

# ANALIZA UPORABNOSTI PODATKOVNE BAZE LEXICOMP ZA PREPOZNAVANJE POTENCIALNIH INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

## ANALYSIS OF USEFULNESS OF DATABASE LEXICOMP FOR DETECTING POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS

AVTORJI / AUTHORS:

Anže Vasle, štud.farm.,  
Nina Landekar, štud.farm.,  
prof.dr. Aleš Mrhar, mag.farm.

*Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: anze.vasle@gmail.com

## POVZETEK

Farmacevti se pri svojem delu vedno pogosteje soočajo s pojavom polifarmakoterapije. Pri obvladovanju težav, povezanih z zdravili, uporabljajo elektronske podatkovne baze, ki med drugim uporabnika opozorijo na pojav potencialnih interakcij med zdravili. Namen tega prispevka je ovrednotiti bazo Lexicomp s stališča ustreznosti podatkov v opisih interakcij. V raziskavo smo vključili paciente Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, pri katerih smo ugotovili potencialne interakcije. Od 25 opisov interakcij pri 7 bolnikih smo jih 7 označili kot ustrezne, 11 kot neustrezne, 5 kot neopredeljene, 2 pa ni bilo mogoče analizirati. Rezultati raziskave kažejo, da je pri izvajanju farmakoterapijskih pregledov s pomočjo podatkovnih baz sicer smiselno pridobiti podatke o potencialnih interakcijah, jih je pa potrebno kritično ovrednotiti pred končno odločitvijo o intervenciji.

## KLJUČNE BESEDE:

*interakcije med zdravili, podatkovna baza Lexicomp, ustreznost zapisov, zanesljivost virov, uporabnost v klinični praksi*

## SUMMARY

Pharmacists are more and more often faced with the problem of polypharmacotherapy. In order to manage drug related problems they use electronic databases that, among other things, alert the healthcare provider of potential drug–drug interactions. Our aim was to validate Lexi-Comp database from the viewpoint of adequacy of interaction descriptions in the database. Our research included patients from the Clinic for Infectious Diseases and Febrile Illnesses at the University Medical Centre Ljubljana with discovered potential interactions. Of total 25 interaction descriptions in 7 patients there were 7 classified as ‘appropriate’, 11 as ‘inappropriate’ and 5 as ‘undefined’, while 2 interactions could not be examined with LexiComp. Results clearly imply that electronic databases are quite an useful tool for detecting potencial drug–drug interactions, however, a thorough evaluation of clinical status of individual patient is required before intervention or final decision is carried out.

#### KEY WORDS:

*drug-drug interactions, Lexicomp database, adequacy of descriptions, reliability of literature sources, applicability in clinical practice*

# 1 UVOD

## 1.1 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Farmacevti se pri svojem delu vedno pogosteje soočajo s pojavom polifarmakoterapije, tako v zunanjih lekarnah, kot tudi na kliničnih oddelkih bolnišnic. Poleg staranja prebivalstva so pomemben vzrok tudi komorbidnosti bolnikov. Neposredna posledica je pojav številnih interakcij med zdravili. Slednje delimo na farmakokinetične in farmakodinamične.

Farmakokinetične interakcije so najpogostejše in nastopijo, ko neko zdravilo vpliva na farmakokinetične procese drugega zdravila. Pri tem se lahko spremenijo absorpcija, porazdeljevanje, metabolizem ali izločanje nekega zdravila. Farmakodinamične interakcije so lažje predvidljive in zato v praksi redkejše. Njihovi mehanizmi so različni, posledica pa je spremenjen farmakodinamski učinek. Dve zdravili lahko delujeta aditivno, sinergistično ali antagonistično. To se zgodi, kadar delujeta na isti fiziološki sistem, še posebej pogosto pa, kadar delujeta na isto tarčo (izpodrivanje iz vezavnih mest).

## 1.2 PODATKOVNE BAZE ZA SPREMLJANJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

Pri obvladovanju težav, povezanih z zdravili, farmacevti uporabljajo elektronske podatkovne baze, ki med drugim uporabnika opozorijo na pojav potencialnih interakcij med zdravili. Ta orodja so iz vidika zanesljivosti in preverljivosti zelo različna, zato je pomembno, da znajo farmacevti pri svojem delu izbrati zaupanja vredno podatkovno bazo. Z uporabo podatkovnih baz se zmanjša čas obravnave kliničnega primera v primerjavi z branjem SmPC-jev in literature, se pa je potrebno zavedati dejstva, da računalniška orodja ne nadomestijo človeških odločitev. Vsak bolnik je namreč pojem zase, ki se mu morata zdravnik in farmacevt posvetiti individualno in se pri tem ne opirati zgolj na podatkovne baze, kot se v praksi vse prepogosto dogaja.

## 1.3 PODATKOVNA BAZA LEXICOMP

V Sloveniji je eno najpogosteje uporabljenih orodij za odkrivanje interakcij med zdravili Lexicomp (1), ki je tudi vključeno v proces izdaje zdravil v večini lekarn in bolnišnic ter v proces predpisovanja zdravil v ambulantah. Pri tem postopku se lekarniškem oz. kliničnemu farmacevtu na računalniku izpišejo podatki o potencialnih interakcijah. Ti vključujejo naslov, stopnjo in opis interakcije, predlagan mehanizem (če je le-ta znan), ukrepe (npr. možne zamenjave zdravil) in primarne literaturne vire.

LexicompOnline™ vmesnik, ki smo ga uporabili v raziskavi, ponuja tudi druga orodja, kot so iskalnik zdravil po njihovem videzu, preverjanje skladnosti terapije z alergijami na zdravila, orodja za preračunavanje odmerkov, orodje za preverjanje i.v. kompatibilnosti, gradiva za izobraževanje bolnikov in orodje za ugotavljanje toksičnosti učinkovin (Lexi-Tox™).

# 2 NAMEN

Namen tega prispevka je ovrednotiti bazo Lexicomp s stališča ustreznosti podatkov v opisih interakcij. Na primeru dejanskih bolnikov nas je zanimalo, do kolikšne mere držijo trditve o interakcijah, navedene v tej podatkovni bazi. Glede na pridobljene podatke iz literature smo želeli oceniti zanesljivost posameznih sestavkov v Lexicompu. Takšne validacije so pomembne predvsem zato, ker se na informacije iz podobnih zbirk zanaša veliko lekarniških in kliničnih farmacevtov.

# 3 METODE

V raziskavo smo vključili paciente Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, pri katerih smo ugotovili potencialne interakcije. Podatki so bili pridobljeni iz diplomskega dela, katerega namen je bil oceniti farmakoterapijo bolnikov, ki so se zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja (2). Izbrali smo tiste bolnike, ki so bili hospitalizirani v letu 2012 in so imeli vsaj eno 'X' interakcijo. Dobili smo 7 bolnikov, ki so bili stari med 60 in 88 let in so



med zdravljenjem na kliniki prejeli 12 zdravil ali več. V pregled smo vključili njihove interakcije stopnje 'X' in 'D', saj le ti dve oznaki zahtevata intervencijo, t.j. spremembo terapije (tip D: priporočena je sprememba režima odmerjanja ali menjava terapije, tip X: kombinaciji se je potrebno izogibati). Skupno smo tako obravnavali 25 interakcij.

Stopnjo interakcije smo ugotavljali s pomočjo spletne baze Lexicomp (natančneje LexicompOnlineTM). Pregledali smo opise v bazi in navedene reference. Slednje smo poiskali in preverili vsebino, nato pa smo podatke v opisu in referencah primerjali s tistimi iz primarne literature, ki so jo predstavljali članki, objavljeni v revijah. Članke smo iskali v bazi Pubmed/Medline (3). Iskalni pojmi so vključevali iskane zdravilne učinkovine in ključne besede, ki zaradi specifičnosti tu ne bodo navedene, saj so pri vsaki interakciji različne. Pri vsaki preverbi interakcij smo naredili več iskanj, pri čemer smo uporabili več gesel, da bi zagotovili kar najbolj široko poizvedbo. Če je bilo pri iskanju veliko zadetkov, smo pregledali prvih 30 člankov. Do člankov smo dostopali v obdobju od decembra 2012 do aprila 2013. Pregledali smo tudi aktualne SmPC-je uporabljenih zdravil, ki smo jih pridobili iz Centralne baze zdravil (4) in EMA-e (5).

Najprej smo ocenili preglednost opisov in vsebinsko povezavo z navedenimi referencami. Pozorni smo bili predvsem na možno posploševanje znotraj skupine sorodnih učinkovin, nato pa smo dobljene ugotovitve primerjali s podatki iz primarne literature in SmPC-jev. Pri tem smo ocenjevali predvsem skladnost in smiselnost podatkov. Opise smo na koncu na podlagi zgoraj navedenih kriterijev ovrednotili z –ustrezen, -neustrezen oz. –neopredeljen.

**Tabela 1:** Razdelitev obravnavanih interakcij glede na ustreznost opisa v bazi Lexicomp

**Table 1:** Classification of interactions discussed in relation to the adequacy of the descriptions in Lexicomp database

USTREZEN OPIS	NEUSTREZEN OPIS	NEOPREDELJEN OPIS
X: pantoprazol – posakonazol	X: risperidon – ipratropij	X: klaritromicin – escitalopram
D: atorvastatin – klaritromicin	X: haloperidol – ipratropij	X: levofloksacin – escitalopram
D: doksiciklin – piperacilin	X → C: lorazepam – mirtazapin	X: fentanil – razagilin
D: gentamicin – piperacilin	D: posakonazol – bisoprolol	D: enalapril – CaCO <sub>3</sub>
D: kalinar – spironolakton	D: posakonazol – kalcitriol	D: tramadol – razagilin
D: takrolimus – posakonazol	D: razagilin – levodopa	
D: posakonazol – metilprednizolon	D: bromazepam – klaritromicin	
	D: mirtazapin – sertralin	
	D: risperidon – furosemid	
	D: alopurinol – ramipril	
	D: escitalopram – galantamin	

Neovrednoteni interakciji: metamizol – acetilsalicilna kislina (ASA), metamizol – varfarin

## 4 REZULTATI IN RAZPRAVA

Obravnavanih 25 opisov potencialnih interakcij smo po navedenih kriterijih razvrstili, kot prikazuje Tabela 1. 'Ustreznih' je bilo 7 opisov; bili so smiselno urejeni in so imeli ustrezne reference, skladne z navedki v primarni literaturi in s SmPC-ji. 'Neustreznih' opisov je bilo 11; imeli so večje pomanjkljivosti in bodo opisani v nadaljevanju. 5 opisov pa je bilo 'neopredeljenih', kar pomeni, da so po navedenih kriterijih sicer vsebovali pomanjkljivosti, vendar pri njih nismo mogli z gotovostjo sklepati o pravilnosti podatkov. Izraz 'neopredeljeni' smo uporabili tudi v primeru zelo nepreglednih posplošenih opisov, ki so zajemali številne učinkovine.

Dve interakciji sta se pri bolnikih izrazili tudi klinično (2). Gre za kombinaciji metilprednizolon – posakonazol in doksiciklin – piperacilin; prva je privedla do krvavitve iz prebavil (verjetno zaradi povečane površine pod plazemsko koncentracijsko krivuljo metilprednizolona), druga pa do manjšega upada vrednosti C-reaktivnega proteina v primerjavi z obdobjem pred jemanjem doksiciklina (ker naj bi doksiciklin zmanjšal terapevtski učinek piperacilina). Podatkov o drugih klinično izraženih interakcijah v dokumentaciji bolnikov ni bilo.

Med pregledom dokumentacije smo odkrili tudi dve interakciji, ki jih z Lexicompom nismo mogli ovrednotiti, saj leta v iskalniku interakcij ni vseboval učinkovine metamizol. Ta napaka je bila v bazi popravljena spomladi 2014. Ostale

spremembe do oddaje članka v uredništvo so komentirane spodaj.

## 4.1 NEUSTREZNI SESTAVKI

*X: risperidon- ipratropij*

Lexicomp navaja, da lahko inhalacijski ipratropij poveča antiholinergične učinke risperidona (gre za posplošeno opozorilo, ki se ne nanaša zgolj na risperidon, temveč na vse učinkovine z antiholinergičnim delovanjem). Referenco predstavlja navodilo za predpisovanje ipratropija (zdravilo Atrovent HFA®). V SmPC-ju zdravila Risperdal® (risperidon) najdemo Lexicompu nasprotujočo trditev – zapisano je, da risperidon nima afinitete za vezavo na holinergične receptorje. V primarni literaturi ni bilo najti nobenih podatkov o interakciji, našli pa smo študijo, ki risperidonu pripisuje proholinergične učinke (6) in s tem oporeka trditvam Lexicomp.

Podatki SmPC-ja in primarne literature se ne skladajo z navedbami Lexicomp; slednjemu manjkajo tudi ustrezne reference. Glede na najdene podatke se poraja vprašanje o obstoju interakcije.

*X: haloperidol – ipratropij*

Lexicomp navaja, da lahko inhalacijski ipratropij poveča antiholinergične učinke haloperidola (gre za popolnoma enak posplošen opis kot pri zgornji interakciji). Referenco tako predstavlja zgolj navodilo za predpisovanje ipratropija (zdravilo Atrovent HFA®). SmPC zdravila Berodual® (ipratropij) haloperidola ne omenja, v SmPC-ju zdravila Haldol® (haloperidol) pa je zapisano, da naj bi imel haloperidol (močan antipsihotik) manj antiholinergičnih učinkov kot šibkejši antipsihotiki. V primarni literaturi nismo našli študije, ki bi podprla to interakcijo, na voljo je zgolj poročilo primera o razvoju akutne intestinalne psevdoobstrukcije ob jemanju haloperidola in benzatropina, kjer je tudi omenjeno, da ima haloperidol šibke antiholinergične učinke (7).

Glede na stopnjo interakcije (X) sestavku v Lexicompu manjkajo ustrezni viri – predvsem zato, ker v literaturi in SmPC-jih ni oprijemljivih dokazov o klinični pomembnosti te interakcije (našli smo zgolj omejene podatke o šibkih antiholinergičnih učinkih haloperidola).

*Prehod iz X v C: lorazepam – mirtazapin*

Lexicomp sočasno jemanje teh dveh zdravil odsvetuje zaradi možnega sinergizma depresije ČŽS in za referenco dodaja eno študijo z mirtazapinom in diazepamom na 12

prostovoljcih, kjer so opazili takšne neželene učinke. Med izvedbo raziskave je bila interakcija februarja 2013 spremenjena iz X v C. V SmPC-ju zdravila Mirzaten® (mirtazapin) je splošno opozorilo o takšni interakciji z benzodiazepini in ostalimi sedativi, v SmPC-ju zdravila Lorilan® (lorazepam) pa splošno opozorilo o takšni interakciji lorazepama in antipsihotikov (ter ostalih sedativov). V obeh primerih zgolj svetujejo previdnost. V primarni literaturi nismo našli nobenih podatkov.

Reference Lexicomp so neustrezne, v primarni literaturi pa ni najti dokazov za obstoj interakcije. Nenaden prehod interakcije iz tipa X v C predstavlja dodatno opozorilo o spremenljivosti sestavkov (kar pa ni nujno nezaželeno).

*D: posakonazol – bisoprolol*

Lexicomp navaja posplošeno opozorilo, da lahko močni CYP3A4 inhibitorji (posakonazol) zmanjšajo metabolizem CYP3A4 substratov (bisoprolol). Referenco predstavlja članek, ki opisuje dobro prakso načrtovanja *in vitro* ter *in vivo* raziskav interakcij, bisoprolol pa v njej ni omenjen, prav tako ne posakonazol, so pa kot inhibitorji CYP3A4 navedeni drugi azoli. V SmPC-ju zdravila Concor® (bisoprolol) ni opozorila, v SmPC-ju zdravila Noxafil® (posakonazol) pa je opozorilo o zmanjšanem metabolizmu CYP3A4 substratov. V primarni literaturi je najti podatke o CYP3A4 metabolizmu bisoprolola (8, 9) ter o inhibiciji tega encima s posakonazolom (10).

Če se bisoprolol deloma presnavlja preko omenjenih izoenzimov, bi to teoretično lahko pripeljalo do interakcije, čeprav zanesljivih podatkov nismo našli. Sestavek v Lexicompu je popolnoma brez ustreznih referenc.

*D: posakonazol – kalcitriol*

Lexicomp navaja posplošeno opozorilo, da lahko močni CYP3A4 inhibitorji (posakonazol) zmanjšajo metabolizem CYP3A4 substratov (kalcitriol). Referenco predstavlja (že omenjena) študija, ki opisuje dobro prakso načrtovanja *in vitro* ter *in vivo* raziskav interakcij. Kalcitriol in posakonazol v njej nista omenjena, so pa kot inhibitorji CYP3A4 navedeni drugi azoli. V SmPC-jih zdravil Rocaltrol® (kalcitriol) in Noxafil® (posakonazol) ni najti opozorila, prav tako v primarni literaturi ni bilo najti študij za obravnavano interakcijo. Našli smo zgolj raziskavo, v kateri so na človeških jetrnih mikrosomih dokazali, da se 1 $\alpha$ ,25-dihidroksiholekalciferol (D3) presnavlja preko CYP3A izoenzimov (11).



Sestavek je podprt zgolj z enim literaturnim virom, ki ne obravnava niti kalcitriola niti posakonazola. Iz podatkov smo težko skleпали o obstoju interakcije.

*D: razagilin – levodopa*

Lexicomp opozarja, da lahko levodopa poveča toksične učinke zaviralcev monoaminske oksidaze (v nadaljevanju zaviralcev MAO), kamor uvršča tudi razagilin. Posebej nevarne naj bi bile hipertenzivne krize pri sočasni uporabi neselektivnih zaviralcev MAO, verjetnost za neželene dogodke pa naj bi se zmanjšala s sočasno uporabo inhibitorja dekarboksilaze aromatskih aminokislin (karbidope), čeprav je treba biti tudi v tem primeru pozoren na možne neželene učinke (glavobol, navzeja, palpitacije). Referenci sta študija na enem samem pacientu iz 1970 (ki zaključuje, da obstaja od odmerka povezana verjetnost neželenih učinkov med levodopo in fenelzinom) in članek iz 1993 (ki navaja, da kombinacijo moklobemida, levodope in benserazida bolniki dobro prenašajo). V SmPC-ju zdravila Azilect® (razagilin) je zapisano, da se lahko razagilin jemlje skupaj z levodopo (študije so pokazale prehodne učinke na srčno-žilni sistem pri desetkratnih terapevtskih koncentracijah). SmPC zdravila Nakom mite® (levodopa+karbidopa) souporabo neselektivnih zaviralev MAO kontraindicira, dopušča pa uporabo selektivnih zaviralcev MAO-B (kamor spada razagilin). V primarni literaturi smo našli članke, ki kombinacijo razagilina in levodope navajajo kot uspešno terapijo, ki omogoča kasnejšo uvedbo levodope (12, 13, 14). Lexicomp tudi ne navaja nobene reference za trditve o pozitivnih učinkih pri sočasnem jemanju karbidope (zgolj za benserazid), sicer pa ta podatek drži (15).

Lexicomp ne podaja nobenih ustreznih referenc za svoje trditve, ki so povečini tudi v nasprotju s podatki iz primarne literature in SmPC-jev.

*D: bromazepam – klaritromicin*

Lexicomp sočasno dajanje teh dveh zdravil odsvetuje in opozarja, da lahko nekateri makrolidni antibiotiki (klaritromicin) zmanjšajo oksidativni metabolizem nekaterih benzodiazepinov (gre za posplošeno opozorilo). Predpostavljen mehanizem naj bi bil inhibicija CYP3A4 z makrolidi. Reference predstavljajo članki, v katerih so ugotovili povečane serumske koncentracije benzodiazepinov ob hkratni uporabi makrolida, vendar bromazepam v njih ni omenjen. V SmPC-jih zdravil Lexaurin® in Lexilium® (bromazepam) interakcija ni omenjena. V SmPC-ju zdravila Fromilid® odsvetujejo sočasno jemanje klaritromicina z

triazolobenzodiazepini (alprazolam, midazolam, triazolam), saj se ti presnavljajo s pomočjo CYP3A4, in navajajo majhno verjetnost klinično izraženih interakcij s klaritromicinom pri benzodiazepinih, ki se ne presnavljajo s CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam). V primarni literaturi nismo našli podatkov o obravnavani kombinaciji, čeprav obstajajo dokazi za interakcijo klaritromicina z nekaterimi drugimi benzodiazepini (16, 17). Našli pa smo članek, ki navaja, da se bromazepam ne presnavlja s CYP3A4 (18). Reference Lexicomp so bile za stopnjo 'D' neustrezne, saj bromazepam v njih ni bil omenjen, primarna literatura pa podaja šibke dokaze..

*D: mirtazapin – sertralin*

Lexicomp opozarja, da lahko sočasno jemanje dveh modulatorjev serotoninskih receptorjev povzroči nastanek serotoninskega sindroma (gre za posplošeno opozorilo). Referenci predstavljata dva članka, ki zgolj opisujeta nastanek in diagnostiko serotoninskega sindroma ter pri tem ne omenjata obravnavanih učinkovin. SmPC zdravila Zolof® (sertralin) opozarja na takšno interakcijo z antipsihotiki (mirtazapin v njem ni omenjen), enako pa SmPC zdravila Mirzaten® (mirtazapin) opozarja na takšno interakcijo s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (sertralin v njem ni omenjen). V primarni literaturi nismo našli podatkov o interakciji, se pa več avtorjev sprašuje, ali je mirtazapin sploh zmožen povzročiti takšno stanje (19, 20, 21). Kombinacija je omenjena celo kot potencialno uspešna terapija z majhno verjetnostjo neželenih učinkov (22), čeprav je bilo najti poročila primerov nastanka serotoninskega sindroma pri petih starejših bolnikih (monoterapija z mirtazapinom ali kombinacije) (23, 24, 25, 26, 27).

Referenci sestavka sta popolnoma neustrezni. Podatki v literaturi se ne ujemajo, na kar bi nujno morali opozoriti tudi pri Lexicompu.

*D: risperidon – furosemid*

Lexicomp opozarja, da lahko diuretiki Henleyeve zanke povečajo neželene/toksične učinke risperidona (velja za furosemid, bumetanid, etakrinsko kislino in torsemid). Referenci predstavljata kanadska monografija zdravila Lasix® (furosemid) in ameriška navodila za predpisovanje zdravila Risperdal® (risperidon). V prvi trdijo, da so v študijah ugotovili višjo smrtnost pri starejših dementnih pacientih, ki so prejeli furosemid in risperidon (7%) v primerjavi z monoterapijo z risperidonom (3%) ali furosemidom (4%). V drugi referenci pa je opisana višja smrtnost pri starejših, dementnih in psihotičnih bolnikih, ne glede na



kombinacijo s furosemidom. SmPC zdravila Risperdal® opisuje iste študije, ki jih navaja že omenjena monografija Lasix®. Povečano smrtnost so ugotovili v dveh od štirih opravljenih kliničnih preskušanj. Sočasna uporaba z drugimi diuretiki (v glavnem s tiazidnimi diuretiki v majhnih odmerkih) ni bila povezana s podobnimi ugotovitvami. V primarni literaturi nismo našli podatkov o takšni interakciji.

Podatki so za interakcijo stopnje D zelo skopi, podan pa tudi ni noben možen mehanizem.

#### *D: alopurinol – ramipril*

Lexicomp opozarja, da lahko zaviralci angiotenzinske konvertaze (ramipril) po neznanem mehanizmu povečajo verjetnost za alergične oz. hipersenzitivne reakcije, povezane s alopurinolom (Steven-Johnsonov sindrom, artralgiya, mialgija, anafilaktične reakcije). Reference Lexicompa predstavljajo poročila primerov takšnih reakcij pri treh pacientih, ki so alopurinol jemali s kaptoprilom ali enalaprilom. Pri enem pacientu se je stanje izboljšalo po ukinitvi alopurinola. SmPC-ja zdravil Alopurinol Belupo® (alopurinol) in Ampril® (ramipril) opozarjata, da lahko učinkovini takšne reakcije povzročita že v monoterapiji, sicer pa interakcija v njih ni omenjena. V primarni literaturi smo našli zgolj članek, ki povzema, da obstajajo šibki dokazi za povezavo kombinacije z resnimi hipersenzitivnimi reakcijami (28).

Glede na pomanjkanje pravih podatkov je težko oceniti obstoj oz. pomembnost te interakcije, na kar bi morali opozoriti tudi pri Lexicompu. Opozarjajo tudi na povečano nevarnost za ledvične bolnike, ki sicer obstaja, vendar izvira zgolj iz podatkov za monoterapijo alopurinola.

#### *D: escitalopram – galantamin*

Lexicomp kombinacijo odsvetuje zaradi povečane nevarnosti za podaljšanje QT intervala. Escitalopram uvršča med zdravila z visoko stopnjo tveganja, galantamin pa med zdravila z nedoločeno stopnjo tveganja. Reference predstavljajo pregledni članek, ki potrjuje povezanost med dejavniki tveganja in podaljšanjem QT intervala za haloperidol (pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki podaljšajo interval) ter štiri študije povezave dejavnikov tveganja in podaljšanja QT intervala. V SmPC-jih zdravil Reminyl® (galantamin) in Cipralax® (escitalopram) je najti opozorilo možnem podaljšanju QT. V primarni literaturi nismo našli podatkov o obravnavani kombinaciji. Pri posameznih učinkovinah smo našli precej podatkov za escitalopram, zato v njegov učinek na QT interval ne gre dvomiti. Za galantamin smo našli študijo, ki galantamin omenja kot šibek blokator hERG K+

kanalčka (29), in poročili primerov dveh pacientov, ki sta razvila podaljšan QT interval ob jemanju galantamina (30, 31). Pri starejšem poročilu so posebej navedli, da je to prva omemba takšnega zapleta z galantaminom dotlej, na to poročilo pa so se odzvali pri Johnson & Johnson ter poudarili, da so pri njih izvedli tri študije na pacientih z Alzheimerjevo boleznijo in niso zaznali nobenih pomembnih sprememb srčnega ritma (32).

Sestavku manjkajo ustrezne reference, morali pa bi biti omenjeni tudi nasprotujoči si rezultati raziskav, saj se poraja vprašanje o kliničnem pomenu interakcije.

## 4.2 SPREMEMBE V BAZI LEXICOMP

Od začetka raziskave do končne oddaje članka v uredništvo se je v bazi zgodilo več sprememb.

Tako je že v času izvedbe raziskave opis interakcije 'mirtazapin – lorazepam' prešel iz 'X' v 'C'. Spomladi 2014 se je interakcija 'bromazepam – klaritromicin' spremenila iz 'D' v 'B'. Oba opisa smo sprva ovrednotili kot neustrezna za prvotno stopnjo. Maja 2014 je bil v bazo dodan tudi metamizol, posledično sta obe prej neovrednoteni interakciji z ASA in varfarinom postali 'D'.

Navedeno kaže, da je baza Lexicomp spremenljivo okolje. To je sicer zaželeno, saj se na ta način baza posodablja in aktualizira, seveda pa je pomembna tudi vsebina in dinamika sprememb.

## 5 ZAKLJUČEK

Od 25 obravnavanih interakcij v bazi Lexicomp smo 11 opisov interakcij ovrednotili kot 'neustrezne', kar predstavlja kar 44% obravnavanih opisov, le 7 opisov (28%) pa smo ovrednotili kot 'ustrezne'. Pomanjkljivosti neustreznih opisov so bile pomanjkanje podatkov v Lexicompu, neskladnost podatkov s primarnimi literaturnimi viri in SmPC-ji ter zelo skope ali celo neustrezne reference. Ugotovili smo tudi, da se informacije v Lexicompu skozi čas spreminjajo.

Pri raziskavi smo izhajali iz vzorca dejanskih bolnikov in na podlagi rezultatov zaključujemo, da je pri izvajanju podobnih pregledov interakcij potrebna velika previdnost pri in-



terpretaciji rezultatov. Menimo, da je pri izvajanju farmakoterapijskih pregledov s pomočjo podatkovnih baz sicer smiselno pridobiti podatke o potencialnih interakcijah, jih je pa potrebno kritično ovrednotiti pred končno odločitvijo o intervenciji.

## 6 LITERATURA

- Podatkovna baza LexicompOnline TM  
<http://online.lexi.com/lco/action/home>. Dostop: od 1-11-2012 do 1-5-2013
- Jeraj S. 2013. Spremljanje izidov zdravljenja s protimikrobnimi zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Diplomsko delo. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani.
- Podatkovna baza Pubmed/Medline  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Dostop: od 1-11-2012 do 1-5-2013
- Centralna baza zdravil. Povzetki glavnih značilnosti zdravil.  
<http://www.cbz.si/> Dostop: od 1-11-2012 do 1-5-2013.
- European Medicines Agency.  
<http://www.ema.europa.eu/ema/>, Dostop: od 1-11-2012 do 1-5-2013.
- Rockwood K, Walsh R, Martin E, Darvesh S. Potentially procholinergic effects of medications commonly used in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9 (1): 80-7.
- Sheikh R A, Prindiville T, Yasmeen S. Haloperidol and benztropine interaction presenting as acute intestinal pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (3): 934-5.
- Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. *J Pharm Sci* 1998; 87 (3): 289-94.
- Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Stereoselective metabolism of bisoprolol enantiomers in dogs and humans. *Life Sci* 1998; 63 (13): 1097-108.
- Krishna G, Ma L, Prasad P et al. Effect of posaconazole on the pharmacokinetics of simvastatin and midazolam in healthy volunteers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Jan; 8 (1): 1-10.
- Deb S, Pandey M, Adomat H, Guns E S. Cytochrome P450 3A-mediated microsomal biotransformation of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 in mouse and human liver: drug-related induction and inhibition of catabolism. *Drug Metab Dispos* 2012; 40 (5): 907-18.
- Perez-Lloret S, Rascol O. Safety of rasagiline for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10 (4): 633-43.
- Pagonabarraga J, Rodríguez-Oroz MC. Rasagiline in monotherapy in patients with early stages of Parkinson's disease and in combined and adjunct therapy to levodopa with moderate and advanced stages. *Rev Neurol* 2013; 56 (1): 25-34.
- Gaines K D, Hinson V K. Adjunctive therapy in Parkinson's disease: the role of rasagiline. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8: 285-294.
- Ossig C., Reichmann H. Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage. *J Neural Transm* 2013 April; 120 (4): 523 – 529.
- Quinney S K, Haehner B D, Rhoades M B, et al. Interaction between midazolam and clarithromycin in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65 (1): 98-109.
- Pinto A G, Wang Y H, Chalasani N, et al. Inhibition of human intestinal wall metabolism by macrolide antibiotics: effect of clarithromycin on cytochrome P450 3A4/5 activity and expression. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77 (3): 178-88.
- Oda M, Kotegawa T, Tsutsumi K, et al. The effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bromazepam in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59 (8-9): 615-9.
- Gillman P K. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006; 59 (11): 1046-51.
- Buckley N A, Faunce T A. 'Atypical' antidepressants in overdose: clinical considerations with respect to safety. *Drug Saf* 2003; 26(8): 539-51.
- Butler M C, DiBattista M, Warden M. Sertraline-induced serotonin syndrome followed by mirtazapine reaction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34 (6): 1128-9.
- Gandara M, Aguera O, Ferre N, et al. Eficacia y seguridad de la asociacion de antidepressivos. *Actas Esp Psiquiatr* 2002; 30 (2): 75-84.
- Hernández J L, Ramos F J, Infante J, et al. Severe serotonin syndrome induced by mirtazapine monotherapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (4): 641-3.
- Poeschla B D, Bartle P, Hansen K P. Serotonin syndrome associated with polypharmacy in the elderly. *General Hospital Psychiatry* 2011; 33 (3): 301.e9–e11.
- Ubogu E E, Katirji B. Mirtazapine-induced serotonin syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(2): 54-7.
- Decoutere L, De Winter S, Vander Weyden L, et al. A venlafaxine and mirtazapine-induced serotonin syndrome confirmed by de- and re-challenge. *Int J Clin Pharm* 2012; 34 (5): 686-8.
- Bertolia R, Tosib M, Vaninib G, et al. Serotonin-Syndrom bei Mirtazapin-Monotherapie. *Schweiz Med Forum* 2005; 5: 859–861.
- Mignat C, Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 12 (5): 334-47.
- Vigneault P, Bourgault S, Kaddar N, et al. Galantamine (Reminyl) delays cardiac ventricular repolarization and prolongs the QT interval by blocking the HERG current. *Eur J Pharmacol* 2012; 681 (1-3): 68-74.
- Fisher A A, Davis M W. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (2): 278-83.
- Nelson M W, Buchanan R W. Galantamine-induced QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (1): 166-7.
- Robert Brashear H, Spivey J M. Galantamine and QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (1): 169-70.