

Dom zdravlja Novi Sad<sup>1</sup>  
Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu  
Katedra za farmakologiju<sup>2</sup>

Stručni članak  
Professional article  
UDK 615.015.2  
DOI: 10.2298/MPNS1202045N

## HIJERARHIJA DOKAZA U TUMAČENJU KLINIČKOG ZNAČAJA INTERAKCIJA LEKOVA

### HIERARCHY OF EVIDENCE IN INTERPRETATION OF CLINICAL SIGNIFICANCE OF DRUG INTERACTIONS

Božana NIKOLIĆ<sup>1</sup> i Miroslav SAVIĆ<sup>2</sup>

**Sažetak** – S konstantnim povećanjem broja lekova i broja starijih pacijenata, kao i polifarmacijom pacijenata s teškim oboljenjima, povećava se rizik za interakcije lekova. Kako interakcije lekova za posledicu mogu imati ozbiljne neželjene efekte ili izostajanje terapijskog efekta, izuzetno je važno da zdravstveni stručnjaci odluke o propisivanju, izdavanju i primeni lekova zasnivaju na pouzdanim dokazima dobijenim u istraživanjima, poštujući hijerarhiju u njihovom vrednovanju. Generalno, sprovode se *in vitro*, a potom i *in vivo* studije. Istražuju se veliki metabolički putevi uključeni u metabolizam novog molekuskog entiteta, kao i potencijal indukcije humanih enzima uključenih u metabolizam lekova. Taj pristup uglavnom istražuje enzime citohroma P-450, a može biti primenjen i na metaboličke puteve koji uključuju druge enzime. Velik napredak u istraživanjima lek-lek interakcija bio je pristup za praćenje interakcija lekova i transportera za ksenobiotike. Interakcije je moguće istražiti i dodatnim studijama populacione farmakokinetike, kao i farmakodinamičkim praćenjima i postregistracionim monitoringom izveštavanih neželjenih reakcija i drugih informacija iz literature.

**Ključne reči:** Interakcije lekova; Polifarmacija; Kombinovana terapija + neželjeni efekti; Medicina zasnovana na dokazima + standardi; Dostupnost informacija; Studije praćenja

#### Uvod

Interakcija lekova definiše se kao modifikacija efekata leka pogođenog interakcijom (lek žrtva, engl. *victim drug*) usled prethodne ili istovremene primene leka koji prouzrokuje interakciju (lek krivac, engl. *perpetrator drug*) [1,2]. Dva opšteprihvaćena mehanizma interakcija koje se dešavaju u organizmu pacijenta jesu farmakodinamički i farmakokinetički. Kako interakcije lekova mogu imati za posledicu ozbiljne neželjene efekte ili izostajanje terapijskog efekta, izuzetno je važno da zdravstveni stručnjaci odluke o propisivanju, izdavanju i primeni lekova zasnivaju na pouzdanim dokazima dobijenim u istraživanjima. U izboru najboljeg dokaza primenjuje se koncept medicine zasnovane na dokazima koja se zasniva na hijerarhiji u njihovom vrednovanju.

U razmatranju potencijalnog međudejstva dvaju lekova ključna pitanja na koja treba odgovoriti jesu sledeća [3]:

Da li je poznato da određeni lekovi stupaju u klinički relevantnu interakciju ili je interakcija samo teorijska i spekulativna?

Ako je poznato da interakcija postoji, koliko je ona ozbiljna?

Da li je interakcija opisana više puta ili samo jednom?

Da li se interakcija manifestuje kod svih pacijenata ili samo kod pojedinih?

Da li je najbolje da se određena kombinacija lekova generalno izbegava (apsolutna kontraindikacija) ili se interakcija može na neki način kontrolisati (mera opreza)?

Koji se alternativni bezbedniji lekovi mogu koristiti umesto onih koji stupaju u interakciju?

#### Klinički značaj potencijalne interakcije – izvori informacija

Ozbiljnost neželjenih posledica interakcija lekova nije moguće jednoznačno kategorisati. Tako Britanske nacionalne formule (BNF) u dodatku *Interakcije lekova* daju listu od oko 3 000 interakcija ili grupa interakcija (broj individualnih interakcija lekova je oko 5 000), od čega je oko 900 (oko 1 500 individualnih interakcija) označeno kao interakcije koje su potencijalno rizične i stoga uporednu primenu označenih lekova treba izbegavati ili sprovoditi obazrivo i uz odgovarajući monitoring [4].

Publikacija *Stockley's Drug Interactions 2010* sadrži preko 1 500 monografija interakcija koje su rangirane i kojima je dodeljen jedan od četiri simbola koji označavaju 1) interakcije koje za posledicu mogu imati ozbiljne ishode ili kontraindikaciju za istovremenu primenu lekova; 2) interakcije koje kao posledicu mogu imati bitne rizike za pacijenta i stoga je neophodno prilagođavanje doze ili pažljiv monitoring; 3) moguće interakcije kod kojih je neophodno informisati pacijenta o mogućim neželjenim reakcijama i/ili sprovoditi monitoring i 4) interakcije za koje se smatra da nisu klinički značajne [3].

*Radna grupa za farmakoterapiju i informacije o lekovima* u Holandiji ustanovila je skalu sa šest kategorija za procenu važnosti neželjenih efekata koji su posledica interakcije lekova [5]. Granice između kategorija nisu oštre, a rizik raste idući od kategorije A ka kategoriji F. Za neželjene efekte kategorije A i B

klinički značaj se procenjuje kao generalno mali. Važnost neželjenih efekata kategorije C i D smatra se klinički značajnim, dok neželjeni efekti kategorije E i F mogu da ugroze vitalne funkcije ili da rezultiraju fatalnim ishodom (Tabela 1).

**Tabela 1.** Kategorije kliničkog značaja interakcija (preuzeto i modifikovano prema referenci 5)

**Table 1.** Categories of clinical significance of drug interactions (redrawn and modified according to the reference 5)

Kategorija	Klinički značaj	Neželjene reakcije
A	Odsustvo ili klinički efekti bez značaja	Preuranjeni ventrikularni otkucaji, uvećanje internacionalizovanog normalizovanog odnosa do 4
B	Prolazne smetnje (kraće od dva dana) bez zaostalih simptoma	Neželjene reakcije koje su posledica uvećane bioraspoloživosti kalcijumskih antagonista dihidropiridinske klase, amnezija, slabost, glavobolja, nauzeja
C	Prolongirane smetnje (2–7 dana) bez zaostalih simptoma	Neželjene reakcije koje su posledica uvećane bioraspoloživosti anti-epileptika, neuspeh terapije suplementima gvožđa, tiroksinom, antidepressivima, parkinsonizam, tremor, uvećan rizik za krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta
D	Prolongirane smetnje (duže od sedam dana) ili permanentni simptomi ili invaliditet, uvećan rizik od neuspeha terapije ili ozbiljnih ali nefatalnih oboljenja	Neželjene reakcije koje su posledica uvećane bioraspoloživosti aminoglikozida, digoksina, duboke venske tromboze, konvulzije, neuspeh terapije diureticima Henleove petlje
E	Uvećan rizik za fatalni ishod, uvećan rizik za neuspeh terapije životnougrožavajućih bolesti, uvećan rizik od zatrudnjavanja (bez rizika za majku ili plod)	Prolongiran QT interval, rabdomioliza, pulmonalni embolizam, neuspeh antiretrovirusne terapije, odbacivanje transplantata
F	Fatalni ishod, potencijalno fatalni neželjeni efekti, uvećan rizik od zatrudnjavanja (s rizikom za majku ili plod)	Torsades de pointes, serotoniniski sindrom

### Klinički značaj potencijalne interakcije – tumačenje informacija

Postoje brojne publikacije s informacijama o interakcijama između lekova, ali one neretko imaju delimično ili potpuno suprotstavljene stavove prema težini i značaju interakcije. Stoga je zadatak selekcije autoritativnih izvora informacija obično prepušten samom zdravstvenom stručnjaku [6], s time što ishod procene može da varira i u zavisnosti od specijalnosti stručnjaka. Karakterističan primer se odnosi na upitnik sa 40 potencijalnih interakcija pojedinih predstavnika grupe antireumatskih lekova koji modifikuju tok reumatoidnog artritisa i nekog ne-anti-reumatskog leka, koji su u jednom holandskom istraživanju, uz punu dostupnost informacijama, popunile grupe od tri reumatologa i tri klinička farmaceuta [7]. Dokazi na osnovu kojih su potencijalne interakcije ušle u upitnik kategorisani su na osnovu kriterijuma navedenih u Tabeli 2 [5].

**Tabela 2.** Kategorije dokaza o interakcijama (preuzeto iz reference 5)

**Table 2.** Categories of evidence about drug interactions (redrawn from the reference 5)

Kategorija	Dokaz
0	Farmakodinamičke studije na životinjama; <i>in vitro</i> studije, podaci iz fajlova
1	Nekompletne, publikovane studije slučaja (dodatni faktori objašnjavaju neželjene reakcije)
2	Dobro dokumentovane, publikovane studije slučaja, retrospektivna analiza serije slučajeva
3	Kontrolisane studije o interakcijama kod pacijenata ili zdravih dobrovoljaca sa surogat ishodima
4	Kontrolisane studije o interakcijama kod pacijenata ili zdravih dobrovoljaca s klinički značajnim ishodima
-	Poster i apstrakti s naučnih skupova: 0 ili 1, u zavisnosti od ponuđenih informacija. Kad informacija iz postera ili apstrakta nije publikovana u recenziranim časopisima tri godine nakon održavanja naučnog skupa, ova informacija je rekategorizovana kao 0.
-	Informacija iz sažetka karakteristika leka: 0, 1 ili 2, u zavisnosti od ponuđenih informacija
-	Retrospektivne serije slučajeva: 2 ili 3, u zavisnosti od ponuđenih informacija

Među 40 potencijalnih interakcija osam je imalo nivo dokaza 0, sedam nivo dokaza jedan, dve nivo dokaza dva i 23 nivo dokaza tri. Treba uočiti da ni kod jedne od potencijalnih interakcija nije postojao najviši nivo dokaza, koji bi poticao iz kontrolisanih ispitivanja na ljudima s direktnim praćenjem klinički značajnih ishoda. Posle usaglašavanja unutar svoje grupe, reumatolozi i klinički farmaceuti su sa „da“ ili „ne“ odgovarali na dva pitanja: 1) Na osnovu obezbeđene informacije o lek-lek interakciji, da li zaključujete da će ova kombinacija lekova interagovati? i 2) Kad procenjujete da kombinacija interaguje, da li je neophodna bilo kakva neposredna intervencija? U pogledu prvog pitanja, slaganje dveju grupa stručnjaka bilo je u statističkom smislu dobro: u 29 slučajeva odgovori obeju grupa bili su pozitivni, a u osam negativni, dok su kod tri potencijalne interakcije reumatolozi ali ne i klinički farmaceuti smatrali da će se interakcija zaista i ispoljiti. Međutim, u pogledu potrebe preduzimanja određenog odgovora stavovi se znatno mimoilaze: u 17 slučajeva usaglašena je potreba reagovanja, u 13 slučajeva obostrano je procenjeno da reakcija nije potrebna, dok su u po pet slučajeva reumatolozi ali ne i klinički farmaceuti smatrali da je potrebno reagovati, kao i obrnuto. Zanimljivo, u deset interakcija kod kojih nije bilo slaganja u vezi s potrebom za odgovorom (25% ukupnog broja), reumatolozi su češće predlagali reakciju kod potencijalnih neželjenih efekata, a klinički farmaceuti kod potencijalnog izostanka odgovora [7]. U citiranom istraživanju nije se pristupilo postizanju konsenzusa kao narednom koraku, to jest usaglašavanju stavova dveju grupa, što bi bio optimalan način razrešavanja nedoumica.

### Sistematična procena lek-lek interakcija

Praćenje potencijala lekova za interakcije znatno je promenjeno u poslednjoj deceniji. Ove promene ba-

zirane su na sve većem znanju o enzimima uključenim u metabolizam lekova i transporterima ksenobiotika, razvoju alata za istraživanje interakcija i ekspanziji *in vitro* istraživanja na humanim tkivima. Predviđanje klinički značajnih interakcija između lekova izazov je za farmaceutske industriju i regulatorne agencije. Tako je Agencija za hranu i lekove Sjedinjenih Američkih Država ustanovila smernice za sprovođenje *in vitro* i *in vivo* ispitivanja lek-lek interakcija u fazi razvoja novih molekularnih entiteta [8].

Potencijal za interakcije uglavnom se istražuje pre dospevanja leka na tržište, kad se sprovode *in vitro*, a potom i *in vivo* studije. Dodatne studije mogu biti neophodne zbog obaveza postregistracionog praćenja ili zbog podrške različitim aplikacijama, kao što su nove indikacije ili nove preporučene doze. Razvoj novih naučnih znanja ili izveštavanje o postregistracionim interakcijama lekova takođe mogu zahtevati dodatne studije [9].

U razvoju leka rana *in vitro* i *in vivo* istraživanja mogu odgovoriti na postavljena pitanja o lek-lek interakcijama ili biti smernice za dalja istraživanja. U mnogim slučajevima, negativni rezultati *in vitro* i ranih faza kliničkih istraživanja eliminišu potrebu za daljim kliničkim istraživanjima. Eventualno uočene interakcije mogu se istraživati u kasnijim fazama kliničkog ispitivanja, ukoliko je to neophodno [10]. Uvek kad je to moguće istraživanje metabolizma lekova treba sprovoditi na humanim tkivima, ćelijama ili supćelijskim frakcijama. Postojanje razlike u enzimima metabolizma lekova u humanoj i animalnoj populaciji ograničava mogućnost ekstrapolacije rezultata [11].

### ***In vitro* istraživanja lek-lek interakcija**

Dva najvažnija klinička razloga za sprovođenje *in vitro* istraživanja interakcija lekova su: 1) identifikovanje svih važnih metaboličkih puteva i enzima uključenih u biotransformaciju novog molekularnog entiteta, kao i njegovih metabolita; 2) predviđanje efekata novog leka na metabolizam drugih lekova [12].

Za *in vitro* istraživanja lek-lek interakcija koriste se sledeći eksperimentalni modeli [11]:

#### *Supcelularne frakcije humanog tkiva jetre*

– Humani mikrozomi jetre (vezikule endoplazmatskog retikuluma)

U mikrozomalnoj frakciji jetre nalaze se citokrom P (CYP) 450 superporodica enzima, flavin monooksigenaze, epoksidne hidrolaze i različite transferaze.

– S-9 supcelularna frakcija

U pitanju je preparat koji uključuje i mikrozomalne i citosolne enzime.

#### *Modeli celih ćelija*

– Hepatociti i precizno sečeni komadići jetre

Modeli ćelija imaju brojne prednosti u odnosu na supcelularne frakcije: uključuju sve enzime koji posreduju u metabolizmu lekova u jetri, endogene ko-faktore, odražavaju prirodno okruženje enzima, tač-

nije reprodukuju razliku između ekstracelularne i intracelularne koncentracije lekova. Na ovakvim eksperimentalnim modelima moguće je istraživati alternativne metaboličke puteve za supstrat u prisustvu lekova koji inhibiraju osnovni metabolički put. Komadići jetre imaju dodatnu prednost u očuvanju citoarhitekture i komunikacije među ćelijama. Ipak, predviđanje klirensa iz komadića jetre može biti manje precizno nego iz hepatocita i mikrozoma. Nedostatak hepatocita i komadića jetre jeste kratka stabilnost enzimske aktivnosti.

– Monosloj Caco-2 ćelija

Model koji istražuje apsorpciju i metabolizam na nivou humanog intestinuma. Na ovim modelima istražuju se interakcije lekova koje potiču od inhibicije P-glikoprotein efluksnog mehanizma.

#### *Heterolojni i prečišćeni humani enzimi koji metabolizuju lekove*

Komercijalno dostupni preparati su: superporodica enzima citohrom P450, flavin monooksigenaze, epoksidne hidrolaze i glutation-S-transferaze.

#### *Imunohemijska ispitivanja*

Selektivna inhibicija određenih enzima citohroma P-450 u preparatima mikrozoma može biti postignuta pomoću upotrebe poliklonskih ili monoklonskih antitela za specifične izoforme [13]. Nedostatak ovog eksperimentalnog modela jeste komercijalna nedostupnost antitela, nepotpunost u selektivnosti između članova subporodice, nemogućnost postizanja stoprocentne inhibicije i visok stepen interlaboratorijske varijabilnosti u stepenu postignute inhibicije.

Kao oblast istraživanja koja se posebno intenzivno razvija izdvajaju se znanja o interakcijama na nivou transportera, koji su posebno bitni na membranama ćelija creva, bubrežnih tubula, žučnih puteva i krvno-moždane barijere. Zbog značaja mogućih efekata na nivou transportera, neophodno je za vreme razvoja novog molekularnog entiteta proceniti njegov potencijal za interakcije. Najbolje je proučiti efluksni transporter označen kao P-glikoprotein, kao i alati za procenu da li je novi molekularni entitet *in vitro* supstrat ili inhibitor za P-glikoprotein [8].

### ***In vivo* istraživanja lek-lek interakcija**

*In vivo* studije lek-lek interakcija dizajnirane su tako da pored koncentraciju ispitivanog leka (supstrata) u uslovima prisustva i odsustva leka koji stupa u interakcije. Kako određena studija može da razmatra veći broj pitanja i ima više kliničkih ciljeva, koriste se različiti dizajni studija lek-lek interakcija: randomizovane unakrsne studije, jednosekvencijalne unakrsne studije, studije paralelnih grupa. Takođe, moguće su različite kombinacije mogućih doznih režima za supstrat i za lek koji stupa u interakcije: pojedinačna doza/pojedinačna doza, pojedinačna doza/višestruka doza, višestruka doza/pojedinačna doza, višestruka doza/višestruka doza [10].

Odabir studijskog dizajna zavisi od brojnih faktora koji se odnose kako na supstrat tako i na lek koji stupa u interakcije [10]. Ove studije obično mogu biti otvorene (nemaskirane), sem ukoliko su farmakodinamički ishodi (na primer neželjeni događaji koji su podložni pristrasnosti) kritički bitni za procenu interakcije. Izbor pojedinačnog ili višestrukog doznog režima u ovim studijama zavisi od toga da li su ispitivani lekovi namenjeni akutnoj ili hroničnoj upotrebi i njihovih farmakodinamičkih/farmakokinetičkih karakteristika (na primer poluvreme eliminacije, odgođeno vreme za nastupanje farmakodinamičkog odgovora, osobina indukcije enzima).

Kad je lek kompetitivni inhibitor metabolizma supstrata (verovatno najzastupljeniji mehanizam inhibicije), inhibicija je obično maksimalna kad inhibitor postigne ravnotežu i kad inhibisani supstrat postigne novo stanje ravnoteže s dužim poluvremenom eliminacije. Kad lek indukuje enzime metabolizma supstrata, maksimalna indukcija može biti van postignutog stanja ravnoteže, pa su i predviđanja otežana [11].

Kliničke studije lek-lek interakcija najčešće se sprovode na zdravim dobrovoljcima, a dobijeni rezultati treba da predvide rezultate u populaciji pacijenata. Sprovođenje kliničkih studija lek-lek interakcija na populaciji pacijenata kojoj je lek namenjen ima prednost u odnosu na populaciju zdravih dobrovoljaca kad se istražuju farmakodinamički efekti leka koji nisu ispoljeni kod zdravih dobrovoljaca [10].

Konačno, korisne informacije o interakcijama mogu se dobiti i pomoću merenja plazma koncentracija lekova koji stupaju u interakciju (populaciona farmakokinetika). Uzorkovanja mogu biti manje ili više frekventna, a sprovode se tokom faze drugih i trećih kliničkih istraživanja [14].

### Zaključak

Kako interakcije lekova mogu imati za posledicu ozbiljne neželjene efekte ili izostajanje terapijskog efekta, neophodno ih je istražiti pre registrovanja leka za primenu u humanoju populaciji. Sprovode se *in vitro*, a potom i *in vivo* studije. Interakcije je moguće istražiti i pomoću dodatnih studija populacione farmakokinetike, kao i farmakodinamičkog praćenja i postregistracionog monitoringa izveštavanih neželjenih reakcija i drugih informacija iz literature.

Procena kliničkog značaja lek-lek interakcija treba da je zasnovana na dobro definisanim i analiziranim podacima o izloženosti i odgovoru. Smatra se da oko 30% interakcija nije klinički bitno i specifično, te stoga ne zahteva preduzimanje mera opreza. S druge strane, procenjuje se da bi preduzimanjem odgovarajućih aktivnosti više od tri četvrtine interakcija čija je klinička značajnost zasnovana na dokazima moglo biti sprečeno.

### Literatura

- Greenblatt DJ, Von Moltke LL. Drug-drug interaction: clinical perspective. In: Rodrigues AD, ed. Drug-drug interactions. New York: Marcel Dekker; 2002. p. 565-84.
- Nazari MA, Moqhadam NK. Evaluation of pharmacokinetic drug interactions in prescriptions of intensive care unit in a teaching hospital. Iran J Pharm Res 2006;3:215-8.
- Baxter K, ed. Stockley's Drug interactions pocket companion 2010. London: Pharmaceutical Press; 2010.
- Aronson JK. Drug interactions: information, education, and British National Formulary. Br J Clin Pharmacol 2004;57:371-2.
- van Roon EN, Flikweert S, Le Conte M, Langendijk PNJ, Kwee-Zuiderwijk WJM, Smits P, et al. Clinical relevance of drug-drug interactions. Drug Safety 2005;28:1131-9.
- Valuck RJ, Byrns PJ, Fulda TR, Zanden JV, Parker S. Methodology for assessing drug-drug interaction evidence in the peer-reviewed medical literature. Curr Ther Res 2000;61:553-68.
- van Roon EN, van den Bemt PM, Jansen TL, Houtman NM, van de Laar MA, Brouwers JR. 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;31:1737-46.
- Huang SM, et al. New era in drug interaction evaluation: us food and drug administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. J Clin Pharmacol 2008;48:662-70.
- European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the Investigation of drug interactions. Draft, 2010. Available from: [http://www.aaps.org/inside/focus\\_groups/DrugTrans/imagespdfs/EMEADDGuidance.pdf](http://www.aaps.org/inside/focus_groups/DrugTrans/imagespdfs/EMEADDGuidance.pdf) (poslednji pristup: 14. februar 2010.)
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. draft guidance, 2006. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072101.pdf> (poslednji pristup: 28. novembar 2010.)
- Health Canada. Therapeutic products programme: guidance document. Drug-drug interactions: studies in vitro and in vivo, 2000. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/drug\\_medi\\_int-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/drug_medi_int-eng.pdf) (poslednji pristup: 10. decembar 2010)
- U.S. Food and Drug Administration. Drug metabolism/ drug interaction studies in the drug development process: studies in vitro, 1997. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072104.pdf> (poslednji pristup: 4. novembar 2010.)
- Gonzalez FJ. Overview of experimental approach for study of drug metabolism and drug-drug interactions. Adv Pharmacol 1997;43:255-77.
- Sun H, et al. Population pharmacokinetics. Clin Pharmacol 1999;37(1):41-58.

### Summary

#### **Introduction**

Since drug interactions may result in serious adverse effects or failure of therapy, it is of huge importance that health professionals base their decisions about drug prescription, dispensing and administration on reliable research evidence, taking into account the hierarchy of data sources for evaluation.

#### **Clinical Significance of Potential Interactions – Information Sources**

The sources of data regarding drug interactions are numerous, beginning with various drug reference books. However, they are far from uniformity in the way of choosing and presenting putative clinically relevant interactions.

#### **Clinical Significance of Potential Interactions – Interpretation of Information**

The difficulties in interpretation of drug interactions are illustrated through the analysis of a published example involving assessment made by two different groups of health professionals.

**Key words:** Drug Interactions; Polypharmacy; Drug Therapy, Combination + adverse effects; Evidence-Based Medicine + standards; Access to Information; Follow-Up Studies

Rad je primljen 21. II 2011.

Prihvaćen za štampu 19. V 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:1-2:45-49.

#### **Systematic Evaluation of Drug–Drug Interaction**

The potential for interactions is mainly investigated before marketing a drug. Generally, the *in vitro*, followed by *in vivo* studies are to be performed. The major metabolic pathways involved in the metabolism of a new molecular entity, as well as the potential of induction of human enzymes involved in drug metabolism are to be examined. In the field of interaction research it is possible to make use of the population pharmacokinetic studies as well as of the pharmacodynamic assessment, and also the post-registration monitoring of the reported adverse reactions and other literature data.

#### **Conclusion**

*In vitro* and *in vivo* drug metabolism and transport studies should be conducted to elucidate the mechanisms and potential for drug-drug interactions. The assessment of their clinical significance should be based on well-defined and validated exposure-response data.