

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za *farmacijo*



INES POTOČIN

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2018

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo



INES POTOČIN

**TOČKOVNO PREVALENČNA RAZISKAVA POTENCIALNIH INTERAKCIJ
MED ANTIBIOTIKI IN OSTALIMI ZDRAVILI V SLOVENSKIH DOMOVIH ZA
STAREJŠE OBČANE**

MAGISTRSKA NALOGA

**POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS BETWEEN ANTIBIOTICS AND
OTHER DRUGS IN SLOVENIAN NURSING HOMES: A POINT-PREVALENCE
STUDY**

MASTER'S THESIS

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko pod mentorstvom doc. dr. Mateja Štuheca, mag. farm., spec. klin. farm., in somentorstvom prof. dr. Bojane Beović, dr. med., spec. inf. iz Medicinske fakultete v Ljubljani in Infekcijske klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorju doc. dr. Mateju Štuhecu, mag. farm., spec. klin. farm. in somentorici prof. dr. Bojani Beović, dr. med., spec. inf. za strokovno pomoč in nasvete pri izdelavi magistrske naloge.

Za podporo se posebno zahvaljujem moji družini, prijateljicama Evi in Luciji ter študijskim kolegom, s katerimi smo skupaj ustvarjali edinstvene spomine na študentska leta.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Mateja Štuheca, mag. farm., spec. klin. farm., in somentorstvom prof. dr. Bojane Beović, dr. med., spec. inf.

Ljubljana, marec 2018

Ines Potočin

Predsednik komisije: Izr. prof. dr. Anamarija Zega, mag. farm.

Član komisije: asist. dr. Matjaž Ravnikar, mag. farm.

VSEBINA

POVZETEK	VII
ABSTRACT	IX
SEZNAM OKRAJŠAV	XI
1 UVOD	1
1.1 STAROST IN STARANJE.....	1
1.2 DOMOVI STAREJŠIH OBČANOV V SLOVENIJI	1
1.3 FIZIOLOŠKE SPREMEMBE PRI STAROSTNIKI IN NJIHOV VPLIV NA FARMAKOKINETIKO IN FARMAKODINAMIKO ZDRAVIL	2
1.3.1 Vpliv fizioloških sprememb na farmakokinetiko zdravil – poudarek na PMU ..	2
1.3.2 Vpliv fizioloških sprememb na farmakodinamiko zdravil	7
1.4 POLIFARMAKOTERAPIJA	9
1.5 POTENCIALNO NEPRIMERNA ZDRAVILA ZA STAROSTNIKE (PIM)	10
1.6 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI	13
1.7 PREDPISOVANJE PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN PRI STAROSTNIKI ..	14
1.7.1 Predpisovanje PMU v Sloveniji glede na porabo zdravil	15
1.7.2 Strategija smotrne rabe PMU v Sloveniji.....	16
2 NAMEN RAZISKAVE	19
3 METODE DELA	20
3.1 VRSTA RAZISKAVE	20
3.2 IZBOR VZORCA ZA RAZISKAVO	20
3.3 VREDNOTENJE PIM	21
3.4 ISKANJE POTENCIALNIH INTERAKCIJ MED ZDRAVILI	22
3.4.1 Iskanje potencialnih interakcij med zdravili s programom Lexicomp	22
3.4.2 Iskanje potencialnih interakcij med zdravili s programom Drugs.com	23
3.5 STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV	23
3.6 OBLIKOVANJE NAPOVEDNEGA MODELA IN PRIMERJAVA OBEH BAZ ZA ISKANJE POTENCIALNIH INTERAKCIJ	24

4	REZULTATI.....	26
4.1	DEMOGRAFSKI PODATKI	26
4.2	PREDPISANA TERAPIJA STANOVALCEV DSO.....	26
4.3	POTENCIALNO NEPRIMERNA ZDRAVILA ZA STAROSTNIKE (LISTA PRISCUS)	28
4.3.1	<i>Potenicalno neprimerne PMU.....</i>	28
4.4	POTENCIALNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI	28
4.4.1	<i>Baza Lexicomp.....</i>	29
4.4.2	<i>D interakcije</i>	31
4.4.3	<i>Baza Drugs.com</i>	32
4.5	PRIMERJAVA BAZ LEXICOMP IN DRUGS.COM.....	35
4.5.1	<i>Primerjava zaznanih potencialnih interakcij med različnimi skupinami PMU in potrjevanje hipotez.....</i>	35
4.5.2	<i>Oblikovanje statističnih modelov</i>	37
4.5.3	<i>Primerjava modelov</i>	38
5	RAZPRAVA.....	39
5.1	PREDPISANA TERAPIJA STANOVALCEV DSO.....	39
5.1.1	<i>Pregled predpisane antibiotične terapije</i>	39
5.2	PIM.....	40
5.3	POTENCIALNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI	40
5.3.1	<i>Lexicomp – Potencialne X in D interakcije</i>	41
5.3.2	<i>Drugs.com – Potencialne MA in MD interakcije</i>	42
5.4	PRIMERJAVA BAZ LEXICOMP IN DRUGS.COM.....	44
5.4.1	<i>Primerjava zaznanih potencialnih interakcij</i>	44
5.4.2	<i>Primerjava baz glede na zaznane potencialne interakcije različnih skupin PMU</i>	46
5.4.3	<i>Interpretacija in primerjava statističnih modelov.....</i>	47
5.5	PREDNOSTI IN POMANJKLJIVOSTI RAZISKAVE	49
5.5.1	<i>Pomanjkljivosti raziskave</i>	49
5.5.2	<i>Prednosti raziskave</i>	50
5.6	POMEN REZULTATOV	50
6	SKLEPI	52
7	LITERATURA	53

8	PRILOGE.....	I
8.1	PRILOGA 1: REZULTATI NORMALNOSTI PORAZDELITVE GLEDE NA SPOL IN STAROST ...	I
8.2	PRILOGA 2: KORELACIJA MED SPOLOM IN ŠTEVILOM PREDPISANIH ZDRAVIL.....	II
8.3	PRILOGA 3: KORELACIJA MED STAROSTJO IN ŠTEVILOM PREDPISANIH ZDRAVIL.....	II
8.4	PRILOGA 4: KORELACIJA MED ŠTEVILOM PREDPISANIH ZDRAVIL IN ŠTEVILOM X/MA INTERAKCIJ.....	III
8.5	PRILOGA 5: REZULTATI MANN-WHITNEY U TESTA – PRIMERJAVA MED SPOLOMA...	IV
8.6	PRILOGA 6: CROSSTABS IN CHI-KVADRAT TEST - LEXICOMP	V
8.7	PRILOGA 7: CROSSTABS IN CHI-KVADRAT TEST – DRUGS.COM	VIII
8.8	PRILOGA 8: KRUSKALL-WALLIS TEST; RAZLIKE MED ANTIBIOTIKI - LEXICOMP IN DRUGS.COM.....	IX
8.9	PRILOGA 9: REZULTATI WILCOXONOVEGA, MANN-WHITNEYEVEGA U IN KRUSKAL- WALLISOVEGA TESTA ZA RAZLIKE V ZAZNANIH POTENCIALNIH INTERAKCIJAH MED RAZLIČNIMI SKUPINAMI ANTIBIOTIKOV GLEDE NA UPORABO PROGRAMOV LEXICOMP OZ. DRUGS.COM.....	X
8.10	PRILOGA 10: OBLIKOVANJE NAPOVEDNEGA MODELA ZA BAZO LEXICOMP.....	XII
8.11	PRILOGA 11: OBLIKOVANJE NAPOVEDNEGA MODELA ZA BAZO DRUGS.COM.....	XIII
8.12	PRILOGA 12: LINEARNA REGRESIJA	XIV

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: Vpliv fizioloških sprememb na farmakokinetične parametre (6).....	7
Preglednica II: Skupine zdravil s potencialnimi farmakodinamskimi spremembami v telesu pri starostnikih (6)	8
Preglednica III: Pregled predpisanih PMU v raziskavi	27
Preglednica IV: Pregled števila in deleža PIM v raziskavi.....	28
Preglednica V: Pogostost X interakcij med učinkovinami v raziskavi.....	29
Preglednica VI: Učinkovine z največ X interakcijami	30
Preglednica VII: Zaznane potencialne X interakcije s PMU.....	31
Preglednica VIII: Pregled števila potencialnih D interakcij v raziskavi	32
Preglednica IX: Pregled števila potencialnih MA interakcij v raziskavi.....	32
Preglednica X: Zaznane potencialne MA interakcije s PMU	34
Preglednica XI: Pregled statistično pomembnih razlik med različnimi skupinami PMU .	36

SEZNAM SLIK

Slika 1: Učinkovine z največ potencialnimi MA interakcijami	33
---	----

POVZETEK

Uvod: Starostniki v domovih starejših občanov (DSO-jih) so zaradi kroničnih bolezni, številnih okužb in velikega števila predpisanih zdravil izpostavljeni večjemu tveganju za pojav interakcij med zdravili. Starostniki zaradi številnih bakterijskih infekcij pogosto prejemajo protimikrobne učinkovine (PMU), ki lahko vstopajo v številne interakcije med zdravili z ostalimi zdravili. Kljub dejstvu, da v literaturi obstajajo številne raziskave, ki dokazujejo pomembnost interakcij med zdravili v tej populaciji, v literaturi ne zasledimo nacionalnih ciljnih raziskav, kjer bi proučevali potencialne interakcije med PMU in ostalimi zdravili.

Namen: Z raziskavo smo želeli raziskati pojavnost potencialnih interakcij med ostalimi zdravili in PMU pri oskrbovancih v slovenskih DSO-jih, ki so v obdobju raziskave prejemali terapijo s PMU.

Metode: Izvedli smo točkovno prevalenčno klinično raziskavo, v katero smo vključili stanovalce starejše od 65 let, iz vseh slovenskih DSO-jev. Osnovna opazovalna enota naše raziskave je bila potencialna interakcija med zdravili pri oskrbovancih slovenskih DSO-jev, ki so v obdobju raziskave prejeli vsaj eno PMU. Potentialne interakcije smo raziskali z dvema bazama, Lexicomp Online™ 3.0.2 in Drugs.com. Vključili smo X/Major interakcije ter D/Moderate interakcije. Z multivariabilno logistično regresijo smo ustvarili statistična modela za bazi ter izračunali specifičnost in občutljivost za napoved potencialnih interakcij med zdravili za posamezni bazi. Za identifikacijo potencialnih neustreznih zdravil za starostnike (PIM) smo uporabili nemško Priscus PIM Listo.

Rezultati: V raziskavo je bilo vključenih 68,4 % slovenskih DSO-jev, od tega smo v raziskavo vključili 212 stanovalcev DSO, ki so poleg redne terapije prejemali PMU. Povprečna starost preiskovancev je bila 84,9 let (mediana 85 let). V povprečju so oskrbovanci prejemali 11,0 zdravil, od tega je bilo 1 zdravilo PMU. Najpogosteje predpisana PMU je bila amoksisicilin s klavulansko kislino (33,0 % vseh predpisanih PMU), sledila sta mu ciprofloksacin (16,5 %) in sulfametoksazol s trimetoprimom (9,8 %). Stanovalci DSO-jev so imeli 150 predpisanih PIM (6,4 % vseh predpisanih zdravil), kar je v povprečju 0,71 PIM na stanovalca (mediana 1 PIM), od tega so bili najpogostejši PIM: zolpidem, alprazolam, lorazepam in haloperidol. Nitrofurantoin (spada v kategorijo PIM) ni vstopal v X/MA interakcije z drugimi zdravili. Med številom predpisanih zdravil in pojavom X/MA interakcij obstaja pozitivna korelacija (Lexicomp: Spearman $k=0,267$;

$p < 0,001$; Drugs.com: Spearman $k = 0,339$; $p < 0,001$). S programom Lexicomp smo zaznali skupno 110 potencialnih X interakcij (povprečno 0,52 X interakcij/starostnika), s programom Drugs.com smo zaznali skupno 264 potencialnih MA interakcij (povprečno 1,3 MA interakcij/starostnika). Največ X/MA potencialnih interakcij z drugimi učinkovinami je med PMU imel ciprofloksacin (17,3 % vseh X in 11,3 % vseh MA potencialnih interakcij). Najpogostejša potencialna X interakcija je bila med ciprofloksacinom in kvetiapiinom, najpogostejša potencialna MA interakcija pa med ciprofloksacinom in tramadolom. Od PMU je glede na zaznavo potencialnih interakcij med zdravili z obema programoma bila najbolj problematična skupina fluorokinoloni, s katerimi smo zaznali največ potencialnih X/MA interakcij.

Zaključek: Rezultati prikazujejo, da so potencialne interakcije med PMU in ostalimi zdravili pogoste v slovenskih DSO-jih. Posebno pomembne so potencialne interakcije s psihofarmaki. Tovrstna raziskava je prva tovrstna raziskava v literaturi, kar lahko pomembno vpliva na optimizacijo zdravljenja s PMU v tem delu Evrope.

Ključne besede: protimikrobne učinkovine; interakcije med zdravili; starostniki; domovi starejših občanov; uporabnost v klinični praksi

ABSTRACT

Introduction: Elderly people in nursing homes are at larger risk for drug-drug interactions, because of many chronic diseases, infections and their pharmacotherapy. Due to a large number of bacterial infections in these institutions, elders are often treated with antibiotics, which are involved in many drug-drug interactions. Although there are many studies that have shown the importance of drug-drug interactions in this population, no national study has been available, in which researchers would study potential drug-drug interactions between antibiotics and other medications.

Aim: With our research we wanted to explore the incidence of potential drug-drug interactions (pDDIs) between antibiotics and other medications in Slovenian nursing homes residents, which were treated with antibiotics during the study period.

Methods: A point prevalence study which included elderly people (65 years or more) in Slovenian nursing homes was conducted. The main observational unit of this research was a pDDI in residents of Slovenian nursing homes, that were treated with at least one antibiotic during the study period. The pDDIs were checked with two different databases, Lexicomp Online TM 3.0.2 and Drugs.com. X/Major pDDIs and D/Moderate pDDIs were included. Statistical models for bases with multivariable logistic regression were built and calculated specificity and sensitivity of pDDIs prediction for each base. A German Priscus List was used for identification of potential inappropriate medications (PIM) for elderly people.

Results: The research included 68.4% of Slovenian nursing homes, from which we included 212 residents that were treated with at least one antibiotic besides their regular therapy. Average age of participants was 84.9 years (median 85 years). On average the residents were being treated with 11 medications, of which one was an antibiotic. Most often prescribed antibiotic was amoxicillin with clavulanic acid (33% of all prescribed antibiotics), the following was ciprofloxacin (16.5%) and sulfamethoxazole with trimethoprim (9.8%). Residents of nursing homes had 150 prescribed PIM (6,4 % of all prescribed medications), which was 0.71 PIM per resident on average (median 1 PIM), most often zolpidem, alprazolam, lorazepam and haloperidol. Nitrofurantoin (belongs to the PIM category) did not take part in any X/MA pDDIs. There was a positive correlation between the number of prescribed medications and occurrence of X/MA pDDIs (Lexicomp: Spearman $k=0.267$; $p<0.001$; Drugs.com: Spearman $k=0.339$; $p<0.001$). We detected 110 of

X pDDIs (on average 0.52 pDDI per resident) with Lexicomp and 264 of potential MA pDDIs with Drugs.com (on average 1.3 MA pDDI per resident). Among the antibiotics ciprofloxacin had the most X/MA pDDIs (17.3 % of all X and 11.3 of all MA pDDIs). Most common X pDDI was between ciprofloxacin and quetiapine, most common MA pDDI was between ciprofloxacin and tramadol. We detected most of X/MA pDDIs with fluorokinolones among antibiotics using both programs, which means fluoroquinolones are most problematic group of antibiotics.

Conclusions: Results show that pDDIs between antibiotics and other medications are common in slovenian nursing homes, where pDDIs with psychopharmaceuticals are especially important. This type of research is the first of its kind in the literature, which could have a significant impact on antibiotic treatment optimisation in this part of Europe.

Key words: antibiotics; drug-drug interactions; elderly people; nursing homes; applicability in clinical practice

SEZNAM OKRAJŠAV

ATC	anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil
C_{max}	maksimalna koncentracija učinkovine v plazmi
C_{ss}	plazemska ravnotežna koncentracija v stacionarnem stanju
DDD	definiran dnevni odmerek na dan
DID	število definiranih odmerkov na tisoč prebivalcev na dan
DSO	dom starejših občanov
EARSS	Sistem za nadzor evropske protimikrobne odpornosti (ang. European Antimicrobial Resistance Surveillance System)
FDA	Zvezna agencija za hrano in zdravila (ang. Food and Drug Administration)
GFR	glomerulna filtracija
GIT	gastrointestinalni trakt
ITM	indeks telesne mase
LADME	sproščanje, absorpcija, distribucija, metabolizem, eliminacija (ang. liberation, absorption, distribution, metabolism, elimination)
MA	Major interakcije (Drugs.com)
MD	Moderate interakcije (Drugs.com)
MZRS	Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
NSAR	nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila
NUZ	neželjeni učinek zdravil
PIM	potencialno neprimerna zdravila (ang. potentially inappropriate medicines)
PMU	protimikrobna učinkovina
PPI	inhibitor protonske črpalke (ang. proton pump inhibitor)
SKr	serumski kreatinin
SKUOPZ	Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila

SmPC	povzetek glavnih značilnosti zdravila (angl. Summary of Product Characteristics)
START	ang. Screening Tool to Alert doctors to the Right treatment
STOPP	ang. Screening Tool of Older Person's Prescriptions
Vd	volumen porazdelitve
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (ang. World Health Organisation)
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

1 UVOD

1.1 STAROST IN STARANJE

Starost je zadnje obdobje v življenju človeka, v katerem se prepletajo fiziološke, biološke in socialne spremembe posameznika. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) definira starostnike kot ljudi, stare 65 let ali več. (1) Po podatkih Statističnega urada republike Slovenije je delež prebivalcev, starih 65 let ali več, v Sloveniji 18,9 % (podatki iz januarja 2017). (2)

Gerontologija je veda o starosti, staranju in starih ljudeh. Vključuje znanstveno preučevanje procesa staranja, pri čemer je poudarek na normalnih procesih staranja in o zdravem staranju. Starost lahko razdelimo na zgodnje, srednje in pozno starostno obdobje. Mladi starejši (zgodnje starostno obdobje) so starostniki stari od 65 do 74 let, v tem obdobju se človek prilagaja življenju po upokojitvi. Večina mladih starejših je še v relativno stabilnem zdravstvenem stanju, prisotne so kronične bolezni, ki pa so obvladljive. Starostnik živi dejavno življenje z veliko družbenimi stiki tako s svojo generacijo, kot tudi s sorodniki, vnuki, potomci. Srednje starostno obdobje oziroma srednji starejši ljudje so stari od 75 do 84 let. V tem obdobju človek začne zaznavati izgubo in upad življenjske moči, kronične bolezni se pojavljajo bolj intenzivno. Stari starejši spadajo v pozno starostno obdobje in so starejši od 85 let. V teh letih imajo starostniki največ zdravstvenih težav, zato potrebujejo več pomoči tako s strani družine, svojcev kot tudi zdravstvenih delavcev. Zadnje – četrto življenjsko obdobje zaznamuje obnemoglost človeka in je čas, ko potrebuje pomoč za osnovne življenjske aktivnosti. (3)

1.2 DOMOVI STAREJŠIH OBČANOV V SLOVENIJI

Zaradi vseh socialnih, fizioloških in psiholoških sprememb starostniki postanejo manj sposobni za lastno skrb. Pogosto tudi nimajo svojcev, ki bi lahko skrbeli za njih, zato starostniki najdejo življenjsko in zdravstveno oskrbo v domovih starejših občanov (DSO). DSO-ji jim nudijo osnovne storitve, primerno prehrano, tehnično oskrbo, osebno pomoč, socialno oskrbo in varstvo, zdravstveno varstvo ter nego. V DSO-jih imajo oskrbovanci na voljo poleg zdravstvene nege tudi redne storitve domskega zdravnika, ki zdravila predpisuje v breme zdravstvenega zavarovanja (kot zdravniki v ambulantah na primarnem

nivoju). V zadnjih letih so ponekod del zdravstvenega tima tudi farmacevti svetovalci, ki skrbijo za racionalno rabo in porabo zdravil.

V Sloveniji je 99 domov in posebnih zavodov, v katerih je na voljo 20537 nastanitvenih mest. V število domov so vključeni javni domovi, zasebni domovi in posebni zavodi za odrasle. (4)

1.3 FIZIOLOŠKE SPREMEMBE PRI STAROSTNIKI IN NJIHOV VPLIV NA FARMAKOKINETIKO IN FARMAKODINAMIKO ZDRAVIL

Fiziološke spremembe v telesu pospešujejo nastanek nekaterih bolezni v starosti, hkrati pa tudi nekatere bolezni pospešujejo proces staranja. V telesu pride s staranjem do upada fizioloških funkcij, ki je progresiven, naključen, spremljata pa ga zmanjšana zmožnost reprodukcije in povečana umrljivost. Večina starejših pacientov ima prisotno več kot eno bolezensko stanje, zato imajo predpisanih več zdravil kot mlajši pacienti. Pri predpisovanju zdravil tej starostni skupini ljudi moramo biti previdni, saj fiziološke spremembe v telesu pomembno vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. (6)

1.3.1 Vpliv fizioloških sprememb na farmakokinetiko zdravil – poudarek na PMU

Farmakokinetika opisuje, kako se telo odzove na učinkovino oziroma zdravilo po njeni aplikaciji. Biofarmacevtski procesi, ki opisujejo dogajanje po aplikaciji zdravilne učinkovine v organizem, se imenujejo s kratico LADME procesi. Mednje sodijo: sproščanje oz. raztapljanje zdravilne učinkovine (**L**iberation), **A**bsorpcija raztopljene učinkovine, sledijo procesi porazdelitve (**D**istribucije), **M**etabolizma in izločanja (**E**liminacije) učinkovine. (5)

Farmakokinetični profil je posledica LADME procesov (npr. plazemska koncentracija učinkovine), ki potekajo v organizmu sočasno. Za spremembo farmakokinetike sta v prvi vrsti odgovorni spremembi primarnih farmakokinetičnih parametrov (razpolovni čas $t_{1/2}$ in volumen distribucije oz. V_d), ki določata sekundarne farmakokinetične parametre, s katerimi se neposredno operira v predpisovanju zdravil (odmerek oz. D in odmerni interval s kratico τ). Vsaka učinkovina ima svoj farmakokinetičen profil (t.i. specifično farmakokinetiko), na katerega poleg kemičnih parametrov učinkovine (struktura učinkovine) vplivajo tudi specifični parametri posameznika kot so npr. starost, spol, teža,

ITM (indeks telesne mase), jetrna in ledvična funkcija, ostale prisotne učinkovine, motnje v krvnem obtoku itd. Bolj, kot je učinkovina raziskana pri določeni populaciji bolnikov (npr. starostnikih), bolje lahko razumemo farmakologijo te učinkovine, vključujoč ustrezne odmerke zdravil in način odmerjanja, ki sta posledica farmakokinetičnega profila učinkovine. (6)

Glavni vzroki za spremenjeno farmakokinetiko starostnikov so s starostjo povezane spremembe v masi posameznih organov (npr. mišice in jetra) in cirkulacije krvi, hkrati s spremenjeno sestavo v kompoziciji telesa. S starostjo se relativno zmanjša celokupna količina vode v telesu, nasprotno se poveča količina telesne maščobe. Velikost jeter je zmanjšana za 25-35 %, krvni pretok skozi jetra se lahko zmanjša tudi za več kot 40 %. Tekom let se zmanjšajo tudi ledvična funkcija, masa ledvic in pretok skozi ledvica ter število funkcionalnih nefronov za približno 40 %. (7)

Navedene spremembe pomenijo veliko težavo pri implementaciji rezultatov kliničnih raziskav na starejše bolnike ter zahtevajo skrbno izbiro zdravil. Pri načrtovanju obsežnih randomiziranih raziskav s to populacijo raziskovalci naletijo na številne težave. Večina starejših bolnikov ima več različnih bolezni in jemljejo več zdravil, ki jih med raziskavo ne morejo opustiti, zato je prenos rezultatov raziskav na realno klinično prakso v tej populaciji bolnikov zelo otežen. Ob tem je potrebno izpostaviti, da farmakologija številnih zdravil pri starostnikih ni popolnoma raziskana, zato je težko natančno predpostaviti, kakšna bo farmakokinetika učinkovin pri starostnikih, kar posebej predstavlja težavo pri novejših zdravilih, kjer je število raziskav v večini malo. To vodi v pomanjkanje ustreznih zdravil za to populacijo, ki pa prejema daleč največ zdravil. Posledično učinkovit farmakoterapevtski načrt za starostnika zahteva jasno razumevanje principov farmakokinetike in s tem vseh LADME procesov ter posebnosti farmakodinamike. V nadaljevanju opisujemo na kratko procese LADME pri tej populaciji. (6)

Absorpcija učinkovin

Gastrointestinalni trakt (GIT) se lahko s starostjo spreminja, kar lahko vpliva na spremenjeno absorpcijo učinkovin. Staranje lahko zmanjša motiliteto GIT in pretok skozi GIT. Pri starostnikih je zmanjšano izločanje želodčne kisline, kar se kaže v višjem pH-ju želodčnega soka v želodcu. Povišan pH v želodcu in zmanjšan pretok lahko vplivata na zmanjšano absorpcijo zdravila, medtem ko zmanjšana motiliteta lahko vpliva na to, da se absorbira več učinkovine, kar predstavlja posebno težavo pri učinkovinah z nizkim

terapevtskim indeksom (npr. digoksin in metotreksat). Sočasna uporaba antacidov in prekomerna uporaba inhibitorjev protonске črpalke (PPI-jev) lahko dodatno prispeva k tem spremembam, zato je potrebna preudarna uporaba teh zdravil. S starostjo povezane spremembe v absorpciji lahko signifikantno spremenijo absorpcijo učinkovine in tudi njeno delovanje na želenem mestu. Posebno težavo omejene absorpcije zdravil pri tej subpopulaciji predstavlja omejena absorpcija protimikrobnih zdravil (npr. kinoloni, nekateri penicilini), zato je potrebno pri načrtovanju farmakoterapije upoštevati vse navedene dejavnike. Dodatno je potrebno izpostaviti vpliv hrane na absorpcijo, ki lahko zmanjša absorpcijo, ki je pri tej subpopulaciji že tako zmanjšana (npr. ciprofloksacin in vpliv hrane). Skupni učinek teh sprememb je končno težko napovedati, saj lahko variirajo glede na predpisano zdravilo. (6)

Distribucija/porazdelitev učinkovin

Distribucija učinkovine se nanaša na to, kam potuje učinkovina ob vstopu v krvni obtok. Za zdravila s peroralno aplikacijo se faza distribucije prične po absorpciji in metabolizmu prvega prehoda. Faza distribucije predstavlja teoretično izračunan Vd, ki je prikazan kot delež, ki se nanaša na količino učinkovine v telesu proti koncentraciji učinkovine v plazmi. Nekatere učinkovine se široko porazdeljujejo v tkiva, telesne tekočine in centralno živčni sistem s penetracijo skozi možgansko-krvno bariero, druge učinkovine se ne porazdeljujejo, tako da je lahko Vd blizu dejanskemu volumnu krvi v telesu. (6) Ob tem je potrebno izpostaviti, da visok Vd še ne pomeni visoke biološke uporabnosti v lipofilnih tkivih na mestu delovanja, saj npr. vse učinkovine ne penetrirajo v centralni živčni sistem, kjer pa je lahko mesto delovanja (primer centralno delujoči antibiotiki). Na drugi strani imajo nekatere učinkovine nizke Vd (npr. nitrofurantoin), zato je pričakovati koncentriranje v hidrofilnih tekočinah (npr. urinu). (5)

Razumevanje, kako je specifična učinkovina porazdeljena, je ključna informacija, saj določa odmerek, potreben za doseganje zadostnih koncentracij učinkovine na mestu, kjer ima le-ta primarni učinek (npr. specifična telesna tekočina ali tkivo, organski sistem). Tovrstni podatki so še posebej pomembni pri protimikrobnih zdravilih, ko je potrebno doseči visoke odmerke na mestu delovanja (npr. azitromicin v primerjavi s klaritromicinom). Vd učinkovin je določen skozi fazo I raziskav, ki jih določa Zvezna agencija za hrano in zdravila, FDA (ang. Food and Drug Administration, kratica FDA), preden odobrijo protokol klinične raziskave. Pri načrtovanju zdravljenja z zdravili

starostnikov je pomembno, da vzamemo v razmislek, kako se lahko spremeni Vd pri starostnikih, saj nam to lažje pomaga določiti primeren odmerek za posameznika, kar je pomembno v načrtovanju farmakoterapije. (6)

Metabolizem učinkovin

Metabolizem je naslednja stopnja LADME procesov, ki je še posebej pomembna pri načrtovanju farmakoterapije, saj imajo nekatera zdravila veliko potencialnih interakcij, kar je pri starostnikih še posebej pomembno. Jetra so primarni organ, kjer poteka metabolizem zdravil. V glavnem so končni produkti jetrnega metabolizma vodotopni produkti, ki se lahko izločajo skozi ledvice (npr. ciprofloksacin). (6)

Jetra za transformacijo uporabljajo različne tipe reakcij. Oksidativne reakcije (faza I) ponavadi potekajo z encimom citokromom P450 (monoksigenazo). V sistemu CYP450 se pojavljajo mnoge interakcije med učinkovinami, ker učinkovine lahko delujejo kot inhibitorji ali kot induktorji, ki so podvrženi metabolizmu. Nekatere učinkovine se morajo v jetrih pretvoriti v aktivno obliko učinkovine, kar imenujemo predzdravila. (6)

Reakcije druge faze metabolizma so konjugacije. Produkti konjugacije imajo večjo molekulsko maso in so običajno neaktivna oblika učinkovine, za razliko od produktov reakcij prve faze metabolizma, ki so pogosto aktivni metaboliti. (6)

Spremembe v normalnih metaboličnih procesih lahko signifikantno vplivajo na farmakokinetiko učinkovin. Če je normalna pot metabolizma na kakršenkoli način upočasnjena, se lahko podaljša razpolovna doba učinkovine, kar lahko potencialno privede do neželenih učinkov zdravila (npr. halucinacije pri ciprofloksacinu). Ob pospešeni metabolni poti se razpolovna doba zdravila skrajša, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravilne učinkovine (npr. vpliv karbamazepina na zdravljenje s kinoloni in makrolidi). Na metabolizem lahko vplivajo različne spremenljivke, npr. dieta, genetika, alkohol, prehranski status, spol in ostala zdravila v terapiji. Tudi proces staranja lahko vpliva na metabolizem zdravila. Pri starostnikih je zmanjšan krvni pretok skozi jetra, kar lahko občutno vpliva na metabolizem, saj zdravilo precej počasneje pride v jetra. Zmanjšana je tudi masa jeter in intrinzična metabolična aktivnost, kar pomeni manjši vpliv ostalih zdravil z vplivom CYP450 na učinkovino. Staranje bolj vpliva na reakcije prve faze kot na reakcije druge faze metabolizma. Z zmanjšanjem krvnega pretoka skozi jetra in zmanjšanjem metabolične aktivnosti so metabolični procesi pri starostnikih bistveno okrnjeni. (6)

Kljub vsemu navedenemu so tovrstne spremembe pomembne za načrtovanje farmakoterapije. Omejeni smo z ustreznimi enačbami in izračuni, zato je potrebno poznavanje potencialnih interakcij, ki vplivajo na metabolizem. (6)

Čeprav ni nobene natančne formule, ki bi temeljila na jetrni funkciji, bi bilo za učinkovine, ki se odstranjujejo skozi jetra, potrebno zmanjšati njihove odmerke. Prilagoditev odmerkov je arbitrarna, vendar pri odraslih in starejših bolnikih velja splošno priporočilo, da se zmanjša odmerjanje za učinkovine, ki so podvržene jetrnemu metabolizmu. (6)

Izločanje učinkovin iz telesa

Primarno se učinkovine iz telesa izločajo skozi ledvice. Razpolovna doba učinkovin je podaljšana, če je ledvična funkcija zmanjšana. Ledvične spremembe so bolj predvidljive od jetrnih, kar nam omogoča prilagajanje odmerkov zdravil, ki temeljijo na ledvični funkciji. Za oceno pacientove ledvične funkcije obstajajo različni preračuni, ki temeljijo na laboratorijskih vrednostih (npr. na serumskem kreatininu, v nadaljevanju SKr). Za zdravila, ki se primarno izločajo skozi ledvice, proizvajalci zdravil upoštevajo te ocene pri pripravi smernic, ki jih uporabljajo zdravstveni delavci. (6)

Staranje ima značilen vpliv na eliminacijo učinkovin. Opazna sprememba zaradi staranja je zmanjšanje glomerulne filtracije. Za prilagoditev odmerkov in ustrezno učinkovitost zdravila je nujno poznati učinkovine, ki se renalno izločajo. Pogosto je potrebno spreminjati odmerjanje zdravil (npr. ciprofloksacin) ali/in izbrati drugo zdravilo, saj so nekatere učinkovine kontraindicirane v primerih ledvične insuficience višje stopnje (npr. nitrofurantoin). (6)

Za oceno ledvične funkcije so bile razvite različne formule. Najpogosteje uporabljena je Cockcroft-Gault formula, kljub temu da nekateri zagovarjajo MDRD formulo (ang. Modification of Diet in Renal Disease, kratica MDRD), ki se lahko izkaže za natančnejšo. Pri starostnikih zmanjšan SKr ni indikator za oceno ledvične funkcije, saj imajo starostniki manjšo mišično maso kot mlajši. V nekaterih primerih teh dveh enačb ne moremo uporabiti, in sicer predvsem, kadar imajo pacienti ekstremno telesno težo ($ITM < 19$ ali $> 35 \text{ kg/m}^2$), pri pomembnih mišičnih poškodbah in boleznih (amputacija, izguba mišične mase, mišične bolezni ali paraliza), pri akutni ledvični bolezni, nosečnosti, hepatopatiji, generaliziranemu edemu ali ascitesu. (6)

Povzetek vpliva fizioloških sprememb na farmakokinetiko zdravil

V Preglednici I so zbrani vsi farmakokinetični procesi, na katere vplivajo fiziološke spremembe zaradi staranja. (6)

Preglednica I: Vpliv fizioloških sprememb na farmakokinetične parametre (6)

Farmakokinetični parameter	Spremenjena fiziologija s staranjem	Komentarji
Absorpcija	↓želodčne sekrecija ↑želodčni pH ↓GI motiliteta ↓GI krvni pretok	Absorpcija je farmakokinetičen parameter, na katerega staranje vpliva v najmanjši meri.
Distribucija	↓skupna količina telesna vode ↓albumin ↑telesna maščoba	Povečan Vd lipidotopnih učinkovin Povečana prosta frakcija učinkovine
Metabolizem	↓indukcija encimov ↓masa jeter ↓ jetrni krvni pretok ↓ aktivnost oksidaznih sistemov	Zmanjšan jetrni očistek učinkovin Povečan potencial za interakcije Za starostnike bi morali biti odmerki zmanjšani pri učinkovinah, ki se odstranjujejo z jetri
Izločanje	↓ GFR ↓ ledvični krvni pretok	Pri starostnikih se učinkovine, ki se izločajo skozi jetra, lahko akumulirajo

1.3.2 Vpliv fizioloških sprememb na farmakodinamiko zdravil

Farmakodinamika je veda, ki proučuje, kako specifična učinkovina vpliva na telo. Vse učinkovine imajo specifične mehanizme delovanja in raznolike mehanizme neželenih učinkov, ki so posledica farmakoloških interakcij v telesu. Na farmakološki učinek zdravila vpliva več faktorjev: koncentracija na mestu delovanja, število receptorjev v tarčnem organu, sposobnost celic na odziv aktivacije receptorja (prevajanje signala) in homeostatski mehanizmi, ki ohranjajo stanje organizma v ravnotežju. Farmakodinamične spremembe, povezane s starostjo, se lahko zgodijo na vseh treh nivojih in imajo za posledico spremembe v jakosti in/ali učinkovitosti delovanja zdravila. (8)

S staranjem telesa se afiniteta nekaterih zdravil do določenih receptorjev lahko spremeni. Število receptorskih mest se lahko s časom tudi spreminja, kar lahko vpliva na učinkovitost

nekaterih učinkovin (npr. izguba klinične učinkovitosti). Zaradi fizioloških vplivov staranja, imajo lahko starostniki večje tveganje za neželene učinke določenih zdravil. (8)

Napovedovanje obsega z zdravilom povezanih farmakodinamskih sprememb je lahko težavno. Razumevanje, kako pravilno spremljamo pacienta za specifičen terapevtski odziv, in razumevanje različnih z učinkovino povezanih neželenih učinkov lahko pomaga zdravstvenim delavcem zagotoviti želen farmakodinamski učinek. Za primer je mogoče uporabiti antihipertenziv prazosin (blokator alfa adrenergičnih receptorjev), katerega pogost neželeni učinek pri starostnikih je sinkopa pri jemanju prvih odmerkov. Ker staranje vpliva na zmožnost okrevanje telesa, blokatorji α adrenergičnih receptorjev pa so znano povezani z ortostatsko hipotenzijo, je potrebno bolnike opozoriti, da lahko pričakujejo ta neželeni učinek, dokler se telo ne privadi na delovanje učinkovine. (7)

V *Preglednici II* so predstavljene skupine zdravil s potencialnimi farmakodinamskimi spremembami v telesu pri starostnikih.

Preglednica II: Skupine zdravil s potencialnimi farmakodinamskimi spremembami v telesu pri starostnikih (6)

Skupina zdravil	Potencialne farmakodinamske spremembe	Komentarji, ukrepi
Antagonisti adrenergičnih receptorjev α (npr. prazosin)	Ortostatska hipotenzija	Dodaten učinek na znižanje krvnega tlaka Previdna uporaba Zdravljenje pričeti z nizkimi odmerki
Benzodiazepini	Povečana občutljivost (zaspanost, zmedenost)	Previdna uporaba Izogibanje sočasni uporabi z drugimi učinkovinami, ki delujejo na CŽS Uporaba najnižjega tolerantnega odmerka
Antagonisti adrenergičnih receptorjev β (npr. propranolol)	β -receptorji manj občutljivi	Lahko potrebni večji odmerki β -adrenergičnih blokatorjev za enak učinek
Antikoagulanti (npr. varfarin)	Večja občutljivost za delovanje učinkovine - potrebna manjša koncentracija učinkovine za dosego enakega učinka	Uvesti nizek odmerek Slediti internacionalnem normaliziranem razmerju
Diuretiki	Večja občutljivost za delovanje učinkovine - potrebna manjša koncentracija učinkovine za dosego enakega učinka	Spremljanje krvnega tlaka in elektrolitov

1.4 POLIFARMAKOTERAPIJA

Zaradi naraščajočega števila oseb, starejših od 65 let in povečane frekvence kroničnih bolezni, postaja polifarmakoterapija vse bolj razširjen in resen problem. V tujini je bolj razširjen izraz polifarmacija (angl. polypharmacy). Beseda polifarmacija je sestavljena iz dveh besed: »poli« izhaja iz grščine in pomeni več kot en, »farmacija« se navezuje na grško besedo za zdravilo »pharmakon«. (9) V Sloveniji v zadnjem času uporabljamo izraz polifarmakoterapija, ki je nadomestil izraz polifarmacija.

Literatura opredeljuje polifarmacijo na dva različna načina: kvantitativno in kvalitativno. Ko je govora o kvantitativni opredelitvi, je pogost kriterij sočasna uporaba pet ali več zdravil, ko pa govorimo o kvalitativni opredelitvi, se polifarmacija definira kot problem, ki ima eno ali več karakteristik. Te karakteristike so uporaba zdravila, ki nima indikacije, uporaba dveh enakih zdravil (učinkovin), sočasna uporaba učinkovin, ki tvorijo interakcije med zdravili, uporaba kontraindiciranih učinkovin, uporaba zdravil, za zdravljenje neželenih učinkov drugih zdravil, izboljšanje zdravstvenega stanja po prekinitvi zdravljenja z zdravilom. (10)

Nekateri avtorji polifarmacijo opisujejo kot režim zdravljenja z zdravili, pri katerem je vsaj eno zdravilo odveč ali je uporabljeno katerokoli zdravilo, ki ni bistveno za zdravljenje prisotnih zdravstvenih težav. Zavedati se moramo, da je v nekaterih primerih sočasna uporaba nekaterih zdravil potrebna za učinkovito farmakoterapijo, kar je predvsem pomembno za obvladovanje številnih bolezni pri določenih posameznikih, zato polifarmacija ni vedno negativno povezana z bolnikom. (10)

Glede na nekatere študije se z večanjem števila zdravil, ki jih prejema bolniki eksponentno večja tudi pojavljanje neželenih učinkov. Starost sama po sebi sicer ni neodvisni faktor, več neželenih učinkov se namreč pojavlja pri »krhkih« starostnikih, ki imajo več obolenj, pri starostnikih z demenco in tistih starostnikih, ki prejema sedative in antihipertenzive. (10)

Zdravila, ki se uporabljajo za kardiovaskularna obolenja, že sama po sebi ali pa v kombinaciji z drugimi zdravili, tvorijo največ interakcij z drugimi zdravili. Kombinacija diuretikov z digoksinom je bila najpogostejša potencialna interakcija, ki se je pojavljala v literaturi. Druge pogosto omenjene kombinacije, ki vodijo v interakcije so diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili (NSAR), diuretiki z zaviralci angiotenzinske konvertaze, kardiotonični glikozidi z

zaviralci kalcijevih kanalčkov, antagonisti adrenergičnih receptorjev β z zdravili za zdravljenje diabetesa in peroralni antikoagulanti z NSAR. (10)

Posledice polifarmakoterapije

Breme jemanja številnih zdravil je povezano z večjimi stroški za zdravstveno oskrbo in povečanim tveganjem za neželene stranske učinke zdravil, interakcije med zdravili, neupoštevanje jemanja zdravil in številne geriatrične sindrome. (9)

Rezultati raziskav so pokazali, da je polovica starostnikov, ki živijo v DSO-jih v Sloveniji, izpostavljena polifarmakoterapiji in jih kar petina prejema neprimerna zdravila za starostnike ali pa neprimerno kombinacijo zdravil. (11)

1.5 POTENCIALNO NEPRIMERNA ZDRAVILA ZA STAROSTNIKE (PIM)

Klinična uporaba zdravil vključuje serijo korakov – predpis, komunikacija, odobritev, administracija in klinično spremljanje, kar je še posebej pri starostnikih kompleksno in oteženo, saj so številni starostniki slabše odzivni in je težje spremljati odziv na zdravljenje z zdravili. Starostniki prejemajo večje število zdravil, ki pogosto niso vsa primerna za to starostno skupino bodisi zaradi njihovih farmakoloških učinkov (npr. nepredvidljivi učinki ciprofloksacina pri bolnikih z duševnimi motnjami) in/ali potencialnih stranskih učinkov (npr. nitrofurantoin pri starejših bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic). Določen obseg neželenih učinkov je mogoče preprečiti že v prvem koraku-predpisu zdravila. Pri tem si zdravstveni delavci v klinični praksi lahko pomagajo z različnimi seznamami potencialno neprimernih zdravil (PIM) za starostnike. Različne definicije za PIM obstajajo, pri čemer najbolj pogosto PIM definiramo kot zdravila, za katera obstaja večje tveganje za pojav neželenih učinkov kot klinične koristi pri starostnikih. (12)

Obstajajo različna orodja za vrednotenje PIM. Ta orodja so razvita na dokazih o neželenih učinkih pri zdravljenju s posameznimi zdravili in na pregledu objavljene literature ter učinkovitosti posameznih zdravil v zdravljenju starostnikov. Ta orodja so enostavna za uporabo, zato so v pomoč zdravstvenim delavcem v klinični praksi. Beers-ovi kriteriji so prva objavljena merila za potencialno neprimerno predpisovanje zdravil, ki jih je objavil ameriški geriater Mark H. Beers leta 1991. Kriterije so od takrat že večkrat posodobili. Na Irskem so v letih 2007 in 2008 objavili dve eksplisitni orodji START (Screening Tool to

Alert doctors to the Right treatment) in STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions). Obe orodji sta bili validirani v številnih randomiziranih kliničnih študijah. Ob uvedbi določenega zdravila je uporabno orodje START, STOPP orodje pa predstavlja seznam PIM skupaj z razlagami. Nemški strokovnjaki so za svoj trg razvili svoj seznam, ki se imenuje PRISCUS lista. (13)

PRISCUS lista

Izraz »PRISCUS« v latinščini pomeni star in častitljiv. Nemci so za nemški trg razvili svojo listo PIM. PRISCUS lista vključuje 83 zdravil, ki so potencialno neprimerna za starostnike. Poleg PIM so na listi tudi alternative in previdnostni ukrepi, v kolikor se PIM pri starostnikih uporabljajo. Nekatera zdravila in njihove neželene učinke na starostnike predstavljamo v nadaljevanju. (14)

Analgetiki, protivnetna zdravila

Uporaba NSAR (npr. indometacin, acemetacin, ketoprofen, piroksikam, meloksikam, fenilbutazon, etorikoksib) poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve, nastanek peptičnega ulkusa, miokardnega infarkta in za akutno ledvično bolezen. (14)

Antiarritmiki (npr. digoksin, acetildigoksin, metildigoksin, sotalol)

S starostjo narašča verjetnost toksičnosti digoksina, saj se z leti poslabša ledvična funkcija in se zmanjša očistek digoksina iz telesa. Tako lahko pride do toksičnosti že v terapevtskem območju digoksina. Potrebno je spremljanje serumskih koncentracij in prilagajati odmerjanje vsakemu posamezniku. (14)

PMU (nitrofurantoin)

Pri dolgotrajni uporabi je razmerje med koristjo in tveganjem slabše zaradi neželenih učinkov na pljuča in jetra. (14)

Antagonisti holinergičnih receptorjev

Pri uporabi antiholinergikov (antihistaminikov, uroloških spazmolitikov) se lahko pojavijo antiholinergični neželeni učinki, kot so zaprtje, suha usta, zmedenost in halucinacije. (14)

Zaviralci agregacije trombocitov (tiklopidin, prasugrel)

Tiklopidin ima hematološke neželene učinke (agranulocitoza, aplastična anemija, trombotična trombocitopenična purpura, nevtropenija). Razpolovni čas pri starostnikih se podaljša, zato so plazemske koncentracije približno dvakrat višje kot pri mlajših pacientih, kar lahko povzroči povečano občutljivost starostnikov na tiklopidin. (14)

Antidepresivi (triciklični antidepresivi, selektivni zaviralci privzema serotonina)

Triciklični antidepresivi (amitriptilin, doksepin, imipramin, maprotilin) lahko povzročajo pri starostnikih periferne (suha usta, zaprtje, ortostatska hipotenzija, aritmije) in centralne (izmučenost, notranji nemir, zmedenost, delirij) antiholinergične učinke. Povečano je tudi tveganje za padce. Selektivni zaviralci privzema serotonina (npr. fluoksetin) imajo neželene učinke na centralni živčni sistem (slabost, nespečnost, omotica, zmedenost) povzročijo pa lahko tudi hiponatriemijo. (14)

Antiemetiki (dimenhidrinat)

Antimetik dimenhidrinat ima antiholinergične neželene učinke. (14)

Antihipertenzivi in druga zdravila, ki vplivajo na krvožilni sistem

Alfa adrenergični blokatorji (doksazosin, prazosin, terazosin) lahko povzročajo hipotenzijo, suha usta, urinarno inkontinenco, vrtoglavico, zmedenost. Blokatorji kalcijevih kanalčkov (nifedipin) povečajo tveganje za miokardni infarkt, kar poveča smrtnost pri starejših pacientih. (14)

Nevroleptiki

Klasični nevroleptiki (flufenazin, haloperidol, levomepromazin) imajo antiholinergične in ekstrapiramidalne neželene učinke. Povzročajo tudi parkinsonizem, sedacijo in povečajo tveganje za padce starostnikov. Atipični nevroleptiki (olanzapin, klozapin) imajo manj ekstrapiramidalnih neželenih učinkov, imajo pa povečano tveganje za agranulocitozo in miokarditis. (14)

Mišični relaksanti

Baklofen in tetrazepam povzročata učinke na centralni živčni sistem (zmedenost, padci, amnezija). (14)

Sedativi in hipnotiki

Dolgodelujoči benzodiazepini (diazepam, flurazepam, bromazepam, klobazam, nitrazepam, flunitrazepam) povečajo tveganje za padce starostnikov, saj imajo mišično relaksanten vpliv. Povzročajo tudi kognitivne okvare, depresijo, halucinacije, psihoze in razdražljivost. Tudi neželeni učinki kratko- in srednjedolgo delujočih benzodiazepinov so podobni kot pri dolgodelujočih. (14)

Zolpidem (>5 mg/dan) ima povečano tveganje za pojav neželenih učinkov. Najpogostejši so omotica, zmedenost, upad kognitivnih sposobnosti, padci in s padci povezani zlomi kolka. (14)

Antiepileptiki

Antiepileptik fenobarbital povzroča sedacijo pri starostnikih, hkrati pa tudi paradokсно ekscitacijo. (14)

1.6 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Pri starostnikih je verjetnost pojava potencialnih interakcij med zdravili povečana, saj imajo le-ti pogosto sočasno predpisanih več zdravil sočasno. Potencialne interakcije med zdravili lahko vodijo v spremenjen učinek določenega zdravila zaradi predhodne ali sočasne aplikacije druge učinkovine. Učinkovini, ki vstopata v interakcijo, lahko imata povečan učinek (t.i. sinergizem), lahko se jima učinek zmanjša (t.i. antagonizem), lahko je reakcija med njima nepričakovana, kljub poznani farmakologiji (t.i. idiosinkrazija). Glede na mehanizem delimo interakcije na farmacevtske, farmakodinamične in farmakokinetične. Pri farmacevtskih interakcijah prihaja do fizikalnih ali kemijskih inkompatibilnosti med učinkovinami. Običajno so napovedljive, zato se jim je mogoče izogniti (npr. oboritev učinkovine). Pri farmakodinamičnih interakcijah ena učinkovina spremeni farmakodinamični učinek druge, ne vpliva pa na spremembe v farmakokinetiki. Farmakokinetične interakcije se pojavijo, ko ena učinkovina vpliva na farmakokinetični profil druge učinkovine, zato pri teh interakcijah spremljamo spremembe farmakokinetičnih parametrov (npr. maksimalna koncentracija učinkovine C_{max} , razpolovni čas, AUC, ravnotežna koncentracija v stacionarnem stanju C_{ss}). Pri farmakokinetičnih interakcijah gre za vplive na LADME procese v telesu, torej na sproščanje, absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in eliminacijo učinkovine iz telesa. (15)

Za klinično delo z interakcijami med zdravili je pomembno klinično vrednotenje interakcij, oz. sposobnost ločevanja kliničnih od potencialnih interakcij. V vsakem primeru je prva stopnja, da se izognemo pomembnim potencialnim interakcijam med zdravili in v nadaljevanju klinično vrednotimo klinični pomen interakcij. Za potencialno vrednotenje interakcij si lahko pomagamo z različnimi podatkovnimi bazami o interakcijah med zdravili (npr. Drugs.com in Lexicomp). Pomembno je dodati, da se vse potencialne interakcije klinično ne izrazijo pri vsakem bolniku. Starostniki so ena izmed bolj izpostavljenih skupin za interakcije med zdravili. V vsakem primeru je potrebno pri vrednotenju interakcij pretehtati med tveganjem in koristjo uporabe izbranih kombinacij zdravil, ki vstopajo v interakcije in klinično posledico zamenjave oz. ukinitve določenih zdravil, kar lahko tudi negativno vpliva na klinične izide bolnikov. (15)

1.7 PREDPISOVANJE PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN PRI STAROSTNIKI

Infekcije pri starostnikih predstavljajo velik izziv za zdravljenje, saj je klinična slika okužb pri starostnikih pogosto spremenjena, kar pomeni posledično bolj pogosto predpisovanje zdravil. Mnogi starostniki so inkontinentni, nepokretni, imajo katetre in sonde in so odvisni od drugih vsakodnevnih aktivnosti, kar lahko posledično pomeni težave v izbiri zdravil za starostnike. (16)

Z leti se imunski sistem stara, prihaja do sprememb v strukturi celic in padca koncentracije limfocitov B ter upada protiteles (IgD, IgM). Imunske celice vseh vrst nastajajo počasneje, se počasneje odzivajo in so manj natančne pri razlikovanju med tujki in lastnimi tkivi. Spremembe so najbolj opazne pri limfocitih B, zato pravimo, da limfociti B odražajo starost imunskega sistema. Zmanjša se tudi koncentracija limfocitov T, zato je telo manj sposobno učinkovito odgovoriti na odgovore nove vrste okužb, podaljša se tudi čas odstranjevanja mikroorganizmov. (16)

Najpogostejše okužbe pri starostnikih so okužbe urinarnega trakta (predvsem cistitis), spodnjega respiratornega trakta, kože in okužbe mehkih tkiv. Klinična slika okužbe pri starostnikih ni vedno povsem jasna, saj ti bolniki pogosto nimajo tipičnih znakov okužb kot so npr. simptomi cistitisa. Simptomi okužbe lahko posnemajo znake staranja ali pridruženih bolezni (predvsem duševnih motenj) ali pa so nespecifični, tako kot npr. pri pljučnici, ko je lahko edini prisoten znak okužbe zmedenost. Na drugi strani imajo lahko starostniki vročino brez prisotne okužbe, kar poleg poslabšanega kognitivnega statusa (npr.

demenca) otežuje predpisovanje zdravil starostnikom v klinični praksi. Trenutna zmedenost in motnje zavesti sta skupni atipični primarni manifestaciji okužb pri geriatričnih pacientih. (16)

V klinični praksi imenujemo zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje bakterijskih infekcij, antibiotiki, farmacevtsko primernejši izraz pa je protimikrobna učinkovina (PMU). Zaradi pogostejše uporabe v kliniki smo v naslovu našega dela uporabili izraz antibiotiki.

Pomembno je, da se PMU predpisuje ustrezno. Posledice neustreznega predpisovanja PMU so: neuspešno zdravljenje, neželeni učinki, interakcije med zdravili, selekcija odpornih sevov, prenos večkratno odpornih bakterij in povečani stroški zdravljenja. (17)

1.7.1 Predpisovanje PMU v Sloveniji glede na porabo zdravil

Eno izmed področij javnega zdravja je spremljanje ambulantne porabe zdravil. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) spremlja in analizira podatke o porabi zdravil skladno z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Lekarne pošiljajo podatke o izdanih zdravilih Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), ki jih nato posreduje NIJZ-u. Za spremljanje porabe zdravil v Sloveniji uporabljamo ATC klasifikacijo, porabo zdravil pa prikazujemo glede na število izdanih receptov in število definiranih dnevni odmerkov na dan (DDD) ter število definiranih dnevni odmerkov na dan na tisoč prebivalcev na dan (DID). V nadaljevanju predstavljamo porabo zdravil za zdravljenje infekcij v Sloveniji in sicer podatke, ki jih je NIJZ objavil za leto 2016. (18)

PMU spadajo po ATC klasifikaciji v J skupino med zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij. V letu 2016 je bilo predpisanih 17.404.684 receptov za glavne anatomske skupine ATC klasifikacije. Od tega je bilo 6,2 % receptov predpisanih za zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij (J skupina), kar predstavlja 6,4 % vseh stroškov za zdravila v letu 2016. (18)

Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij so po ATC klasifikaciji razvrščena v sedem podskupin. V podskupino J01 uvrščamo zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij, za katere je bilo v letu 2016 predpisanih 1.020.604 receptov, to je 10.570.232 DDD, kar je 14 DID teh zdravil. Najpogosteje predpisane PMU iz skupine J01 so bili betalaktamski antibiotiki ter penicilini (J01C). V letu 2016 je bil najpogosteje predpisana PMU Amoksiklav® 875mg/125mg, ki se pojavi tudi med desetimi najpogosteje predpisanimi

zdravili na zeleni recept v Sloveniji v letu 2016. Predpisanih je bilo 275 tisoč receptov za to kombinacijo. (18)

V primerjavi z letom 2015 je bilo predpisanih 4 % več receptov za skupino penicilinov, občutljivih na laktamaze beta (J01CE). Zdravniki so predpisovali fenoksimetilpenicilin, benzatinijev fenoksimetilpencilinat in benzatinijev benzilpenicilat. Glede na leto 2014 je bilo predpisanih 9 % več receptov za skupino drugih beta-laktamskih antibiotikov (J01D), kamor uvrščamo cefalosporine. Največ receptov iz te skupine je bilo predpisanih za učinkovini cefuroksim in cefadroksil. (18)

Glede na leto 2014 se je zmanjšalo število izdanih receptov z zdravili za skupino sulfonamidi s trimetoprimom (J01E) in sicer za 9 %, stroški pa so se povečali za 8 %. Skupno število receptov v primerjavi z letom 2015 za skupino makrolidov, linkozamidov in streptograminov (J01F) se je znižalo za 15 %, kljub temu pa je njihova poraba še vedno dokaj visoka. Najpogosteje predpisane učinkovine iz te skupine so azitromicin, klaritromicin in klindamicin. (18)

Najpogosteje predpisana učinkovina, ki spada v skupino kinolonskih protimikrobnih učinkovin (J01M), je bil ciprofloksacin, za katerega je bilo predpisanih 70,9 tisoč receptov, sledita mu norfloksacin (13 tisoč receptov) in moksifloksacin (11 tisoč receptov). (18)

NIJZ spremlja porabo zdravil tudi po vseh slovenskih regijah. Ambulantna poraba po regijah je predstavljena kot odstotek oseb z vsaj enim predpisanim receptom v letu 2016. Največja poraba zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij je bila v letu 2016 v Pomurski regiji, kjer je 33,6 % oseb prejelo vsaj 1 recept. Pomurski regiji sledita posavska (31,7 % oseb) in primorsko-notranjska regija (30,8 % oseb). Najmanj zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij so predpisovali v osrednjeslovenski in goriški regiji. (18)

1.7.2 Strategija smotrne rabe PMU v Sloveniji

Nepravilna uporaba antibiotikov lahko povzroča nastanek povečane odpornosti mikrobov na antibiotike ter povečuje celokupne stroške zdravljenja. Po vsem svetu močno narašča odpornost proti PMU, zato je to resen javnozdravstveni problem. Zelo zaskrbljujoče je tudi pomanjkanje novih učinkovin na tem področju. Po Evropi in svetu so posledično sprožili različne aktivnosti za reševanje tega problema. Evropski svet je zato leta 2012 pozval članice Evropske unije naj pripravijo in izvedejo nacionalne strategije in akcije za preprečevanje odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom. (19)

Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije (MZRS) je po navedeni odločbi pozvalo skupino strokovnjakov, da oblikujejo strateške cilje za izboljšanje predpisovanja protimikrobnih zdravil v bolnišnicah in ambulantah. Strateški cilji, ki so jih predstavili, so izboljšanje poznavanja in razumevanja odpornosti proti PMU s tem, da bi spremljali porabo protimikrobnih zdravil, učinkovito obveščali, izobraževali in usposabljali zdravstveni kader in bolnike. Dodatno bi bilo potrebno uvesti nadzor nad učinkovitostjo sedanjih načinov zdravljenja s protimikrobnimi zdravili, uvesti ukrepe za preprečevanje in obvladovanje okužb ter razviti orodja, ki bi pospešila optimalno rabo protimikrobnih zdravil. (19)

Ambulantna raba PMU za sistemsko rabo predstavlja 88,5 % celotne porabe PMU. V Sloveniji spremljamo odpornost bakterij v humani medicini z dvema mrežama. Z mrežo EARSS (ang. European Antimicrobial Resistance Surveillance System) spremljamo 8 invazivnih bakterij, z mrežo EARS-Net pa 17 invazivnih in neinvazivnih bakterij. Leta 2010 so ustanovili tudi Slovensko komisijo za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ). (19)

Nacionalna strategija, ki so jo razvili, se osredotoča predvsem na protibakterijska zdravila, njena ključna področja pa so optimizacija predpisovanja, spremljanje odpornosti mikrobov in porabe PMU, izobraževanje predpisovalcev in prebivalstva, izboljšanje preprečevanja in obvladovanja okužb, podpora pri raziskovanju in razvoju ter mednarodno sodelovanje na tem področju. (19)

Makrolidni antibiotik azitromicin je bolnikom prijazen antibiotik, saj se zaradi njegove dolge razpolovne dobe jemlje enkrat na dan. Ravno zaradi njegove dolge razpolovne dobe dosega nizke koncentracije v tkivih, kar povzroča nastanek odpornosti, še posebej pnevmokokov. Pogosto se azitromicin predpisuje neupravičeno kot prva linija zdravljenja pri okužbah dihal, ki jih povzročajo grampozitivne bakterije. Predvsem visoka poraba azitromicina je v Sloveniji pri starostnikih (starejših od 65 let) za zdravljenje okužb dihal, kar pa ni v skladu s smernicami in ima negativni ekološki vpliv v primerjavi s penicilini. (19)

Eden izmed ciljev nacionalne strategije je izboljšanje predpisovanja zdravil v DSO-jih. Oskrbovanci domov prejemajo PMU v 1–18 % primerov. (19) Najpogosteje prejemajo PMU zaradi okužb dihal, sečil ter okužb kože in podkožja. Starostnikom se ambulantno najpogosteje predpisuje amoksicilin s klavulansko kislino, ciprofloksacin, trimetoprim s

sulfametoksazolom, amoksicilin in azitromicin. Oskrbovanci DSO-jev so večkrat hospitalizirani, zato je povečana možnost vnosa bakterij iz bolnišnic v DSO-je in s tem tudi prenos okužb v DSO-jih. Pogosto so bakterije pri teh bolnikih bolj odporne, zato je zdravljenje bolj zapleteno. Pogosto je za zdravljenje teh okužb potrebna celo hospitalizacija. V strategijo obvladovanja protimikrobnega zdravljenja je bilo vključeno spremljanje porabe PMU v DSO-jih, da bo mogoče smiselno načrtovati ukrepe. (19)

Eden izmed ključnih ciljev optimizacije predpisovanja PMU do leta 2022 je zmanjšanje celokupne porabe za 25 %. Predvsem bi bilo potrebno zmanjšati predpisovanje amoksicilina s klavulansko kislino, makrolidov z dolgo razpolovno dobo ter fluorokinolonov. (19)

2 NAMEN RAZISKAVE

Prvi namen raziskave je bil raziskati pojavnost in kategorije potencialnih interakcij med zdravili pri oskrbovancih v slovenskih DSO-jih, ki so v obdobju raziskave prejeli terapijo s PMU. Drugi namen raziskave je bil proučitev vzorcev predpisovanja zdravil pri bolnikih, ki prejemajo PMU in s tem oblikovati predloge ustreznih ukrepov za optimizacijo predpisovanja zdravil v teh ustanovah. Za raziskovanje potencialnih interakcij med zdravili smo si zastavili tudi tri delovne hipoteze glede na uporabo dveh različnih programov za zaznavo potencialnih interakcij med zdravili (Lexicomp Online™ 3.0.2 version in Drugs.com online Drug Interactions Checker).

Hipoteze (H):

- 1) Predvidevamo, da ni razlik v številu vseh zaznanih potencialnih X/MA interakcij med PMU glede na različne skupine PMU z uporabo programov Lexicomp Online™ 3.0.2 version in Drugs.com online Drug Interactions Checker (ni razlike v pojavnosti interakcij med programoma; Ho1).
- 2) Predvidevamo, da fluorokinoloni nimajo več potencialnih X/MA interakcij kot druge skupine PMU; Ho2.
- 3) Predvidevamo, da ni razlik med posameznimi skupinami PMU v številu X/MA potencialnih interakcij celokupno s programoma Lexicomp Online™ 3.0.2 version & Drugs.com online Drug Interactions Checker (Ho3).

3 METODE DELA

3.1 Vrsta raziskave

Za namen raziskave smo izbrali točkovno prevalenčno klinično raziskavo, ki smo jo izvedli v večini slovenskih domov starejših občanov (vključenih je bilo 68.4 % domov za starejše občane in 13022 oskrbovancev). Raziskava je potekala od aprila 2016 do junija 2016. Protokol raziskave smo priglasili na Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje, ki je soglašala z izvedbo raziskave (odločba številka 0120-568/2015-4, KME 32/12/15). Podatke iz posameznih DSO-jev sta zbirali dve študentki medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (Dora Stepan in Lea Ušaj). Vpogled v kompletno dokumentacijo nam je omogočal analizo podatkov. Raziskava je potekala s podatki v realnem kliničnem okolju na nacionalnem nivoju (naturalistična in multicentrična raziskava). Opazovana epizoda je opisana v naslednjem poglavju. Raziskovalni del je obsegal potencialne interakcije med zdravili, ki so jih prejeli oskrbovanci vključenih DSO-jev.

3.2 Izbor vzorca za raziskavo

V raziskovalni vzorec so bili vključeni oskrbovanci slovenskih DSO-jev, ki so prejeli vsaj eno PMU in so bili na dan raziskave stari 65 let ali več (WHO definicija starostnika). Osnovna opazovalna enota raziskave je bila potencialna interakcija med zdravili pri oskrbovancih, ki so v obdobju raziskave prejeli vsaj eno PMU. Interakcije med zdravili smo iskali z dvema bazama za potencialne interakcije med zdravili, in sicer bazo Lexicomp (Lexicomp Online™ 3.0.2 verzija) ter bazo Drugs.com. Opazovali smo potencialne X in D interakcije (Lexicomp) ter potencialne Major (v nadaljevanju MA) in Moderate interakcije (v nadaljevanju MD) (Drugs.com). Potencialne interakcije smo vrednotili z obema programoma v letu 2016, pri čemer smo torej vključili interakcije na podlagi v tistem letu dostopnih verzij programov. Domski izpis terapije je vključeval izpis na dan prejema PMU v raziskavi.

Najprej smo za vsakega oskrbovanca DSO, ki je ustrezal vključitvenim kriterijem in je pisno soglašal z raziskavo, iz računalniškega sistema DSO pridobili potrebne demografske podatke in podatke o zdravilih. Ker imajo posamezni DSO-ji različne računalniške programe za vpis zdravil, smo iz papirnate dokumentacije prenesli podatke v program Microsoft Office Excel® 2007 ter izdelali delovno tabelo (v nadaljevanju Tabela) za večji pregled nad podatki (združevanje in poenotenje podatkov). V Tabeli smo uporabili

naslednje ključne podatke: demografski podatki oskrbovancev (spol, starost) ter posameznikova terapija z zdravili ob datumu izpisa iz domskega računalniškega sistema v času raziskave (lastniška imena zdravil, število vseh predpisanih zdravil, predpisana PMU). V raziskavo nismo vključili zdravil za lokalno uporabo, kot so npr. kapljice za oči, kreme, mazila, geli, kapljice za nos in zdravil, ki so dostopna brez recepta, saj nismo imeli podatkov o njih (zdravila na beli recept so bila izključena). Pri zdravilih, ki so sestavljene iz več različnih učinkovin, smo obravnavali vsako učinkovino posebej. Iz raziskave smo naknadno izključili osebe, pri katerih iz medicinske dokumentacije nismo uspeli pridobiti vseh podatkov, in osebe, ki niso ustrezale vključitvenim kriterijem (npr. starost nad 65 let). Raziskovalci nismo imeli z bolniki nobenega stika, pri čemer smo terapije prejeli od raziskovalcev Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, kot smo navedli v prejšnjem poglavju.

3.3 Vrednotenje PIM

Pri starostnikih smo za prepoznavanje PIM izbrali enega izmed kriterijev, ki se v klinični praksi najpogosteje uporablja za vrednotenje primernosti zdravljenja z zdravili pri starostnikih v našem okolju. Za ta namen smo uporabili nemško listo *Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS list 2010, in sicer Tabelo na straneh 545-549* (13). Pri delu smo uporabili znanstveni članek v angleškem jeziku. Pri vrednotenju PIM smo najprej pregledali, katere učinkovine so opredeljene kot PIM. Ob delu smo preverili opombe navedene pri posameznem kriteriju, v katerih so bile navedene razlage, zakaj učinkovina ni primerna za starostnike in kakšne neželene učinke (NUZ) lahko povzroči uporaba zdravila. Pri vsakem vključenem oskrbovancu smo nato preverili celotno predpisano terapijo z zdravili ter iskali možne PIM glede na podatke iz PRISCUS liste. Če so stanovalci imeli predpisana zdravila, ki v kriteriju niso eksplicitno navedena (pogosto tista, ki jih ni na nemškem tržišču), so pa v kriteriju navedena strukturno-farmakološko podobna zdravila, smo upoštevali podobna zdravila za iskanje PIM. Tovrstno soglasje za uvrstitev med PIM smo sprejeli arbitrarno z vključevanjem kliničnega farmacevta specialista, ki je na podlagi farmakoloških in kliničnih znanj določil vključitev med PIM.

Pri določenih učinkovinah na PRISCUS listi je bilo potrebno za uvrstitev med PIM pregledati odmerke učinkovin, saj je v kriterijih določen maksimalen odmerek, ko je zdravilo še primerno za starostnike (npr. zolpidem 10 mg). V kolikor je bil maksimalen

dovoljen dnevni odmerek presežen, smo to zdravilo obravnavali kot PIM. Nekatera zdravila so imeli oskrbovanci predpisana po potrebi, dejanske pogostosti uporabe zdravil pri teh ni bilo mogoče preveriti, zato smo v takih primerih upoštevali maksimalen dnevni odmerek zdravila predpisan po potrebi, določen v posamezni medicinski dokumentaciji, in nato ovrednotili ustreznost za posameznika. Pri nekaterih primerih podatka o odmerku zdravila ni bilo, zato smo upoštevali najnižji možni odmerek, podatek o tem pa smo pridobili v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC; ang. Summary of product characteristics). Glede tega smo se ravnali po klinični praksi, ko se v odsotnosti odmerka aplicira najnižji odmerek, čeprav je jasno, da mora biti zdravilo glede na Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 86/08, 45/10, 38/12 in 17/14 – ZZdr-2) predpisano z odmerkom. (2)

3.4 Iskanje potencialnih interakcij med zdravili

Računalniški programi temeljijo na različnih podatkovnih bazah. Delujejo tako, da prepoznajo pare iz seznama učinkovin, ki bi glede na znane podatke lahko vstopale v interakcije. Prepoznane potencialne interakcije nato ovrednotijo glede na njihovo klinično pomembnost iz literature (npr. objavljene metaanalize, dvojno slepe raziskave in posamezne primere) in podajo opis možnih kliničnih posledic. Ob tem pri posamezni potencialni interakciji program izpiše mogoči mehanizem interakcije (npr. farmakološko delovanje) in pogosto čas nastanka medsebojnega delovanja zdravil in predlog ukrepa (npr. ukinitvev zdravila, zamenjava zdravila in sprememba odmerka). Vse te podatke smo uporabili v naši raziskavi. V naši raziskavi smo uporabili dve podatkovni bazi za pregled potencialnih interakcij zdravil, Lexicomp®, verzija 3.0.2 in Drugs.com (Drug Interactions Checker 2016), ki jih v nadaljevanju bolj natančno opisujemo.

3.4.1 Iskanje potencialnih interakcij med zdravili s programom Lexicomp

Za iskanje potencialnih interakcij med zdravili smo uporabili verzijo programa Lexicomp 3.0.2, ki je za daljše obdobje plačljiva baza. Program temelji na vnosnih podatkih v obliki učinkovine ali zdravila. Zaradi različnih imen zdravil v različnih državah je priporočljivo vpisati ime učinkovine, zato smo v vseh primerih vpisovali učinkovine. Program temelji na kategoriji potencialnih interakcij med zdravili in kot končni rezultat poda kategorijo posameznih interakcij. Program vključuje naslednje tipe potencialnih interakcij: interakcije tipa B (ukrepi niso potrebni), tipa C (potrebno je spremljanje terapije), tipa D (potrebno je

optimizirati režim jemanja zdravil), in tipa X (kombinaciji se je potrebno izogibati). Kategorizacija interakcij se spreminja terminsko in predvsem z novimi verzijami programa, ki se redno posodablja, zato so rezultati odvisni od trenutne verzije programa Lexicomp®. V ta namen smo v obdobju našega dela uporabljali izključno samo eno verzijo programa Lexicomp® (3.0.2). Za vsakega posameznika smo torej vnesli v program učinkovine, ki jih je prejemal, in nato izpisali pare učinkovin, ki so vstopale v interakcije tipa D in X v delovno Excelovo tabelo. Interakcije tipa B in C smo zanemarili ter jih v nadaljevanju nismo bolj podrobno obravnavali. Tovrstno odločitev smo sprejeli zaradi manjše pomembnosti, po čemer so se ravnali tudi številni drugi avtorji v znanstvenih člankih. (20)

3.4.2 Iskanje potencialnih interakcij med zdravili s programom Drugs.com

Za namen raziskave smo uporabili tudi brezplačno dostopen program na spletu Drugs.com (Drug Interactions Checker 2016), kjer smo pregled potencialnih interakcij opravili v terminu 20.08.2016-30.09.2016. Program temelji na kategorizaciji interakcij na tri skupine. Program zazna potencialne interakcije tipa »Minor« (minimalno klinično pomembno, svetovana minimalizacija tveganja), tipa »Moderate« oz. MD (srednje klinično pomembno, uporaba smiselna pod posebnimi pogoji) in tipa »Major« oz. MA (klinično zelo pomembno, korist ne odtehta tveganja). Za vsakega posameznika smo vnesli v program učinkovine, ki jih je prejemal in nato izpisali pare učinkovin, ki so vstopale v MD in MA potencialne interakcije. Potencialne interakcije tipa Minor smo zanemarili in jih v nadaljevanju nismo bolj podrobno obravnavali. Tovrstno odločitev smo sprejeli zaradi manjše pomembnosti, po čemer so se ravnali tudi številni drugi avtorji v znanstvenih člankih. (21) Zaznane interakcije smo nato prenesli v delovno Excelovo tabelo.

3.5 Statistična obdelava podatkov

Statistično obdelavo podatkov smo izvedli s programoma Microsoft Excel in SPSS Statistics (verzija 22 ter s programskim jezikom Python). Za opis značilnosti vzorca smo uporabili opisno statistiko in predstavili rezultate tudi v obliki histograma. Spremenljivke smo kategorizirali glede na tip spremenljivke (nominalna, ordinalna in števna) in preverili eventuelno normalno porazdelitev posameznih opazovanih parametrov (spremenljivk) s pomočjo Shapiro-Wilkovega testa normalne porazdelitve. Za primerjavo posameznih podskupin smo uporabili različne statistične teste glede na normalnost. Ob dokazani

normalni porazdelitvi opazovane spremenljivke smo uporabili neodvisni t-test ali test Hi-kvadrat, pri čemer smo upoštevali stopnjo tveganja $\alpha = 0,05$. V primeru, da rezultati Shapiro-Wilkovega testa niso kazali normalne porazdelitve ($p < 0,05$), smo uporabili Mann-Whitneyev U test in Wilcoxonov test. V naši raziskavi so nas zanimale primerjave v starosti, spolu, številu predpisanih zdravil in PIM (celokupno in glede na posamezne kriterije) ter številu potencialnih X oziroma MA interakcij. Za izračun korelacije med starostjo in številom predpisanih zdravil smo uporabili ustrezní korelacijski koeficient s stopnjo tveganja $\alpha = 0,05$. Posamezne rezultate statistike smo prikazali tabelarično (PIM podatki, interakcije X in D) in grafično (MA/MD interakcije).

3.6 Oblikovanje napovednega modela in primerjava obeh baz za iskanje potencialnih interakcij

Obe bazi za iskanje potencialnih interakcij (Lexicomp in Drugs.com) smo primerjali glede na število zaznanih potencialnih interakcij s PMU, tudi znotraj različnih skupin PMU. V programu SPSS (verzija 22.0) smo uporabili Kruskal-Wallisov test in Wilcoxonov test ter raziskali ali obstajajo statistične razlike med programoma za napoved potencialnih X/MA interakcij med programoma glede na različne skupine PMU.

V zadnjem koraku naše raziskave smo v programu SPSS (verzija 22.0) z uporabo multivariabilne logistične regresije ustvarili statistični model (ovrednotili vpliv neodvisnih spremenljivk na odvisno spremenljivko in preverili ali gre za statistično ali slučajno povezavo), ki opredeljuje napovedne dejavnike za potencialno interakcijo (bodisi X, bodisi MA). Preverjali smo vpliv naslednjih neodvisnih spremenljivk: spol, starost, število predpisanih zdravil in število predpisanih PMU na opazovano spremenljivko (odvisno).

Pri izbranem modelu smo podali rezultate naslednjih testov:

- Nagelkerke R^2 (delež pojasnjene variance odvisne spremenljivke),
- Hosmer and Lemeshow test (kako dobro model razlikuje med skupinama, ki ju obravnavamo),
- Wald test (katere neodvisne spremenljivke imajo v modelu značilen vpliv na odvisno spremenljivko in ta povezava ni slučajna).

Za model smo določili še:

- občutljivost (odstotek pravilno napovedanih interakcij s postavljenim modelom oz. realni X/MA napovedani tudi z modelom),
- specifičnost (odstotek pravilno napovedanih bolnikov, ki niso imeli potencialnih interakcij s postavljenim modelom oz. realna odsotnost X/MA potencialne interakcije potrjena tudi z modelom).

4 REZULTATI

4.1 Demografski podatki

V raziskavo je bilo vključenih bilo 212 stanovalcev DSO, ki imajo predpisan vsaj eno PMU, od tega 155 žensk (73,1 %) in 57 moških (26,9 %). Povprečna starost preučevane skupine je bila 84,9 let (mediana 85 let). Najstarejša oseba je bila stara 100 let, najmlajša pa 65 let. Rezultati so prikazani tudi v obliki histogramov v Prilogi 2 (spol in starost).

4.2 Predpisana terapija stanovalcev DSO

Stanovalci so imeli skupaj v redni terapiji in terapiji po potrebi skupaj predpisanih 2338 zdravil. V povprečju so prejeli 11,0 zdravil (mediana 11 zdravil). Ženske so v povprečju prejemale 11,2 (mediana 11 zdravil) zdravil, moški pa 10,5 (mediana 10 zdravil) zdravil. Maksimalno (33 zdravil) in minimalno (2 zdravili) število zdravil sta prejeli osebi ženskega spola. V številu zdravil ni bilo statistično značilne razlike med spoloma ($p=0,431$).

Preverili smo, ali obstaja korelacija med starostjo in številom predpisanih zdravil, ter ugotovili, da ni statistično značilne povezave ($k=-0,058$, $p=0,403$).

Vsi vključeni oskrbovanci so prejeli PMU. V Preglednici III je predstavljeno, katere PMU so prejeli in v katero skupino ATC klasifikacije spadajo. Najpogosteje predpisana PMU, ki so jo prejeli oskrbovanci, je bil amoksicilin s klavulansko kislino, (39,3 % vseh predpisanih PMU), po pogostosti prejetja sta mu sledila ciprofloksacin (16,5 %) in sulfametoksazol s trimetoprimom (9,8 %).

Preglednica III: Pregled predpisanih PMU v raziskavi

PROTIMIKROBNA UČINKOVINA	FREKVENCA	ATC klasifikacija
amoksicilin	20	J01CE10
amoksicilin s klavulansko kislino	88	J01CR02
azitromicin	4	J01FA10
cefiksim	3	J01DD08
cefuroksim	11	J01DC02
ciprofloksacin	37	J03CB03
fenoksimetilpenicilin	3	J01CE10
gentamicin	1	J01GB03
klindamicin	7	J01FF01
kloksacilin	2	J01CF02
levofloksacin	4	J01MA12
metronidazol	1	P01AB01
moksifloksacin	11	J01MA14
nitrofurantoin	5	J01XE01
norfloksacin	5	J01MA06
sulfametoksazol s trimetoprimom	22	J01EE01

4.3 Potencialno neprimerna zdravila za starostnike (lista PRISCUS)

Predpisanih je bilo 150 PIM, kar je 6,4 % vseh predpisanih zdravil v preučevani populaciji. V povprečju so imeli oskrbovanci predpisanih 0,71 PIM (mediana 1 PIM). 50,9 % bolnikov je imelo predpisano vsaj 1 PIM. Najpogosteje je bilo predpisano 1 PIM (34,9 %). Najpogostejša PIM, ki so jih prejeli oskrbovanci, so bili hipnotiki in sedativi, ki spadajo v skupino N05C po ATC klasifikaciji. Najpogostejše učinkovine, ki so bile med predpisanimi PIM, so **zolpidem** (16,7 % vseh PIM), **alprazolam** (13,3 % vseh PIM), **lorazepam** (12,0 % vseh PIM) in **haloperidol** (11,3 % vseh PIM). Pregled števila in deleža PIM v raziskavi je prikazan v Preglednici IV.

Preglednica IV: Pregled števila in deleža PIM v raziskavi

Število vseh PIM	150
Delež PIM glede na število vseh predpisanih zdravil	6,4 %
Povprečno število PIM	0,7
Povprečno število PIM (ženske)	0,7
Povprečno število PIM (moški)	0,6
Delež starostnikov brez PIM	49,1 %
Delež starostnikov s samo 1 predpisano PIM	34,9 %
Delež starostnikov z 2 ali več predpisanimi PIM	16,1 %

4.3.1 Potencialno neprimerne PMU

V nadaljevanju nas je zanimalo, kako pogosto imajo vključeni oskrbovanci predpisane potencialno neprimerne PMU za starostnike glede na PRISCUS listo. Zasledili smo le eno zdravilo, in sicer **nitrofurantoin**. V naši skupini preiskovancev je bil nitrofurantoin predpisan 5 bolnikom (2,4 % vseh predpisanih PMU).

4.4 Potencialne interakcije med zdravili

Potencialne interakcije med predpisanimi zdravili smo preučevali z uporabo dveh programov. V nadaljevanju smo izračunali, da obstaja pozitivna korelacija med številom predpisanih zdravil in pojavom tako X interakcij v Lexicompu kot tudi MA interakcij v Drugs.com (Lexicomp: $k=0,267$; $p<0,001$; Drugs.com: $k=0,339$; $p<0,001$).

4.4.1 Baza Lexicomp

4.4.1.1 Potencialne X interakcije

Pri 66 oskrbovancih (31,1 % vseh preučevanih) je Lexicomp zaznal vsaj eno potencialno X interakcijo, pri 146 (68,9%) oskrbovancih nismo zabeležili nobene potencialne X interakcije. V povprečju so imeli oskrbovanci zaznanih 0,52 X potencialnih interakcij (mediana 0). Skupno je bilo zaznanih 110 potencialnih X interakcij, od tega je bilo 48 različnih. Pri moških smo z uporabo baze Lexicomp zaznali več potencialnih X interakcij (0,67) kot pri ženskah (0,46), a razlika ni bila statistično značilna (Mann-Whitney U test; $p=0,220$). Maksimalno število potencialnih X interakcij smo zasledili pri osebi moškega spola (6 X interakcij). V Preglednici V so predstavljene potencialne X interakcije med učinkovinami, ki so se pojavljale dvakrat ali več kot dvakrat.

Preglednica V: Pogostost X interakcij med učinkovinami v raziskavi

Vrsta interakcije	Število X interakcij (N interakcij)	Delež X interakcij (%)
ipratropij+fenoterol-kvetiapin	12	10,9
ciprofloksacin-kvetiapin	11	10
haloperidol-kvetiapin	7	6,4
bisoprolol-rivastigmin	6	5,5
escitalopram-kvetiapin	6	5,5
ipratropij+fenoterol-tiotropij	5	4,5
domperidon-kvetiapin	4	3,6
escitalopram haloperidol	4	3,6
lorazepam-olanzapin	4	3,6
moksifloksacin-kvetiapin	4	3,6
moksifloksacin-escitalopram	3	2,7
amiodaron-escitalopram	2	1,8
amiodaron-kvetiapin	2	1,8
ciprofloksacin-duloksetin	2	1,8
domperidon-escitalopram	2	1,8
ipratropij+fenoterol - karvedilol	2	1,8
ipratropij+fenoterol-risperidon	2	1,8
kalijev klorid-kvetiapin	2	1,8
kvetiapin-metoklopramid	2	1,8

Najpogostejša učinkovina, ki je vstopala v potencialne interakcije z drugimi učinkovinami, je bil **kvetiapin**. Predstavljal je 44,5 % vseh potencialnih X interakcij, nastopa pa v 12 različnih parih interakcij. Ugotovili smo, da obstaja statistična povezava med predpisom kvetiapina in pojavom potencialne X interakcije pri vključenih starostnikih (χ^2 - test; $\chi^2=16,86$; $p < 0,001$). Ostale učinkovine, ki so se poleg kvetiapina pogosto pojavljale v potencialnih X interakcijah, so predstavljene v Preglednici VI.

Preglednica VI: Učinkovine z največ X interakcijami

Učinkovina	Število X interakcij	% vseh X interakcij
kvetiapin	49	44,5 %
ipratropij+fenoterol	27	24,5 %
escitalopram	19	17,3 %
haloperidol	14	12,7 %
amiodaron	7	6,4 %

4.4.1.2 X interakcije PMU z ostalimi učinkovinami

Med vsemi ugotovljenimi potencialnimi X interakcijami smo zaznali 29 interakcij s PMU, kar predstavlja 26,4 % vseh X interakcij. Najpogostejša PMU, ki je vstopala v interakcije glede na bazo Lexicomp, je bil **ciprofloksacin** z 18 X interakcijami (62,1 % vseh X interakcij s PMU, ter 16,4 % vseh zaznanih X interakcij).

Drugi glede na pogostost pojava interakcij je bil **moksifloksacin**, ki je z drugimi učinkovinami imel 7 potencialnih X interakcij (24,1 % vseh X interakcij s PMU), sledil mu je **azitromicin** s 3 potencialnimi X interakcijami, **levofloksacin** pa se je pojavil le v 1 potencialni X interakciji.

V Preglednici VII so predstavljene zaznane X interakcije s PMU. Največkrat smo zaznali potencialno X interakcijo ciprofloksacina s kvetiapiinom (11- krat).

Preglednica VII: Zaznane potencialne X interakcije s PMU

Vrsta interakcije	N interakcij	% vseh interakcij s PMU
ciprofloksacin-amiodaron	1	3,4
ciprofloksacin-domperidon	1	3,4
ciprofloksacin-duloksetin	2	6,9
ciprofloksacin-escitalopram	1	3,4
ciprofloksacin-ivabradin	1	3,4
ciprofloksacin-kvetiapin	11	37,9
ciprofloksacin-sotalol	1	3,4
azitromicin-amiodaron	1	3,4
azitromicin-escitalopram	1	3,4
azitromicin-kvetiapin	1	3,4
moksifloksacin-escitalopram	3	10,3
moksifloksacin-kvetiapin	4	13,8
levofloksacin-kvetiapin	1	3,4

Nitrofurantoin ni bil zaznan v nobeni potencialni X interakciji s programom Lexicomp, prav tako nismo zaznali povezave med predpisom nitrofurantoina in pojavom potencialne X interakcije z uporabo baze Lexicomp (χ^2 - test; $\chi^2= 0,959$; $p = 0,327$). Podobno nismo zaznali povezave med predpisom **azitromicina** in pojavom potencialne X interakcije v Lexicompu (χ^2 - test; $\chi^2= 1,980$; $p = 0,159$).

Med obravnavanimi PMU (ciprofloksacin, nitrofurantoin, moksifloksacin in azitromicin), ki so vstopali v potencialne X interakcije glede na bazo Lexicomp, so obstajale statistično pomembne razlike v številu potencialnih X interakcij (Kruskall-Wallis test; $\chi^2= 10,856$; $p = 0,028$).

4.4.2 D interakcije

Zanimala nas je tudi pogostost pojava potencialnih D interakcij pri vključenih starostnikih. Z bazo Lexicomp smo zaznali 408 potencialnih D interakcij. Povprečno število potencialnih D interakcij na osebo je bilo 1,9 (mediana 1,0), maksimalno število zaznanih potencialnih D interakcij (11) smo zaznali pri osebi moškega spola. V Preglednici VIII je predstavljen pregled števila potencialnih D interakcij.

Preglednica VIII: Pregled števila potencialnih D interakcij v raziskavi

Število vseh D interakcij	408
Povprečno število potencialnih D interakcij	1,9
Število potencialnih D interakcij (ženske)	317
Povprečno število potencialnih D interakcij (ženske)	2,1
Število potencialnih D interakcij (moški)	91
Povprečno število potencialnih D interakcij (moški)	1,6
Delež starostnikov brez potencialnih D interakcij	25,9 %
Delež starostnikov z 1 potencialno D interakcijo	26,4 %
Delež starostnikov z 2 ali več potencialnimi D interakcijami	47,6 %

4.4.3 Baza Drugs.com

Potencialne interakcije smo iskali tudi s programom Drugs.com. V nadaljevanju so predstavljeni pridobljeni podatki o pogostosti interakcij v terapiji vključenih oskrbovancev.

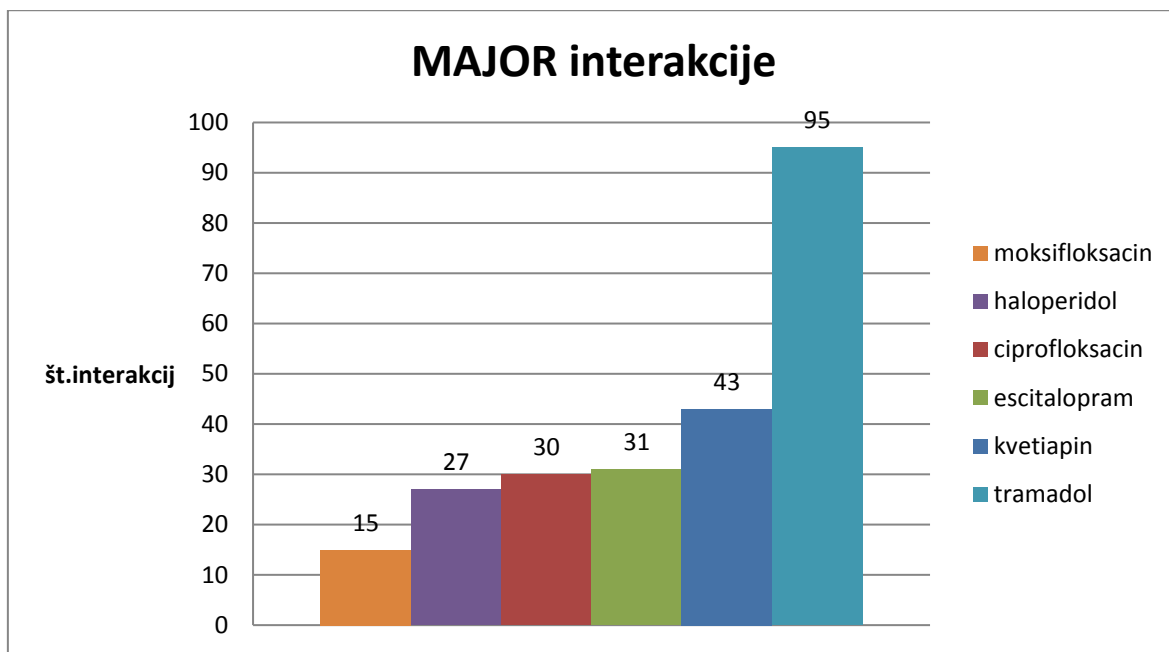
4.4.3.1 MAJOR interakcije

Program Drugs.com je zaznal skupno 264 potencialnih MA interakcij, od tega 134 različnih interakcij. Pri 123 oskrbovancih (58,0 % vseh preiskovanih) je Drugs.com zaznal vsaj 1 potencialno MA interakcijo. Pri 89 starostnikih (42,0 %), ni bilo zaznane nobene potencialne MA interakcije. Povprečno so imeli preiskovanci 1,3 potencialnih MA interakcij (mediana 1,0). Maksimalno število potencialnih interakcij, ki smo jih zaznali, je bilo 8 pri eni osebi moškega spola. Pregled števila potencialnih MA interakcij je predstavljen v Preglednici IX.

Preglednica IX: Pregled števila potencialnih MA interakcij v raziskavi

Število vseh potencialnih MA interakcij	264
Povprečno število potencialnih MA interakcij	1,3
Število potencialnih MA interakcij (ženske)	178
Povprečno število potencialnih MA interakcij (ženske)	1,2
Število potencialnih MA interakcij (moški)	68
Povprečno število potencialnih MA interakcij (moški)	1,4
Delež starostnikov brez potencialnih MA interakcij	42,0 %
Delež starostnikov z 1 potencialno MA interakcijo	26,4 %
Delež starostnikov z 2 ali več potencialnimi MA interakcijami	31,6 %

Najpogostejša učinkovina, ki se je pojavljala med potencialnimi MA interakcijami, je bil **tramadol** s 95 interakcijami (36,0 % vseh MA interakcij). Sledil mu je **kvetiapin** s 43 potencialnimi MA interakcijami (16,3 % vseh MA interakcij). Učinkovine, ki so bile najpogosteje med potencialnimi MA interakcijami, so s svojimi absolutnimi frekvencami predstavljene na Sliki 1.



Slika 1: Učinkovine z največ potencialnimi MA interakcijami

4.4.3.2 Potencialne MA interakcije PMU z ostalimi učinkovinami

Z uporabo baze Drugs.com smo zaznali 64 potencialnih interakcij PMU z ostalimi učinkovinami v predpisani terapiji, kar je 24,2 % vseh zaznanih potencialnih MA interakcij s programom Drugs.com. Skoraj polovica vseh potencialnih interakcij s PMU je bilo s **ciprofloksacinom** (30 interakcij), po pogostosti mu sledijo **moksifloksacin** (N=15; 23,4 %), **trimetoprim s sulfametoksazolom** (N=8; 12,5 %), **azitromicin** (N=4; 6,3 %), **levofloksacin** (N=2; 3,1 %), **norfloksacin** (N=2; 3,1 %) in **amoksicilin** (N=1; 1,6 %). **Nitrofurantoin** ni bil zaznan v nobeni potencialni MA interakciji.

Med obravnavanimi PMU (ciprofloksacin, nitrofurantoin, moksifloksacin in azitromicin), ki so vstopali v potencialne interakcije glede na bazo Drugs.com so statistično pomembne razlike (Kruskall-Wallis test; $\chi^2=10,434$; $p=0,034$).

V kolikor je imel bolnik predpisan ciprofloksacin, smo napovedali obete za potencialno MA interakcijo (OR=1,141; 95% IZ=0,707, 1,840).

V Preglednici X so predstavljene potencialne MA interakcije PMU z ostalimi učinkovinami.

Preglednica X: Zaznane potencialne MA interakcije s PMU

Vrsta interakcije	N potencialnih MA interakcij	% glede na št. vseh interakcij s PMU
amiodaron-azitromicin	1	1,6
amoksisilin-metotreksat	1	1,6
azitromicin-escitalopram	1	1,6
azitromicin-haloperidol	2	3,1
ciprofloksacin-amjodaron	1	1,6
ciprofloksacin-duloksetin	2	3,1
ciprofloksacin-escitalopram	1	1,6
ciprofloksacin-haloperidol	6	9,4
ciprofloksacin-oksikodon	2	3,1
ciprofloksacin-tramadol	14	21,9
ciprofloksacin-varfarin	6	9,4
escitalopram-moksifloksacin	3	4,7
kvetiapin-moksifloksacin	4	6,3
levofloksacin-tramadol	2	3,1
metilprednizolon-moksifloksacin	1	1,6
mirtazapin-moksifloksacin	1	1,6
moksifloksacin-risperidon	2	3,1
moksifloksacin-tramadol	2	3,1
moksifloksacin-varfarin	1	1,6
norfloksacin-tramadol	2	3,1
sertralin-moksifloksacin	1	1,6
trimetoprim-kalijev klorid	2	3,1
trimetoprim-perindopril	4	6,3
trimetoprim-ramipril	1	1,6
trimetoprim-valsartan	1	1,6

4.4.3.3 *Potencialne MODERATE interakcije*

Z Drugs.com smo zaznali kar 2112 potencialnih Moderate (v nadaljevanju MD) interakcij. V povprečju je program zaznal 10,0 potencialnih MD interakcij na oskrbovanca (mediana 8). Maksimalno število potencialnih MD interakcij, ki smo jih zaznali, je bilo 41 pri osebi ženskega spola. Pri ženskah je bilo zaznanih 1647 potencialnih MD interakcij (88,0 % vseh MD interakcij), pri moških pa 465 potencialnih MD interakcij (22,0% vseh potencialnih MD interakcij). V povprečju so imeli moški 8,2 potencialnih MD interakcij, ženske pa 10,6. Najpogosteje so bile zaznane 4 potencialne MD interakcije in sicer pri 20 ljudeh.

4.5 Primerjava baz Lexicomp in Drugs.com

Z uporabo različnih statističnih testov smo primerjali obe bazi za zaznavanje potencialnih interakcij med zdravili in raziskali, ali obstajajo razlike med zaznavo potencialnih interakcij med različnimi skupinami PMU.

4.5.1 Primerjava zaznanih potencialnih interakcij med različnimi skupinami PMU in potrjevanje hipotez

Med obravnavanima programoma smo raziskali, da Drugs.com napove statistično več interakcij kot Lexicomp in da je razlika statistično signifikantna. V Preglednici XI so prikazani rezultati Wilxonovega testa za odvisna vzorca. Iz rezultatov vidimo, da večino X/MA predstavljajo fluorokinoloni, kar 36 % oziroma 62 % od vseh fluorokinolonov vstopa v X/MA interakcije z ostalimi zdravili, kar pomeni, da ima približno vsak drugi bolnik s fluorokinolonom pomembne X/MA interakcije. Rezultati prikazujejo, da obstajajo statistično signifikantne razlike za skupini fluorokinolonov in CO-trimoksazol. Pri makrolidih, betalaktamih in ostalih ni bilo signifikantne razlike, kar je tudi lahko posledica majhne frekvence v teh skupinah. Na podlagi tega rezultata lahko zavrnamo ničelno hipotezo (H_0), da ni razlike med programoma v navedenih skupinah, kar pomeni, da obstaja razlika med programoma v identifikaciji X/MA potencialnih interakcij.

Pri makrolidih zaradi majhnega vzorca težko naredimo kakšne zaključke z izjemo, da vstopajo v pomembne potencialne X interakcije z ostalimi učinkovinami. Velika razlika obstaja v Co-trimoksazolu, kjer Lexicomp ni zaznal nobene interakcije kot X, baza Drugs.com pa jih je kot MA zaznala 9 ($p < 0,05$).

Preglednica XI: Pregled statistično pomembnih razlik med različnimi skupinami PMU

Predpisana skupina PMU	N PMU	N predpisanih PMU s potencialnimi X interakcijami (%)	N predpisanih PMU s potencialnimi MA interakcijami (%)	Statistična razlika (X/MA interakcije)
Fluorokinoloni	47	17 (36,0)	29 (61,7)	DA (p < 0,005)
Betalaktami	123	1 (0,8)	1 (0,8)	NE (p > 0,005)
Makrolidi	4	2 (50,0)	3 (75)	NE (p > 0,005)
Co-trimoksazol	19	0	9 (36,4)	DA (p < 0,005)
Ostali	19	5 (26,3)	4 (21,1)	NE (p > 0,005)
Skupaj	212	25 (11,8)	46 (21,7)	DA (p < 0,005)

Skupina betalaktamskih antibiotikov je skoraj brez potencialnih X/MA interakcij. Ob statističnem vrednotenju fluorokinolonov in betalaktamov vidimo signifikantno razliko med skupinama (p < 0,005) v obeh programih. Ob statističnem vrednotenju fluorokinolonov in Co-trimoksazola smo raziskali, da obstajajo razlike v številu zaznanih X/MA interakcij v Lexicompu (p < 0,005) med skupinama, a ne v Drugs.com, kar pomeni, da v teh interakcijah obstajajo precejšnje razlike v obeh programih. Pri primerjavi fluorokinolonov in vseh ostalih skupin PMU skupaj smo raziskali, da imajo fluorokinoloni statistično signifikantno več potencialnih interakcij v obeh programih kot vse ostale skupine skupaj (p < 0,005), kar pomeni, da lahko zavrnilo ničelno hipotezo Ho2, ki predvideva, da ni razlik v pogostosti interakcij med fluorokinoloni in vsemi ostalimi. Rezultati Wilcoxonovega testa so priloženi v poglavju Priloge.

Rezultati Kruskal-Wallisovega testa nam prikazujejo, da obstajajo razlike med številom potencialnih interakcij za oba programa med posameznimi skupinami. S tem lahko zavrnilo ničelno hipotezo (Ho3), da med skupinami PMU ni razlik, ki ne bi bile zgolj slučajne. To pomeni, da oba programa napovesta razlike med posameznimi skupinami PMU. Iz teh rezultatov ne moremo sklepati, ali so razlike med 2 ali 4 skupinami znotraj, ampak lahko zaključimo, da so razlike med vsemi petimi skupinami. Obstajajo razlike v številu X interakcij PMU in ostalih v obeh programih za navedenih 5 skupin PMU, ki niso zgolj slučajne.

4.5.2 Oblikovanje statističnih modelov

Z linearno regresijo smo raziskali korelacijo med številom predpisanih zdravil, starostjo in številom zdravil na Priscus listi. Pri tem je bilo število PIM po Priscus listi odvisna spremenljivka, starost in število vseh predpisanih zdravil pa sta bili neodvisni. Povezava je statistično signifikantna z beta vrednostjo 0,052. Starost nima vpliva, relativno je vrednost beta standardizirani višji pri številu predpisanih zdravil. Rezultati linearne regresije so v poglavju Priloge.

S statističnimi modeli za napoved pojava potencialne interakcije pri starostnikih v DSO smo želeli raziskati vpliv določenih neodvisnih spremenljivk (spol, starost, število predpisanih zdravil, število PMU) na odvisno spremenljivko (pojav X/MA interakcije DA ali NE).

4.5.2.1 Model Lexicomp

Z binarno logistično regresijo smo sestavili napovedni model, s katerim smo želeli napovedati pojav potencialnih X interakcij glede na uporabo baze Lexicomp. Dobljeni model je statistično značilen: $p(x^2=10,71; df=4)=0,030$. Model opiše 6,9 % variance odvisne spremenljivke (Nagelkirke $R^2=0,069$) in sprejemljivo razlikuje med bolniki pri katerih se pojavi potencialna X interakcija in tistih, pri katerih potencialne X interakcije ni (Hosmer and Lemeshow test $x^2=14,097; df=8; p=0,079$).

Na podlagi klasifikacijske tabele smo iz podatkov izračunali občutljivost (Se) in specifičnost (Sp). Model napove 94,0 %, da ni potencialne X interakcije (specifičnost) in 14,1 %, da obstaja potencialna X interakcija (občutljivost). Skupno model pravilno napove 68,5 % primerov.

Z modelom napovemo, da na pojav potencialne X interakcije kot neodvisna spremenljivka vpliva samo število zdravil $p<0,010$ (razmerje obetov $\text{Exp}(B) 1,108$).

4.5.2.2 Model Drugs.com

Z binarno logistično regresijo smo oblikovali tudi napovedni model, s katerim smo želeli napovedati pojav interakcij glede na uporabo baze Drugs.com. Dobljeni model je statistično značilen: $p(x^2=26,24; df=4)<0,001$. Model opiše 15,7 % variance odvisne spremenljivke (Nagelkirke $R^2=0,157$) in zadovoljivo razlikuje med bolniki, ki imajo potencialno MA interakcijo in tistimi, ki potencialne MA interakcije nimajo (Hosmer and Lemeshow test $x^2=5,645; df=8; p=0,687$).

Na podlagi klasifikacijske tabele smo iz podatkov izračunali občutljivost (Se) in specifičnost (Sp). Model napove 46,2 %, da ni potencialnih MA interakcij (specifičnost) in 79,1 %, da je potencialna MA interakcija (občutljivost). Skupno model pravilno napove 65,3 % primerov.

Z modelom napovemo, da na pojav potencialne X interakcije kot neodvisni spremenljivki vplivata število zdravil $p < 0,001$ (razmerje obetov $\text{Exp}(B)$ 1,193) in starost $p = 0,008$ ((razmerje obetov $\text{Exp}(B)$ 0,942).

4.5.3 Primerjava modelov

Model, ki smo ga sestavili na podlagi preučevanja pogostih potencialnih interakcij z bazo Drugs.com, je bolj občutljiv in bolje napove, da imajo bolniki potencialno MA/X interakcijo. Model Lexicomp baze je bolj specifičen od modela Drugs.com saj bolje napove, da ni X/MA interakcije. Preučevali smo, katere neodvisne spremenljivke (spol, starost, število zdravil in število PMU) vplivajo na odvisno spremenljivko (pojav potencialne X/MA interakcije). Pri modelu Drugs.com dve neodvisni spremenljivki (število zdravil, starost) vplivata statistično značilno na odvisno spremenljivko, pri modelu Lexicomp pa samo ena (število zdravil).

5 RAZPRAVA

5.1 Predpisana terapija stanovalcev DSO

Po pregledu predpisane terapije oskrbovancev DSO smo v raziskavi raziskali, da so bolniki v povprečju prejeli 11 zdravil. V raziskavi, ki so jo v Združenih državah Amerike izvedli McNeil s sodelavci (21), kjer je bilo udeleženih 244 oskrbovancev DSO, so prav tako raziskali, da so njihovi oskrbovanci prejeli v povprečju 11,5 zdravil, kar je primerljivo z našimi rezultati. Rezultati obeh raziskav nakazujejo na polifarmakoterapijo pri oskrbovancih DSO. Tako v njihovi, kot naši raziskavi bi lahko število predpisanih zdravil zmanjšali z dodatno optimizacijo terapije vsakemu posamezniku. Vsako zdravilo manj bi pri oskrbovancih zmanjšalo tveganje za neželene učinke in potencialne interakcije med predpisanimi zdravili. Vsekakor se je potrebno zavedati, da pri vsakem oskrbovancu ni mogoče zmanjšati števila zdravil, so pa lahko zdravniki zelo pozorni, kadar se odločijo za predpis in uvedbo novih zdravil pri tej populaciji bolnikov. Kljub dejstvu, da so tovrstni podatki zanimivi, naša raziskava ni nadaljevala raziskovanja na tem področju. Iz naših podatkov lahko sklepamo, da PMU, ki imajo veliko verjetnost za potencialne interakcije med zdravili, tovrstno verjetnost pri preiskovani skupini bolnikov samo še povečujejo. (19)

5.1.1 Pregled predpisane antibiotične terapije

V raziskavo so bili vključeni oskrbovanci DSO, ki so prejeli PMU. V povprečju so največkrat imeli predpisan amoksicilin s klavulansko kislino, ciprofloksacin, sulfametoksazol s trimetoprimom in amoksicilin. Podatki se ujemajo s tistimi o porabi zdravil za sistemsko zdravljenje infekcij, kjer je prav poraba teh učinkovin najpogostejša (18). V praksi bi bilo potrebno upoštevati strategije smotrne rabe PMU in posvečati večjo pozornost pri predpisovanju teh PMU. V eni izmed študij Van Buula s sodelavci, kjer so preučevali faktorje, ki vplivajo na predpisovanje PMU, so rezultati pokazali da na predpisovanje PMU vpliva 6 kategorij faktorjev: klinična situacija, načrt predhodnega zdravljenja, uporaba diagnostičnih virov, dožemanje tveganja zdravnikov, vpliv drugih in vpliv okolja. Te kategorije so lahko potencialna priložnost, kjer je mogoče izboljšati načrt zdravljenja s PMU in tako vplivati na zmanjšanje interakcij ter neželenih učinkov pri predpisovanju PMU starostnikom. (22)

5.2 PIM

Ugotovili smo, da je imelo več kot polovica oskrbovancev predpisano vsaj 1 PIM. V francoski raziskavi so Pandraud-Riguet s sodelavci raziskovali predpisovanje PIM. (23) Pri tem so uporabili različne kriterije (Beers, Priscus, Laroche, French Health Agency). V njihovo raziskavo je bilo vključenih 1327 posameznikov, pri katerih so podobno kot v naši raziskavi raziskali da jih ima skoraj polovica predpisanih vsaj 1 PIM (46 %). Najpogosteje so se med predpisanimi PIM znašli benzodiazepini, zolpidem (25 %), sledili so jim antipsihotiki. V tej raziskavi so imeli dostop do podatkov ali so bili PIM predpisani namenoma ali je prišlo zgolj do napačnega predpisovanja stanovalcem. V naši raziskavi teh podatkov nismo imeli na voljo. (23)

Med preučevanimi PMU, ki so na PRISCUS listi kot PIM se je znašla le ena PMU – nitrofurantoin, ki je bil predpisan 5 bolnikom. Nitrofurantoin je PIM za starostnike saj lahko pri dolgotrajni uporabi povzroča pljučne in jetrne okvare. S starostjo se tudi slabša ledvična funkcija, zato je ob uporabi potrebna večja previdnost pri odmerjanju nitrofurantoina starostnikom, v kolikor ne obstaja alternativa za zdravljenje infekcije, ki jo ima bolnik. (13; 24). V naši raziskavi med dokumentacijo nismo imeli vpogleda v diagnoze starostnikov in ledvično delovanje posameznikov, zato težko ovrednotimo ali je bilo zdravilo predpisano namenoma in ali zdravniki niso upoštevali smernic za predpisovanje PMU starostnikom ali pa morda ni bila možna zamenjava za katero drugo protimikrobno zdravilo. Vsekakor je v določenih primerih nitrofurantoin mogoče zamenjati z norfloksacinom (ni na Listi PRISCUS), a je vprašanje občutljivosti bakterij, saj je občutljivost nitrofurantoina na *Escherichia coli* v Sloveniji višja. Alternativa so tudi cefalosporinski antibiotiki, npr. cefuroksim, ki je iz ekološkega vidika bolj smiseln kot kinoloni. (16)

5.3 Potencialne interakcije med zdravili

Potencialne interakcije med predpisanimi zdravili oskrbovancev DSO smo preučevali z uporabo programov Lexicomp in Drugs.com. Z obema programoma smo zaznali da obstaja povezava med številom predpisanih zdravil in pojavom potencialnih X oziroma MA interakcij, kar pomeni da se z večjim številom predpisanih zdravil poveča tveganje za pojav potencialne X/MA interakcije, kar pomeni, da je posebno pozornost potrebno nameniti racionalnemu zdravljenju z zdravili in se omejiti na bolnikom nujna zdravila.

5.3.1 Lexicomp – Potencialne X in D interakcije

V Lexicompju smo preučevali potencialne X in D interakcije. V povprečju smo zaznali 0,52 potencialnih X interakcij in 1,9 potencialnih D interakcij na osebo.

Učinkovina pri kateri smo zaznali skoraj polovico vseh potencialnih X interakcij (44,5 % vseh interakcij) je bil kvetiapin. V nadaljevanju bomo opisali najpogostejše zaznane potencialne X interakcije s kvetiapihom in ovrednotili njihovo klinično pomembnost.

5.3.1.1 Potencialne X interakcije s kvetiapihom

Kvetiapin je največ potencialnih X interakcij tvoril s kombinacijo učinkovin **ipratropij in fenoterol**. Pri obravnavi zaznanih potencialnih interakcij moramo upoštevati tudi razlage, ki nam jih poda sam program in vsako interakcijo klinično ovrednotiti. Pri interakciji ipratropija in fenoterola s kvetiapihom nam program Lexicomp poda razlago, da se pri sočasni uporabi te kombinacije zdravil lahko ojačajo antiholinergični učinki. V SmPC-ju kvetiapina (25) je v poglavju o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih navedeno da ima aktivni presnovek kvetiapina, norkvetiapin afiniteto za več podtipov muskarinskih receptorjev. To prispeva k neželenim antiholinergičnim učinkom pri uporabi kvetiapina sočasno z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične učinke. Ipratropij in fenoterol je zdravilo v obliki inhalatorja zato moramo pri razlagi te X interakcije to tudi upoštevati, saj je predsistemski metabolizem bistveno zmanjšan kar je pomembno pri interpretaciji tovrstne interakcije v klinični praksi.

Naslednja najpogostejša zaznana potencialna X interakcija je bila med **ciprofloksacinom in kvetiapihom**, zaznali smo jo enajstkrat. V Lexicompju je ta kombinacija zaznana kot X interakcija zaradi povečanega tveganja za podaljšanja QT intervala. Tudi v SmPC-ju obeh učinkovin (25, 26) je navedeno, da je potrebna večja previdnost pri sočasnem jemanju učinkovin, ki podaljšujejo QT interval in povzročajo motnje v srčnem ritmu. Ti učinkovini nista povsem kontraindicirani je pa potrebno spremljanje bolnika kadar prejema obe zdravili hkrati. Priporočljivo je spremljati QT interval pri bolnikih, ki prejemajo sočasno terapijo, če se ni mogoče izogniti posamični kombinaciji.

Kvetiapin je večkrat vstopal v potencialno X interakcijo tudi z antipsihotikom **haloperidolom**. Obe učinkovini sta antipsihotika, ki lahko podaljšujeta QT interval, zato je tudi pri tej kombinaciji potrebna večja previdnost. (25, 27)

Vsekakor je omejitev pomena interakcije pomanjkanje podatkov o natančnih odmerkih zdravil, v tem primeru kvetiapina, saj so nekateri neželeni učinki kvetiapina odvisni od odmerka, kar je posledica različne receptorske vezave kvetiapina (pri nižjih odmerkih je izrazita vezava na $\alpha 1$ in H1 receptorje), zato je profil neželenih učinkov in posledično same interakcije odvisen tudi od samega odmerka zdravila. V kolikor so zdravniki predpisali nižje odmerke kvetiapina (npr. 25 mg), ki se pogosto uporabljajo je verjetnost tovrstno klinično pomembne interakcije znižana. (28, 29) Omenjeni rezultati pa nakazujejo veliko previdnost pri predpisovanju kvetiapina tovrstnim bolnikom, saj je verjetnost pomembnih interakcij zelo povišana.

5.3.1.2 Potencialne interakcije PMU z ostalimi učinkovinami - Lexicomp

Največ potencialnih X interakcij z drugimi učinkovinami smo zaznali s ciprofloksacinom, ki je največkrat vstopal v interakcijo s kvetiapihom. Trikrat je bila zaznana potencialna X interakcija *moksifloksacina in escitaloprama*, štirikrat pa *moksifloksacina s kvetiapihom* zaradi tveganja za podaljšanje QT intervala. Klinično to pomeni povečano previdnost pri uporabi teh kombinacij učinkovin. Nitrofurantoin, ki spada med PIM, ni bil zaznan v nobeni potencialni X interakciji, zato tudi nismo zaznali povezave med predpisom nitrofurantoina in pojavom potencialnih X interakcij. *Azitromicin* je PMU, ki se pogosto predpisuje, zato smo preverili ali obstaja povezava med predpisom azitromicina in pojavom potencialnih X interakcij in ugotovili, da te povezave ni. Kljub temu priporočamo predpis *midekamicina* namesto azitromicina, da bi se izognili potencialnim nevarnim interakcijam in ekološki škodi. (16)

5.3.2 Drugs.com – Potencialne MA in MD interakcije

S programom Drugs.com smo povprečno na osebo zaznali 1,3 potencialnih MA interakcij. Več kot polovica preiskovanih (58 %) je imela vsaj 1 potencialno MA interakcijo. Zaznali smo v povprečju 10,0 potencialnih MD interakcij na oskrbovanca.

Učinkovina, ki se je najpogosteje pojavljala med potencialnimi MA interakcijami je bila **tramadol**, ki je tvorila več kot tretjino vseh potencialnih MA interakcij. Druga najpogostejša učinkovina, ki se je pojavljala med potencialnimi MA interakcijami je bila **kvetiapin**, ki je z ostalimi učinkovinami tvoril skoraj petino vseh potencialnih MA interakcij.

Navedeni rezultati prikazujejo pomembnost predpisovanja teh zdravil tovrstni populaciji in nakazujejo predvsem možnosti uporabe drugih zdravil, ki ne vstopajo v pomembnejše interakcije. Na tem mestu je potrebno omeniti npr. metamizol in paracetamol, ki od analgetikov praktično nimata pomembnejših interakcij z ostalimi zdravili in sta kot takšna primerna za uporabo namesto tramadola v ustreznih odmerkih za zdravljenje nociceptivne bolečine. O kvetiapinu smo pisali že v prejšnjem poglavju. Vsekakor moramo omeniti še escitalopram in haloperidol, ki vstopata v številne pomembne interakcije in se jim je mogoče izogniti z uporabo drugega antidepressiva, npr. sertralin ali antipsihotika (npr. aripiprazol), kjer je to mogoče.

5.3.2.1 *Potencialne interakcije PMU z ostalimi učinkovinami – Drugs.com*

Med učinkovinami, ki so se pogosto pojavljale med potencialnimi MA interakcijami, sta bile tudi dve PMU – **ciprofloksacin** in **moksifloksacin**. Napovedali smo, da v kolikor je imel bolnik predpisan ciprofloksacin kot PMU, je imel tudi obet za potencialno MA interakcijo več kot 1.

Najpogosteje smo zaznali potencialno interakcijo *ciprofloksacin-tramadol*. Tudi v Drugs.com ob zaznani interakciji poda program razlago o klinični pomembnosti interakcije. Drugs.com zazna to kombinacijo kot potencialno MA interakcijo, saj lahko tramadol povzroči epileptične napade kadar se uporablja sočasno z zdravili, ki prav tako povzročajo epileptične napade. Ciprofloksacin spada v to skupino zdravil, zato kombinacija teh dveh učinkovin lahko poveča tveganje za epileptične napade, kar je pomembno še posebej pri starostnikih. Drugs.com priporoča, da zdravnik razmisli o alternativah pri predpisovanju in odmerjanju obeh zdravil, kadar se uporabljata sočasno. Vsekakor je v tem kontekstu potrebno izpostaviti uporabo penicilinov in cefalosporinov, ki tovrstnih interakcij nimajo, s čimer se je mogoče izogniti pomembnim interakcijam med zdravili.

Po pogostosti potencialnih MA interakcij sta se pojavili z enako frekvenco interakciji *ciprofloksacin-haloperidol* in *ciprofloksacin-varfarin*. Pri potencialni interakciji ciprofloksacina z varfarinom lahko pride do povečanega učinka varfarina in tveganja za krvavitve, zato je potrebno glede na INR bolnika prilagoditi odmerek varfarina. Mnoge

PMU vplivajo na povečano koncentracijo varfarina v krvi, zato morajo zdravniki biti previdni pri predpisovanju PMU bolnikom, ki se zdravijo z antikoagulantmi. (30)

Drugs.com je zaznal potencialno MA interakcijo med ciprofloksacinom in haloperidolom, saj obe učinkovini povečata tveganje za motnje srčnega ritma in aritmije, ki so lahko za bolnika ogrožajoče. Bolnike z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, ventrikularne aritmije ali neurejenimi elektrolitskimi motnjami moramo zato skrbno nadzorovati. (26, 27)

5.4 Primerjava baz Lexicomp in Drugs.com

5.4.1 Primerjava zaznanih potencialnih interakcij

Na splošno smo z bazo Drugs.com zaznali večje število tako MA kot MD potencialnih interakcij, kot z bazo Lexicomp, kjer smo iskali potencialne X in D interakcije. V povprečju smo na oskrbovanca zaznali z bazo Lexicomp 0,52 potencialnih X interakcij in 1,9 potencialnih D interakcij, medtem ko smo z bazo Drugs.com zaznali 1,3 potencialnih MA interakcij in kar 10,0 potencialnih MD interakcij. Z obema bazama smo zaznali da najpogosteje v X oziroma MA interakcije vstopa *kvetiapin*, z bazo Drugs.com smo zaznali še večje število potencialnih MA interakcij s *tramadolom*, pri Lexicompu pa se tramadol ni pojavljal med zaznanimi potencialnimi X interakcijami. V splošnem lahko torej trdimo, da baza Drugs.com zazna povprečno več potencialnih MA in MD interakcij kot jih zazna Lexicomp (potencialne X in D interakcije), zato moramo biti previdni pri interpretaciji zaznanih interakcij ter ovrednotiti katere se bodo klinično res izrazile. Farmakokinetične interakcije so bolj predvidljive kot farmakodinamske, se pa slednje v naši raziskavi pojavljajo pogosteje, zato se jim je potrebno izogniti ali jih vsaj zmanjšati.

Z obema bazama smo pri PMU zaznali največ potencialnih interakcij s *ciprofloksacinom*. Večini interakcijam s ciprofloksacinom se lahko izognemo s preudarnim predpisovanjem sočasnih zdravil in/ali izbiro druge PMU (npr. penicilinski antibiotik ali cefalosporin). Če se bolniki zdravijo z antidepresivi lahko ob sočasnem zdravljenju s ciprofloksacinom priporočamo sertralin namesto escitaloprama (pomembna interakcija) in venlafaksin namesto duloksetina (pomembna farmakokinetična interakcija preko CYP 1A2). Namesto pogoste uporabe kvetiapina priporočamo antidepresiv mirtazapin v manjših odmerkih, ki ima ugodnejši interakcijski profil kot trazodon ali kvetiapin, ki povzročata podaljšanje QT intervala, hkrati pa ima mirtazapin tudi sedativno delovanje. (20, 32)

Priporočamo uporabo penicilinov ali cefalosporinov druge generacije (npr. cefuroksim) namesto ciprofloksacina, in se tako izognemo nekaterim resnejšim interakcijam. Večina interakcij, ki smo jih zaznali s programoma je bilo farmakodinamskih (npr. podaljšanje QT intervala), kar ne vpliva na zmanjšanje protimikrobnega delovanja, s tem pa se interakcija ne izrazi klinično. Kljub temu je potrebno preučiti kardiovaskularno tveganje pri pacientih, ki imajo težave s podaljšanjem QT intervala, predvsem pred predpisom in po predpisu rizičnih zdravil. (36)

Nitrofurantoin je bil predpisan in uporabljen pri 5 starostnikih, pri nobenem izmed uporabljenih programov nismo zaznali potencialnih interakcij nitrofurantoina z drugimi zdravili. Kljub temu da je nitrofurantoin učinkovito zdravilo za zdravljenje okužb z E. coli in je zdravilo izbora za zdravljenje spodnjih okužb urinarnega trakta, so pri njegovi uporabi poročali o napadih pri starostnikih, zato je potrebna večja previdnost kadar z njim zdravimo okužbe pri starejših bolnikih z duševno motnjo. E.coli je vedno bolj rezistentna na kinolone, ki imajo tudi veliko interakcij s psihofarmaki, zato priporočamo uporabo amoksicilina s klavulansko kislino ali cefuroksima pri starostnikih s cistitisi, v primerih ko se nitrofurantoina zaradi neželenih učinkov ne sme predpisovati. (14, 33)

Pri izbiri ustreznega programa za zaznavanje tveganih interakcij med zdravili, želimo, da je program čim bolj občutljiv, tako da zazna klinično pomembne interakcije in da je hkrati čim bolj specifičen in je sposoben zanemariti klinično nepomembne interakcije. Zdravniki in farmacevti zato potrebujejo ustrezen program, ki jim omogoča razlikovanje med klinično pomembnimi in nepomembnimi interakcijami. (31) Raziskava, ki so jo izvedli Halkin s sodelavci, je pokazala, da uporaba programov za zaznavo interakcij med zdravil s strani zdravnikov in farmacevtov zmanjša 67,5% nevarnih interakcij med zdravili. (34) Za zdravnike je pomembno tudi, da so programi, ki jih uporabljajo med predpisovanjem zdravil čim bolj posodobljeni in da vsebujejo dele, ki prikazujejo reference na katere se nanašajo opisi interakcij, saj s tem lahko ocenijo katere interakcije so lahko klinično nevarne za bolnike. (31) Pri starostnikih je to še posebej pomembno saj so populacija, ki prejemajo veliko število zdravil, ni pa nujno da se bodo vse interakcije klinično zares izrazile. Iz tega razloga je pomembno razlikovati med klinično pomembnimi interakcijami in potencialnimi interakcijami, ki smo jih raziskovali v tej raziskavi.

5.4.2 Primerjava baz glede na zaznane potencialne interakcije različnih skupin PMU

Raziskali smo da baza Drugs.com napove statistično več potencialnih interakcij kot Lexicomp, kar pomeni, da v večji meri opozarja zdravnike in farmacevte, da obstajajo pomembne potencialne interakcije. To pa končno pomeni, da je večja verjetnost, da se tem interakcijam izognemo tudi v klinični praksi. Rezultati kažejo, da je ob vsakdanjem predpisu s PMU pomembna razlika glede vrste uporabljenega programa v splošnem in pri posameznih skupinah PMU.

FLUOROKINOLONI

Raziskali smo, da večino X/MA predstavljajo fluorokinoloni, kar 36 % oziroma 62 % od vseh fluorokinolonov jih vstopa v X/MA interakcije z ostalimi zdravili, kar pomeni, da ima cca. vsak drugi bolnik s fluorokinolonom pomembne X/MA interakcije.

MAKROLIDI

Zaradi majhnega vzorca pri makrolidih težko naredimo kakšne zaključke razen, da tvorijo pomembne X interakcije z ostalimi zdravili in moramo biti previdni.

CO-TRIMOKSAZOL

Velika razlika obstaja tudi v Co-trimoksazolu kjer program Lexicomp ni zaznal nobene interakcije kot X, Drugs.com kar 9. To pomeni, da je potrebno biti pazljiv pri izbiri programa za to skupino.

BETALAKTAMSKI ANTIBIOTIKI

Rezultati so pokazali da so betalaktami skupina, ki so praktično brez X/MA interakcij. V tem pogledu so najbolj varna skupina zdravil in se priporočajo kot prva izbira pri bolnikih s polifarmakoterapijo, saj imajo veliko prednosti.

Uporaba fluorokinolonov tako poleg pomembnega ekološkega vpliva vodi tudi do večje verjetnosti pojava potencialnih X/MA interakcij od ostalih skupin. Iz rezultatov vidimo, da fluorokinoloni v največjem obsegu povzročajo interakcije, če odštejemo makrolide z majhnimi frekvencami. Po statističnem vrednotenju fluorokinolonov in vseh ostalih skupin skupaj vidimo, da imajo fluorokinoloni statistično signifikantno več interakcij v obeh programih kot vse ostale skupine skupaj, kar pomeni, da lahko zavrnilo ničelno hipotezo H_0 , ki predvideva, da ni razlik v pogostosti interakcij med fluorokinoloni in vsemi ostalimi. To je klinično uporabno, saj vemo, da so fluorokinoloni bolj tvegani s stališča potencialnih interakcij kot vse ostale skupine PMU.

Raziskali smo, da obstajajo razlike med številom potencialnih interakcij za oba programa med posameznimi skupinami in s tem zavrnilo 3. ničelno hipotezo (H_0), da med skupinami ni razlik, ki ne bi bile zgolj slučajne. Oba programa torej napovesta razlike med posameznimi skupinami PMU.

5.4.3 Interpretacija in primerjava statističnih modelov

Pri oblikovanju modela z uporabo linearne regresije, kjer smo raziskali povezavo med predpisom PIM (glede na PRISCUS listo) in vplivom dveh neodvisnih spremenljivk (starost, število vseh zdravil) so rezultati pokazali da je pri številu vseh zdravil povezava, ki je statistično pomembna. Če se pri bolniku poveča število zdravil za eno zdravilo se število Priscus zdravil poveča za 0,05. Rezultati so kazali da starost ni imela vpliva. Glede na navedeno nam rezultati povedo, da se je potrebno izogniti predpisovanju PIM v realni klinični praksi, saj tako lahko izboljšamo kvaliteto predpisovanja zdravil pri tej populaciji. Zaradi tega je posebej dobrodošlo uporabljati PIM liste v redni klinični praksi.

Po oblikovanju statističnih modelov za napoved potencialnih interakcij pri starostnikih v DSO za obe bazi s katerimi smo preiskovali interakcije – Lexicomp in Drugs.com, smo želeli raziskati vpliv nekaterih neodvisnih spremenljivk kot so spol, starost, število predpisanih zdravil in število PMU, na odvisno spremenljivko – pojav X/MA interakcije, DA ali NE. Glede na rezultate smo raziskali da je model, ki smo ga sestavili na podlagi preučevanja pogostih interakcij z bazo Drugs.com bolj občutljiv kot model, ki smo ga sestavili na podlagi preučevanja pogostih potencialnih interakcij z bazo Lexicomp. Model Lexicomp se je izkazal za bolj specifičnega od modela Drugs.com. Pri modelu, ki smo ga oblikovali za bazo Drugs.com dve neodvisni spremenljivki (število zdravil, starost)

vplivata statistično značilno na odvisno spremenljivko, pri modelu Lexicomp pa samo ena (število zdravil). V vsakem primeru so navedeni rezultati le empirično pomembni, saj v praksi ni nujno, da bi se potencialno pomembne klinične interakcije tudi dejansko izrazile, a vseeno rezultati kažejo pomen določenih spremenljivk na pojav pomembnih interakcij pri bolnikih pri tej populaciji. Z navedenim modeliranjem smo potrdili naše rezultate iz prejšnjih poglavij, da starost ne vpliva samo na število zdravil, ampak tudi na število potencialnih interakcij pri bolnikih, ki prejemajo PMU.

5.5 Prednosti in pomanjkljivosti raziskave

5.5.1 Pomanjkljivosti raziskave

Točkovno prevalenčna raziskava potencialnih interakcij med antibiotiki in ostalimi zdravili v slovenskih domovih za starejše občane je prikazala stanje zgolj v eni časovni točki, in sicer na dan izpisa zdravil iz zdravniške dokumentacije. Omejitve predstavljata predvsem uporabljena programa za zaznavo potencialnih interakcij med zdravili (Drugs.com in Lexicomp), ki imata omejeno natančnost ter spreminjanje interakcij s časom (nova verzija, možnost drugačnih interakcij). Za namen našega raziskovanja bi lahko uporabili tudi kakšen drug program (npr. Micromedex Drug Interactions, iFacts, Medscape,...). Kljub temu da se program Lexicomp uporablja v podobnih raziskavah, so rezultati potencialnih interakcij, ki jih zazna odvisni od verzije programa, zato moramo rezultate interpretirati previdno. Iz raziskave so bile izvzete tudi navade starostnikov (npr. kajenje, prehrana), ki bi lahko pomembno vplivale na rezultate raziskave (npr. ciprofloksacin in kajenje, duloksetin in kajenje). (35) Omenjena omejitev prikazuje pomen celostnega pogleda na interakcije med zdravili pri tovrstni populaciji, ki so že tako izpostavljeni veliki količini zdravil.

Raziskava je vključevala samo potencialne interakcije, katere se v velikem obsegu ne izrazijo v kliničnem okolju, kljub temu pa jih je potrebno upoštevati, da se izognemo realnim kliničnim interakcijam, ki lahko škodujejo starostnikom in podaljšajo hospitalizacijo. Smiselno bi bilo, da bi za natančnejšo opredelitev primernosti izbranih kombinacij predpisanih zdravil (na splošno in kombinacije s PMU) spremljali bolnika in opazovali dejansko pojavljanje neželenih učinkov oziroma spremljali katere interakcije se dejansko klinično izrazijo. Rezultate naše raziskave bi lahko spremenila zdravila, ki jih v našo raziskavo nismo vključili, npr. zdravila za lokalno uporabo kot so kapljice za oči, kreme, mazila, geli in so dostopna brez recepta ali na beli recept. V raziskavi prav tako nismo preverjali ustreznosti odmerjanja zdravil, kar ima lahko učinek na klinično izražanje nekaterih pomembnih interakcij, ki so odvisne od odmerka (npr. podaljšanje QT intervala). Pomembna omejitev je tudi pomanjkanje diagnoz starostnikov in tako nismo imeli vpogleda v dejansko zdravstveno stanje oskrbovancev DSO. Te pomanjkljivosti bi lahko izboljšali z novo prospektivno raziskavo v realnem kliničnem okolju.

5.5.2 Prednosti raziskave

Mnoge raziskave v literaturi opisujejo interakcije med zdravili, a pogosto ne vključujejo smernic za predpisovanje protimikrobnih zdravil. (36, 37, 38) V naši raziskavi smo se osredotočili na interakcije zdravil s PMU, kar v slovenskih raziskavah še ni bilo izvedeno. Naša populacija so bili starostniki v DSO, ki imajo predpisano PMU. Starostniki so podvrženi polifarmakoterapiji, zato je naša raziskava pomembna z vidika predpisovanja PMU starostnikom, ki imajo zaradi velikega števila zdravil večje tveganje za pojav interakcij med zdravili. V literaturi nismo zasledili nobene podobne raziskave, zato je naša pomembna saj se nanaša na pomembnost ustreznega predpisovanja PMU starostnikom, ki imajo veliko zdravil in kroničnih obolenj, kar je pri izbiri ustrezne PMU zelo pomembno. Z raziskavo smo nakazali potrebo po uvedbi ustreznih intervencij na področju racionalne polifarmakoterapije vključujoč optimalne rabe PMU, med katerimi lahko omenimo intervencije kliničnega farmacevta, ki bi lahko svetoval pri izbiri zdravil starostnikom in s tem vplival na zmanjšanje pogostosti interakcij predpisanih zdravil starostnikom s PMU.

5.6 Pomen rezultatov

Rezultati raziskave imajo precejšnjo praktično vrednost. Z zavrnitvijo treh ničelnih hipotez smo pomembno prikazali rezultate v smislu razlik v pomembnih interakcijah med posameznimi skupinami PMU in fluorokinoloni, ki so v tem pogledu najbolj problematični. Dodatno smo prikazali, da obstajajo razlike v pomembnih interakcijah med posameznimi skupinami PMU, kar pomeni, da iz stališča potencialnih interakcij ni vseeno katero PMU prejme bolnik. V nadaljevanju smo prikazali, da obstajajo pomembne razlike v frekvenci zaznave interakcij glede na program, kar pomeni, da je potrebno poznati farmakološko ozadje interakcij, odmerke in klinični pomen potencialne interakcije. Oba programa za zaznavo potencialnih interakcij med zdravili sta uporabna v vsakodnevni praksi za zdravnike in farmacevte. Z obema programoma smo prikazali, da se z večanjem števila predpisanih zdravil poveča tveganje za pojav potencialnih interakcij zdravil s PMU, kar pomeni da ima polifarmakoterapija pomemben vpliv na zdravljenje bolnikov s PMU. Iz rezultatov je razvidno, da lahko oba programa uporabljamo v klinični praksi, kljub temu da obstajajo med njima določene razlike. Zavedati se moramo da novejša različica Lexicomp-a in Drugs.com razvrščajo interakcije med zdravili drugače, kot v različicah, ki smo jih uporabili v naši raziskavi v letu 2016. Posledično moramo ugotovitve naše raziskave v klinično prakso prenesti z veliko previdnostjo. V prihodnosti je potrebno

spodbuditi pogostejšo uporabo računalniških programov za zaznavanje potencialnih interakcij pri farmacevtilah in zdravnikih. Glede na rezultate opisane v naši raziskavi priporočamo, da se zdravniki in klinični farmacevti zavedajo možnosti potencialnih interakcij PMU z drugimi učinkovinami in da pred izbiro PMU opravijo pregled že obstoječe terapije, ki jo prejema starostnik. Klinično izražene interakcije so pomemben vzrok sprejema in obiska v bolnišnici, zato bi izboljšano zbiranje informacij o interakcijah med zdravili lahko pomagalo preprečiti takšne škodljive učinke. Večini interakcij se lahko izognemo s preudarnim predpisovanjem optimalne farmakoterapije starostnikom v DSO. Pri predpisovanju lažje izberemo drug antibiotik, kot spremenimo obstoječo terapijo starostnika, saj se PMU uporabljajo za zdravljenje infekcij in jih starostniki ne prejemajo dalj časa, s tem pa se zmanjša možnost za pojav interakcije.

6 SKLEPI

- PMU vstopajo v pomembne potencialne interakcije med zdravili pri oskrbovancih DSO-jev.
- Posamezne skupine PMU imajo različne verjetnosti za pojav pomembnih interakcij med zdravili, kar pomeni, da je za pojav pomembnih potencialnih interakcij pomembna izbira PMU.
- Drugs.com in Lexicomp sta napovedala potencialne X/MA interakcije z različnimi frekvencami, pri čemer je Drugs.com napovedal več pomembnih interakcij kot Lexicomp. Glede na številne zaznane potencialne interakcije med zdravili v obeh programih oba programa pomenita uporabno vrednost v klinični praksi.
- Ciprofloksacin je antibiotik, ki se je v naši raziskavi izkazal za najbolj tveganega z vidika potencialnih interakcij z drugimi zdravili, saj je predstavljal praktično polovico pomembnih interakcij med PMU in ostalimi zdravili. Kot alternativo ciprofloksacinu priporočamo predpisovanje penicilinov ali cefalosporinov 2.generacije (npr. cefuroksim), ki so z vidika potencialnih interakcij z drugimi zdravili varnejši.
- Psihofarmaki so v obeh programih najbolj pogosto vstopali v interakcije s PMU, pri čemer je potrebno omeniti predvsem kvetiapin. Posledično je pomembno preudarno izbirati tovrstna zdravila in jih zamenjati z enako učinkovito in varno terapijo.
- Rezultati obeh logističnih modelov prikazujejo pomen neodvisnih spremenljivk na pojav potencialno pomembne interakcije. V programu Drugs.com dve neodvisni spremenljivki (število zdravil, starost) vplivata statistično značilno na odvisno spremenljivko, pri modelu Lexicomp samo število zdravil.
- Tovrstna raziskava je prva raziskava tega tipa v našem okolju in rezultati lahko pomembno vplivajo pri ukrepih za racionalno rabo PMU oz. antibiotikov pri tej populaciji bolnikov.

7 LITERATURA

1. World Health Organisation: WHO. Internetni vir: www.who.int/. (Dostop: 15.5.2017).
2. Statistični urad RS. Internetni vir: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV8737>. (Dostop: 15.5.2017).
3. Milavec Kapun M: Starost in staranje. Zavod IRC, Ljubljana. (2011). Internetni vir: http://www.impletum.zavodirc.si/docs/Skriti_dokumenti/Starost_in_staranja-Milavec.pdf.
4. Domovi za starejše na pregledu - cenik, prosta mesta, možnost doplačila. Internetni vir: http://www.seniorji.info/DOMOVI_ZA_STAREJSE_Domovi_za_starejse_cenik_p_rijava_doplacila_informacije. (Dostop: 22.05.2017).
5. BIOFARMACIJA S FARMAKOKINETIKO. Učbenik za študente 4. letnika Enovitega magistrskega študija farmacije in študente 1. letnika Magistrskega študija industrijske farmacije. (2013). Ljubljana: Fakulteta za farmacijo. .
6. Wooten J M: Pharmacotherapy Considerations in Elderly Adults. (2012). Southern Medical Journal. 105(8):437-45. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31825fed90.
7. Davies E A, O'Mahony M S: Adverse drug reactions in special populations – the elderly. (2015). British Journal of Clinical Pharmacology, 80: 796–807. doi: 10.1111/bcp.12596.
8. Vovk T: Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili. (2010). Farmacevtski vestnik 2010; 61: 221-226.
9. Maher R L, Hanlon J T, & Hajjar E R: Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. (2014). Expert Opinion on Drug Safety, 13(1), 10.1517/14740338.2013.827660. <http://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>.
10. Veehof L J G, Meyboom-de Jong B, Haaijer-Ruskamp F M: Polypharmacy in the elderly -a literature review. (2009). European Journal of General Practice, 6:3, 98-106, doi: 10.3109/13814780009069956 .
11. Trontelj J: Medsebojno delovanje zdravil pri starostnikih. (2010). Farmacevtski vestnik 2010; 61: 237-247.

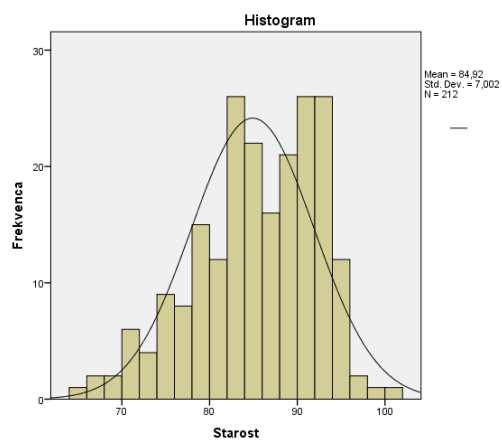
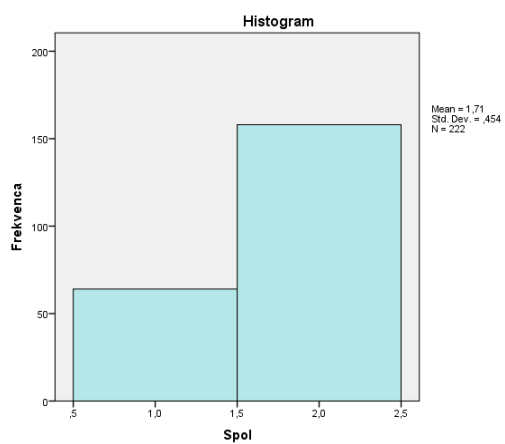
12. Gorzoni M L, Fabbri R M A, Pires S L: Potentially inappropriate medications in elderly. (2012). *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(4), 442-446.
13. Jazbar J, Locatelli I, Kos M: Obseg in značilnosti neprimerne predpisovanja zdravil za starostnike v Sloveniji. (2017). *Farmacevtski vestnik* 2017;68: 145-152.
14. Holt S, Schimedel S, Thürmann A P: Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. (2010). *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(31-32): 543–551.
15. Kerec Kos M, Grabnar I, Mrhar A: Medsebojno delovanje zdravil, Interakcije med zdravili. Internetni vir: http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna_farmacija/Interakcije/Kerec_Interakcije_koronarna_obolenja.pdf. (Dostop: 27.06.2017).
16. Lejko Zupanc T: Posebnosti okužb in rabe antibiotikov pri starostnikih. Internetni vir: http://www.szpz.info/content/2012/doc_dr_lejko_zupanc-posebnosti_okuzb_pri_starostniku.pdf. (Dostop: 28.06.2017).
17. Beckett C L, Harbarth S, Huttner B: Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. (2014). *Clinical Microbiology and Infection*, 2015 Jan; 21(1):3-9. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.018.
18. NIJZ. Poraba zdravil v Sloveniji v letu 2016. Ljubljana, 2017. Internetni vir: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_zdravil_2016_290617_zadnja.pdf. (Dostop: 15.10.2017).
19. Čižman M, Beović B et al: Nacionalna strategija smotrne rabe protimikrobnih zdravil in obvladovanja odpornosti mikrobov proti protimikrobni zdravilom v humani in veterinarski medicini (2016-2022). Ljubljana, 2016. *Revija Isis*; 41-46.
20. Stuhec M, Potocin I, Stepan D, Usaj L, Petek Ster M, Beović B: Drug–drug interactions between antibiotics and psychopharmaceuticals in Slovenian nursing homes: A retrospective observational cohort study from a national perspective. (2017). *European Psychiatry*. 41. S176. 10.1016/j.eurpsy.2017.01.2076.

21. McNeil M J, Kamal A H, Kutner J S, Ritchie C S, Abernethy A P: The Burden of Polypharmacy in Patients Near the End of Life. (2016). *Journal of Pain and Symptom Management*, 51(2), 178–183.e2. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.09.003>.
22. Van Buul L W, van der Steen J T, Doncker S M, Achterberg W P, Schellevis F G, Veenhuizen R B, Hertogh C M: Factors influencing antibiotic prescribing in long-term care facilities: a qualitative in-depth study. (2014). *BMC Geriatrics*, 14, 136. <http://doi.org/10.1186/1471-2318-14-136>
23. Pandraud Riguet I, Bonnet Zamponi D, Bourcier E, Buyse M, Laribe Caget S, Frémont P, Pautas E, Verny C, Hindlet P & Fernandez C: Monitoring of Potentially Inappropriate Prescriptions in Older Inpatients. A French Multicenter Study. (2017). *Journal of American Geriatrics Society*, 65: 2713–2719. doi:10.1111/jgs.15081
24. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Nitrofurantoin. Internetni vir: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22563>.
25. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Kvetiapin. Internetni vir: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6A81B3514C418C3EC12579EC001FFDC2/\\$File/s-017901.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6A81B3514C418C3EC12579EC001FFDC2/$File/s-017901.pdf).
26. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Ciprofloksacin. Internetni vir: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/03B2C46F0BF08A46C12579C2003F52DE/\\$File/s-016814.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/03B2C46F0BF08A46C12579C2003F52DE/$File/s-016814.pdf).
27. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Haloperidol. Internetni vir: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/91559559014C6EC8C12579C2003F52D0/\\$File/s-018343.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/91559559014C6EC8C12579C2003F52D0/$File/s-018343.pdf).
28. Gefvert O, Lundberg T, Wieselgren IM, Bergström M, Långström B, Wiesel F & Lindström L: D(2) and 5HT(2A) receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. (2000). *European Neuropsychopharmacology Journal*. 2001 Apr;11(2):105-10.
29. Furst B A, Champion K M, Pierre J M, Wirshing D A & Wirshing W C: Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin. (2002). *Biological Psychiatry*. 2002 Feb 1;51(3):264-5.

30. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Varfarin. Internetni vir: [http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/0732BEF04DB404E1C12579C2003F6886/\\$File/s-017996.pdf](http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/0732BEF04DB404E1C12579C2003F6886/$File/s-017996.pdf).
31. Kheshti R., Aalipour M., & Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. (2016). *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 5(4), 257–263. <http://doi.org/10.4103/2279-042X.192461>.
32. Wilson S J, Nutt D J, Alford C et al: British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *Journal of Psychopharmacology* 2010 24(11) 1577–1600.
33. Stuhec M, Svab V: Nitrofurantoin-induced life-threatening seizures. (2012). *Wiener Klinische Wochenschrift* 2012;124:653-654.
34. Halkin H., Katzir I., Kurman I., Jan J, Malkin B B O: Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. (2001). *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69:. 260–265. doi:10.1067/mcp.2001.114228.
35. Mangerud W L, Bjerkeset O, Holmen T L, Lydersen S, Indredavik M S: Smoking, alcohol consumption, and drug use among adolescents with psychiatric disorders compared with a population based sample. *Journal of Adolescence* 2014;37:1189-1199.
36. Beovic B, Plesnicar B K, Potocan M et al: Antibiotic Prescribing in Psychiatric Hospitals and Interactions between Antibiotics and Psychotropic Drugs: A Prospective Observational Study. (2015). *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2016; 37: 233–5.
37. Søråas I A, Staurset H B, Slørdal L et al: Drug-drug interactions in nursing home patients. (2014). *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014; 134: 1041–46.
38. Björkman I K, Fastbom J, Schmidt I K et al: Drug–drug interactions in the elderly. (2002). *The Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36: 1675–81.

8 PRILOGE

8.1 Priloga 1: Rezultati normalnosti porazdelitve glede na spol in starost



8.2 Priloga 2: Korelacija med spolom in številom predpisanih zdravil

Correlations			Št. vseh predpisanih zdravil	Spol
Spearman's rho	Št. vseh predpisanih zdravil	Correlation Coefficient	1,000	,054
		Sig. (2-tailed)	.	,431
		N	212	212
Spol		Correlation Coefficient	,054	1,000
		Sig. (2-tailed)	,431	.
		N	212	212

8.3 Priloga 3: Korelacija med starostjo in številom predpisanih zdravil

Correlations			Starost	Št. vseh predpisanih zdravil
Spearman's rho	Starost	Correlation Coefficient	1,000	-,058
		Sig. (2-tailed)	.	,403
		N	212	212
Št. vseh predpisanih zdravil	Št. vseh predpisanih zdravil	Correlation Coefficient	-,058	1,000
		Sig. (2-tailed)	,403	.
		N	212	212

8.4 Priloga 4: Korelacija med številom predpisanih zdravil in številom X/MA interakcij

Correlations

			Št. vseh predpisanih zdravil	LEXI št. X interakcij
Spearman's rho	Št. vseh predpisanih zdravil	Correlation Coefficient	1,000	,267**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	212	212
	LEXI št. X interakcij	Correlation Coefficient	,267**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	212	212

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

			Št. vseh predpisanih zdravil	DRUGS.com MAJOR interakcije
Spearman's rho	Št. vseh predpisanih zdravil	Correlation Coefficient	1,000	,339**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	212	212
	DRUGS.com MAJOR interakcije	Correlation Coefficient	,339**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	212	212

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

8.5 Priloga 5: Rezultati Mann-Whitney U testa – primerjava med spoloma

Ranks				
	Spol	N	Mean Rank	Sum of Ranks
LEXI št. X interakcij	M	57	113,45	6466,50
	Ž	155	103,95	16111,50
	Total	212		

Test Statistics ^a	
	LEXI št. X interakcij
Mann-Whitney U	4021,500
Wilcoxon W	16111,500
Z	-1,227
Asymp. Sig. (2-tailed)	,220

a. Grouping Variable: Spol

8.6 Priloga 6: Crosstabs in Chi-kvadrat test - Lexicomp

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
ima predpisan ciprofloksacin * vsaj 1 X Lexi interakcija	212	100,0%	0	0,0%	212	100,0%

ima predpisan ciprofloksacin * vsaj 1 X Lexi interakcija Crosstabulation

			vsaj 1 X Lexi interakcija		Total
			nima nobene X interakcije (Lexi)	ima vsaj 1 X interakcijo (Lexi)	
ima predpisan ciprofloksacin	Ne	Count	128	52	180
		Expected Count	124,0	56,0	180,0
	Da	Count	18	14	32
		Expected Count	22,0	10,0	32,0
Total		Count	146	66	212
		Expected Count	146,0	66,0	212,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2,799 ^a	1	,094		
Continuity Correction ^b	2,149	1	,143		
Likelihood Ratio	2,670	1	,102		
Fisher's Exact Test				,102	,074
Linear-by-Linear Association	2,786	1	,095		
N of Valid Cases	212				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,96.

b. Computed only for a 2x2 table

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
ima predpisan nitrofurantoin * vsaj 1 X Lexi interakcija	212	100,0%	0	0,0%	212	100,0%

ima predpisan nitrofurantoin * vsaj 1 X Lexi interakcija Crosstabulation

			vsaj 1 X Lexi interakcija		Total
			nima nobene X interakcije (Lexi)	ima vsaj 1 X interakcijo (Lexi)	
ima predpisan nitrofurantoin	NE	Count	141	66	207
		Expected Count	142,6	64,4	207,0
	DA	Count	5	0	5
		Expected Count	3,4	1,6	5,0
Total		Count	146	66	212
		Expected Count	146,0	66,0	212,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,315 ^a	1	,128		
Continuity Correction ^b	1,067	1	,302		
Likelihood Ratio	3,784	1	,052		
Fisher's Exact Test				,327	,152
Linear-by-Linear Association	2,304	1	,129		
N of Valid Cases	212				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,56.

b. Computed only for a 2x2 table

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
ima predpisan azitromicin * vsaj 1 X Lexi interakcija	212	100,0%	0	0,0%	212	100,0%

ima predpisan azitromicin * vsaj 1 X Lexi interakcija Crosstabulation

			vsaj 1 X Lexi interakcija		Total
			nima nobene X interakcije (Lexi)	ima vsaj 1 X interakcijo (Lexi)	
ima predpisan azitromicin	Ne	Count	144	63	207
		Expected Count	142,6	64,4	207,0
	Da	Count	2	3	5
		Expected Count	3,4	1,6	5,0
Total		Count	146	66	212
		Expected Count	146,0	66,0	212,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1,990 ^a	1	,158		
Continuity Correction ^b	,850	1	,356		
Likelihood Ratio	1,811	1	,178		
Fisher's Exact Test				,176	,176
Linear-by-Linear Association	1,981	1	,159		
N of Valid Cases	212				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,56.

b. Computed only for a 2x2 table

8.7 Priloga 7: Crosstabs in Chi-kvadrat test – Drugs.com

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
ima predpisan azitromicin * vsaj 1 X Drugs interakcija	212	100,0%	0	0,0%	212	100,0%

ima predpisan azitromicin * vsaj 1 X Drugs interakcija Crosstabulation

			vsaj 1 X Drugs interakcija		Total
			nima nobene X interakcije (drugs.com)	ima vsaj 1 X interakcijo (drugs.com)	
ima predpisan azitromicin	Ne	Count	87	120	207
		Expected Count	86,9	120,1	207,0
Da	Count	2	3	5	
	Expected Count	2,1	2,9	5,0	
Total	Count	89	123	212	
	Expected Count	89,0	123,0	212,0	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,008 ^a	1	,928		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,008	1	,927		
Fisher's Exact Test				1,000	,649
Linear-by-Linear Association	,008	1	,928		
N of Valid Cases	212				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,10.

b. Computed only for a 2x2 table

8.8 Priloga 8: Kruskal-Wallis test; razlike med antibiotiki - Lexicomp in Drugs.com

Ranks			
	vrsta antibiotika (Ciprofloksacin, nitrofurantoin, azitromicin,moksifloksacin, drugo)	N	Mean Rank
vsaj 1 X Lexi interakcija	ciprofloksacin	34	123,38
	nitrofurantoin	5	73,50
	azitromicin	5	137,10
	moksifloksacin	8	126,50
	drug atb	160	101,99
	Total	212	
vsaj 1 X Drugs interakcija	ciprofloksacin	34	113,59
	nitrofurantoin	5	45,00
	azitromicin	5	108,60
	moksifloksacin	8	137,75
	drug atb	160	105,29
	Total	212	

Test Statistics^{a,b}

	vsaj 1 X Lexi interakcija	vsaj 1 X Drugs interakcija
Chi-Square	10,856	10,434
df	4	4
Asymp. Sig.	,028	,034

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: vrsta antibiotika
(Ciprofloksacin, nitrofurantoin,
azitromicin,moksifloksacin, drugo)

8.9 Priloga 9: Rezultati Wilcoxonovega, Mann-Whitneyevega U in Kruskal-Wallisovega testa za razlike v zaznanih potencialnih interakcijah med različnimi skupinami antibiotikov glede na uporabo programov Lexicomp oz. Drugs.com

Test Statistics^a

	ŠTDRUGSX KINOLONI - ŠTLEXIKINO LONI	ŠTEVILODRUG SPENICILINI - ŠTEVILOXPENI CILINI	ŠTEVILODRUGS MAKROLIDI - ŠTEVILOXMAKR OLIDI	ŠTEVILODRUG STMTSMX - ŠTEVILOXTMT SMX	ŠTEVILODRU GSDRUGI - ŠTEVILOXDR UGI	ŠTEVILOD RUGSVSI - ŠTEVILOXL EXIVSI
Z	-3,735 ^b	-1,000 ^c	-1,414 ^b	-3,000 ^b	-1,000 ^b	-4,257 ^b
Asy mp. Sig. (2- tail ed)	,000	,317	,157	,003	,317	,000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

c. Based on positive ranks.

Test Statistics^a

	številoX	številoMadrugs
Mann-Whitney U	1876,000	1124,000
Wilcoxon W	9502,000	8750,000
Z	-6,627	-9,277
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000

a. Grouping Variable: kinolon1betalactam2

Test Statistics^a

	STEVILOX	STEVILOMADRUGS
Mann-Whitney U	285,000	324,000
Wilcoxon W	475,000	514,000
Z	-3,005	-1,867
Asymp. Sig. (2-tailed)	,003	,062

a. Grouping Variable: kinolon1TMTSMX2

Test Statistics^a

		STEVILOXLEXI	MADRUGSN
Most Extreme Differences	Absolute	,313	,514
	Positive	,313	,514
	Negative	,000	,000
Kolmogorov-Smirnov Z		1,894	3,109
Asymp. Sig. (2-tailed)		,002	,000

a. Grouping Variable: kinolon1ostali2

Kruskal-Wallis test**Ranks**

		SkupinaATB	N	Mean Rank
LEXI št. X interakcij		FLUOROKINOLON	47	117,46
		BETALAKTAM	123	100,22
		MAKROLID	4	128,00
		SULFAMETOKSAZOL+TRIMETOPRIM	19	114,13
		OSTALO	19	107,92
		Total	212	
DRUGS.com MAJOR interakcije		FLUOROKINOLON	47	122,52
		BETALAKTAM	123	98,61
		MAKROLID	4	152,13
		SULFAMETOKSAZOL+TRIMETOPRIM	19	130,76
		OSTALO	19	84,11
		Total	212	

Test Statistics^{a,b}

	LEXI št. X interakcij	DRUGS.com MAJOR interakcije
Chi-Square	5,399	14,332
df	4	4
Asymp. Sig.	,249	,006

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: SkupinaATB

8.10 Priloga 10: Oblikovanje napovednega modela za bazo Lexicomp

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	10,707	4	,030
	Block	10,707	4	,030
	Model	10,707	4	,030

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	252,238 ^a	,049	,069

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	14,097	8	,079

Classification Table^a

	Observed	Predicted		
		vsaj 1 X Lexi interakcija		Percentage Correct
		nima nobene X interakcije (Lexi)	ima vsaj 1 X interakcijo (Lexi)	
Step 1	vsaj 1 X Lexi interakcija	140	6	95,9
	ima vsaj 1 X interakcijo (Lexi)	58	8	12,1
	Overall Percentage			69,8

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	Spol	-,420	,353	1,411	1	,235	,657	,329	1,314
	Starost	,002	,023	,006	1	,940	1,002	,958	1,047
	ZdravilaTotal	,103	,040	6,709	1	,010	1,108	1,025	1,198
	št.antibiotikovATCJ	,899	,639	1,980	1	,159	2,458	,702	8,598
	Constant	-2,328	2,041	1,301	1	,254	,097		

a. Variable(s) entered on step 1: Spol, Starost, ZdravilaTotal, št.antibiotikovATCJ.

8.11 Priloga 11: Oblikovanje napovednega modela za bazo Drugs.com

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	26,243	4	,000
	Block	26,243	4	,000
	Model	26,243	4	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	262,175 ^a	,116	,157

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	5,645	8	,687

Classification Table^a

	Observed	Predicted			Percentage Correct
		vsaj 1 X Drugs interakcija			
		nima nobene X interakcije (drugs.com)	ima vsaj 1 X interakcijo (drugs.com)		
Step 1	vsaj 1 X Drugs interakcija	41	48	46,1	
	nima nobene X interakcije (drugs.com)	26	97	78,9	
Overall Percentage				65,1	

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	Spol	-,060	,349	,029	1	,864	,942	,476	1,866
	Starost	-,060	,023	6,994	1	,008	,942	,901	,985
	ZdravilaTotal	,177	,047	14,020	1	,000	1,193	1,088	1,309
	št.antibiotikovATCJ	,055	,682	,007	1	,935	1,057	,278	4,023
	Constant	3,575	2,048	3,048	1	,081	35,685		

a. Variable(s) entered on step 1: Spol, Starost, ZdravilaTotal, št.antibiotikovATCJ.

8.12 Priloga 12: Linearna regresija

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,257 ^a	,066	,057	,802	,066	7,405	2	209	,001

a. Predictors: (Constant), Št. vseh predpisanih zdravil, Starost

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	9,520	2	4,760	7,405	,001 ^b
	Residual	134,348	209	,643		
	Total	143,868	211			

a. Dependent Variable: št. Zdravil (Priscus)

b. Predictors: (Constant), Št. vseh predpisanih zdravil, Starost

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Correlations		
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Zero-order	Partial	Part
		1	(Constant)	,713			,696		1,024	,307	-,660
	Starost	-,007	,008	-,058	-,866	,388	-,022	,009	-,069	-,060	-,058
	Št. vseh predpisanih zdravil	,052	,014	,248	3,708	,000	,024	,080	,251	,248	,248

a. Dependent Variable: št. Zdravil (Priscus)