

Nem kívánt gyógyszer-kölcsönhatások ellentmondásainak értékelése és előfordulásuk hazai gyakorisága

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

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.

Rövidítések és akronímák

ADR	nem kívánt gyógyszerhatás (adverse drug reaction)
FDA	Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelet (U.S. Food and Drug Administration)
MAO	monoamin-oxidáz
NSAID	nem-szteroid gyulladáscsökkentő (nonsteroidal anti-inflammatory drug)
ORCA	operational classification of drug interactions
SSRI	szelektív szerotonin-visszavétel gátló (selective serotonin reuptake inhibitor)
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 bíráló érte, a betegbiztonság rendszerszintű javításának szükségessége nem megkérdőjelezhető. Mivel az ellátási hibák leggyakoribb típusát a gyógyszerelési hibák képezik, 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 [3]. 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 (adverse drug reaction, ADR), valamint 1,8-5,5 millió ADR történik a kórházi ellátás során az Európai Unióban [4]. Ugyanez a tanulmány évi 79 milliárd euróra teszi az ADR-ek teljes társadalmi költségét.

A nemkívánatos gyógyszer-kölcsönhatások bár a gyógyszerelési hibák csupán kis szeletét teszik ki, következményeik jelentős egészségügyi terhet jelentenek. Egy 2014-ben publikált, 13 vizsgálat adatain alapuló metaanalízis alapján az ADR 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 felvételnél [5]. A komplex terápiák térnyerésével és a polifarmácia mind gyakoribbá válásával a gyógyszer-interakciók a nem kívánt gyógyszerhatások egyre fontosabb okozójává válnak.

A különböző elektronikus betegadatbázisok mind 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. Hazánkban Nyaka és munkatársai publikáltak hasonló adatokat, 1,2 millió kiváltott vény elemzése alapján a potenciálisan klinikailag fontos interakciók előfordulási aránya kb. 3% volt [6]. 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 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.

Gyógyszer-interakcióról beszélhetünk, amikor egy gyógyszer hatása megváltozik egy másik gyógyszer, gyógynövény, táplálék, ital, vagy bármely más külső kémiai vegyület együttadásakor [7]. 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. Az FDA becslése alapján évente 50 ezer nem kívánt esemény háttérében áll étrend-kiegészítők alkalmazása [8]. Évi 23 ezerre becsülik az ezen készítmények nem kívánt hatásai miatti sürgősségi vizitek számát az USA-ban [9]. A gyógyszerek és kiegészítő termékek között fellépő interakciók lehetséges mechanizmusai megegyeznek a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások kapcsán leírtakkal. Az egyes kölcsönhatások jelentőségének számos gyógyszer-gyógyszer interakciónál 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.

Mivel az interakciók nem kívánt következményeinek túlnyomó többsége megelőzhető, figyelembevételük a terápiás gyakorlat elengedhetlen 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, gyógyszerári 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.

II. Célkitűzés

Az 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.

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

II. 2. Magas kockázatú gyógyszer-kombinációk országos együttadási prevalenciájának vizsgálata

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, országos szintű hazai adatokat azonban nem publikáltak ez idáig. Kutatásunk célja a szakirodalom alapján a legkritikusabb interakciók listájának összeállítása, majd azok előfordulási gyakoriságának meghatározása volt a hazai járóbetegek körében az együttes gyógyszerkiváltások elemzésével.

II. 3. A 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 [10, 11]. 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 betegek körében, (2) azonosítsuk és elemezzük a gyógyszeres terápiával kialakuló potenciális kölcsönhatásokat, valamint (3) értékeljük a számítógépes interakció-szűrés alkalmazhatóságát ezen termékkör esetén.

II. 4. Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti interakciók bizonyítékokon alapuló értékelése

Az interakciók gyakorlatban jobban hasznosítható, egységes és átlátható osztályozása a rendelkezésre álló adatok strukturált, bizonyítékokon alapuló értékelésével érhető el, melyre a gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatások terén már vannak kezdeményezések. A gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti kölcsönhatásokra vonatkozó ismeretanyag tekintetében ez idáig nem valósult meg a fenti kritériumoknak megfelelő szisztematikus értékelés. A munka célja a páfrányfenyő és az antitrombotikumok, valamint a közönséges orbáncfű és az antidepresszánsok között fennálló interakciók példáján bemutatni a kölcsönhatás klinikai relevanciájának reálisan megítéléséhez, illetve a szakemberek számára jobban hasznosítható és bizonyítékokon alapuló iránymutatás nyújtásához szükséges szempontrendszert.

III. Módszerek

III. 1. Interakciós adatbázisok összehasonlító értékelése

Vizsgált adatbázisok

Két magyar nyelvű, egészségügyi szakemberek körében is gyakran használt gyógyszer-információs honlapot (Pharminindex Online, Dr.Info), két angol nyelvű adatbázist (Lexi-Interact, Medscape Drug Interaction Checker), valamint két hazai gyógyszerértékelő szoftver részeként működő rendszert (Medivus, Gyógyír.Win) vizsgáltunk. Az adatbázisokban talált információkat összehasonlítottuk a gyógyszerek hivatalos alkalmazási előírásában szereplő utalásokkal, illetve gyógytermékeknél a betegtájékoztató szövegével, egyéb termékek esetében a gyártói honlapon található figyelmeztetésekkkel is.

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. Egy-egy interakciós párnál a hatóanyagokként kijelölt 1-4 készítmény minden kombinációját megvizsgáltuk, az összes vizsgált készítménypár száma így 273 volt. Az interakció-keresés eredményének 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).

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. Ezen példa gyógyszerelések vizsgálatával a szakmai információk mellett az adatbázisok informatikai megoldásai is elemezhetők. Az esetekben átlagosan öt készítmény szerepelt.

III. 2. Magas kockázatú gyógyszer-kombinációk országos együttadási prevalenciájának vizsgálata

Az elemzett interakciók kiválasztása

Nem áll rendelkezésre általánosan elfogadott, mérvadónak tekintett jegyzék a kritikus vagy kontraindikált gyógyszerpárokról. 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 gyógyszertári környezetben kiadott gyógyszereket érintenek. Az interakciók kiválasztásának folyamatát az **1. ábra** mutatja be.

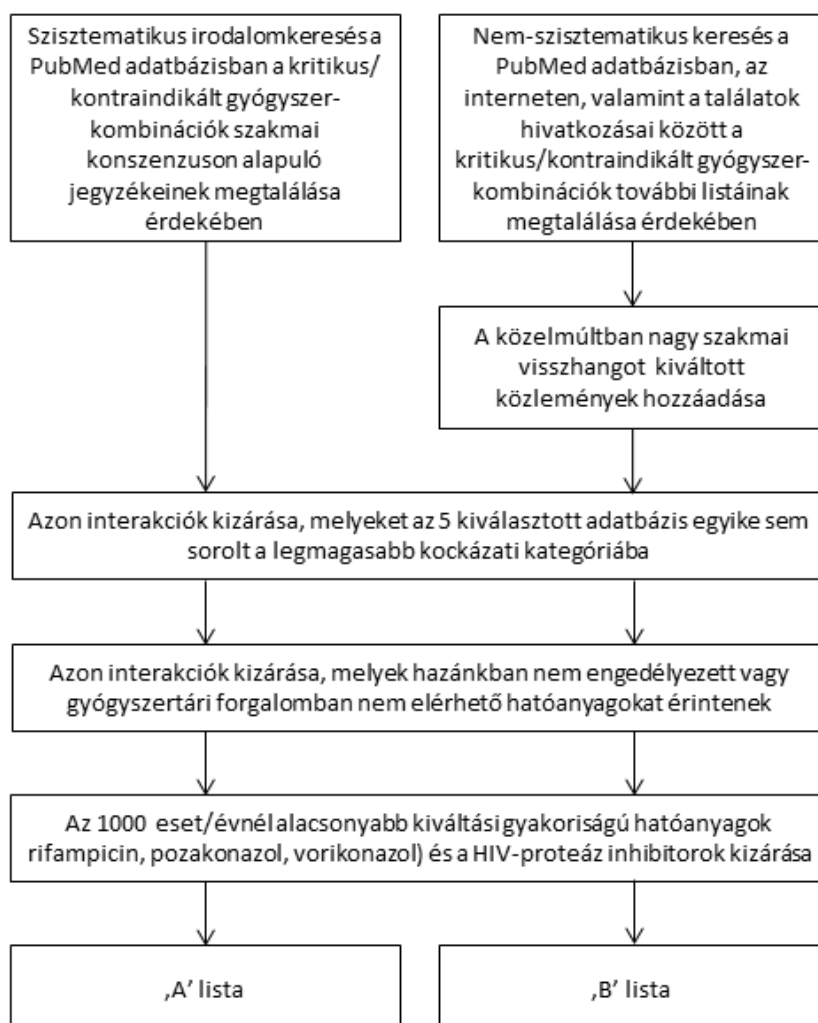
A kiválasztott interakciók kockázati besorolásának elemzése

A kiválasztott hatóanyagpárok besorolását 5 forrásban elemeztük: Lexi-Interact, Medscape Drug Interaction Checker, Drugs.com, Janusmed Interactions (korábbi nevén SFINX) 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 [12].

Adatforrások

A gyógyszerfelhasználási adatok forrása az IQVIA (korábbi nevén QuintilesIMS) országos vénykiváltási adatbázisa volt a 2013 január 1. és 2016 december 31. közötti időszakra vonatkozóan. A kutatás az ugyanazon beteg által egy időben kiváltott gyógyszerpárookra koncentrált.

1. ábra. A vizsgált interakciók kiválasztásának folyamata



III. 3. A kiegészítő termékek alkalmazásának és interakcióinak felmérése belgyógyászati betegek körében

Vizsgálati populáció

A PTE KK Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottság jóváhagyásával 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, valamint azok beszerzési forrásáról.

Megvizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a kiegészítő termékek alkalmazása és a nem, életkor (60 év alattiak vs. felettiek), az ellátás formája (járó- vs. fekvő), illetve a kezelőhely között. A

kiegészítő termékek alkalmazását (igen/nem) Khi-négyzet próbával, az alkalmazott kiegészítő termékek számát független mintás t-tesztel, ill. a különböző osztályok esetén ANOVA tesztel hasonlítottuk össze az egyes csoportokban.

Interakció elemzés

A potenciális kölcsönhatások azonosítása két angol (Lexi-Interact, Medscape Drug Interaction Checker) és egy magyar nyelvű (Mediris) adatbázis segítségével történt. Meghatároztuk az 50 leggyakrabban előforduló interakciót, majd megvizsgáltuk ezek vonatkozásában az adatbázisok közötti átfedést. Végül a három adatbázisban végzett kölcsönhatás-keresés eredményeit egyesítve meghatároztuk a potenciálisan súlyos kölcsönhatások előfordulási gyakoriságát. Amennyiben a besorolás eltért a különböző adatbázisokban, a súlyosabbat vettük figyelembe.

III. 4. Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti interakciók bizonyítékokon alapuló értékelése

A gyógyszer–gyógyszer interakciók értékelésének a szakirodalomban leírt módszertanát alapul véve [13-15] 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) kiterjeszthetőség, (7) a kölcsönhatás jelentősége összességében, gyakorlati megfontolások. Az esetleírások kapcsán a feltételezett interakció és a megfigyelt nem kívánt hatások közötti ok-okozati összefüggés értékelése a *Gyógyszer-interakció valószínűségi skála* [16] alapján történt.

IV. Eredmények

IV. 1. Interakciós adatbázisok összehasonlító értékelése

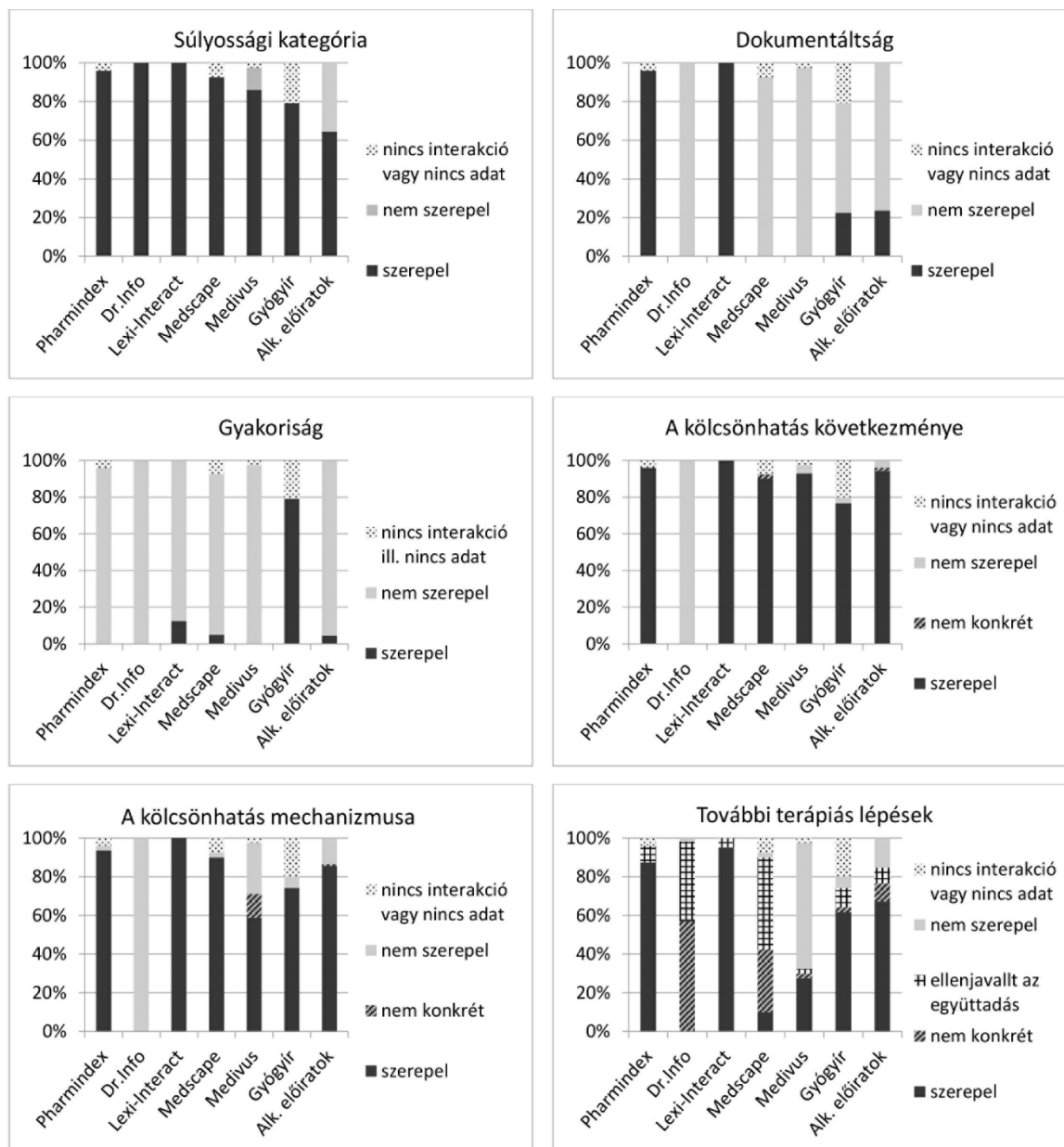
Összehasonlítás interakciós hatóanyagpárok alapján

Az adatbázisok a vizsgált interakciók döntő részét jelzik, azonban a figyelmeztetések sok esetben nem nyújtanak elegendő segítséget a nem kívánt következmények megelőzéséhez. Míg a kölcsönhatás lehetséges következménye és mechanizmusa jellemzően szerepelt a forrásokban, az együttadaskor ajánlott további lépésekre jelentősen kisebb arányban tértek ki, további információkat (pl. dózis- és időfüggés) pedig csupán elvétve tartalmaztak. A **2. ábra** összefoglalja, hogy a hat adatbázis és az alkalmazási előírások esetében milyen arányban, illetve milyen módon kerültek feltüntetésre a vizsgált információk.

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 0-66,7%-ban fordultak elő eltérések. A vizsgált gyógyszer-kiegészítő

termék interakciók a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokhoz képest jelentősen kisebb arányban szerepeltek a hazai adatbázisokban, a hiányos utalások aránya az egyik forrásban a 80%-ot is meghaladta.

2. ábra. Egyes vizsgált szempontok feltüntetésének aránya az összes gyógyszer-gyógyszer készítménypárból



Összehasonlítás minta esetek alapján

A minta esetek elemzése alapján 6-ból 2 adatbázis esetében volt különbség a külön-külön, ill. kombinációs készítményként bevitt hatóanyagoknál jelzett kölcsönhatások között. Külsőleges készítménynél 3 adatbázis jelezte a kisebb kockázatot. Az adatbázisok mindegyike hatóanyag-, illetve készítménypárok szintjén kezelte az interakciókat, ezért az azonos mechanizmusú többször kölcsönhatás miatti kockázatnövekedést nem jelezték. A warfarin és rivaroxaban

interakciói közötti különbségek arra utalnak, hogy az adatbázisok a hatóanyagok különböző nagyságú csoportjára vonatkoztatnak egy-egy interakciót, a rivaroxaban kölcsönhatásainak egyes forrásokban tapasztalható hiánya pedig az újabb hatóanyagok interakciós adataival történő frissítés hiányosságait jelzi.

IV. 2. Magas kockázatú gyógyszer-kombinációk országos együttadási prevalenciájának vizsgálata

A kritikus gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatások listája

Miután kizártuk a hazai gyógyszer-tári 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 kiváltott vények teljes száma

A vénykiváltások országos száma a 2013–2016 közötti időszakban évi 173 924 449 és 176 368 468 között változott.

A nagy kockázatú kombinációk együttes kiváltása

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. A B lista kölcsönhatásainak összesített gyakorisága egy nagyságrenddel magasabb, 1,60–1,66 millió eset/év volt. Az együttes kiváltások száma a vizsgált periódus alatt 11 interakciós pár esetében csökkent, 7-nél nőtt, 21 esetben nem volt megállapítható egyértelmű tendencia.

IV. 3. A kiegészítő termékek alkalmazásának és interakcióinak felmérése belgyógyászati betegek körében

Kiegészítő termékek alkalmazása

A 200 résztvevő közül 171 (85,5%) alkalmazott valamilyen kiegészítő terméket a megelőző 2 hétben, leggyakrabban vitamin vagy ásványi anyag készítményt (n=115), növényi termékeket (n=98), ill. vény nélkül kapható gyógyszert (n=55). A kiegészítő terméket alkalmazó fekvőbetegek 36%-a a kórházi tartózkodása alatt is folytatta legalább egy készítmény használatát. A betegek a vényköteles gyógyszerek mindegyikét gyógyszer-tárból szerezték be, a kiegészítő termékek esetén ugyanakkor 5-ből 2 készítmény más forrásból származott. 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 felettiiek (p=0,887), a járó és fekvőbetegek

($p=0,407$), ill. az egyes kórházi osztályok között ($p=0,303$). Az alkalmazott gyógyszerekre és kiegészítő termékekre vonatkozóan jelentős különbség volt a betegektől nyert, illetve az orvosi dokumentációban rögzített adatok között. A kiegészítő termékek 88%-ára nem volt utalás az elektronikus dokumentációban.

Interakciók

A 3 adatbázisban végzett keresés eredményeinek összesítése alapján 89 betegnél (a kiegészítőket alkalmazók 45,2%-ánál) volt azonosítható potenciálisan súlyos gyógyszer–kiegészítő termék interakció. A gyógyszer–kiegészítő termék interakcióknak 6%-a, a kiegészítő–kiegészítő kölcsönhatásoknak pedig mindössze 3%-a szerepelt mindhárom forrásban (ld. **3. ábra**). 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. **I. táblázat**).

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



I. 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.

IV. 4. Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti interakciók bizonyítékokon alapuló értékelése

A páfrányfenyő (*Ginkgo biloba*) és antitrombotikumok kölcsönhatása

Ellentmondás áll fenn az interakciót alátámasztó eseteleírások, valamint az azt nem igazoló randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok között, mindkét bizonyíték típus jelenős

limitációkkal rendelkezik ugyanakkor. Az adatok értelmezését nehezíti, hogy számos közlemény esetében hiányzik az érintett páfrányfenyő készítmény fitokémiai jellemzése. A ginkgó trombocita-aggregáció gátló hatását igazoló, gyakran hivatkozott vizsgálatban egy a jelenleg a kereskedelmi forgalomban általánosan elterjedt EGb 761 nevű tisztított és standardizált száraz kivonattól eltérő összetételű, ginkgolidokat koncentrált formában tartalmazó kivonatot használtak. 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 ajánlásai.

A közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) és antidepresszánsok kölcsönhatása

Az orbáncfű más szerotonerg aktivitást fokozó hatóanyagokkal történő együttes alkalmazása farmakodinámiás mechanizmussal növeli szerotonin szindróma kialakulásának kockázatát. Az interakcióra utaló 12 esetleírásból 10 szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) hatóanyagot (paroxetin, szertralin, fluoxetin, ill. citaloprámm), egy-egy eset pedig nefazodont, illetve buspíront érint. Az esetleírások az előző példához hasonlóan több esetben hiányosak, a *Gyógyszer-interakció valószínűségi skálán* a maximális 10-ből 1–4 pontot érnek el. Az ok-okozati összefüggés megállapítását nehezítik a nem specifikus tünetek és a gyakran csonka anamnézis. 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. A páfrányfenyővel ellentétben az orbáncfű esetében többféle gyógyászati felhasználású kivonat is megtalálható a piacon, melyeket a virágos hajtásból eltérő extrakciós eljárásokkal állítanak elő. Hazánkban is népszerű a száraz hajtásból készített forrázat, melynek a hipericin-tartalma nagyságrendileg eléri a depresszív tünetek kezelésére ajánlott terápiás mennyiséget, így alkalmazása a tárgyalt kölcsönhatás szempontjából nem hagyható figyelmen kívül. A vizes kivonat hiperforin tartalma ugyanakkor a hatóanyag lipofil tulajdonsága miatt szinte elhanyagolható, így várhatóan nem játszik szerepet farmakokinetikai interakciók kialakulásában.

V. Következtetések

V. 1. Interakciós adatbázisok összehasonlító értékelése

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 gyakorlati szempontból fontos információkat (pl. dózis- és időfüggés) pedig csupán elvétve tartalmaztak. A kiegészítő termékkört érintő interakciók kapcsán jelentősen gyakrabban fordul elő a potenciálisan súlyos kölcsönhatások jelzésének hiánya. A különböző adatbázisokban szerepelő információk között tapasztalható 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. Az adatbázisok/szoftverek a bemutatott eltérések és ellentmondások miatt önmagukban, azaz csak egy-egy adatbázis használatával nem nyújtanak kellő biztonságú támogatást. Az irreleváns jelzések száma néhány egyszerű szempont informatikai kezelésével csökkenthető lenne: a helyi hatású gyógyszerek elkülönítésével, illetve a kombinációs készítmények hatóanyagai közötti interakció jelzés mellőzésével.

V. 2. Magas kockázatú gyógyszer-kombinációk országos együttadási prevalenciájának vizsgálata

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.

V. 3. A kiegészítő termékek alkalmazásának és interakcióinak felmérése belgyógyászati betegek körében

Mind a járó, mind a fekvőbetegek igen nagy arányban alkalmaznak kiegészítő termékeket gyógyszereik mellett. A kiegészítő termékek alkalmazása rendszerint nem szerepel az orvosi dokumentációban, ezért az erről való adatgyűjtés során elengedhetetlen a betegek megkérdezése. Elgondolkodtató, hogy néhány válaszadó saját bevallása szerint szándékosan nem tájékoztatta kezelőorvosát a kiegészítő termékek alkalmazásáról. Eredményeink alátámasztják a gyógyszeres anamnézis felvétele során a kiegészítő termékek alkalmazására való kitérés, valamint ezen információk betegdokumentációban történő rögzítésének jelentőségét. Nehézséget jelent, hogy a gyógyszernek nem minősülő termékkör vonatkozásában nem áll rendelkezésre a készítmények mindegyikét magába foglaló, közhiteles adatbázis, 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. Számos kölcsönhatás szakmai megítélése vitatott, melyet az adatbázisokban szereplő információk különbözősége is tükröz. Az eltérések fokozottan jellemzőek a gyógyszer–kiegészítő interakciókra.

V. 4. Gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti interakciók bizonyítékokon alapuló értékelése

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 együttadás kockázatának reális felméréséhez sok esetben gyógyszerhatástani, farmakognóziai és klinikai ismeretek szintézisére van szükség. Az interakció-szűrés során a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásoknál is jól ismert nehézségekhez újabb kihívások adódnak, mint a standard nevezéktan hiánya, valamint a növényi készítmények jelentős összetétel-beli változékonysága. Utóbbi miatt az egy adott összetevőre vagy termékre leírt interakciós tulajdonságok nem terjeszthetők ki automatikusan a növényt tartalmazó minden készítményre.

V. 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 interakcióinál akár a 80%-ot is meghaladta a hiányos utalások aránya.

Magas kockázatú gyógyszer-kombinációk gyógyszerertári kiváltásának országos prevalenciája járóbetegek 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 vénykiváltás 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 felettiek, 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 komponens 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] 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.
- [4] 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/pharmack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf Hozzáférés dátuma: 2019.01.10.
- [5] 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.
- [6] Nyaka B, Somoskeöy Sz, Szücs F és mtsai. Investigation of drug interactions based on the analysis of 1.2 million prescriptions. *EJHP Practice*. 2008;14:30–34.
- [7] Stockley's Drug Interactions. 9. kiadás. Baxter K. (Ed.) Pharmaceutical Press, London, 2000.
- [8] 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.
- [9] Geller AI, Shehab N, Weidle NJ. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. *N Engl J Med*. 2015;373:1531–1540.
- [10] Marcus DM, Grollman AP. Toxicity of botanical medicines: an overlooked global health problem. *Am J Public Health*. 2015;106:1617.
- [11] 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.
- [12] Hansten PD, Horn JR. Top 100 Drug Interactions 2018: A Guide to Patient Management. 2018 ed. H&H Publications, Freeland (WA), 2018.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Hansten PD, Horn JR, Hazlet TK. ORCA: OpeRational ClassificAtion of drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001;41:161–165.
- [16] Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41:674–680.

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, Ulakcsai Zsófia, Végh Anna, Soós Gyöngyvér. A gyógyszertári gyakorlatban használt számítógépes interakció vizsgálatával 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 járóbeteg 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. Gyógyszerkölcsönhatások 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 véný nélkül beszerezhető gyógyszerek, valamint a nem gyógyszer termékkör kölcsönhatásai, hatásuk a kórházi ellátásra. Gyógyszerészet, gyógyszerellátás kulcskérdései – A vénýnélküli 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 hétvégeje (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. **Poszer 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.

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 bocsátását, 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.