

Toimittaneet: Timo Klaukka, Arja Helin-Salmivaara, Risto Huupponen, Juhana E. Idänpään-Heikkilä

Ovatko vakavat lääkeinteraktiot yleisiä avohoidon potilailta?

TERHI TOIVO • MARJA AIRAKSINEN • KARI LAINE • KATARIINA KALSTA
JANNE MIKKOLA

Tutkimustyö tuo esiin jatkuvasti lisää tietoa lääkkeiden välisten interaktioiden mahdollisuuksista. Käytännössä vaarallisia yhteisvaikutuksia ilmenee melko harvoin. Yliopiston Apteekin reseptitietokantaan perustuva tutkimus toi kuitenkin esiin tilanteita, joita klinikon tulisi välttää.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat ulkomaisten tutkimusten mukaan merkittäviä lääkehaittojen aiheuttajia (1,2,3). Interaktioiden yleisyyden on pohjoismaisissa tutkimuksissa arvioitu olevan vähintään kahta lääkettä käyttäneillä avohoidon potilailla 9–15 % (4,5). Vakavien interaktioiden esiintyvyys on noin 1–3 % (4,5,6,7). Potilaan korkea ikä, useat hoitavat lääkärit sekä monilääkitys altistavat merkittävästi interaktioille (5, 8,9,10,11).

Interaktioita aiheuttavat sekä kepeän terapeuttisen alueen omaavat että monet yleisesti käytetyt ja aikaisemmin turvallisina pidetyt lääkkeet. Yleisimmin niitä aiheuttavat muun muassa diureetit, digoksiini, ACE:n estäjät ja tulehduskipulääkkeet (5,7). Kaliumia säästävät diureetit ja antikoagulantit, erityisesti varfariini, ovat myös usein mukana vakavissa interaktioissa (5,7,10,12).

Suomessa on tutkittu interaktioiden esiintyvyyttä ja kliinisiä seuraamuksia erityisesti sairaalapotilailla (13,14), ja statiinien interaktioiden yleisyyttä on selvitetty myös avohoidossa (15). Suomessa ei ole kuitenkaan tutkittu avohoitopotilaiden interaktioille altistumista kaikilla heidän käyttämillään lääkeaineilla. Terveystieteiden tutkimuskeskukseemme ei myöskään ole luotettavaa menetelytapaa lääkehaittojen tunnistamiseksi.

Viime aikoina on yleistynyt erilaisien interaktioista varoittavien tietokoneohjelmien käyttö muun muassa apteekeissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää interaktiutilanteiden yleisyyttä avoapteekin reseptiasiakkailta. Tutkimuksessa haluttiin selvittää tavallisimmin esiintyvät interaktiot sekä tunnistaa vakaviin yhteisvaikutuksiin

useimmin johtavat lääkeaineet. Tavoitteena oli myös muodostaa lista interaktioiden kannalta riskialtteimmista lääkeaineista sekä verrata sitä aikaisemmin esitettyyn (16).

AINEISTOT JA MENETELMÄT

Yliopiston Apteekki (YA) otti toukokuussa 2004 käyttöönsä interaktioista varoittavan tietokoneohjelman, jonka avulla halutaan entistä tehokkaammin ehkäistä potilaiden altistumista haitallisille lääkkeiden yhteisvaikutuksille. Ohjelma vertaa asiakkaan reseptillä ostamien lääkkeiden sopivuutta muiden samalla kerralla ostettujen tai noin vuoden sisällä aikaisemmin YA:sta toimitettujen reseptilääkkeiden kanssa. Mikäli lääkkeiden välistä löytyy yhteisvaikutuksen mahdollisuus, ohjelma ilmoittaa tästä. Ohjelma perustuu Karoliinisen yliopistosairaalan kliinisen farmakologian yksikön tuottamaan FASS-tietokantaan, ja sen suomenkielisestä toteutuksesta vastaa Multirec Oy. Terveysportin interaktiosovellus käyttää samaa tietokantaa.

FASS-tietokannassa interaktiot on luokiteltu sekä niiden kliinisen merkittävyyden että niihin liittyvän tutkimusnäytön perusteella (taulukko 1). MultiRec Oy on lisännyt ohjelmaan uusia lääkkeitä koskevia interaktioita, jotka puuttuvat FASS-tietokannasta (MR-luokan interaktiot).

Tutkimuksen aineistona käytettiin normaalin reseptinkäsittelyn yhteydessä muodostunutta tiedostoa, joka sisälsi kaikki ohjelman heinäkuun 2004 aikana rekisteröimät interaktiot. Tutkimuksessa oli mukana 16 YA:n toimipistettä, ja interaktiot rekisteröitiin 276 891 toimitetusta reseptistä.

INTERAKTIOIDEN YLEISYYS

Heinäkuun 2004 aikana toimitetuista resepteistä 11 prosenttiin (31 218 reseptiin) liittyi interaktion mahdollisuus (taulukko 2). Kliinisesti merkittäviä, luokkien D-, C- ja MR-interaktiomahdollisuuksia liittyi yhteensä noin kahdeksaan prosenttiin resepteistä. Kun sekä interaktion kliininen merkittävyys että tutkimusnäytön aste huomioitiin, yleisin interaktioluokka oli C3 (kuvio 1). Tässä luokassa interaktioita oli 10 959. Luokan D4 interaktioita oli 406.

D-LUOKAN INTERAKTIOT

Yleisimmin D-luokan interaktioilmoitukset koskivat ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) interaktioita joko varfariinin tai metotreksaatin kanssa (63 % D-interaktioista). Metotreksaatti-NSAID-interaktioilmoitusten osuus oli 36 % (n = 549) ja varfariini-NSAID-ilmoitusten 27 % (n = 404) kaikista tämän luokan interaktioilmoituksista. Fluorokinoloniryhmän antibioottien sekä niiden imeytymistä estävien metallikationien osuus ilmoituksista oli 6 % (n = 91). Fluvoksamiinin ilmoitukset muiden masennuslääkkeiden kanssa kattoivat 4 % (n = 56) ja kaliumia säästävän diureetin ja kaliumvalmisteen 4 % (n = 66) D-luokan ilmoituksista.

Tutkimuksessa laadittiin lista interaktioiden riskilääkkeistä. Sille valittiin 10 yleisimmin D-luokan interaktioilmoituksia aiheuttanutta lääkeainetta (taulukko 3). Myös näiden aineiden C-luokan ilmoitukset esitettiin listalla. Yhteisvaikutusten perusteella riskialteimmat lääkkeet olivat metotreksaatti ja varfariini (taulukko 3). Kuusi seuraavaa lääkeainetta olivat tulehduskipulääkkeitä. Tulehduskipulääkkeillä oli interaktioita sekä metotreksaatin että varfariinin kanssa. Kalium ja spironolaktoni päätyivät listalle, koska niiden välinen interaktio oli melko yleinen. Riskilääkelistaa verrattiin Hannu Raunion vastikään muodostamaan listaan (taulukko 3).

C-LUOKAN INTERAKTIOT

C-luokan interaktioilmoitukset olivat yleisiä ja koskivat tavallisimmin tulehduskipulääkkeiden ja verenpainelääk-

Taulukko 1. Linnea-apteekkihojelman käyttämä FASS-tietokannan interaktioluokittelu.

FASS: INTERAKTIOIDEN KLIININEN MERKITTÄVYYS

- Interaktio ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä
- Interaktion kliininen merkittävyys on toistaiseksi epäselvä.
- Interaktio voi johtaa lääkevaikutuksen muutokseen tai sivuvaikutuksiin, mutta sitä voidaan hallita esim. yksilöllisellä annostelulla ja/tai seerumin pitoisuusmäärytyksillä.
- Interaktio voi johtaa vakaviin kliinisiin seurauksiin esim. vakavien sivuvaikutusten tai vähentyneen lääkevaikutuksen muodossa, tai interaktiota on muuten vaikea hallita yksilöllisen annostelun avulla. Lääkeyhdistelmää pitää tämän takia välttää.
- MR. Interaktioteksti on MultiRec Oy:n toimittama, perustuu lääkkeen myyntilupatietoihin, koskee uusia lääkkeitä, tarkka luokitus epäselvä

FASS: INTERAKTIOIDEN NÄYTÖN LAATU

- Interaktioriski perustuu puutteellisiin tapauselostuksiin, in vitro -tutkimuksiin tai yleistykseen tutkimuksista, jotka koskevat muita samantapaisia lääkkeitä.
- Interaktioriski perustuu ainakin yhteen hyvin dokumentoituun tapauselostukseen.
- Interaktio on todettu terveillä koehenkilöillä ja/tai pilottitutkimuksissa potilailla
- Interaktio on dokumentoitu asianmukaiseen potilasateriaaliin perustuvissa kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Taulukko 2. Tutkimusaineistossa (n = 276 891) heinäkuussa 2004 esiintyneet interaktiutilanteet.

Interaktion kliininen merkittävyys	n	Osuus kaikista interaktioista, %	Esiintyminen resepteissä, %
D	1 512	5	0,5
C	20 026	64	7
B	8 824	28	3
A	748	2	0,3
MR	108	0,4	0,04
Yhteensä	31 218	100	11

keiden välisiä yhteisvaikutuksia (35 % C-interaktioista, n = 7 066). Depressiolääkkeet olivat toisena osapuolena 20 %:ssa (n = 4 044) C-ilmoituksista, ja niiden interaktiot koskivat yleisimmin neurolepteja (12 %, n = 2 312) sekä muita depressiolääkkeitä (5 %, n = 995).

MR-INTERAKTIOT

MR-luokan ilmoitukset perustuivat telitromysiinin, talafafiilin ja vardenafiilin interaktioihin. Telitromysiinin ilmoituksissa (52 % MR-interaktioista, n = 56) toisena osapuolena olivat yleisimmin statiinit. Talafafiilin ja vardenafiilin ilmoitukset koskivat yleensä nitrovalmisteita (32 %, n = 35).

POHDINTAA

Lääkkeiden yhteisvaikutusten systemaattisen seurannan avulla saadaan selville vakavien yhteisvaikutusten yleisyys, mikä mahdollistaa asian huomioimisen lääkkehoidossa. Avohoitopotilaiden altistuminen interaktioille on tämän tutkimuksen perusteella melko yleistä. Vakavia interaktioita esiintyy kuitenkin harvoin. Esiintyvyys on samansuuntainen aikaisempien pohjoismaisten tutkimusten kanssa (4,7,12).

Aptekeilla on tärkeä rooli interaktioiden havaitsemisessa ja niiden tulkitsemisessa. Tavoitteena on, että vakavien interaktioiden riskistä keskustellaan hoitavan lääkärin kanssa. Toi-

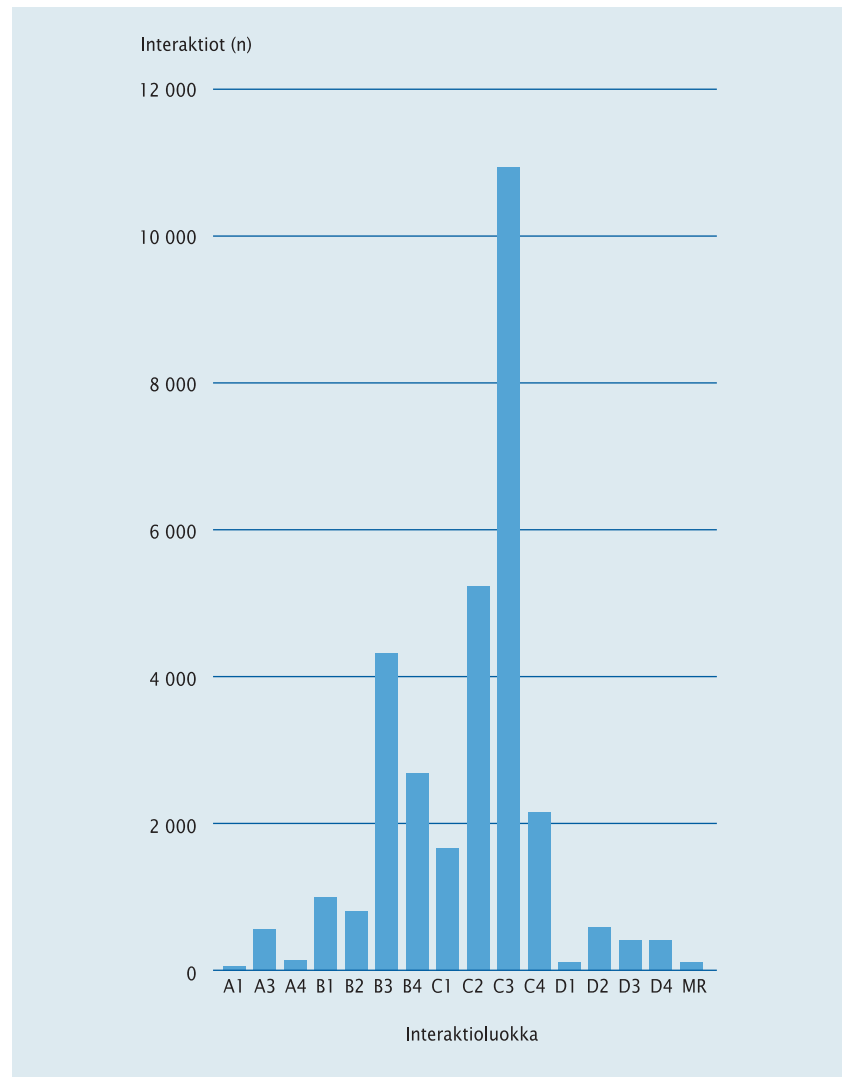
saalta ohjelmat voivat ilmoittaa runsaasti myös kliinisesti merkityksettömiä interaktioita, jotka apteekkien tulee pystyä seulomaan pois, jotta lääkäreitä ja muuta terveydenhuoltoa ei rasitettaisi turhaan.

Riskilääkkeiden listan voi koota eri tavoin. Käyttämällämme menetelmällä lista koostui lääkeaineista, jotka olivat yleisimmin mukana D-luokan ilmoituksissa. Riskilääkelistan ensimmäisillä sijoilla olivat metotreksaatti ja varfariini. Molempien lääkkeiden vaikutuksen voimistumiseen liittyy vaarallisen haittavaikutuksen riski. Neljä seuraavaksi riskialtinta lääkettä olivat tulehduskipulääkkeitä, lähinnä siksi, että ne voimistavat metotreksaatin ja varfariinin vaikutuksia ja haittavaikutuksia.

Antikoagulantin ja tulehduskipulääkkeen yhtäaikaisen käytön on osoitettu lisäävän vuotavan mahahaavan riskiä jopa 13-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, jotka eivät käytä kumpakaan lääkettä (17). Tulehduskipulääkkeitä varfariinihoidon aikana käyttäneillä on myös selvästi suurentunut riski joutua sairaalahoitoon ruoansulatuskanavan yläosan verenvuodon seurauksena (18). Tutkimuksemme varfariinin ja NSAID:ien väliset interaktioilmoitukset olivat yllättävän yleisiä (27 % D-ilmoituksista, n = 404). Näistä noin 40 % koski koksibeja. Koksibeja on pidetty mahavaikutusten osalta suhteellisen turvallisina, mutta näyttäisi siltä, että yhteiskäytössä varfariinin kanssa lisääntynyt verenvuotoriski koskee yhtäläillä niitä kuin epäselektiivisiä NSAID:eja (18).

Kalium ja spironolaktoni päätyivät riskilääkkeisiin, koska niiden yhteiskäyttö voi johtaa liialliseen kaliumpitoisuuteen ja sydämen rytmihäiriöihin. Kaliumia voi ostaa myös ilman reseptiä, joten siihen liittyvät interaktiot lienevät vielä yleisempiä, kuin mitä tämän tutkimuksen tulos osoittaa.

Listan lääkkeistä seitsemän oli osana metotreksaatin ja NSAID:ien välisissä interaktioilmoituksissa. Näiden lääkkeiden yhteiskäyttö on kuitenkin useimmiten harkittua, ja interaktion merkitys on kiistanalainen. FASS-tietokannan mukaan metotreksaatin erityis saattaa hidastua käytettäessä samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (19). Useat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, ettei NSAID:ien käyttö vaikuta metotreksaatin kinetiikkaan tai lisää sen toksisuutta merkittävästi nivelreuman hoidossa (20,21,22). Kyseiset lääkkeet kuuluvat myös nivelreuman hoitosuosituksen mukaiseen lääkehoi-



Kuvio 1. Aineiston interaktiot kliinisen merkittävyyden ja näytön asteen mukaan.

toon (23). Näin ollen metotreksaatin ja NSAID:ien välisiä interaktioilmoituksia voitaneen pitää pääosin turhina.

Käytännössä listan lääkkeet koskevat vain kolmea interaktiota (NSAID–varfariini, NSAID–metotreksaatti ja spironolaktoni–kalium). Näistä tulehduskipulääkkeitä sekä kaliumia voidaan pitää interaktioita aiheuttavina lääkkeinä, jotka lisäävät joko varfariinin, metotreksaatin tai spironolaktonin haittavaikutusten riskiä. Terveydenhuollon ammattilaisten on kuitenkin hyvä tiedostaa interaktion mahdollisuus riippumatta siitä, kumpi interaktion osapuoli on kyseessä.

Professori Hannu Raunio on koonnut vastikään interaktioiden kohde-

lääkkeiden Top 10 -listan lääkkeistä, joihin liittyy merkittävä riski haitallisiin yhteisvaikutuksiin (16). Raunion lista poikkeaa omastamme melko paljon (taulukko 3). Metotreksaatti, kalium, spironolaktoni ja suuri osa tulehduskipulääkkeistä eivät ole lainkaan Raunion listalla.

Listat on koottu eri kriteerein ja niissä on käytetty eri interaktiotietokantoja. Listoissa on kuitenkin yhteneväisyyksiä. Molemmissa on turvallisena pidetty ibuprofeeni kolmantena. Ibuprofeeni on Suomen käytetyin tulehduskipulääke, ja sen käyttö on yleistä myös itsehoitossa (24). Varfariini kuuluu molemmissa listoissa kahden vaarallisimman lääkkeen joukkoon. Varfariinista tekee erittäin riskialttiin lääkkeen se, että sitä määrätään

Taulukko 3. Tässä tutkimuksessa (Toivo ym.) esille tulleet, yleisimmät D-luokan interaktioilmoituksen aiheuttaneet lääkeaineet, näiden aiheuttamat D- ja C-luokan ilmoitukset sekä Raunion Top 10 -interaktioiden kohdelääkkeet suuruusjärjestyksessä interaktioiden määrän mukaan (16).

TERHI TOIVO YM.

Lääkeaine	D-luokan ilmoitukset, n	C-luokan ilmoitukset, n
Metotreksaatti	549	69
Varfariini	424	710
Ibuprofeeni	182	1750
Rofekoksibi	152	943
Selekoksibi	108	521
Naprokseeni	85	546
Meloksikaami	74	515
Etorikoksibi	73	478
Kalium	66	0
Spironolaktoni	64	76

Kriteerit listan luomiseen: FASS-luokan D -interaktioita yleisimmät aiheuttaneet lääkeaineet avohoitopotilaiden interaktioita selvittäneessä tutkimuksessa heinäkuussa 2004. Taustalla 276 891 toimitettua reseptiä.

HANNU RAUNIO

Varfariini
Ibuprofeeni
Atorvastatiini
Fluoksetiini
Diatsepaami
Furosemiidi
Sitalopraami
Digoksiini
Enalapriili

Kriteerit listan luomiseen: Lääkkeen interaktioindeksi, joka saatiin kertomalla lääkkeen listatut merkittävät yhteisvaikutukset Micromedex-tietokannassa sen kulutuksella (DDD/1 000 as/vrk, vuonna 2003).

usein potilaille, joilla on ennestään paljon lääkkeitä käytössä. Lisäksi sillä on erittäin kapea terapeuttinen alue ja lukuisia sekä CYP-välitteisiä että farmakodynaamisia interaktioita.

Tavallisin yhdistelmä C-luokan yhteisvaikutusilmoituksissa oli verenpainelääke ja tulehduskipulääke (35 % C-interaktioista). Nämä lääkkeet kuuluvat käytetyimpiin lääkkeisiin Suomessa, mikä voi selittää niiden yhteisvaikutuksen yleisyyttä (24). Tulehduskipulääkkeiden säännöllisen käytön tiedetään nostavan verenpainetta ja heikentävän useiden verenpainelääkkeiden tehoa. ACE:n estäjä kaptopriilin ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja losartaanin kohdalla jo viikon pituinen hoito indometasiinilla on estänyt noin puolet näiden lääkkeiden verenpainetta laskevasta vaikutuksesta (25). Tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa-

kin olla osittain syynä verenpainelääkkeistä saatavaan huonoon hoitovasteeseen. Kolme neljäsosaa terveystieteissä hoidetuista verenpainepotilaista ei vuonna 2002 tehdyssä tutkimuksessa ollut hyvässä hoitotasapainossa (26). Tulehduskipulääkkeiden käyttöön olisikin hyvä kiinnittää huomiota erityisesti silloin, kun verenpainetta ei saada laskemaan lääkehoidosta ja elintapamuutoksista huolimatta.

KÄYTETYN MENETELMÄN RAJOITTEET

Tietokannat ovat merkittävä apuväline interaktioiden seulonnassa. FASS-tietokanta ja siihen perustuvat ohjelmat helpottavat käytännön työtä, vaikkakin menetelmään liittyy myös potentiaalisia virheitä. Eri annosmuotoja ei ole huomioitu, mistä aiheutuvat esimerkiksi salbutamolien ja ipratro-

piumbromidin välisen interaktion virheelliset varoitukset. Interaktio koskee vain tilanteita, joissa näitä lääkkeitä käytetään nebulisaattorilla, mutta tietokanta ei huomii tätä. Osa interaktioista on ilmoitettu ATC-terapiaryhmien mukaan, mistä aiheutuu turhia varoituksia. Tällaisia ovat esimerkiksi glukosamiini-varfariini-varoitukset sekä osa antidepressiivien ja neuroleptien interaktioita koskevista varoituksista. Kaikki nämä ongelmat on korjattu uudessa tietokannassa, jota tehdään yhteistyönä Turun yliopistollisen keskussairaalan ja Karoliinisen yliopistosairaalan kanssa.

Tässä tutkimuksessa käytettyyn menetelmään liittyy sekä ylitettäviä aliraportointia, joten esitetyt luvut interaktioiden yleisyydestä ovat suuntaa antavia. Aineistoon on kerätty kaikki ohjelman ilmoittamat interaktiot, mutta niistä ei kuitenkaan tiedetä varmuudella, onko potilas altistunut näille todellisuudessa. Interaktioparin toinen lääke on saatettu toimittaa jo vuotta aiemmin, jolloin erityisesti kuuriluontoisesti käytettävä lääke ei todennäköisesti ole ollut enää käytössä. Noin 50 %:ssa tutkimuksen kaikista interaktioilmoituksista molemmat lääkkeet oli toimitettu huhtikuun alun jälkeen, eli korkeintaan neljän kuukauden sisällä toisistaan. Tällöin ainakin pitkäaikaislääkitys on ollut todennäköisesti edelleen käytössä. Toisaalta esimerkiksi tulehduskipulääkkeitä saatetaan käyttää tarpeen mukaan, jolloin vaikkapa vuotta aiemmin haettu lääke voi edelleen olla satunnaisessa käytössä ja aiheuttaa interaktioriskin.

Interaktioutilanteiden käytännön hoitamista YA:ssa kesäkuussa 2004 selvittäneen seurannan mukaan noin 60 %:ssa ohjelman ilmoittamista D-interaktioista (n = 500) lääkkeet olivat yhtä aikaa käytössä (Yliopiston Apteekki, julkaisematon tutkimus). Tutkimuksessamme ei ole toisaalta huomioitu muista apteekeista toimitettuja lääkkeitä eikä itsehoitolääkkeitä koskevia yhteisvaikutuksia. Lisäksi aikaisemmat tutkimukset ovat raportoineet interaktiot jopa hieman yleisemmiksi kuin oma tutkimuksemme (4,5). Siten tutkimuksemme antaa suuntaa avohoitopotilailla ilmenevien interaktiovaarojen yleisyydestä ja niiden taustalla olevista lääkeaineista.

PÄÄTELMÄT

Avohoitopotilaiden interaktioille altistuminen on melko yleistä, vaikkakin

vakavat interaktiot ovat harvinaisia. Erityisesti tulehduskipulääkkeiden interaktiovaarat tulisi ottaa huomioon, mukaan lukien koksibien ja varfariinin välisen interaktion mahdollisuus. Interaktiot heikentävät merkittävästi lääkehoidon laatua. Niiden vähentäminen edellyttää yhteistyötä terveydenhuollon eri tahojen välillä.

KIRJALLISUUTTA

- Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf* 1993;9:51-9.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301-6.
- Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. *Pharmacotherapy* 1998;18:1112-20.
- Merlo J, Liedholm H, Lindblad U ym. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ* 2001;323:427-8.
- Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:153-8.
- Bergendal L, Friberg A, Schaffrath AM. Potential drug-drug interactions in 5 125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. *Pharm World Sci* 1995;17:152-7.
- Läkemedel i användning - Förändringar och tendenser. Socialstyrelsen, Kvartalsrapport 2000:4, Tukholma, 2000.
- Halkin H, Katzir I, Kurman I, Jan J, Malkin B. Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:260-5.
- Barat I, Andreasen F, Damsgaard EMS. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:501-9.
- Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB ym. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002;36:1675-81.
- Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S-L, Isoaho R. Use of medication and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol* 2002;55:809-17.
- Grönroos PE, Irjala KM, Huupponen RK, Schein H, Forsström J, Forsström JJ. A medication database - a tool for detecting drug interactions in hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:13-7.
- Laine K, Forsström J, Grönroos P, Irjala K, Kailajärvi M, Scheinin M. Frequency and clinical outcome of potentially harmful drug metabolic interactions in patient hospitalized on internal and pulmonary medicine wards: Focus on warfarin and cisapride. *Ther Drug Monit* 2000;22:503-9.
- Tirkkonen T, Laine K. Drug interactions with the potential to prevent prodrug activation as a common source of irrational prescribing in hospital patients. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:639-47.
- Huupponen R, Laine K, Klaukka T. Potentiaaliset lääkeinteraktiot statiinihoidon aikana. *Suom Lääkäril* 2001;56:5274-7.
- Raunio H. Merkittävimmät yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet - kymmenen ainetta kärjessä. *Suom Lääkäril* 2005;60:174-5.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-70.
- Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165:158-60.
- FASS 2003. Interaktionsregister Fass 2003. <http://www.fass.se/LIF/interaktioner/interaktioner.jsp>
- Bertin P, Carpentier N, Vergne P ym. Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory agent combination in rheumatoid arthritis. *Therapie* 1997;52:133-7.
- Hubner G, Sander O, Degner FL, Turck D, Rau R. Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:845-51.
- Iqbal MP, Baig JA, Ali AA, Niazi SK, Mehboobali N, Hussain MA. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Biopharm Drug Dispos* 1998;19:163-7.
- Käypä hoito. Nivelreuman hoitosuositus. Suomen reumatologinen yhdistys 2003. <http://www.terveysportti.fi/pls/ltk/ltk.koti>
- Suomen lääketilasto 2003. Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos, Edita Prima Oy, Helsinki, 2004.
- Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL ym. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000;36:461-5.
- Meriranta P, Tikkanen I, Kumpusalo E. Verenpainepotilas terveystarkastuksessa: hoitotulokset paranemassa. *Suom Lääkäril* 2004;59:3253-8.

Kirjoittajat

TERHI TOIVO
proviisori
Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta, sosiaalifarmasian osasto

MARJA AIRAKSINEN
FaT, professori
Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta, sosiaalifarmasian osasto

KARI LAINE
LT, ma. professori
Turun yliopisto, farmakologia ja kliininen farmakologia

KATARIINA KALSTA
proviisori
Yliopiston Apteekki

JANNE MIKKOLA
FaT
Yliopiston Apteekki