

# INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI BOLNIKIH NA KIRURŠKEM ODDELKU SPLOŠNE BOLNIŠNICE MURSKA SOBOTA DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS AT THE SURGERY DEPARTMENT OF THE MURSKA SOBOTA GENERAL HOSPITAL

Alenka Premuš Marušič<sup>1</sup>, Aleš Mrhar<sup>2</sup>

Prispelo: 15. 12. 2009 - Sprejeto: 19. 4. 2010

Izvirni znanstveni članek  
UDK615.015.2:614.21(497.411)

## Izveleček

**Izhodišče:** Interakcije med zdravili lahko predstavljajo težave. V literaturi zasledimo, da se klinično pomembne interakcije med zdravili pojavijo pri 7 % bolnikov, če jemljejo od 6 do 10 zdravil. Če se število sočasno predpisanih zdravil povečuje, se povečata tudi število in verjetnost klinično pomembnih interakcij med zdravili, ki lahko vplivajo tako na neučinkovitost zdravljenja kot na neželene ali toksične učinke zdravil. Interakcije med zdravili razvrščamo glede na klinično pomembnost v pet skupin: tip A, tip B, tip C, tip D in tip X.

**Namen:** Osnovni namen raziskave je bil analizirati delež interakcij tipa C, D in X pri bolnikih, ki med zdravljenjem v bolnišnici prejema osem ali več zdravil hkrati, in ugotoviti, pri katerih bolnikih in kombinacijah zdravil so se izrazile klinično pomembne interakcije.

**Metode:** V raziskavo smo vključili 53 bolnikov, ki so bili hospitalizirani na Kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota v letih 2006–2009 in so prejeli osem ali več zdravil hkrati. Za vsakega bolnika smo izvedli farmakoterapijski pregled in s pomočjo programa Lexi-Comp Online™ pregledali terapijo z zdravili glede na interakcije med njimi. Analizirali smo delež predpisanih zdravil glede na ATC-klasifikacijo, delež interakcij tipa C, D in X ter ugotavljali, katere interakcije in kako so se pri bolnikih klinično izrazile.

**Rezultati:** Pri pregledu terapij smo med zdravili ugotovili 426 interakcij tipa C, 44 interakcij tipa D in eno interakcijo tipa X. Bolnikom je bilo predpisano 157 različnih učinkovin iz 11 različnih skupin po ATC-klasifikaciji. Iz anamneze ob sprejemu bolnika in pregleda farmakoterapije smo sklepali, da so se klinično pomembne interakcije izrazile pri 12 bolnikih (22,6 % vseh bolnikov).

**Zaključek:** Farmakoterapijski pregled je primerna metoda tako za identifikacijo posameznih interakcij med zdravili kot tudi za svetovanje pri prilagajanju oziroma zamenjavi farmakoterapije. Pri bolnikih, ki prejema osem ali več zdravil hkrati, bi se moral farmakoterapijski pregled, ki ga opravi klinični farmacevt, za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe zdravil nujno uveljaviti na vseh bolnišničnih oddelkih.

**Ključne besede:** polipragmazija, interakcije med zdravili, farmakoterapijski pregled, klinični pomen

Original scientific article  
UDC615.015.2:614.21(497.411)

## Abstract

**Background:** Drug-drug interactions represent an important segment of drug related problems. It is well-known that clinically significant drug-drug interactions occur in 7% of patients taking simultaneously six to ten medicines. The higher the number of co-prescribed drugs the greater the rate of clinically significant drug-drug interactions and the higher is the probability of ineffective treatment and toxic effects of drugs. Drug-drug interactions are classified into five groups according to their clinical importance as type A, type B, type C, type D and type X interactions.

<sup>1</sup>Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota  
<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana  
Kontakti naslov: e-pošta: alenka.premus@sb-ms.si

**Objective:** The primary purpose of the study was to analyse drug interactions of type C, D and X in patients receiving simultaneously eight or more drugs, and to identify patients and combinations of drugs with expressed clinically significant interactions.

**Methods:** The study included 53 patients hospitalized at the Surgical Department of the Murska Sobota General Hospital during the period 2006 - 2009, who were taking eight or more drugs concurrently. A pharmacotherapeutic review was performed for each patient, and the drug therapy was checked for possible drug-drug interactions using Lexi-Comp Online TM. The ATC classification was used to identify type C, type D and type X interactions.

**Results:** The review of therapies identified 426 drug-drug interactions of type C, 44 interactions of type D and one interaction of type X. The patients were prescribed 157 different drugs from 11 different ATC groups. On the basis of history and pharmacotherapeutic review clinically significant drug-drug interactions were identified in 12 patients (22.6%).

**Conclusions:** A pharmacotherapeutic review is a convenient method for identifying individual drug interactions and a useful tool for adapting or changing pharmacotherapy. In patients receiving eight or more drugs concurrently, a pharmacotherapeutic review performed by a clinical pharmacist is the ultimate method that should be introduced in all hospital departments to ensure safe and effective use of medicines.

**Key words:** polypragmasia, drug-drug interactions, pharmacotherapeutic review, clinical significance

## 1 Uvod

Interakcija med zdravili pomeni, da sočasno uživanje dveh ali več zdravil privede do kombinacije njihovih učinkov v telesu bolnika. Največkrat je posledica interakcij spremenjen učinek zdravil (eno zdravilo spremeni učinek drugemu zdravilu).

Zdravila imajo lahko na organizem podobne učinke (sinergizem, aditivnost učinkov, potenciranje učinka) ali nasprotno učinke (antagonizem) (1).

Poznamo različne vrste interakcij med zdravili:

1. Fizikalne in kemične interakcije med zdravili
2. Farmakodinamične interakcije med zdravili
3. Farmakokinetične interakcije med zdravili.

### 1.1 Fizikalne in kemične interakcije med zdravili

Do farmacevtske in kemične inkompatibilnosti pride, če se npr. v eni brizgi za injiciranje zmeša več zdravil, ki so kemično inkompatibilna (npr. tvorijo se lahko oborine ali soli, ki so lahko nevarne ali neučinkovite). Tem interakcijam se lahko izognemo, ker so najbolj predvidljive od vseh. Najpogostejši razlog za fizikalno inkompatibilnost učinkovin je spremenjena topnost. Iz zmesi večjega števila ioniziranih spojin vedno izpada spojina z najmanjšim topnostnim produktom. Značilna nezdržljivost zaradi delovanja skupnega iona je zmanjšanje topnosti natrijeve soli cefazolina, če liofilizirano učinkovino (1000 mg) v liosteklenički rekonstituiramo z 2,5 ml 0,9 %-raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Iz raztopine pri sobni temperaturi kmalu kristalizira natrijev cefazolinat. Kristali se ne pojavijo, če za raztapljanje uporabimo sterilno vodo za injiciranje (2).

Inkompatibilnosti učinkovin pri intravenski aplikaciji, zlasti pri dodajanju učinkovin v infuzijske raztopine, so dandanes pomembno področje farmakoterapije, za kar je potrebno farmacevtsko-kemijsko znanje.

### 1.2 Farmakodinamične interakcije med zdravili

Sprememba v farmakodinamiki nastane, če se dve učinkovini vežeta na isto tarčo v bolnikovem telesu. Vsak učinek zdravila v organizmu je posledica kaskadnih reakcij v telesu. Tarče za delovanje zdravila so receptorji, encimi, ionski kanali ali prenašalci. Farmakološki receptorji so makromolekule, ki so po kemijski strukturi beljakovine, lahko pa tudi nukleinske kisline. Za učinek zdravila na mestu delovanja mora imeti zdravilo dve lastnosti: do receptorja mora imeti afiniteto in se nanj vezati, mora pa sprožiti tudi kaskado sprememb, ki se na koncu kažejo kot merljiv klinični učinek. Učinkovina, ki povzroči učinek na receptorjih, se imenuje agonist, učinkovina, ki receptor blokira, pa je antagonist. Če zdravila v celoti ali delno delujejo na enake receptorje, se lahko med seboj izpodrivajo in tako zmanjšajo učinek drugega zdravila ter povečujejo neželene učinke.

Farmakodinamična interakcija med zdravili se zgodi pri zdravilih, ki imajo enak ali antagonistični farmakološki učinek ali neželene učinke, ki nastanejo zaradi kompeticije za ista receptorska mesta ali zaradi delovanja na isti fiziološki sistem. Če poznamo farmakodinamiko delovanja zdravila, lahko te interakcije v veliki meri predvidimo že vnaprej. Pri ljudeh, ki prejemajo take kombinacije zdravil, se lahko interakcije izražajo različno, pri nekaterih hitro in v velikem obsegu, pri drugih spet ne (3).

### 1.3 Farmakokinetične interakcije med zdravili

Spremembe v farmakokinetiki zdravila so posledice sočasnega dajanja drugega zdravila, in sicer se ob sočasnem jemanju drugega zdravila lahko spremeni hitrost absorpcije, porazdelitve, metabolizma ali eliminacije zdravila. Interakcije iz te skupine so najpogostejše. Poleg tega so tovrstne interakcije najmanj predvidljive, veliko se jih pojavi samo pri določenem številu bolnikov, ki prejemajo določeno kombinacijo zdravil.

V prebavilih si lahko sočasno uporabljeni zdravili medsebojno spremenita hitrost in/ali obseg prehoda skozi sluznico. Sprememba hitrosti absorpcije je klinično pomembna pri zdravilih za enkratno uporabo, kot so npr. nekateri analgetiki in antihistaminiki. Hitrost absorpcije navadno vpliva le na maksimalno krvno koncentracijo učinkovine po enkratnem odmerku, medtem ko na koncentracijo učinkovine v krvi v stacionarnem stanju ne vpliva. Seveda pa je za učinkovine, ki se dajejo daljši čas, toliko bolj pomembna sprememba obsega absorpcije učinkovin. Če je posledica medsebojnega delovanja zdravil ob sočasni uporabi zmanjšan obseg absorpcije ene ali več sočasno uporabljenih zdravil, bo srednja krvna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju zmanjšana, lahko pod minimalno terapevtsko koncentracijo, in zdravilo ne bo učinkovito. Primer je sočasna uporaba tetraciklina z natrijevim hidrojenkarbonatom (4).

Učinkovine se v telesu porazdelijo po krvi in tkivih, odvisno od fizikalno-kemičnih lastnosti učinkovine, prekrvavitve tkiv in sposobnosti vezanja učinkovine na plazemske in tkivne beljakovine. Porazdelitev podajamo v farmakokinetiki z navideznim volumnom porazdelitve, ki temelji na koncentraciji učinkovine v krvi in odmerku učinkovine, vnešene v krvni obtok. Medsebojno delovanje sočasno apliciranih zdravil lahko vpliva na vse tri omenjene vzroke spremembe navideznega volumna porazdelitve zdravil, vendar je najpogostejša sprememba navideznega volumna porazdelitve neke učinkovine medsebojno reverzibilno izpodrivanje učinkovin iz vezavnih mest v krvi oziroma tkivih. V krvi se učinkovine, zlasti kisline, vežejo na plazemski albumin. Ob enkratni sočasni uporabi učinkovine z večjo afiniteto vezanja na plazemski albumin lahko ta na albuminu zamenja vezano učinkovino. Prosta učinkovina preide v tkiva, kar povzroči manjšo celokupno koncentracijo v krvi in posledično večji volumen porazdelitve.

Redkeje so klinično dokazane spremembe vezanja učinkovin na tkivne beljakovine ob sočasni uporabi več zdravil. Primer tovrstnega medsebojnega delovanja zdravil je izpodrivanje digoksina z vezivnih mest v

tkivih in zvečanje njegove koncentracije v krvi ob samo enkratni uporabi kinidinovega sulfata (4).

Metabolizem učinkovin v organizmu je ena najpomembnejših poti odstranjevanja učinkovin iz krvi in organov. Poteka predvsem s pomočjo encimskih sistemov. Mnoge učinkovine namreč povečujejo ali zmanjšujejo njihov katalitični učinek, s tem pa tudi hitrost in obseg metabolizma v telesu navzočih učinkovin.

Številne učinkovine povečajo količino in učinkovitost encimov endoplazemskega retikuluma jetrnih celic, s tem pa hitrost in obseg metabolizma učinkovin. V tem primeru govorimo o indukciji encimov v jetrih. Najpogostejša biotransformacija učinkovin je hidroksilacija pod vplivom jetrnih mikrosomalnih hidroksilaz. Pri tem ima pomembno vlogo predvsem encimski sistem citokrom P-450, ki mu mnoge učinkovine povečujejo katalitični učinek ali pospešujejo njegovo sintezo. Primer takih učinkovin so barbiturati, fenitoin, karbamazepin, etanol in rifampicin. Nasprotje indukciji jetrnih encimov je njihova inhibicija. Zmanjšanje hitrosti in obsega metabolizma učinkovin je klinično najpomembnejša posledica medsebojnega delovanja zdravil. Koncentracija nespremenjene učinkovine v krvi in na mestu delovanja se v takšnih primerih lahko hitro zviša do toksičnih vrednosti, kar povzroči zastrupitve in smrt. Največkrat so vzrok za to zdravila, ki zavirajo katalitični učinek jetrnega mikrosomskega encimskega sistema z neposrednim tekmovanjem za vezavno mesto na določenem encimu, s spremembo prostorske zgradbe encima, z oviranjem prodiranja učinkovin skozi mikrosomske membrane ali pa s spreminjanjem razmerja posameznih encimov v sistemu citokrom P-450. Inhibicija metabolizma učinkovin zmanjša jetrni očistek učinkovin in posledično podaljša njihovo biološko razpolovno dobo.

Pogoste so tudi spremembe izločanja učinkovine s sečem. Učinkovine se v ledvicah izločajo z glomerulno filtracijo, aktivno tubulno sekrecijo in tubulno reabsorpcijo. Glomerulna filtracija učinkovin je proces, ki je odvisen samo od molekulske mase učinkovin. Aktivna tubulna sekrecija je aktiven transportni proces, medtem ko je tubulna reabsorpcija lahko aktiven ali pasiven proces, ki je odvisen od pH urina. Tako lahko z naalkaljenjem urina povečamo izločanje kislih učinkovin, ki se izločajo s tubulno reabsorpcijo.

Pri medsebojnem delovanju zdravil je pomembno zmanjšanje hitrosti izločanja učinkovin z glomerulno filtracijo. Med njimi je zlasti znan vpliv nekaterih nesteroidnih protivnetnih učinkovin, ki zavirajo prostaglandinsko sintezo v ledvicah, s tem pa spremenijo ledvično hemodinamiko in delovanje

tubulov. Tako je klinično pomemben vpliv indometacina na ledvični očistek litija pri psihiatričnih bolnikih. Zmanjšana hitrost izločanja litija v urinu je verjetno posledica zvečane koncentracije natrija v krvi (4).

#### 1.4 Pogostost interakcij med zdravili

Pri bolnikih, ki jim preveč in neracionalno predpisujejo zdravila (polipragmazija), je verjetnost za interakcije med zdravili večja (5).

Dokazano je bilo, da:

- se pri 10–20 % hospitaliziranih bolnikov pojavijo neželeni učinki zdravil,
- je 3–6 % bolnikov hospitaliziranih zaradi neželenih učinkov zdravil,
- je 30–80 % neželenih učinkov zdravil predvidljivih,
- se pri 65 % bolnikov z izraženimi neželenimi učinki zdravil hospitalizacija podaljša (v povprečju za šest dni),
- se klinično pomembne interakcije med zdravili pojavijo pri 7 % bolnikov, če jemljejo od 6 do 10 zdravil. Če bolniki jemljejo od 16 do 20 zdravil, se klinično pomembne interakcije pojavijo pri 40 % bolnikov (6).

Pomembno je ločiti tudi med pogostostjo potencialnih interakcij med zdravili in pogostostjo interakcij med zdravili, ki so klinično pomembne. Pri bolnikih, ki jemljejo pet zdravil hkrati, se potencialne interakcije med zdravili pojavijo pri 50 % bolnikov. Pri bolnikih, ki jemljejo osem zdravil hkrati, se potencialne interakcije med zdravili pojavijo že pri 100 % bolnikov. Klinično pomembne interakcije se pojavijo pri 20 % teh bolnikov (7).

Dejstvo je, da pri nekaterih bolnikih določena kombinacija zdravil povzroči hude neželene učinke, spet drugi bolniki pa z enako kombinacijo zdravil nimajo težav. Veliko interakcij med zdravili je odvisnih od odmerka. To pomeni, da se v primeru znižanja odmerka zdravila, ki vpliva na učinek drugega zdravila, tudi jakost interakcije zmanjša (5).

Interakcije označujemo glede na klinično pomembnost:

- A – ni znane interakcije;
- B – ni potrebno ukrepanje;
- C – potrebna je kontrola terapije;
- D – priporoča se zamenjava oziroma sprememba terapije;
- X – izogibanje kombinaciji, izjemno nevarna interakcija.

Na splošno interakcije tipa B nimajo kliničnega pomena, medtem ko je pri interakcijah tipa C, D in X potrebna obravnava (8).

## 2 Metode

V raziskavo smo vključili 53 bolnikov, ki so prejeli osem ali več zdravil hkrati in so bili hospitalizirani na Kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota (travmatologija, abdominalna kirurgija, urologija in žilna kirurgija) med letoma 2006 in 2009. Pregledali smo farmakoterapijo bolnikov, napisali farmakoterapijski pregled in postopali v skladu z navodili Lexi-Comp Online™ in s smernicami za zdravljenje ter ustrezno spremenili terapijo. Bolniki so prejeli svojo kronično terapijo (zdravila, ki so jih prejeli že doma) in dodatno akutno terapijo (zdravila, ki so se jim dodatno predpisala v bolnišnici ob sprejemu na kirurški oddelek). Izvedba farmakoterapijskega pregleda je potekala po točno določenem postopku. Pri pisanju farmakoterapijskega nasveta (ki je del farmakoterapijskega pregleda) farmacevt uporablja znanja farmakodinamike, farmakokinetike, interakcij, neželenih učinkov, farmakoekonomike in na podlagi teh znanj priporoča zdravljenje z zdravili, ki je za bolnika najustreznejše (varno in učinkovito). Farmakoterapijski pregled opredeljuje standardni operacijski postopek (SOP) in obsega naslednja poglavja: opis in anamneza, diagnoza, pregled laboratorijskih podatkov, pregled dosedanje terapije z zdravili, interakcije, farmakoterapijski nasvet, predlog sprememb terapije, spremenjena terapija. Interakcije med zdravili smo analizirali s programom Lexi-Comp Online™.

Iz anamneze ob sprejemu bolnika smo ugotovili, pri katerih bolnikih so se potencialne interakcije med zdravili tudi klinično izrazile.

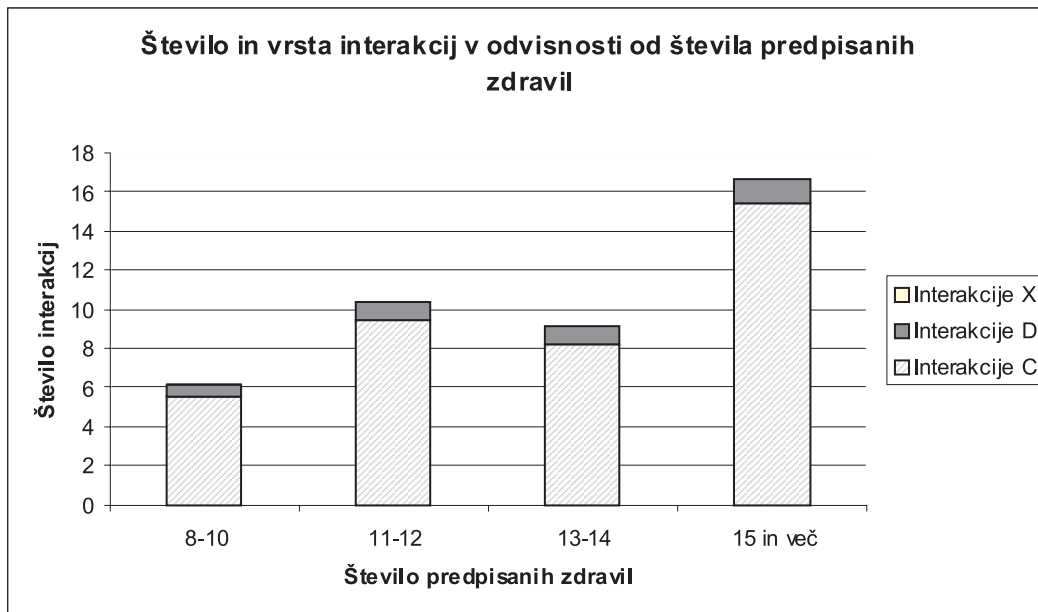
Statistično obdelavo podatkov smo opravili z uporabo programskih paketov SPSS in Excel.

## 3 Rezultati

Mediana starosti obravnavanih bolnikov je bila 76 let, od tega je bilo 16 bolnikov moškega spola (30 %) in 37 ženskega (70 %). V povprečju so bolniki prejeli 11,28 zdravil. Povprečno je bilo pri bolniku ugotovljenih 8,04 potencialnih interakcij tipa C in 0,83 potencialnih interakcij tipa D (Slika 1).

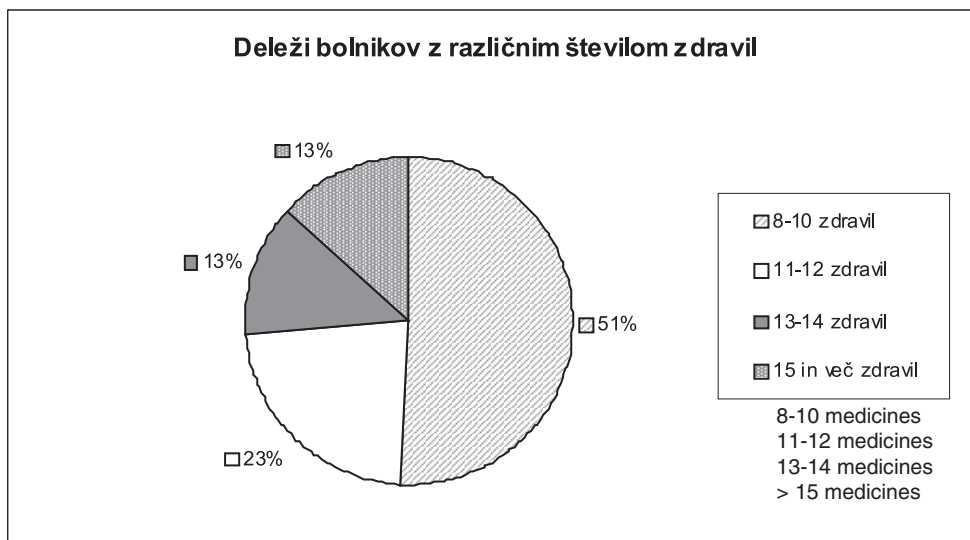
Od 8 do 10 zdravil je prejelo 27 bolnikov, 11 do 12 zdravil je prejelo 12 bolnikov, 13 do 14 zdravil je prejelo 7 bolnikov, 15 oziroma več zdravil hkrati pa je prav tako prejelo 7 bolnikov (Slika 2).

Pri pregledu terapij smo med zdravili pri bolnikih ugotovili 426 interakcij tipa C, 44 interakcij tipa D in eno interakcijo tipa X (Slika 3).

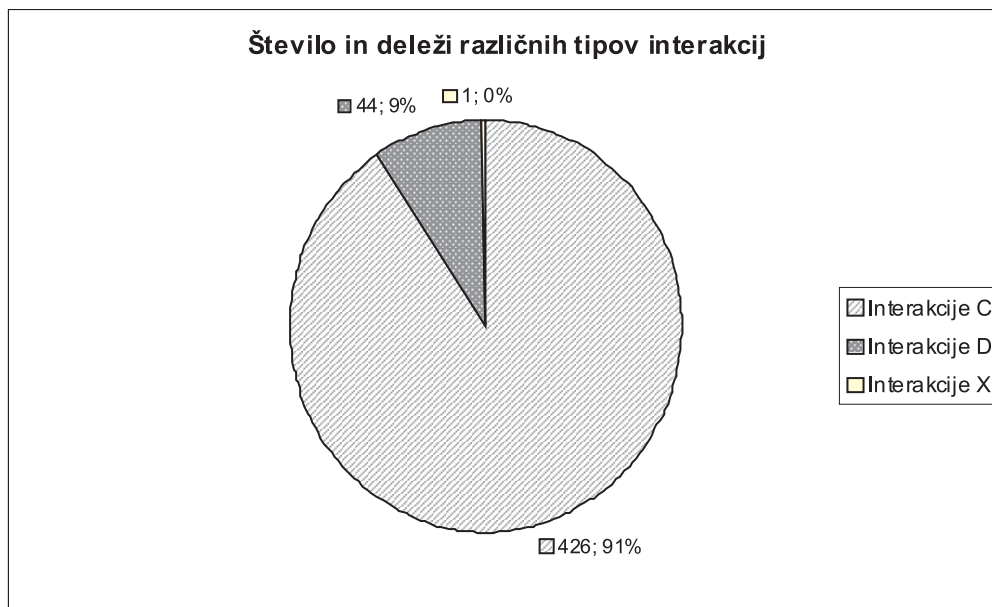


8-10 11-12 13-14 >15  
 Rate and type of drug-drug interactions with respect to the number of drugs prescribed  
 No. of interactions No. of drugs prescribed

Slika 1. Število in vrsta interakcij med zdravili v odvisnosti od števila predpisanih zdravil.  
 Figure 1. Rate and type of drug-drug interactions with respect to the number of drugs prescribed.



Slika 2. Deleži bolnikov z različnim številom zdravil.  
 Figure 2. Proportion of patients by the number of drugs received.



Slika 3. Število in deleži različnih tipov interakcij med zdravili.  
Figure 3. The rate and proportion of different types of drug-drug interactions.

Bolnikom je bilo predpisanih 157 različnih učinkovin. Nekatere se pojavljajo samo v kombinacijah (npr. karbidopa + levodopa), tako so prikazane tudi v preglednicah.

Učinkovinam v tabelah 1 in 2 je dodana tudi njihova ATC-klasifikacija.

Tabela 1. Predpisane zdravilne učinkovine in število interakcij, v katere vstopajo.  
Table 1. The prescribed drugs and the rate of related interactions.

Zap. št. No.	Zdravilna učinkovina Drug	ATC-klasifikacija ATC classification	Predpisana (št. bolnikov) Prescribed (no. patients)	Interakcije C Type C interactions	Interakcije D Type D interactions	Interakcije X Type X interactions
1	ASK/dipiridamol	B01AC30	2	7	1	
2	akarboza/acarbose	A10BF01	1			
3	alopurinol	M04AA01	8	10	8	
4	alprazolam	N05BA12	1	2		
5	amiodaron	C01BD01	4	7	1	
6	amitriptilin	N06AA09	4	10	1	
7	AMK	J01CR02	9	1		
8	amlodipin	C08CA01	5	6		
9	Aripiprazol/aripiprazole	N05AX12	1	6		
10	ASK	B01AC06	5	7		
11	atenolol	C07AB03	1	6		
12	atorvastatin	C10AA05	7	13	1	

13	baklofen/ <i>baclofen</i>	M03BX01	2	3		
14	betahistin	N07CA01	2			
15	biperiden	N04AA02	2	4		
16	bisoprolol	C07AB07	10	32	1	
17	bromazepam	N05BA08	6	10		
18	bromheksin/ <i>bromhexin</i>	R05CB02	1			
19	butilskopolamin/ <i>butylscopolamine</i>	A03BB01	1	2		
20	ceftazidim	J01DD02	1			
21	cefuroksim/ <i>cefuroxim</i>	J01DC02	6	1		
22	ciprofloksacin/ <i>ciprofloxacin</i>	J01MA02	3	7		
23	ciproteron	G03HA01	1			
24	citalopram	N06AB04	2	2	3	
25	dekstriferon/ <i>dextriferon</i>	B03AB05	1			
26	deksametazon gtt./ <i>dexamethasone drops</i>	S01CA01	1	5		
27	diazepam	N05BA01	6	12	1	
28	dihidroergotamin	N02CA01	1	1		
29	diklofenak/ <i>diclofenac</i>	M01AB05	16	41	4	
30	diosmin	C05CA53	1			
31	doksazosin/ <i>doxazosin</i>	CO2CA04	2	2	1	1
32	donepezil	N06DA02	2			
33	enalapril	C09BA02	16	32	3	
34	enalapril/HDK	C09BA02	7	9		
35	enoksaparin/ <i>enoxaparin</i>	B01AB05	37	23		
36	entakapon	N04BA03	1	4		
37	epoetin	B03XA01	3			
38	ergoloidijev mesilat/ <i>ergolidium mesylate</i>	C04AE01	1	1	1	
39	escitalopram	N06AB10	1	5	3	
40	esomeprazol	A02BC05	2	2		
41	fenoksimetilpenicilin/ <i>fenoximethylpenicillin</i>	J01CE02	1			
42	fenoterol/ipratropij / <i>ipratropium</i>	R03AK03	3		1	
43	fentanil/ <i>fentanyl</i>	N02AB03	2	6		
44	fitomenandion	B02BA01	3			
45	flufenazin	N05AB02	2	8		
46	flukonazol/ <i>fluconazole</i>	J02AC01	2	8	4	
47	flurazepam	N05CD01	3	9	1	
48	fluvastatin	C10AA04	2	2		
49	folna kislina/ <i>folic acid</i>	B03BB01	2			
50	fozinopril	C09AA09	1	1	1	
51	furosemid	C03CA01	26	65		
52	gentamicin	J01GB03	2	1		
53	glibenklamid/ <i>glibenclamide</i>	A10BB01	1			
54	gliceriltrinitrat/ <i>glyceriltrinitrate</i>	C01DA02	3	4		
55	gliklazid/ <i>gliclazid</i>	A10BB09	4			
56	glikvidon	A10BB08	2			

57	glimepirid	A10BB12	6	9		
58	granisetron	A04AA02	1			
59	haloperidol	N05AD01	6	20	6	
60	holekalciferol/ <i>cholecalciferol</i>	A11CC05	1			
61	humani inzulin/ <i>human insuline</i>	A10AD01	12	7		
62	ipenem/cilastatin	J01DH51	1			
63	idapamid/ <i>indapamide</i>	C03BA11	3	9		
64	ipratropij/ <i>ipratropium</i>	R03AK03	1	1		
65	irbesartan	C09CA04	1			
66	ISMN	C01DA14	10	24		
67	kalcijev karbonat/ <i>calcium carbonate</i>	A12AA04	3	3	1	
68	kalcitriol/ <i>calcitrol</i>	A11CC04	2	1		
69	kalijeve soli/ <i>potassium salts</i>	A12BA30	8	6	1	
70	karbamazepin/ <i>carbamazepin</i>	N03AF01	6	26	2	
71	karvedilol/ <i>carvedilol</i>	C07AG02	8	27	3	
72	klemastin / <i>clemastin</i>	R06AA04	1	1		
73	klindamicin/ <i>clindamycin</i>	J01FF01	3			
74	klometiazol/ <i>chlomethiazole</i>	N05CM02	3			
75	klopamid/pindolol/ <i>clopamid/pindolol</i>	C07CA03	1	1		
76	klorokin/ <i>chlorokin</i>	P01BA01	1	2		
77	klozapin/ <i>clozapin</i>	N05AH02	3	11	5	
78	kvetiapin/ <i>quetiapin</i>	N05AH04	1	2		
79	laktitol/ <i>lactitol</i>	A06AD12	2			
80	laktuloza/ <i>lactilose</i>	A06AD11	1			
81	levodopa/karbidopa/ <i>levodopa/carbidopa</i>	N04BA02	5		2	
82	levomepromazin	N05AA02	1	3	1	
83	levotiroksin	H03AA01	4			
84	loperamid	A07DA03	1	1		
85	loratadin	R06AX13	2	4		
86	lorazepam	N05BA06	2	4		
87	losartan	C09CA01	3	11		
88	losartan/HDK	C09DA01	1	5		
89	maprotilin	N06AA21	1			
90	meloksikam/ <i>meloxicam</i>	M01AC06	3	8	2	
91	metamizol/ <i>metamizole</i>	N02BBO2	30			
92	metformin	A10BA02	6			
93	metformin/glibenklamid/ <i>glibencalmide</i>	A10BD02	2	1		
94	metildigoksin/ <i>methyl digoxin</i>	C01AA08	9	7		
95	metilprednizolon/ <i>methylprednisolone</i>	H02AB04	2	3		
96	metoprolol	C07AB02	4	7		
97	metronidazol/ <i>metronidazole</i>	J01XD01	4	2	1	
98	midazolam	N05CD08	1	3		
99	moklobemid/ <i>moclobemid</i>	N06AG02	1	2		



100	mmorfin/ <i>morphine</i>	N02AA01	1	3		
101	neostigmin/ <i>neostigmine</i>	N07AA01	1	1		
102	nifedipin	C08CA05	7	12		
103	nimesulid	M01AX17	1			
104	oksazepam/ <i>oxazepam</i>	N05BA04	1	4	1	
105	oksikodon/ <i>oxycodone</i>	N02AA05	1	2		
106	omeprazol	A02BC01	16	23	2	
107	pantoprazol/ <i>pantoprazole</i>	A02BC02	4	2		
108	paracetamol	N02BE01	3			
109	paracetamol	N02AX52	7			
110	paroksetin/ <i>paroxetine</i>	N06AB05	1	3	1	
111	pentoksifilin/ <i>pentoxifylline</i>	C04AD03	1			
112	perindopril	C09AA04	3	7		
113	perindopril/indapamid/ <i>indapamide</i>	C09BA04	1	2		
114	piritramid	N02AA	2			
115	pregabalin	N03AX16	2	3		
116	propafenon/ <i>propafenone</i>	C01BC03	4	4	2	
117	propranolol	C07AA05	1	7		
118	ramipril	C09AA05	5	9	1	
119	ranitidin/ <i>ranitidine</i>	A02BA02	3	3		
120	repaglinid/ <i>repaglinide</i>	A10BX02	1	2		
121	risperidon	N05AX08	5	13	2	
122	rivastigmin/ <i>rivastigmine</i>	N06DA03	1			
123	rosuvastatin	C10AA07	3	1		
124	slbutamol	R03AC02	7	2	1	
125	senini glikozidi/ <i>senna glycosides</i>	A06AB06	1			
126	srtralin/ <i>sertraline</i>	N06AB06	5	13	6	
127	simvastatin	C10AA01	4	3		
128	SMXT	J01EE01	2	3	1	
129	sironolakton/ <i>spirolactone</i>	C03DA01	5	15	1	
130	sukrafat/ <i>sucralfate</i>	A02BX02	1			
131	tamsulozin/ <i>tamsulosine</i>	G04CA02	3	1	1	1
132	telmisartan	C09CA07	2	4		
133	teofilin/ <i>teophylline</i>	R03DA04	1	2	1	
134	tiamazol	H03BB02	2			
135	tianeptin/ <i>tianeptine</i>	N06AX14	2			
136	tolterodin/ <i>tolterodine</i>	G04BD07	1	1		
137	torasemid/ <i>torasemide</i>	C03CA04	4	16		
138	tramadol	N02AX02	8	28	3	
139	trandolapril	C09AA10	1	3		
140	trandolapril/verapamil	C09BB10	1	2		
141	trospij/ <i>trospium</i>	G04BD09	2			
142	valsartan	C09CA03	2	6		
143	valsartan/HDK	C09DA03	2	5		
144	varfarin	B01AA03	3	3	4	
145	verapamil	C08DA01	2	10		
146	zolpidem	N05CF02	13	27	1	

Zap. št.=zaporedna številka zdravilne učinkovine; predpisana (št. bolnikov) = število bolnikov, ki jim je bila določena učinkovina predpisana, interakcije C (D, X) = število vstopov določene učinkovine v interakcijo tipa C, D ali X z drugo učinkovino;

ASK = acetilsalicilna kislina, HDK = hidrokortiazid, SMXT = sulfometoksazol + trimetoprin, ISMN = izosorbidmononitrat, AMK = amoksisilin + klavulanska kislina

Učinkovin, ki niso vstopile v interakcijo z drugimi učinkovinami oziroma v bazi Lexi-Comp Online™ niso evidentirane, je bilo 39. Vse druge so vstopale v interakcijo tipa C ali D z vsaj eno učinkovino. Interakcija tipa X se je pojavila samo enkrat, in sicer med učinkovinama tamsulozin - doksazosin. V interakcije tipa D je vstopalo 42 učinkovin.

Bolnikom, ki smo jim pregledali terapijo z zdravili, so bila največkrat predpisana zdravila (31,2 % vseh predpisanih zdravil) iz skupine C po ATC-klasifikaciji, to so pripravki za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Druga najpogosteje predpisana skupina zdravil (26,7 % vseh predpisanih zdravil) so bila zdravila iz skupine N po ATC-klasifikaciji, gre za pripravke, ki delujejo na živčevje. Sledijo zdravila iz skupine A po ATC-klasifikaciji (14,7 % vseh predpisanih zdravil), to so pripravki za zdravljenje bolezni prebavil in presnove, ter zdravila iz skupine B po ATC-klasifikaciji (10,0 % vseh predpisanih zdravil), pripravki za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov.

Največkrat predpisana učinkovina je bil enoksaparin iz skupine nizkomolekularnih heparinov, ki ga je prejelo 37 bolnikov (69,8 % vseh bolnikov). Sledile so učinkovine metamizol iz skupine nesteroidnih antirevmatikov (30 bolnikov oziroma 56,6 % vseh bolnikov), furosemid iz skupine diuretikov (26 bolnikov oziroma 49,1 % vseh bolnikov), enalapril iz skupine antihipertenzivov in omeprazol iz skupine zaviralcev protonске črpalke pa je prejelo 16 bolnikov oziroma 30,2 % vseh bolnikov. To so tudi učinkovine, ki so z drugimi učinkovinami vstopale tako v interakcije tipa C kot tipa D.

Iz anamneze ob sprejemu bolnika in pregleda farmakoterapije smo skleпали, da so se klinično pomembne interakcije izrazile pri 12 bolnikih (22,6 % vseh bolnikov). V nadaljevanju so navedene kombinacije zdravil, ki so privedle do klinično pomembne interakcije; mehanizem interakcije (če je znan) je povzet iz Lexi-Comp Online™, iz popisa bolnikov pa je povzeto, kako se je interakcija med zdravili izrazila klinično:

1. *Sertralin - amitriptilin - lorazepam*: Selektivni zaviralci privzema serotonina znižajo metabolizem tricikličnih antidepresivov, lahko se pojavijo toksični učinki amitriptilina. Pri tej kombinaciji je nevarnost pojava serotoninskega sindroma (agitacija, povečano znojenje, vročina, hiperrefleksija, diareja, slaba koordinacija, mioklonus, tresenje, tremor). Pri bolnici so bili vidni znaki serotoninskega sindroma

Tabela 2. Pogostost in delež predpisanih zdravilnih učinkovin po ATC-klasifikaciji.

Table 2. The rate and the proportion of prescribed drugs according to the ATC classification.

ATC-klasifikacija ATC classification	Predpisana (n-krat) Prescribed (x-times)	Delež (%) Percentage (%)
A	82	14,7
B	56	10,0
C	174	31,2
G	7	1,3
H	8	1,4
J	34	6,1
M	30	5,4
N	149	26,7
P	1	0,2
R	16	2,9
S	1	0,2
Skupaj Total	558	100,0

- bila je nemirna, prisoten je bil tremor, bila je slabo koordinirana.
2. *Sertralin - izosorbidmononitrat - losartan*: sertralin je Cyp3A4 inhibitor, izosorbidmononitrat je Cyp3A4 substrat. Sertralin lahko zniža metabolizem izosorbidmononitrata, kar lahko vodi v nihanje krvnega pritiska in vrtoglavico. Bolnica je čutila vrtoglavico, padla je in si poškodovala desni kolk.
  3. *Flurazepam - flufenazin - haloperidol*: vse učinkovine so depresorji centralnega živčnega sistema, kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost ipd. Pri bolnici so bili ti neželeni učinki izraženi. Padla je in si zlomila levo stegenico.
  4. *Klozapin - citalopram - omeprazol*: citalopram lahko zniža metabolizem klozapina, serumska koncentracija klozapina lahko naraste za 30–75 % od predvidene. Omeprazol je močan inhibitor Cyp2C19, citalopram pa je substrat na Cyp2C19. Lahko se zviša serumska koncentracija citaloprama. Pri bolnici so bili izraženi neželeni učinki previsokih odmerkov klozapina in citaloprama, prišlo je do zastoja urina (neželeni učinek klozapina), bolnica je bila zaspana, omotična, zmedena.
  5. *Varfarin - amiodaron - meloksikam*: amiodaron zviša antikoagulantni učinek varfarina za 30–50 %. Nesteroidni antirevmatiki v kombinaciji z varfarinom lahko povzročijo krvavitve (delujejo antiagregacijsko). Bolnica je bila sprejeta na kirurški oddelk zaradi spontane krvavitve, ki se je pojavila v predelu leve stegenice.
  6. *Tramadol - zolpidem*: obe učinkovini sta depresorja centralnega živčnega sistema, kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost ipd. Bolnik je bil upočasnen, zmeden.
  7. *Klozapin - tramadol - diazepam - risperidon*: diazepam lahko zviša neželene učinke klozapina. Klozapin lahko zniža metabolizem risperidona. Tramadol, diazepam in risperidon so depresorji centralnega živčnega sistema, kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost ipd. Pri bolniku so bili ti neželeni učinki izraženi, padel je in si poškodoval desni kolk.
  8. *Kvetiapin - bromazepam*: obe učinkovini sta depresorja centralnega živčnega sistema, kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost ipd. Bolnica je bila ob sprejemu zmedena, inkontaktilna.
  9. *Tramadol - amitriptilin*: pri kombinaciji je nevarnost pojava serotoninškega sindroma (agitacija, povečano znojenje, vročina, hiperrefleksija, diareja, slaba koordinacija, mioklonus, tresenje, tremor). Pri

bolniku so bili vidni znaki serotoninškega sindroma, bil je nemiren, zmeden, prisoten je bil tremor.

10. *Diazepam - flurazepam - tramadol - omeprazol*: omeprazol lahko zviša serumsko koncentracijo benzodiazepinov. Diazepam, flurazepam in tramadol so depresorji centralnega živčnega sistema; kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost. Pri bolnici so bili ti neželeni učinki izraženi, posledica je bil padec in zlom desne stegenice.
11. *Amitriptilin - zolpidem - fentanil*: vse tri učinkovine so depresorji centralnega živčnega sistema, kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost. Pri bolniku so bili izraženi neželeni učinki, bil je slaboten, zaspan in nekoordiniran.
12. *Flurazepam - flufenazin - sertralin - tramadol*: flurazepam lahko zniža metabolizem sertralina; tramadol in sertralin sta serotoninška modulatorja, kombinacija lahko povzroči serotoninški sindrom. Pri bolnici so bili vidni znaki serotoninškega sindroma, bila je zelo nemirna, nesodelujoča, prisoten je bil močan tremor.

## 4 Razprava

Mediana starosti bolnikov, ki smo jim pregledali terapijo z zdravili, je bila 76 let. To je verjetno tudi razlog, da je bilo med njimi 70 % žensk, saj je življenjska doba žensk daljša od življenjske dobe moških.

Pri polipragmatičnih bolnikih, ki prejema osem ali več zdravil hkrati, je verjetnost za nastanek potencialnih interakcij med zdravili velika. Število interakcij med zdravili v odvisnosti od števila predpisanih zdravil narašča, predvsem velja to za interakcije tipa D, ki so tudi bolj klinično pomembne. Ker je verjetnost, da se vsaj ena ali več od teh interakcij klinično izrazi, sta pri takem številu učinkovin potrebna pregled terapije z zdravili in njena prilagoditev.

Interakcije se pojavljajo pri zdravilih iz vseh skupin po ATC-klasifikaciji. Najpogostejše so pri najpogosteje predpisanih zdravilih, to so pripravki za zdravljenje bolezni srca in ožilja, pripravki z delovanjem na živčevje, sledijo pripravki za zdravljenje bolezni prebavil in presnove ter pripravki za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov.

V največ interakcij tipa C z različnimi učinkovinami so vstopali bisoprolol, diklofenak, enalapril, furosemid, karbamazepin, karvedilol, torasemid, tramadol in zolpidem.

Spodaj so našteje najpogostejše interakcije tipa C in alternativna terapija, s katero se tem interakcijam lahko izognemo.

#### 4.1 Interakcije tipa C

Najpogostejše interakcije tipa C med učinkovinami, ki so se pojavile štirikrat ali pogosteje, so naslednje:

**Alopurinol - furosemid:** diuretiki Henleyeve zanke lahko povečajo neželene toksične učinke alopurinola. Zviša se serumska koncentracija alopurinola ter njegovega aktivnega metabolita oksipurinola. Bolnike spremljamo; če se pojavijo neželeni učinki, kot so vročina, srbeči izpuščaji ali eozinofilija, terapijo spremenimo.

Alternativna terapija: tiazidni diuretik oziroma diuretik Henleyeve zanke zamenjamo z diuretikom iz druge skupine.

**Atorvastatin - omeprazol:** inhibitorji protonske črpalke zvišajo serumsko koncentracijo inhibitorjev HMG-CoA reduktaze (statinov). Potrebno je spremljanje neželenih učinkov statinov (bolečine v mišicah, rabdomioliza).

Alternativna terapija: manjša verjetnost za nastanek interakcije je ob uporabi rosuvastatina, fluvastatina ali pravastatina. Če se interakcija klinično izrazi, je treba razmisliti o smiselnosti terapije z inhibitorjem protonske črpalke. Če je ta nujen, znižamo odmerek.

**Bisoprolol - furosemid:** antihipertenzivni učinek je večji, prihaja do sinergizma. Pri bolniku spremljamo predvsem krvni tlak (da ni prevelikega nihanja), pulz in elektrolitsko ravnotežje.

Alternativna terapija: večinoma ni potrebna, ker želimo sinergističen terapevtski učinek zgoraj omenjenih učinkovin. Če prihaja do velikih nihanj v krvnem tlaku ali bradikardije, prilagodimo odmerek.

**Diklofenak - enoksaparin:** diklofenak je nesteroidni antirevmatik in posredno deluje tudi na zmanjšanje agregacije trombocitov, s tem se poveča verjetnost za krvavitve. Bolnika spremljamo; če se pojavijo znaki krvavitve, ukinemo ali spremenimo terapijo.

Alternativna terapija: izberemo analgetik tramadolskega tipa, ki nima interakcij z nizkomolekularnimi heparini.

**Diklofenak - furosemid:** nesteroidni antirevmatiki zmanjšajo diuretični učinek diuretikov Henleyeve zanke. Interakcija je klinično pomembna predvsem pri spremembah terapije (ukinjanje ali uvajanje diklofenaka ali furosemida). Bolnika je treba spremljati, predvsem nihanje krvnega tlaka. Jetrni bolniki so za to interakcijo bolj občutljivi.

Alternativna terapija: izberemo analgetik tramadolskega tipa. Če to ni mogoče, se odločimo za nesteroidni antirevmatik, ki ima manjši potencial za interakcijo s furosemidom, npr. ketoprofen.

**Enalapril - furosemid:** diuretiki Henleyeve zanke (tudi druge skupine) zvišajo hipotenzivni učinek ACE-inhibitorjev. Diuretiki Henleyeve zanke lahko

povečajo nefrotoksičnost ACE-inhibitorjev. Bolnike spremljamo; če se pojavi huda posturalna hipotenzija ali hiponatriemija, prilagodimo odmerek. Če opazimo porast serumskega kreatinina, znižamo odmerke diuretika ali ACE-inhibitorja.

Alternativna terapija: večinoma ni potrebna, ker želimo sinergističen terapevtski učinek zgoraj omenjenih učinkovin. Če serumski kreatinin narašča, preidemo na ACE-inhibitorje, ki se le delno izločajo skozi ledvice (fozinopril ali trandolapril), ali pa se odločimo za sartane.

**Furosemid - izosorbidmononitrat:** antihipertenzivni učinek je večji, prihaja do sinergizma. Pri bolniku spremljamo predvsem krvni tlak (da ni prevelikega nihanja) in elektrolitsko ravnotežje.

Alternativna terapija: večinoma ni potrebna, ker želimo sinergističen terapevtski učinek zgoraj omenjenih učinkovin. Če krvni tlak zelo niha, prilagodimo odmerek oziroma se odločimo za izosorbidmononitrat s podaljšanim sproščanjem učinkovine.

**Kalijeve soli - enalapril:** kalijeve soli lahko povečajo hiperkalemični učinek ACE-inhibitorjev. Bolnike je treba spremljati; ob pojavu simptomov hiperkaliemije ukinemo kalijeve soli.

Alternativna terapija: ukinitvev terapije s kalijevimi solmi.

**Zolpidem - tramadol:** depresorji centralnega živčnega sistema lahko povečajo verjetnost neželenih učinkov drugih depresorjev centralnega živčnega sistema. Če se pojavijo neželeni učinki, kot so ataksija, zmedenost, vrtoglavica ali respiratorna depresija, terapijo prilagodimo ali spremenimo.

Alternativna terapija: namesto tramadola uporabimo analgetik iz skupine nesteroidnih antirevmatikov, npr. diklofenak.

#### 4.2 Interakcije tipa D

V največ interakcij tipa D z različnimi učinkovinami so vstopali alopurinol, haloperidol in klozapin.

Najpogostejše interakcije tipa D med učinkovinami, ki so se pojavile dvakrat ali pogosteje, so bile naslednje:

**Alopurinol - enalapril:** ACE-inhibitorji povečajo verjetnost hipersenzitivnih oziroma alergičnih reakcij alopurinola. Simptomi hipersenzitivnih reakcij se pojavijo večinoma v prvih 10 do 35 dneh po začetku terapije z alopurinolom v kombinaciji z ACE-inhibitorji, lahko pa tudi že po prvem odmerku alopurinola. Simptomi so vročina, mialgija, Stevens-Johnsonov sindrom. Bolnika je treba ob kombinaciji teh učinkovin prvih pet tednov skrbno nadzorovati.

Alternativna terapija: ob obveznih visokih odmerkih alopurinola bolniku namesto ACE-inhibitorja predpišemo antihipertenziv iz skupine sartanov, ki ne vstopajo v interakcije z alopurinolom.

**Alopurinol - varfarin:** alopurinol zviša antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K. Ob vsakem uvajanju ali ukinjanju alopurinola je potrebno merjenje INR, večinoma je potrebna prilagoditev oziroma znižanje odmerka varfarina. Interakcija se redko pojavi, če pa se, je lahko zelo močna (obsežne krvavitve).

Alternativna terapija: če se interakcija pojavi in je terapija z alopurinolom nujna, varfarin zamenjamo z nizkomolekularnim heparinom ali peroralnim rivaroksabanom.

**Diklofenak - sertralin:** selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina lahko zvišajo antiagregacijski učinek nesteroidnih antirevmatikov. Povečana je verjetnost krvavitev, priporoča se sprememba terapije.

Alternativna terapija: namesto nesteroidnih antirevmatikov, kot je diklofenak, kot analgetik predpišemo paracetamol v ustreznem odmerku. Tramadol ni ustrezen, ker ravno tako vstopa v interakcijo tipa D s sertralinom.

**Flukonazol - haloperidol:** obe učinkovini vplivata na podaljšanje QTC-intervalov. Učinek je lahko sinergističen, kar lahko privede do življenja ogrožajočih ventrikularnih aritmij. Priporoča se zamenjava terapije.

Alternativna terapija: za čas, ko bolnik prejema flukonazol (ki ni kronična terapija), preidemo na drug antipsihotik, ki nima takega vpliva na podaljšanje QTC-intervalov, npr. risperidon.

### 4.3 Interakcije tipa X

**Doksazosin - tamsulozin:** alfa-1 blokatorji močno zvišajo antihipertenzivni učinek tamsulozina. Velika je nevarnost ortostatske hipotenzije oziroma sinkope. Pri bolnikih, ki prejemajo tamsulozin, se alfa-1 blokatorji (doksazosin, terazosin, prazosin) odsvetujejo.

Alternativna terapija: preidemo na antihipertenziv iz druge terapevtske skupine.

Pri vseh bolnikih je bil farmakoterapijski pregled dodan v medicinsko dokumentacijo bolnika. Farmakoterapijski nasvet je bil upoštevan pri vseh bolnikih, terapija z zdravili je bila ustrezno spremenjena.

## 5 Zaključek

Farmakoterapijski pregled je ustrezna metoda za identifikacijo posameznih interakcij med zdravilnimi učinkovinami in hkrati za svetovanje pri prilagajanju oziroma zamenjavi farmakoterapije. Pri bolnikih, ki prejemajo osem ali več zdravil hkrati, je farmakoterapijski pregled s strani kliničnega farmacevta nujen in bi se za varno in učinkovito predpisovanje zdravil moral uveljaviti na vseh bolnišničnih oddelkih.

Pri bolnikih, ki prejemajo osem ali več zdravil hkrati, se v skladu z navodili programa Lexi-Comp Online™ in z upoštevanjem smernic za zdravljenje ter Povzetkov glavnih značilnosti zdravil terapija pri bolnikih lahko ustrezno spremeni, da se izognemo interakcijam tipa D in večini interakcij tipa C med zdravili.

## Literatura

1. Erjavec F, Budihna M. Medsebojno delovanje zdravil. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1981.
2. Krbavčič A. Fizikalna in kemična medsebojna delovanja zdravil. In: Simpozij Medsebojno delovanje zdravil. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 1986: 1-20.
3. Vrhovac B. et al. Farmakoterapijski priručnik. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2007.
4. Kozjek F, Mrhar A. Farmakokinetika medsebojnega delovanja zdravil. In: Simpozij Medsebojno delovanje zdravil. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 1986: 21-34.
5. Stockley I. Drug interactions. 5th ed. London: Pharmaceutical Press, 1999.
6. Smith J, Seidl L, Cluff L. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. Ann Intern Med 1969; 65: 629.
7. Delafuente J. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Oncology/Hematology 2003; 48: 133-143.
8. Podatkovna baza Lexi-Comp Online, pridobljena iz spletne strani maja 2009: <http://www.uptodate.com/online/content/drugInteraction.do>
9. Register zdravil Republike Slovenije. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2009.
10. Baxter K. Stockley's drug interactions. London: Pharmaceutical Press, 2007.
11. Wright J, Howard Gray A, Goodey V. Clinical pharmacy. London: Pharmaceutical Press, 2006.
12. Greenstein B, Greenstein A. Concise clinical pharmacology. London: Pharmaceutical Press, 2007.