



Gyakorlatban előforduló gyógyszerkölcsonhatások hazai felmérése, átfogó szűrésükre alkalmas programok fejlesztése és alkalmazása

Hatások és ellenhatások:
konferencia a gyógyszerinterakciókról

Botz Lajos
Budapest, 2009. október 13.



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
Általános Orvostudományi Kar & Klinikai Központ
Gyógyszerészeti Intézet és Egyetemi Gyógyszertár
Pécs, Szigeti út 12.

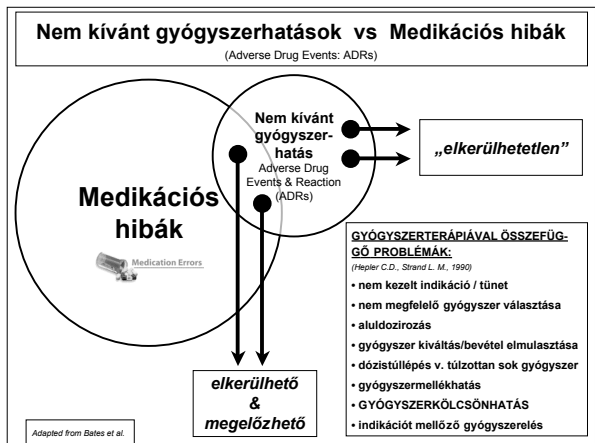



Előadás alapvető témái, kérdései

- I. Miben áll a probléma? Milyen jellegű?
- II. Gyógyszerkölcsonhatások „tudásanyaga”
- III. Értelmezésük ellentmondásai
- IV. Túlzón vagy alul értékeljük?
- V. Gyógyszerkölcsonhatások megelőzésének lehetőségei, informatikai
- VI. Hazai felméréseink tapasztalatai
- VII. IT további lehetőségei, útravaló


I. Miben áll a probléma? Milyen jellegű?
(Milyen problémakör részét, egyik elemét jelenti?)




Egy „híres” / híresség gyógyszerkölsönhatása

XANAX
Used to counter short-term anxiety attacks.



PROPOFOL
Hospital anaesthetic he used as a sleeping draft.





**How Michael Jackson Died?
Two Addictive Substances Found in his Blood Toxicology Reports**

Egy „híres” gyógyszerkölsönhatás

← Back

Propofol Drug Interactions

propofol is known to interact with the following drugs:




Click on a link below to view Drug-Drug Interactions with propofol:

Major Interactions

Amargy, Adrexa, Calbox, Edepryl, Emsam, GH6, isocarboxazid, Jumex, Marplan, Nardol, Parnate, phenelzine, rasagiline, selegiline, Soligen, sodium oxybate, transdermal selegiline, Xyrem, Zelapar

Moderate Interactions

acetylcarbamol, Acrog, Adag, alcohol, alcohol, ethyl, alferon, All Day Allergy, All Day Allergy Chewable, Alphasen, Alphasen P, Alprazolam, alprazolam extended release, Ambien, Ambien CR, Amidate, amiodarone, amitriptyline, amobarbital, amoxapine, Amytal Sodium, Anafranil, APO-Co, APO-Co Pen, Apokyn, asenaprone, asenaprone ophthalmic, Aquaphor Suppositories, Axcontin

PROPOFOL ALKALMAZÁSI ELŐÍRATA (!!) ALAPJÁN:
ALPRAZOLAM (Xanax®, Frontin®) ↔ PROPOFOL (Diprivan®, Propofol)
↔ LORAZEPAM (Ativan®, Temesta®)
MedScape: No interaction! PharmaSURVEYOR: No interaction!
KÖZEPES INTERAKCIÓ:
FENTANYL ↔ PROPOFOL (gátolja fentanyl! metabolizmusát)

Egy speciális gyógyszerkölsönhatás

LOGGED IN 13 MARCH 2006 Send Print Share

Milosevic took wrong drugs before death

14.03.06 8:20am

THE HAGUE - Slobodan Milosevic took drugs that worsened his health, a Dutch expert said to decide whether to bury him in **Expert Suggests Milosevic Died in a Drug Ploy**



Russia calls for a new investigation into the death of former Yugoslav leader Slobodan Milosevic after blood tests reveal he'd been taking a drug that made his condition worse.

By **MARILISE SIMONS** Posted: March 14, 2006

THE HAGUE, March 13 — A top toxicologist in the Netherlands said Monday that he believed the Slobodan Milosevic, the former Yugoslav leader, had been

Milosevic's drugs

to the

of, had

to drug



interceptor" displaying a photograph of former Yugoslav president Milosevic in Belgrade

to the

of, had

to drug

**Feltételezett:
Rifampicin ↔ vényomáscsökkentő közötti kölsönhatás, kiugróan magas vényomást eredményezhetett !?**

Egy speciális gyógyszerkölsönhatás...

! !


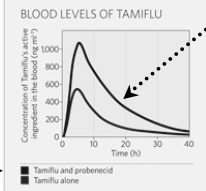
NEW DRUGS/13-12616
Drug Interactions and Dosages
Copyright © 2005 by The American Society for Pharmacology and Therapeutics

Vol. 36, No. 1
January 2005

THE ANTI-INFLUENZA DRUG OSeltamivir Exhibits Low Potential to Induce Pharmacokinetic Drug Interactions via Renal Secretion—Correlation of In Vivo and In Vitro Studies

GEORGE HILL, TOMAS CHLAPAR, CHARLES CO. EDMUND, S. HO, KEN PRIORITY, HUGH WILTSHIRE, JO BARRETT, BRADLEY LEE, and RENEY SHARDE

Roche Pharmaceutical Global Development, Palo Alto, California (G.H.), Noddy, New Jersey (C.C., B.L.) and Others, United Kingdom (S.B., P.H.); GlaxoSmithKline, Foster City, California (S.C., S.H.); and Roche Diagnostics, Welwyn, United Kingdom (R.P., R.S.H.)
(Received June 6, 2005; accepted September 20, 2005)

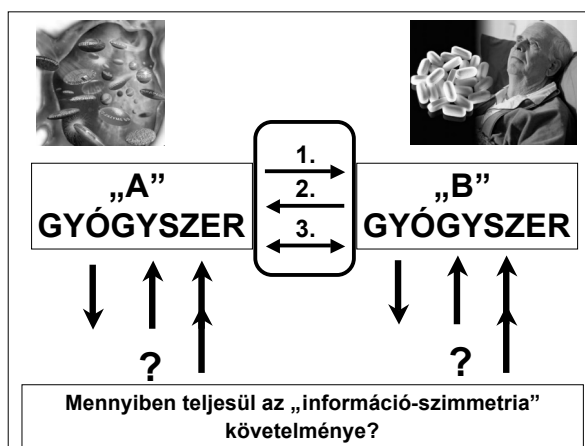
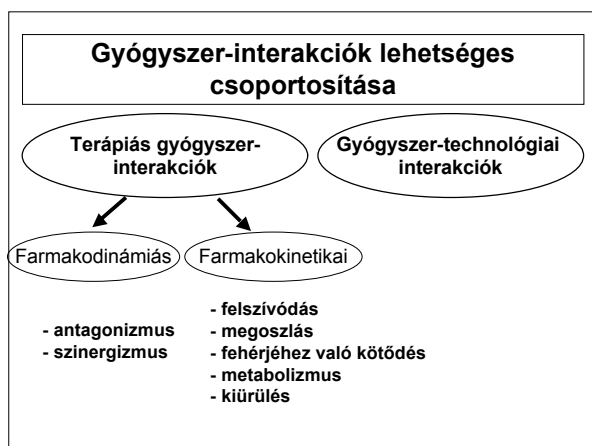



Nature
Published online: 1 November 2005; | doi:10.1038/438006a

Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug

Use of common drug could stretch world stocks of Tamiflu.
Declan Butler

http://dmd.aspetjournals.org



Gyógyszerkölsönhatások tipizálása

	enyhe	közepes	jelentős	veszélyes
Mezey-Aslam Drugdex	enyhe	közepes	súlyos	
Drug-Reax	enyhe	közepes	súlyos	
Hivatalos Alk. Előirat	kölcsönhatás elképzelhető	óvatosan adható óvatosság ajánlott	együttadása körültekintést igényel	együttadása nem javasolt v. kerülendő v. nem adható v. tilos
Interactionen Komp.	csekély	közepes	fontos	
Evaluations of Drug* Interactions	nem szignifikáns	minimálisan szignifikáns	közepesen szignifikáns	erősen szignifikáns
Stockley I.H.	nem tipizál! De: klinikai evidenciát, mechanizmust, jelentőséget ismertet			

A feltárható kölcsönhatások aránya

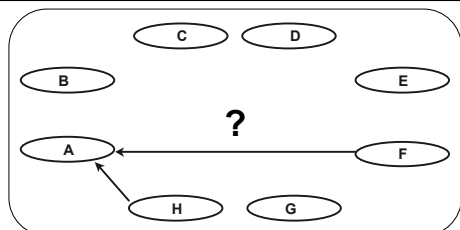
Szakterületen kiemelkedően jártas klinikai gyógyszerészeknek 1 óra alatt 16 gyógyszerrel szimulált 15 db vényt kellett feldolgozni (segédeszközökkel).

GYÓGYSZEREK SZÁMA	LEHETSÉGES INTERAKCIÓ	VÉNY (DB)	TÉNYLEGES INTERAKCIÓ	FELTÁRT INTERAKCIÓ
2	1	1	4	● 66%
4	6	2	3	↓ 34%
8	28	4	14	↓ 20%
16	120	8	35	↓ 17%

Megállapítás:
Az egyedi reakciókat memorizálókkal szemben jobb volt az eredmény a kölcsönhatások mechanizmusát ismerők között.

(Rick A et al, Am. J. Health-Syst. Pharm, 56, 1524-1526, 1999)

8 gyógyszer együttadásakor talált kölcsönhatások



Megállapítások

- betegek kb. **3%**-ánál jelentős, súlyos a gyógyszerkölcsönhatás
- betegek **10-15%**-ánál számottevő lehet az interakció
- kórházi idős betegek körében akár **30-60%**-os is lehet
- "empirikus", leíró szakirodalom alapján a gyakoriság, valószínűség és klinikai relevancia szerint **egységesen kellene tipizálni**
- informatikai segítséggel az elfogadott interakciókat hatékonyan SZŪRNI LEHET(ne)
- nem a "véletlenszerűen" felsorolt, gyakran eseti közlései alapján kellene szűrni, hanem a főbb interakciós hatástani, biokémiai, FARMAKOKÉMIAI ISMERETEK MENTÉN
- megelőző szűréshez egységes szakértői rendszer (expert system) kell

Két átfogó hazai elemzés eredményei

(PTE ÁOK & OEC Gyógyszerészeti Int. - HC Pointer Kft., 1997, 2004)

1997. évi 709 ezer, ill. 2004. évi 1.400 ezer vény elemzése alapján:

- betegek kb. **3%**-ánál komolyabb kihatású interakcióval kell(ene) számolni
- interakcióban lévő gyógyszerek kb. felét azonos időben váltják ki
- kb. **80%**-át azonos orvos rendeli

Leggyakoribb, klinikailag jelentős interakciót adó hatóanyagpárok (2004)

	Hazai törzskönyvi előirat alapján		Nemzetközi szakirodalom alapján	
	Hatóanyagpár	la. szám	Hatóanyagpár	la. szám
1.	Acenocoumarol-Acetylsalicylic acid	946	Naproxen-Enalapril	530
2.	Naproxen-Enalapril	599	Metoprolol-Verapamil	492
3.	Naproxen-Perindopril	408	Naproxen-Perindopril	228
4.	Metoprolol-Amiodarone	367	Sertraline-Selegiline	118
5.	Kálium-Lisinopril	301	Naproxen-Ramipril	101
6.	Metoprolol-Verapamil	297	Captopril-Naproxen	85
7.	Atenolol-Verapamil	282	Naproxen-Fosinopril	81
8.	Sulfamethoxazol-Diclofenac	277	Propranolol-Verapamil	45
9.	Salbutamol-Theophyllin	257	Paroxetin-Selegilin	42
10.	Aminophyllin-Salbutamol	246	Naproxen-Quinapril	29
	Összes interakciószám	7.169 (100%)	Összes interakciószám	1.967 (100%)

Leggyakoribb, klinikailag jelentős interakciót adó hatóanyagpárok (2004)			
Hazai törzskönyvi előírat alapján		Nemzetközi szakirodalom alapján	
Hatóanyagpár	la. szám	Hatóanyagpár	la. szám
1. Acenocoumarol-Acetylsalicylic acid	946 (13,2%)	Naproxen-Enalapril	530 (26,9%)
2. Naproxen-Enalapril	599 (8,4%)	Metoprolol-Verapamil	492 (25%)
3. Naproxen-Perindopril	408 (5,7%)	Naproxen-Perindopril	228 (11,6%)
4. Metoprolol-Amiodarone	367 (5,1%)	Sertraline-Selegiline	118 (6%)
5. Kálium-Lisinopril	301 (4,2%)	Naproxen-Ramipril	101 (5,1%)
Σ 1-5. interakciószám	2.621 (36,6%)	Σ 1-5. interakciószám	1.469 (74,7%)
Összes interakciószám	7.169 (100%)	Összes interakciószám	1.967 (100%)



Hazai törzskönyvi előírat alapján talált első öt hatóanyagpár

1.) ACENOCOUMAROL ↔ ACETYLSALICYLIC ACID (13,2%):

a.) HAZAI ALKALM. ELŐÍRAT: EGYÜTTADÁSA KERÜLENDŐ! („SÚLYOS”)
b.) NEMZETKÖZI ÁLLÁSPONT: FOKOZZA A VÉRZÉS VESZÉLYÉT! („SÚLYOS”)
c.) CYP: ASA: 2C9 szubsztrát; acenocoumarol: 2C9 inhibitor

a.) Medscape: SEVERE
b.) PharmaSURVEYOR: SEVERE
c.) Drugs.com: MAJOR
d.) drugstore: MAJOR

Hazai törzskönyvi előírat alapján talált első öt hatóanyagpár

2.) NAPROXEN ↔ ENALAPRIL (8,4%):

HAZAI ALKALM. ELŐÍRAT: EGYÜTTADÁSA KERÜLENDŐ!
NEMZETKÖZI ÁLLÁSPONT: A KÉT GYÓGYSZER EGYÜTTES ALKALAZÁSA NEM JAVALLT. („KÖZEPES”)

a.) Medscape: MODERATE
b.) PharmaSURVEYOR: MODERATE
c.) Drugs.com: MODERATE
d.) drugstore: MODERATE

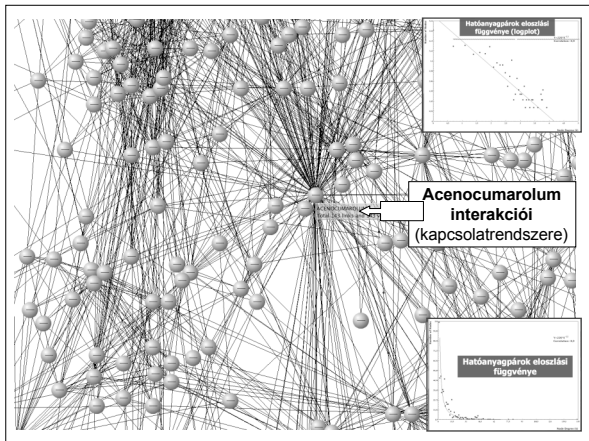
3.) NAPROXEN ↔ PERINDOPRIL (5,7%):

HAZAI ALKALM. ELŐÍRAT: EGYÜTTADÁSA KERÜLENDŐ!
NEMZETKÖZI ÁLLÁSPONT: A KÉT GYÓGYSZER EGYÜTTES ALKALAZÁSA NEM JAVALLT. („KÖZEPES”)

a.) Medscape: MODERATE
b.) PharmaSURVEYOR: MODERATE
c.) Drugs.com: MODERATE
d.) drugstore: MODERATE

Hazai törzskönyvi előirat alapján talált első öt hatóanyagpár	
4.) METOPROLOL ↔ AMIODARONE (5,1%):	
HAZAI ALKALM. ELŐIRAT: EGYÜTTADÁSA KERÜLENDŐ!	
NEMZETKÖZI ÁLLÁSPONT: A KÉT GYÓGYSZER EGYÜTTES ALKALAZÁSA NEM JAVALLT. („KÖZEPES”)	
CYP: metoprololum: 2D6 szubsztrát+inhibitor; amiodarone: 2D6 inhibitor	
a.) Medscape:	MODERATE
b.) PharmaSURVEYOR:	MODERATE
c.) Drugs.com:	MODERATE
d.) drugstore:	MAJOR
5.) KÁLIUM ↔ LISINOPRIL (4,2%):	
HAZAI ALKALM. ELŐIRAT: ÓVATOSAN ADHATÓ! (SÚLYOS)	
NEMZETKÖZI ÁLLÁSPONT: EMELKEDETT SZÉRUM KÁLIUM SZINT MIATT SÚLYOS RITMUSZAVAR...	
a.) Medscape:	MODERATE
b.) PharmaSURVEYOR:	MODERATE
c.) Drugs.com:	MODERATE
d.) drugstore:	MAJOR

Nemzetközi szakirodalom alapján talált első öt hatóanyagpár	
1.) NAPROXEN ↔ ENALAPRIL (26,9%): 1. előbbieken (2. helyen)	
2.) METOPROLOL ↔ VERAPAMIL (25,0%):	
HAZAI ALKALM. ELŐIRAT: EGYÜTTADÁSA TILOS! (SÚLYOS)	
NEMZETKÖZI ÁLLÁSPONT: BRADYCARDIA ÉS HYPOTONIA VESZÉLYE MIATT ... (SÚLYOS)	
CYP: metoprolol: 2D6 szubsztrát + inhibitor, verapamil: 2D6 inhibitor	
a.) Medscape:	MODERATE
b.) PharmaSURVEYOR:	MODERATE
c.) Drugs.com:	MAJOR
d.) drugstore:	MAJOR
3.) NAPROXEN ↔ PERINDOPRIL (11,6%): 1. előbbieken (3. helyen)	
4.) SERTRALINE ↔ SELEGILINE (6,0%):	
HAZAI ALKALM. ELŐIRAT: NINCS KÖLCSÖNHATÁS!	
NEMZETKÖZI ÁLLÁSPONT: SEROTONIN-SYNDROMÁHOZ VEZET ... (SÚLYOS)	
CYP: sertraline: 3A4 és 2D6 inhibitor; selegiline: 3A4 szubsztrát + inhibitor, 2D6 szubsztrát + inhibitor	
a.) Medscape:	CONTRAINDICATED!
b.) PharmaSURVEYOR:	SERIOUS!
c.) Drugs.com:	MAJOR
d.) drugstore:	MAJOR
5.) NAPROXEN ↔ RAMIPRIL (5,1%):	
HAZAI ALKALM. ELŐIRAT: EGYÜTTADÁS KERÜLENDŐ.	
NEMZETKÖZI ÁLLÁSPONT: EGYÜTTES ALKALMAZÁS NEM JAVALLT.	
a.) Medscape:	MODERATE
b.) PharmaSURVEYOR:	MODERATE
c.) Drugs.com:	MODERATE
d.) drugstore:	MODERATE



**Köszönöm megtisztelő
figyelmüket!**




**Lehet, hogy elfelejtik, mit mondtál nekik, de soha nem fogják elfelejteni,
hogyan érezték magukat szavaidtól !**

Carl William Buehner