat-ACE-inhibitorji*	6	6	D
Amiodaron-varfarin	5	5	D
α 2-agonisti*- β -blokatorji*	5	5	D
Močni inhibitorji CYP*-substrati CYP*	4	4	X, D
Varfarin-levotiroksin	4	4	D
Zaviralci reduktaze HMG	3	3	X, D

CoA*-gemfibrozil			
β_2 -agonisti*- β -bloktorji*	3	3	D
Amiodaron-digoksin	3	3	D
Benzodiazepini*-olanzapin	2	2	X
Levodopa –kvetiapin	2	2	D
Zaviralci kalcijevih kanalčk- ov*-benzodiazepini*	2	2	D
Varfarin-NSAR*	2	2	D
Alprazolam-teofilin	2	2	D
Kalcijev karbonat-levotiroksin	2	2	D
Kalcijev karbonat-alopurinol	2	2	D
Kalcijev karbonat- levofloksacin	2	1	D
Amiodaron-azitromicin	2	1	D
Alfakalcidiol-holekalciferol	1	1	X
Tamsulozin-terazosin	1	1	X
Varfarin-fenofibrat	1	1	D
Karbamazepin-sertralin	1	1	D
Klopidogrel-varfarin	1	1	D
Kalijev citrat-spironolakton	1	1	D
Ciklosporin-ramipril	1	1	D
Amlodipin-karbamazepin	1	1	D
Ciklosporin-diltiazem	1	1	D
Atorvastatin-verapamil	1	1	D
Bisakodil-kalcijev karbonat	1	1	D
Ciklosporin-alopurinol	1	1	D
Buprenorfin-morfin	1	1	D
Železov sulfat-levofloksacin	1	1	D
Železov sulfat-kalcijev karbonat	1	1	D
Amitriptilin-tramadol	1	1	D
Alopurinol-varfarin	1	1	D

* - podrobno razloženo v preglednici IX.

V preglednici VIII so zbrane vse potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja C, ki smo jih zasledili pri bolnikih in katerih število je 20 ali več.

Preglednica VIII. Potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja C

VRSTA INTERAKCIJE	ŠTEVILO INTERAKCIJ	ŠTEVILO BOLNIKOV	NIVO TVEGANJA
ACE-inhibitorji**- acetilsalicilna kislina	121	116	C
ACE-inhibitorji**- furosemid	63	61	C
ACE-inhibitorji**-NSAR	50	46	C

ACE-inhibitorji**- spironolakton	32	32	C
ACE-inhibitorji**- antago- nisti angiotenzina II**	20	19	C

** -podrobno razloženo v preglednici X.

V preglednici IX so zbrane posamezne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja D in X.

Preglednica IX. Posamezne potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja D in X.

VRSTA INTERAKCIJE	ŠTEVILO INTERAKCIJ	ŠTEVILO BOLNIKOVI	NIVO TVEGANJA
α_1 -BLOKATORJI in β -BLOKATORJI	55	55	D
Bisoprolol in doksazosin	16	16	D
Bisoprolol in tamsulozin	11	11	D
Karvedilol in doksazosin	10	10	D
Karvedilol in tamsulozin	7	7	D
Metoprolol in doksazosin	5	5	D
Bisoprolol in terazosin	1	1	D
Metoprolol in tamsulozin	1	1	D
Propranolol in doksazosin	1	1	D
Timolol in tamsulozin	1	1	D
Nebivolol in terazosin	1	1	D
Karvedilol in terazosin	1	1	D
NSAR IN ACETIL SALICILNA KISLINA	31	31	D
Naproksen in acetilsalicilna kislina	9	9	D
Ketoprofen in acetilsalicilna kislina	8	8	D
Ibuprofen in acetilsalicilna kislina	5	5	D
Meloksikam in acetilsalicilna kislina	4	4	D
Diklofenak in acetilsalicilna kislina	3	3	D
Etodolak in acetilsalicilna kislina	2	2	D
ACE-INHIBITORJI IN ALOPURINOL	26	26	D
Perindopril in alopurinol	10	10	D
Ramipril in alopurinol	8	8	D
Enalapril in alopurinol	6	6	D

Trandolapril in alopurinol	2	2	D
SELEKTIVNI ZAVIRALCI PREVZEMA SEROTONI- NA IN TRAMADOL	22	11	D
Sertralin in tramadol	8	4	D
Escitalopram in tramadol	8	4	D
Citalopram in tramadol	4	2	D
Paroksetin in tramadol	2	1	D
MEDSEBOJNE IN- TERAKCIJE ZDRAVIL, KI PODALJŠAJO QTc INTERVAL	20	20	D
Amiodaron in indapamid	5	5	D
Escitalopram in indapamid	3	3	D
Amiodaron in domperidon	2	2	D
Propafenon in indapamid	1	1	D
Fluoksetin in domperidon	1	1	D
Citalopram in indapamid	1	1	D
Domperidon in risperidon	1	1	D
Amiodaron in risperidon	1	1	D
Indapamid in risperidon	1	1	D
Domperidon in azitromicin	1	1	D
Escitalopram in risperidon	1	1	D
Escitalopram in kvetiapin	1	1	D
Escitalopram in azitromicin	1	1	D
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA IN AMIODARON	18	18	D
Atorvastatin in amiodaron	8	8	D
Simvastatin in amiodaron	4	4	D
Rosuvastatin in amiodaron	4	4	D
Fluvastatin in amiodaron	2	2	D
SELEKTIVNI ZAVIRALCI PREVZEMA SEROTONINA IN NSAR	12	12	D
Escitalopram in diklofenak	4	4	D
Sertralin in diklofenak	2	2	D
Escitalopram in ibuprofen	1	1	D
Escitalopram in naproksen	1	1	D
Paroksetin in diklofenak	1	1	D
Sertralin in etodolak	1	1	D
Sertralin in meloksikam	1	1	D
Citalopram in ibuprofen	1	1	D
KALCIJEV KARBONAT IN PERORALNI KORTIKOSTEROIDI	10	10	D
Kalcijev karbonat in	9	9	D

metilprednizolon			
Kalcijev karbonat in budezonid	1	1	D
KALCIJEV KARBONAT IN ACE-INHIBITORJI	6	6	D
Kalcijev karbonat in perindopril	4	4	D
Kalcijev karbonat in enalapril	2	2	D
α_2 -AGONISTI IN β -BLOKATORJI	5	5	D
Tizanidin in bisoprolol	3	3	D
Tizanidin in pindolol	1	1	D
Tizanidin in karvedilol	1	1	D
MOČNI INHIBITORJI CYP-SUBSTRATI CYP	4	4	X, D
Ciprofloksacin-tizanidin	1	1	X
Ciprofloksacin-bromazepam	1	1	D
Gemfibrozil-montelukast	1	1	D
Gemfibrozil-diazepam	1	1	D
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA-GEMFIBROZIL	3	3	X, D
Simvastatin-gemfibrozil	1	1	X
Atorvastatin-gemfibrozil	1	1	D
Fluvastatin-gemfibrozil	1	1	D
β_2 -AGONISTI IN β -BLOKATORJI	3	3	D
Formoterol in karvedilol	1	1	D
Formoterol in timolol	1	1	D
Salmeterol in timolol	1	1	D
BENZODIAZEPINI IN OLANZAPIN	2	2	X
Midazolam in olanzapin	1	1	X
Lorazepam in olanzapin	1	1	X
ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV IN BENZODIAZEPINI	2	2	D
Verapamil in alprazolam	1	1	D
Verapamil in bromazepam	1	1	D
VARFARIN IN NSAR	2	2	D
Varfarin in naproksen	1	1	D
Varfarin in meloksikam	1	1	D

V preglednici X so zbrane posamezne potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja C.

Preglednica X. Posamezne potencialne klinično pomembne interakcije, nivoja tveganja C.

VRSTA INTERAKCIJE	ŠTEVILO INTERAKCIJ	ŠTEVILO BOLNIKOVI	NIVO TVEGANJA
ACE-INHIBITORJI IN ACETILSALICILNA KISLINA	121	116	C
Perindopril in acetilsalicilna kislina	44	44	C
Ramipril in acetilsalicilna kislina	40	40	C
Enalapril in acetilsalicilna kislina	24	24	C
Trandolapril in acetilsalicilna kislina	10	10	C
Fozinopril in acetilsalicilna kislina	2	2	C
Kaptopril in acetilsalicilna kislina	1	1	C
ACE-INHIBITORJI IN FUROSEMID	63	61	C
Ramipril in furosemid	24	24	C
Perindopril in furosemid	22	22	C
Enalapril in furosemid	14	14	C
Trandolapril in furosemid	3	3	C
ACE-INHIBITORJI IN NSAR	50	46	C
Ramipril in diklofenak	11	11	C
Enalapril in diklofenak	8	8	C
Perindopril in diklofenak	6	6	C
Enalapril in naproksen	5	5	C
Perindopril in ketoprofen	5	5	C
Trandolapril in diklofenak	3	3	C
Ramipril in naproksen	2	2	C
Ramipril in ketotifen	1	1	C
Enalapril in ketotifen	1	1	C
Perindopril in naproksen	1	1	C
Enalapril in fenofibrat	1	1	C
Ramipril in ketoprofen	1	1	C
Ramipril in ibuprofen	1	1	C
Kaptopril in naproksen	1	1	C
Kaptopril in diklofenak	1	1	C
Meloksikam in enalapril	1	1	C
Meloksikam in ramipril	1	1	C
ACE-INHIBITORJI IN SPIRONOLAKTON	32	32	C
Perindopril in spironolakton	15	15	C
Ramipril in spironolakton	9	9	C
Enalapril in spironolakton	6	6	C
Trandolapril in spironolakton	2	2	C
ACE-INHIBITORJI IN ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II	20	19	C

Perindopril in valsartan	4	4	C
Ramipril in valsartan	2	2	C
Ramipril in losartan	2	2	C
Ramipril in kandesartan	2	2	C
Enalapril in irbesartan	2	2	C
Perindopril in irbesartan	2	2	C
Trandolapril in irbesartan	1	1	C
Trandolapril in losartan	1	1	C
Fozinopril in valsartan	1	1	C
Perindopril in olmesartan	1	1	C
Perindopril in kandesartan	1	1	C
Perindopril in losartan	1	1	C

5 RAZPRAVA

Starostniki so bolj dovzetni za pojav bolezni, kar je tudi razvidno iz naših podatkov, saj je bil delež prebivalstva starega 65 let ali več, ki je v 4. četrtletju leta 2010 obiskal Mariborske lekarne, 27,4 % (13), obiskov v Mariborskih lekarnah pa je bilo pri bolnikih, starih 65 let in več, 32,5% skupnega števila obiskov vseh starostnih skupin. Prav tako je bil delež receptov, izdanih bolnikom, starim 65 let in več, 40,3% vseh izdanih receptov v 4. četrtletju leta 2010.

Pri ciljanem iskanju potencialnih klinično pomembnih interakcij jih je bilo največ med klopidogrelom in inhibitorji protonske črpalke, od tega so prevladovalle interakcije, nivoja tveganja D, med pantoprazolom in klopidogrelom, katerih je bilo 49. Zabeležili smo prav tako 39 interakcij, nivoja tveganja X, med klopidogrelom in omeprazolom. Zdravila za zdravljenje peptične razjede in antitrombotiki so med najpogostejše predpisanimi zdravili pri starostnikih v Sloveniji (7).

Največ potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja D in X, ki smo jih zasledili pri pregledu uporabe zdravil, je bilo med α_1 -blokatorji in β -blokatorji, od tega največ med doksazosinom in bisoprololom. To je bilo tudi mogoče pričakovati, saj je hipertenzija med najpogostejšimi boleznimi pri starostnikih. Največ potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja C, je bilo med ACE-inhibitorji in acetilsalicilno kislino, od tega največ med perindoprilom in acetilsalicilno kislino, kar potrjuje podatke o najpogostejših boleznih pri starostniki, kjer so srčno-žilne bolezni in hipertenzija med najpogostejšimi.

5.1. PREDPISOVANJE ZDRAVIL NA RECEPT STAREJŠIM OD 65 LET

Analiza predpisovanja zdravil po starostnih skupinah, ki jo je izvedel Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije v letih 2004 in 2009, je pokazala, da je v 3-mesečnem obdobju leta 2004 vsak prebivalec Slovenije, star 65 let in več, prejel v povprečju 19 receptov. Deset ali več različnih skupin na 4. ATC ravni (kemijsko-farmakološko-terapevtska podskupina, npr. enalapril in ramipril, predpisana v istem obdobju, se štejeta v eno podskupino) je hkrati prejelo 13.091 oseb, več kot 15 zdravil pa 954 oseb. Enaka analiza, ponovljena za leto 2009, je pokazala premik v smeri bistvenega povečanja števila

skupin zdravil na bolnika (preglednica XI). V letu 2009 je ena oseba prejela v obdobju april-junij 29 različnih skupin zdravil (24).

Preglednica XI. Število različnih kemijsko-farmakološko-terapevtskih skupin zdravil (ATC 4), predpisanih zavarovanim osebam, starim 65 let in več, v 3-mesečnem obdobju leta 2004 in 2009. Indeks je standardiziran na število oseb (24).

Število različnih kemijsko-farmakološko-terapevtskih skupin zdravil (ATC 4)	Število oseb (starih 65 let in več)		
	2004 (n=242.332)	2009 (n=287.837)	Standardizirani indeks (2004=100)
1	30.307	28.923	80
2	37.580	37.278	84
3	38.387	40.400	89
4	35.316	39.360	94
5	29.431	35.908	103
6	22.546	29.591	110
7	16.597	23.283	118
8	11.298	17.125	128
9	7.779	12.276	133
10	4.987	8.556	144
11	3.101	5.655	154
12	2.042	3.629	150
13	1.228	2.314	159
14	779	1.477	160
15+	954	2.062	182

5.2. OPIS POTENCIALNIH KLINIČNO POMEMBNIH INTERAKCIJ

Opis potencialnih klinično pomembnih interakcij se nanaša na preglednico VII.

Interakcija med α_1 -blokatorji in β -blokatorji

Povzetek:

Terapija hipertenzije pogosto vključuje uporabo kombinacij zdravil, da se poveča učinek in zmanjšajo od odmerka odvisni neželeni učinki. Če hočemo doseči večji učinek pri zdravljenju hipertenzije, lahko kombiniramo α_1 -blokatorje in β -blokatorje. β -blokatorji lahko zvečajo učinek α_1 -blokatorjev, kar lahko vodi v znižanje krvnega tlaka. Ta interakcija sodi v nivo tveganja D (20, 25).

Diskusija:

V naših rezultatih so bile potencialne klinično pomembne interakcije med α_1 -blokatorji in β -blokatorji najbolj zastopane, saj smo jih našli kar 55. Od teh so prevladovala interakcije med bisoprololom in doksazosinom, katerih je bilo 16.

Hipotenzija, kot prvi odgovor na terapijo s prazosinom, se poveča pri dodatni terapiji z β -blokatorji. V klinični raziskavi na Švedskem so ugotovili, da je učinek prvega odmerka prazosina znatno večji v kombinaciji z alprenololom. Pri treh od šestih hipertenzivnih pacientih, zdravljenih z alprenololom 400 mg dvakrat dnevno, se je pojavila hipotenzivna reakcija (vrtočlavica, bledičnost, potenje), potem ko so prejeli, prvi, 500 mikrogramski odmerek prazosina. Pri vseh šestih pacientih je bil padec krvnega tlaka večji po prvem odmerku prazosina, kot po dveh tednih redne terapije s 500 mikrogrami prazosina trikrat dnevno. Srednja vrednost padca krvnega tlaka je bila po prvem odmerku 22/11 mm Hg, v primerjavi z 4/4 mm Hg po redni terapiji (20, 25, 26).

Retrospektivna analiza, velike mednarodne raziskave pacientov, ki so prejeli 5 ali 10 mg terazosina dnevno, je pokazala, da je terazosin vplival na znižanje krvnega tlaka samo pri pacientih, ki niso imeli kontroliranega krvnega tlaka ter so prejeli β -blokatorje (atenolol, labetalol, metoprolol in timolol). Nobenih sprememb krvnega tlaka ni bilo mogoče opaziti pri pacientih, ki niso imeli zvišanega krvnega tlaka ali pri tistih, ki so imeli hipertenzijo nadzorovano z β -blokatorji. Za doksazosin ni znanih nobenih neželenih interakcij z β -blokatorji (26).

Mehanizem interakcije:

Točen mehanizem interakcije ni znan. Normalna hemodinamska kompenzacija (povečan srčni udarni volumen in frekvenca) je zmanjšana v prisotnosti β -blokatorjev. Redna terapija z β -blokatorji lahko zmanjša izločanje kateholaminov, ki se pojavi po prvem odmerku prazosina. Običajno je težava le kratkotrajna, saj se v nekaj urah ali dneh v organizmu vzpostavi hemodinamska kompenzacija, ki preprečuje, da bi krvni tlak strmo padel (20, 25, 26).

Obravnavna pacienta:

Pozorni moramo biti, če pacient prejema α_1 -blokatorje in β -blokatorje. Priporoča se, da se pacientom, ki se že zdravijo z β -blokatorji, odmerki zmanjšajo na vzdrževalne in se prične z nizkimi odmerki α_1 -blokatorjev, tako da se prvi odmerek vzame tik pred spanjem. Potrebno je biti pozoren na mogočo hipotenzijo. Pacientom je potrebno svetovati, kako ukrepati pri pojavu hipotenzije (se vleči, dvigniti noge in se vstajati počasi). Tveganje pri uporabi pripravkov za aplikacijo v oko je v obeh interagirajočih skupinah verjetno manjše, kot pri sistemskih pripravkih (20, 26).

Interakcija med NSAR in acetilsalicilno kislino

Povzetek:

NSAR lahko povečajo neželene/toksične učinke salicilatov. Pri kombiniranju salicilatov in NSAR je povečano tveganje za krvavitev. NSAR lahko zmanjšajo kardioprotektivne učinke salicilatov, salicilati pa lahko zmanjšajo serumske koncentracije NSAR. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

Potencialnih klinično pomembnih interakcij med NSAR in acetilsalicilno kislino je bilo 31. Od tega največ, 9, med naproksenom in acetilsalicilno kislino.

Kombiniranje salicilatov in NSAR lahko poveča tveganje za gastrointestinalno krvavitev. Acetilsalicilna kislina tudi zniža serumske koncentracije več NSAR, v nekaterih primerih za več kot 50% (npr. flurbiprofen) (20).

Tveganje za gastrointestinalno krvavitev ali perforacijo je bilo v britanski raziskavi primer-kontrola podatkov General Practice Research Database, pacientov, ki so med letoma 1993 do 1998 jemali kombinacijo NSAR in protivnetnih odmerkov acetilsalicilne kisline, povečano 8.2-krat, v primerjavi z jemanjem same acetilsalicilne kisline (2.8-krat) ali samih NSAR (3.6-krat) (27).

V enoodmerni raziskavi je 900 mg acetilsalicilne kisline znižalo AUC 50 mg diklofenaka za eno tretjino. Raziskava ni pokazala značilne razlike v učinkovitosti med 50 mg diklofenaka tri-krat dnevno in diklofenakom ter 900 mg acetilsalicilne kisline tri-krat dnevno (27). V drugi klinični raziskavi je 1.3 do 3.6 g acetilsalicilne kisline dnevno več kot prepolovilo 800 mg do 2.4 g ibuprofena dnevno. Dodaten klinična korist kombinacije je bila majhna. Podobno je acetilsalicilna kislina znižala AUC flurbiprofena, brez očitnih sprememb v klinični učinkovitosti, za dve tretjini. Flurbiprofen ni imel vpliva na farmakokinetiko acetilsalicilne kisline. 3.9 g acetilsalicilne kisline dnevno je skoraj prepolovilo AUC 2.4 g fenopropena in znižalo AUC 200 mg ketoprofena dnevno za eno tretjino. AUC naproksena je bil zmanjšan minimalno, približno za 10 do 15% (27, 26).

Nekateri podatki prav tako nakazujejo, da ibuprofen in naproksen zmanjšata kardioprotektivne učinke acetilsalicilne kisline, uporabljene za sekundarno preprečitev srčno-žilnih dogodkov. Analiza podatkovne baze o elektronskem predpisovanju pacientov s srčno-žilno boleznijo, ki so prejeli acetilsalicilno kislino, je pokazala večjo pojavnost srčno-žilne smrtnosti pri pacientih, ki so dodatno prejeli ibuprofen. Kohortna raziskava, 4.975 primerov akutnega miokardnega infarkta, ni uspela pokazati klinično značilne farmakodinamske interakcije med acetilsalicilno kislino in NSAR glede tveganja za AMI (20).

Mehanizem interakcije:

Škodljivi učinek kombinacije acetilsalicilne kisline in NSAR na črevesje naj bi bil aditiven. Acetilsalicilna kislina ima potencial, da izrine NSAR iz vezavnih mest na proteinih in tako poveča možnost njihove eliminacije. Kliničen učinek te interakcije je verjetno zamegljen, zaradi kombiniranega učinka relativnega porasta nevezanih NSAR in protivnetnega učinka acetilsalicilne kisline. NSAR in acetilsalicilna kislina so inhibitorji ciklooksigenaze (COX). COX-1 katalizira proces, v katerem nastane tromboksan_{A2}, ki je trombocitni agonist. Acetilsalicilna kislina je ireverzibilen inhibitor COX, ibuprofen in

drugi NSAR pa reverzibilni. Ibuprofen ima večjo afiniteto za aktivno mesto na encimu, zato je ireverzibilna inhibicija COX z acetilsalicilno kislino, omejena z reverzibilno inhibicijo COX z ibuprofenom, kar zmanjša celokupno inhibicijo (20, 27).

Obravnavava pacienta:

Nadzorovati je potrebno možnost povečane krvavitve ob kombiniranju NSAR in salicilatov. Ker lahko ibuprofen in ostali NSAR zmanjšajo kardioprotektivne učinke acetilsalicilne kisline, se odsvetuje njihovo kombiniranje pri pacientih, ki jemljejo acetilsalicilno kislino za kardioprotektivne učinke. Alternativni analgetiki, kot je acetaminofen, so verjetno boljši izbor. Pacientom je potrebno svetovati o časovni razdelitvi odmerkov acetilsalicilne kisline in ibuprofena. Ibuprofen naj bi se dajal 30-120 minut po acetilsalicilni kislini in vsaj 6 ur pred acetilsalicilno kislino (20, 27).

Interakcija med ACE-inhibitorji in alopurinolom

Povzetek:

ACE-inhibitorji lahko povečajo možnost alergične ali preobčutljivostne reakcije na alopurinol. Interakcija spada v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

Zabeležili smo 26 potencialnih klinično pomembnih interakcij med ACE-inhibitorji in alopurinolom, od tega 10 med perindoprilom in alopurinolom.

Pri starejšem moškem s hipertenzijo, kroničnim ledvičnim popuščanjem, kongestivnim srčnim popuščanjem, blagim poliartritisom, ki je jemal več zdravil, vključno s kaptoprilom (25 mg dvakrat dnevno) in diuretiki, se je 5 tednov po pričetku terapije z alopurinolom (100 mg dvakrat dnevno) razvil usodni Stevens-Johnsonov sindrom. Podobna usoda je po 3-5 tednih po pričetku terapije z alopurinolom doletela dva druga pacienta, ki sta se zdravila s kaptoprilom (26).

Pacient, ki se je kronično zdravil s kaptoprilom, je 10-35 dni po pričetku terapije z alopurinolom doživel usodni Stevens-Johnson-ov sindrom, vročino, artralgiijo in mialgiijo (20). Drug primer opisuje pojav akutne anafilaktične reakcije, hude bolečine v prsih, močne slabosti, periferne cianoze, hipotenzije, močnega koronarnega spazma, sinusne

tahikardije in blažjega bronhospazma, pri moškem, ki se je zdravil z enalaprilom, 20 minut potem, ko je prejel 100 mg odmerka alopurinola. Po več elektrokardiogramih in encimskih testih je bil ugotovljen akutni miokardni infarkt. Po prekinitvi terapije z alopurinolom je pacient okreval (20, 26, 28).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije ni znan. Alopurinol lahko sam povzroči nastanek močne preobčutljivostne reakcije, še posebej pri oslavljenem ledvičnem delovanju in v kombinaciji z diuretiki. Kaptopril lahko prav tako povzroči nastanek preobčutljivostne reakcije (20, 26, 28).

Obravnava pacienta:

Previdni moramo biti, če se predpisujejo ACE-inhibitorji v kombinaciji z alopurinolom, še posebno pri starejših in pacientih z ledvično okvaro. Najmanj 5 tednov moramo biti pozorni na simptome preobčutljivostne reakcije. Periodično je potrebno analizirati število levkocitov. Če se pojavi dispneja, zožitev sapnika, oteklost lic ali jezika, urtikarija, izpuščaji, vročina, artralgijska ali mialgijska, se svetuje naj pacienti opustijo terapijo in poiščejo zdravniško pomoč (20, 26, 28).

Interakcija med selektivnimi zaviralci prevzema serotonina in tramadolom

Povzetek:

Selektivni zaviralci prevzema serotonina lahko povečajo nevroekscitatorni in epileptične napade potencirajoči učinek tramadola. Tramadol lahko poveča serotoninergičen učinek selektivnih zaviralcev prevzema serotonina. Interakcija spada v nivo tveganja X (20).

Diskusija:

V naših podatkih je 22 potencialnih klinično pomembnih interakcij med selektivnimi zaviralci prevzema serotonina in tramadolom pri 11 bolnikih. Največ, 8, med sertralinom in tramadolom. Ta interakcija ima dve monografiji v podatkovni bazi Lexicomp in zato se interakcija šteje dva-krat.

Britanski Komite za varnost zdravil je poročal o 27 primerih konvulzij in enem poslabšanju epilepsije ob uporabi tramadola. Pojavnost tega dogodka je bila 1 na 7000 pacientov. Nekateri teh pacientov so prejeli odmerke tramadola, precej večje od priporočenih, nekateri pa prav tako selektivne zaviralce prevzema serotonina (26).

V enem primeru so se pri pacientu stabiliziranem na paroksetinu (20 mg dnevno) znotraj 12 ur pojavili simptomi serotoniniskega sindroma (diaforeza, mioklonus, tresenje, semikomatoza), potem ko so pričeli terapijo s tramadolom (100 mg dnevno). Ko so prenehali terapijo s tramadolom in razpolovili odmerek paroksetina, so simptomi izginili. Podobni simptomi (vročina pri enem) so se pojavili v dveh drugih primerih, pri pacientih stabiliziranih na paroksetinu, v 2-3 dneh po začetku terapije s tramadolom (20).

Pri 42 letni ženski, ki je bila sprejeta na intenzivno nego z atipično bolečino v prsih, sinusno tahikardijo, zmedenostjo, psihozo, agitiranostjo, diaforezo in tremorjem, so diagnosticirali serotoniniski sindrom. Vzrok so pripisali povečanju odmerka tramadola, postopoma po 50 mg vsakih 2 do 3 dni, iz 150 mg dnevno na 300 mg dnevno in povišanju odmerka sertralina na 100 mg dnevno. S terapijo s tramadolom so pričeli 3 tedne pred pojavom simptomov, sertralin pa je jemala 1 leto (26).

88-letna ženska je jemala sertralin 50 mg dnevno (pozneje ji je bil odmerek povišan na 100 mg dnevno). 10 dni po začetku jemanja tramadola (400 mg dnevno) je postala zmedena, nihala je v kognitivnih sposobnostih, se tresla, imela je probleme s koordinacijo in mišično šibkostjo. Sum je bil na serotoniniski sindrom, in zato so v dveh dneh prekinili terapijo s sertralinom in znižali odmerek tramadola iz 400 na 200 mg. Pacientka si je opomogla v dveh tednih (26).

Mehanizem interakcije:

Selektivni zaviralci prevzema serotonina lahko znižajo prag za nastanek epileptičnih napadov. Ta učinek lahko tramadol poveča. Tramadol in selektivni zaviralci prevzema serotonina imajo agonistične serotoniniske učinke in očitno kombinacija teh učinkovin lahko povzroči serotoniniski sindrom (20, 26).

Obravnava pacienta:

Pri pacientih, ki jemljejo tramadol v kombinaciji s selektivnimi zaviralci prevzema serotonina, je potrebno biti pozoren na simptome serotoniniskega sindroma, še posebej, če

se odmerki učinkovin povišajo. Prav tako moramo biti previdni, če kombiniramo selektivne zaviralce prevzema serotonina skupaj s tramadolom, saj lahko pride do nastanka epileptičnih napadov (20, 26).

Interakcija med učinkovinami, ki podaljšajo QTc interval

Povzetek:

Učinkovine, ki podaljšajo QTc interval, lahko povečajo neželene ali toksične učinke drugih učinkovin, ki podaljšajo QTc interval. Njihovi učinki se lahko seštevajo, kar lahko povzroči življenje ogrožajočo ventrikularno aritmijo. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 20 potencialnih klinično pomembnih interakcij med učinkovinami, ki podaljšajo QTc interval. Največ, 5, med amiodaronom in indapamidom.

Za več učinkovin obstajajo poročila, da so v normalnih odmerkih podaljšale QTc interval. Odvisno od velikosti podaljšanja in drugih dejavnikov lahko pripeljejo do nastanka življenje ogrožajoče ventrikularne aritmije (npr. torsade de pointes, TdP). Učinek zdravil, ki podaljšajo QTc interval varira. Nekatere učinkovine lahko podaljšajo QTc interval za 30 msec ali več, druge pa samo za 10-20 msec. Učinkovine, ki bolj podaljšajo QTc interval, predstavljajo večje tveganje, kot tiste, ki ga podaljšajo manj. Kakorkoli, samo potencial za podaljšanje QTc intervala je premalo, da bi lahko natančno ocenili klinično tveganje. Potrebujemo še med drugim podatek o dolžini QTc intervala na osnovni črti. Daljši kot je QTc interval na osnovni črti, večje je tveganje za klinično manifestacijo interakcije (20).

Za oceno vpliva katerekoli kombinacije učinkovin, ki podaljšajo QTc interval, na klinično manifestacijo interakcije moramo poznati še naslednje, za vsakega pacienta specifične parametre: a) predhodne srčno-žilne bolezni, b) ledvične poškodbe, če se učinkovine, ki podaljšajo QTc interval izločajo skozi ledvica (np. sotalol), c) elektrolitske nenormalnosti (npr. hipokaliemija), d) pričakovana dolžina terapije (krajša terapija s temi učinkovinami predstavlja manjše tveganje), e) spol pacienta (pri ženskah so neželeni učinki, v zvezi z podaljšanjem QTc intervala, pogostejši, kot pri moških). Prav tako moramo pri

ocenjevanju tveganja in koristi terapije upoštevati, ali ima pacient srčni vzpodbujevalnik ali kakšne druge specifičnosti (20).

Mehanizem interakcije:

Učinki zdravil, ki podaljšajo QTc interval, se lahko seštevajo (20).

Obravnava pacienta:

Pri kombiniranju učinkovin, ki podaljšajo QTc interval ali so bile povezane z nastankom TdP, moramo biti previdni. Temeljito je potrebno oceniti koristi in tveganja takšne terapije. Paciente je potrebno nadzorovati (20).

Interakcija med zaviralci reduktaze HMG CoA in amiodaronom

Povzetek:

Amiodaron lahko zmanjša metabolizem zaviralcev reduktaze HMG CoA. Ta interakcija spada v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 18 potencialnih klinično pomembnih interakcij med zaviralci reduktaze HMG CoA in amiodaronom. Največ, 8, med atorvastatinom in amiodaronom.

Pri pacientu, pri katerem so pričeli terapijo s simvastatinom (40 mg dnevno) in amiodaronom (1g dnevno 10 dni, nato 200 mg dnevno), so po dveh tednih opazili znake in simptome rabdomiolize (difuzna mišična bolečina, generalizirana mišična šibkost). Vrednost CK je bila znatno povišana. Ker so posumili na interakcijo med simvastatinom in amiodaronom, so prenehali terapijo z obema učinkovinama. Vrednost CK se je po 8 dneh normalizirala in pacient si je opomogel (20, 26, 29). V drugem primeru so diagnosticirali razvoj rabdomiolize dva dni potem, ko so pacientu, ki je jemal amiodaron in še druga zdravila, odmerek simvastatina povišali iz 40 mg dnevno na 80 mg dnevno (20).

77 letnemu pacientu, ki je jemal več zdravil, vključno z amiodaronom (100 mg dnevno) in simvastatinom (20 mg dnevno), je potemnel urin in se razvila bolečina v spodnjih okončinah tri tedne potem, ko so mu odmerek simvastatina povišali na 40 mg dnevno (26).

Pri 73 letni ženski, ki je jemala rosuvastatin in je pričela terapijo z amiodaronom, so ugotovili asimptomatsko zvišanje vrednosti AST, ALT in alkalne fosfataze (20).

Mehanizem interakcije:

Amiodaron, kot zmerni inhibitor več CYP izoencimov, vključno s CYP3A4, verjetno inhibira metabolizem zaviralcev reduktaze HMG CoA. Čeprav je potencial amiodarona, da inhibira CYP3A4, relativno majhen, ga prispevek njegovega metabolita, dezetilamiodarona, uvršča med zmerne encimske inhibitorje (20, 26, 29).

Obravnavava pacienta:

Informacije o predpisovanju simvastatina svetujejo, naj odmerek simvastatina v kombinaciji z amiodaronom ne presega 10 mg dnevno. Priporoča se, da se, če je terapija s statini v kombinaciji z amiodaronom nujna, izbere pravastatin, ki se ne metabolizira s CYP3A4 (20, 26).

Interakcija med simvastatinom in amlodipinom

Povzetek:

Amlodipin lahko poviša koncentracijo simvastatina in njegovega aktivnega metabolita ter poveča tveganje za s statini inducirano miopatijo. Ta interakcija sodi v nivo tveganja D (20, 28).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 13 potencialnih klinično pomembnih interakcij med simvastatinom in amlodipinom.

Po podatkih o predpisovanju simvastatina sta bila AUC simvastatina (enotni odmerek 80 mg) in njegovega aktivnega metabolita za 77% in 58% večja pri pacientih, ki so prejeli amlodipin (10 mg/dan deset dni) in so jim po desetih dneh aplicirali simvastatin. C_{max} simvastatina je narasel 1.5-krat, aktivnega metabolita simvastatina pa 1.6-krat (20, 28).

Mehanizem interakcije:

Točen mehanizem te interakcije ni poznan, a ker sta simvastatin in amlodipin substrata CYP3A4, bi lahko razlago tega mehanizma iskali v kompetitivni inhibiciji CYP3A4 (20).

Obravnavava pacienta:

Svetuje se, da se, če je le mogoče, izogibamo kombinaciji simvastatina z amlodipinom. Če ju že uporabljamo skupaj, naj odmerki simvastatina ne presegajo 20 mg dnevno. Fluvastatin, pravastatin in rosuvastatin so verjetno boljše alternativa, saj se ne metabolizirajo s CYP3A4. Pacientom se mora svetovati, naj poročajo o vsaki nerazložljivi bolečini v mišicah, mišični občutljivosti ali šibkosti, še posebno če jo spremlja vročina, slabost in/ali temen urin. Če vrednosti CK pri neaktivnih pacientih narastejo in se pojavi miopatija, je potrebno terapijo nemudoma prekiniti (20, 28).

Interakcija med selektivnimi zaviralci prevzema serotonina in NSAR

Povzetek:

Selektivni zaviralci prevzema serotonina lahko povečajo antiagregacijski učinek NSAR. NSAR pa lahko zmanjšajo terapevtski učinek selektivnih zaviralcev prevzema serotonina. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 12 potencialnih klinično pomembnih interakcij med selektivnimi zaviralci prevzema serotonina in NSAR. Največ, 4, med escitalopramom in diklofenakom.

Več raziskav primer-kontrola in retrospektivnih kohortnih raziskav je poročalo o statistično značilni povezavi med sočasno uporabo selektivnih zaviralcev prevzema serotonina in NSAR ter tveganjem za gastrointestinalno krvavitev. Kombinacija je povečala tveganje od 2.8- do 15.6-krat. Raziskave, ki so ocenjevale tveganje za intrakranialno krvavitev pri kombiniranju selektivnih zaviralcev prevzema serotonina in NSAR, so ugotovile značilno povečanje tveganja od 2.4-krat (95% CI: 0.9-6.2) do 4.3-krat (95% CI: 1.0-19.1). Nekaj raziskav je sugeriralo, da so učinkovine, ki močneje inhibirajo privzem serotonina (npr. paroksetin, sertralin, fluoksetin), pogostejše povezane s krvavitvami. Post-hoc analiza, velike klinične raziskave terapij z antidepresivi, je pokazala manjše število remisij depresije pri pacientih, ki so prejeli NSAR (45 %, 182/409), v primerjavi s tistimi, ki niso prejeli NSAR (55 %, 628/1137) (20, 30).

Mehanizem interakcije:

Predpostavljen mehanizem povečanega tveganja za krvavitve ob kombiniranju selektivnih zaviralcev prevzema serotonina in NSAR, je, da NSAR zmanjšajo število gastroprotektivnih prostaglandinov, in da imajo oboji antitrombotične učinke. Ta dvojni mehanizem je pomemben, saj je tkivna poškodba (npr. želodčne erozije povezane z NSAR) ključna za pojav krvavitev povezanih s to interakcijo. Takšna odsotnost vzroka za tkivno poškodbo je razlog za tako nizko absolutno tveganje za cerebrovaskularno krvavitev pri uporabi te kombinacije zdravil, v primerjavi s tveganjem za gastrointestinalno krvavitev. Za terapijo z NSAR se je pokazalo, da blokira veliko sprememb koncentracij citokinov in drugih regulatornih proteinov, ki nastanejo pri terapiji s selektivnimi zaviralci prevzema serotonina. Prav tako pa NSAR zmanjšajo koncentracijo selektivnih zaviralcev prevzema serotonina (20).

Obravnava pacienta:

Da zmanjšamo možnost nastanka krvavitev povezanih s to kombinacijo učinkovin, se priporoča, če je le mogoče, uporaba alternativnih analgetikov in/ali dodatek gastroprotektivne učinkovine, kot je inhibitor protonske črpalke. Priporoča se nadzorovanje terapije, zaradi povečanega tveganja za razvoj krvavitev in zmanjšanja klinične učinkovitosti selektivnih zaviralcev prevzema serotonina (20).

Interakcija med peroralnimi kortikosteroidi in kalcijevim karbonatom

Povzetek:

Antacidi lahko zmanjšajo biološko uporabnost peroralnih kortikosteroidov. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 9 potencialnih klinično pomembnih interakcij med kalcijevim karbonatom in metilprednizolonom ter 1 potencialna klinično pomembna interakcija med kalcijevim karbonatom in budezonidom. V literaturi ni podatkov za interakcijo med kalcijevim karbonatom in peroralnimi kortikosteroidi, a so podatki za interakcije med ostalimi antacidi in peroralnimi kortikosteroidi.

Literarni podatki o učinku antacidov na biološko uporabnost peroralnih kortikosteroidov niso konzistentni. V eni raziskavi je magnezijev trisilikat, v koncentraciji 5 g na 100 ml vode, znatno zmanjšal biološko uporabnost 1 mg peroralnega odmerka deksametazona, danega 6-im zdravim pacientom. Zmanjšanje biološke uporabnosti deksametazona je bilo približno 75% (20, 26).

V drugi raziskavi 20 ml gastrogela (aluminijev/magnezijev hidroksid in magnezijev trisilikat) ni imelo nobenega vpliva na serumske koncentracije, razpolovni čas ali AUC prednizolona, apliciranega 5-im pacientom in dveh zdravim osebam v odmerkih 10 ali 20 mg. Prav tako so v raziskavi na 8-ih zdravih osebah, ki so prejele 20 mg odmerek prednizolona, ugotovili, da je sočasna aplikacija 30 ml mešanice magnezijevega trisilikata po britanski farmakopeji ali 30 ml gela aluminijevega hidroksida povzročila majhne, a statistično neznačilne spremembe v Cmax in absorpciji prednizolona (26, 31).

Kakorkoli, pri eni osebi, ki je prejela magnezijev silikat, je bil Cmax znatno znižan. Nasprotno so v raziskavi na zdravih osebah in pacientih, ki so prejeli 60 ml Aldrox-a (aluminijev hidroksid) ali Malox-a (aluminijev in magnezijev hidroksid), ugotovili povprečno 30% in pri nekateri osebah tudi 40%, zmanjšanje biološke uporabnosti 10 mg odmerka prednizolona (26, 31).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem te interakcije ni znan, a je verjetno povezan z adsorpcijo kortikosteroidov na antacide. Vpliv spremembe pH, povzročene z antacidom, ni znan (20).

Obravnavava pacienta:

Pri kombiniranju antacidov s peroralnimi kortikosteroidi se priporoča 2 do 3 urni zamik med apliciranjem odmerkov teh dveh skupin zdravil, čeprav učinkovitost tega postopka ni znana. Nadzorovati je potrebno mogoče zmanjšanje terapevtskega učinka peroralnih kortikosteroidov ob pričetku terapije z antacidi in primerno povišati odmerke kortikosteroidov ter možno povečanje terapevtskega učinka ob prekinitvi terapije z antacidi in ustrezno znižati odmerke kortikosteroidov (20, 26).

Interakcija med klopidoogrelom in pantoprazolom

Povzetek:

Pantoprazol lahko zmanjša serumske koncentracije aktivnega metabolita (metabolitov) klopidoogrela in s tem njegove kardioprotektivne učinke. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20, 28).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 8 potencialnih klinično pomembnih interakcij med klopidoogrelom in pantoprazolom.

Več retrospektivnih raziskav (n=659 do 1653) je poročalo o povečanem tveganju za neželene srčno-žilne dogodke pri pacientih, ki so jemali kombinacijo klopidoogrela in pantoprazola, v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo klopidoogrel. V eni raziskavi je bila sočasna uporaba pantoprazola in klopidoogrela povezana s statistično značilnim 11% povečanjem glavnih neželenih srčnih dogodkov. V drugi študiji je bilo v podskupini oseb, ki so prejemale kombinacijo klopidoogrela in pantoprazola, približno 90% povečano tveganje za ponovno hospitalizacijo, zaradi miokardnega infarkta, v primerjavi s skupino, ki je prejemale samo klopidoogrel (20).

V Clopidogrel Medco Outcomes Study, retrospektivni analizi 16.690 pacientov, ki so jemali klopidoogrel celo leto po vgraditvi koronarnih stentov, so ugotovili, da so pacienti, ki so dodatno jemali inhibitorje protonske črpalke (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol ali pantoprazol), povprečno 9 mesecev, doživeli 50% kombinirano povečanje tveganja za hospitalizacijo zaradi srčnega infarkta, kapi, nestabilne angine, ali ponovne revaskularizacije. Specifično je bila uporaba inhibitorjev protonske črpalke povezana z 70% povečanjem tveganja za srčni infarkt ali nestabilno angino, 48% povečanjem tveganja za kap ali kapi podobnih simptomov in 35% povečanim tveganjem za potrebo po ponovitvi koronarnega postopka. (28).

V retrospektivni kohortni raziskavi 8205 pacientov z akutnim koronarnim sindromom (AKS), ki so jemali klopidoogrel, so analizirali izide zdravljenja pri kombiniranju z inhibitorji protonske črpalke in brez njih. Smrt ali ponovna hospitalizacija zaradi AKS se je pojavila pri 20.8% (n=615) pacientov, ki so jemali klopidoogrel brez inhibitorjev protonske

črpalke in pri 29.8% (n=1561) pacientov, ki so jemali klopidogetrel ter inhibitorje protoske črpalke. V multivariabilni analizi je bila kombinirana uporaba inhibitorjev protoske črpalke in klopidogetrela povezana s povečanim tveganjem za smrt ali ponovno hospitalizacijo zaradi AKS, v primerjavi z uporabo klopidogetrela brez inhibitorjev protoske črpalke (prilagojeno razmerje obov, 1.25; 95% interval zaupanja, 1.11-1.41) (32).

Mehanizem interakcije:

Predpostavljen mehanizem interakcije je, da pantoprazol inhibira metabolizem klopidogetrela do aktivnega metabolita. Na podlagi in vivo dokazov so ugotovili, da je aktivacija klopidogetrela pretežno odvisna od aktivnosti CYP2C19, čeprav nekateri podatki nakazujejo odvisnost od drugih encimov, kot sta CYP3A4 in CYP2C9. Pantoprazol je v glavnem substrat CYP2C19 in ga po poročanjih inhibira najmanj od vseh inhibitorjev protoske črpalke. Omeprazol je od vseh inhibitorjev protoske črpalke najmočnejši inhibitor CYP2C19 (20).

Obravnaa pacienta:

Zaradi možnega tveganja za zmanjša uineek klopidogetrela, je potrebno dobro pretehtati koristi in tveganja sočasne terapije z inhibitorji protoske črpalke. Pozorno je potrebno spremljati odgovor na terapijo s klopidogetrelom, če ga kombiniramo z inhibitorji protoske črpalke. Če je gastroprotektivnost nujna je, če je le možno, potrebno predpisati antacide ali antagoniste histaminskih receptorjev H₂, ki naj ne bi interagirali s klopidogetrelom (20, 28).

Interakcija med acetilsalicilno kislino in varfarinom

Povzetek:

Salicilati lahko povečajo antikoagulantni uineek antagonistov vitamina K. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 6 potencialnih klinično pomembnih interakcij med acetilsalicilno kislino in varfarinom.

Sočasna terapija z acetilsalicilno kislino in peroralnimi antikoagulantmi dokazano poveča tveganje za krvavitve. V eni raziskavi so preučevali 534 bolnikov z umetnimi srčnimi zaklopkami, ki so naključno prejeli terapijo varfarina in dipiridamola (400 mg/dan) ali varfarina in acetilsalicilne kisline (500 mg/dan). Značilno več krvavitve (potrebne so bile transfuzije krvi ali hospitalizacije) so opazili v skupini, ki je prejela acetilsalicilno kislino in varfarin (23 od 170 bolnikov (14%)), v primerjavi s skupino, ki je prejela varfarin in dipiridamol (7 od 181 bolnikov (4%)) ($p < 0.001$) ali skupino, ki je prejela samo varfarin (9 od 183 (5%)). Krvavitve so se pretežno dogajale v GI traktu ali centralnem živčnem sistemu. Vsi pacienti, ki so doživeli možgansko krvavitev, so umrli (20, 26, 33). V dveh drugih raziskavah, na skupno 270 pacientih, so ugotovili, da so bile krvavitve petkrat bolj pogoste, če so odmerke acetilsalicilne kisline, od 500 mg do 1g, kombinirali z antikoagulantmi, kot pa če so pacienti prejeli samo antikoagulate (26).

Acetilsalicilna kislina v nizkih antiagregacijskih odmerkih (75 mg dnevno) podvoji normalno izločanje krvi skozi želodčno sluznico, a je to izločanje majhno v primerjavi z izločanjem, ki ga povzročijo 2,4g odmerki dnevno in varfarin ga ne poveča. Acetilsalicilna kislina v nizkih odmerkih v kombinaciji z nizko jakostnim varfarinom (INR 1.5) povzroča le majhne krvavitve (npr. iz nosu). V drugi študiji so ugotovili, da so se pri terapiji s 100 mg acetilsalicilne kisline dnevno, krvavitve ojačale, a je bilo to zanemarljivo v primerjavi z zmanjšanjem smrtnosti zaradi terapije z acetilsalicilno kislino (26).

Mehanizem interakcije:

Acetilsalicilna kislina direktno draži želodčno sluznico in lahko povzroči gastrointestinalne krvavitve. Prav tako zmanjšuje agregacijo trombocitov in podaljša čas krvavitve. V velikih odmerkih (2-4g dnevno) ima acetilsalicilna kislina direkten hipoprotrombinski učinek. Učinki acetilsalicilne kisline so lahko aditivni učinkom antikoagulantov (26).

Obravnava pacienta:

Običajno bi se morali izogibati sočasni rabi antikoagulantov in analgetičnih ter antiinflamatornih odmerkov acetilsalicilne kisline. Če sočasno uporabljamo salicilate in antikoagulate, moramo biti pozorni na simptome krvavenja. Neacetilirani salicilati so verjetno varnejši od acetilsalicilne kisline. Kot varnejšo alternativo acetilsalicilni kislini z analgetičnim učinkom, se priporoča paracetamol. Acetilsalicilna kislina v nizkih

antiagregacijskih odmerkih manj interagira z antikoagulanti, a če že, je tveganje manjše od koristi terapije (20, 26).

Interakcija med ACE-inhibitorji in kalcijevim karbonatom

Povzetek:

Antacidi lahko zmanjšajo serumske koncentracije ACE-inhibitorjev. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših podatkih je zabeleženih 6 potencialnih klinično pomembnih interakcij med ACE-inhibitorji in kalcijevim karbonatom. Največ, 4, med perindoprilom in kalcijevim karbonatom.

V literaturi ni podatkov, da bi enalapril ali perindopril klinično pomembno interagirala z kalcijevim karbonatom. Za aluminijev hidroksid in magnezijev hidroksid so ugotovili, da ne vplivata na biološko uporabnost ramiprila. So pa podatki, ki kažejo, da antacidi vplivajo na biološko uporabnost kaptoprila in fozinoprila. V eni raziskavi so ugotovili padec biološke uporabnosti kaptoprila za eno tretjino, potem ko so ga aplicirali sočasno z antacidom, ki je vseboval aluminijev hidroksid, magnezijev karbonat in magnezijev hidroksid. Antacid, ki je vseboval aluminijev in magnezijev hidroksid, je imel podoben učinek na fozinopril (20, 34).

Mehanizem interakcije:

Za mehanizem interakcije ni podatkov.

Obravnava pacienta:

Za fozinopril velja, da je odmerke antacidov in fozinoprila potrebno aplicirati vsaj z dvournim zamikom. Odmerke ramiprila in antacidov ni potrebno ločevati. Za kombiniranje antacidov z ostalimi ACE-inhibitorji ni jasnih navodil. Splošno pa velja, da je potrebno biti pozoren na možen manjši terapevtski učinek ACE-inhibitorjev pri kombiniranju z antacidi (20, 34).

Interakcija med amiodaronom in varfarinom

Povzetek:

Amiodaron lahko poveča antikoagulantne učinke antagonistov vitamina K. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 5 potencialnih klinično pomembnih interakcij med amiodaronom in varfarinom.

Več poročil opisuje povečanje hipoprotrombinskih učinkov varfarina (in ostalih kumarinskih derivatov) v prisotnosti amiodarona. V nekaterih primerih so zabeležili podvojitev protrombinskega časa. Vsaj en teden je potreben, da se učinki kombiniranja amiodarona z varfarinom pokažejo in se lahko v nekaj tednih še povečajo. Prav tako je potrebno nekaj tednov, da, po prekinitvi terapije z amiodaronom, učinki izzvenijo (20).

V eni raziskavi, na 9-ih pacientih stabiliziranih na varfarinu, so se po 3-4 tednih po začetku jemanja amiodarona začeli pojavljati simptomi krvavenja (4 pacienti so imeli mikroskopsko hematurijo, 1 pa difuzno ekhimozo). Vseh 9 pacientov je imelo povečan protrombinski čas, povprečno za 21 sekund. Da so zmanjšali protrombinski čas na terapevtski interval, so morali odmerek varfarina zmanjšati za tretjino. Učinki amiodarona so se pri 4-ih pacientih kazali še 6 do 16 tednov, potem ko so ga ukinili. Prav tako so pri pacientu, ki je prejemal varfarin, opazili podaljšanje protrombinskega časa in/ali krvavitve, potem ko so mu aplicirali 200-800 mg amiodarona dnevno (20, 26).

Mehanizem interakcije:

Eksperimentalni dokazi sugerirajo, da amiodaron poveča učinke varfarina preko inhibicije CYP2C9 in CYP3A4, ki sta odgovorna za metabolizem (S)- in (R)-varfarina. Jod, ki ga vsebuje amiodaron, lahko, pri kronični uporabi povzroči hipertiroidizem, kar je lahko vzrok za povečano občutljivost telesa na varfarin (20, 26, 28).

Obravnavanje pacienta:

Nadzorovati moramo mogoč povečan učinek varfarina, če ga kombiniramo z amiodaronom in temu primerno znižati njegov odmerek. Razmisliti je potrebno o znižanju

odmerka varfarina za 30-50%, če ga dajemo skupaj z amiodaronom. Prav tako moramo spremljati vrednosti protrombinskega časa in INR. Pacientom je potrebno svetovati, naj poročajo o vsakršnih znakih povečane antikoagulacije, kot so neobičajne in podaljšane krvavitve, modrice, bruhanje, sprememba barve urina ter blata, glavobol, vrtoglavica in slabost (20, 26, 28).

Interakcija med α_2 -agonisti in β -bloktorji

Povzetek:

β -bloktorji lahko povečajo povratni hipertenzivni učinek α_2 -agonistov. Ta učinek se lahko pojavi, če nenadoma prekinemo terapijo z α_2 -agonisti. Pri kombiniranju α_2 -agonistov in β -bloktorjev pa lahko prav tako pride do hipotenzije in bradikardije ter antagonizma hipotenzivnega učinka. Interakcija spada v nivo tveganja D (20, 26, 28).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 5 potencialnih klinično pomembnih interakcij med α_2 -agonisti in β -bloktorji. Največ, 3, med tizanidinom in bisoprololom.

Več poročil opisuje povečan hipertenzivni učinek, kot reakcijo na opustitev klonidina v prisotnosti beta-blokade. Neka ženska, ki je imela vrednost krvnega tlaka 180/140 mmHg, je prejela terapijo klonidina in timolola. Ko so ji pomotoma prenehali dajati klonidin, se ji je pojavil močan glavobol, postala je zmedena, ataksična, semikomatozna in imela je grand mal konvulzije. Vrednost krvnega tlaka je narasla preko 300/185 mmHg. Veliko število drugih poročil opisuje podobne primere povratne hipertenzije 24 do 72 ur po ukinitvi klonidina, kar se je še poslabšalo v prisotnosti propranolola. En pacient je celo umrl zaradi možganske krvavitve (20, 26).

V eni klinični raziskavi se je pri 1 od 32 pacientov, ki so tekom operacije prejeli esmolol, razvila znatna hipotenzija in bradikardija, ki je izvenela po aplikaciji 10 mg adrenalina. Ta pacient je prejemal klonidin. V kliničnih raziskavah je kombiniranje tizanidina z antihipertenzivno terapijo povezano z 20 do 30% povečanjem tveganja za pojav klinično značilnega zmanjšanja sistolnega ali diastolnega krvnega tlaka, v primerjavi s placebom in antihipertenzivno terapijo ali samim tizanidinom. Prav tako je bila povečana pojavnost ortostatske hipotenzije (26, 28).

Kombinacija 160 mg sotalola dnevno in 450 mcg klonidina dnevno je pri 6-ih od 10-ih pacientov povzročila znaten porast krvnega tlaka, v primerjavi z aplikacijo samega klonidina ali samega sotalola. Prav tako sta bila opisana 2 primera hipertenzije pri kombiniranju klonidina in propranolola (26).

Mehanizem interakcije:

Normalen aditiven hipotenzivni učinek pri kombiniranju α_2 -agonistov in β -blokatorjev nastane zaradi aditivnih učinkov teh učinkovin na komplementarnih mestih v srčno-žilnem sistemu. Za to, zakaj se včasih pojavi antagonizem med temi učinkovinami, ni razlage. Vzrok za hipertenzivni učinek, ki nastane po ukinitvi klonidina, leži v tem, da se poveča koncentracija kateholaminov. Ker je vazodilatatorni beta učinek blokiran z β -blokatorji, alfa vazokonstriktornemu učinku kateholaminov nič ne nasprotuje in hipertenzija se poveča (20, 26).

Obravnava pacienta:

Če je le mogoče, je potrebno β -blokatorje ukiniti več dni prej preden prenehamo terapijo s klonidinom. Razmisliti je potrebno o uporabi labetalola namesto klonidina, saj blokira α - in β -receptorje. Za tizanidin velja, da je potrebno začeti z nizkimi odmerki (4 mg) in jih potem postopoma povečevati za 2-4 mg, dokler ne dosežemo optimalnega odmerka. Kardioselektivni β -blokatorji predstavljajo manjše tveganje, kot neselektivni. Priporoča se skrbno nadzorovanje terapije, zaradi mogoče hipotenzije (20, 26, 28).

Interakcija med močnimi inhibitorji CYP in njihovimi substrati

Povzetek:

Ciprofloksacin lahko zmanjša metabolizem tizanidina preko zaviranja CYP1A2 in lahko se poveša plazemska koncentracija in farmakološki učinek tizanidina, ki je substrat CYP1A2. Ta interakcija sodi v nivo tveganja X (20, 28). Ciprofloksacin prav tako zmanjša metabolizem bromazepama preko zaviranja istega encima in poveša njegove koncentracije ter učinek. Interakcija sodi v nivo tveganja D. Z zaviranjem encima CYP2C9 gemfibrozil zmanjša metabolizem montelukasta in tako poveša njegovo koncentracijo v plazmi ter farmakološki učinek. Z zaviranjem CYP2C19 pa zmanjša metabolizem diazepama in poveča njegov učinek. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med ciprofloksacinom in tizanidinom, 1 med ciprofloksacinom in bromazepamom, 1 med gemfibrozilom in montelukastom ter 1 med gemfibrozilom in diazepamom.

Pri desetih pacientih, s predhodno terapijo s ciprofloksacinom (500 mg dvakrat dnevno tri dni), sta se C_{max} in AUC tizanidina (4 mg odmerek) povečala za 7- do 10-krat, v primerjavi s placebom. Prav tako se je podaljšal biološki razpolovni čas tizanidina iz 1.5 na 1.8 ure. Povečani so bili farmakodinamski učinki tizanidina (zmanjšan krvni tlak in omotičnost) (20, 28).

Inhibitorji encimov CYP zmanjšajo metabolizem substratov teh encimov. Klirens substratov se zmanjša, njihove serumske koncentracije pa narastejo (tudi več kot dva-krat). Prav tako je možno pričakovati povečan farmakološki učinek učinkovin, ki se metabolizirajo s CYP (20).

Encimi CYP so odgovorni za vsaj 30% metabolizma substratov. Ciprofloksacin in gemfibrozil sta močna inhibitorja CYP, ker se serumske koncentracije, potrebne za učinkovito inhibicijo CYP, ugotovljene v in vitro raziskavah, dosežejo pri standardnih odmerkih teh učinkovin, in ker so v in vivo raziskavah ugotovili pet-kratno povišanje serumskih koncentracij poskusnih substratov v prisotnosti standardnih odmerkov inhibitorjev CYP (20).

Mehanizem interakcije:

Ciprofloksacin zavira CYP1A2, gemfibrozil pa CYP2C9 in CYP2C19. Metabolizem tizanidina in bromazepama, ki sta substrata CYP1A2 ter metabolizem montelukasta, ki je substrat CYP2C9 se zato zmanjša. Prav tako se zmanjša metabolizem diazepama. Serumske koncentracije substratov se posledično povišajo (20).

Obravnava pacienta:

Zaradi jakosti interakcije, je sočasna raba ciprofloksacina in tizanidina kontraindicirana. Pozorni moramo biti na povečane učinke tizanidina, če hkrati uporabljamo ali povečamo odmerke ciprofloksacina. Ostali kinoloni, kot so gatifloksacin, gemifloksacin, levofloksacin, lomefloksacin, ali moksifloksacin so varnejša alternativa pri sočasni terapiji

s tizanidinom, saj naj bi imeli majhen ali nobenega učinka na CYP1A2. Razmisliti je potrebno o alternativah učinkovinam, ki interagirajo, da se izognemo toksičnosti substratov CYP. Nekateri proizvajalci učinkovin, ki interagirajo, navajajo predlagane prilagoditve odmerkov. Nadzorovati moramo možen povečan učinek substratov CYP, če jih kombiniramo z inhibitorji CYP in temu primerno znižati odmerke ter mogoč zmanjšan učinek substratov CYP, ko prenehamo dajati inhibitor in temu primerno povišati odmerke substratov CYP (20)

Interakcija med varfarinom in levotiroksinom

Povzetek:

Ščitnični hormoni lahko povečajo antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih so zabeležene 4 potencialne klinično pomembne interakcije med varfarinom in levotiroksinom.

Pričetek terapije s ščitničnimi hormoni ali povišanje njihovih odmerkov pri pacientih, ki se zdravijo s kumarinskimi derivati, skoraj vedno vodi v povečanje antikoagulantnih učinkov in temu primerno potrebno znižanje odmerkov antikoagulantov. Poveča se lahko hipoprotrombinski odgovor na peroralne antikoagulate. Nasprotno ni mogoče pričakovati nikakršnih značilnih učinkov ob pričetku terapije z varfarinom pri pacientih stabiliziranih s ščitničnimi hormoni (20, 28).

Mehanizam interakcije:

Ščitnični hormoni povečajo katabolizem faktorjev strjevanja krvi, odvisnih od vitamina K, ter tako povečajo antikoagulantni učinek varfarina (20, 28).

Obravnava pacienta:

Budno je potrebno spremljati INR ali protrombinski čas pri začetku dajanja, prekinitvi ali spremembi odmerkov ščitničnih hormonov pri pacientih zdravljenih z antikoagulantni. Pacientom je potrebno svetovati, naj poročajo o vsakršnih znakih povečane

antikoagulacije, kot so nenavadne podaljšane krvavitve, rane, bruhanje, sprememba barve blata ali urina, glavoboli, vrtoglavica ali slabost (20, 28).

Interakcija med zaviralci reduktaze HMG CoA in gemfibrozilom

Povzetek:

Gemfibrozil lahko poveča miopatološki (rabdomioliza) učinek zaviralcev reduktaze HMG CoA. Poveča lahko njihove serumske koncentracije in koncentracije aktivnega kislega metabolita simvastatina ter ostalih metabolitov zaviralcev reduktaze HMG CoA. Interakcija med simvastatinom in gemfibrozilom spada v nivo tveganja X, interakcije med ostalimi zaviralci reduktaze HMG CoA in gemfibrozilom pa v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med simvastatinom in gemfibrozilom, 1 med atorvastatinom in gemfibrozilom ter 1 med fluvastatinom in gemfibrozilom.

Gemfibrozil znatno poveča tveganje za razvoj rabdomiolize, če ga kombiniramo skupaj z zaviralci reduktaze HMG CoA. Raziskava AERS iz FDA je pokazala, da se je možnost za razvoj rabdomiolize pri uporabi zaviralcev reduktaze HMG CoA povečala 10-krat pri kombiniranju z gemfibrozilom (20).

V eni raziskavi se je desetim zdravim osebam, ki so sočasno prejemale gemfibrozil (600 mg dva-krat dnevno tri dni) in simvastatin (enkratni odmerek tretji dan), AUC simvastatina povečal za 35% in biološki razpolovni čas za 74%. AUC kislega aktivnega metabolita simvastatina se je povečal približno 3-krat. C_{max} simvastatina se je povišal približno 2-krat ter biološki razpolovni čas za 51%, v primerjavi z aplikacijo simvastatina s placebom (20).

V enem primeru je pacientka, ki se je zdravila za diabetesom, prejemala simvastatin in gemfibrozil 600 mg dnevno dve in pol leti (prejemala je tudi felodipin, indapamid, kalcijev karbonat, bumetanid, psyllium, acenokumarol in inzulin). Tri mesece, potem ko so ji odmerke simvastatina povišali na 80 mg dnevno, je tožila o utrujenosti, generalizirani mialgiji in anuriji. Diagnosticirana in potrjena je bila rabdomioliza s povečano renalno insuficienco. Ko so prenehali terapijo s simvastatinom in gemfibrozilom, je okrevala. V

drugem primeru so pri pacientu, ki je prejemal simvastatin 80 mg dnevno, 4 tedne po začetku terapije z gemfibrozilom poročali o rabdomiolizi z usodnim razpletom (26).

V Informacijah o predpisovanju atorvastatina je navedeno, da se je, potem ko je bil apliciran v enkratnem 40 mg odmerku, AUC atorvastatina povečal za 35% ob sočasni terapiji z gemfibrozilom (600 mg dva-krat dnevno 7 dni). Pri 10-ih zdravih osebah, ki so jim dajali gemfibrozil (600 mg dva-krat dnevno 5 dni), se je, potem ko so jim tretji dan aplicirali enkratni 20 mg odmerek atorvastatina, AUC atorvastatina povečal za 24%, koncentracija njegovih metabolitov pa za 28 do 82%, v primerjavi s kombinacijo atorvastatina s placebom. Visoki nivoji atorvastatina v plazmi so povezani s povečanim tveganjem za mišičnoskeletno toksičnost. Zabeleženi so primeri miopatij, ki se kažejo kot mišične bolečine in/ali mišična šibkost, z zelo povečanimi vrednostmi CK, tudi do 10-krat normalne zgornje meje (20, 28).

V enem poročilu je opisan primer 43-letne ženske, z več zdravstvenimi problemi, ki se je zdravila s 600 mg gemfibrozila dva-krat dnevno. Približno 3 tedne potem, ko so pričeli s sočasno terapijo z atorvastatinom, se ji je urin obarval rjavo in postal moten (sum na mioglobin v urinu), vrednosti CK so bile 4633 enot/l in imela je mialgijo. Diagnosticirali so ji rabdomiolizo. Potem ko so prenehali terapijo z gemfibrozilom in atorvastatinom, so vrednosti CK naglo padle (20, 26).

Nekaj manjšim raziskavam ni uspelo pokazati, da bi fluvastatin in gemfibrozil značilno farmakokinetično ali farmakodinamsko interagirala. Kakorkoli, v enem primeru sta se pri 56-letni ženski po enem mesecu sočasne uporabe fluvastatina (80 mg/dan) in gemfibrozila (1200 mg/dan) razvili rabdomioliza in hepatocelularna toksičnost (20, 26, 28).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije ni povsem jasen. Miopatija se lahko pojavi pri jemanju samih fibratov ali samih zaviralcev reduktaze HMG CoA, in tako bi pri jemanju kombinacije teh zdravil lahko prišlo do aditivnih učinkov. Simvastatin je predzdravilo in se v jetrih metabolizira iz laktanske oblike v aktivno hidroksi kislino s pomočjo encima CYP3A4 ter se v jetrih, tako kot ostali zaviralci reduktaze HMG CoA, absorbira z anionskim organskim transportnim polipeptidom 1B1 (OATP1B1). Aktivni metaboliti nastanejo tudi pri metabolizmu atorvastatina. Aktivni obliki simvastatina in atorvastatina se metabolizirata s CYP3A4 in CYP2C8. Fluvastatin se metabolizira s CYP2C9. Ni podatkov, da bi

gemfibrozil in njegov glukoronidni metabolit inhibirala CYP3A4, a inhibirata OATP1B1 in CYP2C8 ter CYP2C9 in sklepati je mogoče, da je za interakcijo odgovorna inhibicija transporterja ali encimov ali pa kombinacija obeh učinkov (20, 26, 35).

Obravnavava pacienta:

Sočasna uporaba simvastatina in gemfibrozila je kontraindicirana. Proizvajalci lovastatina in simvastatina priporočajo, da se je potrebno izogniti njuni rabi skupaj s fibrati, a da se lahko aplicirajo nizki odmerki zaviralcev reduktaze HMG CoA v kombinaciji s fibrati, če je korist terapije večja od tveganja. Da se zmanjša tveganje za pojav interakcije med zaviralci reduktaze HMG CoA in fibrati, se namesto gemfibrozila svetuje uporaba mikroniziranega fenofibrata. Pacientom se svetuje naj bodo pozorni na znake miopatije in mogoče rabdomiolize (bolečine v mišicah, mišična šibkost in občutljivost, vročina, slabost in temno obarvan urin). Če se vrednosti CK znatno povišajo in/ali pojavi miopatija, je potrebno takoj prenehati terapijo s to kombinacijo zdravil (20, 26).

Interakcija med β_2 -agonisti in β -blokatorji (neselektivnimi)

Povzetek:

β -blokatorji (neselektivni) lahko zmanjšajo bronhodilatatorni učinek β_2 -agonistov, in za isti učinek so lahko potrebni višji odmerki β_2 -agonistov. Ta interakcija spada v nivo tveganja D (20, 26)

Diskusija:

V naših rezultatih so zabeležene 3 potencialne klinično pomembne interakcije med β_2 -agonisti in β -blokatorji. Med formoterolom in karvedilolom, med formoterolom in timololom in salmeterolom in timololom.

Neselektivni β -blokatorji nasprotujejo farmakološkemu učinku β_2 -agonistov in obratno ter lahko povzročijo akutni življenje ogrožajoči bronhospazem pri pacientih z astmo ali drugo obstruktivno pljučno boleznijo (20, 28). Kot primer lahko navedemo astmatičnega pacienta, pri katerem se je pojavil astmatični napad, potem ko je prejel odmerek propranolola. Drug primer opisuje pacienta z bronhialno astmo, ki se je zdravil s salbutamolom in je, potem ko je namesto 20 mg prednizolona pomotoma prejel 20 mg propranolola, kolabiral in umrl. Proizvajalci propranolola so navedli podatek, da je od leta

1965 do 1996 britanski komite za varnost zdravil prejel 51 poročil primerov bronhospazma, od tega 13 usodnih, zaradi terapije s propranololom. Prav tako so bili navedeni primeri, ko je prišlo do akutnega bronhospazma, zaradi terapije z očesnimi kapljicami s timololom in metipranololom (26).

Mehanizem interakcije:

Neselektivni β -blokatorji, z namenom delovanja v srcu, prav tako blokirajo β_2 -receptorje v bronhijih in normalna bronhodilatacija, ki je pod nadzorom simpatičnega živčnega sistema, je zmanjšana ali odsotna (26).

Obravnava pacienta:

Načeloma se je potrebno izogibati sočasni rabi β_2 -adrenergičnih bronhodilatatorjev in β -blokatorjev, vključno s pripravki za aplikacijo v oko. Če je že potrebna sočasna terapija, se priporoča raba kardioselektivnih β -blokatorjev (npr. acebutolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol). Kljub uporabi kardioselektivnih β -blokatorjev, moramo biti previdni, saj kardioselektivnost ni popolna. Visoki odmerki selektivnih β_1 -blokatorjev lahko predstavljajo enako tveganje, kot neselektivne učinkovine. Pri sočasni rabi β_2 -agonistov in neselektivnih β -blokatorjev moramo biti pozorni na zmanjšan učinek β_2 -agonistov in mogoče astmatične zaplete. Bronhokonstriktorskemu učinku β -blokatorjev lahko nasprotujemo z β_2 -agonisti, a ker so po navadi potrebni veliki odmerki, se svetuje dodatna uporaba aminofilina in ipratropija (20, 26, 28).

Interakcija med amiodaronom in digoksinom

Povzetek:

Amiodaron lahko poviša serumske koncentracije digoksina. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših podatkih so zabeležene 3 potencialne klinično pomembne interakcije med amiodaronom in digoksinom.

Pri sočasni terapiji z amiodaronom se lahko serumske koncentracije digoksina v nekaj tednih ali mesecih znatno povišajo. V skoraj vseh primerih so bila povišanja večja od 70%,

v nekaterih primerih pa tudi za več 100%. Pri otrocih je porast lahko še višji. V eni raziskavi, na 7-ih pacientih stabiliziranih 14 dni na digoksinu, so se serumske koncentracije digoksina povprečno povišale za 69%, potem ko so pacienti prejeli 200 mg amiodarona 3-krat dnevno. Prav tako obstajajo dokazi, da kombiniranje amiodarona in digoksina lahko poveča tveganje za razvoj aritmij pri zdravljenju rezistentnih atrijskih tahiaritmij. Druga raziskava je pokazala, da ima takšna terapija vpliv na manjše preživetje pacientov z atrijsko fibrilacijo in sinusnim ritmom (20, 26, 28).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije ni popolnoma jasen. Za amiodaron velja, da zmanjša klirens digoksina (ledvični in neledvični), poveča čas prehoda digoksina skozi črevesje, zmanjša njegov volumen distribucije, izrine digoksin iz vezavnih mest na proteinih, inducira hipotiroidizem. To vse lahko prispeva k povišanim serumskim koncentracijam in biološki uporabnosti digoksina (20, 28, 28).

Obravnava pacienta:

Temeljito je potrebno oceniti, ali lahko pacienta zdravimo s kombinacijo digoksina in amiodarona. Odmerek digoksina je lahko pri kombinirani terapiji potrebno znižati od ene tretjine do polovice. Serumske koncentracije digoksina je potrebno redno spremljati in biti pozoren na znake zastrupitve z digoksinom. Pacientom naj se svetuje, da pri znakih zastrupitve z digoksinom, kot so siljenje na bruhanje, anoreksija, motnje vida, počasen utrip, nereden utrip, poiščejo medicinsko pomoč. Ker se amiodaron iz organizma izloča zelo počasi, je lahko učinek te interakcije opazen še nekaj tednov po njegovi ukinitvi (20, 26, 28).

Interakcija med benzodiazepini in olanzapinom

Povzetek:

Olanzapin lahko poveča neželene, oziroma toksične učinke benzodiazepinov. Lahko pride do povečane sedacije, predvsem pri kombinaciji parenteralnih benzodiazepinov in intramuskularnega olanzapina. Interakcija spada v nivo tveganja X (20, 26).

Diskusija:

V naših podatkih sta zabeleženi 2 potencialni klinično pomembni interakciji med benzodiazepini in olanzapinom, in sicer 1 med midazolamom in olanzapinom ter 1 med lorazepamom in olanzapinom.

Intramuskularno aplicirani olanzapin je mogoče povezati s hipotenzijo, bradikardijo, respiratorno depresijo in redko s smrtjo, posebno v kombinaciji z benzodiazepini. Analiza podatkov o varnosti, ki jo je pridobila farmacevtska družba Eli Lilly & Company, je odkrila 160 primerov neželenih dogodkov (vključno z 29 usodnimi) povezanih z intramuskularno terapijo z olanzapinom med 1. januarom 2004 in 30. septembrom 2005. Sočasna uporaba intramuskularnega olanzapina in benzodiazepinov (peroralnih, intravenskih ali intramuskularnih), z ali brez ostalih antipsihotikov, so zasledili v 24 od 29 usodnih primerov. Prisotnost komorbidnosti in polifarmacije otežuje vzpostavitev vzročne povezave med terapijo in temi dogodki (20, 26).

Eno poročilo navaja primer 31 letne ženske, ki je omedlela in izgubila zavest dve uri po prejetju lorazepama (enotni odmerek 2.5 mg) in olanzapina (25 mg v ločenih odmerkih). Pacientka je imela hipotenzijo (vrednost krvnega tlaka 55/42) (20).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije ni znan (20).

Obravnavanje pacienta:

Priporoča se, da se izogibamo sočasni uporabi parenteralnih benzodiazepinov in intramuskularnega olanzapina, zaradi tveganja pojava aditivnih neželenih učinkov (npr. kardiorespiratorna depresija in povečana sedacija). Če je sočasna uporaba potrebna, se priporoča, da ne dajemo parenteralnih benzodiazepinov prej, kot v eni uri po intramuskularnem olanzapinu. Če smo parenteralni benzodiazepin že aplicirali, moramo dobro pretehtati odločitev in nadzorovati sedacijo in dihanje, če želimo aplicirati intramuskularni olanzapin (20, 26).

Interakcija med levodopo in kvetiapiinom

Povzetek:

Antipsihotiki lahko zmanjšajo farmakološki učinek antiparkinsonikov. Interakcija spada v nivo tveganja D (20, 28).

Diskusija:

V naših podatkih sta zabeleženi 2 potencialni klinično pomembni interakciji med levodopo in kvetiapiinom.

Veliko raziskav je preučevalo uporabo antipsihotikov pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in pretežno pri vseh je bilo ugotovljeno, da imajo antipsihotiki vsaj majhen vpliv na poslabšanje kontrole težav pri gibanju. Tveganje za poslabšanje Parkinsonove bolezni naj bi bilo najmanjše pri klopazinu. Pri kvetiapiinu, strukturnem analogu klopazina, naj bi bilo tveganje prav tako majhno, a znatno večje kot pri klopazinu (20).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije je verjetno povezan z antipsihotičnim antagonističnim učinkom dopaminu, še posebno z inhibicijo D2 receptorjev, čeprav so verjetno vključeni tudi drugi mehanizmi (20).

Obravnava pacienta:

Načeloma bi se morali izogibati sočasni rabi dopaminskih agonistov in antipsihotikov. Če je takšna terapija nujna, potem je potrebno pacienta opozoriti na možnost povečane omotičnosti in nadzirati mogoč zmanjšan odziv na terapijo z dopaminskimi agonisti. Če je že potrebno, se svetuje uporaba klopazina ali kvetiapina, pri katerih je tveganje za poslabšanje motenj gibanja manjše, kot pri ostalih antipsihotikih (20, 28).

Interakcija med benzodiazepini (metaboliziranimi z oksidacijo) in zaviralci kalcijevih kanalčkov (nedihidropiridinskimi)

Povzetek:

Zaviralci kalcijevih kanalčkov (nedihidropiridinski) lahko zmanjšajo metabolizem benzodiazepinov (metaboliziranih z oksidacijo). Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih sta zabeleženi 2 potencialni klinično pomembni interakciji med benzodiazepini (metaboliziranimi z oksidacijo) in nedihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, in sicer 1 med alprazolamom in verapamilom ter 1 med bromazepamom in verapamilom.

Diltiazem in verapamil značilno vplivata na metabolizem peroralnega midazolama in triazolama, zaradi inhibicije CYP3A4 izoencima, s katerim se metabolizirajo zaviralci kalcijevih kanalčkov. V nekaterih primerih se je AUC midazolama in triazolama povečal tri- do štiri-krat in pacienti so utrpeli podaljšano somnolenco in amnezijo. Prav tako sta v nekaterih primerih diltiazem in verapamil povišala C_{max} in podaljšala eliminacijski razpolovni čas midazolama. Na ostale benzodiazepine vplivata verapamil in diltiazem minimalno (20, 28).

Mehanizem interakcije:

Diltiazem in verapamil inhibirata metabolizem benzodiazepinov, ki se metabolizirajo s CYP3A4. Noben od ostalih zaviralcev kalcijevih kanalčkov ne sodeluje v tej interakciji, kar potrjuje predlagan mehanizem, preko inhibicije CYP3A4 (20, 28).

Obravnavanje pacienta:

Če je le mogoče, se je kombiniranju diltiazema in verapamila z midazolamom in triazolamom, potrebno izogniti. Če že uporabljamo to kombinacijo, je potrebno zmanjšati začetni odmerek benzodiazepina. Za ostale benzodiazepine se svetuje nadzorovanje njihovega mogočega povečanega in podaljšanega učinka, če pričenjamo terapijo z diltiazemom ali verapamilom ali povišamo njun odmerek (20, 28).

Interakcija med varfarinom in NSAR

Povzetek:

NSAR lahko povečajo antokoagulantni učinek antagonistov vitamina K. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših podatkih sta zabeleženi dve potencialni klinično pomembni interakciji med varfarinom in NSAR, in sicer 1 med varfarinom in naproksenom ter 1 med varfarinom in meloksikamom.

Večina raziskav, ki so preučevale vpliv NSAR na hipoprotrombinski učinek derivatov kumarina, je pokazala majhen ali noben vpliv. Kakorkoli, v nekaterih primerih in manjših raziskavah so ugotovili podaljšanje protrombinskega časa ali drugih koagulacijskih parametrov ter krvavitev ob kombiniranju antagonistov vitamina K z NSAR (20).

V enoletni opazovalni raziskavi, na populaciji, ki je jemala kumarine, je bilo relativno tveganje za komplikacije v zvezi s krvavenjem 5.8, v primerjavi s populacijo, ki je prejela samo kumarine. V retrospektivni epidemiološki raziskavi, na pacientih starih 65 let ali več, ki so prejeli kombinacijo peroralnih antikoagulantov in NSAR, so ugotovili 13-krat večje tveganje za razvoj hemoragičnega peptičnega ulkusa, v primerjavi s pacienti, ki niso prejeli teh zdravil (28).

Na 20-ih pacientih z venskim trombo embolizmom, zdravljenih z varfarinom, so preučevali vpliv ibuprofena na primarno hemostazo. K terapiji z varfarinom so dodali 600 mg ibuprofena peroralno tri-krat dnevno 1 teden. Testi za čas krvavenja, protrombinski čas, število trombocitov in urinaliza za hemoglobin so bili narejeni pred in 90 minut po prvem odmerku ter po enem tednu. Čas krvavenja je bil značilno podaljšan po 90-ih minutah ($p < 0.01$) in po enem tednu ($p < 0.05$). V štirih primerih je bil podaljšan nad normalnim razponom. Razen mikroskopskih hematurij in hematomov, ni bilo mogoče opaziti nobenih kliničnih neželenih učinkov (36).

Mehanizem interakcije:

Farmakološki učinki NSAR, ki prispevajo k tej klinično pomembni interakciji, vključujejo gastrointestinalno iritacijo, podaljšanje protrombinskega časa in inhibicijo adhezije ter agregacije trombocitov. Prav tako so ugotovili, da veliko NSAR spreminja farmakokinetiko varfarina in drugih antikoagulantov, kar vodi v povečanje protrombinskega časa in INR (20, 28).

Obravnavava pacienta:

NSAR lahko kombiniramo s peroralnimi antikoagulantmi, samo če je korist terapije večja od tveganja. Redno je potrebno spremljati INR in odmerke peroralnih antikoagulantov prilagajati, še posebej ob pričetku in prekinitvi terapije z NSAR. Pacientom je potrebno svetovati, naj skrbno poročajo o vsakršnih znakih krvavitev, kot so neobičajne krvavitve, ekhimoze, bolečine, otekline, glavoboli, vrtoglavica, šibkost, podaljšane krvavitve iz vreznin, krvavitve iz dlesni, rdeč ali rjav urin, rdeče ali črno blato. Namesto NSAR, se svetuje uporaba neacetiliranih salicilatov (20, 28).

Interakcija med alprazolamom in teofilinom

Povzetek:

Derivati teofilina lahko zmanjšajo terapevtski učinek benzodiazepinov. Interakcija spada v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših podatkih sta zabeleženi 2 potencialni klinično pomembni interakciji med alprazolamom in teofilinom.

V primerjalni raziskavi dveh skupin pacientov, ene sestavljene iz 6-ih pacientov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, ki so prejeli teofilin in druge sestavljene iz 7-ih pacientov, s kroničnim srčnim popuščanjem ali aterosklerozo, ki niso prejeli teofilina, so tem bolnikom aplicirali 500 mg alprazolama dva-krat dnevno 7 dni. Sedmi dan so zbrali krvne vzorce in ugotovili, da je bila povprečna koncentracija alprazolama v skupini, ki je prejela teofilin, 13,25 ng/ml, v primerjavi s povprečno vrednostjo 43,92 ng/ml v skupini, ki ni prejela teofilina (26, 37).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije ni popolnoma jasen. Predpostavlja se da ksantini lahko blokirajo adenozijske receptorje, prav tako pa, da ksantini inducirajo metabolizem benzodiazepinov v jetih in tako pospešijo njihovo izločanje iz telesa (20, 26).

Obravnavava pacienta:

Pozorni moramo biti na možno zmanjšanje terapevtskega učinka benzodiazepinov, če pričnemo hkratno terapijo s teofilinom ali povišamo njegov odmerek. Temu primerno je potrebno povišati odmerek benzodiazepinov. Učinek benzodiazepinov se lahko nasprotno poveča ob prekinitvi terapije s teofilinom in temu primerno je potrebno znižati njihov odmerek (20, 26).

Interakcija med levotiroksinom in kalcijevim karbonatom

Povzetek:

Kalcijeve soli lahko zmanjšajo terapevtski učinek ščitničnih hormonov. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših podatkih sta zabeleženi 2 potencialni klinično pomembni interakciji med levotiroksinom in kalcijevim karbonatom.

V eni raziskavi so na 20-ih pacientih s hipotiroidizmom, zdravljenih z levotiroksinom, preučevali vpliv dodatne terapije s 1200 mg kalcijevega karbonata dnevno na koncentracije levotiroksina in ostale ščitnične hormone. Ko so pacienti prejeli dodatno terapijo s kalcijevim karbonatom, so srednje vrednosti tiroksina padle iz 16,7 pmol/L na 15,4 pmol/L in zopet narasle na 18 pmol/L, ko so prenehali z aplikacijo kalcijevega karbonata. Srednje vrednosti skupnega tiroksina so na začetku bile 118 nmol/L, med aplikacijo kalcijevega karbonata so bile 111 nmol/L in po prekinitvi terapije s kalcijevim karbonatom 120 nmol/L. Srednje vrednosti TSH so na začetku bile 1,6 mIU/L, med aplikacijo kalcijevega karbonata so bile 2,7 mIU/L in po prekinitvi terapije s kalcijevim karbonatom 1,4 mIU/L (20, 26, 38).

Pri neki ženski, ki je imela raka na ščitnici in je prejela 125 mg levotiroksina dnevno za zmanjševanje serumskih koncentracij TSH, se je terapevtski učinek levotiroksina, potem ko je prejela zdravilo za zdravljenje osteoporoze, ki je vsebovalo kalcijev karbonat, zmanjšal. Po petih mesecih kombinirane terapije so serumske vrednosti TSH narasle iz 0,08 mIU/L na 13,3 mIU/L. Po treh tednih prekinitve terapije s kalcijevim karbonatom so serumske vrednosti TSH padle na 0,68 mIU/L. Podobno je bilo v primeru 4-ih pacientov,

ki so se zdravili z levotiroksinom in so se jim vrednosti TSH povečale, potem ko so sočasno prejeli kalcijev karbonat. Vrednosti TSH so se znižale, ko so odmerke obeh zdravil aplicirali z zamikom 4-ih ur (26).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije je, da se levotiroksin v kislem pH (želodec) adsorbira na kalcijev karbonat, kar so potrdile tudi in vitro študije (20, 26).

Obravnava pacienta:

Priporoča se aplikacija odmerkov ščitničnih hormonov in kalcijevih nadomestkov s časovnim zamikom vsaj štirih ur. Pri kombiniranju ščitničnih hormonov in kalcijevih soli je potrebno biti pozoren na možen zmanjšan terapevtski učinek levotiroksina in temu primerno povečati njegov odmerek ter ga znižati po prekinitvi terapije s kalcijevimi solmi (20, 26).

Interakcija med alopurinolom in kalcijevim karbonatom

Povzetek:

Antacidi lahko zmanjšajo absorpcijo alopurinola. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20)

Diskusija:

V naših podatkih sta dve potencialni klinično pomembni interakciji med alopurinolom in antacidi, in sicer med alopurinolom in kalcijevim karbonatom. V literaturi ni podatkov za klinično pomembne interakcije med alopurinolom in kalcijevim karbonatom, smo pa zasledili podatke za interakcijo med alopurinolom in aluminijevim hidroksidom.

V enem poročilu je opisan primer treh pacientov na hemodializi, ki se niso odzvali na terapijo z alopurinolom ob kombiniranju z aluminijevim hidroksidom. Pacienti so se odzvali na učinek alopurinola le, ko so ga aplicirali tri ure pred administracijo antacida. Ko so obe učinkovini zopet aplicirali skupaj, so se znaki neodzivnosti na alopurinol ponovno pojavili (20, 39).

Mehanizem interakcije:

O mehanizmu interakcije ni podatkov.

Obravnavava pacienta:

Antacid je potrebno aplicirati najmanj tri ure pred administracijo alopurinola, če hočemo zmanjšati tveganje za nastanek interakcije (20).

Interakcija med kalcijevim karbonatom in levofloksacinom

Povzetek:

Kalcijeve soli lahko zmanjšajo absorpcijo kinolonov. To velja le za peroralno aplikacijo teh učinkovin. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih sta zabeleženi 2 potencialni klinično pomembni interakciji med levofloksacinom in kalcijevim karbonatom.

Zmožnost multivalentnih kationov, da zmanjšajo absorpcijo peroralnih kinolonov, je dobro utemeljena. Zmanjšanje absorpcije kinolonov lahko ima znaten učinek na njihov C_{max} in biološko uporabnost, kar lahko zmanjša terapevtski učinek kinolonov. Antacidi, ki vsebujejo kalcij, zmanjšajo biološko uporabnost kinolonov za naslednje odstotke: ciprofloksacin (59%), levofloksacin (97%), lomefloksacin (98%) in norfloksacin (37%) (20).

V eni raziskavi so na 12-ih zdravih osebah preučevali vpliv antacidov na sistemsko absorpcijo norfloksacina. Vse osebe so prejele vsako terapijo v 7-dnevnih intervalih. Terapije so bile: 400 mg norfloksacina, samega, 400 mg norfloksacina 5 minut po aluminijevem-magnezijevem hidroksidu (Maalox), Maalox 2 uri po 400 mg norfloksacina in 400 mg norfloksacina 5 minut po kalcijevem karbonatu (Titralac). Krvni in urinski vzorci so se zbirali po predhodno določenem časovnem intervalu 24-ih in 48-ih ur. Biološka uporabnost norfloksacina je bila, potem ko so osebe prejele antacid, znatno zmanjšana. Potem ko so osebe prejele norfloksacin 5 minut po Maalox-u in 5 minut po Titralac-u, je bila relativna biološka uporabnost, glede na prejetje 400 mg norfloksacina samega, 9.02 in 37.5%. Ko so osebam dali Maalox dve uri po aplikaciji norfloksacina, se je maksimalna koncentracija norfloksacina pojavila 1 do 2 uri po odmerku in relativna biološka uporabnost je bila 81.31%. Kot rezultat administracije antacida, je bila zmanjšana tudi koncentracija norfloksacina v urinu (19).

Mehanizem interakcije:

Veruje se, da 3-karboksil in 4-okso funkcionalni skupini v kinolonu tvorita v črevesju kelat s kationi v antacidu, kar zmanjša absorpcijo kinolona (19, 20, 26).

Obravnavna pacienta:

Zmožnost nastanka interakcije se zmanjša, če apliciramo kinolone vsaj 2 uri pred ali 6 ur po aplikaciji kalcijevih nadomestkov. Če kombiniramo kinolone s kalcijevimi solmi, lahko njihove serumske koncentracije padejo pod minimalno inhibitorno koncentracijo, kar lahko vodi v neuspeh terapije. Zato moramo terapijo nadzorovati (20, 26).

Interakcija med amiodaronom in azitromicinom

Povzetek:

Azitromicin lahko poveča QTc-podaljšujoči učinek amiodarona. Interakcija spada v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih sta zabeleženi 2 potencialni klinično pomembni interakciji med amiodaronom in azitromicinom.

Amiodaron lahko povzroči od odmerka odvisno podaljšanje QTc intervala. Kombiniranje z makrolidi, ki prav tako lahko podaljšajo QTc interval, lahko poveča tveganje za ventrikularne aritmije, vključno z ventrikularno tahikardijo in torsade de pointes, zaradi aditivnega aritmogenega potenciala v zvezi s vplivom na srčno prevodnost. 68-letni ženski, ki se je več let zdravila z amiodaronom (200 mg dnevno), so, ker je zbolela za pljučnico, uvedli terapijo z azitromicinom (500 mg x1, potem 250 mg/dnevno x4). Ko so pričeli kombinirano terapijo, je imela normalno funkcijo ščitnice, jeter, normalno koncentracijo serumskih elektrolitov, normalen sinusni ritem in srčni utrip ter normalen QTc-interval na bazni liniji. Tri dni po pričetku terapije z azitromicinom (brez drugih zdravil), se ji je pojavila znatna bradikardija, QTc-interval se je podaljšal iz 510 na 660 ms in QT disperzija se je povečala iz 58 ms na 140 ms. Ko so antibiotik ukinili, so se po 4-ih dneh EKG vrednosti vrnile na normalo (20, 26, 28).

Mehanizem interakcije:

Amiodaron sam lahko podaljša QTc interval in poveča tveganje za torsade de pointes. Azitromicin lahko prav tako podaljša QTc interval. Tako obstaja verjetnost, da pri kombiniranju amiodarona z azitromicinom pride do aditivnih učinkov (20, 26, 28).

Obravnava pacienta:

Kombiniranje amiodarona in azitromicina lahko poveča tveganje za podaljšanje QTc-intervalov. Temeljito je potrebno pretehtati koristi in tveganja terapije. Paciente je potrebno skrbno nadzirati in jim svetovati naj poiščejo medicinsko pomoč, če se jim pojavijo simptomi, ki bi lahko indicirali nastanek torsade de pointes, kot so omotičnost, palpitacije ali sinkopa (20, 26, 28).

Interakcija med alfakalcidiolom in holekalciferolom

Povzetek:

Analogi vitamina D lahko povečajo neželene ali toksične učinke drugih analogov vitamina D. Interakcija spada v nivo tveganja X (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med alfakalcidiolom in holekalciferolom.

Ker imajo nizek terapevtski indeks, se pri njihovem kombiniranju ali kombiniranju z vitaminom D učinki analogov vitamina D seštevajo, kar lahko vodi v hiperkalcemijo, hiperkalciurijo in hiperfosfatemijo. Progresivna hiperkalcemija, zaradi predoziranja z vitaminom D in njegovimi metaboliti, je lahko zelo nevarna in lahko zahteva nujno medicinsko ukrepanje. Akutna hiperkalcemija lahko poveča verjetnost za nastanek srčne aritmije in epileptičnih napadov ter pojača delovanje učinkovin digitalisa. Kronična hiperkalcemija lahko vodi v splošno žilno kalcifikacijo, nefrokalcinozo in kalcifikacijo roženice in drugih mehkih tkiv. Pri imobiliziranih pacientih je verjetnost za nastanek hiperkalcemije večja (28).

Mehanizem interakcije:

Pri kombiniranju analogov vitamina D pride do nastanka aditivnosti farmakoloških učinkov(28).

Obravnava pacienta:

Kombinirani uporabi več analogov vitamina D v farmakoloških odmerkih, se je potrebno izogibati. Pri terapiji z analogi vitamina D je potrebno redno spremljati serumske koncentracije kalcija in fosfora. Oceniti je potrebno količino kalcija, ki naj se vnese s hrano. Pacientom je potrebno svetovati, naj poročajo o kakršnihkoli simptomih zastrupitve z vitaminom D v povezavi z hiperkalcemijo, kot so šibkost, utrujenost, glavobol, zaspanost, vertigo, tinitus, anoreksija, navzea, bruhanje, zaprtost, suha usta, okus po železu, bolečine v mišicah, bolečine v kosteh, ataksija in hipotonija. Če nastopi hiperkalcemija, je potrebno takoj prenehati terapijo z analogi vitamina D in kalcijevimi spojinami (20, 28).

Interakcija med terazosinom in tamsulozinom

Povzetek:

α_1 -blokatorji lahko povečajo antihipertenzivni učinek drugih α_1 -blokatorjev. Interakcija sodi v nivo tveganja X (20).

Diskusija, mehanizem interakcije:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialnaklinično pomembna interakcija med terazosinom in tamsulozinom.

Ameriške informacije o predpisovanju za α_1 -blokatorje odsvetujejo njihovo sočasno rabo z drugimi α_1 -blokatorji. Raziskave o interakcijah med temi učinkovinami so redke. Verjeten je aditivni farmakološki učinek (npr. hipotenzija, sinkopa) teh učinkovin pri medsebojnem kombiniranju (20).

Obravnava pacienta:

Kombinirani uporabi α_1 -blokatorjev z drugimi α_1 -blokatorji se je potrebno izogibati, saj so možni aditivni farmakološki učinki, kot sta hipotenzija in sinkopa (20).

Interakcija med fenofibratom in varfarinom

Povzetek:

Fenofibrat lahko poveča antikoagulantni učinek in serumske koncentracije varfarina. Interakcija spada v nivo tveganja D (20, 26, 28).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med fenofibratom in varfarinom.

Več raziskav opisuje povečanje učinkov varfarina (povečan INR in/ali krvavitve) tik po pričetku terapije s fenofibratom. Pri enem pacientu, ki se je zdravil z varfarinom, se je v enem tednu po pričetku terapije s fenofibratom (200 mg dnevno) INR povečal iz intervala 2-2.5 na 8.5. Ko so odmerek varfarina zmanjšali za 27%, se je INR povrnil na prvotno vrednost. Drugemu pacientu, ki je prejemal varfarin, se je v 10-ih dneh po pričetku terapije s fenofibratom INR povzpел iz intervala 2.8-3.5 do 5.6. Drugi pacient, kateremu so gemfibrozil zamenjali s fenofibratom, je krvavel, INR vrednost pa je imel 18 (20, 26).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije ni jassen, a se predpostavlja, da fenofibrat, ki je šibki do zmerni inhibitor encima CYP2C9, zavira metabolizem S-varfarina (prevladujoči izomer varfarina), ki se metabolizira z encimom CYP2C9. Ostali mehanizmi, kot tekmovanje za vezavna mesta na plazemskih proteinih, naj bi prav tako bili vpleteni (20, 26, 28).

Obravnava pacienta:

Pri pacientih, ki jemljejo kombinacijo varfarina in fenofibrata, je potrebno pogosto meriti vrednosti INR ter biti pozoren na znake in simptome krvavenja, kot so neobičajne in podaljšane krvavitve, bruhanje, sprememba barve urina ali blata, glavobol, vrtoglavica in slabost. Po začetku terapije s fenofibratom, je običajno potrebno zmanjšati odmerek varfarina (20, 28).

Interakcija med karbamazepinom in sertralinom

Povzetek:

Karbamazepin lahko poveča metabolizem selektivnih zaviralcev prevzema serotonina. Interakcija spada v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med karbamazepinom in sertralinom.

Dvojno slepa, s placebom kontrolirana, paralelna študija 13-ih zdravih oseb (7 na sertralinu, 6 na placebo) je pokazala, da dnevni 200 mg odmerki sertralina, aplicirani v 17 dneh, niso imeli vpliva na farmakokinetiko karbamazepina (200 mg dvakrat dnevno), kakor tudi ne na farmakokinetiko karbamazepin-epoksida. Sertralin prav tako ni potenciral kognitivnih učinkov karbamazepina (26).

Kakorkoli, v primeru ženske, ki je dve leti jemala 600 mg karbamazepina in 100 mg flekainida dnevno, se je v štirih tednih po pričetku jemanja 100 mg sertralina dnevno serumska koncentracija karbamazepina povišala iz 4.7 na 8.5 mikrogramov/liter. Po treh mesecih terapije je bila koncentracija karbamazepina 11.9 mikrogramov/ml. Istočasno se je pri pacientki pojavila pancitopenija, kot reakcija kostnega mozga na povišane koncentracije karbamazepina. Ko so prekinili terapijo s karbamazepinom in sertralinom, se je stanje izboljšalo (26).

Drug primer opisuje žensko s shizoafektivno motnjo, ki se je 3 leta uspešno zdravila s haloperidolom in karbamazepinom in so ji dodatno predpisali 50 mg sertralina dnevno za zdravljenje depresije. Ker se ni odzivala na terapijo s sertralinom, so ji odmerek sertralina postopoma povišali na 300 mg dnevno, a so serumske koncentracije sertralina ostale nizke (17-25% predvidenih). Prav tako je bilo pri nekem drugem pacientu, ki se ni odzival na terapijo s sertralinom in je imel nizke serumske koncentracije sertralina (26).

Mehanizem interakcije:

Karbamazepin je induktor CYP3A4 in tako poveča metabolizem in izločanje sertralina (20, 26).

Obravnavava pacienta:

Pri kombiniranju sertralina in karbamazepina je potrebno biti pozoren na znake depresije centralnega živčnega sistema in depresije dihanja. Pacientom je potrebno svetovati, naj se izogibajo aktivnostim, ki zahtevajo veliko koncentracije in koordinacije gibov in naj poročajo o vsakršnem vplivu na sposobnost normalnega funkcioniranja (26, 28).

Interakcija med varfarinom in klopidoogrelom

Povzetek:

Klopidoogrel lahko poveča antikoagulantni učinek varfarina in tveganje za krvavitve. Interakcija spada v nivo tveganja D (20, 28).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med varfarinom in klopidoogrelom.

Čeprav se kombinirana terapija antikoagulantov in antiagregacijskih učinkovin veliko uporablja, je malo podatkov o možnih zapletih pri takšni terapiji. Britanski proizvajalci klopidoogrela ne priporočajo sočasne uporabe z varfarinom, saj se s tem poveča možnost za krvavitve. Ameriški proizvajalci klopidoogrela svetujejo, naj bomo previdni pri kombiniranju z varfarinom. Kakorkoli, v dvojno slepi randomizirani s placebom kontrolirani raziskavi, v katero je bilo vključenih 43 pacientov, ki so 2 meseca jemali varfarin, ni bilo, po dodatni terapiji s klopidoogrelom (75 mg dnevno, 8 dni) nobenih učinkov na plazemske koncentracije varfarina ali INR. Prav tako ni prišlo do krvavitve ali drugih neželenih dogodkov (20, 26).

Veliko drugih raziskav, različnih kombinacij antitrombotikov, je pokazalo povečano tveganje za krvavitve, a manjkajo direktni dokazi za učinek klopidoogrela na farmakokinetiko varfarina (20, 28).

Mehanizem interakcije:

Interakcija je posledica aditivnih učinkov obeh učinkovin (20).

Obravnavava pacienta:

Potrebna sta previdnost in nadzor terapije, če hkrati uporabljamo klopidoogrel in varfarin. Spremljati je potrebno vrednosti INR in druge parametre ter simptome krvavitve. Pacientom je potrebno svetovati naj skrbno poročajo o vsakršnih znakih krvavitve (bolečina, oteklina, glavobol, omotičnost, slabost, podaljšano krvavenje iz vrezin, krvavenje iz nosu ali dlesni, rdeč ali rjav urin, rdeče ali črno blato (20, 28).

Interakcija med kalijevim citratom in spironolaktonom

Povzetek:

Kalijeve soli lahko povečajo hiperkalemični učinek diuretikov, ki varčujejo s kalijem. Interakcija spada v nivo tveganja D (20, 28).

Diskusija:

V naših podatkih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med spironolaktonom in kalijevim citratom.

V retrospektivni analizi, hospitaliziranih pacientov zdravljenih s spironolaktonom, se je pri bolnikih, ki so prejeli samo spironolakton, hiperkaliemija pojavila v 5.7%, v primerjavi z bolniki, ki so dodatno prejeli kalijev klorid in pri katerih je bilo hiperkalemičnih 15.4% bolnikov. Pri tistih z močno azotemijo, in ki so prejeli spironolakton ter kalijev klorid, je bilo hiperkalemičnih 42% bolnikov. V drugi retrospektivni raziskavi, na 25 bolnikih, ki so prejeli spironolakton in kalijev klorid, je bilo hiperkalemičnih 50% bolnikov. Prav tako sta se pri nekem pacientu, ki je jemal spironolakton in kalijeve nadomestke, razvili huda hiperkaliemija in kardiotoksičnost (26).

Mehanizem interakcije:

Učinki kalijevih spojin in diuretikov, ki varčujejo s kalijem so aditivni, kar lahko vodi v hiperkaliemijo (20, 26).

Obravnavava pacienta:

Sočasni uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem in kalijevih soli, se je potrebno izogibati, razen če ima bolnik močnejšo hipokaliemijo in če je možno spremljati nivoje

kalija v serumu. Pri kombiniranju diuretikov, ki varčujejo s kalijem in kalijeveh spojin, je potrebno biti pozoren na znake in simptome hiperkaliemije, kot so mišična šibkost, občutek težkih nog, utrujenost, parestezije, flacidna paraliza ekstremitet, bradikardija, šok in nenormalen EKG (20, 26, 28).

Interakcija med ciklosporinom in ramiprilom

Povzetek:

ACE-inhibitorji lahko v kombinaciji s ciklosporinom povečajo tveganje za razvoj hiperkaliemije in akutne odpovedi ledvic. Interakcija spada v nivo tveganja D (20, 28).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med ciklosporinom in ramiprilom. V literaturi ni podatkov o interakciji med ciklosporinom in ramiprilom, a so podatki o interakcijah med ciklosporinom in ostalimi ACE-inhibitorji.

Pri dveh pacientih s presajenimi ledvicami, ki sta prejemale ciklosporin, je prišlo do akutne odpovedi ledvic 10 do 42 dni po pričetku terapije z enalaprilom (5-10 mg dva-krat dnevno). Potem ko so pri enem prenehali terapijo z enalaprilom in pri drugem z obema učinkovinama, sta popolnoma okrevale. Ledvična funkcija se je pri obeh pacientih povrnila po 10-ih do 30-ih dneh. Pri nobenem ni bilo dokazov o predhodni ledvični arterijski stenozi ali kronični zavrnitvi, ki dokazano vodita, ob uporabi ACE-inhibitorjev, do ledvične odpovedi. Druga dva pacienta, ki sta prav tako prejela zgoraj omenjeno kombinacijo učinkovin, sta se na terapijo dobro odzvala. Pri zadnjih dveh pacientih, s presajenimi ledvicami in terapijo s ciklosporinom, je po prejetju enalapрила, prišlo do akutne odpovedi ledvic. Nihče od njiju ni imel ledvične arterijske stenoze ali akutne zavrnitve (26, 28).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije ni popolnoma jasen. Predpostavlja se, da ciklosporin zmanjša ledvični krvni pretok in perfuzijo glomerulov, ki se še poslabšata, ko je zavrta funkcija angiotenzina II z ACE-inhibitorji (20, 26).

Obravnavava pacienta:

Pri kombiniranju ciklosporina z ACE-inhibitorji je redno potrebno spremljati serumske koncentracije kalija in funkcijo ledvic. Pozorni moramo biti na znake in simptome nefrotoksičnosti, še posebno pri pacientih z ledvičnimi poškodbami, diabetesom, veliko starostjo, srčnim popuščanjem ali dehidracijo. Svetuje se vzdrževanje zadostne hidracije (20, 26, 28).

Interakcija med amlodipinom in karbamazepinom

Povzetek:

Karbamazepin lahko poveča metabolizem zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20)

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med amlodipinom in karbamazepinom.

V primerjavi z zdravimi osebami, je bil AUC felodipina 93% nižji pri epileptičnih pacientih, ki so prejeli karbamazepin, fenitoin in/ali fenobarbital, po aplikaciji felodipina (10 mg/dan 4 dni, 5 mg peti dan) obem skupinam. Biološka uporabnost nimodipina je bila pri epileptičnih bolnikih, ki so sočasno prejeli antiepileptično terapijo (karbamazepin, fenobarbital in/ali fenitoin), zmanjšana za 80 % (20).

V retrospektivni raziskavi, na 5-ih pacientih, je pri enem pacientu prišlo do znatnega povišanja serumskih koncentracij karbamazepina, potem ko so nifedipin zamenjali z diltiazemom. Ko pa so diltiazem zamenjali s amlodipinom, se je serumska koncentracija vrnila na normalno vrednost, kar nam sugerira, da niti nifedipin niti amlodipin ne interagirata s karbamazepinom (28).

Mehanizem interakcije:

Antiepileptiki inducirajo CYP izoencime, ki so odgovorni za presnovo zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kar lahko zmanjša učinek le-teh (20, 26).

Obravnavava pacienta:

Razmisliti je potrebno o alternativah zaviralcem kalcijevih kanalčkov, če sočasno uporabljamo karbamazepin. Če apliciramo zaviralce kalcijevih kanalov sočasno s karbamazepinom, je potrebno prilagoditi odmere zaviralcev kalcijevih kanalčkov in biti pozoren na njihov zmanjšan učinek (20).

Interakcija med ciklosporinom in diltiazemom

Povzetek:

Ciklosporin lahko zmanjša metabolizem diltiazema. Diltiazem lahko zmanjša metabolizem ciklosporina. Interakcija spada v nivo tveganja D (20, 28).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med ciklosporinom in diltiazemom.

Več raziskav je pokazalo spremembe v koncentraciji ciklosporina in zaviralcev kalcijevih kanalčkov ob sočasni terapiji. Zaradi znatnega inhibitornega učinka diltiazema na CYP3A4, so se ob kombinirani terapiji koncentracije ciklosporina povišale tudi do 3-krat. V eni raziskavi je 65 pacientov s presajenimi ledvicami, ki so prejeli ciklosporin in diltiazem, potrebovalo manj ciklosporina (7.3 v primerjavi z 9 mg/kg/dan), kot 63 pacientov v kontrolni skupini, ki je prejela samo ciklosporin. Druge raziskave prav tako potrjujejo, da diltiazem poveča koncentracije ciklosporina. V nekaterih primerih so ugotovili, da ciklosporin deluje protektivno na ledvica (zmanjša nefrotoksičnost, manj je zavrnitev organa pri transplataciji in manjše so potrebe po hemodializi) (20, 26).

Mehanizem interakcije:

Koncentracije ciklosporina narastejo, zaradi z diltiazemom povzročene inhibicije jetrnih encimov CYP3A4. Diltiazem prav tako zmanjša z ishemijo povzročeno ledvično tubulno nekrozo (20, 26).

Obravnavava pacienta:

Sočasni uporabi ciklosporina in diltiazema se ni potrebno izogibati, a je potrebno spremljati koncentracije in prilagajati odmerke ciklosporina. Pri kombiniranju ciklosporina in diltiazema moramo biti pozorni na mogoč padec krvnega tlaka. Ostali zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot so amlodipin, isradipin, nifedipin, nitrendipin, imajo manjši vpliv na metabolizem ciklosporina (20, 26, 28).

Interakcija med atorvastatinom in verapamilom

Povzetek:

Atorvastatin lahko poviša serumske koncentracije verapamila in obratno. Interakcija spada v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med atorvastatinom in verapamilom.

Čeprav so podatki za to interakcijo omejeni, lahko iz podatkov o interakcijah med diltiazemom in atorvastatinom ter verapamilom in simvastatinom/lovastatinom sklepamo da je ta interakcija mogoča (20).

V enem poročilu primera in eni raziskavi so ugotovili 51% povečanje AUC atorvastatina (40 mg) pri jemanju diltiazema (240 mg), ki podobno inhibira jetrne encime CYP3A4 kot verapamil (20).

V eni klinični raziskavi so 12 bolnikom, ki so prejeli simvastatin, aplicirali verapamil v odmerkih 80 mg tri-krat dnevno. AUC simvastatina se je povečal 4.6-krat, C_{max} 2.6-krat, razpolovni čas pa 2-krat (26).

V drugi klinični raziskavi, v kateri so 12 zdravim osebam aplicirali verapamil (60 mgx1) in atorvastatin (40 mgx1), sta bila AUC in relativna biološka uporabnost verapamila za 43% večja. Razmerje norverapamila in verapamila se je povprečno znižalo za 28%, kar kaže, da atorvastatin zavira metabolizem verapamila do norverapamila (20).

Visoke koncentracije zaviralcev reduktaze HMG CoA v plazmi so povezane s povečanim tveganjem za mišičnoskeletno toksičnost. Zabeleženi so primeri miopatij izraženih, kot bolečine v mišicah in/ali mišične šibkosti, v povezavi z zelo povišanimi vrednostmi CK, tudi do 10-krat. Prav tako se je v nekaterih primerih pojavila rabdomioliza z miogloburinemijo, ki je vodila v akutno odpoved ledvic in smrt (26).

Mehanizem interakcije:

Predpostavljen mehanizem interakcije je inhibicija, s CYP3A4 posredovanega metabolizmom atorvastatina, z verapamilom. Ena raziskava je pokazala, da diltiazem interagira z atorvastatinom samo, če ga apliciramo peroralno, kar pomeni da interakcija lahko poteče preko CYP3A4 v črevesni steni (20, 26).

Obravnavava pacienta:

Priporoča se uporaba nižjih odmerkov atorvastatina, če ga apliciramo skupaj z verapamilom. Pacientom je potrebno svetovati, naj poročajo o vsakršni nerazložljivi mišični bolečini, občutljivosti, ali mišični šibkosti, še posebno če jo spremlja vročina, bolehnost in/ali temen urin (20, 26, 28).

Interakcija med bisakodilom in kalcijevim karbonatom

Povzetek:

Antacidi lahko zmanjšajo terapevtski učinek bisakodila. Antacidi lahko povzročijo, da tablete bisakodila, s podaljšanim sproščanjem, sprostijo učinkovino preden tableta doseže debelo črevo. Pride lahko do nastanka želodčne iritacije, krčev in zaprtja. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20, 28).

Diskusija, mehanizem interakcije:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med bisakodilom in kalcijevim karbonatom.

Tablete bisakodila, s podaljšanim sproščanjem, so narejene tako, da sprostijo učinkovino v debelem črevesju. S tem ko antacidi povišajo pH v želodcu, lahko povzročijo prehitro sproščanje bisakodila. To lahko pripelje do nastanka želodčne iritacije, krčev in zaprtja (20, 28)

Obravnavava pacienta:

Pacienti naj vzamejo bisakodil vsaj z eno-urnim zamikom glede na antacid (20, 28).

Interakcija med alopurinolom in ciklosporinom

Povzetek:

Alopurinol lahko poviša serumske koncentracije ciklosporina. Interakcija spada v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med alopurinolom in ciklosporinom.

V enem primeru, pacienta s presajeno ledvico, so se, potem ko je pacient prejemal 100 mg alopurinola 12 dni, koncentracije ciklosporina povišale okoli tri-krat. Pri drugi, stabilizirani pacientki s presajeno ledvico, so, potem ko je prejemale 200 mg alopurinola dnevno, koncentracije ciklosporina narasle za dva- do tri-krat (20, 26).

V eni klinični raziskavi so pri 12-ih pacientih, ki so prejemali ciklosporin, prednizolon, azatioprin in nizki odmerek alopurinola (25 mg vsak drugi dan), ugotovili zmanjšanje frekvence akutne zavrnitve presaditve ledvic, v primerjavi s kontrolno skupino 15-ih pacientov, ki so prejemali trojno terapijo brez alopurinola (26, 28). Pri kombiniranju ciklosporina z alopurinolom se prav tako lahko poveča tveganje za razvoj s ciklosporinom inducirane nefrotoksičnosti in nevrotoksičnosti (28).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije ni znan (20, 26).

Obravnavava pacienta:

Pri pričetku terapije s ciklosporinom in alopurinolom, ter če povečamo odmerek alopurinola, moramo biti pozorni na možne toksične učinke ciklosporina. Budno je potrebno spremljati koncentracije ciklosporina in funkcijo ledvic, vključno z merjenjem vrednosti serumske CK. Odmerek ciklosporina moramo ustrezno prilagajati. Pacientom je

potrebno svetovati, naj zdravniku poročajo, če občutijo siljenje na bruhanje, bruhamo, imajo drisko, občutijo bolečine v želodcu, vrtoglavico, utrujenost ali glavobol (20, 28).

Interakcija med buprenorfinom in morfinom

Povzetek:

Mešani opioidni agonisti/antagonisti lahko zmanjšajo analgetičen učinek opioidnih analgetikov. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med buprenorfinom in morfinom.

Več primerov dokazuje, da opioidi, z mešanimi agonističnimi in antagonističnimi lastnostmi (np. buprenorfin, butorfanol, nalbufin, pentazocin), lahko zmanjšajo učinek čistih opioidnih agonistov (np. morfin, metadon, fentanil) in povzročijo odtegnitveni sindrom pri pacientih, ki se zdravijo s temi zdravili (20, 26, 28).

Več raziskav potrjuje, da lahko buprenorfin nasprotuje učinku opioidnih agonistov in povzroči odtegnitveni sindrom. Možnost za pojav teh učinkov je večja pri višjih odmerkih buprenorfina, večji odvisnosti od opioidnih analgetikov in krajšem času med odmerkom buprenorfina in opioidnega agonista (20).

Mehanizem interakcije:

Mešani opioidni agonisti/antagonisti verjetno zmanjšajo učinek čistih opioidnih agonistov preko tekmovanja/antagonizma na opioidnih receptorjih. Točen podtip receptorje, ki so vpleteni, ni znan. Pričetek terapije z mešanimi opioidnimi agonisti/antagonisti pri pacientih, ki prejemajo opioidne analgetike, lahko povzroči odtegnitvene simptome, kar zahteva višanje odmerkov opioidnih analgetikov in lahko vodi v neuspeh terapije (20).

Obravnava pacienta:

Pri pacientih, ki prejemajo čiste opioidne agoniste, se je potrebno izogibati dodatni terapiji z mešanimi opioidnimi agonisti/antagonisti. Če je takšna kombinacija učinkovin potrebna, moramo biti pozorni na simptome neuspešne terapije in temu primerno povišati odmerke

opioidnih agonistov. Prav tako je potrebno biti pozoren na odtegnitvene simptome pri pacientih, ki so odvisni od opioidnih analgetikov (20, 28).

Interakcija med železovim sulfatom in levofloksacinom

Povzetek:

Železove soli lahko zmanjšajo absorpcijo kinolonov. To velja samo za peroralno aplikacijo teh učinkovin. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših podatkih smo zabeležili 1 potencialno klinično pomembno interakcijo med železovim sulfatom in levofloksacinom. Iz literarnih podatkov je razvidno, da ta interakcija lahko poteče. Podatkov o kliničnih raziskavah za to specifično interakcijo nismo zasledili, smo pa našli eno klinično raziskavo, v kateri nastopata železov sulfat in levofloksacinu sorodna spojina, ciprofloksacin.

V eni raziskavi, ki je potekala v Kanadi, so preučevali vpliv železovega sulfata na serumske koncentracije ciprofloksacina. V raziskavi je sodelovalo 7 moških in ena ženska. Nobena od teh oseb ni bila bolna in ni prejela nobenih drugih zdravil. Vsaka oseba je na tešče prejela tableto s 500 mg ciprofloksacina, z ali brez tablete s 300 mg železovega sulfata. Čez en teden je vsaka oseba prejela alternativno terapijo. Še teden dni kasneje so osebe prejele 500 mg ciprofloksacina z drugimi minerali in železovimi solmi. Sočasna aplikacija ciprofloksacina z železovim sulfatom je rezultirala v 46 % zmanjšanju AUC ciprofloksacina ($p < 0.01$) in v 37 % znižanju C_{max} ciprofloksacina ($p < 0.05$). Za železov sulfat so ugotovili, da zmanjša biološko uporabnost levofloksacina za 79 %. Takšno zmanjšanje lahko naredi kinolon neučinkovit (20, 40).

Mehanizem interakcije:

Predpostavlja se, da kinoloni tvorijo kompleks z železom s kelacijo med železovim ionom in 4-okso ter sosednjo karboksilno skupino ter se tako težje absorbirajo v črevesju. A so druge raziskave, z peroralno apliciranim železom in intravensko apliciranim ciprofloksacinom na podganah, pokazale, da interakcija ne poteče samo v črevesju (20, 26).

Obravnavava pacienta:

Možnost nastanka interakcije lahko zmanjšamo na minimum, če apliciramo peroralne kinolone vsaj 2 uri pred ali 6 ur po aplikaciji železovih soli. Če takšen način administracije učinkovin ni možen, je potrebno biti pozoren na mogoč zmanjšan terapevtski učinek peroralnih kinolonov (20, 26).

Interakcija med železovim sulfatom in kalcijevim karbonatom

Povzetek:

Antacidi lahko zmanjšajo absorpcijo železovih soli. Interakcija spada v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med železovim sulfatom in kalcijevim karbonatom.

V eni raziskavi, na zdravih osebah, ki so imele pomanjkanje železa, so ugotovili, da je odmerek 1g natrijevega bikarbonata skoraj prepolovil absorpcijo železovega sulfata, 500 mg kalcijevega karbonata pa jo je zmanjšalo za dve tretjini. Multivitaminski in mineralni pripravki, z ali brez kalcijevega karbonata, niso imeli nobenega vpliva na absorpcijo železa. Druga študija, na zdravih osebah, je pokazala, da je antacid, sestavljen iz aluminijevega in magnezijevega hidroksida ter magnezijevega karbonata, zmanjšal absorpcijo železovega sulfata in železovega fumarata za 37 in 31% (20, 26, 41).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije ni popolnoma jasen. Predpostavlja se, da karbonati tvorijo slabo topne železove komplekse in je zato absorpcija manjša (20, 41).

Obravnavava pacienta:

Svetuje se, z namenom da se zmanjša vpliv na terapevtski učinek, ločevanje odmerkov antacida in peroralnih pripravkov iz železa za toliko časa, kolikor je le mogoče. Nadzorovati je potrebno mogoč zmanjšan terapevtski učinek peroralno apliciranega železa ob kombiniranju z antacidi (20, 41).

Interakcija med amitriptilinom in tramadolom

Povzetek:

Serotoninski modulatorji lahko povečajo neželene/toksične učinke drugih serotoninskih modulatorjev. Lahko pride do nastanka serotoninskega sindroma. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med amitriptilinom in tramadolom.

Veliko učinkovin ima lastnost, da povečajo serotoninsko aktivnost in se uporabljajo za zdravljenje različnih bolezni. Sočasna raba dveh ali več takšnih zdravil lahko vodi v povečanje serotoninske aktivnosti do toksičnih nivojev, kar lahko povzroči nastanek serotoninskega sindroma. Sindrom je okarakteriziran z vsaj tremi od naslednjih lastnosti: agitacija, znojenje, diareja, vročina, hiperrefleksija, nekoordinacija, mioklonus, drget, tremor (20). Prav tako je, pri sočasni uporabi tramadola z učinkovinami, ki znižajo prag za nastanek epileptičnih napadov, kot je amitriptilin, povečano tveganje za nastanek epileptičnih napadov (28).

Mehanizem interakcije:

Kombiniranje učinkovin, ki povečajo serotoninsko delovanje, poveča tveganje za porast serotoninske aktivnosti do toksičnih nivojev (20).

Obravnava pacienta:

Priporoča se velika previdnost pri kombiniranju učinkovin, ki povečujejo serotoninsko aktivnost. Pozorni moramo biti na možnost nastanka serotoninskega sindroma ob takšni terapiji. Prav tako moramo biti pozorni na možnost nastanka epileptičnega napada pri kombiniranju tramadola z učinkovinami, ki znižajo prag za nastanek epileptičnih napadov, kot je amitriptilin (20, 28).

Interakcija med varfarinom in alopurinolom

Povzetek:

Alopurinol lahko poveča antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K. Interakcija sodi v nivo tveganja D (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeležena 1 potencialna klinično pomembna interakcija med varfarinom in alopurinolom.

Več kliničnih poročil opisuje povečanje hipoprotrombinskega odgovora peroralnih antikoagulantov pri kombiniranju z alopurinolom. V eni širši multi-hospitalni raziskavi, v kateri so preučevali neželene učinke alopurinola, so identificirali tri paciente, pri katerih se je razvila povečana antikoagulacija pri kombiniranju alopurinola in varfarina. Pri enem se je razvila povečana intrapulmonalna krvavitev s protrombinskim časom 71 sekund (20, 26).

Pri neki starejši ženski, ki je prejela varfarin je, potem ko je prejela alopurinol, protrombinski čas strmo narasel. Pri moškem, ki se je zdravil z varfarinom, se je, potem ko je prejemal 100 mg alopurinola dva dni, protrombinsko razmerje povečalo za 42 %. Pri dveh pacientih, ki sta jemala varfarin, ni prišlo do nobenih sprememb protrombinskega razmerja, potem ko sta tri tedne prejela alopurinol. Ena od šestih oseb, ki so prejemale alopurinol en mesec, je imela 30 % zmanjšanje eliminacije varfarina (26).

Mehanizem interakcije:

Mehanizem interakcije ni popolnoma jasen, a se predpostavlja da alopurinol inhibira metabolizem varfarina v jetrih in tako podaljša njegov učinek in biološki razpolovni čas. Obstaja velika individualna variabilnost pri vplivu alopurinola na metabolizem zdravil, tako da so prizadeti le nekateri posamezniki (20, 26)

Obravnava pacienta:

Nadzorovati je potrebno možen povečan protrombinski čas in terapevtski učinek peroralnih antikoagulantov, če jih kombiniramo z alopurinolom. Redno je potrebno meriti

INR in odmerke antikoagulantov ustrezno prilagajati. Pacientom je potrebno svetovati naj zdravniku poročajo o vsakršnih znakih krvavitve (20, 26, 28).

Interakcija med ACE-inhibitorji in acetilsalicilno kislino

Povzetek:

Salicilati lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek ACE-inhibitorjev. Prav tako lahko zmanjšajo druge koristne farmakodinamske učinke ACE-inhibitorjev pri zdravljenju kongestivnega srčnega popuščanja. Interakcija sodi v nivo tveganja C (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 121 potencialnih klinično pomembnih interakcij med ACE-inhibitorji in acetilsalicilno kislino pri 116 bolnikih, od tega največ, 44, med perindoprilom in acetilsalicilno kislino.

V eni enoodmerni raziskavi, na 8-ih pacientih z esencialno hipertenzijo, so proučevali vpliv acetilsalicilne kisline (600 mg vsakih 6 ur 24 ur) na učinek kaptoprila (25-100 mg). Acetilsalicilna kislina ni imela značilnega vpliva na učinek kaptoprila pri zniževanju krvnega tlaka (20, 26).

V drugi raziskavi, dveh skupin po 26 pacientov, je bila ena skupina sestavljena iz pacientov z blago do zmerno hipertenzijo, ki so prejeli 20 mg enalapril dva-krat dnevno, druga pa iz pacientov z močno primarno hipertenzijo, ki so prejeli zraven 20 mg enalapril dva-krat dnevno še 30 mg nifedipina in 50 mg atenolola dnevno. Obema skupinama pacientov so dodatno dajali še testne odmerke acetilsalicilne kisline, po 100 in 300 mg dnevno 5 dni. 100 mg odmerki acetilsalicilne kisline niso imeli vpliva na učinkovitost antihipertenzivnih zdravil, a so 300 mg odmerki zmanjšali antihipertenzivni učinek polovici pacientov obeh skupin. Pri teh pacientih je bil antihipertenzivni učinek, pri tistih z blago do zmerno hipertenzijo, zmanjšan za 63 % in pri tistih z močno hipertenzijo za 91 %. Nasprotno, v drugi raziskavi, na 7-ih pacientih, ki so jemali enalapril (povprečni dnevni odmerek, 12.9 mg), 81 mg ali 325 mg acetilsalicilne kisline dnevno 2 tedna ni imelo vpliva na krvni tlak (20, 26, 28).

Retrospektivna raziskava, 576-ih pacientov s srčnim popuščanjem, pri katerih je bila potrebna hospitalizacija, je pokazala povečano pojavnost ponovnih hitrih hospitalizacij

(znotraj 30-ih dni po odpustu) zaradi srčnega popuščanja, pri pacientih, ki so prejeli ACE-inhibitorje in acetilsalicilno kislino, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli ACE-inhibitorje brez acetilsalicilne kisline (16 % proti 10 %). Kakorkoli, acetilsalicilna kislina kombinirana z ACE-inhibitorji ni imela vpliva na dolgoročno preživetje pri pacientih s srčnim popuščanjem. V retrospektivni raziskavi, na 14129-ih pacientih, ki so preživeli hospitalizacijo zaradi akutnega miokardnega infarkta, prav tako niso potrdili neželene interakcije med ACE-inhibitorji in acetilsalicilno kislino. Pri neki pacientki, ki je jemala kaptopril in je pričela jemati acetilsalicilno kislino za zdravljenje artritisa, se je pojavila akutna ledvična odpoved. Funkcija ledvic se je povrnila, ko so ji obe zdravili ukinili (20, 26).

Mehanizem interakcije:

Acetilsalicilna kislina inhibira nastanek prostaglandinov preko inhibitornega učinka na COX-1. ACE-inhibitorji vsaj delno učinkujejo terapevtsko preko vazodilatatornih prostaglandinov (20, 26).

Obravnavanje pacienta:

Nadzorovati je potrebno možen zmanjšan terapevtski učinek ACE-inhibitorjev, če pričnemo terapijo s salicilati in temu primerno je potrebno prilagoditi odmere ACE-inhibitorjev. To po vsej verjetnosti velja za kronično terapijo z acetilsalicilno kislino, katere odmerki presegajo 100 mg (20, 26, 28).

Interakcija med ACE-inhibitorji in furosemidom

Povzetek:

Diuretiki zanke lahko povečajo hipotenzivne učinke (postularno hipotenzijo) ACE-inhibitorjev. Prav tako pa lahko povečajo nefrotoksične učinke ACE-inhibitorjev. Interakcija sodi v nivo tveganja C (20).

Diskusija:

V naših podatkih je zabeleženih 63 potencialnih klinično pomembnih interakcij med ACE-inhibitorji in furosemidom pri 61 bolnikih, od tega največ, 24, med ramiprilom in furosemidom.

Potencial za razvoj akutne postularne hipotenzije pri pričetku terapije z ACE-inhibitorji, naj bi se povečal pri pacientih, ki že prejemajo diuretike zanke, še posebno pri srčnem popuščanju, renovaskularni hipertenziji, hemodializi, visokih koncentracijah renina in angiotenzina, nizkih koncentracijah natrija, dehidraciji, driski, bruhanju in/ali hipovolemiji in pomanjkanju natrija zaradi diuretikov (še posebej pri visokih odmerkih). Ena raziskava opisuje primer ženske, ki je imela vrednost krvnega tlaka 290/150 in se ni odzvala na 10 mg furosemda intravensko. Po 30-ih minutah so ji dali 50 mg peroralnega kaptoprila in po 45-ih minutah ji je vrednost krvnega tlaka padla na 135/60. V drugi raziskavi se je pri nekem moškem v kratkem, potem ko so terapiji s kaptoprilom dodali furosemid, razvila huda postularna hipotenzija (20, 26, 28).

Tveganje za z ACE-inhibitorji inducirano ledvično poškodbo, pri pacientih z ali brez renovaskularne bolezni, je večje pri kombiniranju z diuretiki. V analizi 74-ih pacientov, ki so prejemali terapijo s kaptoprilom ali lizinoprilom, so ugotovili, da je bila reverzibilna akutna ledvična odpoved pogostejša pri tistih, ki so dodatno prejemali diuretik (furosemid in/ali hidroklorotiazid), kot pri tistih, ki niso dodatno prejemali diuretika (11 od 33 pacientov, v primerjavi z 1 od 41 pacientov). Retrospektivna analiza kontrolirane raziskave, pri pacientih s hipertenzivno nefrosklerozo, je identificirala 8 od 34-ih pacientov, pri katerih se je pojavila reverzibilna ledvična insufienca, potem ko so bili tretirani z enalaprilom in različnimi drugimi antihipertenzivi, vključno s furosemidom ali hidroklorotiazidom (20, 26).

Mehanizem interakcije:

Hipotenzivna reakcija prvega odmerka ni popolnoma jasna. Ena razlaga je, da če je že prišlo do izgube vode in soli zaradi uporabe diuretika, potem nastala hipovolemija prehodno poveča hipotenzivni učinek ACE-inhibitorjev (20, 26).

Znaten padec krvnega tlaka lahko vpliva na ledvično funkcijo. Z diuretikom povzročena izguba natrija lahko prav tako prispeva k ledvični okvari, ki jo večkrat opazimo pri uporabi ACE-inhibitorjev (20, 26).

Obravnava pacienta:

Nadzorovati je potrebno mogočo značilno postularno hipotenzijo, če pri pacientu, ki že prejema diuretike zanke in še posebno, če ima pacient že hiponatriemijo in hipovolemijo,

pričnemo terapijo z ACE-inhibitorji. Nadzorovati je potrebno krvni tlak, diurezo, elektrolite in funkcijo ledvic. Možnost hipotenzivnega učinka prvega odmerka lahko zmanjšamo, če pričnemo terapijo z nizkimi odmerki ACE-inhibitorjev ali če začasno ukinemo diuretik, ali da povečamo vnos soli približno en teden pred začetkom terapije z ACE-inhibitorjem (20, 26, 28).

Interakcija med ACE-inhibitorji in NSAR

Povzetek:

ACE-inhibitorji lahko povečajo neželene/toksične učinke NSAR. Kombiniranje teh učinkovin lahko pripelje do zmanjšanja ledvične funkcije. NSAR lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek ACE-inhibitorjev. Interakcija sodi v nivo tveganja C (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 50 potencialnih klinično pomembnih interakcij med ACE-inhibitorji in NSAR pri 46 bolnikih, od tega največ, 11, med ramiprilom in diklofenakom.

Dodatna terapija z NSAR, pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi hipertenzije in prejemajo ACE-inhibitorje, lahko zmanjša terapevtski učinek le-teh. Pri pacientih z blago do zmerno hipertenzijo, ki so se zdravili z ACE-inhibitorji, je dodatna terapija z 400 mg ibuprofena vsakih 8 ur vplivala na učinkovitost ACE-inhibitorjev, v primerjavi s paracetamolom ali placebom. V drugi raziskavi, na 90-ih pacientih stabiliziranih z ACE-inhibitorji, je dodatna terapija z ibuprofenom 4 tedne rezultirala v klinično značilnem povišanju krvnega tlaka pri 15-ih pacientih. Za celotno skupino je porast krvnega tlaka znašal 3.5 mmHg. V eni enoodmerni raziskavi, na 8-ih zdravih osebah, je 800 mg ibuprofena ali 50 mg indometacina izničilo hipotenzivni učinek 50 mg kaptoprila. Znižanje se je pojavilo, če so bile osebe na dieti bogati z natrijem in ne, ko so imele dieto z malo natrija (20, 26).

V retrospektivni analizi so 3 od 162 pacientov, ki so prejemali kombinacijo ACE-inhibitorjev in NSAR, doživeli reverzibilno ledvično odpoved, v primerjavi z nobenim od 166-ih pacientov tretiranih samo z ACE-inhibitorji in nobenim od 2116 tretiranih samo z NSAR. V drugi podobni analizi, pacientov starejših od 75 let, sta 2 od 12-ih pacientov, ki so prejemali ACE-inhibitorje in NSAR, doživela akutno ledvično odpoved (1 je umrl), pri

4-ih pa se je pojavila okvara ledvične funkcije. Vseh 6 pacientov, pri katerih se je pojavila ledvična odpoved, je prejelo diuretike. 6 pacientov, ki so ostali neprizadeti ni prejelo diuretikov (26).

Mehanizem interakcije:

Nekateri dokazi nakazujejo, da naj bi bili pri hipotenzivnem učinku ACE-inhibitorjev vpleteni prostaglandini. NSAR inhibirajo sintezo prostaglandinov, in naj bi tako delno antagonizirali učinek ACE-inhibitorjev. Druga razlaga je, da NSAR vplivajo na zadrževanje natrija, in tako zmanjšajo hipotenzivni učinek ACE-inhibitorjev. Interakcija naj bi bila odvisna od statusa natrija in plazemskega renina, in bi tako učinkovine, ki vplivajo na nivo natrija v telesu (npr. diuretiki) lahko imele vpliv na interakcijo (20, 26, 28).

Obravnava pacienta:

Razmisliti je potrebno o alternativni NSAR, posebno pri pacientih s kongestivnim srčnim popuščanjem, da se izognemo posledicam, kot je akumulacija vode v telesu. Nadzorovati je potrebno mogoč zmanjšan učinek ACE-inhibitorjev, če jih kombiniramo z NSAR in temu primerno je potrebno prilagoditi odmere. Redno je potrebno opravljati meritve krvnega tlaka. Prav tako je potrebno spremljati funkcijo ledvic (20, 26, 28).

Interakcija med ACE-inhibitorji in spironolaktonom

Povzetek:

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, lahko povečajo hiperkalemični učinek ACE-inhibitorjev. Interakcija sodi v nivo tveganja C (20).

Diskusija:

V naših podatkih je zabeleženih 32 potencialnih klinično pomembnih interakcij med ACE-inhibitorji in spironolaktonom, od tega največ, 15, med perindoprilom in spironolaktonom.

25 od 262-ih pacientov, sprejetih v bolnišnico zaradi nujnih medicinskih ukrepov, in ki so prejeli ACE-inhibitorje in spironolakton, je imelo hudo hiperkaliemijo (serumske koncentracije kalija višje od 6 mmol/l in vsaj 8 mmol/l pri 11-ih pacientih). Vseh 25 pacientov je bilo starostnikov (povprečna starost 74 let) in so se zdravili zaradi

hipertenzije, srčnega popuščanja, diabetične nefropatije, proteinurije ali nefrotskega sindroma. Kombinirano terapijo so uvedli povprečno 25 tednov pred sprejemom. Med ACE-inhibitorji, ki so jih pacienti prejeli so bili enalapril, kaptopril, lizinopril ali perindopril in povprečni odmerek spironolaktona je bil 57 mg dnevno. 10 pacientov je prav tako prejelo tiaziidne diuretike ali diuretike zanke. 19 pacientov je imelo spremembe v EKG, povezane s hiperkaliemijo; 2 od teh sta umrli, 2 sta potrebovala začasni srčni spodbujevalnik za srčni zastoj tretje stopnje in 2 sta preživela po prestani ventrikularni tahikardiji in fibrilaciji. Od 19 pacientov jih je 17 potrebovalo vsaj eno hemodializo, 12 pa jih je bilo sprejetih na intenzivno nego (26).

Podobno so ugotovili v analizi 44-ih pacientov s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki so prejeli spironolakton in ACE-inhibitorje ali antagoniste angiotenzina II in so bili sprejeti v bolnišnico, zaradi življenja ogrožajoče hiperkaliemije. Povprečna starost bolnikov je bila 76 let. Povprečni odmerek spironolaktona je bil 88 mg dnevno (razpon od 25 do 200 mg dnevno) in 40 pacientov je prav tako prejelo diuretike zanke. 35 bolnikov je imelo diabetes tipa II. 37 pacientov so morali dati na hemodializo, a se pri 6-ih pacientih ledvična funkcija ni povrnila. Pri dveh pacientih je prišlo do usodnih komplikacij (28). Pregled 523-ih pacientov sprejetih v bolnišnico, zaradi hiperkaliemije, in ki so prejeli ACE-inhibitorje, je pokazal, da je jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem, en teden pred tem, povečalo verjetnost za ta dogodek 20-krat (20).

Mehanizem interakcije:

ACE-inhibitorji zmanjšajo nivo aldosterona, kar vodi v zadrževanje kalija. Ta učinek naj bi bil aditiven učinku diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kar lahko pripelje do hiperkaliemije, a po navadi samo, če so prisotni še drugi dejavniki tveganja (20, 26).

Obravnavanje pacienta:

Previdni moramo biti, če kombiniramo ACE-inhibitorje z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, še posebno pri pacientih z ledvično okvaro, diabetesom, poslabšanim srčnim popuščanjem, starejših pacientih in/ali pri pacientih s tveganjem za pojav dehidracije. Redno je potrebno kontrolirati serumsko koncentracijo kalija in ledvično funkcijo. Uporabi kalijevih nadomestkov brez strokovnega nadzora se je potrebno izogibati. Pacientom je potrebno svetovati, naj poiščejo medicinsko pomoč, če se jim pojavijo znaki in simptomi hiperkaliemije, kot so slabost, utrujenost, zmedenost, mravljinčenje v ekstremitetah in

neredno bitje srca. Odmerek spironolaktona, v kombinaciji z ACE-inhibitorji, naj, po priporočilih nekaterih raziskovalcev, ne presega 25 mg/dnevno (20, 26, 28).

Interakcija med ACE-inhibitorji in antagonisti angiotenzina II

Povzetek:

Antagonisti angiotenzina II lahko povečajo neželene/toksične učinke ACE-inhibitorjev. Interakcija sodi v nivo tveganja C (20).

Diskusija:

V naših rezultatih je zabeleženih 20 potencialnih klinično pomembnih interakcij med ACE-inhibitorji in antagonisti angiotenzina II pri 19 bolnikih, od tega največ, 4, med perindoprilom in valsartanom.

Kombinacijo antagonistov receptorja za angiotenzin II in ACE-inhibitorjev so preučevali v različnih pogojih, vključno z ledvičnim obolenjem, srčnim popuščanjem in hipertenzijo. Kombiniranje ACE-inhibitorjev in antagonistov angiotenzina II lahko poveča tveganje za hiperkaliemijo, hipotenzijo, sinkopo in ledvično disfunkcijo (20, 28).

V eni raziskavi pacientov s srčnim popuščanjem razreda II-IV po NYHA, stabiliziranih na terapiji, ki je med drugimi zdravili vključevala tudi ACE-inhibitor, so pacienti naključno prejeli placebo (n=1272) ali kandesartan (n=1276). Po srednjem spremljevalnem (»follow-up«) obdobju 41 mesecev je kombinacijo ACE-inhibitorja in kandesartana bilo mogoče pogosteje povezati s hipotenzijo (4.5% proti 3.1%), povišanim kreatininom (7,8% proti 4,1%), hiperkaliemijo (3.4% proti 0.7%) in kakršnimkoli neželenim dogodkom ali laboratorijskimi abnormalnostmi (24,2% proti 18,3%), v primerjavi s kombinacijo ACE-inhibitorja in placeba (20).

V veliki raziskavi, pacientov s srčnim popuščanjem in/ali levo ventrikularno disfunkcijo po miokardnem infarktu, so udeleženci bili naključno razdeljeni v skupine, ki so prejemale samo valsartan (n=4909), samo kaptopril (n=4909), ali kombinacijo valsartana in kaptoprila (n=4885). Srednje spremljevalno obdobje je bilo 25 mesecev, v katerem je edini neželeni dogodek, ki se je pogosteje pojavil v skupini s kombinirano terapijo, bila hipotenzija (18,2% proti 15,1% (samo valsartan) in 11.9% (samo kaptopril)) (20).

Več kot 100 manjših raziskav (10-99 oseb v skupini s kombinacijo) je ocenjevalo učinkovitost in varnost takšnih kombinacij pri terapiji hipertenzije. Kombinirana terapija je bila pretežno povezana z majhnim povečanjem pojavnosti hiperkaliemije, običajno nobenimi spremembami v ledvični funkciji (maksimalno poročano zmanjšanje 5 mL/min) in relativno majhnim številom drugih neželenih učinkov (20).

Mehanizem interakcije:

Predpostavljen mehanizem interakcije je, da ACE-inhibitorji in antagonisti angiotenzina II delujejo sinergistično na renin-angiotenzinski sistem, z aditivnimi učinki na ledvični pretok krvi, krvni tlak in zadrževanje kalija (20, 28).

Obravnavanje pacienta:

Pri kombiniranju ACE-inhibitorjev in antagonistov angiotenzina II, je potrebno skrbno nadzorovati serumske koncentracije kalija, vrednosti krvnega tlaka, vrednosti hemoglobina/hematokrita, funkcijo ledvic,... Kalijevim nadomestkom se je brez strokovnega nadzora potrebno izogibati. Pacientom je potrebno svetovati naj poiščejo medicinsko pomoč, če opazijo znake in simptome hiperkaliemije, kot so slabost, utrujenost, zmedenost, mravljinčenje v ekstremitetah in nepravilni srčni utrip (20, 28).

5.3. POTENCIALNE KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILIH IN Z NJIMI POVEZANE HOSPITALIZACIJE

V eni raziskavi na Nizozemskem so pregledali podatkovni bazi Medline in Embase od leta 1990 do 2006 z namenom, da bi ocenili pojavnost neželenih dogodkov pri pacientih, zaradi interakcij med zdravili, ugotovili njihov vzrok ter ugotovili vrsto zdravil najpogosteje vpletenih. Našli so 23 raziskav, ki so obravnavale povezanost interakcij med zdravili in sprejemi na oddelek za nujno medicinsko pomoč, hospitalizacijo ali ponovno hospitalizacijo. Obsežne raziskave so pokazale majhno pojavnost in obratno. Interakcije med zdravili so bile vzrok za 0,054% obiskov na oddelkih z nujno medicinsko pomočjo, 0,57 % sprejemov v bolnišnico in 0,12% ponovnih hospitalizacij. V populaciji starostnikov so bile interakcije med zdravili vzrok za 4,8% sprejemov v bolnišnico. Učinkovine najpogosteje vpletene so bile NSAR in srčno-žilna zdravila. Najpogostejši vzroki za sprejeme v bolnišnico ali na oddelke za nujno medicinsko pomoč so bile gastrointestinalne krvavitve, hiper- ali hipotenzija in motnje srčnega ritma (42).

5.4. PRIPOROČILA ZA PREPREČAVANJE NASTANKA INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

Z namenom, da preprečimo nastanek interakcij med zdravili, je pacientom potrebno svetovati, naj pripravijo seznam vseh zdravil, ki jih uporabljajo, vključno z zdravili, ki se izdajajo brez recepta. Zdravila, ki se izdajajo brez recepta, se velikokrat spregledajo, čeprav lahko imajo velik potencial za interakcije z drugimi zdravili. Pacientom, ki ne vedo natančno odmerkov in imen zdravil, ki so jim jih predpisali drugi zdravniki, je potrebno svetovati, naj vsa ta zdravila vzamejo s seboj, ko gredo ponovno k zdravniku. Pogostnost in usodnost interakcij med zdravili zmanjšujemo z racionalno uporabo zdravil, predvsem tistih z nizkim terapevtskim indeksom, s kritičnim pregledom farmakoterapije vsakih 6 mesecev in po možnosti z zmanjšanjem števila zdravil na največ 4 (43, 44).

Drug način preprečevanja nastanka interakcij med zdravili je uporaba, posebej v ta namen izdelanih, računalniških programov. Zaželeno je, da ti programi razlikujejo med klinično pomembnimi in klinično nepomembnimi interakcijami med zdravili. Malo teh programov ima možnost iskanja potencialnih interakcij med zdravili za več, kot dve zdravili. Prav tako pa moramo biti pozorni, če za nekatera zdravila ni podatka o interakcijah, ker za to ni bilo izvedenih raziskav, pa to še ne pomeni da interakcija ni možna (44).

Eden od načinov preprečevanja nastanka interakcij med zdravili pri zdravljenju več bolezenskih stanj, je, če je le mogoče, izbira učinkovine, ki ima več terapevtskih učinkov, kot pa več učinkovin z enim učinkom. Primer je zdravljenje visokega krvnega tlaka in putike, pri katerem je izbira losartana boljša rešitev, kot pa uporaba antihipertenzivne učinkovine ter alopurinola (44).

Nastanku interakcij med zdravili se lahko prav tako izognemo s spreminjanjem načinov odmerjanja zdravil. Več učinkovin ima potencial, da interagirajo na nivoju prehoda skozi gastrointestinalni trakt ali absorpcije v črevesju. Primer je sočasna aplikacija kinolonov in antacidov, pri čemer lahko pride do nastanka kelatov v črevesju. Temu se lahko izognemo, če apliciramo te učinkovine z najmanj dvournim zamikom (44).

Nekatere učinkovine, ki spadajo v isti razred učinkovin, ne izkazujejo enakega potenciala za interakcijo z drugimi učinkovinami in, če je le možno, se priporoča izbor učinkovine, ki ima manjši potencial za interakcijo. Primer je uporaba azitromicina namesto eritromicina v kombinaciji s karbamazepinom, ker azitromicin nima vpliva na metabolizem karbamazepina (44).

6 SKLEP

V diplomski nalogi smo skušali osvetliti težave s katerimi se srečujejo starostniki, v smislu fizioloških sprememb, pojavnosti različnih obolenj in z njimi povezane polifarmakoterapije, ki lahko med drugim pripelje do nastanka interakcij med zdravili.

Starostniki predstavljajo okoli 15,8% slovenske populacije (13), delež obiskov v lekarnah pa po naših podatkih znaša okoli 32,5% skupnega števila obiskov vseh starostnih skupin. Prav tako je bil delež izdanih receptov starostnikom na območju, ki ga pokrivajo Mariborske lekarne, okoli 40,3% celotne količine izdanih receptov vseh starostnih skupin.

160 od 294 (54,4 %) starostnikov, za katere je bil narejen pregled uporabe zdravil, je prejelo 10 različnih učinkovin, eden bolnik pa je v trimesečnem obdobju leta 2010 prejel 16 različnih učinkovin. Pri pregledu uporabe zdravil starostnikov smo zasledili 283 potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja D, pri 281-ih bolnikih ter 6 potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja X, pri 6-ih bolnikih. Največ potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja D, je bilo med α_1 -blokatorji in β -blokatorji (55 od skupno 283), največ potencialnih klinično pomembnih interakcij, nivoja tveganja X, je bilo med benzodiazepini in olanzapinom (2 od 6-ih). Med potencialnimi klinično pomembnimi interakcijami, nivoja tveganja C, jih je bilo največ med ACE-inhibitorji in acetilsalicilno kislino (121 pri 116-ih pacientih), od tega so prevladovale tiste med perindoprilom in acetilsalicilno kislino. Pri ciljanem iskanju klinično pomembnih interakcij jih je bilo največ med inhibitorji protonske črpalke in klopidogetrom, od tega največ, 49, nivoja tveganja D, med pantoprazolom in klopidogetrom. Vzrok za to lahko najdemo v dejstvu da so inhibitorji protonske črpalke in antitrombotiki med najpogostejše predpisanimi zdravili pri starostnikih v Sloveniji (7). Po podatkih nizozemske raziskave je pogostnost hospitalizacij, zaradi interakcij med zdravili pri starostnikih, okoli 4,8 % (42).

Največ težav pri delu je bilo povezanih z nedorečenostjo podatkovne baze Lexicomp glede uvrstitve posameznih interakcij med potencialno klinično pomembne. Kot primer lahko navedemo potencialno klinično pomembno interakcijo med amlodipinom in karbamazepinom, za katero ni kliničnih podatkov, da je interakcija mogoča in je vseeno uvrščena med potencialne klinično pomembne. Problem prav tako predstavlja

predpostavka, da so pacienti zdravila, ki so jih v trimesečnem obdobju prejeli v lekarnah, jemali sočasno, saj nimamo zanesljivih dokazov o tej predpostavki.

Z upoštevanjem priporočil, ki navajajo pomembnejše korake za preprečevanje nastanka interakcij med zdravili, se je mogoče velikemu številu interakcij izogniti, kar zmanjša število kliničnih zapletov in ugodno vpliva na potek zdravljenja pri starostnikih.

7 LITERATURA

1. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>
2. Grubič Z. Patofiziologija staranja. Farm vestn, 2005; 56: 59-66.
3. Ahmed A, Tollefsbol T. Telomeres and Telomerase: Basic Science Implications for Ageing. Journal of the American Geriatrics Society, August 2001; 49 (8): 1105-1109.
4. Gerry R, Seegmiller JE. Age –Related Physiological Changes and Their Clinical Significance. The Western Journal of Medicine, December 1981; 135 (6): 434-440.
5. Tršinar M, Vovk T. Interakcije med zdravili za starostnike-teoretičen in praktičen vidik. Farm vestn, 2005; 56: 89-96.
6. Gerontološko društvo Slovenije. Bolezni in sindromi v starosti 4. Gerontološko društvo Slovenije. Ljubljana, maj 2010: 23-29.
7. Drinovec J. Družbeni in medicinski vidiki farmakoterapije v starosti. Zdrav Vestn, 2004; 73: 757-61.
8. Herrlinger C, Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2001, 15 (6): 897-918.
9. Potočnik BD, Urbanc MM. Vloga farmacevta v skrbi za starostnike. Farm vestn, 2008; 59: 99-103.
10. Woodhouse KW. Pharmacokinetics of drugs in the elderly. Journal of the Royal Society of Medicine, 1994; 87 (23): 2-4.
11. MEDTV: <http://osteoporosis.emedtv.com/osteoporosis/osteoporosis-statistics.html>, dostopano: 15.11.2012
12. Statistični urad RS: http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?id=1908, dostopano: 14.11.2012
13. Gerontološko društvo Slovenije. Bolezni in sindromi v starosti 4. Gerontološko društvo Slovenije. Ljubljana, maj 2010: 84-85.
14. Montamat SC, Cusack B. Overcoming Problems with Polypharmacy and Drug Misuse in the Elderly. Clinics in Geriatric Medicine, 1992; 8 (1): 143-157.
15. Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the Aged-Practical Solutions. Drugs & Ageing, 1994; 4 (6): 450-460.
16. Gerontološko društvo Slovenije. Bolezni in sindromi v starosti 4. Gerontološko društvo Slovenije. Ljubljana, maj 2010: 35-37.

17. Petek ŠM, Cedilnik GE, Klančič D. Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. Zdrav Vestn, 2009; 78: 231- 40.
18. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. JAGS, 2012.
19. Nix DE, Wilton JH, Ronald B, et al. Inhibition of Norfloxacin Absorption by Antacids. Antimicrob Agents Chemother, 1990; 34: 432-5.
20. Lexicomp: <http://www.crlonline.com/crlsql/servlet/crlonline>, dostopano: 2011
21. Linblad CI, Hanlon JT, et al. Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. Clin Ther, 2006; 28(8): 1133-43.
22. Gerontološko društvo Slovenije. Bolezni in sindromi v starosti 4. Gerontološko društvo Slovenije. Ljubljana, maj 2010: 93-98.
23. Dolžan V, Grabnar I. Odmerjanje zdravil pri starostnikih glede na genetski polimorfizem. Farm vestn 2005; 56: 83-88.
24. Fürst J. Predpisovanje zdravil na recept starejšim od 65 let. Recept 2009; 2:75.
25. Seideman P, Grahnen A, Haglund K, et al. Prazosin first dose phenomenon during combined treatment with a β -adrenoceptor blocker in hypertensive patients. Br. J. clin. Pharmac, 1982; 13: 865-870.
26. Stockley IH. Stockley's Drug Interactions, Seventh edition. Pharmaceutical Press, London. Chicago, 2006
27. Grennan DM, Ferry DG, Ashworth ME, Rosemary E, et al. The aspirin-ibuprofen interaction in rheumatoid arthritis. Br. J. clin. Pharmac, 1979; 8: 497-503.
28. Drugs.com: http://www.drugs.com/drug_interactions.html, dostopano: 2011
29. Roten L, Schoenenberger RA, Krahenbuhl S, et al. Rhabdomyolysis in Association with Simvastatin and Amiodarone. Ann Pharmacother, 38 (6): 978-81.
30. Mort JR, Aparasu RR and Baer RK. Interaction Between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Review of the Literature. Pharmacotherapy, 2006; 26: 1307-1313.
31. Lee DA, Taylor GM, Walker JG, et al. The effect of concurrent administration of antacids on prednisolone absorption. Br J Clin Pharmacol, 1979 July; 8 (1): 92-94.
32. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. JAMA, 2009; 301 (9): 937-944.

33. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, Mcgoon DC, Pluth JR, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol*, 1983 May 15; 51 (9): 1537-41.
34. Mantyla R, Mannisto PT, Vuorela, et al. Impairment of Captopril Bioavailability by Concomitant Food and Antacid Intake. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1984; 22 (11): 626-9.
35. Williams DA, Lemke TL. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 591.
36. Schulman S and Henriksson K. Interaction of Ibuprofen and Warfarin on Primary Haemostasis. *Br J Rheumatol*, 1989; 28: 46-9.
37. Tuncok Y, Akpınar O, Guven H, et al. The effect of theophylline on Serum Alprazolam Levels. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1994; 32 (12): 642-5.
38. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of Calcium Carbonate on the Absorption of Levothyroxine. *JAMA*, 2000; 283: 2822-5.
39. Weissman I and Krivoy N. Interaction of Aluminum Hydroxide and Allopurinol in Patients on Chronic Hemodialysis. *Ann Intern Med*, 1987; 107 (5): 787.
40. Kara M, Hasinoff BB, McKay DW, et al. Clinical and Chemical Interactions Between Iron Preparations and Ciprofloxacin. *Br J Clin Pharmacol*, 1991; 31: 257-61.
41. O'Neil-Cutting MA and Crosby WH. The Effect of Antacids on the Absorption of Simultaneously Ingested Iron. *JAMA*, 1986; 255 (11): 1468-70.
42. Becker ML, Kallewaard M, Casper PW, et al. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007; 16 (6): 641-51.
43. Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G, et al, Avoiding drug interactions: Here's help, *The Journal of Family Practice*, June 2010; 69 (6): 322-329.
44. Fiala P, et al. Zdravila in starostniki: o pravilni in varni uporabi zdravil. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2010.

