

Nem kívánt gyógyszer-kölcsönhatások ellentmondásainak értékelése és előfordulásuk hazai gyakorisága

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Somogyi-Végh Anna



Témavezető:

Dr. Botz Lajos egyetemi tanár

Programvezető:

Dr. Botz Lajos egyetemi tanár

Doktori Iskola vezetője:

Dr. Pintér Erika egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar – Gyógyszerésztudományi Kar

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Pécs, 2019.

Tartalomjegyzék

Rövidítések és akronímák jegyzéke	3
I. Bevezetés	4
II. Általános célkitűzés	6
III. Irodalmi áttekintés	7
III. 1. A gyógyszer-interakciók epidemiológiája, jelentősége, kockázati tényezői.....	7
III. 2. Interakció-szűrés: osztályozási rendszerek, interakciós források, gyakorlati nehézségek.....	11
III. 3. A kiegészítő termékek fogalma, alkalmazásuk elterjedtsége, gyógyszerekkel történő együttadásuk veszélyei.....	16
IV. Interakciós adatbázisok összehasonlító értékelése	26
IV. 1. Módszerek	26
IV. 2. Eredmények.....	30
IV. 3. Megbeszélés	38
IV. 4. Következtetések	39
V. Magas kockázatú gyógyszer-kombinációk gyógyszerertári kiváltásának országos prevalenciája járóbetegek körében	40
V. 1. Módszerek	41
V. 2. Eredmények.....	46
V. 3. Megbeszélés.....	53
V. 4. Következtetések.....	55
VI. Kiegészítő termékek alkalmazásának és interakcióinak felmérése belgyógyászati betegek körében	56
VI. 1. Módszerek	56
VI. 2. Eredmények.....	59
VI. 3. Megbeszélés	63
VI. 4. Következtetések	67
VII. Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti interakciók bizonyítékokon alapuló értékelése	68
VII. 1. Módszerek.....	69
VII. 2. A páfrányfenyő (<i>Ginkgo biloba</i>) és antitrombotikumok kölcsönhatása	69
VII. 3. A közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) és antidepresszánsok kölcsönhatása.....	76

VII. 4. Megbeszélés, következtetések	82
VIII. Új eredmények összefoglalása	84
Irodalmi hivatkozások	86
Mellékletek.....	101
Saját közlemények jegyzéke.....	111
Köszönetnyilvánítás	115

Rövidítések és akronímák jegyzéke

ACE	angiotenzin-konvertáló enzim (angiotensin-converting enzyme)
ADR	nem kívánt gyógyszerhatás (adverse drug reaction)
ATC	anatómiai, terápiás és kémiai klasszifikáció
FDA	Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelet (U.S. Food and Drug Administration)
GI	gasztrointesztinális
CAM	komplementer és alternatív medicina (complementary and alternative medicine)
MAO	monoamin-oxidáz
NOAC	nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant)
NSAID	nem-szteroid gyulladáscsökkentő (nonsteroidal anti-inflammatory drug)
ORCA	operational classification of drug interactions
OTC	vény nélkül kapható (over-the-counter)
PAF	vérlemezke aktiváló faktor (platelet activating factor)
PTE KK	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
RCT	randomizált kontrollált klinikai vizsgálat (randomized controlled trial)
SNRI	szerootonin–noradrenalin visszavétel gátló (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor)
SSRI	szelektív szerootonin-visszavétel gátló (selective serotonin reuptake inhibitor)
TAG	trombocita-aggregáció gátló
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

I. Bevezetés

„Vannak betegek, akiken nem tudunk segíteni, de egy sincs, akinek ne árthatnánk”

/Arthur L. Bloomfield, 1888-1962/

Az 1999-ben közzétett, nagy visszhangot kiváltó „Tévedni emberi dolog” című tanulmány [1] a közvélemény figyelmét is felhívta a kórházi kezelések kapcsán előforduló ellátási hibák („*medical error*”) nagy arányára. Egy 2016-ban publikált elemzés alapján az Egyesült Államokban évente több mint 250 ezer haláleset hátterében állhat ellátási hiba, mely így a kardiovaszkuláris és daganatos betegségek után a harmadik leggyakoribb halálokot jelenti [2]. Bár mindkét tanulmány módszertanát és eredményeit számos bírálat érte [3, 4], a betegbiztonság rendszerszintű javításának szükségessége nem megkérdőjelezhető. Az Egészségügyi Világszervezet által is átvett konzervatívabb becslés alapján az ellátási hibák globálisan a 14. legnagyobb betegségterhet okozó tényezőnek tekinthetők, a maláriával és tuberkulózissal összevethető nagyságrendet elérve [5, 6]. Mivel az ellátási hibák leggyakoribb típusát a gyógyszerelési hibák jelentik, ezek káros következményeinek mérséklése érdekében a WHO 2017-ben globális programot hirdetett, melynek célkitűzése, hogy 2022-re 50%-kal csökkenjen a súlyos gyógyszerelési hibák száma [7].

A nemkívánatos gyógyszer-kölcsönhatások bár a gyógyszerelési hibák csupán kis szeletét teszik ki, következményeik jelentős egészségügyi terhet jelentenek. A komplex terápiák térnyerésével és a polifarmácia mind gyakoribbá válásával a gyógyszer-interakciók a nem kívánt gyógyszerhatások (adverse drug reaction, ADR) egyre fontosabb okozójává válnak.

Gyógyszer-interakcióról beszélhetünk, amikor egy gyógyszer hatása megváltozik egy másik gyógyszer, gyógynövény, táplálék, ital, vagy bármely más külső kémiai vegyület együttadásakor [8]. Kölcsönhatás tehát nem csak gyógyszerhatóanyagok között léphet fel. Az utóbbi néhány évtizedben jelentősen megnőtt a gyógyszeres terápia mellett valamilyen gyógyszernek nem minősülő „kiegészítő” terméket (étrend-kiegészítőket, gyógynövényeket, gyógytermékeket, tápszereket stb.) alkalmazó betegek aránya, új kihívások elé állítva ezzel az egészségügyi szakembereket. Ezen készítmények kiterjedt és az esetek többségében orvossal, gyógyszerésszel történő konzultációt nélkülöző alkalmazása befolyásolhatja a kezelés biztonságosságát és/vagy hatékonyságát.

Mivel az interakciók nem kívánt következményeinek túlnyomó többsége megelőzhető, figyelembevételük a terápiás gyakorlat elengedhetetlen részét kell hogy képezze, különösen a fokozottan veszélyeztetett csoportok esetében (pl. időskorú vagy csökkent máj- és

vesefunkciójú betegek). A készítmények és kölcsönhatásaik komplexitása miatt napjainkra a számítógépes adatbázisok használata vált a potenciális interakciók gyógyszeres terápia kezdete előtti, preventív szűrésének alapjává. Az automatikus szoftveres kölcsönhatás-keresés egyre szélesebb körű bevezetése a betegbiztonság növekedésének reményével történik, vitathatatlan előnyei mellett azonban számos kritika is megfogalmazódott a módszerrel szemben a gyakorlati oldalról. Ahhoz, hogy a számítógépes interakció-szűrés valóban hatékony segítséget nyújtson a vényfelírás, gyógyszerertári expedálás, valamint a fekvőbeteg ellátás során, a kölcsönhatások osztályozásának és a megjelenített üzenetek tartalmának kritikus átgondolására van szükség. Ehhez az első lépés a jelenlegi problémák és ellentmondások feltárása.

Mind a laikusok, mind az egészségügyi szakemberek körében egyaránt jellemző az interakciók jelentőségének alul-, illetve túlértékelése. A lehetséges interakcióknak csak egy kis hányada jelent valódi kockázatot, ezek felismerése azonban nem könnyű feladat, mivel a kölcsönhatások klinikai relevanciáját számos tényező befolyásolja. A gyógyszerek és kiegészítő termékek között fellépő interakciók vizsgálata során a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásoknál is jól ismert problémákra újabb, a termékkörre jellemző speciális szempontok rakódnak rá.

II. Általános célkitűzés

Jelen értekezés négy, célkitűzését és módszertanát illetően eltérő, témájában azonban összefüggő kutatási projektet foglal össze, melyek a hazai járó- és fekvőbetegek körében előforduló potenciális gyógyszer-kölcsönhatások különböző aspektusaira irányulnak.

1. Interakciós adatbázisok összehasonlító értékelése: A munka célja egy gyakorlati szempontokat is figyelembe vevő kritériumrendszer kidolgozása, valamint ez alapján négy magyar és két angol nyelvű interakciós adatbázis részletes értékelése volt.

2. Magas kockázatú gyógyszer-kombinációk országos együttadási prevalenciájának vizsgálata: A kutatás célja elsőként a szakirodalom alapján a legkritikusabb interakciók listájának összeállítása, majd azok előfordulási gyakoriságának meghatározása volt a hazai járóbetegek körében az együttes gyógyszerkiváltások elemzésével.

3. A kiegészítő termékek alkalmazásának és interakcióinak felmérése belgyógyászati betegek körében: A felmérésben a PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinikáján ellátott járó- és fekvőbetegek körében vizsgáltuk a kiegészítő termékek alkalmazását, elemeztük a gyógyszeres terápiával kialakuló potenciális kölcsönhatásokat, valamint értékeltük a számítógépes interakció-szűrés alkalmazhatóságát ezen termékkör esetén.

4. Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti interakciók bizonyítékokon alapuló értékelése: A páfrányfenyő és az antitrombotikumok, valamint a közöséges orbáncfű és az antidepresszánsok között fennálló interakciók példáján kerül bemutatásra, hogy milyen szempontok alapján lehetne az adott kölcsönhatás klinikai relevanciáját reálisan megítélni, illetve a szakemberek számára jobban hasznosítható és bizonyítékokon alapuló iránymutatást adni.

III. Irodalmi áttekintés

III. 1. A gyógyszer-interakciók epidemiológiája, jelentősége, kockázati tényezői

A gyógyszer-interakciók által jelentett közegészségügyi kockázat objektív megítéléséhez a következő adatok ismerete szükséges: (1) a nem kívánt gyógyszerhatások előfordulási gyakorisága és következményei, (2) az ADR-ek háttérében milyen arányban állnak interakciók, (3) mekkora a potenciális interakciók prevalenciája, (4) a potenciális kölcsönhatások milyen arányban vezetnek ADR-hez.

A nem kívánt gyógyszerhatások előfordulási gyakoriságának és következményeinek kifejtése meghaladja jelen dolgozat kereteit, így ebben a fejezetben csupán néhány, a közelmúltban publikált eredmény kerül bemutatásra. Egy prospektív olasz vizsgálatban a belgyógyászati osztályokra felvett betegek 3,2%-ánál lépett fel ADR, valamint a kórházi felvételek 6,2%-a történt ADR miatt. A tanulmány kimutatta továbbá, hogy a nem kívánt gyógyszerhatást elszenvedők esetében átlagosan hosszabb kórházi ellátásra volt szükség [9]. Hasonló francia, spanyol, illetve ausztrál vizsgálatokban a kórházi felvételek 3,6%, 4,2%, ill. 16%-a történt ADR-rel összefüggésben [10-12]. Egy megelőzhető ADR-ekre fókuszáló szisztematikus irodalmi áttekintő közlemény eredményei alapján a kórházi felvételeknek átlagosan 2,5%-a történik ilyen reakciók miatt, a hospitalizációhoz vezető ADR-ek 45,1%-a tekinthető megelőzhetőnek – bár az utóbbi érték igen tág határok között változott a bevont vizsgálatokban (4,3-83,3%). Az elemzés alapján a halálos kimenetelű ADR-ek több mint fele megelőzhető lett volna [13]. Számos további tanulmány vizsgálta az ADR-ek mortalitásban betöltött szerepét. Egy 2018-as, kórházi adatokat elemző metaanalízisben a fatális ADR-ek átlagos prevalenciája 0,20% volt, míg időseknél ennek több mint kétszerese, 0,44%. Intrakraniális vérzés, veseelégtelenség vagy gasztrointesztinális vérzés jelentette együttesen a halálos kimenetelű esetek több mint 50%-át, a leggyakrabban érintett hatóanyagok a warfarin, acetilszalicilsav, a renin-angiotenzin rendszer gátlói, valamint a digoxin voltak [14]. Kevesebb adat áll rendelkezésre a fatális ADR-ek általános (nem hospitalizációhoz kötődő) előfordulásáról. Egy svéd adatokat feldolgozó tanulmány alapján az összes halálozás 3%-áért volt felelős nem kívánt gyógyszerhatás, mely így a 7. leggyakoribb halálok az országban. A vérzéses események tették ki a halálos ADR-ek közel kétharmadát, az esetek több mint fele antitrombotikumokkal, további egy ötöde nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs – NSAID) összefüggésben történt [15]. Az Európai Bizottság becslése alapján évi 2,5-8,4 millió kórházi felvételért és 100 800-197 000 halálesetért tehető felelőssé a nem kívánt

gyógyszerhatások, valamint 1,8-5,5 millió ADR történik a kórházi ellátás során az Európai Unióban [16]. Ugyanez a tanulmány évi 79 milliárd euróra teszi az ADR-ek teljes társadalmi költségét.

A nem kívánt gyógyszerhatások háttérében álló interakciók arányáról elsősorban szintén kórházi adatok állnak rendelkezésre, melyek feltételezhetően a súlyosabb eseteket reprezentálják. Egy 2014-ben publikált, 13 vizsgálat adatain alapuló metaanalízis szerint a nem kívánt gyógyszerhatás miatti felvételek 22,2%-ánál kölcsönhatás a kiváltó ok. Ugyanezen elemzésben klinikai tünetekkel vagy laboratóriumi eltérésekkel igazolt interakciók 1,1%-ban fordultak elő a kórházi felvételkor [17]. Egy másik, 23 vizsgálat eredményeit összefoglaló tanulmány adatai alapján bár a sürgősségi ellátáshoz, illetve kórházi felvételhez vezető gyógyszer-kölcsönhatások általános előfordulási gyakorisága alacsony (0,054% ill. 0,57%), idős betegeknél eléri a 4,8%-ot [18]. Mindkét összefoglaló vizsgálatban viszonylag kis számú hatóanyag felelt az esetek jelentős részéért, leggyakrabban az NSAID-ok, illetve a szív-érrendszerre ható gyógyszerek (elsősorban a diuretikumok és szívglikozidok). Az interakciók nem kívánt következményeként leggyakrabban gasztrointesztinális (GI) vérzés [17, 18], szívritmuszavar (beleértve a bradikardiát) [17, 18], valamint hipo- vagy hipertenzió [18] lépett fel. A nem kívánt következmények jelentős terhet jelentenek az ellátórendszer számára is: a kölcsönhatásoknak kitett betegek az átlagosnál hosszabb ideig vannak kórházban és az ellátásuk költségesebb [17, 19].

Az elmúlt évtizedekben számtalan, a kölcsönhatások előfordulását különböző betegcsoportoknál vizsgáló tanulmányt publikáltak. Ezekben az interakciók mért prevalenciája igen nagy szórást mutat a vizsgálat körülményeitől és módszereitől függően. Az adatok heterogenitását jól illusztrálják az egyik közelmúltban megjelent áttekintő közlemény eredményei, melyben a kölcsönhatások előfordulási aránya az idős, multimorbid járóbetegek körében 25 és 100% között, a 100 betegre eső interakciók száma 30 és 388 között változott [20]. A kölcsönhatások előfordulási gyakoriságára irányuló tanulmányokban leggyakrabban vizsgált interakciós kategóriákat a **I. táblázat** foglalja össze.

A legnagyobb számban potenciális interakciókat elemző, obszervációs keresztmetszeti vizsgálatok állnak rendelkezésre, melyek legtöbbször egy-egy specifikus betegcsoportra vagy intézményre korlátozódnak. A különböző elektronikus betegadatbázisok egyre szélesebb körben elérhetővé, valamint kutathatóvá válásával az utóbbi években számos, a potenciális kölcsönhatásokat regionális, vagy akár országos szinten elemző közlemény jelent meg. Ezek a

vényfelírási, ill. vénykiváltási adatokon alapuló gyógyszer utilizációs elemzések értékes információval szolgálnak az interakciók populáció szintű jelentőségéről és mintázataról. A közelmúltban ilyen jellegű vizsgálatokat végeztek Szlovéniában [22], Svédországban [23] és Iránban [24]. Ezek alapján minden 1000 vényre 0,7-39 potenciális, klinikailag releváns interakció esik [22, 24], valamint a népesség 3,8-9,3%-a van kitéve ilyen kölcsönhatásoknak [22, 23]. Hazánkban Nyaka és munkatársai publikáltak hasonló adatokat, 1,2 millió kiváltott vény elemzése alapján a potenciálisan klinikailag fontos interakciók előfordulási aránya kb. 3% volt. Ugyanezen vizsgálat kimutatta, hogy az interakcióért felelős gyógyszerek 80%-át azonos orvos írta fel, valamint a készítmények felét azonos időben váltották ki (a többet 30 napon belül) [25, 26]. A kórházi betegek körében végzett felmérésekre a potenciális interakciók magasabb előfordulási gyakorisága jellemző, egy 2018-as metaanalízis alapján általánosságban a fekvőbetegek egyharmadánál áll fenn kölcsönhatás, ez az arány intenzív osztályokon 67% [21].

I. táblázat. Az interakciók leggyakrabban vizsgált kategóriái [21]

Kategória	Meghatározás	A detektálás tipikus módszere
Potenciális gyógyszer-kölcsönhatás	Gyógyszerpárok, melyek potenciálisan kölcsönhatásba léphetnek és nem kívánt hatásokat eredményezhetnek	Interakciós adatbázisok, kompendiumok segítségével
Klinikailag releváns gyógyszer-kölcsönhatás	Gyógyszerpárok, melyek potenciálisan kölcsönhatásba léphetnek, ami a beteg egyéni profilját is figyelembe véve klinikailag kimutatható hatással járhat	A gyógyszerelés klinikai gyógyszerész által történő áttekintésével
Tényleges gyógyszer-kölcsönhatás	Gyógyszerpárok, melyek a beteg számára káros következménnyel járó kölcsönhatásba léptek, amit klinikai bizonyítékok, ill. tünetek is alátámasztanak	A betegdokumentáció áttekintésével, laboratóriumi monitorozás, ill. beteginterjú segítségével

A klinikailag releváns esetek egyéni kockázati tényezőket is figyelembe vevő „kiválogatása” jelentős időráfordítást, valamint a betegadatokhoz való mélyebb hozzáférést igényel, ami limitálja az ezt a kimenetet vizsgáló felmérések esetszámát. Még korlátozottabb a tényleges klinikai következményekhez vezető interakciókról rendelkezésre álló információ, ezt a fentebb említett kórházi adatokon alapuló metaanalízis szerzői is kiemelték [21]. A vizsgálati módszerektől és populációtól függően a potenciális kölcsönhatások 1-9%-a jár káros következményekkel [27-31].

A kölcsönhatások – csakúgy, mint az ADR-ek [9, 32] – legfontosabb kockázati tényezői az életkor és a polifarmácia, mely alatt legtöbbször a legalább 5 hatóanyag alkalmazását értik [20, 22, 33-37]. Számos betegség előfordulási gyakorisága nő az életkor növekedésével, így nem meglepő, hogy a halmozott gyógyszeralkalmazás legnagyobb mértékben az idősebb korosztályt

érinti. Az életkorhoz társuló farmakokinetikai és farmakodinámiás – különösen a testösszetélt és kiválasztó szervrendszert érintő – változások tovább fokozzák a gyógyszerekkel kapcsolatos nem kívánt következmények kialakulásának esélyét [38, 39]. Az idősök fokozott veszélyeztetettségét felismerve egyes kölcsönhatások az Amerikai Geriátriai Társaság által kiadott, az idősök számára potenciálisan nem megfelelő hatóanyagokat összefoglaló Beers-kritériumok 2015-ös frissítésébe is bekerültek [40]. A metabolikus enzimrendszer éretlensége, valamint a nagy fiziológias variabilitás miatt elméletileg gyermekek esetén is az interakciók fokozott kockázatával kell számolni, a gyakorlatban azonban az átlagosnál kisebb arányban fordulnak elő nem kívánt hatások ennél a betegcsoportnál, melyet a felírt gyógyszerek alacsonyabb számával, valamint a terápia jellemzően szorosabb monitorozásával hoznak összefüggésbe [17, 38]. A további rizikófaktorok tekintetében nem ilyen egységesek a források: míg egyes vizsgálatok a férfiak [34, 37, 41], mások a nők [22, 42] esetében mutattak nagyobb veszélyeztetettséget. További kockázati tényezőként merül fel a beteget ellátó gyógyszerfelírók nagyobb száma [36], az intenzív ellátás [21], valamint a farmakogenetikai eltérések [43].

Az elérhető gyógyszerek számának gyarapodásával, a kombinációs kezelések terápiás irányelvekben való térnyerésével, valamint a több betegség okán krónikusan gyógyszert szedő betegek számának növekedésével az interakciók előfordulásának valószínűsége is megemelkedett. Skóciában 1995 és 2010 között a ≥ 5 gyógyszert kiváltó felnőttek aránya megkétszereződött (20,8%-ra), a ≥ 10 készítményt szedők száma pedig megháromszorozódott (5,8%-ra). Ezzel párhuzamosan a potenciálisan súlyos gyógyszer-kölcsönhatások előfordulási aránya több mint kétszeresére, 13%-ra nőtt, az interakció kockázata erősen függött az alkalmazott gyógyszerek számától (10,9% 2-4 gyógyszer esetén, 80,8% ≥ 15 gyógyszernél) [44]. Szintén a polifarmácia és így a potenciális interakciók előfordulási gyakoriságának jelentős növekedéséről számoltak be Svédországban [45], Írországból [46], Hollandiában [47], valamint az USA-ban [48].

III. 2. Interakció-szűrés: osztályozási rendszerek, interakciós források, gyakorlati nehézségek

A gyógyszerkölsönhatások csoportosítása számos szempont szerint történhet, melyeket a különböző források nem egységesen használnak. Gyakorlati szempontból a legfontosabb az interakció klinikai jelentősége, dokumentáltsága/evidencia szintje, valamint kialakulásának mechanizmusa [8]. Emellett megkülönböztethetünk in vitro és in vivo vagy terápiás kölcsönhatásokat, hatáscsökkenéssel és hatásfokozódással járó interakciókat, továbbá káros, nem kívánt következményekkel járó és előnyös, terápiásan kiaknázható kombinatív gyógyszerhatásokat.

Egy új hatóanyag potenciális kölcsönhatásaira vonatkozó első információk a preklinikai, illetve klinikai vizsgálatokból származnak. A forgalomba hozatal előtt elvégzendő interakciós vizsgálatokra, illetve az ezek alapján nyert információknak az alkalmazási előírásban való feltüntetésére vonatkozóan az európai és az amerikai gyógyszerhatóság is irányelvet bocsátott ki – az előbbinek már dolgoznak a frissítésén, az utóbbi egyelőre szakmai egyeztetés alatt áll [49, 50]. A korlátozott esetszámú, gondosan válogatott beteganyagon végzett klinikai vizsgálatok nem teszik lehetővé az összes releváns kölcsönhatás felismerését, így hasonlóan a nem kívánt hatásokhoz, az interakciók vonatkozásában is elengedhetetlen a forgalomba hozatal követően a farmakovigilancia rendszerek keretében folytatott adatgyűjtés. Az elmúlt 20 évben több gyógyszer piacról való kivonásához járultak hozzá súlyos kimenetelű interakciók. A '90-es évek elején több esetben számoltak be az allergiaellenes terfenadin alkalmazása kapcsán fatális *Torsades de Pointes* (TdP) aritmiáról, mely a hatóanyag metabolizmusát gátló és így felhalmozódását okozó ketokonazollal, ill. eritromicinnel történő együttadás következtében alakult ki [43, 51]. Ezek az adatok hozzájárultak a terfenadin 1998-ban történő kivonásához, valamint felhívták a figyelmet a CYP450 enzimrendszer ADR-ekben és gyógyszer-interakciókban betöltött szerepének klinikai jelentőségére. Hasonló okok vezettek a mibefradil, cizaprid, asztemizol, valamint cerivasztatin visszavonásához is [43, 52].

A spontán bejelentések mellett a szakirodalomban is számos interakciókkal kapcsolatos esetleírást, obszervációs vizsgálatot, illetve randomizált kontrollált klinikai vizsgálatot közölnek. A kölcsönhatás háttérében álló bizonyítékok Van Roon és munkatársai által javasolt osztályozását [53] mutatja be a **II. táblázat**, amely alapján a magasabb pontszám magasabb szintű evidenciát jelent. Fontos megvizsgálni az elérhető közlések minőségét is, ehhez a különböző típusú bizonyítékoknál más és más szempontok figyelembevételére van szükség. Az

esetleírásoknál a legfontosabb a nem kívánt hatás és a gyógyszeregyüttadás közötti ok-okozati összefüggés erőssége. Ennek megítélésében nyújt segítséget a Horn és munkatársai által kidolgozott *Gyógyszer-interakció valószínűségi skála*, mely 10 kérdés alapján pontozza a feltételezett interakció és a nem kívánt hatás közötti összefüggés valószínűségét [54].

II. táblázat. A kölcsönhatás háttérében álló evidenciák bizonyító erő alapján történő osztályozása [53]

Pontszám	Leírás
0	Farmakodinámiai állatkísérletek, humán vonatkozásban korlátozott prediktív értékkel bíró <i>in vitro</i> vizsgálatok, nem publikált gyártói adatok („ <i>data on file</i> ”)
1	Hiányos, publikált esetleírások (re-vagy de-challenge hiánya, a nem kívánt hatást megmagyarázó más potenciálisan okok fennállása)
2	Jól dokumentált, publikált esetleírások, eset-sorozatok retrospektív elemzése
3	Betegeken vagy egészséges önkénteseken végzett, kontrollált, publikált vizsgálatok helyettesítő köztes (puha) végponttal
4	Betegeken vagy egészséges önkénteseken végzett, kontrollált, publikált vizsgálatok klinikailag releváns végponttal
-	Poszterek és absztraktok tudományos rendezvényekről: a közölt információtól függően 0 vagy 1. Amennyiben az eredmények a rendezvényt követő 3 éven belül nem kerülnek publikálásra, a pontszám 0.
-	Hivatalos alkalmazási előírás vagy európai nyilvános értékelő jelentés (EPAR): a közölt információtól függően 0, 1 vagy 2

Az interakciók klinikai jelentőségének mérlegelésekor az egyik legnagyobb nehézséget az jelenti, hogy ritkán rendelkezünk megbízható információval arról, hogy milyen eséllyel alakul ki valóban nem kívánt következmény. Az egészségügyi ellátás digitalizációja és adatosítása következtében egyre nagyobb teret kap a valós-életbeli adatok („*real world data*”) hasznosítása a klinikai kutatásokban és a gyógyszeres terápia optimalizálásában. Ennek az innovatív fejlesztési irányvonalnak – különösen az ún. pragmatikus klinikai vizsgálatoknak – köszönhetően a gyógyszer-interakciók vonatkozásában is számos olyan értékes információ látott napvilágot, mely a spontán bejelentéseken, ill. klinikai vizsgálatokon alapuló hagyományos úton nem volt megismerhető. A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok jellemzően szűk és válogatott beteganyagából eredő torzítástól mentes, a „hétköznapi” populációt és klinikai gyakorlatot reprezentáló valós-életbeli adatok elemzésével számszerűsíthető az együttadás miatti kockázatnövekedés, valamint azonosíthatók a nem kívánt következmény bekövetkezése szempontjából védő, ill. hajlamosító tényezők. Több interakció kapcsán publikáltak ilyen jellegű elemzéseket az elmúlt években. Masclee és munkatársai 115 ezer, a gasztrointesztinális rendszer felső szakaszának vérzésével diagnosztizált beteg adatainak elemzésével meghatározták a különböző mono-, ill. kombinációs terápiákkal összefüggő

kockázatot. A vérzés rizikója több hatóanyag együttadása esetén magasabb volt, mint ami a monoterápiáknál megfigyelt kockázatok egyszerű összeadódásából eredne, számos vizsgált gyógyszer-kombináció sokszorosára emelte a rizikót [55]. Egy másik klinikai adatbázis-elemzésen alapuló tanulmányban a szerzők a hiperkalémia kialakulásának kockázatát számszerűsítették a káliumszintet növelő gyógyszerek kombinációnál, különböző kockázati tényezők jelenléte, ill. hiánya esetén (pl. hosszútávú együttadás, csökkent vesefunkció, diabétesz) [56]. Populációs vizsgálatok arra is rávilágíthatnak, hogy egy korábban fontosnak tartott interakció – mint pl. a levotiroxin + warfarin hatóanyagpár – a napi gyakorlatban kevésbé releváns [57]. A hasonló elemzések elvégzésének feltétele, hogy megfelelő adatstruktúrával rendelkezésre álljanak a gyógyszerelésre, a kockázati tényezőkre, valamint a vizsgált klinikai kimenetekre vonatkozó információk. Magyarországon ilyen elemezhető adatállományok egyelőre nem érhetők el, a gyógyszereléssel kapcsolatos valid, strukturált adat a kórházi ellátás vonatkozásában például csupán kivételes esetekben áll rendelkezésre.

Az információs technológia és az adattudomány gyors fejlődése a gyógyszerfejlesztés és a gyógyszeres terápia optimalizálása területén is forradalmi változásokat hozott. Az elmúlt években olyan fejlett predikciós eszközöket dolgoztak ki, melyek segítségével kiküszöbölhetők a hagyományos statisztikai módszereket használó nagy elemszámú obszervációs vizsgálatoknak, valamint a farmakovigilancia rendszerek szignáldetektáló algoritmusainak a hiányosságai. A gyógyszerhatások és kölcsönhatások „*big data*” adatforrásokon (pl. spontán mellékhatás jelentések, biztosítói és klinikai adatbázisok, közösségi média, okostelefon applikációk) alapuló adatvezérelt predikciója olyan módszertant kínál, mellyel még a nem ismert vagy nem mért torzító tényezők hatása is kivédhető [58]. Ezzel az újfajta megközelítéssel akár korábban nem ismert kölcsönhatásokra is fény derülhet, ahogy ez történt a vércukorszintet növelő pravasztatin + paroxetin kombináció [59], vagy a QT-intervallum megnyúlását eredményező lanzoprazol + ceftriaxon interakció esetén [60]. Ezek a kölcsönhatások váratlan felfedezésnek tekinthetők, mivel önmagában egyik hatóanyagra sem jellemző a leírt nem kívánt hatás, az interakciós mechanizmus tisztázására további laboratóriumi vizsgálatok elvégzésére volt szükség. A hálózatkutatás és a szövegbányászat eszköztárával további áttörések várhatók a gyógyszerkombinációk komplex hatásainak megismerésében [61-64]. A gyógyszerbiztonság korántsem az egyetlen terület a gyógyszeriparban, ahol az adattudomány és a kísérletes kutatás módszereit kombinálják, az indikációbővítés és gyógyszer újrapozicionálás, a számítógépes hatóanyag-tervezés, ill. a molekuláris célpontok predikciója során is elterjedten használt ez a megközelítés [65].

A gyorsan bővülő szakirodalom, valamint a készítmények és kölcsönhatásaik komplexitása miatt napjainkra a számítógépes adatbázisok használata vált az interakció-szűrés alapjává. Ezek a források az interakciókkal kapcsolatos ismeretek gyorsan hozzáférhető szintézisét adják, így megfelelő informatikai háttérrel hatékony segítséget jelenthetnek a vényfelírás, a gyógyszerértári expediálás, valamint a fekvőbeteg ellátás során. A számítógépes interakció-szűréssel kapcsolatban azonban vitathatatlan előnyei mellett számos kritika is megfogalmazódott a gyakorlói oldalról: (1) nem képesek minden releváns interakció feltárására, (2) nem nyújtanak kellő mélységű információt a kölcsönhatás háttéréről és kockázati tényezőiről, (3) továbbá nem tesznek különbséget a klinikailag fontos és a megkérdőjelezhető jelentőségű interakciók között, emiatt a jelzett kölcsönhatások száma sokszor kezelhetetlenül nagy. A felsorolt tényezők jelentősen csökkentik az adatbázisok gyakorlati hasznosíthatóságát [66, 67]. A nagyszámú nem releváns jelzés az egyik oka, hogy sok szakember számára devalválódott ezeknek a programoknak a gyakorlati értéke [68]. Jól ismert jelenség az ún. riasztási kifáradás („*alert fatigue*”), mely során a felhasználó ingerküszöbe olyan mértékben megnő, hogy a valódi riasztásokon is hajlamossá válik átsiklani. (Aki mindig farkast kiált...)

Az orvosok a gyógyszerekkel kapcsolatos figyelmeztetések 49-96%-át figyelmen kívül hagyják [69], gyógyszerértári felmérések során ez az arány 72, illetve 88% volt [70, 71], arra is található azonban példa a szakirodalomban, mikor az interakció jelzések mindegyike következmény nélkül maradt [72]. Nem ismert olyan adat, amely alapján azt lehetne feltételezni, hogy a hazai gyakorlat ettől jelentősen eltérne. Természetesen nem minden riasztás indokolt, egy amerikai tanulmány alapján az esetek 62%-ban igazolható volt a jelzés figyelmen kívül hagyása, ugyanakkor 38%-ban nem [73].

Az orvosoknak és gyógyszerészeknek szakmai és jogi kötelezettsége a klinikailag jelentős interakciók figyelembevétele, illetve az ezzel kapcsolatos betegtájékoztatás. A kölcsönhatások gyógyszerkiadás során történő feltárásához a gyógyszerbiztonsági ellenőrzésről szóló irányelv ad támpontot [74]. Az irányelv előírja, hogy a gyógyszerész szakmai ismeretei alapján és a számítógépes program segítségével értékelje, hogy az adott betegnél több gyógyszer kiváltása esetén a gyógyszerek között lehet-e interakció. Magas interakciós kockázatú gyógyszer expediálása során a gyógyszerész információt gyűjt arról, hogy a beteg milyen egyéb gyógyszereket szed. Ha az interakció klinikailag jelentős következménnyel járhat, a felíró orvost tájékoztatni kell, annak megítélése, hogy haladéktalan szóbeli, vagy írásbeli tájékoztatás szükséges-e, a gyógyszerész felelőssége.

Jóllehet a káros interakciók veszélyének megemlítése gyakori szakmai körökben, megelőzésükre és menedzselésükre mégsem alakult ki minden vonatkozásában egyöntetűen elfogadott, egységes forrás vagy adatbázis, megítélésük ellentmondásos. Jellemző a jelenlegi helyzetre, hogy az irányadó, szakmailag elismert adatbázisokat összevetve még a komoly, súlyos kölcsönhatások tekintetében is ellentmondások fedezhetők fel. Kiválóan mutat rá erre az aggasztó problémára az a felmérés, melyben a szerzők az FDA által kiadott legmagasabb szintű figyelmeztetések („*black box warning*”) interakciós adatbázisokban való megjelenését vizsgálták. A tanulmányban a kontraindikált gyógyszer-kombinációk 68%-a szerepelt a vizsgált adatbázisok valamelyikében, és mindössze 5%-uk minősült kontraindikáltnak vagy potenciálisan életveszélyesnek mindhárom forrásban [75].

Az interakciós adatbázisok közötti ellentmondások legfontosabb okai a következők [66, 76]:

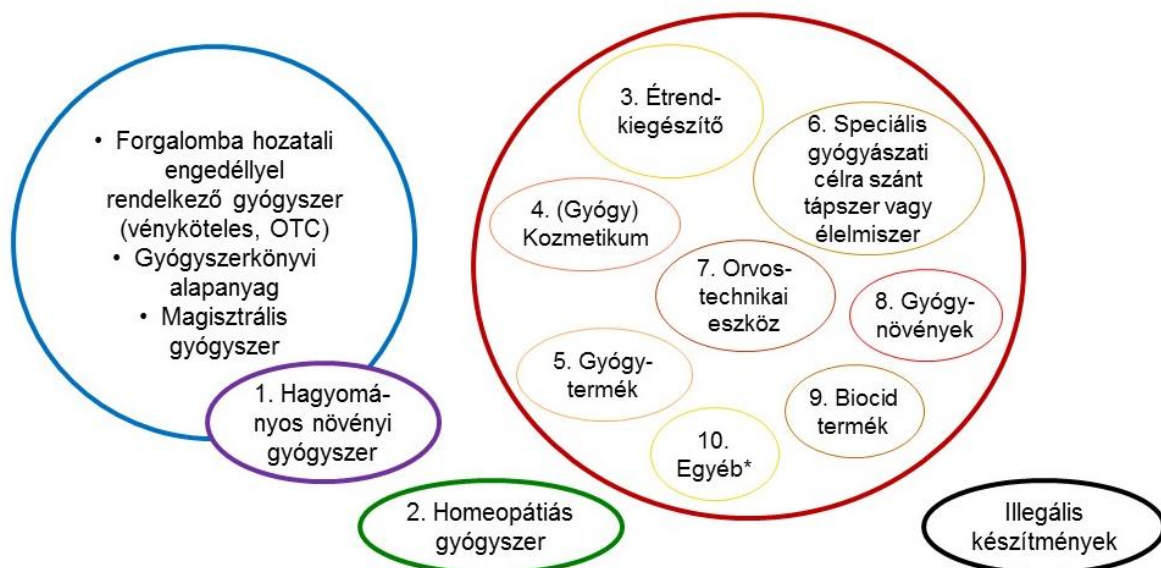
- Az egységes terminológia hiánya az interakció, ill. a következményeinek leírásánál
- Különböző osztályozási rendszerek, ill. eltérő kritériumok a súlyosság alapján történő besorolásnál
- Az interakciót alátámasztó evidenciák eltérő értékelése, értelmezése
- Különbségek bizonyos források figyelembe vételében, mint pl. nem angol nyelvű közlemények, a farmakovigilancia rendszerből származó adatok, ill. az alkalmazási előírások szövege
- Az interakció nagyobb gyógyszercsoportra történő kiterjesztésében tapasztalható különbségek
- Egyes adatbázisok a klinikai relevancia figyelembe vétele helyett az összes potenciális kölcsönhatás felsorolására törekednek orvosi jogi megfontolásból
- A különböző adatbázisokat eltérő céllal hozzák létre
- Eltér a frissítések gyakorisága, ill. az új bizonyítékok adaptálásához szükséges idő

Az interakciós források különbözőségei mellett az eltérő szakterületek képviselői is másképp ítélik meg egy-egy kölcsönhatás jelentőségét. A reumatoid arthritis kezelésében használt gyógyszerek esetében például kimutatták, hogy míg a reumatológusok inkább az interakciók következményeként fokozódó toxicitástól tartottak, a klinikai gyógyszerészek a terápia hatékonyságának potenciális csökkenése esetén tartottak szükségesnek többször azonnali beavatkozást [77].

III. 3. A kiegészítő termékek fogalma, alkalmazásuk elterjedtsége, gyógyszerekkel történő együttadásuk veszélyei

A gyógyszeres terápia mellett gyakran kiegészítőként alkalmazott, gyógyszernek nem minősülő termékek népszerűsége jelentősen megnőtt az elmúlt évtizedekben. Az **1. ábrán** összefoglalt termékkört a gyógyszerertári szóhasználatban jobb elnevezés híján a gyógyszerektől megkülönböztetve gyakran „egyéb termékeknek” hívják, ill. sokan az OTC (*over the counter*) termékcsoporthoz tartozókat részeként említik őket – bár ez utóbbi kifejezést pontosabb kizárólag a vény nélkül kapható gyógyszerekre használják.

1. ábra. A gyógyszer és „gyógyszernek látszó” termékkör legfontosabb elemei hazánkban



A termékekkel szemben támasztott követelményszint általánosságban balról jobbra csökken.

1. Hagyományos növényi gyógyszer: 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról
2. Homeopátiás gyógyszer: 2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról
3. Étrend-kiegészítő: 37/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet az étrend-kiegészítőkről.
4. Kozmetikum: 246/2013. (VII. 2.) Korm. rendelet a kozmetikai termékekről
5. Gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmény: 2006. évi XCVIII. törvény a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól
6. Speciális gyógyászati célra szánt tápszer vagy élelmiszer: 24/2003. (V. 9.) ESzCsM rendelet a speciális gyógyászati célra szánt tápszerekről; 36/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet a különleges táplálkozási célú élelmiszerekről
7. Orvostechnikai eszköz: 4/2009. (III. 17.) EüM rendelet az orvostechnikai eszközökről
8. Gyógynövény, gyógytea: nincs ilyen fogalom a jogszabályban, lehet gyógyszerkönyvi minőségű gyógyszeralapanyag, gyógytermék vagy élelmiszer
9. Biocid termék: 38/2003. (VII. 7.) ESzCsM-FVM-KvVM együttes rendelet a biocid termékek előállításának és forgalomba hozatalának feltételeiről; 316/2013. (VIII. 28.) Korm. rendelet a biocid termékek engedélyezésének és forgalomba hozatalának egyes szabályairól
10. *A többi kategóriába nem besorolható legálisan forgalmazott termékek, pl. gyógyvizek, a testtömegszabályozás céljára szolgáló, teljes napi étrendet helyettesítő élelmiszerek, sportolóknak szánt élelmiszerek

A gyógyszernek nem minősülő termékek heterogén gyűjtőcsoportjába sorolható készítmények számos különböző termékkategóriában kerülhetnek forgalomba, melyek között jelentős eltérések vannak egyebek mellett a forgalomba hozatal feltételeiben, a termékekkel szemben támasztott minőségi követelményekben, valamint a feltüntethető, ill. kötelezően feltüntetendő információkban. Hazánkban az étrend-kiegészítők, speciális gyógyászati célra szánt tápszerek vagy élelmiszerek, gyógyteák, gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmények (ún. gyógytermékek), az orvostechikai eszközök és a határterületet képező hagyományos növényi gyógyszerek jelentik a dolgozat tárgya szempontjából legfontosabb kategóriákat, melyeket a továbbiakban összefoglalóan kiegészítő termékként nevezünk. Fontos szem előtt tartani ugyanakkor, hogy ez a termékkör a laikusok, sőt, sokszor a szakemberek gondolkodásában sem különül el élesen a vény nélkül kapható gyógyszerektől.

Az elérhető termékkategóriák, valamint azok jogi szabályozása országonként eltérő lehet, a nemzetközi szakirodalomban sok esetben nem definiált, ill. nem egyértelmű, hogy a publikált adatok milyen termékkörre vonatkoznak. A kiegészítő termékek alkalmazásának elterjedtségéről az Egyesült Államokban végezték a legtöbb adatgyűjtést. Egy 5 évente ismételt reprezentatív felmérés alapján az 1990-es, valamint a 2000-es évek elejére jellemző gyors növekedést követően stabilizálódni látszik az étrend-kiegészítőket, ill. növényi készítményeket alkalmazók aránya [78], további emelkedésről számoltak be ugyanakkor az idősek és a gyermekek körében [48, 79]. A növényi készítmények piaca töretlenül bővül, 2017-ben a korábbi éveknél is magasabb, 8,5%-os növekedésről számoltak be, így elérve az évi 8 milliárd dolláros forgalmat [80]. Világszerte számos országban, ill. betegcsoportban végeztek hasonló felméréseket a közelmúltban, ezek eredményei azonban a vizsgált termékkört és az alkalmazás időablakát érintő, valamint más módszertani különbségek miatt nehezen hasonlíthatók össze. Csak néhány európai példát kiemelve Norvégiában az alapellátásban megkérdezettek 44%-a alkalmaz növényi készítményeket [81], Dániában 71%-ra teszik az étrend-kiegészítőket szedők arányát [82], Németországban pedig a 65 év feletti nők 64%-a és a férfiak 34%-a használ nem növényi étrend-kiegészítőket [83]. Egy idősek gyógynövényhasználatára irányuló szisztematikus áttekintő közleményben a gyógyszerekkel történő együttalkalmazás gyakorisága 5 és 88% között változott, a leggyakrabban alkalmazott gyógynövények a páfrányfenyő, fokhagyma, ginszeng, orbáncfű, kasvirág, fűrészpálma, ligetszépe olaj és gyömbér voltak [84]. Az említett felmérésekben rendszerint a komplementer és alternatív medicina (CAM) részeként vizsgálták a kiegészítő termékeket. Bár Magyarországon általánosságban alacsonyabb a CAM használata a többi európai országhoz viszonyítva, a

homeopátiát vagy gyógynövényeket alkalmazók aránya megfelel az átlagnak [85]. Hazánkban kevés kutatási eredményt publikáltak tudományos folyóiratban a kiegészítő termékek alkalmazásával kapcsolatban. 2009-es adatok alapján a hazai lakosság több mint 25%-a fogyasztott étrend-kiegészítőt, a fogyasztók fele rendszeresen (naponta) [86]. A táplálkozási szokásokat vizsgáló OTÁP2014 felmérés szerint a hazai felnőtt lakosság 54%-a szedett étrend-kiegészítőt a megelőző egy év során, ami a 4 évvel korábbi felmérés adataihoz viszonyítva 12%-os növekedést jelent. Az ilyen készítményeket alkalmazók aránya – hasonlóan az említett külföldi felmérésekhez – nagyobb volt a nők, valamint a magasabb iskolai végzettségűek körében [87]. Még korlátozottabb az adatok hozzáférhetősége a hazai kórházi betegek vonatkozásán. Soós és munkatársai elektív műtét előtt álló betegek körében vizsgálták a fitoterápia alkalmazását, a 390 válaszadó 7%-a használt gyógynövényeket, közülük minden második a kórházi felvételt megelőző 2 héten belül [88].

Óvatos becslések szerint csak az étrend-kiegészítők magyarországi forgalma több tízmilliárd forintos nagyságrendű, mivel azonban a változatos kereskedelmi csatornák jelentős részéről nem állnak rendelkezésre adatok, a valódi forgalom szinte megbecsülhetetlen [89]. A készítmények számának gyors gyarapodását érzékelteti, hogy 2004 óta több mint 21 ezer új étrend-kiegészítő termékbejelentés érkezett a gyógyszerhatósággal 2015-ben Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) néven egyesült korábbi Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézethez (OÉTI) [90]. A jelenség hátterének mélyebb elemzése nélkül is valószínűsíthető, hogy a „természetes” gyógymódok népszerűsége, a konvencionális medicina iránti bizalomvesztés, valamint az erőteljes promóció jelentősen hozzájárulnak a kiegészítő termékek iránti fokozott kereslethez. Szintén erőteljes motiváció, hogy a betegek egyre inkább szeretnék aktív szerepet vállalni az egészségük megtartásában, ill. visszanyerésében [91-93]. A kiegészítő termékek kiterjedt és az esetek többségében orvossal, gyógyszerésszel történő konzultációt nélkülöző alkalmazása azonban számos veszéllyel járhat: gondot okozhat a készítmények nem megfelelő összetétele vagy minősége (kontamináció, hamisítás), nem kívánt hatások vagy káros interakciók léphetnek fel [94-98]. Ezek a készítmények indirekt kockázatot is jelenthetnek, amennyiben a bizonyítékok hiányossága ellenére terápiás célokra alkalmazzák őket az igazoltan előnnyel járó konvencionális kezelés helyett, vagy azt késleltetve [94]. További problémát okozhat, ha a termékekhez félrevezető, illetve megbízhatatlan információ társul [98].

Az 1990-es évek közepén szakmai körökben is nagy feltűnést keltett, valamint a közvélemény figyelmét is felhívta a növényi készítmények szabályozásának hiányosságaira az az eset, mikor

Belgiumban több mint száz nő szenvedett vesekárosodást egy növényi fogyasztószer alkalmazásával összefüggésben. A készítmény az összetevőként feltüntetett *Stephania tetrandra* helyett a vesetoxikus és karcinogén *Aristolochia fangchit* tartalmazta – a súlyos következményekkel járó csere oka feltehetően a növények kínai nevének hasonló hangzása volt [99-101]. Szintén megkérdőjelezi a termékbiztonságot annak a tanulmánynak az eredményei, melyben 44 növényi készítményt vizsgáltak „DNS barcoding” technikával. Az analízisnek alávetett termékek 59%-ának összetevői között azonosítottak a leírásban fel nem tüntetett növényt, valamint 2/3-ánál fordult elő valamelyik komponens más fajjal történő „helyettesítése”. Az azonosított szennyezők némelyike komoly egészségügyi kockázatot jelent [102]. Az amerikai gyógyszerhatóság (FDA) 2007 és 2016 között 776 készítmény kapcsán adott ki figyelmeztetést olyan szintetikus gyógyszerhatóanyagok jelenléte miatt, mint pl. a szildenafil, szibutramin, szteroidok és fluoxetin [103]. A veszélyes összetevők ráadásul a hatósági figyelmeztetést követően sem tűntek el a termékekből [104]. A fenti adatok fényében nem meglepő, hogy hazánkban is több esetben azonosítottak szintetikus gyógyszerhatóanyagot vagy annak analógiát „növényi” készítményekben [105-107].

A megfelelő összetételű készítmények alkalmazásának is lehetnek nemvárt következményei. Az FDA becslése alapján évente 50 ezer nem kívánt esemény háttérében áll étrend-kiegészítők alkalmazása [108]. Évi 23 ezerre becsülik az ezen készítmények nem kívánt hatásai miatti sürgősségi vizitek számát az USA-ban. Az esetek harmadában nem kívánt hatás miatt van szükség az ellátásra, további gyakori okok az allergiás reakciók, illetve a gyermekek által történő véletlen elfogyasztás. Kórházi felvétel 10-ből 1 esetben történik [109]. Egy 10 kanadai gyógyszertár részvételével végzett vizsgálat alapján a gyógyszerek mellett kiegészítő termékeket alkalmazó betegek körében 6,4-szer nagyobb a nem kívánt események bekövetkezésének kockázata a kizárólag vényköteles gyógyszereket alkalmazó társaikhoz képest [110].

A gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti káros interakciók kockázatának figyelembevétele azért is különösen fontos, mivel a fel nem ismert kölcsönhatások „a háttérből” ronthatják a kezelés biztonságosságát és/vagy hatékonyságát.

A 2000-es évektől kezdve számos betegcsoport körében vizsgálták a gyógyszerek és kiegészítő termékek között potenciálisan kialakuló kölcsönhatások előfordulási gyakoriságát. A PubMed adatbázisban az *interaction, herb, supplement, natural product, over the counter* és *OTC* kifejezések kombinációjával, valamint a releváns cikkek hivatkozásainak áttekintésével talált

felmérések eredményeit a **III. táblázat** foglalja össze. Ezekben a vizsgálatokban a válaszadók 6-78%-a alkalmazott valamilyen kiegészítő terméket, valamint az ilyen készítményeket szedők 6-91%-ánál azonosítottak potenciális kölcsönhatásokat a párhuzamosan alkalmazott gyógyszerekkel, melyek közül 0-48% volt potenciálisan súlyos, ill. klinikailag releváns. Az értékek nagy szórása a különböző vizsgálati populációkra, a kiegészítő termékek vizsgált körének eltérésére, valamint az adatgyűjtés és interakció-szűrés módszertanának különbségeire vezethető vissza.

A gyógyszerek és kiegészítő termékek között fellépő kölcsönhatások által ténylegesen előidézett nem kívánt hatások gyakoriságáról kevés adat áll rendelkezésre. Izraeli kórházi adatok alapján a növényi és más kiegészítő termékeket alkalmazók kb. 4%-ánál lép fel a gyógyszerekkel való interakció miatt nem kívánt esemény, továbbá megközelítőleg 55-ből 1 kórházi felvétel ilyen eseménnyel összefüggésben történik [111]. Egy korábbi amerikai vizsgálatban a potenciális kölcsönhatásoknak kitett betegek 16%-ánál igazoltak klinikailag kimutatható, de enyhe nem kívánt következményeket, mely az összes kiegészítő terméket alkalmazó 7%-ának felel meg [112]. További két felmérésben egy interakciónak kitett beteg esetén sem találtak ADR fellépésére utaló jelet [113, 114].

A gyógyszerek és kiegészítő termékek között fellépő interakciók lehetséges mechanizmusai megegyeznek a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások kapcsán leírtakkal. Míg a farmakokinetikai interakciók a hatóanyagok felszívódását, megoszlását, metabolizmusát vagy kiválasztását érintik, a farmakodinámiás kölcsönhatások a gyógyszerhatás helyén jönnek létre akár direkt receptorális kompetíció, akár a célszervben játszódó élettani folyamatokkal más módon történő interferencia révén [115]. Fontos megemlíteni, hogy nem minden kölcsönhatás káros, léteznek kedvező kimenetelű, jótékony interakciók is, melyek klinikai kihasználhatósága azonban a kiegészítő termékek esetében egyelőre csekély a rendelkezésre álló evidenciák rendkívül korlátozott mivolta miatt.

A kiegészítő termékek közül a növényi készítmények rendelkeznek a legnagyobb interakciós potenciállal, ami összefüggésben hozható az összetevők nagy számával [116, 117]. A legjelentősebb és valószínűleg legismertebb gyógyszer-kölcsönhatásokért felelős növények az orbáncfű és a grépfrút, melyek a többi leírt gyógyszer-gyógynövény kölcsönhatás közül kiemelkedő mértékben képesek megváltoztatni számos hatóanyag plazmakoncentrációját. A klinikailag relevánsnak tekinthető interakciók köre ugyanakkor nem korlátozható erre a két növényre [118]. Az egyes kölcsönhatások jelentőségének számos gyógyszer-gyógyszer

interakcióknál is tapasztalható ellentmondásos megítélése növényi készítmények érintettsége esetén még jellemzőbb. A rendelkezésre álló klinikai adatok korlátozottsága mellett olyan tényezők is nehezítik az interakció valódi súlyának megítélését, mint a készítmények összetételének változékonysága, a kölcsönhatásért felelős komponens tisztázatlansága, valamint ezen összetevő farmakokinetikájával kapcsolatos ismeretek hiányossága [119]. Növényi készítmények esetén mind az ugyanazon fajt tartalmazó különböző készítmények, mind azok egyes gyártási tételei között számottevő különbség lehet a fitokémiai összetétel terén [120-123]. A pontos faj (pl. *Echinacea purpurea* vs. *E. pallida*), a származási ország, a termesztés, begyűjtés és tárolás körülményei, a felhasznált növényi rész, a kivonás módszere (pl. vizes vagy szerves oldószerrel történő), valamint a végső adagolási forma (pl. por, tableta, folyadék) mind befolyásolhatják a készítmény összetételét, ami korlátozza az egy-egy készítménnyel kapcsolatban leírt hatások kiterjeszhetőségét [124]. Még a meghatározott összetevőkre standardizált kivonatok is jelentősen eltérhetnek a további komponensek tekintetében [125, 126], melyeknek az interakció kialakulásában betöltött potenciális szerepe sok esetben nem tisztázott.

Egy 2001-ben megjelent szisztematikus irodalmi áttekintés alapján az elemzett 108 gyógyszer-gyógynövény kölcsönhatás-leírásból mindössze 13% tekinthető jól dokumentáltnak, további 18,5% esetén lehetséges az ok-okozati összefüggés, a fennmaradó 68,5%-nál ugyanakkor hiányoznak az értékeléshez szükséges alapvető információk [117]. Bár az azóta eltelt időszakban számos célzott kutatást végeztek ezen a területen, sok esetben még mindig elégtelen a rendelkezésre álló tudásanyag a klinikai hasznosíthatósághoz [127, 128]. A legnagyobb számú dokumentált kölcsönhatás az orbáncfűhöz (*Hypericum perforatum*), a páfrányfenyőhöz (*Ginkgo biloba*), valamint a magnézium-, kalcium- és vas-sókhöz kapcsolódik. A leggyakrabban érintett gyógyszerek a warfarin, inzulin, acetilszalicilsav, digoxin és tiklopidin [129]. A legsúlyosabb kimenetelű ismert interakciós esetek a transzplantált szerv kilökődésével, az általános anesztézia nem kívánt megnyúlásával, kardiovaszkuláris kollapszussal, vese és májkárosodással, kardiotoxicitással, bradikardiával, hipovolémiás sokkal, fibrózissal társuló gyulladással, illetve halállal végződtek [130]. Kézenfekvő volna azt feltételezni, hogy a népgyógyászati felhasználásban hosszú múltra visszatekintő növények kapcsán már fény derült volna az esetleges kölcsönhatásokra, ugyanakkor számos példa bizonyítja, hogy a tradicionális használat nem bizonyíték a biztonságosságra [131]. Bush és munkatársai felmérésében például a helyi lakosok által hagyományosan használt fügekaktusz (nopal) volt felelős a legtöbb megfigyelt klinikai következményekkel is járó interakcióért: orális

antidiabetikumokkal együtt alkalmazva több esetben hipoglikémiát okozott [112]. További kihívást jelent, hogy időről-időre felbukkannak új „csodaszerek”, melyek alkalmazásának biztonságosságáról és potenciális kölcsönhatásairól esetenként egyáltalán nem állnak rendelkezésre adatok.

A kiegészítő termékek alkalmazásának bemutatott veszélyei miatt sokszor felmerül az egészségügyi szakemberek szerepvállalásának jelentősége. Az amerikai gyógyszerhatóság azt javasolja a lakosságnak, hogy aki gyógyszert szed vagy krónikus betegségben szenved, ne kezdjen étrend-kiegészítőket alkalmazni orvos, ill. gyógyszerész előzetes jóváhagyása nélkül [132]. Hazánkban jogszabály írja elő, hogy a gyógyszertárak egészségügyi feladatai közé tartozik a teljes körű tájékoztatás, ill. tanácsadás az általuk forgalmazható minden termékkel kapcsolatban [133]. A betegek többsége maga is szeretne többet tudni a potenciális kölcsönhatásokról [134]. Ezzel szemben mind az orvosok, mind a gyógyszerészek kiegészítő termékekre vonatkozó ismeretei, valamint magabiztossága korlátozott, továbbá a készítményekkel kapcsolatos kommunikációjuk is javításra szorul [135-137]. A szakemberek megfelelő felkészültsége esetén is nehézséget jelent, hogy gyakran nem is tudnak róla, hogy betegek kiegészítő termékeket alkalmaznak [81, 138-141].

A potenciális interakciók felismerésében segítséget nyújthatnak az interakciós adatbázisok és szoftverek, melyek információi azonban a kiegészítő termékek tekintetében gyakran hiányosak. Két nagy kanadai gyógytermék adatbázis elemzése során a szerzők arra a megállapításra jutottak, hogy azok gyakran hiányosak a kölcsönhatások súlyosságát és időbeliségét illetően, túl sok kölcsönhatást tüntetnek fel a gyakorlati klinikai használathoz, egyedüli forrásként ugyanakkor nem alkalmasak az egy-egy betegnél felmerülő specifikus kérdések megválaszolására [142]. A kiegészítő termékek mindegyikét átfogó, közhiteles adatbázis hiánya számos országban problémát jelent. Hazánkban nem érhető el ilyen forrás, így sokszor nehezen található a termékek pontos összetételére vonatkozó megbízható információ.

A kiegészítő termékek kölcsönhatásainak monitorozásában komoly nehézséget jelent az egységes hatósági szabályozás hiánya [96]. A farmakovigilancia ezekre a termékekre való kiterjesztése megkönnyítheti a kockázatok felismerését, jelentős probléma azonban az alacsony jelentési hajlandóság [134, 144]. Szintén fennáll annak a veszélye, hogy a kiegészítő termék együttes alkalmazása következtében fellépő nem kívánt eseményt a gyógyszer mellékhatásának tulajdonítják, illetve akként jelentik [145, 146]. A nem kívánt események bejelentésére szolgáló űrlapoknál nem általános a kiegészítő termékek alkalmazására vonatkozó kérdés, például az

OGYÉI mellékhatás-jelentő adatlapja sem kér ilyen információt [147] annak ellenére, hogy a Magyarországi Gyógyszertörzskönyvezők Társaságának Farmakovigilancia Munkacsoportja által kiadott módszertani ajánlás is felhívja a figyelmet a gyógyszerek és más termékkategóriák közötti kölcsönhatások lehetőségére, ill. kiemelt szempontként említi a gyógyszer-interakciók jelentését [148].

A kockázatok növekvő felismerése ellenére az egészségügyi intézmények jelentős részének nincs a kiegészítő termékekkel kapcsolatos eljárásrendje, szabályzata [149]. Az ASHP (American Society of Health-System Pharmacists) amerikai gyógyszerészeti szervezet 2004-ben publikált állásfoglalása alapján az étrend-kiegészítők széleskörű és kontrollálatlan használata jelentős közegészségügyi kockázatot jelent, a gyógyszerészeknek pedig lehetősége és szakmai felelőssége van ezen kockázatok csökkentésében. Ezért a gyógyszerészek fokozott szerepvállalását sürgetik a készítmények alkalmazásának nyomon követésében, ill. a tanácsadásban, valamint az említett intézményi eljárásrendek kidolgozását szorgalmazzák a betegbiztonság növelése érdekében [150].

III. táblázat. Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti interakciók előfordulását vizsgáló felmérések

Hivatkozás	Eset-szám	Ország	Betegcsoport	Adat-gyűjtés módszere	Vizsgált készítmények köre	Kieg. termék alkalmazók aránya	Potenciális interakciók előfordulása a kieg. termék alkalmazóknál ^a
Agbabiaka 2018 [151]	149	Anglia	≥65 éves gyógyszer-szedők az alapellátásban	K	növényi készítmények	34%	„kb. 3-ból egy betegnél” (11%)
Alsanad 2016 [113]	375	Anglia	onkológiai betegek	K	növényi és étrend-kiegészítők	34%	44 problémás kombináció/127 fő
Aoshima 2018 [152]	239	Japán	kemoterápiában részesülő betegek	SZI, BD	kiegészítő termékek („supplements”)	53%	37%
Blalock 2009 [153]	2 523	USA	≥45 éves lakosok	SZI	növényi és más természetes készítmények	19%	22% (16%)
Bush 2007 [112]	804	USA	felnőtt járóbetegek	SZI, BD	növényi és más természetes készítmények, kivéve: ásványi anyagok és vitaminok	15%	40%
Conte-Schmidt 2018 [154]	150	Puerto Rico	≥ 21 éves lakosok	K	növényi készítmények	53%	71%
Dergal 2002 [155]	195	Kanada	memória klinika betegei	SZI, TD	növényi készítmények, vitaminok és ásványi anyagok	17%	27%
Elmer 2007 [156]	5 052	USA	≥65 éves lakosok	SZI, TD	CAM készítmények (növényi készítmények és nem növényi étrend-kiegészítők, kivéve: vitaminok és ásványi anyagok)	6-15% a 4 vizsgált évben	6%
Engdal 2009 [157]	112	Norvégia	kemoterápiában részesülő betegek	K	növényi készítmények	38%	betegenként átlagosan 3 interakció
Gallo 2014 [158]	478	Olaszország	sebészeti beavatkozás előtt álló betegek	SZI	növényi készítmények és étrend-kiegészítők	50%	23%
Gardiner 2015 [159]	558	USA	kardiológiai gyógyszereket szedő fekvőbetegek	SZI, BD	étrend-kiegészítők	22%	91%
Goldman 2008 [160]	1804	Kanada	sürgősségi ellátásban részesülő gyermekek	SZI	növényi és más természetes készítmények, kivéve: ásványi anyagok és vitaminok	20%	80%
Goldstein 2007 [161]	299	Izrael	kórházi fekvőbetegek	SZI, BD	növényi és étrend-kiegészítők	27%	7%
Graham 2008 [114]	657	USA	gyógyszerszedők az alapellátásban	telefonos interjú, BD	növényi és étrend-kiegészítők	15%	14% (48%)

Karny-Rahkovich 2015 [162]	149	Izrael	kardiológiai fekvőbetegek	SZI	étrend-kiegészítők	45%	24% ^b (0%)
Lee 2006 [163]	200	USA	onkológiai betegek	K, BD	étrend-kiegészítők	61%	12%
Levy 2016 [111]	927	Izrael	fekvőbetegek	SZI, BD	növényi és étrend-kiegészítők	49%	47% (15%)
Loya 2007 [164]	130	USA/ Mexikó	gondozóotthonok 60 évnél idősebb lakói	SZI, TD	növényi készítmények	35%	32% (10% ^c)
Ly 2002 [165]	123	USA	> 65 éves geriátriai betegek	K, BD	étrend-kiegészítők	23%	54%
McCune 2004 [166]	76	USA	kemoterápiában részesülő betegek	K, BD	növényi és étrend-kiegészítők	78%	28% (az összes bevont betegből)
McLay 2017 [167]	889	Skócia	várandós, ill. gyermekágyas anyák	K	növényi és más természetes készítmények	45%	13% (3%)
Nowack 2009 [168]	164	Német- ország	végstádiumú vesebetegek	K	CAM készítmények (étrend-kiegészítők, gyógyteák, növényi készítmények)	57%, ill. 49% ^d	a készítmények 16%- ánál
Peklar 2014 [169]	8 081	Írország	≥50 éves lakosok	SZI	étrend-kiegészítők	17%	24% (16% ^c)
Peng 2004 [170]	458	USA	gyógyszert szedő járóbetegek	SZI, GYT	étrend-kiegészítők	43%	45% (6%)
Qato 2008 [171]	3 005	USA	57-84 éves lakosok	SZI	vitaminok, növényi és alternatív gyógyászati készítmények, OTC gyógyszerek	52%	3% ^e
Ramos-Esquivel 2017 [172]	149	Costa Rica	daganatellenes terápiában részesülő betegek	K, BD	növényi és étrend-kiegészítők	56%	89%
Risvoll 2017 [173]	151	Norvégia	demenciával kezelt betegek	SZI, GYA	étrend-kiegészítők	47%	11%
Singh 2007 [174]	11 427	Kanada	felnőtt lakosok	telefonos interjú	növényi és más természetes készítmények, kivéve: ásványi anyagok és vitaminok	9%	28%
Sood 2008 [175]	1 795	USA	5 különböző klinikán ellátott betegek	K, BD	étrend-kiegészítők	40%	33% (29%)
Yoon 2006 [176]	143	USA	> 65 éves női lakosok	SZI	növényi készítmények	41%	74% ^f
Zeller 2013 [177]	100	Német- ország	nőgyógyászati daganatos betegek	SZI, BD	CAM készítmények (étrend-kiegészítők, növényi készítmények, homeopátia stb.)	48%	29%

BD – betegdokumentáció áttekintése, GYA – gyógyszeres anamnézis a háziórvostól/ gondozóotthontól, GYT – gyógyszeres adatbázis adatainak áttekintése, K – kérdőív, SZI – személyes interjú, TD – a termékek dobozainak áttekintése

^azárójelben ebből a súlyos, ill. klinikailag releváns interakciók aránya, ^bamennyiben a leírt 16 eset különböző betegeket érintett, ^ca súlyos interakciónak kitett kiegészítő termék alkalmazók aránya, ^da dializált, ill. transzplantált betegeknél, ^ecsak a súlyosakat figyelembe véve, ^faz összes interakciót figyelembe véve, melyek 31%-a érintett növényi készítményeket

IV. Interakciós adatbázisok összehasonlító értékelése

A potenciális kölcsönhatásokkal kapcsolatos gyors tájékozódást lehetővé tevő interakciós adatbázisok világszerte jelentős segítséget nyújtanak az egészségügyi szakembereknek. A rendelkezésre álló források azonban több szempontból sem tekinthetők egységesnek, az azokkal végzett kölcsönhatás-keresés eredményeinek megbízhatósága nem ekvivalens. A szakirodalomban a kétezres évek elejétől kezdve számos témaválasztásában hasonló, interakciós adatbázisokat összehasonlító elemzés jelent meg [178-183]. Ezek különböző módszertani megközelítései ellenére hasonló megállapításokra vezettek, azaz az adatbázisok között fennálló jelentős eltérésekre mutatnak rá. Különösen igaz ez akkor, amennyiben igényként támasztjuk, hogy egy-egy veszélyes kölcsönhatás az alkalmazott adatbázisoknál azonos módon és figyelmeztetéssel jelenjen meg. Hazánkban Matuz és munkatársai 5 hatóanyagpár példáján keresztül hasonlították össze a leggyakrabban használt gyógyszerértékelési programokat, továbbá felvázolták az interakciós adatbázisok egy szélesebb körű összehasonlításának lehetséges szempontjait [184].

Jelen munkánk során célul tűztük ki négy hazai és két nemzetközi adatbázis/szoftver részletesebb összehasonlító értékelését. Fontosnak tartottuk a kiegészítő termékek bevonását az elemzésbe, mivel ezen termékkör használata jelentős a gyógyszerelt betegek körében, továbbá a gyógyszerterápiára kifejtett potenciális hatásai egyre nagyobb figyelmet kapnak. Meghatározó szempontnak tekintettük a kiemelt jelentőséggel bíró hatóanyagpárok és komplex minta-gyógyszerelések egyidejű vizsgálatát.

IV. 1. Módszerek

Vizsgált adatbázisok

Két magyar nyelvű, egészségügyi szakemberek körében is gyakran használt gyógyszer-információs honlapot (PharmindeX Online, Dr.Info), két angol nyelvű adatbázist (Lexi-Interact, Medscape Drug Interaction Checker), valamint két hazai gyógyszerértékelési expedialó szoftver részeként működő rendszert (Medivus, Gyógyír.Win) vizsgáltunk. Az adatbázisok általános jellemzőit a **IV. táblázat** tartalmazza. Az adatbázisokban talált információkat összehasonlítottuk a gyógyszerek hivatalos alkalmazási előírásában szereplő utalásokkal, illetve gyógytermékeknél a beteg tájékoztató szövegével, egyéb termékek esetében a gyártói honlapon található figyelmeztetésekkel is.

IV. táblázat. A vizsgált adatbázisok általános jellemzői

Név	Pharmindex Online	Dr.Info	Lexi-Interact Online	Medscape Drug Interaction Checker	Medivus	Gyógyír.Win
Üzemeltető	Vidal Hungary Kft.	Egészségügyi Minisztérium	Lexi-Comp Inc.	WebMD LLC.	HC Pointer Kft.	Novodata Zrt.
Elérhetőség	pharmindex-online.hu	drinfo.eum.hu	uptodate.com/contents/drug-interaction	reference.medscape.com/drug-interactionchecker	medivus.hu	novodata.hu/gyogyirwin
Hozzáférhetőség	Regisztrált szakemberek	Szabadon hozzáférhető	Előfizető szakemberek	Szabadon hozzáférhető	Gyógyszertári expediálók	Gyógyszertári expediálók
A kölcsönhatások kockázat szerinti csoportosítása	6 kategória: ++++++ +++++ ++++ +++ ++ +	10 kategória: 1. szint: Súlyos, életveszélyes kölcsönhatás. ... 10. szint: Ilyen kölcsönhatás nem található az adatbázisban.	5 kockázati kategória: X – Avoid Combination, D – Consider Therapy Modification, C – Monitor Therapy, B – No Action Needed, A – No Interaction; 3 súlyossági kategória: Major, Moderate, Minor	4 kategória: Contraindicated, Serious – Use Alternative, Significant – Monitor Closely, Minor or non-significant interaction	Nincs átfogó csoportosítás, mivel az adatbázis a készítőik szándéka szerint kizárólag a jelentős, potenciálisan súlyos kölcsönhatásokat tartalmazza.	4 kategória („Jelentőség”): Veszélyes, Jelentős, Közepes, Csekély.
További csoportosítás	Bizonyíték: Bizonyított, Valószínű, Korlátozott, Nem bizonyított	-	Megbízhatóság: Excellent, Good, Fair, Poor	-	-	Gyakoriság: Gyakori, Ritka, Nagyon ritka, Esetenként

Összehasonlítás interakciós hatóanyagpárok alapján

A különböző interakciós források részletesebb tartalmi összehasonlításához kijelöltünk 48 olyan minta hatóanyagpárt, melyek között szakirodalmi adatok alapján klinikailag jelentős kölcsönhatás áll fenn, ezek közül 40 gyógyszer-gyógyszer, 8 gyógyszer-egyéb termék interakció (**V. táblázat**). Ezt követően minden hatóanyaghoz kijelöltünk 1-4 készítményt, mivel az elemek kiválasztása, ill. a kölcsönhatás-keresés a legtöbb magyar nyelvű adatbázisban készítménynév alapján történik. Amennyiben forgalomban volt hazánkban az adott hatóanyag originális készítménye, azt és néhány generikumát is bevontuk az elemzésbe. A kiegészítő termékek esetében lehetőség szerint különböző termék kategóriákban forgalmazott készítményeket választottunk ki (pl. gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmény, étrend-kiegészítő, speciális gyógyászati célra szánt tápszer). Egy-egy hatóanyagpárnál a készítmények minden kombinációját megvizsgáltuk, az összes vizsgált készítménypár száma így 273 volt. Az összehasonlítás szempontjait az irodalomban talált példák [75, 178-182, 185], illetve az általunk fontosnak tartott gyakorlati követelmények alapján határoztuk meg, így a hatóanyagpárok esetén az eredmények értékelése a következő szempontok alapján történt: (1) súlyossági és (2) dokumentáltsági kategória, (3) utalás a kölcsönhatás gyakoriságára, (4) a kölcsönhatás lehetséges következménye, (5) mechanizmus, (6) további terápiás lépések (pl. alternatív hatóanyag), (7) az interakció megadásának módja (hatóanyagra vagy gyógyszercsoportra), (8) hivatkozások, (9) további információ (pl. veszélyeztetett betegcsoportok).

Az egyes szempontok esetében attól függően, hogy szerepelt-e az adott információ, a következő besorolásokat alkalmaztuk: *szerepel* (az adott szempontnak megfelelő információ szerepel a készítménypárnál az adatbázisban), *nem szerepel* (nem szerepel információ), *nincs interakció* (az adott készítmények között az adatbázis szerint nem áll fenn interakció), *nincs adat* (a készítmények valamelyike nem szerepelt az adott adatbázisban, vagy más okból nem volt elvégezhető az interakció vizsgálat). A kölcsönhatás következménye, a mechanizmus és a további terápiás lépések szempontoknál a fentieket kiegészítettük a *nem konkrét* kategóriával, amennyiben nagymértékben általános megfogalmazás szerepelt (pl. a gyógyszerek csak külön feltételekkel szedhetők együtt). A kölcsönhatás megadásának módjánál attól függően, hogy mire vonatkoztatva szerepelt az adott interakció, a *hatóanyagokra*, *gyógyszercsoportokra*, valamint a *gyógyszercsoportra ill. hatóanyagra* kategóriák valamelyikébe soroltuk be a hatóanyagpárokat. Az utóbbi besorolást akkor alkalmaztuk, amennyiben a hatóanyagok egyikénél csoport szerepelt (pl. béta-blokkolók + amiodaron). A hivatkozások esetében

megkülönböztettük az alkalmazási előírásokra történő utalást a szakirodalmi hivatkozásoktól, illetve a további terápiás lépések feltüntetésénél elkülönítettük azokat a készítménypárokat, melyek együttadása az adott forrás szerint nem javasolt. Amennyiben szerepelt a kölcsönhatás lehetséges következménye, a mechanizmus, valamint a további terápiás lépések, összehasonlítottuk a különböző adatbázisokban, illetve az alkalmazási előírásban szereplő információt. A direkt ellentmondások mellett szintén különbségnek tekintettük, ha valamely adatbázis a többiben is szereplő információ mellett további következményt, mechanizmust, illetve terápiás teendőt tüntetett fel. Az azonos hatóanyagú készítmények alkalmazási előírásainak összehasonlításakor különbségként értékeltük, amennyiben az egyik előírat tartalmazott valamely szempontra vonatkozó információt, a másik azonban nem.

A gyógyszer-kiegészítő termék interakció-keresés eredményeit a gyógyszer-gyógyszer hatóanyagpároktól elkülönítve, azonos szempontok szerint értékeltük.

V. táblázat. A vizsgált hatóanyagpárok

	Hatóanyag 1	Hatóanyag 2
1-4.	acenokumarol	flukonazol, acetilszalicilsav, levotiroxin, fenobarbitál
5.	acetilszalicilsav	heparin
6.	allopurinol	azatioprin
7-8.	amikacin	etakrinsav, atrakurium
9-12.	amiodaron	metoprolol, kinidin, digoxin, verapamil
13.	atrakurium	kinidin
14-17.	ciklosporin	itrakonazol, ketokonazol, oktreetid, rifampicin
18.	ciprofloxacín	teofillin
19.	citaloprám	moklobemid
20.	diklofenák	enoxaparin
21-23.	digoxin	klaritromicin, kinidin, itrakonazol.
24.	doxiciklin	vas (vas(III)-hidroxid-polimaltóz, ill. vas(II)-szulfát)
25.	enalapril	naproxen
26-27.	ergotamin	klaritromicin, zolmitriptán
28-29.	lítium-karbonát	furoszemid, hidroklorotiazid
30.	izosorbid.mononitrát	szildenafil
31-33.	itrakonazol	midazolám, rifampicin, szimvasztatin
34.	metotrexát	szulfametoxazol/trimetoprim
35-36.	metoprolol	terbutalin, verapamil
37.	moklobemid	tramadol
38-40.	szelegilin	petidin, tramadol, szertralin
41-44.	<i>Hypericum perforatum</i>	etinil-ösztadiol, ciklosporin, szertralin, vorikonazol
45.	<i>Ginkgo biloba</i>	acetilszalicilsav
46-48.	warfarin	<i>Panax ginseng</i> , halolaj, glükózamin

Összehasonlítás minta esetek alapján

A kölcsönhatás-szűrést hatóanyagpárok vizsgálatára leegyszerűsítve figyelmen kívül hagyjuk a való életben előforduló esetek komplexitását, ennek kiküszöbölésére a hatóanyagpárok mellett összeállítottunk 8 minta esetet is (**2. ábra**). Ezen példa gyógyszerelések segítségével a beteg által szedett készítményeket vizsgálva a szakmai információk mellett az adatbázisok informatikai megoldásai is elemezhetők. Az esetekben átlagosan öt készítmény szerepelt.

A minta esetek értékelésénél az alábbi szempontokat vettük figyelembe:

- Az azonos mechanizmusú többszörös kölcsönhatás miatti kockázatnövekedést jelzi-e?
- Van-e különbség a külön-külön vagy kombinációs készítményként bevitt hatóanyagok esetén jelzett kölcsönhatások között?
- Külsőleges készítménynél jelzi-e a kisebb kockázatot?
- Azonos hatóanyagot tartalmazó készítmények együttadására figyelmeztet-e?
- Van-e különbség a különböző véralvadásgátló hatóanyagok esetén jelzett interakciók között?
- Jelzi-e az újabb hatóanyagok (pl. rivaroxabán) interakcióit?

A vizsgálat folyamatát összefoglalóan a **3. ábra** szemlélteti.

Az adatgyűjtés módja

Az adatgyűjtés 2013. május és július között történt a Gyógyír.Win program esetében a fóti Somlyó Gyógyszertárban, a többi adatbázis esetén a PTE ÁOK Gyógyszerészeti Intézetében. A kijelölt készítménypárok és minta gyógyszerelések bevitelét követően az interakció keresés eredményét képernyőfotóval is dokumentáltuk.

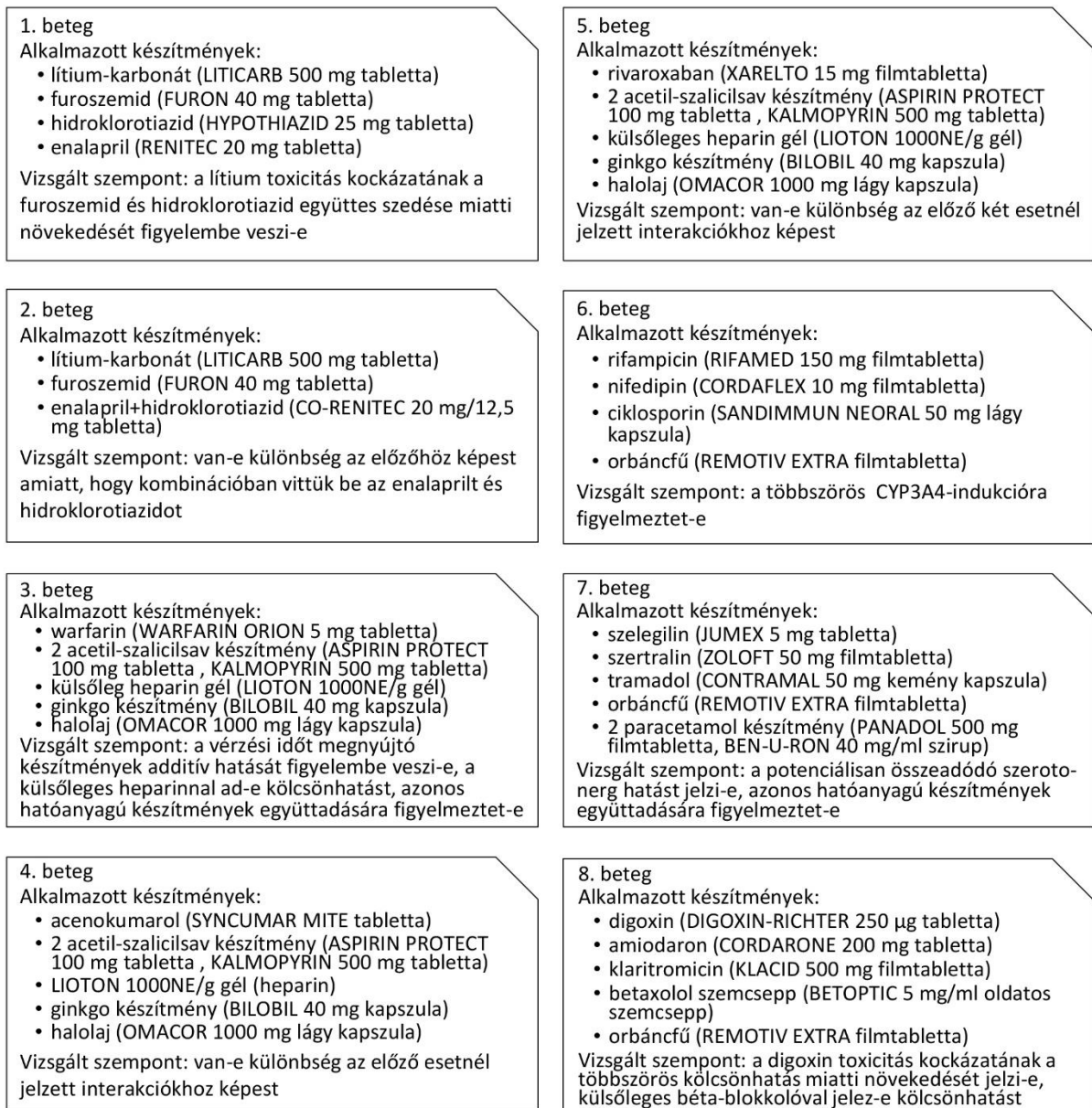
IV. 2. Eredmények

Gyógyszer-gyógyszer interakciók

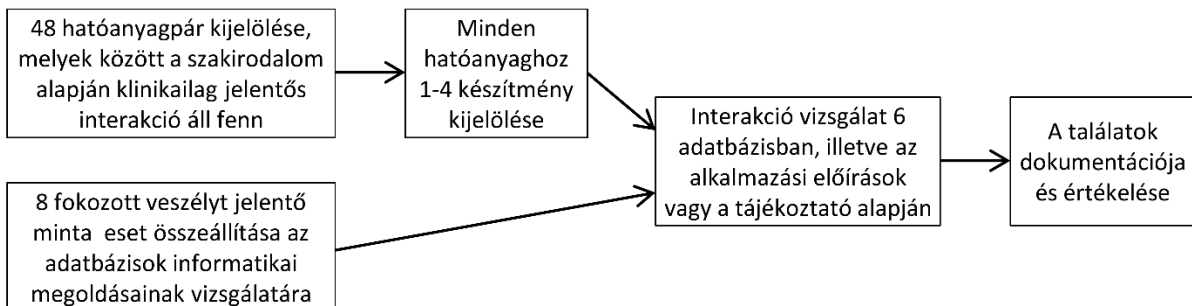
A **4. ábra** foglalja össze, hogy a hat adatbázis és az alkalmazási előírások esetében milyen arányban, illetve milyen módon szerepelnek a vizsgált információk.

Súlyossági kategória: A Medivus szoftver kivételével a többi adatbázisban az interakciók mindegyikénél szerepelt súlyossági kategória. Az alkalmazási előírásokban az esetek 64%-ában volt feltüntetve a kockázatra utaló besorolás, ugyanakkor a különböző készítmények esetén a kategóriák megnevezésében eltéréseket tapasztaltunk, mivel nincs egységesen használt csoportosítási rendszer.

2. ábra. A vizsgált minta esetek



3. ábra. A vizsgálat folyamatábrája



Dokumentáltság: A háttérben álló bizonyítékok alapján a Pharmindex és a Lexi-Interact adatbázisok osztályozzák teljes körűen az interakciókat. A Gyógyír és az alkalmazási előírások esetenként utalnak a dokumentáltság szintjére, míg a Medivus, a Dr.Info és a Medscape nem nyújtanak ilyen információt.

Gyakoriság: Gyakoriság szerinti csoportosítást egyedül a Gyógyír szoftver alkalmazott, mely esetében ugyanakkor nem egyértelmű az egyes kategóriák jelentése és az azokba történő besorolás kritériumai. A gyakoriság ugyanis utalhat egy adott hatóanyagpár együttes alkalmazásának előfordulására, illetve – ami gyakorlati szempontból fontosabb – együttalkalmazás esetén a klinikai következményekkel járó interakció kialakulásának gyakoriságára is.

A kölcsönhatás következménye és mechanizmusa: Ezek a gyakorlati szempontból alapvető információk közel minden forrás és interakció esetén szerepeltek, egyedül a Dr.Info adatbázis nem nyújt ilyen tájékoztatást.

További terápiás lépések: Együttadáskor a további teendők tekintetében a Lexi-Interact és Pharmindex adatbázisok, valamint az alkalmazási előírások nyújtottak leggyakrabban egyértelmű iránymutatást a vizsgált interakciók 95, 87, ill. 67%-ánál. Minden adatbázis esetén előfordultak olyan hatóanyagpárok, melyek együttadását az adott forrás ellenjavalltnak tekintette, emiatt a további terápiás teendőket nem részletezte.

A kölcsönhatás megadásának módja: A Pharmindex, a Lexi-Interact, valamint az alkalmazási előírások vonatkoztatták jelentős arányban gyógyszercsoportra az interakciókat, az adott csoportba sorolt hatóanyagokat ugyanakkor csupán a Lexi-Interact tüntette fel. A többi adatbázisban a kölcsönhatások jellemzően hatóanyagpárokra voltak megadva.

Hivatkozások: Az egyes interakciós cikkelyekhez kapcsolódó szakirodalmi hivatkozások egyedül a Pharmindex és a Lexi-Interact adatbázisokban szerepeltek, utóbbi 14 hatóanyagpárnál a hivatalos alkalmazási előírást is feltüntette a források között. A Medivus szoftver csaknem minden esetben hivatkozott az alkalmazási előírásokra, a készítménypárok kétharmadánál feltüntetve a szövegben szereplő utaló kifejezést is. A Pharmindex az interakció leírását követően megjeleníti az alkalmazási előírások kölcsönhatásokra vonatkozó cikkelyét, a szövegből azonban nem emeli ki az adott interakcióra történő utalást.

További információ: Az interakcióval kapcsolatos további információ a Lexi-Interact adatbázis és az alkalmazási előírások esetében szerepelt legtöbbször, mindkettőnél a vizsgált

hatóanyagpárok 62,5%-ánál. A Medscape-ben 27,5%, a Gyógyírben 22,5%, a Pharmindexben 17,5%, míg a Medivusban 7,5% volt a gyakorlati szempontból fontos kiegészítések feltüntetésének aránya, a Dr.Info adatbázis nem tartalmazott ilyen adatot. Az információk leggyakrabban az időfüggésre, a veszélyeztetett betegcsoportokra, illetve a beviteli módtól való függésre vonatkoztak. Dózisfüggés, az együttadás indikációja, az alkalmazás sorrendjétől való függés, illetve szakmai szervezet ajánlása az interakcióval kapcsolatban mindössze néhány (1-4.) hatóanyagpár esetén szerepelt, egy-egy adatbázisban.

Az adatbázisok mindegyike különböző, egymással nem megfeleltethető csoportosítást használt, emiatt az interakciók súlyossági besorolása nem volt összehasonlítható.

A különböző adatbázisok között a hatóanyagpárok 55%-ánál volt különbség a kölcsönhatás feltüntetett mechanizmusában, valamint 25-25%-nál a lehetséges következményben, illetve a további teendőket illetően. A talált eltéréseket két példával szemlélteti a **VI. táblázat**. Látható, hogy az enalapril és naproxen közötti interakció esetében a Naprosyn tabletta alkalmazási előírása a vesekárosodás veszélyének fokozódására hívja fel a figyelmet, míg a Napmel tablettáé és az Apranax filmtablettáé az antihipertenzív hatás lehetséges csökkenését hangsúlyozza. Az együttadáskor javasolt további teendőket illetően szintén előfordulnak jelentős eltérések: míg az amikacin és etakrinsav esetében például egyes adatbázisok egyértelműen tiltják az együttadást, más források csupán a vesefunkció és audiológiai paraméterek ellenőrzését vagy dóziscsökkentést és folyamatos szérumszint monitorozást tartanak szükségesnek.

Azonos hatóanyag több készítményének vizsgálata tovább bonyolította az eredmények értékelését, mivel a különböző készítmények esetén az interakció több esetben különböző besorolást kapott, illetve az is előfordult, hogy az adatbázis az egyik készítménnyel jelzett kölcsönhatást, a másikkal nem. Összességében a hatóanyagpárok 0-66,7%-ánál fordultak elő ilyen eltérések, az adatbázisok ezek alapján történő összehasonlítása azonban a háttérben álló nagyon különböző informatikai megoldások miatt nem helytálló (pl. a keresést hatóanyagnévvel szemben készítmény bevitelével indító adatbázisok között már ez az első lépés is alapvető különbségeket eredményez).

Az azonos hatóanyagú készítmények alkalmazási előírásainak szövegét összehasonlítva 15,2%-ban volt különbség a kölcsönhatás lehetséges következményében, 21,2%-ban a mechanizmusában és 12,1%-ban a további teendőket illetően.

Gyógyszerek és kiegészítő termékek interakciói

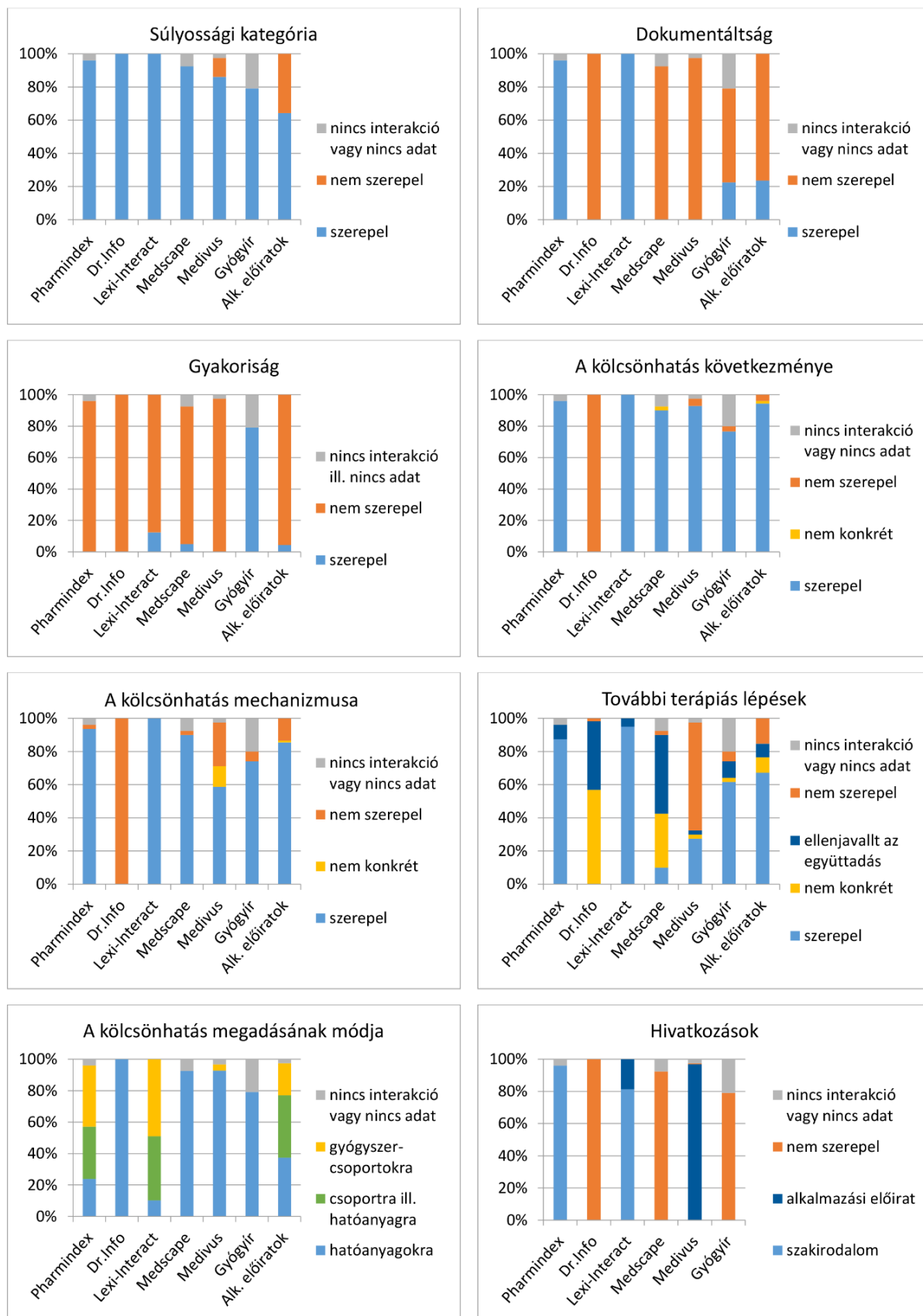
A vizsgált gyógyszer-kiegészítő termék interakciók a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokhoz képest jelentősen kisebb arányban szerepeltek a hazai adatbázisokban, annak ellenére, hogy a két nemzetközi adatbázis és az alkalmazási előírások/tájékoztatók szövege jellemzően utalt rájuk. Sok esetben meg is hiúsult az interakció-keresés, mivel a kijelölt termék nem volt megtalálható az adatbázisban, ez különösen a Dr.Info és a Gyógyír esetében volt jellemző (ld. **5. ábra**). Azonos hatóanyag különböző készítményeit vizsgálva a kiegészítő termékek interakciói esetén jellemzően gyakoribbak az eltérések az adatbázisokon belül, mint a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásoknál. A különbség hátterében leggyakrabban az áll, hogy az adatbázis egy hatóanyagpáron belül az egyik készítménynél jelez interakciót, a másiknál nem, ennek valószínű magyarázata, hogy a kiegészítő termék hatóanyaga nem szerepel a rendszerben. Az interakció jelzések gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokhoz hasonló részletes értékelésétől a vizsgált hatóanyagpárok alacsony száma miatt eltekintünk.

Minta esetek

A **VII. táblázat** foglalja össze a minta esetek legfontosabb tanulságait. Az adatbázisok mindegyike hatóanyag-, illetve készítmény párok szintjén kezelte az interakciókat, ezért a többszörös kölcsönhatás miatti kockázatnövekedést nem jelezték. A kombinációs, illetve külsőleg alkalmazott készítmények kezelésénél különböző megoldásokkal találkoztunk, hasonlóan a véralvadásgátlók interakcióihoz, melyeknél szintén nem alakult ki egységes gyakorlat. A 3., 4. és 5. esetet összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy az adatbázisok a hatóanyagok különböző nagyságú csoportjára vonatkoztatnak egy-egy interakciót, a rivaroxabán kölcsönhatásainak jelenléte vagy hiánya pedig utalhat arra, hogy újabb hatóanyagok interakciós adataival frissítették-e az adatbázist.

Azonos hatóanyagot tartalmazó készítmények együttadására a két gyógyszer-tári expedialó szoftver, illetve a Dr.Info figyelmeztetett. Ez a funkció – bár nem tartozik a szűken vett interakció-szűrés tárgykörébe – hasznos segítség lehet a betegbiztonság szempontjából, tekintve az azonos hatóanyagú készítmények nagy számát és a generikus helyettesítés térnyerését.

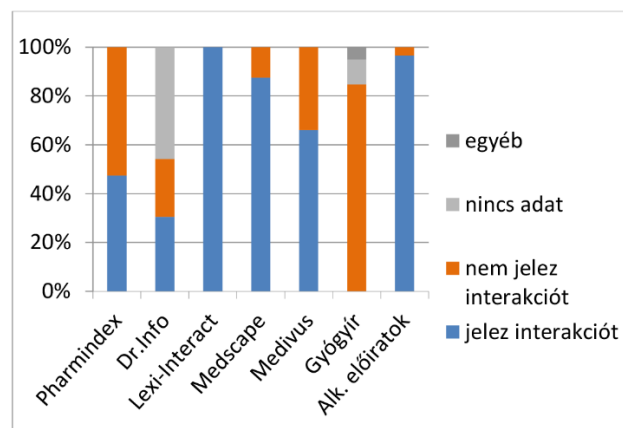
4. ábra. A vizsgált szempontok feltűntetésének aránya az összes gyógyszer-gyógyszer készítménypárból



VI. táblázat Példák az adatbázisok közötti különbségekre

Különbségek az adatbázisok között az enalapril és naproxen közötti interakció következményében						
Pharmindez	Dr.Info	Lexi-Interact	Medscape	Medivus	Gyógyír	Alkalmazási előírások
Az nem szteroid gyulladásgátlók és az ACE-gátlók vesefunkció-zavarokat okozhatnak, együttadásukkal e hatás fokozódik. (...) csökken az ACE-gátlók antihypertenzív hatása	<i>Nem szerepel a következmény</i>	Az ACE-gátlók fokozhatják a nem szteroid gyulladásgátlók nem kívánt hatásait, a kombináció a vesefunkció jelentős csökkenését eredményezheti . A nem szteroid gyulladásgátlók csökkenthetik az ACE-gátlók antihypertenzív hatását .	Együttes alkalmazásuk a vesefunkció romlásához vezethet . (...) A naproxen csökkenti az enalapril hatásait	A két gyógyszer együttes alkalmazása során csökkenhet az antihypertenzív és natriuretikus hatás	A vényomás-csökkentő hatás részleges gyengülésére (...) a naproxen esetén is gondolni kell	<i>Renitec, Ednyt, Enalapril-Ratiopharm</i> : Az NSAID-ok (...) rendszeres használata csökkentheti a (...) vényomáscsökkentő gyógyszerek hatását . (...) A nem szteroid gyulladásgátlók (...) és (...) ACE-gátlók együttes adása további szérum kálium szint növelő hatással bír és a vesefunkciók romlását eredményezheti . <i>Naprosyn</i> : A vesekárosodás kockázata fokozódhat <i>Napmel, Apranax</i> : Antihypertenzív hatás csökkenhet
Különbségek az adatbázisok között az amikacin és etakrinsav együttes adásakor szükséges további teendőkben						
Pharmindez	Dr.Info	Lexi-Interact	Medscape	Medivus	Gyógyír	Alkalmazási előírások
A vesefunkciót és az audiológiai paramétereket gondosan kell ellenőrizni	Együttes szedése nem javasolt	Monitorozni kell az aminoglikozid toxicitás jeleit (pl. ototoxicitás vagy nefrotoxicitás) a kacsdiuretikum adásának kezdetekor, illetve dózisemeléskor	Alternatív hatóanyagot kell alkalmazni	<i>Nem szerepelnek a további teendők</i>	Együttadáskor adagcsökkentés és folyamatos szérum-szint monitorozás indokolt	<i>Likacin</i> : egyidejű alkalmazás kerülendő; <i>Uregyt</i> : <i>nem szerepelnek a további teendők</i>

5. ábra. A vizsgált gyógyszer-kiegészítő termék interakciók jelzése



VII. táblázat A nyolc minta eset tanulságai

Szempont	Medivus	Gyógyír	Pharmindex	Dr.Info	Lexi-Interact	Medscape
Az azonos mechanizmusú többször kölcsönhatás miatti kockázatnövekedést jelzi-e?	Nem	Nem	Nem	Nem	Nem	Nem
Van-e különbség a külön-külön vagy kombinációs készítményként bevitt hatóanyagok esetén jelzett kölcsönhatások között?	Igen	Nem	Igen	Igen	Igen	Nem
Külsőleges készítménynél jelzi-e a kisebb kockázatot?	Nem	Nem	Változó	Igen	Igen	NA ^a
Azonos hatóanyagot tartalmazó készítmények együttadására figyelmeztet-e?	Igen	Igen	Nem	Igen	Nem	Nem
Acenokumarol és warfarin interakciói között van-e különbség?	Igen	Igen	Igen	Igen	Nem	NA ^a
Warfarin és rivaroxaban interakciói között van-e különbség?	Igen ^b	Igen ^b	Igen	Igen ^b	Igen	Igen

^aNem volt lehetőség külsőleges gyógyszerforma, illetve acenokumarol hatóanyag kiválasztására.

^bA rivaroxaban egy interakciója sem szerepelt az adatbázisban.

IV. 3. Megbeszélés

Az adatbázisok mindegyike figyelmeztetett valamilyen módon a vizsgált gyógyszer-gyógyszer interakciók döntő részére. Problémák jellemzően az interakció leírások tartalmával kapcsolatban merültek fel. Míg a kölcsönhatás lehetséges következménye és mechanizmusa jellemzően szerepelt a forrásokban, az együttadáskor ajánlott további lépésekre jelentősen kisebb arányban tértek ki, további információkat (pl. dózis- és időfüggés) pedig csupán elvéve tartalmaztak.

A vizsgált interakciók jelentős hányadánál tapasztaltunk különbségeket a különböző adatbázisokban szereplő információk között. Ezek az eltérések és ellentmondások elbizonytalaníthatják a felhasználókat, illetve nehezítik, hogy egységes, evidenciákon alapuló gyakorlat alakuljon ki. Jogilag az alkalmazási előírás a gyógyszerrel kapcsolatos információ, így a kölcsönhatások hivatalos, mérvadó forrása, ám sok esetben az előirat szövege sem tartalmaz minden, a megalapozott terápiás döntéshozatalhoz szükséges információt, továbbá nem ritka az ún. információs aszimmetria, mikor az egyik készítmény előiratának szövege utal a kölcsönhatásra, míg a másik érintett gyógyszeré nem, vagy más értelmezésben. Szintén nehezíti az eligazodást, hogy még az azonos hatóanyagú készítmények alkalmazási előírásai között is vannak szakmailag nem megindokolható eltérések. Az alkalmazási előírásokban megtalálható kölcsönhatás-információk tehát nem mindig elégítik ki a gyakorlati igényeket, ez azonban nem csak hazánkban jelent problémát [186].

A gyakorlatban jellemzően néhány hatóanyagpár felelős a klinikailag fontos interakciók jelentős részéért [25]. A jelenlegi ellentmondásos helyzetben nagy előrelépést jelentene, amennyiben legalább a leggyakrabban előforduló kölcsönhatásokat illetően kialakításra kerülne egy konzisztens osztályozási rendszer, továbbá megfogalmazásra kerülnének az interakció menedzselésével kapcsolatos egységes szakmai ajánlások.

Jelen munkánk alátámasztja azt a megfigyelést, hogy a gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti interakciók terén még kevésbé alakult ki konszenzus a különböző adatbázisok és szakirodalmi források között. Ennél a témékkörnél az is nehézséget okoz, hogy gyakran nem áll rendelkezésre hiteles információ a készítmények összetételéről (ld. VI. 3. fejezet). Mindez nem hazai sajátosság, a nemzetközi szakirodalom is beszámol róla, hogy bár több elektronikus vényfelíró és gyógyszerértári program képes a kölcsönhatások szűrésére, azonban a kiegészítő termékek tekintetében ezek a rendszerek a termékek nagy száma és sokfélesége miatt nem tekinthetők teljesen megbízhatónak [187]. Ahhoz, hogy a számítógépes kölcsönhatás-szűrés

előnyeit élvezhessék, a felhasználóknak tisztában kell lenni az általuk használt program hiányosságaival [145, 146]. A kiegészítő termékkör kapcsán tehát a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokra jellemző nagyszámú irreleváns riasztással szemben egyelőre inkább a valóban jelentős, potenciálisan súlyos kölcsönhatások jelzésének hiánya ad okot aggodalomra, a gyógyszerkiadást és gyógyszerfelírást segítő szoftverek ilyen irányú bővítése során azonban alapos mérlegelést igényel, mely esetekben és milyen információtartalmú üzenettel indokolt az egészségügyi szakember figyelmeztetése (ld. *VII. fejezet*).

A minta esetek vizsgálatával megtudhatjuk, hogyan képeződnek le az eddig leírtak a valódi gyógyszereléseknél. A hatóanyagpárok vizsgálatánál bemutatott szempontok mellett a napi gyakorlat további kihívások elé állítja a számítógépes interakció-szűrést, melyre a különböző adatbázisok és szoftverek fejlesztői esetenként jelentősen eltérő megoldásokat dolgoztak ki. Az irreleváns riasztások száma csökkenthető lenne néhány egyszerű szempont informatikai kezelésével: a helyi hatású gyógyszerek elkülönítésével, illetve a kombinációs készítmények hatóanyagai közötti interakció jelzés mellőzésével.

IV. 4. Következtetések

Az orvosi és gyógyszerészi gyakorlatban a gyógyszer-kölcsönhatások teljes körű figyelembevétele még szoftveres támogatás mellett is fokozott figyelmet és óvatosságot igényel. Egy-egy káros interakció kiszűrése azonban kárpótolhatja a gyakorló szakembert az azok feltárásába fektetett munkájáért. Ezért fontos, hogy minden szakember igényévé, sőt elvárásává váljon egy szakmailag hiteles, megalapozott jelzésekkel és információkkal működő kölcsönhatást előrejelző program elérhetősége és használata. Az adatbázisok/szoftverek a bemutatott eltérések és ellentmondások miatt önmagukban, azaz csak egy-egy adatbázis használatával nem nyújtanak kellő biztonságú támogatást. További probléma, hogy a rendelkezésre álló források sok esetben nem adnak elegendő segítséget a kölcsönhatás nem kívánt következményének megelőzéséhez, így az egészségügyi szakember magára marad a további lépések meghatározásában. A gyakorlati igényekhez jobban igazodó kölcsönhatás szűrő rendszer kialakításának mára már nem információs technológiai akadályai vannak. Sokkal inkább a rendelkezésre álló információk megfelelő rendszerezése és osztályozása járulhatna hozzá hatékonyabban ahhoz, hogy egységesebb elveken működő, nagyobb szakmai támogatást nyújtó adatbázisok, ill. szoftverek váljanak elérhetővé.

V. Magas kockázatú gyógyszer-kombinációk gyógyszerertári kiváltásának országos prevalenciája járóbetegek körében

A gyógyszer-interakciók kockázata bár a betegbiztonság régóta ismert és sokat kutatott tényezője, a nem kívánt következmények megelőzése továbbra is kihívást jelent az egészségügyi ellátórendszerek számára. A kölcsönhatások prevalenciája a vényfelírás egyik minőségi mutatójának tekinthető, az OECD-statisztikákban például az antikoaguláns és NSAID-ot hosszú távon együtt alkalmazó betegek száma képezi az alapellátás egyik minőségi indikátorát [188].

A farmakoterápia optimalizálását és a gyógyszerelési hibák csökkentését célzó eszközök között számos informatikai megoldás vált elérhetővé az interakciók kockázatának mérséklésére. A számítógépes kölcsönhatás-szűrés gyakorlati hasznát ugyanakkor korlátozza az irreleváns riasztások nagy száma, valamint az adatbázisok inkonzisztenciája [66, 67]. Saját eredményeink is megerősítették az interakciós források között fennálló jelentős ellentmondásokat (ld. *IV. fejezet*). A közelmúltban számos erőfeszítés történt ezen nehézségek leküzdésére a kölcsönhatások háttérben álló bizonyítékok, valamint a klinikai relevancia transzparens és szisztematikus értékelésével [53, 189–192]. Az ezek során megfogalmazott ajánlásokat figyelembe véve összeállítható a jól alátámasztott, magas kockázatú interakcióknak egy olyan gyűjteménye, melyek kiszűrése minimumköveteménynak tekinthető az egészségügyi ellátás során.

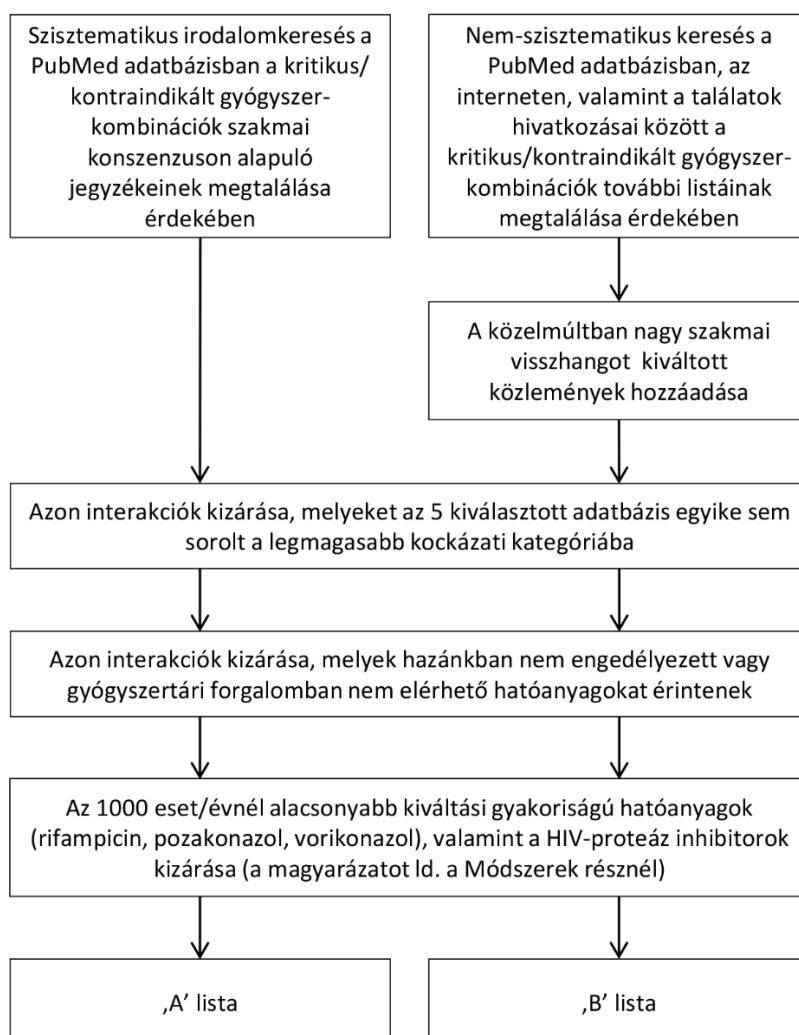
A valós-életbeli adatok hasznosítása napjaink egyik innovatív, számos valóban áttörő eredményt felmutató fejlesztési iránya, amely különösen az optimalizált gyógyszerválasztás és használat elősegítése révén járul hozzá a beteg- és gyógyszerbiztonság javításához. A vényfelírási, ill. gyógyszerkiváltási adatok elemzésével értékes információk nyerhetők az interakciók valós, mindennapi körülmények közötti („*real-world*”) előfordulásáról. Az elmúlt években számos országban végeztek ilyen vizsgálatokat (ld. *III. 1. fejezet*). Országos szintű hazai adatokat azonban nem publikáltak ez idáig. Kutatásunk célja a szakirodalom alapján a legkritikusabb interakciók listájának összeállítása, majd azok prevalenciájának meghatározása volt a magyar járóbetegek körében.

V. 1. Módszerek

Az elemzett interakciók kiválasztása

Nem áll rendelkezésre általánosan elfogadott, mérvadónak tekintett jegyzék a kritikus vagy kontraindikált gyógyszerpárokról. A közelmúltban több olyan szakértői ajánlás is született azonban, mely irányt mutat az interakciók kiválasztásában a klinikai döntéstámogató rendszerekben való felhasználáshoz [189, 193–195]. Kutatásunkban azokra a kölcsönhatásokra összpontosítottunk, melyek (1) klinikai jelentősége nagy, azaz nagy valószínűséggel okoznak szignifikáns károsodást, ha nem fedezik fel őket, (2) az elérhető bizonyítékok alapján igazoltnak tekinthetők, (3) közforgalmú gyógyszer-tári környezetben kiadott gyógyszereket érintenek. Az interakciók kiválasztásának folyamatát a **6. ábra** szemlélteti.

6. ábra. A vizsgált interakciók kiválasztásának folyamata



A lista

Szisztematikus keresést végeztünk a PubMed adatbázisban a „(*drug interaction OR DDI*) AND (*panel OR consensus*) AND (*list OR contraindicated OR serious OR critical*)” kereső kifejezéssel. Az irreleváns találatok, valamint a speciális betegsoportokra (pl. idősek, gyermekek, HIV-fertőzöttek) vonatkozó publikációk kizárását követően 2 szakértői konszenzuson alapuló listát találtunk a kritikus gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatásokról [196, 197]. Az amerikai járványvédelmi központ (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*), valamint több akadémiai és más szereplő részvételével létrehozott Szövetség a gyógyszer-interakciók megelőzésére (*Partnership to Prevent Drug-Drug Interactions*) nevű szervezet célja az elektronikus rendszerek és a betegbiztonság javítása a gyógyszer–gyógyszer interakciók területén. A program keretében Malone és munkatársai egy szakértői panel és egy standard értékelő adatlap segítségével 25 gyógyszer-tári környezetben is előforduló, klinikailag jelentős interakciót azonosítottak [196]. A szintén amerikai *Office of the National Coordinator for Health Information Technology* (ONC) által irányított másik projekt keretében kialakításra került a magas prioritású kölcsönhatások egy központi tárháza. Szintén szakértői bizottság segítségével határozták meg azt a 15 magas kockázatú kombinációt, melyekre vonatkozóan minden klinikai döntéstámogató, ill. elektronikus betegnyilvántartó rendszernek riasztást kell generálnia [197]. A két kiválasztott publikáció által hivatkozott, valamint azt idéző közlemények áttekintése során egy további releváns közleményt találtunk. Classen és munkatársai egy olyan 7 kölcsönhatást tartalmazó listát állítottak össze, amely kiindulási alapként szolgál a hatékony interakció-szűrés megvalósításához, a felsorolt interakciók mindegyike szerepelt már ugyanakkor a korábban ismertetett 2 forrásban [198].

B lista

Annak érdekében, hogy a nagy gyakorlati jelentőségű, ugyanakkor nem egyértelműen magas kockázati besorolású kölcsönhatások ne maradjanak ki az elemzésből, létrehoztuk a némileg szubjektívebb B listát. Az ebben a felsorolásban szereplő hatóanyagok tudatos kombinációja nem ritka a klinikai gyakorlatban, mivel az esetükben általánosságban ritkábban várható nem kívánt következmény kialakulása. Az egyre nagyobb számban végzett populációs vizsgálatok azonban alátámasztják a kockázatok szignifikáns növekedését együttadás esetén, különösen hajlamosító tényezők fennállásakor (ld. még *III. 2. fejezet*). A B listához felhasznált forrásokat a [199–201] hivatkozások tartalmazzák. 3 további kölcsönhatást egy-egy, a közelmúltban nagy szakmai visszhangot kiváltó közlemény alapján adtunk a listához, ezek a szulfametoxazol/trimetoprim + ACE-gátlók [202], klaritromicin + kolhicin [203, 204],

valamint opioidok + benzodiazepinek [205] interakciós párok voltak. A Fralick és munkatársai által végzett eset-kontroll vizsgálat a renin-angiotenzin rendszer gátlóival kezelt idős betegek körében a hirtelen halál fokozott kockázatát mutatta ki szulfametoxazol/trimetoprim adása esetén [202]. A kolhicinhez kapcsolódó halálesetek elemzése során az FDA 117 olyan esetet azonosított, amikor a kolhicin terápiás dózisa okozott halálos kimenetelű toxicitást, ezek közül 60 (51%) olyan betegnél történt, aki egyidejű klaritromicin terápiában részesült [203]. Klaritromicinnel és kolhicinnel egyidejűleg kezelt betegek adatainak retrospektív elemzése során Hung és munkatársai 10,2%-os halálozási arányt találtak [204]. Sun és munkatársai az opioid túladagolás fokozott kockázatát mutatták ki a növekvő párhuzamos benzodiazepin alkalmazással összefüggésben egy nagy amerikai betegadatbázis segítségével [205].

Néhány csoport-alapú interakciónál szükség volt az eredeti forrásban megadott lista hazai gyógyszerpalettának megfelelő kiegészítésére. A moklobemid és razagilin nem voltak felsorolva az eredeti publikációban, mivel azonban a szelegilinen kívül ezek az egyedüli hazánkban elérhető monoamin-oxidáz-gátlók (MAOI), a vizsgálatba való bevonásuk mellett döntöttünk. Bár a nem K-vitamin-antagonista orális alvadésgátló szerek (NOAC) szintén nem szerepeltek az eredeti forrásokban, felhasználásuknak a vizsgálat időszak alatt bekövetkezett ugrásszerű növekedése miatt kiterjesztettük az adatgyűjtést 2 farmakodinámiás kölcsönhatásukra. Phansalkar és munkatársai ajánlásai ellenére [197] nem tudtuk az elemzés során az összes QT-megnyúlás szempontjából magas kockázatot jelentő hatóanyagot figyelembe venni. A CredibleMeds listán [206] a legmagasabb kockázati kategóriába sorolt, hazánkban is elérhető hatóanyagok lehetséges kombinációinak száma 210, melyek teljes körű elemzése meghaladta a vizsgálatunk kereteit.

Mivel az alkalmazott statisztikai modell alacsony gyakoriság esetén kevésbé pontos, az évi 1000-nél kevesebb alkalommal expedált hatóanyagok további elemzésből való kizárása mellett döntöttünk. A magyar HIV-fertőzöttek relatíve alacsony száma, valamint a gyógyszer-tári panel által nem kellően reprezentált, nem tipikus gyógyszer-disztribúció miatt a J05AE ATC csoport (HIV-proteáz-gátlók) is kizárásra kerültek.

A kiválasztott interakciók kockázati besorolásának elemzése

A kiválasztott hatóanyagpárok besorolását 5 forrásban elemeztük: Lexi-Interact (Lexi-Comp, Hudson OH, USA), Medscape Drug Interaction Checker (WebMD, New York, USA), Drugs.com (Drugsite Trust, Auckland, New Zealand), Janusmed Interactions (korábbi nevén

SFINX; Stockholm Megyei Tanács, Stockholm, Svédország), valamint a PD Hansten és JR Horn szerzőpáros által jelzett *Top 100 Drug Interactions 2018 – A guide to patient management* c. könyvben használt ORCA klasszifikáció (Operational Classification of Drug Interactions) [207]. Amennyiben egy hatóanyagpárra vonatkozóan több interakció-üzenet is megjelent, a magasabb kockázati besorolást vettük figyelembe. A különböző források által használt osztályozási rendszereket a **VIII. táblázat** foglalja össze (a kategóriák elnevezéseit egyértelműen megfeleltethető magyar kifejezés hiányában nem fordítottuk le).

VIII. táblázat. A felhasznált interakciós források klasszifikációs rendszere

Név	Kategóriák
Lexi-Interact	5 kockázati besorolás: X – Avoid Combination, D – Consider Therapy Modification, C – Monitor Therapy, B – No Action Needed, A – No Known Interaction. 3 súlyossági besorolás: Major, Moderate, Minor. 4 megbízhatósági besorolás: Excellent, Good, Fair, Poor.
Medscape Drug Interaction Checker	4 kategória: Contraindicated, Serious – Use Alternative, Monitor Closely, Minor.
Drugs.com	4 kategória: Major – Magas klinikai szignifikancia. A kombinációt el kell kerülni, mivel a kockázat meghaladja a lehetséges előnyöket. Moderate – Mérsékelt klinikai szignifikancia. Általánosságban tanácsos a kombinációt elkerülni, csak különleges körülmények között javasolt az együttladás. Minor – Minimális klinikai szignifikancia. A kockázatok értékelése és minimalizálása, valamint a terápiás alternatívák megfontolása és/vagy a kezelés monitorozása szükséges.
Janusmed Interactions	4 klinikai relevancia kategória: D – Klinikailag releváns interakció. A kombinációt legjobb elkerülni. C – Klinikailag releváns interakció, mely megfelelően kézben tartható pl. egyéni dozírozással. B – Az interakció klinikai kimenete bizonytalan és/vagy változó. A – Klinikailag nem releváns minor interakció. 4-fokú skála a dokumentáltság szintjének értékelésére.
ORCA	5 osztály: Class 1 – Contraindicated (A kombináció kockázata meghaladja a lehetséges előnyeit), Class 2 – Provisionally contraindicated (Csak bizonyos körülmények között alkalmazható együtt), Class 3 – Conditional (A kockázatot, ill. a beavatkozás szükségességét egyénileg kell értékelni), Class 4 – Minimal Risk (A nem kívánt következmény kockázata csekélynek tűnik), Class 5 – No interaction (Az evidenciák alapján a gyógyszerek nem lépnek interakcióba).

Egy további szűrőként kizártuk a további elemzésből azokat a kölcsönhatásokat, melyeket egyik vizsgált adatbázis sem sorolt a legmagasabb kockázati kategóriába.

Adatforrások

Retrospektív vizsgálatunkban a hazai gyógyszerértári vényforgalmat elemeztük a 2013 január 1. és 2016 december 31. közötti időszakra vonatkozóan.

A gyógyszerfelhasználási adatok forrása az IQVIA (korábbi nevén QuintilesIMS) által készített és fenntartott országos receptkiváltási adatbázis, melynek adatai lineáris regressziós modellen alapuló módszertan segítségével heti időszakra kerülnek előállításra 3 adatforrás felhasználásával: a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által publikált forgalmi adatok, az IQVIA nagykereskedelmi, valamint gyógyszerértári panelétől származó adatok. A vizsgált időszak alatt kb. 500–550 patika alkotta a gyógyszerértári panelt, ugyanezen periódus alatt a hazai gyógyszerértárok teljes száma 2 350 és 2 390 között változott a KSH adatai alapján [208]. A regressziós modell finomhangolását a gyógyszerértári panel tagjainak jellemzőit (pl. elhelyezkedés, nyitvatartás, kasszák száma) felmérő adatgyűjtés segíti.

Az IQVIA adatbázisa az országos szintű gyógyszerutilizációs adatok nemzetközileg elismert forrása. A regressziós modell részletei azonban üzleti titkot képeznek, így nem megoszthatók. Az adatok validitásának ellenőrzése több kontrollmechanizmus segítségével történik, mint pl. a kiugró adatok detektálása, továbbá a beérkező tranzakció alapú adatok rendszeres, ill. *ad hoc* módon történő összevetése az IQVIA nagykereskedői panel („*sell-in*”), a gyártói („*ex-factory*”) és a NEAK adatokkal termék, ill. terápiás csoport (pl. EphMRA anatómiai osztály [209]) szinten.

Adatelemezés

Jelen kutatás az ugyanazon beteg által egy időben kiváltott gyógyszerpárookra koncentrált. Az együttes kiváltások azonosítása a készítmények ATC kódja, a tranzakciót jelölő blokk azonosítója, valamint a beteget anonim módon azonosító kód alapján történt. Az elemzés során az érintett hatóanyagok minden elérhető gyári készítményét figyelembe vettük, beleértve mind a monokomponensű, mind a kombinációs formákat. A külsőleges felhasználású, helyi hatású készítményeket kizártuk az analízisből.

Az együttes kiváltások gyakoriságának a vizsgált időszak alatt bekövetkező változását regressziós egyenes illesztésével vizsgáltuk. Az alacsony együttes kiváltási gyakoriságú (<100

eset bármely évben) interakciós párokat nem elemeztük tovább. A 4 év alatti változást csak a lineáris modell megfelelő illeszkedése esetén ($R^2 \geq 0,7$) számszerűsítettük. Az alkalmazott egyszerű módszerrel nem az volt a célunk, hogy pontosan leírjuk az adatok változásának tendenciáját – ehhez nyilvánvalóan sokkal több adatpontra lenne szükség –, hanem mindössze azt kívántuk szemléltetni, hogy jellemző-e változás a vizsgált 4 év alatt, ill. ez milyen irányú.

Minden hatóanyagpárra kiszámoltuk az interakciós rátát, mely az együttes kiváltások számának és az adott hatóanyag összes kiváltási esetszámának a hányadosa. Az interakciós rátát az adott hatóanyag 1 000 kiváltására vonatkoztattuk. Például amennyiben A és B hatóanyagot 5 000 esetben váltották ki együtt, valamint az A hatóanyag teljes kiváltási gyakorisága 500 000 volt ugyanabban az évben, akkor az interakciós ráta az A hatóanyagra vonatkozóan $5\,000/500\,000 \cdot 1\,000 = 10$ per 1 000 vénykiváltás.

V. 2. Eredmények

A kritikus gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatások listája

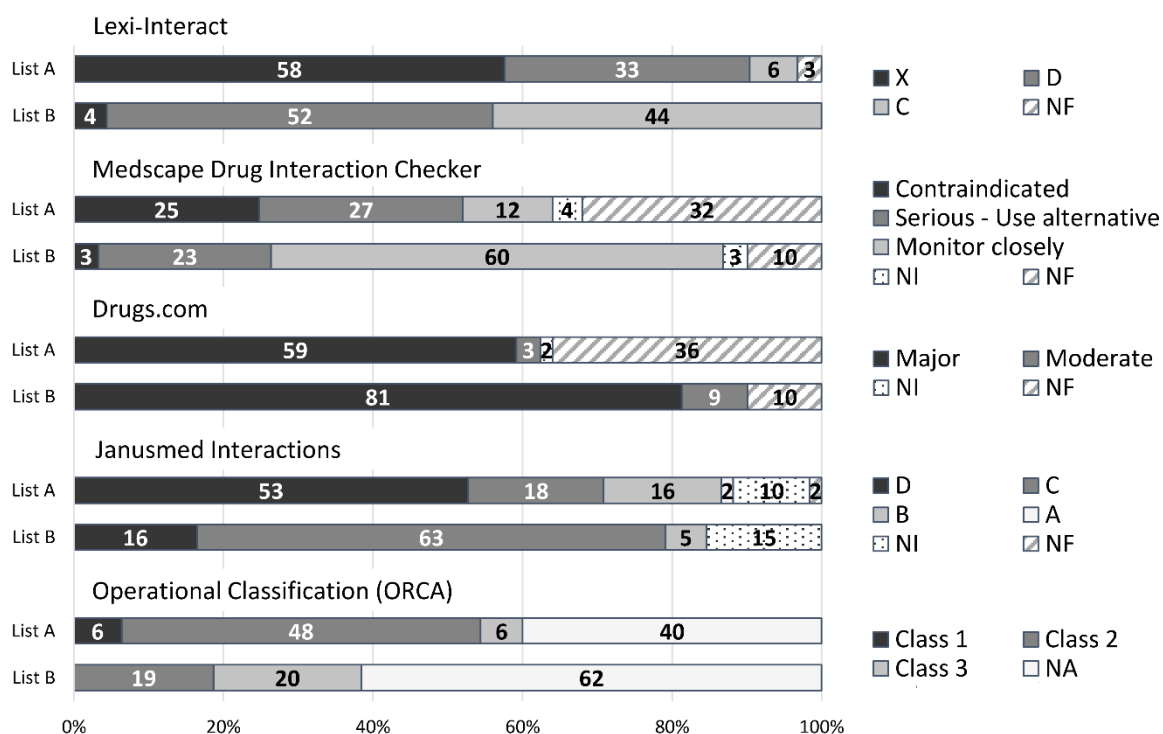
Miután kizártuk a hazai gyógyszerértári forgalomban nem megtalálható hatóanyagokat (pl. irinotekán, petidin), a határértéknél alacsonyabb kiváltási gyakoriságú gyógyszereket (rifampicin, pozakonazol, vorikonazol), valamint a HIV-proteáz-gátlókat, az elemzésünk 39 interakcióra terjedt ki. Az A lista végleges verziója 19 kölcsönhatást tartalmazott, melyet 140 ATC párral írtunk le, a B lista 20 interakciója pedig 123 ATC párral volt lefedhető.

A kiválasztott interakciók kockázati besorolásának elemzése

A kockázati kategóriák megoszlása a két lista esetén a **7. ábrán** látható. A diagram jól demonstrálja, hogy az eltérő besorolás okán ugyanazon interakciók körén mennyire más kép rajzolódik ki. Az osztályozási rendszerek különbözősége ugyanakkor korlátozza az eredmények összehasonlíthatóságát. A adatbázisok a klasszifikáció során napjainkban inkább a kölcsönhatás klinikai kezelhetőségére helyezik a hangsúlyt a potenciális kimenet súlyosságával szemben. Az 5 felhasznált forrás közül egyedül a Lexi-Interact használt külön besorolást mindkét szempontra. Ebben az adatbázisban néhány kivételtől eltekintve (K-vitamin antagonisták + NSAID-ok, teofillin + fluvoxamin) minden X vagy D kockázati besorolású kölcsönhatás major súlyosságúnak, valamint minden C kategóriájú mérsékelt súlyosságúnak minősült. A legmagasabb kockázati kategóriába sorolt kölcsönhatások aránya a Drugs.com adatbázis kivételével minden forrásban az A lista esetén volt nagyobb a B-hez viszonyítva. Amennyiben kizárólag a sikeres keresési eredményeket vesszük figyelembe (azaz mikor

mindkét hatóanyag bevétele lehetséges volt), akkor ebben az adatbázisban is kb. 2%-kal magasabb a *Major* kategória aránya az A listán szereplő interakciók körében.

7. ábra. A kockázati kategóriák százalékos megoszlása az A és B listán szereplő interakciók körében



NF – az egyik (vagy mindkét) hatóanyag nem található meg az adatbázisban, NI – nincs interakció jelzés, NA – nincs információ a kölcsönhatásról a könyvben [207]

A kockázati kategóriák magyarázatát ld. a **VIII. táblázat**ban

A kiváltott vények teljes száma

A vénykiváltások országos száma 2013-ban 173 924 449, 2014-ben 174 845 548, 2015-ben 176 115 765, 2016-ban pedig 176 368 468 volt. Az egyes hatóanyagok/gyógyszer-csoportok kiváltási gyakorisága az **I. melléklet**ben került feltüntetésre.

A nagy kockázatú kombinációk együttes kiváltása

Az együttes kiváltások esetszámát, 100 000 vénykiváltásra vonatkoztatott prevalenciáját, valamint a 2013 és 2016 közötti változását a **IX.** és **X. táblázat** tartalmazza. A Gyógyszer 1 jelöli az interakciót „elszenvedő” (*object*), míg a Gyógyszer 2 az azt előidéző (*perpetrator/precipitant*) hatóanyagot (amennyiben ezek a fogalmak relevánsak). A kiválasztott interakciók 100 000 vénykiváltásra eső prevalenciája 0,00–61,68 között változott az A lista és 0,00–355,89 között a B lista esetén. Az A listán szereplő kölcsönhatások összesített esetszáma

évi 172–186 ezer között változott, a kumarin antikoagulánsok és NSAID-ok együttes kiváltása fordult elő a legtöbbször, míg a MAO-gátlók és amfetamin származékok kombinációja a legkevesebbszer. Az utóbbi pár zéró prevalenciája nem meglepő annak a fényében, hogy míg a hazánkban elérhető amfetamin származékokat elsősorban gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák, MAO-gátlókat legtöbbször az idősebb korosztályba tartozó Parkinson betegeknek írják fel. A B lista kölcsönhatásainak összesített gyakorisága egy nagyságrenddel magasabb, 1,60–1,66 millió eset/év volt.

Egyes esetekben az együttadások számának időbeli változása könnyen megmagyarázható az egyik vagy mindkét érintett hatóanyag általános felírási gyakoriságának változásával. Például a szimvasztatin és CYP3A4 inhibitorok együttes kiváltási gyakorisága közel a felére esett vissza 4 év alatt. Ezzel párhuzamosan azon CYP3A4 inhibitor használók aránya, akik egyidejűleg szimvasztatint is szednek, szintén csökkent, míg a szimvasztatinnal kezelték közül az egyidejű CYP3A4 gátló terápiában részesülők százaléka viszonylag stabil maradt. Ez azzal hozható összefüggésbe, hogy a szimvasztatin alkalmazása visszaszorult a kisebb interakciós ponteciálú sztatinok javára.

Más példák a vényfelírási mintázatban bekövetkezett összetettebb változásokra utalnak: A NOAC-ok és trombocita-aggregáció gátlók együttadásában bekövetkezett exponenciális növekedés mellett az egyidejű TAG terápiában részesülő NOAC alkalmazók aránya is emelkedett. Az 1000 NOAC vényre vonatkozó interakciós ráta 23-ról 58-ra nőtt a TAG-kiváltások számának időközben bekövetkező jelentős változása nélkül.

Az összesített érték alapján sem az A, sem a B lista esetén nem állapítható meg egyértelmű általános tendencia, a gyakoriságok összességében inkább enyhén növekednek vagy legalábbis stagnálnak mintsem csökkennének. Nem mond sokat ugyanakkor ez az összegző érték, mivel az egyes gyógyszerpárokra vonatkozó együttes kiváltási gyakoriságok között több nagyságrendnyi eltérés lehet (az átlagos változásra így sokkal nagyobb hatása van a magasabb prevalenciájú interakcióknak), továbbá soronként rendkívül különböző tendenciák jellemzőek.

IX. táblázat. A kiválasztott gyógyszer-kombinációk együttes kiváltásának prevalenciája (A lista)

Gyógyszer 1 – Gyógyszer 2	A kölcsönhatás potenciális nem kívánt következménye	100 000 vénykiváltásra eső prevalencia (Együttes kiváltások száma)				R ²	Változás 2013–2016 (%)	Interakciós ráta*			
		2013	2014	2015	2016			2013	2014	2015	2016
Nitrátok ^a – PDE-5 inhibitorok ^b	Hipotenzió	0,06 (95)	0,05 (82)	0,06 (97)	0,08 (135)	AP	AP	0,04, 1,03	0,04, 0,81	0,05, 0,71	0,07, 0,90
MAO-gátlók ^c – SSRI-k ^d	Szerotonin toxicitás	4,09 (7 118)	4,21 (7 365)	4,19 (7 382)	3,96 (6 980)	0,07	GYI	44,92, 3,74	46,96, 3,92	49,51, 3,93	46,03, 3,72
MAO-gátlók ^c – Triciklusos antidepresszánsok ^e	Szerotonin toxicitás	0,32 (551)	0,26 (446)	0,36 (631)	0,53 (933)	0,67	GYI	3,48, 3,51	2,84, 2,94	4,23, 4,13	6,15, 5,52
MAO-gátlók ^c – Kábító fájdalomcsillapítók ^f	Szerotonin toxicitás	2,02 (3 516)	2,16 (3 770)	2,41 (4 245)	2,41 (4 252)	0,90	+21	22,19, 2,50	24,04, 2,52	28,47, 2,89	28,04, 2,90
MAO-gátlók ^c – Triptánok ^g	Szerotonin toxicitás	0,01 (22)	0,01 (13)	0,01 (13)	0,01 (16)	AP	AP	0,14, 0,38	0,08, 0,21	0,08, 0,18	0,10, 0,21
MAO-gátlók ^c – Amfetamin-származékok ^h	Szerotonin toxicitás	0,00 (0)	0,00 (0)	0,00 (0)	0,00 (0)	AP	AP	0,00, 0,00	0,00, 0,00	0,00, 0,00	0,00, 0,00
QT-szakaszt megnyújtó szerek ⁱ – QT-szakaszt megnyújtó szerek ⁱ	Potenciálisan letális kamrai aritmia	6,50 (11 301)	6,52 (11 401)	6,23 (10 963)	5,63 (9 925)	0,76	-12	NA	NA	NA	NA
K-vitamin antagonisták ^j – NSAID-ok ^k	Vérzés	44,53 (77 442)	49,46 (86 478)	57,10 (100 563)	54,42 (95 977)	0,77	+24	41,38, 11,23	46,66, 12,28	55,36, 13,75	53,94, 12,95
K-vitamin antagonisták ^j – Fibrinsav-származékok ^l	Vérzés	16,02 (27 854)	15,67 (27 395)	15,13 (26 639)	14,56 (25 677)	0,98	-8	14,88, 38,12	14,78, 38,88	14,66, 38,54	14,43, 37,29
K-vitamin antagonisták ^j – Barbiturátok ^m	Csökkent antikoaguláns hatás	0,47 (823)	0,62 (1,079)	0,58 (1,020)	0,78 (1,376)	0,81	+67	0,44, 15,54	0,58, 21,81	0,56, 16,73	0,77, 17,72
Szimvasztatin – CYP3A4 inhibitorok ⁿ	Sztatin toxicitás (pl. rhabdmiólízis)	13,81 (24 013)	11,14 (19 471)	8,96 (15 774)	7,33 (12 921)	0,99	-46	18,89, 20,39	18,87, 16,49	18,95, 13,57	18,07, 12,52
Teofillin – Ciprofloxacín	Teofillin toxicitás (pl. görcsök, hipotenzió)	2,81 (4 884)	2,65 (4 626)	2,62 (4 620)	2,19 (3 870)	0,81	-21	5,33, 8,86	5,14, 8,24	5,25, 8,47	4,64, 7,80
Teofillin – Fluvoxamin	Teofillin toxicitás (pl. görcsök, hipotenzió)	0,15 (261)	0,12 (200)	0,06 (111)	0,24 (414)	0,14	GYI	0,25, 7,97	0,20, 6,88	0,11, 4,49	0,45, 19,10
Tizanidin – CYP1A2 inhibitorok ^o	Tizanidin toxicitás (pl. hipotenzió, aluszékonyság)	0,73 (1 262)	0,70 (1 228)	0,67 (1 172)	0,72 (1 262)	0,03	GYI	8,55, 1,23	8,57, 1,21	8,53, 1,19	7,87, 1,36

Alprazolám – Gombaellenes azolok ^p	Benzodiazepin toxicitás	2,15 (3 739)	2,48 (4 335)	2,42 (4 260)	2,33 (4 110)	0,26	GYI	0,71, 13,35	0,79, 14,61	0,80, 13,97	0,78, 13,98
Ergot alkaloidok ^q – CYP3A4 inhibitorok ^r	Ergot toxicitás	0,14 (244)	0,15 (260)	0,13 (224)	0,11 (196)	0,70	-19	2,95, 0,34	3,27, 0,35	2,96, 0,30	2,67, 0,30
Tiopurinok ^s – Xantin-oxidáz inhibitorok ^t	Tiopurin toxicitás (pl. csontvelő szuppresszió)	0,17 (297)	0,21 (365)	0,27 (472)	0,31 (546)	0,99	+84	5,46, 0,13	6,36, 0,15	7,97, 0,18	8,75, 0,20
Metotrexát – Trimetoprim	Metotrexát toxicitás (pl. csontvelő szuppresszió)	0,00 (6)	0,00 (7)	0,01 (11)	0,01 (9)	AP	AP	0,19, 0,02	0,23, 0,03	0,32, 0,04	0,27, 0,03
Digoxin – Klaritromicin	Digoxin toxicitás	0,07 (115)	0,05 (83)	0,03 (56)	0,04 (65)	AP	AP	0,60, 0,27	0,49, 0,19	0,36, 0,12	0,47, 0,19
Összesen		99,28 (172 673)	101,84 (178 055)	105,79 (186 309)	100,18 (176 686)	0,21	GYI				

AP – az alacsony prevalencia miatt (<100 eset/év) nem került kiszámításra, GYI – a lineáris modell gyenge illeszkedése miatt ($R^2 < 0,7$) nem került kiszámításra

*a Gyógyszer 1, ill. Gyógyszer 1000 kiváltására eső interakciós esetek száma

^agliceril-trinitrát, izoszorbid-mononitrát

^bavanafil, szildenafil, tadalafil, vardenafil

^cszelegilin, razagilin, moklobemid

^dcitaloprám, eszscitaloprám, fluoxetin, paroxetin, szertralin, venlafaxin (nem SSRI, de hasonló farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik)

^eamitriptilin, klomipramin, imipramin, maprotilin, trimipramin

^ffentanil, tramadol

^geletriptán, szumatriptán, zolmitriptán

^hatomoxetin, metilfenidát

ⁱaz alábbi hatóanyagok 12 különböző kombinációja: amiodaron, ciprofloxacín, citaloprám, klaritromicin, domperidon, eszscitaloprám, haloperidol

^jacenokumarol, warfarin

^kaceklofenák, acetaminofen, dexibuprofen, diklofenák, indometacin, lornoxikám, meloxicám, naproxén, nifluminsav, nimeszulid

^lbezafibrát, ciprofibrát, fenofibrát, gemfibrozil

^mfenobarbitál, primidon

ⁿamiodaron, klaritromicin, flukonazol, itrakonazol, verapamil, diltiazem

^ociprofloxacín, fluvoxamin, mexiletin, propafenon, amiodaron, tiklopidin

^pflukonazol, itrakonazol

^qergotamine

^rklaritromicin, flukonazol, itrakonazol

^sazatioprin

^tallopurinol, febuxosztát

X. táblázat. A kiválasztott gyógyszer-kombinációk együttes kiváltásának prevalenciája (B lista)

Gyógyszer 1 – Gyógyszer 2	A kölcsönhatás potenciális nem kívánt következménye	100 000 vénykiváltásra eső prevalencia (Együttes kiváltások száma)				R ²	Változás 2013–2016 (%)	Interakciós ráta*			
		2013	2014	2015	2016			2013	2014	2015	2016
Kálium-klorid – ACE-inhibitorok ^a	Hiperkalémia	352,04 (612 284)	355,89 (622 256)	334,14 (588 480)	338,53 (597 064)	0,46	GYI	373,23, 38,45	390,52, 39,05	385,01, 36,60	396,43, 36,35
Kálium-spóroló diuretikumok ^b – ACE-inhibitorok ^c	Hiperkalémia	241,56 (420 132)	247,91 (433 452)	240,62 (423 769)	246,54 (434 824)	0,38	GYI	319,27, 27,79	336,72, 28,45	335,44, 27,41	348,54, 27,38
Kálium-klorid – Kálium-spóroló diuretikumok ^b	Hiperkalémia	85,93 (149 452)	86,99 (152 093)	81,10 (142 823)	82,82 (146 061)	0,39	GYI	91,10, 113,57	95,45, 118,15	93,44, 113,05	96,98, 117,08
Sulfamethoxazole/ trimethoprim – ACE-inhibitorok ^c	Hiperkalémia	11,40 (19 822)	10,64 (18 603)	10,28 (18 099)	9,86 (17 394)	0,97	-12	64,28, 1,24	70,11, 1,17	65,97, 1,13	67,05, 1,06
K-vitamin antagonisták ^d – Trombocita-aggregáció gátlók ^e	Vérzés	93,62 (162 828)	97,67 (170 779)	102,49 (180 508)	98,27 (173 316)	0,53	GYI	87,00, 22,48	92,15, 23,83	99,36, 25,02	97,40, 24,71
NOAC-ok ^f – Trombocita-aggregáció gátlók ^e	Vérzés	0,77 (1 334)	2,84 (4 961)	7,18 (12 651)	12,90 (22 748)	0,96	+1605	23,25, 0,18	36,63, 0,69	51,11, 1,75	57,70, 3,24
NOAC-ok ^f – NSAID-ok ^g	Vérzés	0,48 (830)	2,06 (3 607)	5,08 (8 944)	8,77 (15 472)	0,97	+1764	14,47, 0,12	26,64, 0,51	36,13, 1,22	39,24, 2,09
K-vitamin antagonisták ^d – Amiodaron	Vérzés	17,65 (30 690)	17,96 (31 398)	18,02 (31 741)	17,47 (30 813)	0,03	GYI	16,40, 276,48	16,94, 279,31	17,47, 281,21	17,32, 267,92
K-vitamin antagonisták ^d – Gombaellenes azolok ^h	Vérzés	0,56 (971)	0,67 (1 175)	0,57 (998)	0,66 (1 164)	0,23	GYI	0,52, 4,00	0,63, 4,52	0,55, 3,70	0,65, 4,48
K-vitamin antagonisták ^d – Szulfametoxazol/ trimetoprim	Vérzés	1,51 (2 618)	1,37 (2 387)	1,26 (2 216)	1,21 (2 127)	0,96	-19	1,40, 8,49	1,29, 9,00	1,22, 8,08	1,20, 8,20
K-vitamin antagonisták ^d – Metronidazol	Vérzés	0,42 (730)	0,39 (678)	0,44 (770)	0,45 (798)	0,54	GYI	0,39, 5,27	0,37, 4,70	0,42, 5,39	0,45, 5,77
K-vitamin antagonisták ^d – Ciprofloxacín	Vérzés	2,36 (4 107)	2,37 (4 152)	2,50 (4 408)	2,09 (3 681)	0,19	GYI	2,19, 7,45	2,24, 7,40	2,43, 8,09	2,07, 7,42
Kábító fájdalomcsillapítók ⁱ – Benzodiazepinek ^j	Légzésdepresszió és szedáció	101,23 (176 057)	109,39 (191 260)	112,79 (198 647)	114,47 (201 896)	0,91	+15	125,09, 27,06	127,73, 28,70	135,34, 30,64	137,90, 31,57
Verapamil – Béta-blokkolók ^k	Adverz kardiovaszkuláris hatások (pl. bradikardia)	6,14 (10 677)	5,77 (10 093)	5,45 (9 593)	4,93 (8 697)	0,98	-19	36,00, 3,22	38,03, 3,29	39,67, 3,32	39,18, 3,21

Karbamazepin – Klaritromicin	Karbamazepin toxicitás, csökkent klaritromicin hatás	0,16 (274)	0,15 (256)	0,11 (199)	0,11 (197)	0,89	-28	0,54, 0,64	0,52, 0,57	0,43, 0,44	0,43, 0,56
Kolhicin – Klaritromicin	Kolhicin toxicitás (pl. páncitopénia)	0,00 (5)	0,00 (4)	0,02 (28)	0,01 (11)	AP	AP	0,10, 0,01	0,09, 0,01	0,61, 0,06	0,24, 0,03
Digoxin – Amiodaron	Digoxin toxicitás	0,81 (1 406)	0,75 (1 318)	0,67 (1 179)	0,49 (864)	0,92	-39	7,39, 12,67	7,82, 11,72	7,59, 10,44	6,27, 7,52
Digoxin – Verapamil	Digoxin toxicitás	1,26 (2 190)	1,10 (1 927)	0,83 (1 456)	0,64 (1 121)	0,99	-49	11,51, 7,38	11,44, 7,26	9,37, 6,02	8,12, 5,05
HMG CoA reduktáz inhibitorok ^l – Ciklosporin	Sztatin toxicitás (pl. rabdomiolízis)	0,08 (136)	0,08 (134)	0,10 (175)	0,08 (145)	0,22	GYI	0,03, 15,84	0,03, 15,50	0,04, 17,73	0,04, 14,10
Tamoxifén – CYP2D6 inhibitorok ^m	Csökkent tamoxifén hatás	0,04 (70)	0,02 (43)	0,03 (60)	0,01 (22)	AP	AP	5,63, 0,10	3,78, 0,06	4,71, 0,08	1,68, 0,03
Összesen		918,02 (1 596 613)	944,04 (1 650 576)	923,84 (1 626 745)	940,37 (1 658 416)	0,56	GYI				

AP – az alacsony prevalencia miatt (<100 eset/év) nem került kiszámításra, GYI – a lineáris modell gyenge illeszkedése miatt ($R^2 < 0,7$) nem került kiszámításra

*a Gyógyszer 1, ill. Gyógyszer 1000 kiváltására eső interakciós esetek száma

^abenazepril, kaptopril, cilazapril, enalapril, fozinopril, lizinopril, perindopril, kinapril, ramipril,trandolapril

^bamilorid, eplerenon, spironolakton

^ckaptopril, enalapril, lizinopril, perindopril, ramipril

^dacenokumarol, warfarin

^eacetilszalicilsav, cilosztazol, klopidogrel, prazugrel, tiklopidin

^fdabigatrán, apixabán, rivaroxabán

^gaceklofenák, acetaminofen, dexibuprofen, diklofenák, indometacin, lornoxicám, meloxicám, naproxén, nifluminsav, nimeszulid

^hflukonazol

ⁱfentanil, tramadol

^jalprazolám, klonazepám

^kmetoprolol

^latorvasztatin, szimvasztatin

^mbupropion, duloxetin, fluoxetin, paroxetin

V. 3. Megbeszélés

A gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatások gyakorlati kezelése világszerte kihívások elé állítja az egészségügyi ellátókat. Nem alakult ki egységesen elfogadott szakmai norma arra vonatkozóan, hogy mely kölcsönhatások elkerülésére kellene az erőfeszítéseket koncentrálni. Kézenfekvőnek tűnik a közismerten jelentős és sokrétű interakciós potenciálú hatóanyagokat célba venni (pl. rifamicinek, MAO-gátlók, immunszuppresszánsok), az ezekre fókuszáló közleményeket azonban sokszor éri a klinikai valóságtól való elrugaskodottság kritikája [210]. A „klasszikusan” problémás hatóanyagok alkalmazásának visszaszorulásával előtérbe kerültek a kisebb interakciós potenciálú, ám széles körben használt hatóanyagok kölcsönhatásai (pl. HMG-CoA-reduktáz gátlók, SSRI-k, NSAID-ok). Vizsgálatunkban az interakciók mindkét fenti típusának figyelembevételére törekedtünk.

Az interakciók súlyának reális megítélésében akadályt jelent a nem kívánt következmények kialakulásának valószínűségéről rendelkezésre álló adatok hiányossága. A nagy betegadatbázisok elemzésével nyert eredmények jelentős előrelépést jelenthetnek ezen a téren, fontos lenne ezeket az információkat az interakciós forrásokban, valamint a szakmai irányelvekben, szakmai szervezetek ajánlásaiban is minél hamarabb hasznosítani (az alkalmazási előírások szövegéről nem is beszélve). Sajnálatos módon a *III. 2. fejezetben* példaként említett 3 publikáció közül [55, 56, 60] egyedül a Janusmed adatbázis hivatkozik Masclee és munkatársai eredményeire.

A biztonságstudományban ismert „nagylyukú sajt modell” (*Swiss cheese model*) az interakciók problémakörére is alkalmazható: a sajt szeletei reprezentálják a nem kívánt kimenettel szembeni védelmet biztosító rendszereket [211]. A beteget csak a szeleteken lévő lyukak (azaz a védelmi rendszerek hiányosságainak) együttállása esetén érheti ártalom. Az általunk vizsgált adatok a betegekhez valóban eljutott veszélyes kombinációkat reprezentálják, melyek már átlépték a felíró orvos és a gyógyszerész, valamint a számítógépes interakció-szűrés védelmi vonalán. Még mindig vannak azonban olyan „szeletek”, melyek elháríthatják az ADR veszélyét (pl. monitorozás, dózis, beviteli út, a beteg állapota).

A gyógyszerertári panel által biztosított széleskörű lefedettségének, valamint az országos predikcióhoz használt regressziós modell által figyelembe vett több független adatforrásnak köszönhetően az elemzett adatok várhatóan jól tükrözik a valós hazai vénykiváltási mintázatot. Mivel a gyógyszereszedők aránya a magyar lakosságban közel áll az európai átlaghoz (2014-ben 49,8 vs. 48,6%) [212], ez a tényező nem korlátozza az eredményeink más hasonló

tanulmányokéval való összehasonlíthatóságát. Mivel azonban az interakciók által jelentett klinikai és gazdasági teher populációs szinten erősen függ az adott piacon elérhető gyógyszerektől, ill. a felírási gyakorlattól, a különböző vizsgálati környezetben nyert adatok összevetése nem biztos, hogy releváns [37]. A módszertani különbségek ellenére úgy gondoljuk, érdemes az eredményeinket egy hasonló 2010-es svéd vizsgálatával összehasonlítani [23]. Figyelembe véve, hogy az adatgyűjtés idején a két ország népességszáma hasonló volt (Svédország teljes populációja 2010-ben 9 340 682 fő, Magyarorszáké 2013-ban 9 908 798 fő) [213], illetve hogy Holm és munkatársai 4 hónapos időszakot vizsgáltak, a hazai 2013-as együttes kiváltások számát 3-mal elosztva durván összehasonlíthatóak az adatok. Míg egyes interakciók Magyarország esetében tűnnek nagyobb problémának, mint a kálium-spóroló diuretikumok + ACE-inhibitorok (40 802 vs. 140 044) vagy kálium-spóroló diuretikumok + kálium-sók kombinációja (9 902 vs. 49 817); Svédországban jelentősen gyakoribb például a szerves nitrátok PDE-5-gátlókkal való együttadása (1 206 vs. 32). A körülbelül azonos prevalenciájú kölcsönhatásokra példa a warfarin + NSAID-ok (4 512 vs. 5 595) és a warfarin + kis dózisú acetilszalicilsav (9 382 vs. 8 134) együttadása.

Hazánkban a járóbeteg ellátásban az elektronikus vény közelmúltban indult bevezetése, valamint a kórházi ellátásban a betegre szabott gyógyszeresztás térnyerése különös aktualitást ad az interakció-szűrést támogató elektronikus rendszerek továbbfejlesztésének. Az interakció-szűrés nemzeti szintű szabályozása nem biztos, hogy az összes magas kockázatú hatóanyagpárt lefedí, továbbá kérdéses lehet a kórházi körülmények közötti hatékonysága is [214]. Szerencsére optimizmusra sokkal inkább okot adó eredményeket is publikáltak a közelmúltban: a SFINX adatbázisnak az alapellátásban használt elektronikus betegnyilvántartó rendszerbe történő integrálását követően szignifikánsan csökkent a potenciálisan súlyos kölcsönhatások előfordulásai gyakorisága [215]. Napjainkra külön szakterület alakult ki annak, milyen elvek mentén érdemes interakció riasztásokat beépíteni az elektronikus vényírás, ill. gyógyszerkiadás folyamatába. A megjelenő riasztások egészségügyi szakemberek által történő személyre szabhatósága, továbbá a kockázatértékelés során az egyéni betegjellemzők figyelembevétele („kontextuális riasztás”) jelentős tényezők az irreleváns jelzések és az ezekkel járó frusztráció csökkentése, valamint a számítógépes interakció-szűrés nagyobb gyakorlati hasznosíthatósága szempontjából [210, 216].

A vizsgálat limitációi

- Az együttes kiváltási adatok csak a vényköteles gyógyszerek vonatkozásában voltak elérhetőek, így a vizsgálatunk nem terjedt ki az OTC készítményekre és kiegészítő termékekre.
- Az interakciós esetek azonos időben történő kiváltásra korlátozása (szemben egy tágabb időablak figyelembevételével) a kockázatok alulbecslését eredményezhette. Egy korábbi hazai felmérésben az interakciós párok 50%-át váltották ki egy időben [25].
- Nem ismert a vizsgált interakciók által érintett betegek száma, mivel az elemzés egysége a kiváltott vény, nem pedig az egyén volt.
- Nem követtük nyomon a potenciális interakciók klinikai kimenetelét. A kölcsönhatások egy szűk, általánosságban klinikailag szignifikánsnak tekintett körét vizsgáltuk, nem értékeltük ugyanakkor a nem kívánt következmény kockázatát csökkentő vagy fokozó faktorok jelenlétét (pl. dózis, életkor, laboratóriumi monitorozás).

V. 4. Következtetések

Mivel a gyógyszer-interakciók a nem kívánt gyógyszerhatások előrejelezhető és megelőzhető okának tekinthetők, a veszélyes gyógyszer-párosításoknak való kitettség miatti kockázatok minimalizálása alapvető fontosságú. A preventív kölcsönhatás-szűrés célja annak biztosítása, hogy egyetlen beteg se kaphasson nagy rizikójú kombinációkat a kockázat előzetes értékelése, valamint folyamatos kontrollja nélkül. Jelen vizsgálatunkkal alapot szeretnénk nyújtani a rutinszerű interakció-szűrés elengedhetetlenül szükséges továbbfejlesztéséhez. Fő kutatási kérdésünk az volt, hogy vajon a kritikus kölcsönhatások egy szelektált köre valóban számottevő veszélyt jelent-e a hazai járóbetegekre nézve. Eredményeink alapján az interakciók kérdése korán sem tekinthető megoldottnak. Minden évben 1,8 millió olyan együttes gyógyszerkiváltás történik, mikor a felíró orvos és a készítményeket kiadó gyógyszerész szerepe kritikus a potenciális kölcsönhatások felismerésében és menedzselésében. Jelentősen hozzájárulna a betegbiztonság javításához, amennyiben legalább egy „minimumlista” kapcsán sikerülne szakmai konszenzus elérni.

VI. Kiegészítő termékek alkalmazásának és interakcióinak felmérése belgyógyászati betegek körében

A kiegészítő termékek nem biztonságos alkalmazását a polifarmáciához hasonló globális, ám fel nem ismert közegészségügyi problémának tartják [217, 218]. Az esetek egy részében kiegészítő termékek alkalmazása állhat a gyógyszeres terápia csökkent hatékonyságának, illetve a nem kívánt hatások jelentkezésének a hátterében. A potenciális kölcsönhatások felismerését és megelőzését nehezíti, hogy az egészségügyi szakemberek általában csekély rálátással bírnak a termékkörre: a beteg nem említi, az orvos/gyógyszerész nem kérdezi, a betegdokumentációban nem szerepel a használatuk [116, 140, 219]. A kiegészítő termékek jelentős arányú gyógyszerháron kívüli forgalmazása szintén hozzájárul a termékkör egészségügyi szakemberek látókörén való kívül maradásához.

Feltáró, pilot vizsgálatunkban a kiegészítő termékeknek a gyógyszeres terápiára kifejtett potenciális hatásait kívántuk megismerni, felmérve ezen aktuális problémakör valódi súlyát hazánkban. Célul tűztük ki, hogy (1) felmérjük milyen arányban jelenik meg a kiegészítő termékek használata a magyar kórházi betegek körében; (2) azonosítsuk és elemezzük a potenciális gyógyszer–gyógyszer, gyógyszer–kiegészítő, valamint kiegészítő–kiegészítő kölcsönhatásokat; (3) megvizsgáljuk az interakciós adatbázisok közötti különbségeket, továbbá (4) megismerjük az interakció-szűrés és menedzsment gyakorlati szempontjait.

VI. 1. Módszerek

Vizsgálati populáció

A PTE KK Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottság jóváhagyásával (ügyiratszám: 4320) keresztmetszeti, az ellátás helyén történő (*point-of care*) adatgyűjtést végeztünk a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinikáján ellátott járó- és fekvőbetegek körében. 2011 novembere és 2012 májusa között véletlenszerűen választott napokon 200, a járóbeteg szakrendeléseken várakozó, illetve a kórtermekben tartózkodó beteg került bevonásra.

Adatgyűjtés és feldolgozás

A bevont gyógyszerészek irányított személyes beszélgetés során gyűjtöttek adatot a felmérést megelőző 2 hétben alkalmazott gyógyszerekről és kiegészítő termékekről, azok beszerzési forrásáról, alkalmazásuk céljáról, illetve az esetlegesen tapasztalt mellékhatásokról. A

válaszokat a vizsgálat céljára kibővített gyógyszeranamnézis lapon rögzítettük. A szedett gyógyszerekre és a kiegészítő termékekre vonatkozó kérdést a következőképpen tettük fel: *„Kérem, sorolja fel, milyen orvos által felírt gyógyszereket alkalmazott az elmúlt két hétben! Kérem, sorolja fel, ezeken kívül esetleg milyen vény nélkül kapható gyógyszereket vagy más készítményeket, például étrend-kiegészítőket, vitaminokat vagy gyógynövény tartalmú termékeket alkalmazott ebben az időszakban!”* A vény nélkül kapható (OTC) gyógyszerek a kiegészítő termékek között kerültek felsorolásra, ill. elemzésre, mivel alkalmazásuk rendszerint nem a kezelőorvos kezdeményezésére történik, illetve a felhasználók többsége nem különíti el őket élesen a többi gyógyszernek nem minősülő terméktől. A gyógyszerelésre és az anamnéziszre vonatkozó információkat összehasonlítottuk, ill. kiegészítettük a betegdokumentációban szereplő adatokkal.

A betegek gyógyszerelésének leíró statisztikai elemzése a WHO anatómiai, terápiás, kémiai (ATC) osztályozása alapján történt [220]. A kiegészítő termékek tekintetében nem áll rendelkezésre ilyen átfogó és általánosan elfogadott osztályozási rendszer. Mivel egyes összetevők több termék kategóriában is elérhetők (pl. glükózamint vagy máriatövist étrend-kiegészítők és vény nélkül kapható gyógyszerek is tartalmaznak), a kiegészítő termékeket a jellemző „hatóanyagaik” alapján csoportosítottuk. A beteg által alkalmazott készítményeket így a következő kategóriák valamelyikébe soroltuk be: (1) vitaminok és ásványi anyagok, (2) növényi készítmények (beleértve a gyógygombákat), (3) OTC gyógyszerek (kivéve vitaminok és növényi készítmények), (4) homeopátiás és (5) egyéb készítmények (a többi kategóriába be nem sorolható termékek).

Megvizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a kiegészítő termékek alkalmazása és a nem, életkor (60 év alattiak vs. felettiak), az ellátás formája (járó- vs. fekvő), illetve a kezelőhely között. A kiegészítő termékek alkalmazását Khi-négyzet próbával, az alkalmazott kiegészítő termékek számát független mintás t-teszttel, ill. a különböző osztályok esetén ANOVA teszttel hasonlítottuk össze az egyes csoportokban. A statisztikai analízist az SPSS szoftver 20.0 verziójával (IBM, Armonk, New York) végeztük.

Interakció elemzés

Korábbi vizsgálatok tanulságai szerint egy adatbázis alapján nem azonosítható kellő biztonsággal az összes jelentős kölcsönhatás [142, 180, 181], ezért a felmérésünk során három különböző forrást használtunk: két angol és egy magyar nyelvűt. Az adatbázisok legfontosabb

tulajdonságait a IV. fejezetben található **IV. táblázat** tartalmazza (a táblázatban feltüntetett Medivus szoftver a jelen kutatásban vizsgált Mediris adatbázis alapján végzi az interakció-szűrést).

A Lexi-Interact (Lexi-Comp Inc., Hudson, Ohio) adatbázis egészségügyi szakembereknek nyújt részletes információt a gyógyszer-kölcsönhatásokról. Az interakciókat gyakran gyógyszercsoportokra vonatkoztatva adja meg (pl. hatástani csoport vagy farmakokinetikai tulajdonságok alapján), a kölcsönhatás besorolásán és mechanizmusán kívül a dózis-, idő- vagy beviteli módtól való függést, ill. a kölcsönhatás kialakulását befolyásoló kockázati tényezőket is feltünteti, amennyiben ezek ismertek.

A Medscape Drug Interaction Checker (WebMD, New York, USA) is elsősorban egészségügyi szakembereknek készült, ugyanakkor bárki számára szabadon hozzáférhető angol nyelvű internetes adatbázis. Elsődlegesen az USA-ban használt hatóanyagokat tartalmazza, tömör üzenetben összegzi az interakcióval kapcsolatos legfontosabb információkat.

A Mediris (HC Pointer Kft., Pécs, Magyarország) adatbázis az egyik legelterjedtebb hazai közforgalmú gyógyszertárakban használt patikai program részeként működik, a Magyarországon törzskönyvezett gyógyszerek mellett a legjelentősebb gyógyszertári forgalmú kiegészítő termékeket is tartalmazza. Esetében a kölcsönhatás-keresés 3 forráson alapul: nemzetközi szakirodalom, a készítmények hivatalos alkalmazási előírásai, valamint a citokróm P450 enzimrendszerre vonatkozó információk.

Míg a Medirisben terméknév alapján történik a vizsgálni kívánt készítmények kiválasztása, a két angol nyelvű adatbázisban elsősorban hatóanyag alapú keresésre van lehetőség. Egy-egy beteg teljes gyógyszerelésének és kiegészítő termékeinek bevitelét követően táblázatban rögzítettük a jelzett kölcsönhatásokat. Amennyiben egy adott hatóanyag nem szerepelt valamelyik adatbázisban, azt a kölcsönhatás-keresésnél az adott hatástani csoport egy másik, hasonló hatóanyagával helyettesítettük.

Meghatároztuk az 50 leggyakrabban előforduló interakciót, majd megvizsgáltuk ezek vonatkozásában az adatbázisok közötti átfedést. A kölcsönhatások súlyossági besorolására a Medscape adatbázisban alkalmazott 4 kategóriát megfeleltetve a Lexi-Interact X–B kategóriáinak megvizsgáltuk, hogy az 50 leggyakoribb kölcsönhatás közül a mindkét adatbázisban szereplők besorolása milyen arányban egyezik meg. A két adatbázis osztályozása közötti egyetértést a Cohen-féle Kappa együtthatóval jellemeztük.

Végül a három adatbázisban végzett kölcsönhatás-keresés eredményeit egyesítve meghatároztuk a potenciálisan súlyos kölcsönhatások előfordulási gyakoriságát. A Medscape adatbázisban *Serious* vagy *Contraindicated* besorolású, a Lexi-Interact-ben X vagy D kategóriájú, valamint a Mediris által jelzett összes interakciót potenciálisan súlyosnak tekintettük. Amennyiben a besorolás eltért a különböző adatbázisokban, a súlyosabbat vettük figyelembe („legrosszabb eset scenárió”).

VI. 2. Eredmények

Gyógyszerek és kiegészítő termékek alkalmazása

103 járó- és 97 fekvőbeteg vett részt a vizsgálatban. Közel az összes, 197 résztvevő (98,5%) alkalmazott vényköteles gyógyszereket, a leggyakoribb gyógyszer csoportokat a **XI. táblázat** tartalmazza.

XI. táblázat. A vizsgált populáció jellemzői (n=200)

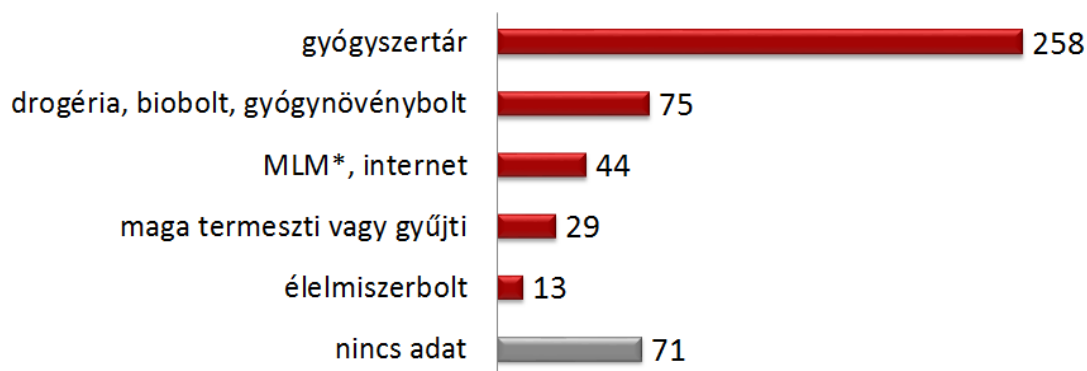
Életkor	16–85 év, átlag: 57,1 ± 15,5 év	
Férfi:nő arány	2:3	
Dohányzás	Dohányosok	36
	Nemdohányzók (beleértve akik leszoktak)	159
	Nem ismert	5
A bevont betegek száma kezelőhely szerint	Endokrinológia járóbeteg	48
	Endokrinológia fekvőbeteg	13
	Gasztroenterológia járóbeteg	16
	Gasztroenterológia fekvőbeteg	25
	Hematológia járóbeteg	28
	Hematológia fekvőbeteg	35
	Kardiológia járóbeteg	7
	Kardiológia fekvőbeteg	18
	Általános belgyógyászat járóbeteg	4
	Általános belgyógyászat fekvőbeteg	6
A leggyakoribb gyógyszer csoportok és az azokat alkalmazók száma	Protonpumpa gátlók (ATC A02BC)	88
	Szelektív béta-receptor blokkolók önmagukban (ATC C07AB)	67
	Trombocita-aggregáció gátlók, kivéve heparin (ATC B01AC)	57
	Kálium (ATC A12BA)	59
	ACE-gátlók önmagukban (ATC C09AA)	54
	HMG-CoA-reduktáz gátlók (ATC C10AA)	50

A 200 megkérdezett beteg közül 171 (85,5%) alkalmazott valamilyen kiegészítő terméket a megelőző 2 hétben. Ezen belül 115 beteg (57,5%) szedett vitamin vagy ásványi anyag

készítményt, leggyakrabban C-vitamint (n=67), magnéziumot (n=52) és B-vitamin komplexet (n=45). Minden második beteg (98-an, 49%) alkalmazott növényi termékeket, melyek közül a kamilla (n=21), a zöld tea (n=17), a csipkebogyó (n=16), a csalán (n=13) és a citromfű (n=13) volt a legnépszerűbb összetevő. Ötvenöt (27,5%) számoltak be vény nélkül kapható gyógyszer használatáról (a vitamin vagy gyógynövény tartalmú OTC gyógyszereket nem ide sorolva), a legtöbbször előforduló hatóanyagok ebben a csoportban a paracetamol (n=12), a drotaverin (n=9), illetve az ibuprofen, koffein és acetilszalicilsav (6-6 beteg) voltak. További 5 beteg (2,5%) alkalmazott homeopátiás készítményt, illetve 41 (20,5%) egyéb terméket (pl. probiotikumot: n=5, aminosavakat: n=3, ill. gyógyvizet: n=3). A kiegészítő terméket alkalmazó fekvőbetegek 36%-a a kórházi tartózkodása alatt is folytatta legalább egy készítmény használatát.

A betegek a vényköteles gyógyszerek mindegyikét gyógyszerertárból szerezték be, a kiegészítő termékek esetén ugyanakkor 5-ből 2 készítmény más forrásból származott. A beszerzési források megoszlását a **8. ábra** mutatja.

8. ábra. A kiegészítő termékek beszerzési forrásai



A számok az adott forrásból beszerzett készítmények számát jelölik.

*MLM – multi level marketing

Vizsgálatunkban a nők a férfiaknál nagyobb arányban (90% vs. 79%; $p=0,027$) és átlagosan több (2,68 vs. 2,11; $p=0,047$) kiegészítő terméket alkalmaztak. Nem volt szignifikáns különbség a kiegészítő termékek használata tekintetében a 60 év alattiak és felettiak ($p=0,887$), a járó és fekvőbetegek ($p=0,407$), ill. az egyes kórházi osztályok között ($p=0,303$).

A **XII. táblázatban** is látható, hogy jelentős különbség volt a betegektől nyert, illetve az orvosi dokumentációban rögzített adatok között. A betegek kevesebb vényköteles gyógyszert (átlagos különbség: -1,8) és több kiegészítő terméket (átlagos különbség: +2,0) soroltak fel, mint ahány

a kórházi informatikai rendszerben szerepelt. A kiegészítő termékek 88%-ára nem volt utalás a dokumentációban.

XII. táblázat. A betegek által az adatgyűjtést megelőző 2 hétben alkalmazott készítmények száma

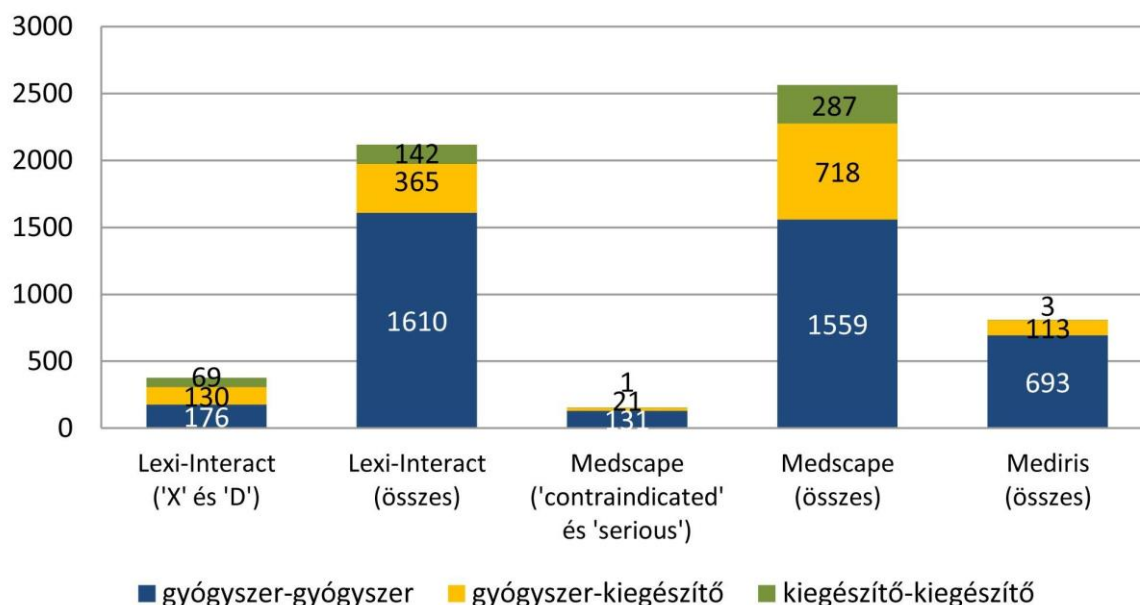
	Adatforrás	Vényköteles gyógyszerek száma	Kiegészítő termékek száma
		Átlag (medián; tartomány)	Átlag (medián; tartomány)
Járóbeteg	Beteginterjú	5,5 (5; 0–17)	2,2 (2; 0–8)
	Orvosi dokumentáció	6,2 (6; 0–16)	0,3 (0; 0–2)
	A két forrást összegezve	5,7 (5; 0–18)	2,2 (2; 0–8)
Fekvőbeteg	Beteginterjú	4,9 (5; 0–16)	2,6 (2; 0–11)
	Orvosi dokumentáció	7,8 (8; 0–20)	0,4 (0; 0–2)
	A két forrást összegezve	10,1 (10; 0–25)	2,7 (2; 0–11)
Járó- és fekvő- betegek együtt	Beteginterjú	5,2 (5; 0–17)	2,4 (2; 0–11)
	Orvosi dokumentáció	7,0 (7; 0–20)	0,3 (0; 0–2)
	A két forrást összegezve	7,8 (7; 0–25)	2,5 (2; 0–11)

Interakciók

A megkérdezett betegek által alkalmazott összesen 1 563 vényköteles gyógyszer és 490 kiegészítő termék között a Lexi-Interact alapján 2 117, a Medscape-ben 2 564, a Mediris adatbázis alapján pedig 809 potenciális interakciót azonosítottunk. Ezek termék kategóriák szerinti (gyógyszer–gyógyszer, gyógyszer–kiegészítő, kiegészítő–kiegészítő) megoszlása a **9. ábrán** látható. Mivel a Medirisben a készítők szándéka szerint kizárólag a jelentős, potenciális súlyos interakciók szerepelnek, érdemes az eredményeket külön a másik két adatbázisban hasonló besorolású kölcsönhatásokkal összehasonlítani.

Számos kombináció többször is előfordult, a Lexi-Interactben 1 024, a Medscape-ben 1 068, a Medirisben pedig 460 egyedi hatóanyagpár állt az interakciók mögött. Az adatbázisok közötti átfedést az **10. ábra** mutatja. A gyógyszer–kiegészítő termék interakcióknak 6%-a, a kiegészítő–kiegészítő kölcsönhatásoknak pedig mindössze 3%-a szerepelt mindhárom forrásban. A több adatbázisban is megtalálható interakciók esetében is sokszor eltért azok kockázatának megítélése. A súlyossági besorolás különbözősége különösen jellemző volt a gyógyszer–kiegészítő interakciókra (ld. **XIII. táblázat**). A 3 adatbázisban végzett keresés eredményeinek összesítése alapján 89 betegnél (a kiegészítőket alkalmazók 45,2%-ánál) azonosítható potenciálisan súlyos gyógyszer–kiegészítő termék interakció. A leggyakrabban előforduló potenciálisan súlyos kölcsönhatásokat a **XIV. táblázat** tartalmazza.

9. ábra. A három adatbázisban talált kölcsönhatások száma és megoszlása



10. ábra. Az adatbázisok közötti átfedés kategóriánként az 50 leggyakoribb interakciót illetően



XIII. táblázat. A leggyakrabban előforduló interakciók besorolásának összehasonlítása a Lexi-Interact és Medscape adatbázisokban

Az egyes kölcsönhatások besorolása...	Gyógyszer-gyógyszer (n=24)	Gyógyszer-kiegészítő (n=18)	Kiegészítő-kiegészítő (n=17)
Azonos	79,2%	33,3%	41,2%
Eltér	20,8%	66,7%	58,8%
Kappa együttható*	0,37	0,04	0,21

*A Kappa együttható az értékelők, kategorizációk közötti egyetértés mértékét adja meg. Ha a kappa értéke 1, teljes a konszenzus, míg a 0-hoz közeli érték esetén a két kategorizáció független, az egyetértés csupán véletlenszerű [221].

XIV. táblázat. Kategóriánként a top 5 potenciálisan súlyos interakció és előfordulási gyakoriságuk a különböző adatbázisokban

Kategória	Top 5 potenciálisan súlyos interakció	Lexi-Interact	Medscape	Mediris	
Gyógyszer–gyógyszer	perindopril + kálium-sók	25	25	25	
	acetilszalicilsav + indapamid	-	20	2	
	perindopril + furozemid	17	17	2	
	bizoprolol + kálium-sók	-	16	9	
	D-vitamin + kalcium	13	13	9	
Gyógyszer–kiegészítő	Vitaminok és ásványi anyagok	D-vitamin + magnézium	2	12	4
		warfarin/acenokumarol + aszkorbinsav	-	11	8
		atorvasztatin + niacin	9	9	-
		indapamid + kalcium	8	8	1
		metilprednizolon + kalcium	3	7	-
	Növényi készítmények	acetilszalicilsav + zöld tea	5	5	-
		warfarin/acenokumarol + kamilla	4	-	4
		enoxaparin + zöld tea	3	3	-
		enoxaparin + kamilla	3	-	-
		metformin + Panax ginseng	-	-	3
	OTC gyógyszerek	perindopril + diklofenák	3	3	3
		kálium-sók + ibuprofen	-	3	2
		indapamid + diklofenák	2	2	2
		furozemid + ibuprofen	2	2	1
		indapamid + acetilszalicilsav	-	2	2
warfarin/acenocoumarol + paracetamol		2	2	2	
Egyéb kiegészítő termékek	warfarin/acenocoumarol + kondroitin	-	-	2	
	spironolakton + arginin	-	-	1	
Kiegészítő–kiegészítő*	aszkorbinsav + réz-sók	32	32	-	
	vas-sók + kalcium	14	20	-	
	aszkorbinsav + acetilszalicilsav	5	5	2	
	kamilla + zöld tea	2	-	-	

*további 20 interakciós hatóanyagpár 1-1 esetben fordult elő

VI. 3. Megbeszélés

Mind a járó, mind a fekvőbetegek igen nagy arányban alkalmaznak kiegészítő termékeket gyógyszereik mellett. A felmérésünk megerősíti azokat az eredményeket, miszerint a nők gyakrabban alkalmaznak kiegészítő termékeket [81, 83, 84, 112, 175].

Jelentős arányban tapasztaltunk eltérést az alkalmazott készítményekre vonatkozóan a beteginterjú során nyert és a kórházi informatikai rendszerben rögzített információ között. Ennek hátterében állhat, hogy nem minden beteg tudta felsorolni az összes gyógyszerét, ill. a fekvőbetegek egy része nem volt tisztában vele, hogy a kórházban milyen kezelést kap. Emellett

a dokumentációban szerepelhettek olyan készítmények is, amelyeket a beteg valójában már nem használt. A kiegészítő terméket illetően mindenképpen szükséges volt a betegek megkérdezése, mivel a készítmények döntő többsége nem szerepelt a kórházi informatikai rendszerben. Néhány válaszadó megemlítette, hogy szándékosan nem tájékoztatta kezelőorvosát a kiegészítő termékek alkalmazásáról. Az utóbbi években végzett felmérésekben a megkérdezettek 63–90%-a nem említette a nem konvencionális terápia alkalmazását egészségügyi szakembernek [81, 138, 139, 222, 223]. Az „elhallgatás” leggyakoribb okai, hogy a beteg nem tartotta fontosnak megosztani ezt az információt, az orvos nem kérdezte, vagy a beteg félt, hogy az orvos helytelenítené a készítmények alkalmazását [219, 223]. Sokan még nem kívánt hatás fellépése esetén sem szívesen számolnak be erről az őket ellátó egészségügyi szakembernek [224]. Még akik meg is beszélnek a kiegészítő termékek alkalmazását házi orvosukkal, vonakodnak így tenni kórházi körülmények között [225]. Mindezek az eredmények felhívják a figyelmet a komplementer terápiákra való kitérés jelentőségére az orvos–beteg, illetve gyógyszerész–beteg konzultáció során. Ezt felismerve számos, a „legjobb lehetséges gyógyszeres anamnézis” (Best Possible Medication History – BPMH) felvételét elősegítő irányelv kiemeli a kiegészítő termékekkel kapcsolatos kérdések fontosságát [226–228].

Számos ellentmondással szembesültünk a különböző adatbázisokkal végzett interakció-szűrés eredményeiben. A tapasztalt különbségek a következő okokra vezethetők vissza:

- 1) Nem minden kölcsönhatás szerepel minden adatbázisban. Például a furoszemid + kálium-klorid hatóanyagpár csak a Medscape-ben, az amlodipin + magnézium sók kölcsönhatás csak a Lexi-Interact adatbázisban, az acenokumarol/warfarin + furoszemid interakció egyedül a Medirisben szerepelt.
- 2) Nem minden hatóanyag választható ki minden adatbázisban.
- 3) Egy adott kölcsönhatást az egyes adatbázisok különböző mértékben terjesztenek ki a gyógyszercsoport többi hatóanyagára. Például a Medscape adatbázis minden vas- és kalcium-só között interakciót jelez, ezzel szemben a Lexi-Interact adatbázisban csak a kalcium-karbonáttal adnak interakciót a vas sók, kalcium-citráttal vagy -kloriddal nem. Egy másik példa az *Echinacea* és az immunosuppresszánsok közötti interakció: ciklosporinnal mindhárom adatbázisban szerepel, kortikoszteroidokkal (pl. metilprednizolonnal) ugyanakkor csak a Lexi-Interactben és a Medirisben.

- 4) Kombinációs készítményeknél különbség lehetett a kölcsönhatás-keresés eredményében aszerint, hogy a hatóanyagokat külön-külön vagy kombinációként választottuk ki az adatbázisban.
- 5) Ugyanazon hatóanyag különböző készítményeit nézve eltérés lehet a hivatalos alkalmazási előírások között.

Számos kölcsönhatás klinikai relevanciája vitatott, ez nem meglepő annak ismeretében, hogy milyen sok tényező befolyásolhatja azt. Ezen tényezők egy része a készítménytől függ (az interakcióban résztvevő komponensek farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságai, dózis, beviteli mód stb.), más tényezők a beteggel kapcsolatosak (életkor, társbetegségek, máj- és vesefunkció, farmakogenetika stb.). Sajnos a legtöbb interakció kapcsán egyelőre nem ismert kellő mélységben az egyes specifikus kockázati tényezők szerepe [53].

Mivel az interakciós adatbázisok szakmai validitásának nincsenek általánosan elfogadott standardjai, a beválogatási és kizárási kritériumok, valamint a súlyossági besorolás meghatározása a fejlesztők döntésére van bízva. A validálás lehetséges módszere lehet egy kiválasztott standard adatbázissal való összehasonlítás, a szisztematikus irodalmi áttekintés, vagy a független szakértői vélemények [190, 229]. Még egy ilyen módszerekkel hitelesített adatbázis sem tekinthető „arany standardnak”, bár a besorolások transzparenciája és reprodukálhatósága javítja az interakció jelzések klinikai körülmények közötti hasznosíthatóságát [190].

Jellemző, hogy a szakirodalom „túlemleget” néhány esetet, aminek a háttérében nagyon korlátozott bizonyíték áll csak [54, 230]. Problémát jelent, ha ezek az anekdotikus interakciók az adatbázisokban is megjelennek.

A leggyakrabban előforduló interakciók között is számos olyan található, mely nagy valószínűséggel nem jelent valódi veszélyt a betegre, pl. a vérnyomáscsökkentők és NSAID-ok kölcsönhatása az utóbbiak alkalomszerű szedése esetén, vagy a kombinált vitamin-készítmények alacsony dózisú komponensei közötti interakciók. A felsorolt példákhoz hasonló esetekben a fals pozitív riasztások kiküszöbölhetők, amennyiben a program további szűrőket alkalmaz (pl. az együttadás minimális időtartama, dózis, beviteli út) [231].

Tapasztalataink alapján az interakció-szűrés során az alábbi tényezők jelentik a legnagyobb nehézséget:

- 1) A kórházi informatikai rendszer nem minden esetben tartalmazza a pontos és aktuális gyógyszerelést.
- 2) A kiegészítő termékek alkalmazása rendszerint nem szerepel az orvosi dokumentációban, ezért az erről való adatgyűjtés során elengedhetetlen a betegek megkérdezése.
- 3) A gyógyszerek nem minősülő termékkör vonatkozásában nem áll rendelkezésre a készítmények mindegyikét magába foglaló, közhiteles adatbázis a pontos összetételükről, élettani hatásaikról, ellenjavallataikról és a termékek javasolt alkalmazásáról, holott legalább az összetevők ismerete alapvető lenne az interakció-szűréshez. Egységes adatbázis híján az egyes készítmények összetételét illetően a csomagoláson, ill. a gyártó/forgalmazó honlapján szereplő információkra kell hagyatkozni. Ezek sokszor nem pontosak (és nem ritkán egymásnak is ellentmondanak), növényi összetevők esetén gyakran hiányzik a tudományos név, a felhasznált növényi rész, kivonatok esetén a kivonószer, illetve a drog-extraktum arány.
- 4) Nem minden kölcsönhatás-kereső adatbázisban van lehetőség a gyógyszer–kiegészítő termék kölcsönhatások szűrésére.
- 5) Az interakció jelzések sokszor kezelhetetlenül nagy száma nehézkessé és impraktikussá teszi a számítógépes interakció-szűrést. Vizsgálatunkban a jelzések legmagasabb száma 80 volt, melyek közül 23 duplikátum (az érintett beteg 17 vényköteles gyógyszert és 2 kiegészítő terméket alkalmazott)
- 6) Számos kölcsönhatás szakmai megítélése vitatott, ezt az adatbázisokban szereplő információk különbözősége is tükrözi.

A vizsgálat limitációi

A bevont betegek korlátozott száma miatt nem lehet a kölcsönhatások szempontjából fokozott rizikójú betegcsoportokat elkülöníteni. A személyes interjúnál a kérdező személye és a beszélgetés körülményei befolyásolhatják a válaszadást, ezért nem zárható ki, hogy egyes készítmények (pl. potencianövelők) alkalmazását a felmérés típusa és a nagyobb diszkréciót biztosító körülmények hiánya miatt nem említették a megkérdezettek. A vizsgálatba bevont személyek kiválasztásában nem zárható ki bizonyos mértékű torzító hatás, a szívesebben kommunikáló, kevésbé súlyos állapotú betegek valószínűleg nagyobb arányban vettek részt a felmérésben. Vizsgálatunkban a potenciális kölcsönhatások feltérképezésére törekedtünk, nem

vizsgáltuk, hogy ezek közül melyek okoztak valóban klinikai tüneteket, vagy tették szükségessé a terápia módosítását.

Az interakció-keresésnél az adott adatbázisban nem kiválasztható hatóanyagok gyógyszercsoporton belüli „helyettesítése” az érintett hatóanyagok alacsony száma miatt véleményünk szerint nem tekinthető jelentős torzító tényezőnek. Összesen 33 hatóanyag esetén volt szükség helyettesítésre, ezek közül 6 fordult elő 3-nál több esetben: acenokumarol (helyettes: warfarin), gliklazid (helyettes: glimepirid), drotaverin (helyettes: papaverin), butil-szkopolamin (helyettes: metil-szkopolamin), nadroparin (helyettes: enoxaparin) és filgrasztim (helyettes: szargramosztim).

VI. 4. Következtetések

Felmérésünkben a megkérdezett betegek 85,5%-a alkalmazott kiegészítő termékeket az orvos által felírt gyógyszerei mellett. 3 adatbázisban végzett interakció-keresés összesített eredményei alapján a kiegészítő terméket alkalmazók 45,2%-ánál áll fenn potenciálisan súlyos kölcsönhatás kockázata a gyógyszeres kezeléssel. A vizsgált adatbázisok között jelentős eltérések voltak a jelzett gyógyszer–kiegészítő termék interakciókban, ill. azok súlyossági besorolásában. Eredményeink alátámasztják a gyógyszeres anamnézis felvétele során a kiegészítő termékek alkalmazására való kitérés, valamint ezen információk betegdokumentációban történő rögzítésének jelentőségét.

VII. Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti interakciók bizonyítékokon alapuló értékelése

A kölcsönhatások nem kívánt következményeinek minimalizálása szisztematikus megközelítést igényel, mely magába foglalja a kockázatok azonosítását és értékelését, valamint rizikócsökkentő stratégiák kidolgozását és alkalmazását [143]. A gyakorlatban jobban hasznosítható, egységes és átlátható osztályozás a rendelkezésre álló adatok strukturált, bizonyítékokon alapuló értékelésével érhető el, melyre a gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatások terén már vannak kezdeményezések [53, 190, 191]. Ennek során figyelembe kell venni az interakciót igazoló bizonyítékok minőségét, az eredő nem kívánt hatás súlyosságát, a káros következmény bekövetkezésének valószínűségét, valamint a kockázatot esetlegesen befolyásoló tényezőket [53]. További fontos kérdések a kölcsönhatás jelentőségének megítélésekor, hogy az egyszerű megelőző intézkedéseken túl (mint például a beteg tájékoztatása a potenciális következményekről) szükség van-e további beavatkozásra; rendelkezésre állnak-e a monitorozásra vagy dózismódosításra vonatkozó ajánlások; az esetleges nem kívánt következmények kialakulása könnyen nyomon követhető-e, valamint felmerülnek-e kisebb interakciós potenciálú terápiás alternatívák [190].

A gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti kölcsönhatásokra vonatkozó ismeretanyag tekintetében ez idáig nem valósult meg a fenti kritériumoknak megfelelő szisztematikus értékelés. A kiegészítő termékkör sajátosságai miatt az ilyen interakciók értékelés során olyan speciális szempontokat is figyelembe kell venni, melyek a gyógyszerek kapcsán nem merülnek fel. A növényi készítmények összetételbeli variabilitása miatt például fontos, hogy egy adott készítményre leírt hatás nem vonatkoztatható automatikusan a növényt tartalmazó minden termékre [232]. Tekintetbe kell venni, pontosan mire vonatkozik a bizonyíték: milyen fajra, növényi részre, ill. annak milyen eljárással készített kivonatára.

Ebben a fejezetben két, hazánkban is jól ismert gyógynövény egy-egy potenciálisan súlyos kimenetelű interakciójának példáján mutatjuk be, milyen szempontok alapján lehetne az adott kölcsönhatás klinikai relevanciáját reálisan megítélni, illetve a szakemberek számára jobban hasznosítható és bizonyítékokon alapuló iránymutatást adni. A kiválasztott kölcsönhatások különböző interakciós adatbázisokban való súlyossági/kockázati besorolását a **2. melléklet** tartalmazza.

VII. 1. Módszerek

A gyógyszer–gyógyszer interakciók értékelésének a szakirodalomban leírt módszertanát alapul véve kidolgoztunk egy olyan szempontrendszert, mely a kiegészítő termékekkel kapcsolatos aspektusokat is figyelembe veszi. Az interakciók értékelése az alábbi szempontok alapján történt: (1) potenciális következmény, (2) a bizonyítékok bemutatása, (3) mire írták le az interakciót, (4) az interakcióért felelős komponens jelenléte az elérhető készítményekben, (5) időfüggés, (6) kiterjeszhetőség, (7) a kölcsönhatás jelentősége összességében, gyakorlati megfontolások.

Az eseteírások kapcsán a feltételezett interakció és a megfigyelt nem kívánt hatások közötti ok-okozati összefüggést a *Gyógyszer-interakció valószínűségi skála* alapján értékeltük [54].

VII. 2. A páfrányfenyő (*Ginkgo biloba*) és antitrombotikumok kölcsönhatása

Az interakció következménye: fokozott vérzésveszély

Az interakció háttérében álló bizonyítékok

Az interakciót alátámasztó adatok

A **XV. táblázat**ban foglaltuk össze a páfrányfenyő készítményekkel összefüggésbe hozható vérzéses eseményekről beszámoló eseteírásokat [233–255]. Az eseteírások többsége hiányos és ezért alacsony minőségű, különösen az alkalmazott páfrányfenyő készítmény dokumentációjának hiánya szembetűnő (25-ből mindössze 5 esetben nevezték meg a készítményt). A nem kívánt esemény és a ginkgó alkalmazása közötti ok-okozati összefüggés valószínűségének megállapítása szempontjából alapvető a vérzés kockázatát esetlegesen fokozó más tényezők ismerete. A leírt esetek többségénél fennálltak további rizikófaktorok, illetve annál az 5 esetenél, melynél ezek hiánya szerepelt, sem egyértelmű, hogy a szerzők vajon vizsgálataik során kimerítették-e az összes ismert kockázati tényezőt. 10 betegnél írták le a vérzés veszélyét fokozó gyógyszer együttes alkalmazását (1 esetben warfarin, 5 esetben acetilszalicilsav és 4 esetben más NSAID), ezek az esetek a páfrányfenyővel való interakcióra utalhatnak. Az interakciós eseteírások *Gyógyszer-interakció valószínűségi skála* alapján történő pontozását a **3. melléklet** tartalmazza. Az eseteírások 2005-ben publikált szisztematikus áttekintése során a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a ginkgó fogyasztás és a vérzés közötti ok-okozati összefüggés valószínűtlen [256].

Egy 10 egészséges önkéntes bevonásával végzett vizsgálatban a *G. biloba* klopidoგრéllel vagy cilosztazollal történő együttadása nem befolyásolta a vérlemezke aktivitást, azonban fokozta a cilosztazol vérzési időt megnyújtó hatását. Klopidoგრéllel együtt adva nem jelentkezett ez utóbbi interakció [257]. A publikációban nem szerepelt a felhasznált páfrányfenyő készítmény típusa, összetétele.

A Health Canada adatbázisában 4 és fél éves időtartam alatt 21 ginkgóval kapcsolatos mellékhatás bejelentést azonosítottak, melyek többsége a véralvadással volt összefüggésben. Egy esetben végzetes gasztrointesztinális vérzést jelentettek tiklopidin és páfrányfenyő kombinációjához kötődően, melyeket a beteg több más gyógyszerrel együtt több, mint 2 éve alkalmazott. Egy másik esetben agyvérzésről számoltak be egy klopidoგრél és acetilszalicilsav mellett ginkgó tartalmú növényi készítményt alkalmazó betegnél [258].

700 000 warfarinnal kezelt beteg elektronikus klinikai dokumentációjának elemzése során szignifikánsan nagyobb vérzési kockázatot mutattak ki a ginkgót is alkalmazók körében, ugyanakkor abban az esetben volt csak nagyobb a rizikó ebben a csoportban a csak warfarint szedő betegekhez viszonyítva, ha a statisztikai modellben a nem kívánt esemény bekövetkezésének időbeliségét is figyelembe vették. A vizsgálat bizonyító erejét csökkenti, hogy az ehhez felhasznált követési idők megbízhatóságát a szerzők maguk is megkérdőjelezik a gyógynövény-alkalmazás kezdetének és időtartamának jellemzően hiányos dokumentációja miatt [259].

Az interakció hiányát alátámasztó adatok

A súlyos kimenetelű esetleírások hatására a kétezres években számos a páfrányfenyő-kivonat véralvadásra kifejtett hatására irányuló randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot (RCT-t) végeztek. Egy 18 RCT-t elemző, 1 985 összesített alanszámú metaanalízisben nem találtak különbséget a különböző véralvadási paraméterekben a standardizált ginkgó-kivonattal és a placebóval kezelt csoport között [260]. Az antitrombotikumok és a páfrányfenyő együttes alkalmazásának a vérzés veszélyét potenciálisan fokozó hatását vizsgáló RCT-k nem igazoltak rizikónövekedést warfarinnal [261, 262], acetilszalicilsavval [263, 264] vagy tiklopidinnel [265] való kombináció esetén.

A klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban felmerül, hogy az alacsony esetszám és a korlátozott időtartam miatt nem képesek a ritka vagy késleltetve jelentkező nem kívánt események kimutatására. Egy hosszú távú, átlagosan 6,1 év követési időtartamú, 3 069 egészséges

önkéntes bevonásával végzett RCT-ben nem voltak gyakoribbak a vérzéses események a napi 240 mg standardizált ginkgó-kivonattal kezelték körében [266]. Egy több mint 300 000 járóbeteg adatait tartalmazó adatbázis 3 évre vonatkozó elemzése során szintén nem igazolódtott a vérzés magasabb kockázata a páfrányfenyő-készítményt alkalmazók körében [267].

Mire írták le az interakciót?

A bemutatott eseteírások közül több is az ok-okozati összefüggést megerősítendő hivatkozik egy 1987-es vizsgálatra, mely során egy BN 52063 kódnevű ginkgolid keverék 6 egészséges önkéntesnél szignifikánsan gátolta a PAF-indukálta (*platelet activating factor*, vérlemezke aktiváló faktor) trombocita-aggregációt [268]. Innen eredhet, hogy számos forrás tényként kezeli, hogy a páfrányfenyő készítmények trombocita-aggregáció gátló hatással rendelkeznek, így antitrombotikumokkal történő együttes alkalmazásuk kockázatos [269].

Gyógyászati célra ugyanakkor a jelentősen kisebb (kb. 4%) ginkgolid tartalmú kivonatok kerülnek felhasználásra [269]. A legtöbb készítmény hatóanyaga az EGb 761 nevű tisztított és standardizált száraz kivonat (ezzel végezték a hatásosságot és biztonságosságot alátámasztó klinikai vizsgálatokat), amely 24% flavon-glikozidban kifejezett flavonoidot, 6% terpénlaktont (ginkgolidok és bilobalid), valamint maximum 5 ppm ginkgolsavat tartalmaz [270]. Humán vérlemezkéken végzett aggregációs vizsgálatokkal megállapították, hogy a PAF-antagonista hatás kifejtéséhez 100-szor magasabb ginkgolid koncentrációra van szükség, mint ami az EGb 761 szokásos dózisa esetén maximálisan mérhető a vérplazmában. Figyelembe véve a PAF primer hemosztázisban játszott mérsékelt szerepét, ezek az eredmények kétségessé teszik, hogy az EGb 761-et alkalmazó betegeknél tapasztalt vérzésért a ginkgolidok lennének felelősek [271].

In vitro vizsgálatok alapján felmerült, hogy a standardizált páfrányfenyő kivonat befolyásolhatja egyes metabolikus enzimek aktivitását, klinikai adatok azonban nem erősítették meg ezen mechanizmus jelentőségét [262, 272].

Az eseteírások közül 6 vonatkozik biztosan standardizált kivonatra, a többi nem ismerteti az érintett páfrányfenyő készítmény fitokémiai jellemzőit. A kereskedelmi forgalomban az EGb 761-től jelentősen különböző összetételű készítmények is elérhetők, a ginkgolidok eltérő mennyisége és relatív aránya, az esetlegesen hozzáadott extra flavonoidok, valamint az allergiás reakciókért is felelősnek tartott ginkgolsav eltávolításának hiánya ezen készítmények kedvezőtlenebb biztonsági profilját eredményezhették [269].

Az interakcióért felelős komponens jelenléte az elérhető készítményekben

A páfrányfenyő a termékkategóriák széles körében megtalálható. A **4. melléklet** tartalmazza néhány népszerű, hazai gyógyszerári forgalomban is elérhető készítmény jellemzőit. A standardizált kivonatot tartalmazó készítmények mellett a szárított levélből készült monokomponensű tea, teakeverék és kapszula is elérhető. Az étrend-kiegészítőkre nem vonatkoznak a gyógyszerkészítményekkel szemben támasztott szigorú minőségi követelmények, a nem megfelelő minőségű készítményekről beszámoló számos közlemény fényében nem meglepő, hogy a *G. biloba* tartalmú készítmények közelmúltban végzett analitikai vizsgálata során is azonosítottak kifogásolható minőségű termékeket. Érdekes, hogy a páfrányfenyőt nyomokban sem tartalmazó étrend-kiegészítők mellett közel 30% ginkgolid tartalmú készítmény is megtalálható a piacon [273].

Nyilvánvaló, hogy hatásossági és biztonságossági szempontból nem tekinthető egyenértékűnek az alacsony, változékonny hatóanyag-tartalmú, ginkgolsavat is tartalmazó levélpor a tisztított, dúsított, standardizált készítményekkel [274], a bemutatott interakció kockázata szempontjából azonban nem teljesen egyértelmű, mely termékek jelentenek nagyobb rizikót.

Időfüggés

A 19 esetleírás közül, melyben szerepelt az alkalmazás időtartama, 15 esetben 5 hónapnál hosszabb ginkgó-fogyasztást követően jelentkezett a vérzés, ez akár késleltetett reakcióra vagy kumulatív hatásra is utalhat. A hosszú távú követéses vizsgálat ugyanakkor nem igazolt ilyen hatást [266]. Valószínűbbnek tűnik, hogy a problémamentes együttalkalmazás során időközben fellépő kockázati tényezők, provokáló faktorok játszhattak szerepet a nem kívánt hatás kialakulásában.

Az interakció kiterjeszhetősége

A feltételezett interakció farmakodinámiás jellegéből adódóan a vérzés kockázata bármely más, a vérzési időt megnyújtó hatóanyaggal való kombináció esetén, így antikoagulánsokkal, trombocita-aggregáció gátlókkal és NSAID-okkal történő együttes alkalmazáskor is fokozódhat. A rizikó nagysága a különböző hatóanyagcsoportok esetén jelentősen eltérhet, számszerűsítéséhez azonban – ellentétben például az acetilszalicilsav és más antitrombotikumok kombinációjával [55] – egyelőre hiányoznak a farmakoepidemiológiai adatok. A különböző interakciós adatbázisok az említett hatóanyagok változó spektrumánál jeleznek kölcsönhatást páfrányfenyővel, egyes forrásokban a kockázati besorolás eltérő.

Az interakció jelentősége összességében, gyakorlati megfontolások

A rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet kijelenteni, hogy a páfrányfenyő és antitrombotikumok együttes alkalmazása esetén a vérzés kockázata nagyobb, mint ezen gyógyszerek önmagukban történő alkalmazása során. Annak ellenére, hogy az egyik legtöbbet vizsgált gyógyszer–gyógynövény kölcsönhatásról van szó, a gyakorlati teendőket illetően közel sem egységesek az interakciós adatbázisok, illetve az alkalmazási előírások vagy betegtájékoztatók. Több forrás az antikoagulált betegek szorosabb monitorozását javasolja, fontos azonban szem előtt tartani, hogy a trombocita-funkciót befolyásoló hatóanyagok az INR (*International Normalized Ratio*) érték megváltoztatása nélkül növelik meg a vérzések kialakulásának kockázatát.

Az UpToDate bizonyítékokon alapuló klinikai döntéstámogató adatbázis ajánlása így szól: *A spontán vérzés kockázata fokozódhat a páfrányfenyő-kivonat NSAID-okkal vagy véralvadásgátlókkal való kombinációja esetén. A ginkgó együttes alkalmazását ezen szerekkel el kell kerülni. A páfrányfenyő és kis dózisu acetilszalicilsav alkalmazása kapcsán nem számoltak be súlyos vérzéses epizódról. Bár ez a kombináció valószínűleg biztonságos, fokozott óvatosságra van szükség együttadásakor* [275].

Összességében az interakciót alátámasztó bizonyítékok nem adnak kellő alapot a ginkgó és antitrombotikumok együttes alkalmazásának tiltására, ugyanakkor az sem jelenthető ki, hogy bármely betegnél biztonsággal kombinálhatók. A kockázat egyéni mérlegelésekor figyelembe kell venni a vérzés rizikóját fokozó tényezők fennállását, mint az idősor, az intrakraniális, gasztrointesztinális vagy a húgyúti rendszer vérzésére prediszponáló állapotok, csökkent máj vagy veseműködés, illetve a további alkalmazott gyógyszerek és kiegészítő termékek.

XV. táblázat. A páfrányfenyő alkalmazása kapcsán fellépő vérzéses esetekről beszámoló esetleírások

Hivatkozás	Életkor (év), nem	Nem kívánt esemény	Készítmény típusa	Dózis (mg/nap)	Alkalmazás időtartama	Kockázati tényezők/gyógyszerek	Alkalmazás felfüggesztése/újraindítása	Véralvadási paraméterek
Rowin 1996 [233]	33, nő	Kétoldali szubdurális hematómák	NI	120	2 éve	Nem voltak	Igen/Nem	Megnyúlt VI, normál PI és PTI
Gilbert 1997 [234]	72, nő	Szubdurális hematóma	NI	150	6-7 hónapja	NI	NI	NI
Rosenblatt 1997 [235]	70, ffi	Spontán hiféma (vérzés az elülső szemcsarnokban)	Ginkoba ^a	80	1 hete	ASA 325 mg	Igen/Nem	NI
Matthews 1998 [236]	78, nő	Parietális hematóma	NI	NI	2 hónapja	Warfarin, hipertenzió	NI	Emelkedett PI, normál PTI
Vale 1998 [237]	61, ffi	Szubarachnoideális vérzés	Tebonin 761 ^a	120-160	>6 hónapja	Nem voltak	Igen/Nem	Enyhén megnyúlt VI, normál PI és PTI
Benjamin 2001 [238]	56, ffi	Parietális hematóma	NI	120	18 hónapja	Nem voltak	NI	Normál PI
Fessenden 2001 [239]	34, ffi	Posztoperatív vérzés	NI	„2 tableta”	NI	Laparoszkópos epehólyag-eltávolítás	NI	NI
Hoffman 2001 [240]	69, ffi	Szubdurális hematóma	NI	253,4	„évek óta”	Rofekoxib, halolaj, E-vitamin, szibériai ginszeng, magas vérnyomás, fejsérülés	Igen/Nem	Megnyúlt VI, normál PI és PTI
Garcia 2002 [241]	75, ffi	Kisagyi hematóma	NI	80	1 hónapja	NI	NI	„Normál véralvadási értékek”
Hauser 2002 [242]	59, ffi	Máj körüli hematóma, vitreális vérzés	NI	NI	NI	ASA 81 mg, májtranszplantáció, cirrózis, alacsony trombocitaszám	Igen/Nem	Normál PI és PTI
Miller 2002 [243]	78, ffi	Szubdurális hematóma	NI	150	6 hónapja	Elesés, magas vérnyomás	NI	Normál PI és PTI, VI: NI
Schneider 2002 [244]	65, ffi	Spontán hiféma (vérzés az elülső szemcsarnokban)	Ginkgor fort ^a	600	8 hete	Nem voltak	Igen/Nem	Normál trombocita funkció (áramlási citometria)

Fong 2003 [245]	65, nő	Retrobulbáris vérzés	NI	120	2 éve	Peribulbáris érzéstelenítő injekció	NI	Normál PI és PTI
Meisel 2003 [246]	71, ffi	Fatális intracerebrális vérzés	Gingium ^b	80	2,5 éve	Ibuprofen 600 mg	-	NI
Bebbington 2005 [247]	77, nő	Posztoperatív vérzés	NI	120	NI	ASA, „egyszerű analgetikumok”, csípőprotézis műtét	Igen ^d /Nem	„Normál rutin véralvadási értékek”
Bent 2005 [248]	73, ffi	Bőr alatti foltszerű bevérzések, orrvérzés, aranyeres vérzés	„standardizált étrend-kiegészítő” ^c	75	6-7 hónapja	E-vitamin	Igen/Igen	Megnyúlt VI, normál PI és PTI
Castellote Varona 2005 [249]	73, ffi	Frontotemporális vérzés	G. biloba kivonat	80	2 éve	ASA 100mg, E-vitamin	Nem (csak az ASA-t)/-	NI
Castellote Varona 2005 [249]	83, nő	Fatális intracerebrális vérzés	G. biloba kivonat	80	2 éve	ASA 100mg, citalopram, trauma, magas vérnyomás	-	NI
Destro 2005 [250]	53, nő	Posztoperatív vérzés	NI	160	„krónikus”	Plasztikai műtét	NI	NI
Destro 2005 [250]	51, nő	Posztoperatív vérzés	NI	160	„krónikus”	Plasztikai műtét	NI	NI
Jayasekera 2005 [251]	65, ffi	Posztoperatív vérzés	5 komponensű folyékony növényi készítmény	NI	NI	Diklofenák, csípőprotézis műtét	NI	„Normál rutin véralvadási értékek”
MacVie 2005 [252]	78, nő	Vitreális vérzés	NI	NI	5 hónapja	Halolaj	Igen/Nem	NI
Yagmur 2005 [253]	75, nő	Posztoperatív vérzés	Gingium ^b	80	2 éve	1 napos sebészet	Igen/Nem	Normál PI és aPTI, csökkent trombocita funkció (PFA-100)
Pedroso 2011 [254]	38, nő	Jobb frontális hematóma és szubarachnoideális vérzés	NI	240	4 éve	Nem voltak	Igen	NI
Carlile 2015 [255]	46, nő	Diffúz alveoláris vérzés	NI	NI	>1 éve	Ibuprofen 800 mg, glükomannán rost, „ginseng”	Igen/Nem	Normál INR és PTI

ASA – acetilszalicilsav, NI – nem ismert, PI – protrombin idő, PTI – parciális tromboplasztin idő, VI – vérzési idő

^aEGb 761 (24% flavon-glikozid és 6% terpénlakton), ^b21–28% flavon-glikozid, 3–4% ginkgolid, 2–3% bilobalid, ^c27% flavon-glikozid és 10% terpénlakton, ^da seb véres váladékozása csak 6 héttel később szűnt meg

VII. 3. A közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) és antidepresszánsok kölcsönhatása

Az **interakció következménye**: az orbáncfűvet más szerotonerg aktivitást fokozó hatóanyagokkal együtt alkalmazva nő a szerotonin szindróma kialakulásának kockázata

Az interakció hátterében álló bizonyítékok

Az orbáncfű antidepresszáns hatásában – bár a pontos mechanizmus máig nem tisztázott – fontos szerepet játszik a különböző neurotranszmitterek, különösen a szerotonin, noradrenalin és dopamin központi idegrendszeri szintjének befolyásolása. Korábban a hipericin MAO-gátló hatását tekintették a fő hatásmechanizmusnak, az újabb vizsgálatok azonban megkérdőjelezték ezen hatás jelentőségét. Fontosabbnak tűnik a kivonat szerotonin, noradrenalin és dopamin szinaptikus visszavételét gátló hatása [276]. A hasonló hatásmechanizmusú szintetikus antidepresszánsok ismert ritka mellékhatása a szerotonin szindróma, mely kialakulásának kockázata fokozódik magasabb dózisok, illetve a szerotonerg aktivitást fokozó több hatóanyag együttes alkalmazásakor [277]. A szerotonin toxicitás jeleit leírták az orbáncfű önmagában történő alkalmazásához kapcsolódóan is [278, 279].

A **XVI. táblázat**ban szerepelnek a különböző antidepresszánsok és orbáncfű együttes alkalmazásakor fellépő interakcióra utaló esetleírások [280–287]. 9 esetben szerotonin toxicitásra utaló tüneteket, 2 esetben mániás epizódot, 1 betegnél pedig nyugtató túladagoláshoz hasonló tüneteket tapasztaltak. A 12-ből 10 eset szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) hatóanyagot (paroxetin, szertralin, fluoxetin, ill. citaloprám), egy-egy eset pedig nefazodont, illetve buspiront érint. Utóbbi bár nem sorolható az antidepresszánsok közé, az 5-HT_{1A} receptorokon kifejtett parciális agonista hatása miatt kerül itt említésre. Két beteg egyszerre több szerotonin hatást fokozó hatóanyagot is alkalmazott az orbáncfű mellett. Az esetleírások az előző példához hasonlóan több esetben hiányosak, a *Gyógyszer-interakció valószínűségi skálán* a maximális 10-ből 1–4 pontot érnek el (ld. **3. melléklet**).

A páfrányfenyő vonatkozásában már említett kanadai farmakovigilancia adatbázisban 2 esetben jelentettek feltételezett szerotonin szindrómát orbáncfű és antidepresszánsok egyidejű alkalmazásakor: az egyik esetben szertralinnal, a másikban venlafaxinnal lépett fel interakció [258].

XVI. táblázat. Az orbáncfű és antidepresszánsok közötti feltételezett interakcióról beszámoló esetleírások

Hivatkozás	Életkor (év), nem	Nem kívánt hatás	Készítmény típusa	Dózis (mg/nap)	Orbáncfű alkalmazás időtartama/ antidepresszánssal együtt	Kockázati tényezők/ gyógyszerek	Alkalmazás felfüggesztése/ újraindítása
Gordon 1998 [280]	50, nő	nyugtató túladagolásra hasonlító tünetek (zavartság, lassult gondolkodás és mozgás, gyengeség, fáradtság, hányinger)	porított orbáncfű	600	10 nap/ 1 nap	paroxetin 20mg	NI
Lantz 1999 [281]	78, nő	szédülés, hányinger, hányás, fejfájás	NI	900	4 nap/ 4 nap	szertralin 50mg	Igen/Nem
Lantz 1999 [281]	64, ffi	hányinger, gyomortáji fájdalom, szorongás	NI	600	3 nap/ 3 nap	szertralin 75mg	Igen/Nem
Lantz 1999 [281]	82, ffi	hányinger, hányás, szorongás, zavartság	NI	600	2 nap/ 2 nap	szertralin 50mg, post-stroke állapot	Igen/Nem
Lantz 1999 [281]	79, ffi	hányinger, szorongás, nyugtalanság, irritabilitás	NI	900	2 nap/ 2 nap	szertralin 50mg	Igen/Nem
Lantz 1999 [281]	84, nő	hányinger, hányás, nyugtalanság	NI	900	3 nap/ 3 nap	nefazodon 200mg	Igen (az orbáncfüvet folytatta)/Nem
Barbenel 2000 [282]	28, ffi	mánia	NI	NI	7 hét/ 5 hét	szertralin 50mg, tesztoszteron pótlás	Igen/Nem
Waksman 2000 [283]	61, nő	nyugtalanság, izgatottság, irányíthatatlan végtagmozgások, hiperreflexia, izommerevség, emelkedett vérnyomás	NI	600	NA/ -	paroxetin 20mg (egyszeri)	NI
Dannawi 2002 [284]	27, nő	hiperaktivitás, idegesség, agresszivitás, álmatlanság, homályos látás, rövid zavart és dezorientált periódusok, hangszín megváltozása	Hypericum 2000 Plus ^a	3 tableta (3mg hipericin)	2 hónap/ 2 hónap	bupiron 30mg	Igen/Nem

Spinella 2002 [285]	42, nő	kevert hipománia	orbáncfű kivonat	NI	néhány hét/ néhány hét	fluoxetin 40mg, buspiron 40mg ^b , <i>G. biloba</i> , melatonin, traumás agysérülés	Igen/Nem
Bonetto 2007 [286]	28, nő	epileptikus görcsök, enyhén emelkedett testhőmérséklet, zavartság, pár nappal később rabdomiolízis	orbáncfű kapszula	NI	1 hónap/ 1 hónap (triptánnal 3 nap)	eletriptán 40mg, fluoxetin 60mg	Igen/Nem
Witharana 2007 [287]	középkorú nő	extrém izgatottság, szuicid gondolatok, hányinger, hasi diszkomfort, tachycardia, ingadozó vérnyomás	NI	NI	3 hét/ 3 hét	citaloprám 20mg	NI

NI – nem ismert

^a1 tableta 2 000mg száraz droggal ekvivalens mennyiségű standardizált kivonatot (hipericin tartalom: 1mg), 250mg tirozint és 25mg magnéziumot tartalmaz

^bKözvetlenül a tünetek jelentkezését megelőzően emelték meg a dózist 30mg-ról

A szerotonin szindróma klinikai megjelenése bár változékony, legjellemzőbb tünetei a megváltozott tudatállapot, az abnormális neuromuskuláris működés (izomremegés, izomgörcsök, hiperreflexia), valamint a fokozott vegetatív idegrendszeri izgatottság (hipertermia, szapora szívverés, erőteljes verejtékezés, hasmenés, kitágult pupillák). A tünetek súlyossága az enyhétől az életet veszélyeztetőig széles skálán mozoghat [277]. Fontos szem előtt tartani ugyanakkor, hogy a szerotonin szindróma diagnosztikája a klinikai képen, ill. a tünetek alternatív okainak kizárásán alapul és nem tekinthető maradéktalanul objektívnek, ennek megfelelően a szakirodalomban több esetben vitatják a diagnózis helyességét különösen enyhe és nem specifikus panaszok esetén. Más források ezzel szemben a szerotonin szindróma gyakori fel nem ismerésére hívják fel a figyelmet [276]. A nem specifikus tünetek és a hiányos anamnézis miatt az orbáncfűhöz kapcsolódó esetleírások többségénél is megkérdőjelezhető, hogy valóban szerotonin szindrómáról van-e szó, illetve hogy a tünetek jelentkezése ténylegesen ok-okozati összefüggésben áll-e a gyógynövény alkalmazásával.

Mire írták le az interakciót?

A 12 esetleírásból 4 esetben szerepel bármilyen utalás az alkalmazott orbáncfű készítmény típusára, ezek közül mindössze egynél tisztázott a készítmény összetétele.

Ellentétben az orbáncfű metabolikus enzimek indukcióján alapuló farmakokinetikai interakcióival, az itt bemutatott farmakodinámiás kölcsönhatásért nem tehető egyértelműen egy komponens felelőssé. Az interakció a gyógynövény antidepresszáns hatásában is szerepet játszó mechanizmuson alapul, így ez esetben a nem kívánt hatás nem választható el a terápiás hatástól. Az orbáncfű azon gyógynövények közé tartozik, melyeknél ugyan leírták egyes összetevők farmakológiai aktivitását, a teljes kivonat azonban hatásosabbnak bizonyult [288]. Bár magasabb hiperforin tartalom esetén nagyobb terápiás hatást igazoltak enyhe és közepesen súlyos depresszióban [289], „standard” antidepresszánsokkal végzett összehasonlító vizsgálatokban az alacsony hiperforin tartalmú (pl. ZE 117) kivonatok hatásossága is a szintetikus hatóanyagokéval ekvivalensnek bizonyult [290].

Az interakcióért felelős komponens jelenléte az elérhető készítményekben

Hazánkban az orbáncfű főként gyógyszer, hagyományos növényi gyógyszer és gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmény (gyógytermék) kategóriákban, illetve monoteaként kerül forgalomba. A gyógynövény szerepel az étrend-kiegészítőkben alkalmazásra nem javasolt növények listáján, ez alapján forgalmazása ebben a termékkategóriában tiltott [291]. A

páfrányfenyővel ellentétben az orbáncfű esetében többféle gyógyászati felhasználású kivonat is megtalálható a piacon, melyeket a virágos hajtásból eltérő extrakciós eljárásokkal állítanak elő. A kivonatokat jellemzően hipericin-tartalomra standardizálják, egyrészt mivel korábban ezt az összetevőt tartották a fő hatóanyagként, másrészt a hiperforin viszonylagos instabilitása miatt [292]. A standardizált kivonatok hipericin-tartalma viszonylag szűk tartományon belül változik (0,1–0,3%), a hiperforin mennyiségét illetően jelentősebb eltérések tapasztalhatók: egyes kivonatokban elérheti a 6%-ot, míg pl. a ZE 117 esetén 1%-nál kevesebb [293]. A gyógyszerkönyvi minőségű *Hyperici herba* összhipericin-tartalma legalább 0,08%, hiperforin-tartalma nincs meghatározva [294]. A száraz hajtásból készített forrázat hipericin-tartalma nagyságrendileg eléri a depresszív tünetek kezelésére ajánlott terápiás mennyiséget [295], a vizes kivonat hiperforin tartalma ugyanakkor a hatóanyag lipofil tulajdonsága miatt szinte elhanyagolható [296]. Németországban az orbáncfű készítmények bioaktív összetevőinek vizsgálata során különösen a gyógyszertáron kívül is forgalmazható termékek esetében jelentős variabilitást írtak le mind a különböző készítmények, mind azok egyes gyártási tételei között, ezek alapján az elérhető termékek nem tekinthetők terápiásan egyenértékűnek, egymással felcserélhetőnek [123, 297]. A szakirodalomban több esetben beszámoltak az orbáncfű készítmények más *Hypericum* fajokkal, ill. szintetikus festékanyagokkal történő hamisításáról, ezek a közlések elsősorban az Európán kívülről származó termékekre vonatkoztak [298, 299].

Az **5. mellékletben** – mely összefoglalja a hazánkban törzskönyvezett orbáncfű tartalmú gyógyszereket és legfontosabb gyógytermékeket – látható, hogy az alkalmazási előírások szövege több esetben nem nevesíti a hiperforin-tartalmat.

Időfüggés

A szerotonin szindrómát a tünetek akut, rendszerint a gyógyszeralkalmazást követő néhány órán belüli jelentkezése jellemzi [277]. Az orbáncfűhöz kapcsolódó 12 eset közül 7-ben néhány nap együttes alkalmazást követően, 4 esetben 3–8 hét után volt szükség orvosi ellátásra a panaszok miatt. Egy esetben a tünetek akkor jelentkeztek, mikor a beteg 10 napi orbáncfű alkalmazást követően az antidepresszáns egyszeri dózisát bevette [280]. Érdekes módon ennél a betegnél korábban nem okozott panaszokat mikor az SSRI felfüggesztését követően azonnal elkezdte a növényi kezelést. Egy másik esetben a beteg 3 nappal az SSRI kezelés kezdete előtt abbahagyta az orbáncfű alkalmazását, a tünetek 8 órával az első paroxetin dózis után jelentkeztek [283].

Az interakció kiterjesztése

Elméletileg az orbáncfű bármely más szerotoninergerg gyógyszerrel történő együttes alkalmazása fokozza a szerotonin szindróma kockázatát, így az interakció nem csak az esetleírásokban érintett SSRI-kre és SNRI-kre (szerotonin–noradrenalin visszavétel gátlók) vonatkozatható, hanem a MAO-gátlókra és az antidepresszáns terápiában visszaszorult egyes triciklusos antidepresszánsokra is. Utóbbi csoportból az imipramin és klomipramin fokozza jelentős mértékben a szerotonin szintet [300]. Az amitriptilin kapcsán egy kis elemszámú klinikai vizsgálat orbáncfűvel való együttalkalmazás során a hatóanyag és aktív metabolitjának mérsékelt plazmaszint csökkenésére hívja fel a figyelmet [301].

Az interakció jelentősége összességében, gyakorlati megfontolások

Az orbáncfű terápiás hatását vizsgáló tanulmányokban a szintetikus antidepresszánsok alkalmazása rendszerint kizáró kritériumként szerepel, így a készítmények együttalkalmazásának biztonsági profilja kevésbé ismert [302]. Jelenleg nem áll rendelkezésre bizonyíték az orbáncfű és hagyományos antidepresszánsok kombinációjának előnyéről, valószínű azonban, hogy a napi gyakorlatban a két hatóanyag együttes alkalmazása nem ritka. Egy német vizsgálatban minden 14. belgyógyászati osztályra felvett beteg úgy alkalmazott orbáncfű készítményt, hogy erre a rutin gyógyszeres anamnézis-felvételnél nem derült fény [303], az Amerikai Egyesült Államokban ellátott járóbetegekre reprezentatív adatbázis alapján pedig az orbáncfűvet alkalmazó betegek 14%-a SSRI-t is szedett [304]. Az együttalkalmazás feltételezett gyakoriságához képest az esetleírások száma alacsony, így még ha figyelembe is vesszük a kockázat farmakovigilancia rendszerre jellemző rossz jelentési hajlandóságból adódó alulbecslésének lehetőségét, valószínű, hogy a kombináció a betegek kis hányadánál okoz ténylegesen szerotonin szindrómát. A potenciálisan súlyos következményekre való tekintettel több országban mégis az egészségügyi hatóságok is felhívták a szakemberek figyelmét az interakcióra. A brit MHRA például az orbáncfű szedésének felfüggesztését ajánlja SSRI kezelés indításakor, illetve a már antidepresszáns terápiában részesülő betegeknek egyáltalán nem javasolja az orbáncfű alkalmazását [305]. Az antidepresszáns hatóanyagok felezési idejét figyelembe véve javasolt 3–7 nap kimosási periódust beiktatni SSRI hatóanyagról orbáncfűre váltáskor, illetve 3 hetet várni MAO-gátlóról történő váltás esetén [276]. A gyakorlatban valószínűbb – az esetleírások között is előforduló – fordított esetben, azaz növényi terápiát követő szintetikus antidepresszáns kezelés indításakor a hipericin és hiperforin megközelítőleg 24, ill. 20 órás felezési idejét alapul véve [306, 307] szintén javasolt 4–5 nap kimosási periódus

közbeiktatása. A szerotonin szindróma – ellentétben a neuroleptikus malignus szindrómával – nem tekinthető egy extrém ritka idioszinkráziás reakciónak, hanem a szerotonin többlet mértékével arányos, dózisfüggő progressziót mutató állapot, mely szinte kivétel nélkül dóziszemeléshez vagy új szerotoninerg hatóanyag adásához kötődik [300]. A szerotonin toxicitás olyan tüneteinek nyomon követése, mint a hiperreflexia, mioklonus vagy hipertermia elengedhetetlen, azonban a járóbeteg ellátás szokásos keretein belül nehezen megvalósítható feladat [190]. Ez a szempont a kombináció javasolt kerülése felé billenti a mérleg nyelvét.

VII. 4. Megbeszélés, következtetések

A gyógyszerek és más egészségügyi beavatkozások hatásosságára vonatkozó bizonyítékok esetében általánosan elfogadott az evidenciák erősségének a vizsgálat típusán alapuló, hierarchikus osztályozása. A kezelés biztonságosságának vizsgálatokor azonban nem mindig egyértelmű az RCT-kből származó adatok „felsőbbrendűsége” például az obszervációs vizsgálatok eredményeihez képest [308]. Gyakran előáll az a helyzet, hogy – hasonlóan a páfrányfenyő és antitrombotikumok példájához – a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat(ok) eredménye negatív, azaz nem igazolja interakció fennállását, esetleírások ugyanakkor a kombináció kockázatára utalnak. Ebben az esetben az RCT eredményéből nem lehet levonni azt a következtetést, hogy az együttadás biztonságos, hiszen számos olyan limitációja lehet az ilyen típusú vizsgálatoknak, melyek korlátozzák az eredmények kiterjeszhetőségét. Ezek közé tartozhat a túl rövid követési idő, az alacsony esetszám, valamint az egészséges önkéntesekre korlátozódó vagy túl homogén betegcsoportot eredményező beválogatási kritériumok. A jó minőségű esetleírások az interakció számos gyakorlati szempontból fontos jellemzőjéről szolgálhatnak értékes információval (pl. veszélyeztetett betegcsoportok, időfüggés).

A kiegészítő termékeket tartalmazó közhiteles adatbázis hiányából eredő bemutatott bizonytalanságok mellett (ld. VI. 3. fejezet) további jellemző nehézség, hogy az összetevők leírására nem áll rendelkezésre egységes nomenklatúra, ez az interakció-szűrés során több ponton is fennakadást okozhat. Az egységes nevezéktan hiánya még a gyógyszerként törzskönyvezett készítményeknél is megmutatkozik: az OGYÉI gyógyszer-adatbázisában „St. john’s wort”, „Hyperici herbae extractum siccum” és „hypericin” hatóanyag elnevezéssel szerepelnek az orbáncfű-kivonat tartalmú készítmények. A legtöbb a nevezéktani eltérésekből eredő probléma szinonimalisták létrehozásával és informatikai kezelésével áthidalható, mely során azonban a gyakori elírásokkal is számolni kell (pl. ginko, gingko). Az egységes

nevezéktan hiánya mint nehézség már a forrásul szolgáló szakirodalom szintjén is felmerül, gyakran nem egyértelmű, hogy pontosan mire vonatkozik egy közlés, melyik fajra, mely növényi részre és annak milyen termékére írták le a kölcsönhatást, holott az összetevők korrekt botanikai meghatározása elengedhetetlen az interakciót alátámasztó közlések megbízhatóságának megítéléséhez [232].

A 90-es évek végén kidolgozták a hivatalos ATC osztályozáshoz hasonló növényi ATC rendszert, melyet az Egészségügyi Világszervezet (WHO) uppsalai Mellékhatásfigyelő Központja (*Uppsala Monitoring Centre*) kezel [309]. A kódok és a besorolás részletes irányelvei azonban nem férhetők hozzá szabadon, ez lehet az egyik oka, hogy sem az interakciós adatbázisokban, sem a növényi készítmények felhasználását különböző populációkban vizsgáló szakirodalomban nem terjedt el az alkalmazása.

A gyógyszerek és növényi készítmények között fellépő interakciók nem kívánt következményei preventív szűréssel és megfelelő intézkedésekkel megelőzhetők lennének, a gyakorlatban ez azonban komoly szakmai kihívást jelent. Az ilyen típusú kölcsönhatások vizsgálata során a gyógyszer–gyógyszer interakciónál is jól ismert problémákra újabb, sokszor részletkérdésnek tűnő, a kockázat reális megítéléséhez mégis elengedhetetlen szempontok rakódnak rá. Emiatt a két bemutatott interakcióra is jellemző, hogy nehéz egy tömör, a gyógyszerertári vagy klinikai gyakorlat során is könnyen értelmezhető üzenetben összefoglalni. Az együttadás kockázatának reális felméréséhez sok esetben hatástani, farmakognóziai és klinikai ismeretek szintézisére van szükség, ami alátámasztja a gyógyszerészi szerepvállalás jelentőségét.

Bizonyítékokon alapuló adatbázisok használata mellett is elengedhetetlen a kombináció várható előnyeinek és kockázatának egyéni értékelése. Mikor azonban a terápiás előny bizonyítékainak hiányában lebeszélünk a beteget a kiegészítő termék alkalmazásáról, ne becsüljük alá az önálló döntéssel választott készítmény melletti elkötelezettséget. Elgondolkodtató, hogy egy közelmúltban publikált hazai tanulmány alapján többen hagynák abba a gyógyszerek szedését, mint a gyógyteafogyasztást, amennyiben együttes alkalmazásuk nem lenne javasolt [310].

VIII. Új eredmények összefoglalása

Interakciós adatbázisok összehasonlító értékelése

- Az adatbázisok a várhatóan súlyos gyógyszer–gyógyszer interakciók döntő részét jelzik, a 7 vizsgált forrásból azonban csak 4 adott az esetek több mint felében iránymutatást a további terápiás lépések meghatározásához.
- A vizsgált adatbázisok között a hatóanyagpárok 55%-ánál tapasztaltunk különbséget a kölcsönhatás feltüntetett mechanizmusában, valamint 25-25%-ánál a lehetséges következményben, illetve a további teendőket illetően.
- Azonos hatóanyag különböző készítményeit vizsgálva az interakciós párok akár 67%-ánál eltérés lehet a jelzett információban.
- Az irreleváns riasztások száma csökkenthető lenne néhány egyszerű szakmai szempont informatikai kezelésével: a helyi hatású gyógyszerek elkülönítésével, ill. a kombinációs készítmények hatóanyagai közötti interakció-jelzés mellőzésével.
- A kiegészítő termékek interakciójánál akár a 80%-ot is meghaladta a hiányos utalások aránya.

Magas kockázatú gyógyszer-kombinációk gyógyszerertári kiváltásának országos prevalenciája járóbeteg körében

- Nem áll rendelkezésre általánosan elfogadott, mérvadónak tekintett jegyzék a kritikus/kontraindikált gyógyszerpárokról, ezért a szakirodalomban elérhető szakértői konszenzussal kialakított listák tekinthetők kiindulási alapnak.
- Az alacsony kiváltási gyakoriságú hatóanyagok kizárását követően 39 nagy kockázatú interakcióra terjedt ki a kutatás, melyek kockázati besorolása nem volt egységes a vizsgált adatbázisokban.
- 2013–2016 közötti adatok elemzése alapján évente körülbelül 1,8 millió olyan együttes gyógyszerkiváltás történik, mikor a felíró orvos és a készítményeket kiadó gyógyszerész szerepe kritikus a potenciális kölcsönhatások felismerésében és menedzselésében.
- A vizsgált kölcsönhatások prevalenciája évi 0–356/100 000 vénkiváltás között változott.
- Az együttes kiváltások száma a vizsgált periódus alatt 11 interakciós pár esetében csökkent, 7-nél nőtt, 21 esetben nem volt megállapítható egyértelmű tendencia.

Kiegészítő termékek alkalmazásának és interakcióinak felmérése belgyógyászati betegek körében

- A 200 bevont beteg 85,5%-a alkalmazott legalább egy kiegészítő terméket az adatgyűjtést megelőző 2 héten belül (beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is).
- A nők a férfiaknál nagyobb arányban és átlagosan több kiegészítő terméket alkalmaztak, nem volt szignifikáns különbség azonban a 60 év alattiak és felettek, a járó és fekvőbetegek, ill. az egyes kórházi osztályok között.
- Jelentős eltéréseket tapasztaltunk a betegektől nyert, illetve az orvosi dokumentációban rögzített adatok között, a kiegészítő termékek 88%-ára nem volt utalás az utóbbiban.
- A kiegészítő termékek 39,4%-át nem gyógyszer-tárból szerezték be.
- 3 adatbázisban végzett keresés eredményeinek összesítése alapján 89 betegnél (a kiegészítőket alkalmazók 45,2%-ánál) volt potenciálisan súlyos gyógyszer–kiegészítő termék interakció azonosítható, melyek többsége azonban nem szerepelt mindhárom forrásban.

Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti interakciók bizonyítékokon alapuló értékelése

- Továbbfejlesztettük a gyógyszerek és növényi készítmények közötti kölcsönhatások bizonyítékokon alapuló értékelésének a szempontrendszerét, továbbá a bemutatott módszertan alapján elvégeztük két hazánkban is gyakran alkalmazott gyógynövény egy-egy interakciójának értékelését.
- A kiegészítő termékkör sajátosságai miatt az ilyen interakciók értékelés során a gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatásokhoz képest újabb szempontokat is figyelembe kell venni: A növényi készítmények összetételbeli variabilitása miatt elengedhetetlen megvizsgálni, pontosan mire vonatkozik a bizonyíték (faj, növényi rész, kivonat típusa), továbbá hogy az interakcióért felelős összetevő milyen mennyiségben lehet jelen az elérhető készítményekben. Az elemzett esetleírások 64, ill. 67%-ánál ugyanakkor semmilyen utalás nem szerepelt a termék összetételére vagy nevére a páfrányfenyő, ill. az orbáncfű vonatkozásában.
- Az interakciót alátámasztó esetleírásokból gyakran hiányoznak a nem kívánt eseménnyel való ok-okozati összefüggést megerősítő információk, a *Gyógyszer-interakció valószínűségi skálán* a 10-ből maximálisan 4 pontot értek el.
- A két elemzett példa alapján még a legtöbbet vizsgált, potenciálisan súlyos kimenetelű interakciók jelentőségének megítélése is ellentmondásos, a gyakorló szakemberek által követendő eljárás nem jelölhető ki egyértelműen.

Irodalmi hivatkozások

- [1] Institute of Medicine. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (Ed.). To err is Human: Building a Safer Health System. National Academy Press, Washington (DC), 1999.
- [2] Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:i2139
- [3] McDonald CJ, Weiner M, Hui SL. Death due to medical errors are exaggerated in Institute of Medicine report. *JAMA*. 2000;284:93–95.
- [4] Gianoli, G. J. Medical Error Epidemic Hysteria. *Am J Med*. 2016;129:1239–1240.
- [5] Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C és mtsai. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. *BMJ Qual Saf*. 2013;22:809–815.
- [6] WHO. 10 facts on patient safety. Frissítve: 2018. 03. https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/en/ Hozzáférés dátuma: 2019.01.07.
- [7] WHO. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva, 2017. <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/> Hozzáférés dátuma: 2019.01.07.
- [8] Stockley's Drug Interactions. 9. kiadás. Baxter K. (Ed.) Pharmaceutical Press, London, 2000.
- [9] Giardina C, Cutroneo PM, Mocciaro E és mtsai. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol*. 2018;9:350.
- [10] Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat MC és mtsai. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29:106–111.
- [11] Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M és mtsai. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:361–367.
- [12] Phillips AL, Nigro O, Macolino KA és mtsai. Hospital admissions caused by adverse drug events: an Australian prospective study. *Aust Health Rev*. 2014;38:51–57.
- [13] Patel NS, Patel TK, Patel PB és mtsai. Hospitalizations due to preventable adverse reactions—a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:385–398.
- [14] Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:819–832.
- [15] Wester K, Jönsson AK, Spigset O és mtsai. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:573–579.
- [16] European Commission. Proposal for a Regulation Amending, as Regards Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact Assessment. 2008. http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [17] Dechanont S, Maphanta S, Butthum B és mtsai. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:489–497.
- [18] Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW és mtsai. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:641–651.
- [19] Moura C, Acurcio F, Belo N. Drug–drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2009;12:266–272.
- [20] Sánchez-Fidalgo S, Guzmán-Ramos MI, Galván-Banqueri M és mtsai. Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:343–353.

- [21] Zheng WY, Richardson LC, Li L és mtsai. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:15–27.
- [22] Jazbar J, Locatelli I, Horvat N és mtsai. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14:572–580.
- [23] Holm J, Eiermann B, Eliasson E és mtsai. A limited number of prescribed drugs account for the great majority of drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1375–1383.
- [24] Nabovati E, Vakili-Arki H, Taherzadeh Z és mtsai. Incidence rate and pattern of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large outpatient population of a developing country. *Res Pharm Sci*. 2016;11:233–242.
- [25] Nyaka B, Somoskeőy Sz, Szűcs F és mtsai. Investigation of drug interactions based on the analysis of 1.2 million prescriptions. *EJHP Practice*. 2008;14:30–34.
- [26] Botz L, Nyaka B, Hornyák J. Antimikotikumok gyógyszeres interakciói. *Gyógyszereink*. 2001;51:162–168.
- [27] Bucşa C, Farcaş A, Cazacu I és mtsai. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med*. 2013;24:27–33.
- [28] Marino A, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M és mtsai. Expected and actual adverse drug-drug interactions in elderly patients accessing the emergency department: data from the ANCESTRAL-ED study. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(Suppl. 2.):45–50.
- [29] Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122:81e88.
- [30] Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I és mtsai. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian agency for medicinal products and medical devices: a retrospective observational study. *Croat Med J*. 2011;52:604e614.
- [31] Cremades J, Gonzalo M, Arrebola I. Relationship between drug interactions and drug-related negative clinical outcomes. *Pharm Pract (Granada)*. 2009;7:34e39.
- [32] Nivya K, Sri Sai Kiran V, Ragoo N és mtsai. Systemic review on drug related hospital admissions - A pubmed based search. *Saudi Pharm J*. 2013;23:1–8.
- [33] Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ és mtsai. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008;168:1890–1896.
- [34] Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*. 2007;30:911–918.
- [35] Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Social Adm Pharm*. 2007;3:426–437.
- [36] Bjerrum L, Lopez-Valcarcel BG, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract*. 2008;14:23–29.
- [37] Tragni E, Casula M, Pieri V és mtsai. Prevalence of the prescription of potentially interacting drugs. *PLoS One*. 2013;8:e78827.
- [38] Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45:977–989.
- [39] Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9:364–377.
- [40] American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227–2246.
- [41] Montané E, Arellano AL, Sanz Y és mtsai. Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:542–552.
- [42] Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H és mtsai. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:1983–1991.

- [43] Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:83e94.
- [44] Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V és mtsai. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13:74.
- [45] Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B és mtsai. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:16.
- [46] Moriarty F, Hardy C, Bennett K és mtsai. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5:e008656.
- [47] Becker ML, Visser LE, van Gelder T és mtsai. Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 years. *Drugs Aging.* 2008;25:145–152.
- [48] Qato DM, Wilder J, Schumm LP és mtsai. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016;176:473–482.
- [49] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. 2012.06.21. Érvényes: 2013.01.01-től. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [50] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry, Drug interaction studies – Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft Guidance. 2017.10. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm292362.pdf> Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [51] Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES és mtsai. Torsades de Pointes Occurring in Association With Terfenadine Use. *JAMA.* 1990;264:2788–2790.
- [52] Po AL, Zhang WY. What lessons can be learnt from withdrawal of mibefradil from the market? *Lancet.* 1998;351:1829–1830.
- [53] van Roon EN, Flikweert S, le Comte M és mtsai. Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Saf.* 2005;28:1131–1139.
- [54] Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41:674–680.
- [55] Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM és mtsai. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology.* 2014;147:784–792.
- [56] Eschmann E, Beeler PE, Kaplan V és mtsai. Patient- and physician-related risk factors for hyperkalaemia in potassium-increasing drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:215–223.
- [57] Pincus D, Gomes T, Hellings C és mtsai. A population-based assessment of the drug interaction between levothyroxine and warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:766–770.
- [58] Tatonetti NP, Ye PP, Daneshjou R és mtsai. Data-driven prediction of drug effects and interactions. *Sci Transl Med.* 2012;4:125ra31.
- [59] Tatonetti NP, Denny JC, Murphy SN és mtsai. Detecting drug interactions from adverse-event reports: interaction between paroxetine and pravastatin increases blood glucose levels. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:133–142.
- [60] Lorberbaum T, Sampson KJ, Chang JB és mtsai. Coupling Data Mining and Laboratory Experiments to Discover Drug Interactions Causing QT Prolongation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1756–1764.
- [61] Cheng F, Kovács IA, Barabási AL. Network-based prediction of drug combinations. *Nat Commun.* 2019;10:1197.
- [62] Kastrin A, Ferik P, Leskošek B. Predicting potential drug-drug interactions on topological and semantic similarity features using statistical learning. *PLoS One.* 2018;13:e0196865.

- [63] Kim S, Liu H, Yeganova L, Wilbur WJ. Extracting drug-drug interactions from literature using a rich feature-based linear kernel approach. *J Biomed Inform.* 2015;55:23–30.
- [64] Lim S, Lee K, Kang J. Drug drug interaction extraction from the literature using a recursive neural network. *PLoS One.* 2018;13:e0190926.
- [65] Tatonetti NP. The Next Generation of Drug Safety Science: Coupling Detection, Corroboration, and Validation to Discover Novel Drug Effects and Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:177–179.
- [66] Horn JR, Gumpfer KF, Hardy JC és mtsai. Clinical decision support for drug-drug interactions: improvement needed. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:905–909.
- [67] Smithburger PL, Buckley MS, Bejian S és mtsai. A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10:871–882.
- [68] Botz L. Segédlet a gyógyszerkölcsonhatások elkerüléséhez. *Orvostovábbképző Szemle.* 2011;18,7–9.
- [69] Van Der Sijs H, Aarts J, Vulto A és mtsai. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13:138–147.
- [70] Indermitte J, Beutler M, Bruppacher R és mtsai. Management of drug-interaction alerts in community pharmacies. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:133–142.
- [71] Chui MA, Rupp TM. Evaluation of online prospective DUR programs in community pharmacy practice. *J Managed Care Pharm.* 2000;6:27–32.
- [72] Murphy JE, Forrey RA, Desiraju U. Community pharmacists' responses to drug-drug interaction alerts. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61:1484–1487.
- [73] Nanji KC, Seger DL, Slight SP és mtsai. Medication-related clinical decision support alert overrides in inpatients. *J Am Med Inform Assoc.* 2018;25:476–481.
- [74] EMMI szakmai irányelv az alapszintű gyógyszerészeti gondozás keretében végzett gyógyszerbiztonsági ellenőrzésről. Megjelenés dátuma: 2013.04.01. Érvényességének lejárat dátuma: 2014.05.01.
https://kollegium.gyemszi.hu/conf/upload/oldiranyelvek/alapszintu_gyogyszereszi_gondozas_k%20.pdf Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [75] Wang LM, Wong M, Lightwood JM és mtsai. Black box warning contraindicated comedications: concordance among three major drug interaction screening programs. *Ann Pharmacother.* 2010;44:28–34.
- [76] Hines LE, Murphy JE, Grizzle AJ és mtsai. Critical issues associated with drug-drug interactions: highlights of a multistakeholder conference. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68:941–946.
- [77] van Roon EN, van den Bemt PM, Jansen TL és mtsai. An evidence-based assessment of the clinical significance of drug-drug interactions between disease-modifying antirheumatic drugs and non-antirheumatic drugs according to rheumatologists and pharmacists. *Clin Ther.* 2009;31:1737–1746.
- [78] Wu CH, Wang CC, Tsai MT és mtsai. Trend and pattern of herb and supplement use in the United States: results from the 2002, 2007, and 2012 national health interview surveys. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:872320.
- [79] Qato DM, Alexander GC, Guadamuz JS és mtsai. Prevalence of Dietary Supplement Use in US Children and Adolescents, 2003–2014. *JAMA Pediatr.* 2018;172:780–782.
- [80] Smith T, Kawa K, Eckl V és mtsai. Herbal Supplement Sales in US Increased 8.5% in 2017, Topping \$8 Billion. *HerbalGram.* 2018;119:62–71.
- [81] Djuv A, Nilsen OG, Steinsbekk A. The co-use of conventional drugs and herbs among patients in Norwegian general practice: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:295.
- [82] Kofoed CL, Christensen J, Dragsted LO és mtsai. Determinants of dietary supplement use—healthy individuals use dietary supplements. *Br J Nutr.* 2015;113:1993–2000.
- [83] Schwab S, Heier M, Schneider A és mtsai. The use of dietary supplements among older persons in southern Germany - results from the KORA-age study. *J Nutr Health Aging.* 2014;18:510–519.

- [84] Agbabiaka TB, Wider B, Watson LK és mtsai. Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017;34:891–905.
- [85] Kemppainen LM, Kemppainen TT, Reippainen JA és mtsai. Use of complementary and alternative medicine in Europe: Health-related and sociodemographic determinants. *Scand J Public Health*. 2018;46:448–455.
- [86] Biró L, Szeitz-Szabó M, Biró Gy és mtsai. Dietary Survey in Hungary, 2009. Part II: Vitamins, Macro- and Microelements, Food Supplements and Food Allergy. *Acta Alimentaria*. 2011;40:301–312.
- [87] Schreiberne Molnár E, Nagy-Lőrincz Zs, Nagy B és mtsai. Országos Táplálkozás- és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP2014. V. A magyar lakosság vitaminbevitel. *Orv Hetil*. 2017;158:1302–1313.
- [88] Soós SÁ, Jeszenői N, Darvas K és mtsai. Herbal medicine use by surgery patients in Hungary: a descriptive study. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:358.
- [89] Lugasi A. Az étrend-kiegészítők kockázati tényezői. *Magyar Tudomány*. 2014: 175:1354–1365.
- [90] OGYÉI. Bejelentett étrend-kiegészítők 2004–2018.12.20. https://www.ogyei.gov.hu/ETREND_LISTA Hozzáférés dátuma: 2019.01.02.
- [91] Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE és mtsai. Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med*. 2013;173:355-361.
- [92] Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L és mtsai. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002;287:337–344.
- [93] Joos S, Glassen K, Musselmann B. Herbal Medicine in Primary Healthcare in Germany: The Patient's Perspective. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:294638.
- [94] De Smet PAGM. Health risks of herbal remedies: An update. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76:1–17.
- [95] Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A és mtsai. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract*. 2012;66:1056–1078.
- [96] Skalli S, Soulaymani Bencheikh R. Safety monitoring of herb-drug interactions: a component of pharmacovigilance. *Drug Saf*. 2012;35:785–791.
- [97] Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract*. 2012;21:404–428.
- [98] WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Megjelenés dátuma: 2013.12. https://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/ Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [99] Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C és mtsai. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*. 1993;341:387–391.
- [100] Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int*. 2008;74:158–169.
- [101] European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. Public statement on the risks associated with the use of herbal products containing aristolochia species. 2005.11.23. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/public-statement-risks-associated-use-herbal-products-containing-aristolochia-species_en.pdf Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [102] Newmaster SG, Grguric M, Shanmughanandhan D és mtsai. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC Med*. 2013;11:222.
- [103] Tucker J, Fischer T, Upjohn L és mtsai. Unapproved pharmaceutical ingredients included in dietary supplements associated with US Food and Drug Administration warnings. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e183337.
- [104] Cohen PA, Wen A, Gerona R. Prohibited stimulants in dietary supplements after enforcement action by the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1721–1723.

- [105] Csupor D, Szendrei K, Szekeres A és mtsai. Hamisítás gyógyszerrel – gyógyszerhamisítás? *Gyógyszerészet*. 2010;54:387–399.
- [106] Csupor D, Szekeres A, Kecskeméti A és mtsai. Szildenafilfillal és tadalafillal hamisított étrendkiegészítők a hazai piacon. *Orv Hetil*. 2010;151:1783–1789.
- [107] Csupor D, Micsinay Á, Szendrei K. Van-e helye a grépfrútkivonatoknak a racionális fitoterápiában? *Gyógyszerészet*. 2012;56:297–303.
- [108] US Government Accountability Office. Dietary supplements. FDA Should Take Further Actions to Improve Oversight and Consumer Understanding. Report to Congressional Requesters. 2009.01. <https://www.gao.gov/new.items/d09250.pdf> Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [109] Geller AI, Shehab N, Weidle NJ. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. *N Engl J Med*. 2015;373:1531–1540.
- [110] Necyk C, Tsuyuki RT, Boon H és mtsai. Pharmacy study of natural health product adverse reactions (SONAR): a cross-sectional study using active surveillance in community pharmacies to detect adverse events associated with natural health products and assess causality *BMJ Open*. 2014;4:e003431.
- [111] Levy I, Attias S, Ben-Arye E és mtsai. Adverse events associated with interactions with dietary and herbal supplements among inpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:836–845.
- [112] Bush TM, Rayburn KS, Holloway SW és mtsai. Adverse interactions between herbal and dietary substances and prescription medications: a clinical survey. *Altern Ther Health Med*. 2007;13:30–35.
- [113] Alsanad SM, Howard RL, Williamson EM. An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:393.
- [114] Graham RE, Gandhi TK, Borus J és mtsai. Risk of Concurrent Use of Prescription Drugs with Herbal and Dietary Supplements in Ambulatory Care. In: Henriksen K, Battles JB, Keyes MA, Grady ML (Ed.). *Advances in Patient Safety: New Directions and Alternative Approaches (Vol. 4: Technology and Medication Safety)*. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD), 2008.
- [115] Stockley's Herbal Medicines Interactions. 2. kiadás. Williamson E, Driver S, Baxter K (Ed.) Pharmaceutical Press, London, 2013.
- [116] Levy I, Attias S, Ben-Arye E és mtsai. Use and safety of dietary and herbal supplements among hospitalized patients: What have we learned and what can be learned?—A narrative review. *Eur J Integr Med*. 2017;16:39–45.
- [117] Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:587–595.
- [118] Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier PO és mtsai. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacol Res*. 2017;118:82–92.
- [119] Brantley SJ, Argikar AA, Lin YS és mtsai. Herb-drug interactions: challenges and opportunities for improved predictions. *Drug Metab Dispos*. 2014;42:301–317.
- [120] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA. Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57:963–969.
- [121] Harkey MR, Henderson GL, Gershwin ME és mtsai. Variability in commercial ginseng products: an analysis of 25 preparations. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:1101–1106.
- [122] Garrard J, Harms S, Eberly LE és mtsai. Variations in product choices of frequently purchased herbs. *Arch Intern Med*. 2003;163:2290–2295.
- [123] Abdel-Tawab M, Hüsich J, Schubert-Zsilavec M és mtsai. Freiverkäufliche Johanniskrautpräparate unter der Lupe. *Pharmazeutische Zeitung*. 2011.04.26. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=37681&type0> Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [124] Gurley BJ. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 1): origins, mechanisms, and the impact of botanical dietary supplements. *Planta Med*. 2012;78:1478–1489.
- [125] Hines E. Standardizing botanical extracts: can the part exceed the whole? *Pharm Formul Qual*. 1999;3:28–33.

- [126] van Breeman RB, Fong HHS, Farnsworth NR. Ensuring the safety of botanical dietary supplements. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:509S–513S.
- [127] Fasinu PS, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol.* 2012;3:69.
- [128] Chen XW, Serag ES, Sneed KB és mtsai. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Curr Med Chem.* 2011;18:4836–4850.
- [129] Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A és mtsai. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract.* 2012;66:1056–1078.
- [130] Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:603–618.
- [131] Ernst E. Herb-drug interactions: Potentially important but woefully under-researched. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56:523–524.
- [132] FDA. Tips for Dietary Supplement Users. Utolsó frissítés dátuma: 2018.02.23. <https://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/UsingDietarySupplements/ucm110567.htm>
Hozzáférés dátuma: 2019.01.03.
- [133] 2006. évi XCVIII. törvény a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászati segédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól. A jogszabály 2019. 01. 03-án hatályos állapota.
- [134] Christensen CM, Morris RS, Kapsandoy SC és mtsai. Patient needs and preferences for herb-drug-disease interaction alerts: a structured interview study. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17:272.
- [135] Kemper KJ, Gardiner P, Gobble J és mtsai. Expertise about herbs and dietary supplements among diverse health professionals. *BMC Complement Altern Med.* 2006;6:15.
- [136] Woolf AD, Gardiner P, Whelan J és mtsai. Views of pediatric health care providers on the use of herbs and dietary supplements in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2005;44:579–587.
- [137] Harnett J, Le TQ, Smith L és mtsai. Perceptions, opinions and knowledge of pharmacists towards the use of complementary medicines by people living with cancer. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:1272–1280.
- [138] Kennedy J, Wang CC, Wu CH. Patient disclosure about herb and supplement use among adults in the US. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008;5:451–456.
- [139] Gardiner P, Graham RE, Legedza AT és mtsai. Factors associated with dietary supplement use among prescription medication users. *Arch Intern Med.* 2006;166:1968–1974.
- [140] Busse JW, Heaton G, Wu P és mtsai. Disclosure of natural product use to primary care physicians: A cross-sectional survey of naturopathic clinic attendees. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:616–623.
- [141] Tarn DM, Karlamangla A, Coulter ID és mtsai. A cross-sectional study of provider and patient characteristics associated with outpatient disclosures of dietary supplement use. *Patient Educ Couns.* 2015;98:830–836.
- [142] Faubert G, Lebel D, Bussièrès JF. A pilot study to compare natural health product-drug interactions in two databases in Canada. *Pharm World Sci.* 2010;32:179–186.
- [143] De Smet PA. Clinical risk management of herb-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:258–267.
- [144] Charrois TL, Hill RL, Vu D és mtsai. Community identification of natural health product-drug interactions. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1124–1129.
- [145] Brazier NC, Levine MA. Drug–herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for healthcare professionals. *Am J Ther.* 2003;10:163–169.
- [146] Woodward KN. The potential impact of the use of homeopathic and herbal remedies on monitoring the safety of prescription products. *Hum Exp Toxicol.* 2005;24:219–233.

- [147] OGYÉI. Bejelentés feltételezett gyógyszer-mellékhatásról. https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/mellhat_bejelentolap2015_MG2.pdf Hozzáférés dátuma: 2019.01.06.
- [148] Magyarországi Gyógyszertörzskönyvezők Társasága Farmakovigilancia Munkacsoportja. Útmutató a gyógyszerbiztonsági információk helyes kezeléséhez. Ötödik kiadás. 2016. <https://magyott.hu/munkacsoportok/farmakovigilancia/informaciok> Hozzáférés dátuma: 2019.02.19.
- [149] Bazzie KL, Witmer DR, Pinto B és mtsai. National survey of dietary supplement policies in acute care facilities. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:65–70.
- [150] Kroll DJ. ASHP statement on the use of dietary supplements. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61:1707–1711.
- [151] Agbabiaka TB, Spencer NH, Khanom S és mtsai. Prevalence of drug-herb and drug-supplement interactions in older adults: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract.* 2018;68:e711–e717.
- [152] Aoshima E, Mibu M, Kubota M és mtsai. Use of Supplements by Japanese Cancer Patients Receiving Outpatient Cancer Chemotherapy. *J Altern Complement Med.* 2018;24:1003–1006.
- [153] Blalock SJ, Gregory PJ, Patel RA és mtsai. Factors associated with potential medication-herb/natural product interactions in a rural community. *Altern Ther Health Med.* 2009;15:26–34.
- [154] Conte-Schmidt N, Cruz-Rivera O. Concurrent use of herbal supplements and prescription drugs in northeastern Puerto Rico. *J Pharm Health Serv Res.* 2018;9:53–58.
- [155] Dergal JM, Gold JL, Laxer DA és mtsai. Potential interactions between herbal medicines and conventional drug therapies used by older adults attending a memory clinic. *Drugs Aging.* 2002;19:879–886.
- [156] Elmer GW, Lafferty WE, Tyree PT és mtsai. Potential interactions between complementary/alternative products and conventional medicines in a Medicare population. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1617–1624.
- [157] Engdal S, Klepp O, Nilsen OG. Identification and exploration of herb-drug combinations used by cancer patients. *Integr Cancer Ther.* 2009;8:29–36.
- [158] Gallo E, Pugi A, Lucenteforte E és mtsai. Pharmacovigilance of herb-drug interactions among preoperative patients. *Altern Ther Health Med.* 2014;20:13–17.
- [159] Gardiner P, Filippelli AC, Sadikova E és mtsai. Medication and Dietary Supplement Interactions among a Low-Income, Hospitalized Patient Population Who Take Cardiac Medications. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:429826.
- [160] Goldman RD, Rogovik AL, Lai D és mtsai. Potential interactions of drug-natural health products and natural health products-natural health products among children. *J Pediatr.* 2008;152:521–526.
- [161] Goldstein LH, Elias M, Ron-Avraham G és mtsai. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:373–380.
- [162] Karny-Rahkovich O, Blatt A, Elbaz-Greener GA és mtsai. Dietary supplement consumption among cardiac patients admitted to internal medicine and cardiac wards. *Cardiol J.* 2015;22:510–518.
- [163] Lee AH, Ingraham SE, Kopp M és mtsai. The incidence of potential interactions between dietary supplements and prescription medications in cancer patients at a Veterans Administration Hospital. *Am J Clin Oncol.* 2006;29:178–182.
- [164] Loya AM, González-Stuart A, Rivera JO. Prevalence of polypharmacy, polyherbacy, nutritional supplement use and potential product interactions among older adults living on the United States-Mexico border: a descriptive, questionnaire-based study. *Drugs Aging.* 2009;26:423–346.
- [165] Ly J, Percy L, Dhanani S. Use of dietary supplements and their interactions with prescription drugs in the elderly. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59:1759–1762.
- [166] McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AA és mtsai. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer.* 2004;12:454–462.

- [167] McLay JS, Izzati N, Pallivalapila AR és mtsai. Pregnancy, prescription medicines and the potential risk of herb-drug interactions: a cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17:543.
- [168] Nowack R, Ballé C, Birnkammer F és mtsai. Complementary and alternative medications consumed by renal patients in southern Germany. *J Ren Nutr.* 2009;19:211–219.
- [169] Peklar J, Henman MC, Kos M és mtsai. Concurrent use of drugs and supplements in a community-dwelling population aged 50 years or more: potential benefits and risks. *Drugs Aging.* 2014;31:527–540.
- [170] Peng CC, Glassman PA, Trilli LE és mtsai. Incidence and severity of potential drug-dietary supplement interactions in primary care patients: an exploratory study of 2 outpatient practices. *Arch Intern Med.* 2004;164:630–636.
- [171] Qato DM, Alexander GC, Conti RM és mtsai. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA.* 2008;300:2867–2878.
- [172] Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel Á, Fernández C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *J Oncol Pract.* 2017;13:e613–e622.
- [173] Risvoll H, Giverhaug T, Halvorsen KH és mtsai. Direct and indirect risk associated with the use of dietary supplements among persons with dementia in a Norwegian memory clinic. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17:261.
- [174] Singh SR, Levine MA. Potential interactions between pharmaceuticals and natural health products in Canada. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:249–258.
- [175] Sood A, Sood R, Brinker FJ és mtsai. Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications. *Am J Med.* 2008;121:207–211.
- [176] Yoon SL, Schaffer SD. Herbal, prescribed, and over-the-counter drug use in older women: prevalence of drug interactions. *Geriatr Nurs.* 2006;27:118–129.
- [177] Zeller T, Muenstedt K, Stoll C és mtsai. Potential interactions of complementary and alternative medicine with cancer therapy in outpatients with gynecological cancer in a comprehensive cancer center. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139:357–365.
- [178] Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD és mtsai. Performance of Community Pharmacy Drug Interaction Software. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41:200–204.
- [179] Abarca J, Colon LR, Wang VS és mtsai. Evaluation of the performance of drug-drug interaction screening software in community and hospital pharmacies. *J Manag Care Pharm.* 2006;12:383–389.
- [180] Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:709–714.
- [181] Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S és mtsai. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci.* 2008;30:367–374.
- [182] Saverno KR, Hines LE, Warholak TL és mtsai. Ability of pharmacy clinical decision-support software to alert users about clinically important drug-drug interactions. *J Am Med Inform Assoc.* 2011;18:32–37.
- [183] Peters LB, Bahr N, Bodenreider O. Evaluating drug-drug interaction information in NDF-RT and DrugBank. *J Biomed Semantics.* 2015;6:19.
- [184] Matuz M, Ulakcsai Zs, Végh A, Soós Gy. A gyógyszerértári gyakorlatban használt számítógépes interakció vizsgálattal kapcsolatos problémák, kételyek. *Gyógyszerészet.* 2013;57:408–412.
- [185] Warholak TL, Hines LE, Saverno KR és mtsai. Assessment tool for pharmacy drug-drug interaction software. *J Am Pharm Assoc.* 2011;51:418–424.
- [186] Bergk V, Haefeli WE, Gasse C és mtsai. Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:327–335.

- [187] Obasanjo O. Dietary Supplements and the Clinical Encounter. Medscape. 2011.10.27. <http://www.medscape.com/viewarticle/751979> Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [188] OECD. Definitions for Health Care Quality Indicators 2016–2017 HCQI Data Collection. <http://www.oecd.org/els/health-systems/Definitions-of-Health-Care-Quality-Indicators.pdf> Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [189] Scheife RT, Hines LE, Boyce RD és mtsai. Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug Saf.* 2015;38:197–206.
- [190] Far E, Curkovic I, Byrne K, Roos M, Egloff I, Dietrich M, Kirch W, Kullak-Ublick GA, Egbring M. Validation of a transparent decision model to rate drug interactions. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2012;13:7.
- [191] Hansten PD, Horn JR, Hazlet TK. ORCA: OpeRational ClassificAtion of drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001;41:161–165.
- [192] Böttiger Y, Laine K, Andersson ML és mtsai. SFINX – A drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:627–633.
- [193] Phansalkar S, Desai A, Choksi A és mtsai. Criteria for assessing high-priority drug-drug interactions for clinical decision support in electronic health records. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13:65.
- [194] Tilson H, Hines LE, McEvoy G és mtsai. Recommendations for selecting drug-drug interactions for clinical decision support. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73:576–585.
- [195] Payne TH, Hines LE, Chan RC és mtsai. Recommendations to improve the usability of drug-drug interaction clinical decision support alerts. *J Am Med Inform Assoc.* 2015;22:1243–1250.
- [196] Malone DC, Abarca J, Hansten PD és mtsai. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2004;44:142–151.
- [197] Phansalkar S, Desai AA, Bell D és mtsai. High-priority drug-drug interactions for use in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:735–743.
- [198] Classen DC, Phansalkar S, Bates DW. Critical drug-drug interactions for use in electronic health records systems with computerized physician order entry: review of leading approaches. *J Patient Saf.* 2011;7:61–65.
- [199] AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine. Top 10 particularly dangerous drug interactions in PALTC. <https://paltc.org/top-10-particularly-dangerous-drug-interactions-paltc> Hozzáférés dátuma: 2018.12.11.
- [200] Clinically Important, Common Drug-Drug Interactions. <https://crediblemeds.org/healthcare-providers/drug-drug-interaction> Hozzáférés dátuma: 2018.12.11.
- [201] Roughead EE, Kalisch LM, Barratt JD és mtsai. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:252–257.
- [202] Fralick M, Macdonald EM, Gomes T és mtsai. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ.* 2014;349:g6196.
- [203] Richette P, Bardin T. Colchicine for the treatment of gout. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:2933–2938.
- [204] Hung IF, Wu AK, Cheng VC és mtsai. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:291–300.
- [205] Sun EC, Dixit A, Humphreys K és mtsai. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ.* 2017;356:j760.
- [206] CredibleMeds QTDrugs List. www.crediblemeds.org Hozzáférés dátuma: 2017.11.14.
- [207] Hansten PD, Horn JR. Top 100 Drug Interactions 2018: A Guide to Patient Management. 2018 ed. H&H Publications, Freeland (WA), 2018.
- [208] Központi Statisztikai Hivatal. Number of retail shops and pharmacies. https://www.ksh.hu/docs/eng/xstadat/xstadat_annual/i_okk011b.html Hozzáférés dátuma: 2018.12.11.

- [209] EphMRA Anatomical Classification. <https://www.ephmra.org/classification/anatomical-classification/> Hozzáférés dátuma: 2018.12.11.
- [210] Juurlink DN. Drug-drug interactions: where do we go from here? *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2004;44:128, 131–132, 134.
- [211] Horn JR, Hansten PD. Sources of Error in Drug Interactions: The Swiss Cheese Model. *Pharmacy Times*. 2004;3:53–54.
- [212] Eurostat. European health interview survey 2014 – Medicine use statistics. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Medicine_use_statistics Hozzáférés dátuma: 2018.12.11.
- [213] Eurostat. Population change – Demographic balance and crude rates at national level. http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo_gind&lang=en Hozzáférés dátuma: 2018.12.11.
- [214] Cho I, Lee JH, Choi J és mtsai. National rules for drug-drug interactions: Are they appropriate for tertiary hospitals? *J Korean Med Sci*. 2016;31:1887–1896.
- [215] Andersson ML, Böttiger Y, Lindh JD és mtsai. Impact of the drug-drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:565–571.
- [216] Strasberg HR, Chan A, Sklar SJ. Inter-rater agreement among physicians on the clinical significance of drug-drug interactions. *AMIA Annu Symp Proc*. 2013;2013:1325–1328.
- [217] Marcus DM, Grollman AP. Toxicity of botanical medicines: an overlooked global health problem. *Am J Public Health*. 2015;106:1617.
- [218] Nisly NL, Gryzlak BM, Zimmerman MB és mtsai. Dietary supplement polypharmacy: an unrecognized public health problem?. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007;7:107–113.
- [219] Tangkiatkumjai M, Boardman H, Praditpornsilpa K és mtsai. Prevalence of herbal and dietary supplement usage in Thai outpatients with chronic kidney disease: a cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:153.
- [220] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ Hozzáférés dátuma: 2013. 12. 19.
- [221] Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*. 2005;37:360–363.
- [222] Saw JT, Bahari MB, Ang HH és mtsai. Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement Ther Clin Pract*. 2006;12:236–241.
- [223] Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI és mtsai. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med*. 2001;135:344–351.
- [224] Walji R, Boon H, Barnes J és mtsai. Consumers of natural health products: natural-born pharmacovigilantes? *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:8.
- [225] Samuels N, Zisk-Rony RY, Zevin S és mtsai. Use of non-vitamin, non-mineral (NVNM) supplements by hospitalized internal medicine patients and doctor-patient communication. *Patient Educ Couns*. 2012;89:392–398.
- [226] NHS Dudley Clinical Commissioning Group. Medication Review – Best Practice Guidelines. Elfogadva: 2018.05. <http://www.dudleyformulary.nhs.uk/download/286/medication-review-best-practice-guidelines> Hozzáférés dátuma: 2019.01.08.
- [227] The High 5s Project. Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care: Medication reconciliation. Standard operating protocol. Version 3. 2014.09. <https://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/h5s-sop.pdf?ua=1> Hozzáférés dátuma: 2019.01.08.

- [228] Institute for Safe Medication Practices. Ontario Primary Care Medication Reconciliation Guide. 2015 https://www.ismp-canada.org/download/PrimaryCareMedRecGuide_EN.pdf Hozzáférés dátuma: 2019.01.08.
- [229] Kornblith A, Heard K. Reliability and validity of 5 databases for the identification of warfarin-medication interactions. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17:E95–7.
- [230] Borgert CJ, Borgert SA, Findley KC. Synergism, antagonism, or additivity of dietary supplements: application of theory to case studies. *Thromb Res*. 2005;117:123–132.
- [231] Peng CC, Glassman PA, Marks IR és mtsai. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Manag Care Pharm*. 2003;9:513–522.
- [232] Coxeter PD, McLachlan AJ, Duke CC és mtsai. Herb-drug interactions: an evidence based approach. *Curr Med Chem*. 2004;11:1513–1525.
- [233] Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology*. 1996;46:1775–1776.
- [234] Gilbert GJ. Ginkgo biloba. *Neurology*. 1997;48(4):1137.
- [235] Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med*. 1997;336:1108.
- [236] Matthews MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1998;50:1933–1934.
- [237] Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet*. 1998;352:36.
- [238] Benjamin J, Muir T, Briggs K és mtsai. A case of cerebral haemorrhage—can Ginkgo biloba be implicated? *Postgrad Med J*. 2001;77:112–113.
- [239] Fessenden JM, Wittenboarn W, Clarke L. Ginkgo biloba: a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg*. 2001;67:33–35.
- [240] Hoffman T. Ginko, Vioxx and excessive bleeding—Possible drug-herb interactions: Case Report. *Hawaii Med J*. 2001;60:290.
- [241] Garcia FP, Molina C, Sabin JA. Hemorragia cerebelosa espontánea asociada a la ingestión de Ginkgo biloba. [Spontaneous cerebellar haemorrhage associated with Ginkgo biloba ingestion.] *Med Clin (Barc)*. 2002;119:596–597.
- [242] Hauser D, Gayowski T, Singh N. Bleeding complication precipitated by unrecognized Ginkgo biloba use after liver transplantation. *Transpl Int*. 2002;15:377–379.
- [243] Miller LG, Freeman B. Possible subdural hematoma associated with Ginkgo biloba. *J Herb Pharmacother*. 2002;2:57–63.
- [244] Schneider C, Bord C, Misse P és mtsai. Hyphéma spontané provoqué par l'extrait de Ginkgo biloba. [Spontaneous hyphema caused by Ginkgo biloba extract.] *J Fr Ophthalmol*. 2002;25:731–732.
- [245] Fong KC, Kinnear PE. Retrobulbar haemorrhage associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Postgrad Med J*. 2003;79:531–532.
- [246] Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis*. 2003;167:367.
- [247] Bebbington A, Kulkarni R, Roberts P. Ginkgo Biloba: Persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication. *J Arthroplasty*. 2005;20:125–126.
- [248] Bent S, Goldberg H, Padula A és mtsai. Spontaneous bleeding associated with Ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2005;20:657–661.
- [249] Castellote Varona FJ, Atienza Morales MP. Ginkgo biloba y hemorragia cerebral. [Ginkgo biloba and cerebral hemorrhage.] *An Med Interna*. 2005;22:199.
- [250] Destro MW, Speranzini MB, Cavalheiro Filho C és mtsai. Bilateral haematoma after rhytidoplasty and blepharoplasty following chronic use of Ginkgo biloba. *Br J Plast Surg*. 2005;58:100–101.

- [251] Jayasekera N, Moghal A, Kashif F. Herbal medicines and postoperative haemorrhage. *Anaesthesia*. 2005;60:725–726.
- [252] MacVie OP, Harney BA. Vitreous haemorrhage associated with Ginkgo biloba use in a patient with age related macular disease. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1378–1379.
- [253] Yagmur E, Piatkowski A, Groger A és mtsai. Bleeding complication under Ginkgo biloba medication. *Am J Hematol*. 2005;79:343–344.
- [254] Pedroso JL, Henriques Aquino CC, Escórcio Bezerra ML és mtsai. Ginkgo biloba and cerebral bleeding: a case report and critical review. *Neurologist*. 2011;17:89–90.
- [255] Carlile PV. Unexplained alveolar hemorrhage associated with Ginkgo and ginseng use. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2015;22:170–172.
- [256] Ernst E, Canter PH, Coon JT. Does Ginkgo biloba increase the risk of bleeding? A systematic review of case reports. *Perfusion*. 2005;18: 52–56.
- [257] Aruna D, Naidu MU. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:333–338.
- [258] Griffiths J, Jordan S, Pilon K. Natural health products and adverse reactions. *Canadian Adverse Reaction Newsletter*. 2004;14:2–3.
- [259] Stoddard GJ, Archer M, Shane-McWhorter L és mtsai. Ginkgo and Warfarin Interaction in a Large Veterans Administration Population. *AMIA Annu Symp Proc*. 2015;2015:1174–1183.
- [260] Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2011;31:490–502.
- [261] Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients: a randomised, double blind, placebo crossover trial. *Thromb Haemost*. 2002;87:1075–1076.
- [262] Jiang X, Williams KM, Liauw WS és mtsai. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:425–432.
- [263] Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ és mtsai. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:787–793.
- [264] Wolf HR. Does Ginkgo biloba special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily? *Drugs R D*. 2006;7:163–172.
- [265] Kim BH, Kim KP, Lim KS és mtsai. Influence of Ginkgo biloba extract on the pharmacodynamic effects and pharmacokinetic properties of ticlopidine: an open-label, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single-dose crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther*. 2010;32:380–390.
- [266] DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL és mtsai. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2253–2262.
- [267] Gaus W, Westendorf J, Diebow R és mtsai. Identification of adverse drug reactions by evaluation of a prescription database, demonstrated for "risk of bleeding". *Methods Inf Med*. 2005;44:697–703.
- [268] Chung KF, Dent G, McCusker M és mtsai. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet*. 1987;1:248–251.
- [269] Bone KM. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Mol Nutr Food Res*. 2008;52:764–771.
- [270] DeFeudis FV. A brief history of EGb 761 and its therapeutic uses. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36:S2–7.
- [271] Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts. *Phytotherapy*. 2005;12(1–2):10–6.
- [272] Mohutsky MA, Anderson GD, Miller JW és mtsai. Ginkgo biloba: evaluation of CYP2C9 drug interactions in vitro and in vivo. *Am J Ther*. 2006;13:24–31.

- [273] Czigle Sz, Jedlinszki N, Háznagy-Radnai E és mtsai. Possible adulterations of Ginkgo biloba food supplements (abstract). *Planta Medica*. 2015;81:1550.
- [274] Csupor D. Különböznek-e egymástól a Ginkgo biloba hatóanyagú készítmények. *Psychiatric Times (magyar kiadás)*. 2015;4:36–37.
- [275] Saper RB. Clinical use of ginkgo biloba. Elmore JG (Ed). *UpToDate*. Waltham (MA), UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> Hozzáférés dátuma: 2018.03.02.
- [276] Saper RB. Clinical use of St. John's wort. Elmore JG (Ed). *UpToDate*. Waltham (MA), UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> Hozzáférés dátuma: 2018.03.02.
- [277] Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ*. 2014;348:g1626.
- [278] Parker V, Wong AH, Boon HS és mtsai. Adverse reactions to St John's Wort. *Can J Psychiatry*. 2001;46:77–79.
- [279] Stevinson C, Ernst E. Can St. John's wort trigger psychoses? *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42:473–480.
- [280] Gordon JB. SSRIs and St.John's Wort: possible toxicity? *Am Fam Physician*. 1998;57:950–953.
- [281] Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12:7–10.
- [282] Barbenel DM, Yusufi B, O'Shea D és mtsai. Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline. *J Psychopharmacol*. 2000;14:84–86.
- [283] Waksman JC, Heard K, Jolliff H és mtsai. Serotonin syndrome associated with the use of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) and paroxetine. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2000;38:521.
- [284] Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's Wort. *J Psychopharmacol*. 2002;16:401.
- [285] Spinella M, Eaton LA. Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2002;16:359–367.
- [286] Bonetto N, Santelli L, Battistin L és mtsai. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephalalgia*. 2007;27:1421–1423.
- [287] Witharana S, Pollard A, Vaughan J. Continuing awareness of serotonin syndrome needed. *Pharm J*. 2007;278:487.
- [288] Reichling J, Hostanska K, Saller R. St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) – multicomponent preparations versus single substances [Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) – Vielstoffgemische kontra phyto gene Einzelstoffe]. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde*. 2003;10(Suppl. 1.):28–32.
- [289] Laakmann G, Schüle C, Baghai T és mtsai. St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(Suppl. 1.):54–59.
- [290] Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53:583–600.
- [291] OGYÉI. Az OGYÉI Tudományos Tanácsadó Testülete által étrend-kiegészítőkben alkalmazásra nem javasolt növények. https://www.ogyei.gov.hu/etrend_kiegeszitokben_felhasznalasra_nem_javasolt_gyogynovenyek_es_er_tekelesuk Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [292] Barnes J. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part I. Regulation and quality. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:226–233.
- [293] Klemow KM, Bartlow A, Crawford J és mtsai. Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S (Ed.). *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. Chapter 11., CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL), 2011.
- [294] Hyperici herba. Ph.Hg.VIII. – Ph.Eur.9.0. 01/2017:1438. https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/2017_2_kozlemenye/1438_Hyperici%20herba_9_0_kesz.pdf Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.

- [295] Sakowska J, Anyzewska M, Łozak A és mtsai. Testing pharmaceutical release of active substances from medicinal products containing St. John's wort. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2016;73:395–401.
- [296] Mueller SC, Uehleke B, Woehling H és mtsai. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;546–557.
- [297] Wurglics M, Schubert-Zsilavec M. Johanniskrautextrakt-Präparate im Vergleich: Chargenkonformität und biopharmazeutische Charakterisierung. *Pharm. Unserer Zeit*. 2003;32:236–241.
- [298] McCutcheon A. Hypericum perforatum – Botanical Adulterants Bulletin. 2017. 01. Botanical Adulterants Prevention Program. <http://cms.herbalgram.org/BAP/pdf/BAP-BABs-StJohnsWort-CC-V5.pdf> Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [299] Booker A, Agapouda A, Frommenwiler DA és mtsai. St John's wort (*Hypericum perforatum*) products - an assessment of their authenticity and quality. *Phytomedicine*. 2018;40:158–164.
- [300] Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1046–1051.
- [301] Johne A, Schmider J, Brockmöller J és mtsai. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:46–54.
- [302] Henderson L, Yue QY, Bergquist C. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:349–356.
- [303] Martin-Facklam M, Rieger K, Riedel KD és mtsai. Undeclared exposure to St. John's Wort in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:437–441.
- [304] Davis SA, Feldman SR, Taylor SL. Use of St. John's Wort in potentially dangerous combinations. *J Altern Complement Med*. 2014;20:578–579.
- [305] MHRA. Fact Sheet for Health Care Professionals. Interactions of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) preparations. 2000. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con019564.pdf> Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [306] Schulz HU, Schürer M, Bässler D és mtsai. Investigation of the bioavailability of hypericin, pseudohypericin, hyperforin and the flavonoids quercetin and isorhamnetin following single and multiple oral dosing of a hypericum extract containing tablet. *Arzneimittelforschung*. 2005;55:15–22.
- [307] Laif 612 mg filmtabletta alkalmazási előírás. A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2016.03.11. Hozzáférés dátuma: 2019. 01. 10.
- [308] De Smet PAGM. The interference of botanicals and nutraceuticals with the effects of antithrombotic agents: how should the available evidence be weighed? *Thromb Res*. 2005;117:19–24.
- [309] The Herbal Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio/whodrug-global/herbal-atc/> Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [310] Peták Zs, Csupor D. Gyógytea-fogyasztási szokások napjainkban – egy felmérés tapasztalatai. *Gyógyszerészet*. 2015;59:207–212.

1. melléklet. A vizsgált hatóanyagok/gyógyszercsoportok országos kiváltási gyakorisága

Hatóanyag/gyógyszercsoport	Az éves vénykiváltások száma			
	2013	2014	2015	2016
ACE-inhibitorok ¹	15 924 419	15 933 684	16 077 378	16 423 680
ACE-inhibitorok ²	15 118 814	15 237 738	15 462 116	15 881 472
Alprazolám	5 246 709	5 454 044	5 339 814	5 281 598
Amfetamin-származékok ³	13 925	15 332	20 281	23 357
Amiodaron	111 002	112 415	112 872	115 005
Barbiturátok ⁴	52 973	49 462	60 977	77 635
Benzodiazepinek ⁵	6 506 240	6 664 038	6 483 956	6 394 911
Béta-blokkolók ⁶	3 316 300	3 071 341	2 893 605	2 707 194
Ciklosporin	8 580	8 629	9 883	10 307
Ciprofloxacín	551 456	561 298	545 137	496 286
CYP1A2 inhibitorok ⁷	1 025 415	1 014 057	982 290	925 747
CYP2D6 inhibitorok ⁸	733 706	730 714	706 239	687 074
CYP3A4 inhibitorok ⁹	1 177 978	1 180 830	1 162 265	1 031 572
CYP3A4 inhibitorok ¹⁰	708 432	746 103	754 067	643 984
Digoxin	190 193	168 465	155 341	137 945
Ergot alkaloidok ¹¹	82 493	79 493	75 462	73 512
Fibrinsav-származékok ¹²	730 730	704 694	691 265	688 640
Fluvoxamin	32 796	29 125	24 702	21 664
Gombaellenes azolok ¹³	280 158	296 801	304 933	293 924
Gombaellenes azolok ¹⁴	242 917	259 931	269 396	259 872
HMG-CoA-reduktáz inhibitorok ¹⁵	5 156 296	4 684 517	4 292 052	4 013 353
Kábító fájdalomcsillapítók ¹⁶	1 407 486	1 497 366	1 467 749	1 464 026
Kálium-klorid	1 640 503	1 593 414	1 528 476	1 506 101
Kálium-spóroló diuretikumok ¹⁷	1 315 933	1 287 272	1 263 309	1 247 558
Karbamazepin	507 595	489 920	466 318	456 893
Klaritromicin	428 156	449 130	449 020	349 961
Kolhicin	46 805	45 682	45 945	45 162
K-vitamin antagonisták ¹⁸	1 871 657	1 853 188	1 816 658	1 779 417
MAO-gátlók ¹⁹	158 476	156 846	149 096	151 620
Metotrexát	30 734	32 282	33 400	33 103
Metronidazol	138 408	144 129	142 773	138 183
Nitrátok ²⁰	2 526 158	2 307 703	2 095 150	1 944 057
NOAC-ok ²¹	57 379	135 419	247 542	394 254
NSAID-ok ²²	6 896 822	7 042 318	7 311 407	7 411 775
PDE-5 inhibitorok ²³	92 412	101 063	136 309	148 604
SSRI-ok ²⁴	1 901 408	1 876 994	1 880 649	1 878 723
Szimvasztatin	1 271 364	1 031 564	832 344	714 948
Szulfametoxazol/ trimetoprim	308 369	265 346	274 345	259 424
Tamoxifén	12 434	11 375	12 745	13 114
Teofillin	917 069	900 842	879 262	834 077
Tiopurinok ²⁵	54 381	57 353	59 245	62 388
Tizanidin	147 603	143 337	137 469	160 383

Triciklusos antidepresszánsok ²⁶	157 111	151 692	152 917	168 908
Triptánok ²⁷	56 722	62 321	67 780	75 865
Trombocita-aggregáció gátlók ²⁸	7 244 545	7 166 268	7 215 971	7 013 750
Verapamil	296 604	265 395	241 844	221 964
Xantin-oxidáz inhibitorok ²⁹	2 336 533	2 474 224	2 611 009	2 767 517

¹benazepril, kaptopril, cilazapril, enalapril, fozinopril, lizinopril, perindopril, kinapril, ramipril, trandolapril

²kaptopril, enalapril, lizinopril, perindopril, ramipril

³atomoxetin, metilfenidát

⁴fenobarbitál, primidon

⁵alprazolám, klonazepám

⁶metoprolol

⁷ciprofloxacin, fluvoxamin, mexiletin, propafenon, amiodaron, tiklopidin

⁸bupropion, duloxetin, fluoxetin, paroxetin

⁹amiodaron, klaritromicin, flukonazol, itrakonazol, verapamil, diltiazem

¹⁰klaritromicin, flukonazol, itrakonazol

¹¹ergotamin

¹²bezafibrát, ciprofibrát, fenofibrát, gemfibrozil

¹³flukonazol, itrakonazol

¹⁴flukonazol

¹⁵atorvasztatin, szimvasztatin

¹⁶fentanil, tramadol

¹⁷amilorid, eplerenon, spironolakton

¹⁸acenocoumarol, warfarin

¹⁹szelegilin, razagilin, moklobemid

²⁰gliceril-trinitrát, izoszorbid-mononitrát

²¹dabigatrán, apixabán, rivaroxabán

²²aceklofenák, acemetacin, dexibuprofen, diklofenák, indometacin, lornoxikám, meloxicám, naproxén, nifluminsav, nimezulid

²³avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil

²⁴citaloprá, eszitaloprá, fluoxetin, paroxetin, szertralin, venlafaxin (nem SSRI, de hasonló farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik)

²⁵azatioprin

²⁶amitriptilin, klomipramin, imipramin, maprotilin, trimipramin

²⁷eletriptán, szumatriptán, zolmitriptán

²⁸acetilszalicilsav, cilosztazol, klopidogrel, prazugrel, tiklopidin

²⁹allopurinol, febuxosztát

2. melléklet. A páfrányfenyő és antitrombotikumok, valamint az orbáncfű és antidepresszánsok közötti interakció besorolása a különböző adatbázisokban

	Lexi-Interact	Medscape Drug Interaction Checker	Drugs.com	Janusmed Interactions	ORCA
<i>G. biloba</i> + warfarin	D – Consider therapy modification	Monitor Closely	Moderate	B1	Nincs besorolva
<i>G. biloba</i> + dabigatrán	D – Consider therapy modification	Monitor Closely	Moderate	NI	NA
<i>G. biloba</i> + acetilszalicilsav	D – Consider therapy modification	Monitor Closely	Moderate	NI	Nincs besorolva
<i>G. biloba</i> + klopidozrel	D – Consider therapy modification	Minor	Moderate	B3	NA
<i>H. perforatum</i> + szertralin	C – Monitor therapy	Serious – Use Alternative	Major	D2	Nincs besorolva
<i>H. perforatum</i> + venlafaxin	D – Consider therapy modification	Serious – Use Alternative	Major	D1	NA
<i>H. perforatum</i> + klomipramin	D – Consider therapy modification	Serious – Use Alternative	Major	D0	NA
<i>H. perforatum</i> + moklobemid	C – Monitor therapy	NF	NF	D0	NA

NF – az egyik (vagy mindkét) hatóanyag nem található meg az adatbázisban, NI – nincs interakció jelzés, NA – nincs információ a kölcsönhatásról a könyvben [207]

A kockázati kategóriák magyarázatát ld. a **VIII. táblázatban**

3. melléklet. A feldolgozott eseteírásoknak a *Gyógyszer-interakció valószínűségi skála* [54] alapján történő pontozása

	Kérdés sorszáma										Összesen
	1. ^a	2. ^b	3. ^c	4.	5.	6.	7.	8. ^f	9. ^g	10.	
G. biloba + antitrombotikumok											
Rosenblatt 1997 [235]	NA/0	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Igen/+1	NI/0	NI/0	NA/0	NI/0	NI/0	3
Matthews 1998 [236]	NA/0	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	NI/0	NI/0	NI/0	NA/0	Igen/+1	NI/0	3
Hoffman 2001 [240]	NA/0	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	NI/0 ^d	NI/0 ^e	Igen/-1	NA/0	Igen/+1	NI/0	2
Hauser 2002 [242]	NA/0	NA/0	Igen/+1	NI/0	Igen/+1	NI/0	Nem/+1	NA/0	Nem/-1	NI/0	2
Meisel 2003 [246]	NA/0	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	NA/0	NA/0	NI/0	NA/0	NI/0	NI/0	2
Bebbington 2005 [247]	NA/0	NA/0	Igen/+1	NI/0	Nem/-1	NI/0	NI/0	NA/0	Nem/-1	NI/0	-1
Castellote Varona 2005 [249]	NA/0	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	NI/0	NI/0	NI/0	NA/0	NI/0	NI/0	2
Castellote Varona 2005 [249]	NA/0	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	NA/0	NA/0	Igen/-1	NA/0	NI/0	NI/0	1
Jayasekera 2005 [251]	NA/0	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	NI/0	NI/0	Nem/+1	NA/0	Nem/-1	NI/0	2
Carlile 2015 [255]	NA/0	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	NI/0	NI/0	Igen/-1	NA/0	Nem/-1	NI/0	0
H. perforatum + antidepresszánsok											
Gordon 1998 [280]	NA/0	Részben/0	Igen/+1	Igen/+1	NI/0	NI/0	NI/0	NA/0	NA/0	NI/0	2
Lantz 1999 [281]	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Igen/+1	NI/0 ^d	NI/0 ^e	NI/0	NA/0	NA/0	NI/0	3
Lantz 1999 [281]	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Igen/+1	NI/0 ^d	NI/0 ^e	NI/0	NA/0	NA/0	NI/0	3
Lantz 1999 [281]	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Igen/+1	NI/0 ^d	NI/0 ^e	Nem/+1	NA/0	NA/0	NI/0	4
Lantz 1999 [281]	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Igen/+1	NI/0 ^d	NI/0 ^e	NI/0	NA/0	NA/0	NI/0	3
Lantz 1999 [281]	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Igen/+1	Igen/+1	NI/0	NI/0	NA/0	NA/0	NI/0	4
Barbenel 2000 [282]	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Nem/-1	NI/0	NI/0	Igen/-1	NA/0	NA/0	NI/0	1
Waksman 2000 [283]	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Igen/+1	NI/0	NI/0	NI/0	NA/0	NA/0	NI/0	3
Dannawi 2002 [284]	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Nem/-1	Igen/+1	NI/0	NI/0	NA/0	NA/0	NI/0	2
Spinella 2002 [285]	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Nem/-1	Igen/+1	NI/0	Igen/-1	NA/0	NA/0	NI/0	1
Bonetto 2007 [286]	NA/0	Részben/0	Részben/0	Igen/+1	NI/0 ^d	NI/0	NI/0	NA/0	NA/0	NI/0	1
Witharana 2007 [287]	NA/0	Igen/+1	Igen/+1	Nem/-1	NI/0	NI/0	NI/0	NA/0	NA/0	NI/0	1

Rövidítések: NA – nem alkalmazható, NI – nem ismert

A Gyógyszer-interakció valószínűségi skála kérdései:

1. Rendelkezésre állnak-e korábbi megbízható humán adatok az interakcióról
2. A megfigyelt esemény összhangban áll-e az interakciót kiváltó hatóanyag ismert tulajdonságaival
3. A megfigyelt esemény összhangban áll-e az interakciót „elszenvedő” hatóanyag ismert tulajdonságaival
4. Az esemény bekövetkezése összhangban áll-e az interakció várható időbeliségével
5. Mérséklődött-e az interakció az azt kiváltó hatóanyag adásának felfüggesztését követően, a másik szer adagolásának változtatása nélkül
6. Újra jelentkezett-e az interakció az azt kiváltó hatóanyag adásának újraindítását követően, a másik szer folyamatos alkalmazása mellett
7. A bekövetkezett eseménynek van-e ésszerű alternatív magyarázata
8. Az érintett hatóanyag vérben, ill. más testfolyadékban mért koncentrációja összhangban áll-e a feltételezett interakcióval
9. Bármilyen más objektív bizonyíték (a mért gyógyszer szinten kívül) alátámasztja-e az interakció következtében megváltozott gyógyszerhatást
10. Fokozódott-e az interakció az azt kiváltó szer dózisának növelésekor, ill. mérséklődött-e a dózis csökkentésekor

Megjegyzések:

^aBár rendelkezésre állnak adatok, azok megbízhatósága kétséges, a páfrányfenyő esetében pedig ellentmondásokkal is terheltek

^bA páfrányfenyőre, ill. orbáncfűre vonatkozóan

^cAz esetleírásban érintett gyógyszerhatóanyagra vonatkozóan

^dMindkét érintett készítmény alkalmazása felfüggesztésre került

^eCsak az egyik készítmény alkalmazását indították újra

^fA kérdés farmakodinámiás interakciók esetén nem releváns

^gA szerotonin szindróma megállapítására nem állnak rendelkezésre objektív mérőmódszerek

4. melléklet. A hazánkban törzskönyvezett ginkgó tartalmú gyógyszerek, legfontosabb gyógytermékek és étrend-kiegészítők*

Termék neve, forgalomba hozatali engedély jogosultja	Hatóanyag	Termék-kategória	Adagolás	Utalás antitrombotikumokkal való kölcsönhatásokra
Bilobil 40 mg kemény kapszula (Krka d.d.)	40 mg páfrányfenyőlevél (<i>Ginkgo biloba</i> L., folium) tisztított és beállított száraz kivonatot tartalmaz (gyógynövény-kivonat arány: 35–67:1), amelynek ginkgo-flavon-glikozid tartalma: 8,8–10,8 mg; A, B, C ginkgolid tartalma: 1,12–1,36 mg; bilobalid tartalma: 1,04–1,28 mg. Az első kinyeréshez (extraháláshoz) használt oldószer: aceton 60% m/m.	VN	3x1–2 legalább 8 hétig	Kórosan fokozott vérzékenységi hajlam (haemorrhagiás diathesis) fennállása, valamint egyidejű véralvadásgátló, illetve thrombocytá aggregáció-gátló kezelés esetén a gyógyszer csak a kezelőorvos előzetes beleegyezésével szedhető. Amennyiben a gyógyszert véralvadásgátlókkal (pl. fenpropumonnal vagy warfarinnal), illetve thrombocytá aggregáció-gátlókkal (pl. klopidoгрéllal, acetilszalicilsavval vagy egyéb nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel) egyidejűleg szedik, ezek hatása módosulhat.
Bilobil Forte 80 mg kemény kapszula (Krka d.d.)	80 mg páfrányfenyőlevél (<i>Ginkgo biloba</i> L., folium) tisztított és beállított száraz kivonatot tartalmaz (gyógynövény-kivonat arány: 35–67:1), amelynek ginkgo flavon glikozid tartalma: 17,6–21,6 mg; A,B,C ginkgolid tartalma: 2,24–2,72 mg, bilobalid tartalma: 2,08–2,56 mg. Az első kinyeréshez használt oldószer: aceton 60 % (m/m).	VN	2–3x1, legalább 8 hétig	A warfarinnal rendelkezésre álló vizsgálatok nem jelzik, hogy kölcsönhatás állna fenn a warfarin és a Ginkgo biloba-t tartalmazó gyógyszerek között, de megfelelő rendszeres ellenőrzés ajánlott a Ginkgo biloba-t tartalmazó gyógyszer szedésének kezdetén, adagjának változtatása és a kezelés befejezése során, továbbá akkor, ha a beteg egyik Ginkgo biloba-t tartalmazó gyógyszerrel egy másikra vált át.
Bilobil Intense 120 mg kemény kapszula (Krka d.d.)	120 mg páfrányfenyőlevél (<i>Ginkgo biloba</i> L., folium) tisztított és beállított száraz kivonatot tartalmaz (gyógynövény-kivonat arány: 35–67:1), amelynek ginkgo-flavon-glikozid tartalma: 26,4–32,4 mg; A, B, C ginkgolid tartalma: 3,36–4,08 mg; bilobalid tartalma: 3,12–3,84 mg Az első kinyeréshez használt oldószer: aceton 60% (m/m).	VN	2x1, legalább 8 hétig	
Gincosan kemény kapszula (BioChallenge Kft.)	60 mg tisztított, beállított páfrányfenyőlevél (<i>Ginkgo biloba</i> L., folium) száraz kivonat 13,2–16,2 mg ginkgo flavon-glikozid, 1,68–2,04 mg A-, B- és C-ginkgolid, 1,56–1,92 mg bilobalid tartalommal. (További összetevő: <i>Panax ginseng</i>)	TN	2x1, legalább 4 hétig	Mivel a készítmény véralvadást befolyásoló hatása ismeretlen, a vérzési rendellenességben szenvedő, illetve a véralvadást befolyásoló gyógyszereket szedő betegeknél csak fokozott óvatossággal alkalmazható.

				A ginkgo biloba kölcsönhatásba léphet a vérzékenységet fokozó készítményekkel (pl. antikoagulánsok és vérlemezke-aggregációt gátló gyógyszerek). A készítmény szedése előtt a vérhígító készítményeket szedő betegek feltétlenül konzultáljanak kezelőorvosukkal
Gingium 40 mg filmtabletta (Sandoz Hungária Kft.)	40 mg tisztított és beállított páfrányfenyőlevél (Ginkgo biloba L., folium) száraz kivonat filmtablettánként (gyógynövény-kivonat arány: 35–67:1), ami megfelel: 8,36–11,34 mg flavonglikozidban kifejezett flavonoidnak; 1,06–1,43 mg ginkgolid A,B,C-nek; 0,99–1,34 mg bilobalidnak. Kivonószer: 60 %-os (m/m) aceton	VN	3x1–2, legalább 8 hétig	Kórosan megnövekedett vérzési hajlam (haemorrhagiás betegségek), valamint véralvadásgátlókkal és trombotocitaaggregáció-gátlókkal való együttes kezelés esetén óvatosan, orvosi javaslat után alkalmazható. Véralvadást gátló gyógyszerekkel (pl.: fenpropukumon, warfarin) vagy trombotocitaaggregáció-gátló gyógyszerekkel (pl. klopidozegrél, acetilszalicilsav és más nemszteroid gyulladásgátlók) való együttes alkalmazás esetén ezen gyógyszerek hatásának fokozódása nem zárható ki. A warfarinnal végzett vizsgálatok nem utalnak a warfarin és a Ginkgo biloba készítmények közötti interakcióra, de megfelelő monitorozás javasolt a Ginkgo biloba készítmény szedésének megkezdésekor, a dózis módosításakor, szedésének abbahagyásakor vagy a warfarin más gyógyszerre történő cseréjekor.
Tebofortan 40 mg filmtabletta (Dr. Willmar Schwabe GmbH&Co. KG)	40 mg Ginkgo bilobae folii extractum siccum (páfrányfenyőlevél száraz kivonat (EGb 761), gyógynövény-kivonat arány: 35–67:1, kivonószer 60% (m/m) aceton, 8,8–10,8 mg Ginkgo biloba flavonglikozidot és 2,16–2,64 mg terpénlaktont (ginkgolid, bilobalid) tartalmaz) filmtablettánként.	VN	3x1, 8–12 hétig	Eseti jelentések arra utalnak, hogy a Ginkgo biloba tartalmú készítmények növelhetik a vérzékenységre való hajlamot. Klinikai vizsgálatokban azonban a véralvadást befolyásoló hatást nem bizonyították
Tebofortan 120 mg filmtabletta (Dr. Willmar Schwabe GmbH&Co. KG)	120,0 mg Ginkgo bilobae folii extractum siccum (35–67:1) (26,4–32,4 mg ginkgo flavon-glikozidot és 6,48–7,92 mg terpén laktont tartalmaz) Páfrányfenyőlevél száraz kivonat.	VN	1–2x1, 8–12 hétig.	Eseti jelentések arra utalnak, hogy a Ginkgo biloba tartalmú készítmények növelhetik a vérzékenységre való hajlamot. Klinikai vizsgálatokban azonban a véralvadást befolyásoló hatást nem bizonyították. Kölcsönhatások véralvadásgátló szerekkel nem zárhatók ki. 50 betegen végzett placebo-kontrollált kettős vak vizsgálatban 7 napos kezelés során az EGb 761 kivonat (240 mg/nap) és az acetilszalicilsav (500 mg/nap) között interakciót nem lehetett igazolni.

Forever Ginkgo Plus tabletta (Aloe Vera of America)	31,1045 mg páfrányfenyő levél (<i>Ginkgo biloba</i> L. <i>folium</i>) száraz natív kivonat)) (További hatóanyagok: <i>Schisandra chinensis</i> (Baill) <i>fructus</i> , <i>Polygonum-multiflorum</i> L. <i>radix.</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> (William Curtis) <i>micelium et sporae</i>)	GYT	2x2	Kórosan fokozott vérzékenységi hajlam fennállása, valamint egyidejű véralvadásgátló, illetve vérlemezke gátló kezelés esetén a készítmény csak a kezelőorvos előzetes beleegyezésével szedhető. Ha a készítményt véralvadásgátlókkal (pl. fenpropumonnal vagy warfarinnal), illetve vérlemezkegátlókkal (pl. klopidoгрéllal, acetilszalicilsavval vagy egyéb nem-szteroid gyulladáscsökkentővel) egyidejűleg szedik, azok hatása módosulhat. A warfarinnal való egyidejű alkalmazás esetén javasolt ellenőrző vizsgálatokat végeztetni a páfrányfenyő levelet tartalmazó készítmény szedésének kezdetén, és a kezelés befejezésekor. Óvatosság ajánlott a páfrányfenyő levelet tartalmazó gyógyszer és a dabigatran (szájon át szedhető véralvadásgátló) egyidejű alkalmazása esetén.
Herbária Memória filteres teakeverék (Herbária Zrt.)	0,25 g páfrányfenyőlevél [<i>Ginkgo biloba</i> L.; <i>folium</i>] aprított formában (További összetevők: <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer; <i>radix</i> , <i>Ilex paraguariensis</i> St. Hilaire; <i>folium</i>)	GYT	Naponta 2–3 csészényi forrázat	A készítmény fokozhatja a vele együtt szedett véralvadásgátló (pl.: kumarin származékok)-, vagy trombotagátló szerek hatását.
Bio-Biloba tabletta (Pharma Nord Kft.)	60,0 mg standardizált <i>Ginkgo biloba</i> kivonat, ebből flavon-glikozid 14,4 mg, terpén-lakton 3,6 mg	ÉK	1x1	-
BioCo Ginkgo biloba kivonat 120 mg tabletta (BioCo Magyarország Kft.)	120 mg <i>Ginkgo biloba</i> kivonat, ebből flavon-glikozidok 28.8 mg, terpén-lakton 7,2 mg	ÉK	1x1	Véralvadást gátló gyógyszert szedők, műtét előtt állók a fogyasztást megelőzően konzultáljanak kezelőorvosukkal, mert a <i>Ginkgo biloba</i> növelheti a véralvadási időt.
GinkoPrim MAX 100 tabletta (Walmark Kft.)	100 mg <i>Ginkgo biloba</i> (standard kivonat; 24% ginkgo flavon glikozidot és 6% terpenolaktont tartalmaz) (További összetevő: magnézium)	ÉK	1x1	A termék fogyasztása terhes és szoptató anyáknak, gyermekeknek, véralvadás gátló szerek szedése esetén, illetve műtétet megelőzően nem ajánlott!
JutaVit Ginkgo Biloba forte 80mg kapszula (JuvaPharma Kft.)	80 mg ginkgo biloba levél kivonata (ginkgo-flavonglikozid 19,2 mg, terpénlakon (ginkgolidok és bilobalod) 4, 8mg)	ÉK	1x1	A ginkgo biloba tatalom miatt fogyasztása terhesség, szoptatás, véralvadás gátló szerek szedése, műtétet megelőzően nem javasolt, mert növelheti a véralvadási időt.

*A alkalmazási előírások/tájékoztatók áttekintésének dátuma: 2018. január

VN – vény nélkül kapható gyógyszer, TN – hagyományos növényi gyógyszer, GYT – gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmény, ÉK – étrend-kiegészítő

5. melléklet. A hazánkban törzskönyvezett orbáncfű tartalmú gyógyszerek és legfontosabb gyógytermékek*

Termék neve, forgalomba hozatali engedély jogosultja	Hatóanyag	Termék-kategória	Adagolás	Utalás antidepresszánsokkal való kölcsönhatásokra
Remotiv extra 500 mg filmtabletta (Phytotec Hungária Bt)	500 mg közönséges orbáncfű száraz kivonat (Hyperici herbae extractum siccum), ami megfelel 0,5–1,5 mg (0,10–0,30%) összhipericinnek filmtablettánként.	TN	Napi 1 tablettá, 4–6 hétig.	Szerotonin re-uptake gátló hatású készítményekkel egyidejű adagolása nem tanácsos szerotonin szindróma veszélye miatt.
Remifemin plus filmtabletta (Phytotec Hungária Bt)	Közönséges orbáncfű virágos hajtás (Hypericum perforatum L., herba) száraz kivonatából 5885 mg, mely megfelel, 203–510 mg orbáncfűnek és standardizált 0,25 mg összhipericinnek. (További összetevő: Cimicifuga racemosa)	VN	2x1 vagy 2x2, több hónapig.	A depresszió kezelésére használt bizonyos hatóanyagokkal, pl. szerotonin reuptake inhibitorokkal (például nefazodon, paroxetin, szertralin), valamint buspironokkal és triptánokkal való együttes alkalmazása szerotonerg hatást okozhat (pl. hányinger, hányás, szorongás, nyugtalanság, zavartság). Emiatt a fenti készítményekkel együtt csak az előny/kockázat szigorú mérlegelése után alkalmazható.
Rediema bevont tablettá (Idelyn s.r.o.)	300 mg közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum L.) föld feletti részének száraz kivonata. Kivonószer: 60% m/m etanol (Hipericin tartalomra nincs utalás.) (További összetevő: Cimicifuga racemosa)	TN	1x1, max. 6 hétig	Triciklikus antidepresszánsokkal, MAO-gátlókkal, SSRI-vel, egyéb hatású antidepresszánsokkal, anxiolitikumokkal (pl. bupropion), migrén kezelésére használt triptánokkal együtt a készítmény nem alkalmazható az erősebb szerotonerg hatások, ezáltal a mellékhatások fokozódása miatt (szerotonin szindróma veszélye). Lítiummal együtt szedve a lítium vérszintje csökkenhet farmakokinetikai kölcsönhatás miatt.
Laif 612 mg filmtabletta (BAYER Hungária Kft)	612,00 mg orbáncfű száraz kivonatot (Hyperici herbae extractum siccum), ami megfelel 1,0–2,4 mg összhipericinnek.	VN	1x1, 4–6 hétig.	Szerotonin szindróma kialakulásának veszélye miatt szerotonin re-uptake gátlókkal, triciklikus antidepresszánsokkal, atípusos antidepresszánsokkal, bizonyos migrénellenes szerekkel (triptánok) együttes adása nem ajánlott.
Dr. Böhm orbáncfű 425 mg kemény kapszula (Apomedica GmbH)	425 mg közönséges orbáncfű [Hypericum perforatum L., herba] száraz kivonata, összhipericin tartalma: 0,425–1,275 mg; flavonoid tartalma rutinban kifejezve: minimum 25,5 mg; hiperforin tartalma: maximum 25,5 mg	TN	1x1 vagy 2x1, 2–6 hétig.	Szerotogén hatást okozhat, ha serotonin-re-uptake gátló antidepresszánsal (pld. sertralin, paroxetin, nefazodon) buspiront vagy triptan-származékot tartalmazó készítménnyel kombinálva alkalmazzák.

Cimifemine bevont tableta (Gyógynövénykutató Intézet Kft.)	300,0 mg közösleges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i> L., herba) száraz kivonat, összehipericin tartalma 0,30–0,90 mg; flavonoid tartalma legalább 18 mg (rutinban kifejezve); hiperforin tartalma legfeljebb 18 mg (További összetevő: <i>Cimicifuga racemosa</i>)	TN	1x1, max. 6 hétig.	Triciklikus antidepresszánsokkal, MAO-gátlókkal, SSRI-vel, egyéb hatású antidepresszánsokkal, anxiolitikumokkal (pl. bupropion), migrén kezelésére használt triptánokkal együtt a készítmény nem alkalmazható az erősebb szerotonerg hatások, ezáltal a mellékhatások fokozódása miatt (szerotonin szindróma veszélye). Lítiummal együtt szedve a lítium vérszintje csökkenhet farmakokinetikai kölcsönhatás miatt.
Anxival duo bevont tableta (Gyógynövénykutató Intézet Kft.)	120 mg közösleges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i> L., herba) száraz kivonat, összehipericin tartalma 0,12–0,36 mg; flavonoid tartalma legalább 7,2 mg (rutinban kifejezve); hiperforin tartalma legfeljebb 7,2 mg (További összetevő: <i>Valeriana officinalis</i>)	TN	1–3x1, 2 hétig.	
Dr. Kleinschrod's wörishofener nervenpflege (Dronania Traditionelle Arzneimittell aus Bad Wörishofen GmbH)	14,56 mg orbáncfű virágos hajtás (<i>Hypericum perforatum</i> L., herba) (További hatóanyagok: macskagyökér, komlótoz, orvosi citromfű levél, cickafark virágos hajtás, fagyöngy, orvosi élesztő)	GYT	Ideges állapotban 3x1–3, elalváshoz este 3, 2–3 hétig.	Szedhető-e a Nervenpflege más gyógyszerek mellett? Erre vonatkozó ellenjavallatok nem ismeretesek
Herbária Hangulatjavító filteres teakeverék (Herbária Zrt.)	0,60 g közösleges orbáncfű virágos hajtás [<i>Hypericum perforatum</i> L.; herba] aprított formában filterenként (További hatóanyagok: macskagyökér, orvosi citromfű leveles szár)	GYT	Naponta 2–3 csészényi forrázat	Amennyiben Ön egyidejűleg gyógyszert is szed, kérje ki kezelőorvosa véleményét. (További utalás nem szerepel.)

*A alkalmazási előírások/tájékoztatók áttekintésének dátuma: 2018. január

VN – vény nélkül kapható gyógyszer, TN – hagyományos növényi gyógyszer, GYT – gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmény

Az értekezés alapját képező publikációk

Anna Somogyi-Végh, Zsófia Ludányi, Ábel Erdős, Lajos Botz. Countrywide prevalence of critical drug interactions in Hungarian outpatients: a retrospective analysis of pharmacy dispensing data. *BMC Pharmacology & Toxicology*. 2019;20(1):36. **IF 2,103 (2018)**

Somogyi-Végh Anna, Nyaka Bernadett, Vida Róbert György, Lovász Andrea, Botz Lajos. Gyógyszerkölsönhatások kiszűrésére szolgáló adatbázisok értékelése: ellentmondások és egyezőségek. *Orvosi Hetilap*. 2015;156(18):716–726. **IF 0,291**

Anna Végh, Erzsébet Lankó, András Fittler, Róbert György Vida, Ildikó Miseta, Gábor Takács, Lajos Botz. Identification and evaluation of drug–supplement interactions in Hungarian hospital patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2014;36(2):451–459. **IF 1,348**

Somogyi-Végh Anna, Magyar Bernadett, Vida Róbert György. Gyógyszer-gyógynövény interakciók: Reális kockázat vagy csupán rossz hírnév? - Két példa elemzése - I. rész. *Gyógyszerészet*. 2018;62(4):202–210.

Somogyi-Végh Anna, Magyar Bernadett, Vida Róbert György. Gyógyszer-gyógynövény interakciók: Reális kockázat vagy csupán rossz hírnév? - Két példa elemzése - II. rész. *Gyógyszerészet*. 2018;62(5):282–289.

További, az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

Folyóiratcikkek:

Matuz Mária, Ulakesai Zsófia, Végh Anna, Soós Gyöngyvér. A gyógyszertári gyakorlatban használt számítógépes interakció vizsgálattal kapcsolatos problémák, kételyek. *Gyógyszerészet*. 2013;57(7):408–412.

Poszter prezentációk:

Somogyi-Végh Anna, Ludányi Zsófia, Erdős Ábel, Botz Lajos. Magas kockázatú gyógyszer-kombinációk együttadásának országos prevalenciája járóbetegek körében. *Acta Pharmaceutica Hungarica*. 2019;89(Suppl. I.):S34–35. Kórházi Gyógyszerészek XXII. Kongresszusa. Balatonfüred, 2019.05.24–26.

Somogyi-Végh Anna, Ábrahám Eszter, Botz Lajos. Screening potential interactions between drugs and supplementary products: Summarized experiences and recommendations based on the study of three Hungarian patient groups. *Acta Pharmaceutica Hungarica*. 2017;87(3–4):224–225. 7th BBBB International Conference on Pharmaceutical Science. Balatonfüred, 2017.10.05–07.

Somogyi-Végh Anna, Ábrahám Eszter, Herczog Ferencné, Botz Lajos. Kiegészítő termékek alkalmazása és gyógyszerinterakciók Parkinson-kóros betegek körében. *Gyógyszerészet*. 2017;61(Suppl. 1.):S23. Kórházi Gyógyszerészek XXI. Kongresszusa. Szeged, 2017.04.21–23.

Eszter Ábrahám, Anna Somogyi-Végh, Péter Osváth, Sándor Fekete, Attila Rávai, Lajos Botz. Investigation and identification of drug supplement interactions in a population with unipolar depression. *European Journal Of Hospital Pharmacy-Science And Practice*. 2017;24(Suppl. 1.):A175–176. 22nd EAHP Congress. Cannes, 2017.03.22–24.

Ábrahám Eszter, Somogyi-Végh Anna, Rávai Attila, Osváth Péter, Fekete Sándor, Botz Lajos. Gyógyszeres terápia mellett alkalmazott kiegészítő készítmények kölcsönhatásainak vizsgálata.

Gyógyszerészet. 2016;60(Suppl. 1.):S17. Kórházi Gyógyszerészek 2016. évi Szimpóziuma. Balatonfüred, 2016.09.29–10.01.

Végh Anna, Nyaka Bernadett, Vida Róbert György, Lovász Andrea, Botz Lajos. Gyógyszerkölsönhatások ellenőrzésére szolgáló adatbázisok értékelése. *Gyógyszerészet*. 2014;58(Suppl. 1.):S130–131. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV. Budapest, 2014.04.10–12.

Végh Anna, Lovász Andrea, Botz Lajos. A gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti kölcsönhatások értékelésének szempontjai. Kórházi Gyógyszerészek XIX. Kongresszusa. Tapolca, 2013.10.18–20.

Anna Végh, Róbert György Vida, Bernadett Nyaka, Lajos Botz. Contradictions in the interpretation of drug/supplement interactions and difficulties of their management in everyday clinical practice. *European Journal of Hospital Pharmacy Science and Practice*. 2013;20(Suppl. 1.):A16–17. 18th Congress of European Association of Hospital Pharmacists, Párizs, 2013.03.13–15.

Anna Végh, Erzsébet Lankó, András Fittler, Lajos Botz. Identification and prevention of deleterious effects of supplementary health products on medical therapy – A challenge for clinical pharmacists. *European Journal of Hospital Pharmacy Science and Practice* 2012;19(2):95. 17th Congress of European Association of Hospital Pharmacists. Milánó, 2012.03.21–23.

Előadások:

Botz Lajos, Somogyi-Végh Anna. A vényköteles és vény nélkül beszerezhető gyógyszerek, valamint a nem gyógyszer termékek kölcsönhatásai, hatásuk a kórházi ellátásra. Gyógyszerészet, gyógyszerellátás kulcskérdései – A vény nélküli gyógyszerek a gyógyszeres terápia mellett és/vagy annak részeként? Milyen hatással lehetnek a gyógyszeres terápiára? (akkreditált továbbképzés). Budapest, 2017.02.24–25.

Somogyi-Végh Anna. Betegkockázatok a gyógyszernek nem minősülő készítmények és gyógyszerek együttes alkalmazásakor. I. Betegbiztonsági Konferencia. Budapest, 2015.03.19–21.

Somogyi-Végh Anna, Botz Lajos. A „kiegészítő termékek” megítélése az onkológiai terápia során. Magyar Klinikai Onkológiai Társaság VIII. Kongresszusa. Budapest, 2014.11.13–15.

Somogyi-Végh Anna. A „kiegészítő termékek” hatása a terápiára onkológiai betegeknél. Kórházi-klinikai gyógyszerészek pécsi szakmai hétvégéje (akkreditált továbbképzés). Pécs, 2014.09.12–13.

Végh Anna. Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti kölcsönhatások szűrése és elemzése kórházi betegeknél. III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia. Pécs, 2014.04.15–17.

Végh Anna, Botz Lajos. Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti kölcsönhatások bizonyítékokon alapuló értékelése. *Gyógyszerészet*. 2014;58(Suppl. 1.):S59. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV. Budapest, 2014.04.10–12.

Végh Anna. A kiegészítő termékek gyógyszerterápiára kifejtett hatásairól. Gyógyszerészek XXIII. Országos Kongresszusa. Siófok, 2013.10.10–13.

Anna Végh, Erzsébet Lankó. Identification and evaluation of drug-supplement interactions in hospital patients. 21st International Students' Scientific Conference for Students and Young Doctors. Gdansk, 2013.05.23–25. **Első díj a *Public Health* szekcióban**

Végh Anna, Lankó Erzsébet, Fittler András, Botz Lajos. OTC készítmények, gyógytermékek, étrend-kiegészítők és „csodaszerek” hatása a kórházi gyógyszerterápiás gyakorlatra: új kihívás a klinikai gyógyszerészek számára. Kórházi Gyógyszerészek XVIII. Kongresszusa. Szeged, 2012.05.17–19.

Egyéb publikációk

Folyóiratcikkek:

Róbert György Vida, András Fittler, Anna Somogyi-Végh, Miklós Poór. Dietary quercetin supplements: assessment of online product informations and quantitation of quercetin in the products by High Performance Liquid Chromatography. *Phytotherapy Research*. 2019;33(7):1912–1920. **IF 3,766 (2018)**

Vida Róbert György, Lukács, Dorottya, Végh Anna, Fittler András. A gyulladásoos bélbetegségekről: II. rész – gyógyszerészi gondozási vonatkozások. *Gyógyszerészet*. 2016;60(1):7–14.

Vida Róbert György, Lukács, Dorottya, Végh Anna, Fittler András. A gyulladásoos bélbetegségekről : I. rész - A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa jellemzői, epidemiológiája, etiopatogenezide és kezelése. *Gyógyszerészet*. 2015;40(11):647–654.

Anna Végh, Tímea Bencsik, Péter Molnár, Andrea Böszörményi, Éva Lemberkovics, Krisztina Kovács, Béla Kocsis, Györgyi Horváth. Composition and Antipseudomonal Effect of Essential Oils Isolated from Different Lavender Species. *Natural Product Communications* 2012;7(10):1393–1396. **IF 0,956**

Györgyi Horváth, Noémi Jámboor, Anna Végh, Andrea Böszörményi, Éva Lemberkovics, Éva Héthelyi, Krisztina Kovács, Béla Kocsis. Antimicrobial activity of essential oils: the possibilities of TLC–bioautography, *Flavour And Fragrance Journal*. 2010;25(3):178–182.

Poszter prezentációk:

Harmat-Vincze Patrícia, Somogyi-Végh Anna, Kocsis Máté, Szabóné Schirm Szilvia, Botz Lajos. Enterális tápszer és gyógyszer szondán keresztüli együttes adagolásának vizsgálata a PTE KK intenzív osztályain. *Acta Pharmaceutica Hungarica*. 2019;89(Suppl. I.):S38. Kórházi Gyógyszerészek XXII. Kongresszusa. Balatonfüred, 2019.05.24–26.

Vida Róbert, Somogyi-Végh Anna, Miseta Ildikó, Vajda Péter, Mayer Márton, Kiss Dániel, Rajj Réka, Schaadt Nóra, Molnár Béla, Botz Lajos. Pilot eredmények a biológiai terápiában részesülő betegek attitűdjéről, gyógyszerismeretéről, valamint a készítmények otthoni tárolási körülményeiről. *Acta Pharmaceutica Hungarica*. 2019;89(Suppl. I.):S37. Kórházi Gyógyszerészek XXII. Kongresszusa. Balatonfüred, 2019.05.24–26. **Poszter díj 2. helyezés**

Bodrogi Zsolt, Kocsis Máté, Mayer Dorottya, Pankaczi Zsófia, Patczai Balázs, Somogyi-Végh Anna, Harmat-Vincze Patrícia, Botz Lajos. Kórházi gyógyszerészi szolgálat kialakítása a PTE KK Traumatológiai és Kézsebészeti Klinikán – az első lépések. *Acta Pharmaceutica Hungarica*. 2019;89(Suppl. I.):S19. Kórházi Gyógyszerészek XXII. Kongresszusa. Balatonfüred, 2019.05.24–26.

Fittler András, Vida Róbert, Somogyi-Végh Anna, Poór Miklós. Magas quercetin tartalmú étrend-kiegészítők online piacának és hatóanyagtartalmának vizsgálata – a gyógyszerbiztonság veszélyeinek és az étrend-kiegészítők ellenőrizetlen piacának átfogó értékelése. *Acta Pharmaceutica Hungarica*. 2019;89(Suppl. I.):S22–23. Kórházi Gyógyszerészek XXII. Kongresszusa. Balatonfüred, 2019.05.24–26.

Miseta Ildikó, Takács Gábor, Lankó Erzsébet, Végh Anna, Botz Lajos. Járóbeteg-ellátásban alkalmazott antibiotikumok a *Clostridium difficile* okozta megbetegedések hátterében? *Gyógyszerészet*. 2014;58(Suppl. 1.):S129. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV. Budapest, 2014.04.10–12.

Fittler András, Vida Róbert György, Miseta Ildikó, Végh Anna, Takács Gábor, Botz Lajos. Új utakon a szakgyógyszerészképzés. Kórházi Gyógyszerészek XIX. Kongresszusa. Tapolca, 2013.10.18–20.

Györgyi Horváth, Anna Végh, Péter Molnár, Andrea Böszörményi, Éva Lemberkovics, Sándor Csete, Krisztina Kovács, Béla Kocsis. Composition and Antimicrobial Effect of Essential Oils Isolated from Different Lavender Species. 41st International Symposium on Essential Oils. Wrocław, 2010.09.05–08.

Végh Anna, Kovács Krisztina, Kocsis Béla, Böszörményi Andrea, Lemberkovics Éva, Molnár Péter, Horváth Györgyi. Különböző levendula taxonokból izolált illóolajok összetételének és antimikrobás hatásának vizsgálata. *Gyógyszerészet*. 2009;53(Suppl. 1.):112. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV., Budapest, 2009.11.13–15.

Előadások:

Kocsis Máté, Harmat-Vincze Patrícia, Somogyi-Végh Anna, Szabóné Schirm Szilvia. Gyógyszerek és enterális tápszerek együttadása intenzív ellátásban részesülő betegeknél. Magyar Mesterséges Táplálási Társaság 2018. évi Kongresszusa. Mátraháza, 2018.11.8–10.

Vincze Patrícia, Bánszki Barbara, Zemplényi Antal, Horváth Bence, Somogyi-Végh Anna, Lankó Erzsébet, Botz Lajos. Parameters associated with nutritional status in hospitalized patients: clinical data analysis. *Acta Pharmaceutica Hungarica*. 2017;87(3–4):234–235. 7th BBBB International Conference on Pharmaceutical Science. Balatonfüred, 2017.10.05–07.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Prof. Dr. Botz Lajosnak** a kitartó szakmai támogatásért, a szemléletformáló beszélgetésekért és a nélkülözhetetlen iránymutatásért. Köszönöm minden társszerzőmnek a közös munkát és értékes ötleteiket. Külön köszönöm **Dr. Vida Róbertnek** a kitartó segítségét és biztatást, valamint a kéziratok kritikus átolvasását. Hálás vagyok **Dr. Lankó Erzsébetnek** az I. sz. Belgyógyászati Klinikán történő adatgyűjtés gondos megszervezéséért, **Dr. Fittler Andrásnak** pedig a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségéért és a konstruktív problémamegoldásban mutatott példájáért. Köszönöm **Dr. Nyaka Bernadettnek** a kutatási téma előzményeinek megismertetését, az átadott szakmai anyagokat és az interakciós adatbázisok összehasonlító elemzéséhez kapcsolódó javaslatait. Köszönöm **Erdős Ábelnek** és **Ludányi Zsófiának**, az IQVIA Solutions Services Kft. munkatársainak a hazai vénykiváltási adatok rendelkezésre bocsájtását, valamint a kiértékelésükben nyújtott segítséget. Köszönöm **Lovász Andreának**, **Szabó-Gabara Krisztinának** és **Horváth Juditnak**, hogy mindig számíthattam a segítségükre és sosem sajnálták a jó szót, mikor szükségem volt rá. Köszönöm a **Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár** név szerint eddig nem említett **munkatársainak** is a támogató munkahelyi légkört, mely nagyban segítette munkámat. Ezúton szeretnék köszönetet mondani **Dr. Horváth Györgyinek**, aki tudományos diákköri témavezetőmként felkeltette érdeklődésemet a tudományos munka iránt. Végül hálásan köszönöm **családomnak** – különösen szüleimnek, **Szeghy Klárának** és **Végh Antalnak** – az elmúlt évek során tanúsított türelmét, rugalmasságát és támogatását. Kiemelt köszönet illeti férjemet, **Somogyi Dávidot**, amiért számos otthoni feladat átvállalása mellett a közleményeim nyelvi lektorálásával is támogatta munkámat.