

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SABINA JERAJ

# DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

*Ljubljana, 2013*

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SABINA JERAJ

**SPREMLJANJE IZIDOV ZDRAVLJENJA S  
PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI NA KLINIKI ZA  
INFEKCIJSKE BOLEZNI IN VRO INSKA STANJA  
UNIVERZITETNEGA KLINI NEGA CENTRA  
LJUBLJANA**

MONITORING OUTCOMES OF ANTIMICROBIAL  
TREATMENT AT THE CLINIC FOR INFECTIOUS  
DISEASES AND FEBRILE ILLNESSES OF THE  
UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

*Ljubljana, 2013*

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in na Kliniki za infekcijske bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana pod somentorstvom Vesne Bizjak, mag. farm., spec. klin. farm.

Komisija za medicinsko etiko je diplomsko nalogo označila za etično sprejemljivo in izdala svoje soglasje.

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. in somentorici Vesni Bizjak, mag. farm., spec. klin. farm. za strokovno pomoč pri izdelavi diplomske naloge. Zahvaljujem se tudi zdravniškemu osebju na IV. oddelku za odstopitev prostora za delo kljub prostorski stiski in osebju lekarne za uporabo računalnika na Kliniki za infekcijske bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana. Hvala Nini Landekar in Anžetu Vasletu za pomoč pri pripravi kratkih opisov interakcij med zdravili.

Še posebno bi se rada zahvalila družini, prijateljem in fantu za podporo in razumevanje tekom celotnega študija.

IZJAVA

**Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorice Vesne Bizjak, mag. farm., spec. klin. farm.**

Ljubljana, 13. 6. 2013

Sabina Jeraj

Predsednik diplomske komisije: izr. prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

lan diplomske komisije: doc. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm.

# VSEBINA

<b>POVZETEK</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>II</b>
<b>KLJU NE BESEDE</b> .....	<b>III</b>
<b>SEZNAM OKRAJŠAV</b> .....	<b>III</b>
<b>SEZNAM TABEL</b> .....	<b>IV</b>
<b>SEZNAM SLIK</b> .....	<b>V</b>
<b>SEZNAM ENA B</b> .....	<b>VI</b>
<b>SEZNAM PRILOG</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. PROTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE .....	1
1.2. INTERAKCIJE MED ZDRAVILI .....	2
1.2.1. Farmakokineti ne interakcije.....	2
1.2.2. Farmakodinami ne interakcije .....	3
1.3. HEPATOTOKSI NOST IN NEFROTOKSI NOST ZDRAVIL .....	3
1.3.1. Biokemi ni jetrni testi .....	3
1.3.2. Biokemi ni testi za oceno hitrosti glomerularne filtracije .....	6
1.3.3. Hepatotoksi nost zdravil .....	8
1.3.4. Nefrotoksi nost zdravil .....	9
1.4. IZBIRA USTREZNEGA REŽIMA ODMERJANJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL --	10
1.4.1. Prilagajanje režima odmerjanja protimikrobnih zdravil pri jetrni bolezni .....	11
1.4.2. Prilagajanje režima odmerjanja protimikrobnih zdravil pri zmanjšani ledvi ni funkciji .....	11
1.4.3. Prilagajanje režima odmerjanja protimikrobnih zdravil glede na njihovo vstopanje v interakcije med zdravili.....	12
1.4.4. Prilagajanje režima odmerjanja protimikrobnih zdravil glede na genetske dejavnike	12
1.4.5. Izkušveno in usmerjeno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili.....	13
1.4.6. Preklop iz intravenskega na peroralno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili.....	14
1.5. PACIENT NA TERCIARNI RAVNI ZDRAVSTVENEGA VARSTVA .....	14
<b>2. NAMEN DELA</b> .....	<b>17</b>
<b>3. MATERIALI IN METODE</b> .....	<b>18</b>
3.1. PREDSTAVITEV KLINI NEGA OKOLJA .....	18
3.2. KRITERIJ ZA VKLJU ITEV PACIENTOV V RAZISKAVO .....	18
3.3. IZPISOVANJE PODATKOV O PACIENTIH .....	18
3.4. ISKANJE POTENCIALNIH IN KLINI NO IZRAŽENIH INTERAKCIJ MED ZDRAVILI .....	19
3.5. ISKANJE KLINI NO IZRAŽENIH NEŽELNIH U INKOV ZDRAVIL .....	21

3.6. ISKANJE KLINI NO IZRAŽENE HEPATOTOKSI NOSTI IN NEFROTOKSI NOSTI ZDRAVIL -----	21
3.7. PREVERJANJE SKLADNOSTI REŽIMOV ODMERJANJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL -----	22
3.7.1. Preverjanje skladnosti odmerkov in odmernih intervalov protimikrobnih zdravil ----	22
3.7.2. Preverjanje skladnosti dnevnih odmerkov protimikrobnih zdravil-----	24
3.7.3. Preverjanje skladnosti števil dni zdravljenja s protimikrobnimi zdravili -----	24
3.7.4. Preverjanje ustreznosti na inov aplikacije in preklpov iz intravenskega na peroralno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili -----	26
3.7.5. Določanje celokupne skladnosti režimov odmerjanja protimikrobnih zdravil-----	29
3.7.6. Statistična obdelava podatkov-----	29
<b>4. REZULTATI IN RAZPRAVA -----</b>	<b>30</b>
4.1. SPLOŠNE LASTNOSTI VZORCA-----	30
4.2. POTENCIALNE IN KLINI NO IZRAŽENE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI -----	34
4.2.1. Zdravilne učinkovine, ki vstopajo v interakcije med zdravili -----	36
4.2.1.1. Zdravilne učinkovine, ki vstopajo v potencialne interakcije-----	36
4.2.1.2. Zdravilne učinkovine, ki vstopajo v klinično izražene interakcije -----	39
4.2.2. Opisi potencialnih in klinično izraženih interakcij med zdravili -----	41
4.2.3. Potencialne interakcije med zdravili v enodnevnih obravnavah-----	44
4.2.4. Ocena uporabnosti Lexicomp Online™ za iskanje potencialnih interakcij -----	46
4.3. KLINI NO IZRAŽENI NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL-----	46
4.4. KLINI NO IZRAŽENA HEPATOTOKSI NOST IN NEFROTOKSI NOST ZDRAVIL -----	48
4.4.1. Vpliv zdravil na biokemične jetrne teste -----	48
4.5. SKLADNOST REŽIMOV ODMERJANJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL-----	52
4.5.1. Prilagojenost odmerkov in odmernih intervalov protimikrobnih zdravil glede na zmanjšano jetrno in ledvično funkcijo ter vstopanje v interakcije med zdravili -----	52
4.5.2. Skladnost odmerkov, odmernih intervalov in števil dni zdravljenja ter ustreznost na inov aplikacije protimikrobnih zdravil -----	53
4.5.3. Skladnost dnevnih odmerkov protimikrobnih zdravil -----	54
4.5.4. Ustreznost preklpov iz intravenskega na peroralno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili-----	55
4.5.5. Celokupna skladnost režimov odmerjanja protimikrobnih zdravil-----	56
4.6. OMEJITVE RETROSPEKTIVNE KLINIČNE RAZISKAVE-----	59
4.7. PREDLOGI ZA IZBOLJŠANJE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI-----	59
4.8. DOKUMENTACIJA PACIENTOV-----	60
<b>5. ZAKLJUČEK -----</b>	<b>63</b>
<b>6. LITERATURA -----</b>	<b>64</b>
<b>7. PRILOGE -----</b>	<b>68</b>

## POVZETEK

Infekcijske bolezni so še vedno med 10 najpogostejšimi vzroki smrti na svetu. Na eni strani imamo vedno večjo odpornost mikroorganizmov proti protimikrobnim zdravilom, na drugi pa upad zanimanja za razvoj novih protimikrobnih zdravil v farmacevtski industriji.

Namen diplomske naloge je pridobiti splošno sliko o zdravljenju z zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana. Preuvali bomo potencialne interakcije med zdravili in njihovo klinično izraženo neželene učinke zdravil, klinično izraženo hepatotoksičnost in nefrotoksičnost zdravil, preklape med intravenskim in peroralnim zdravljenjem s protimikrobnimi zdravili, skladnost režimov odmerjanja protimikrobnih zdravil s podatki, navedenimi v literaturi ter stanje dokumentacije pacientov.

Na omenjeni kliniki smo izvedli retrospektivno klinično raziskavo, pri kateri smo sistematično pregledali dokumentacijo pacientov. V raziskavo je bilo vključeno 50 pacientov, ki so imeli med hospitalizacijo predpisano vsaj eno protimikrobno zdravilo.

Potencialne interakcije med zdravili tipa D in X so bile prisotne pri 36,4 % hospitalizacij, klinično izražene pa so se verjetno izrazile zgolj pri 3,6 % hospitalizacij. Neželene učinke zdravil so se verjetno oz. zelo verjetno izrazili pri 5,5 % hospitalizacij. Obstaja možnost, da so se potencialne interakcije tipa D in X ter neželene učinke v večini klinično izrazili, ampak niso bili opaženi oz. so bili opaženi, vendar ne dokumentirani. Vpliva zdravil na oceno glomerulne filtracije nismo odkrili, so pa zdravila verjetno oz. zelo verjetno bila vzrok patoloških biokemičnih jetrnih testov pri 10,9 % hospitalizacij. Izmed skupin klasifikacije ATC so najbolj izstopali pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij, ki so predstavljali večino zdravilnih učinkovin, ki so vstopale v klinično izražene interakcije tipa D (75,0 %), s klinično izraženimi neželene učinke (66,7 %) in z vplivom na biokemične jetrne teste (68,8 %). Pri njihovem predpisovanju bi bila potrebna večja previdnost. Preklopi med intravenskim in peroralnim zdravljenjem s protimikrobnimi zdravili so bili prisotni pri 52,7 % hospitalizacij in so bili vsi ustrezni. Vsaj eno protimikrobno zdravilo z neskladnim režimom odmerjanja je bilo predpisano pri 49,1 % hospitalizacij. Zaradi pomanjkanja podatkov namernosti oz. nenamernosti neskladij nismo mogli vrednotiti. Dokumentacija pacientov vsebuje premalo podatkov o zdravljenju z zdravili. Uvedba storitev klinične farmacije na kliniki bi lahko pripomogla k varnejšemu in učinkovitejšemu zdravljenju z zdravili s čim manj težavami, povezanimi z zdravili.

## ABSTRACT

Infectious diseases are still amongst the 10 leading causes of death in the world. On the one hand, incidence of drug-resistant microorganisms continues to rise, whereas on the other hand the interest of the pharmaceutical industry in the research of new antimicrobial drugs is declining.

Our aim is to obtain information about drug therapy at the Clinic for Infectious Diseases and Febrile Illnesses of the UMC Ljubljana. The subject of this study are potential drug-drug interactions and their clinical significance, clinically significant adverse drug reactions, clinically significant drug hepatotoxicity and nephrotoxicity, intravenous to oral antimicrobial switch therapy, the accordance of antimicrobial drug dosing regimens with the data in the reference literature and the condition of patient medical documentation.

A retrospective clinical study was performed at the previously mentioned clinic, which included 50 patients with at least one antimicrobial drug prescribed during hospitalization.

Potential drug-drug interactions of type D and X were identified in 36,4% of hospitalizations. Clinically significant drug-drug interactions of type D were identified in 3,6% of hospitalizations and clinically significant adverse reactions were found in 5.5 % of them. There is a possibility that clinically significant potential drug-drug interactions of type D and X and adverse drug reactions were expressed in larger number of hospitalizations, as shown by our results, as they were not all necessarily noticed or documented. We did not identify any drug influence on glomerular filtration. However drugs were likely or very likely the cause of pathological biochemical liver tests at 10,9% of hospitalizations. Preparations for systemic treatment of infections represented the majority of drugs involved in clinically significant drug-drug interactions of type D (75,0%), with clinically significant adverse drug reactions (66,7%) and with influence on biochemical liver tests (66,8%). They should be prescribed with greater caution. There was a switch between intravenous and oral antimicrobial therapy present at 52,7% of hospitalizations. All the switches were conducted correctly. In 49,1% of hospitalizations at least one antimicrobial drug dosing regimen was not in accordance with the data in the reference literature. Due to the lack of data we could not evaluate whether the differences were intentional or unintentional. Patient medical documentation contains too little information about drug therapy. Clinical pharmacy services could contribute towards safer and more effective drug therapy, minimizing drug related problems.

**KLJU NE BESEDE**

- \* slovenske: **protimikrobna zdravila, Klinika za infekcijske bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana, interakcije med zdravili, hepatotoksi nost zdravil**
- \* angleške: **antimicrobial drugs, Clinic for Infectious Diseases and Febrile Illnesses of the UMC Ljubljana, drug-drug interactions, drug hepatotoxicity**

**SEZNAM OKRAJŠAV**

okrajšava	razlaga
ACE	angiotenzinska konvertaza
AF	alkalna fosfataza
ALT	alanin-aminotransferaza
AST	aspartat-aminotransferaza
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical – anatomsko-terapevtsko-kemi na
BNFc	British National Formulary for children
BOD	bolnišni no oskrbni dnevi
BPZ	baza podatkov o zdravilih
CBZ	centralna baza zdravil
COX	ciklooksigenaza
CRP	C-reaktivni protein
CŽS	centralni živ ni sistem
DDD	defined daily dose – definirani dnevni odmerek
eMC	electronic Medicines Compendium
GFR	glomerularna filtracija
GGT	-glutamil-transferaza
INR	internacionalno normalizirano razmerje
IVZ	Inštitut za varovanje zdravja
KZZ	kartica zdravstvenega zavarovanja
MAO	monoaminska oksidaza
MDRD	Modification of diet in renal disease study
MeDRA SOC	Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs System Organ Classes



MIK	minimalna inhibitorna koncentracija
mRNA	messenger ribonucleic acid – informacijska ribonukleinska kislina
MRSA	proti meticilinu odporni sevi <i>Staphylococcus aureus</i>
NSAID	nesteroidna protivnetna u inkovina
pH	$-\log [H^+]$
PMU	protimikrobna u inkovina
PMZ	protimikrobno zdravilo
SmPC	summary of product characteristics – povzetek glavnih zna ilnosti zdravila
SNP	single nucleotide polymorphism – polimorfizem posameznih nukleotidov
SSRIs	selective serotonin reuptake inhibitors – selektivni inhibitorji privzema serotonina
UKC	Univerzitetni Klini ni Center
UMC	University Medical Centre
VRE	proti vankomicinu odporni sevi <i>Enterococcus</i>

## SEZNAM TABEL

<b>Tabela I:</b> Pogostnosti neželenih u inkov zdravil na hepatobiliarni trakt in ledvice, navedene v SmPC-jih, s stopnjami vzro ne povezanosti.-----	22
<b>Tabela II:</b> Šest najpogosteje predpisanih PMU s pripadajo imi skupinami klasifikacije ATC in števili predpisov. -----	34
<b>Tabela III:</b> Šest zdravilnih u inkovin z najve jimi števili vstopov v potencialne interakcije tipa D in X glede na njihovo število predpisov.-----	38
<b>Tabela IV:</b> Šest zdravilnih u inkovin z najve jimi števili vstopov v potencialne interakcije tipa D in X glede na njihovo število predpisov, s pripadajo imi skupinami klasifikacije ATC.-----	38
<b>Tabela V:</b> Štiri zdravilne u inkovine, ki so vstopale v klini no izražene interakcije tipa D, s števili predpisov in vstopov v interakcije. -----	40
<b>Tabela VI:</b> Štiri zdravilne u inkovine, ki so vstopale v klini no izražene interakcije tipa D, s pripadajo imi skupinami klasifikacije ATC. -----	40
<b>Tabela VII:</b> Kratka opisa klini no izraženih interakcij tipa D. -----	42
<b>Tabela VIII:</b> Zdravilne u inkovine s števili predpisov, pri katerih so se klini no izrazili neželeni u inki.-----	47

<i>Tabela IX: Klini no izraženi neželeni u inki zdravilnih u inkovin s stopnjami vzro ne povezanosti in pogostnostmi teh neželenih u inkov, navedenimi v SmPC-jih zdravil.</i> -----	47
<i>Tabela X: Zdravilne u inkovine z deleži predpisov z vplivom na biokemi ne jetrne teste ter stopnjami vzro ne povezanosti.</i> -----	51
<i>Tabela XI: Pet PMU z najve jimi deleži predpisov z neskladnimi režimi odmerjanja.</i> -----	58

## SEZNAM SLIK

<i>Slika 1: Sprejemanje odlo itev o skladnosti odmerka in odmernega intervala pri odraslih.</i> -----	23
<i>Slika 2: Sprejemanje odlo itev o skladnosti odmerka in odmernega intervala pri otrocih.</i> -----	23
<i>Slika 3: Sprejemanje odlo itev o skladnosti števila dni zdravljenja pri odraslih in otrocih.</i> -----	26
<i>Slika 4: Sprejemanje odlo itev o ustreznosti intravenskega na ina aplikacije PMZ.</i> -----	28
<i>Slika 5: Graf deležev pacientov v posameznih starostnih skupinah.</i> -----	31
<i>Slika 6: Graf povpre nega števila zdravil, navedenih v anamnezi pacienta, v posamezni starostni skupini.</i> -----	31
<i>Slika 7: Graf deležev predpisov PMU iz posameznih skupin klasifikacije ATC glede na vse predpise PMU.</i> -----	33
<i>Slika 8: Graf deležev hospitalizacij v posameznih skupinah glede na prisotnost potencialnih in klini no izraženih interakcij tipa D in X med zdravili v terapiji pacientov.</i> -----	35
<i>Slika 9: Graf deležev vstopov zdravilnih u inkovin iz posameznih skupin klasifikacije ATC v potencialne interakcije tipa D in X glede na vse vstopo zdravilnih u inkovin.</i> -----	37
<i>Slika 10: Graf trendov vrednosti CRP med hospitalizacijo pri pacientki.</i> -----	44
<i>Slika 11: Graf potencialnih interakcij tipa D in X pri posameznih pacientih v enodnevnih obravnavah, uvrš enih v skupine.</i> -----	45
<i>Slika 12: Graf deležev hospitalizacij v posameznih skupinah glede na vpliv zdravil na biokemi ne jetrne teste.</i> -----	49
<i>Slika 13: Graf deležev vplivov zdravilnih u inkovin iz posameznih skupin klasifikacije ATC na biokemi ne jetrne teste glede na vse vplive zdravilnih u inkovin.</i> -----	50
<i>Slika 14: Graf deležev neskladnih odmerkov, odmernih intervalov, števil dni izkustvenega in usmerjenega zdravljenja ter neustreznih na inov aplikacije glede na vsa neskladja.</i> -----	54
<i>Slika 15: Graf deležev hospitalizacij v posameznih skupinah glede na prisotnost in ustreznost preklpov med intravenskim in peroralnim zdravljenjem s PMZ.</i> -----	56
<i>Slika 16: Graf deležev predpisov PMU iz posameznih skupin klasifikacije ATC z neskladnimi režimi odmerjanja glede na vse predpise PMU z neskladnimi režimi odmerjanja.</i> -----	58

**SEZNAM ENA B**

<i>Ena ba 1: Cocroft-Gaultova ena ba.</i> -----	6
<i>Ena ba 2: Ena ba MDRD.</i> -----	6

**SEZNAM PRILOG**

<i>Priloga 1: Vse PMU, predpisane pacientom, s pripadajo imi skupinami klasifikacije ATC in števili predpisov.</i> -----	68
<i>Priloga 2: Vse zdravilne učinkovine, ki so vstopale v potencialne interakcije tipa D in X, s števili predpisov ter vstopov v interakcije.</i> -----	70
<i>Priloga 3: Kratki opisi vseh potencialnih interakcij tipa D in X, prisotnih pri pacientih, z opisi mehanizmov in kliničnih manifestacij interakcij ter ukrepi.</i> -----	72
<i>Priloga 4: Podrobnejši podatki o hospitalizacijah dveh pacientov, pri katerih sta se klinično izrazili interakciji tipa D.</i> -----	83
<i>Priloga 5: PMU z deleži neskladnih odmerkov, odmernih intervalov ter števil dni izkustvenega in usmerjenega zdravljenja glede na število vseh neskladij pri posamezni PMU.</i> -----	87
<i>Priloga 6: PMU s števili predpisov ter deleži predpisov z neskladnimi režimi odmerjanja.</i> -----	88

# 1. UVOD

## 1.1. PROTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE

Protimikrobno oz. antimikrobno zdravilo (PMZ) je zdravilo, ki deluje proti mikroorganizmom (1). Sem uvrščamo **kemoterapevtike**, ki so spojine sinteznega izvora in **antibiotike**, ki so produkti mikroorganizmov, navadno gliv in bakterij. Antibiotike lahko z namenom izboljšanja njihovih protimikrobnih in farmakoloških lastnosti kemično modificiramo, pri čemer dobimo njihove polsintezne derivate (2). PMZ delujejo po principu selektivne toksičnosti, kar pomeni, da so toksični za mikroorganizme s čim manjšim učinkom na gostitelja. Ta princip je opredelil že Paul Ehrlich v 19. stoletju, ko je sintetiziral arzenovo spojino salvarzan za zdravljenje sifilisa (3, 4). Glede na učinkovitost na bakterije delimo antibiotike na baktericidne, ki mikroorganizme poškodujejo tako, da se ne morejo več razmnoževati, in bakteriostatne, ki zgolj zavrejo razmnoževanje mikroorganizmov (2). Odkritje antibiotikov spada med najpomembnejše terapevtske napredke v medicini do danes, saj je njihova uporaba bistveno zmanjšala smrtnost zaradi infekcijskih bolezni (2, 3). Kljub temu nas danes v Sloveniji infekcijske bolezni še vedno ogrožajo oz. nas vedno bolj ogrožajo. Najpogostejše so resne nalezljive bolezni, akutne infekcije dihal in zoonoze (zlasti salmoneloza, kampilobakterioza, borelioza) (5). PMZ spadajo med najpogosteje predpisana zdravila v bolnišnicah. Kar 50 % pacientov v bolnišnicah po svetu naj bi PMZ prejelo nepravilno ali nepravilno. Problematična je predvsem prevelika uporaba širokospektralnih antibiotikov, ki infekcijo sicer pozdravijo, vendar tudi večinoma spodbudijo k razvoju odpornosti proti antibiotikom. Zaskrbljuje pa še vedno večja pojavnost bakterij, odpornih proti antibiotikom, kot so proti penicilinu odporni sevi *Streptococcus pneumoniae*, proti meticilinu odporni sevi *Staphylococcus aureus* (MRSA) in proti vankomicinu odporni sevi *Enterococcus* (VRE). Pojavljajo se tudi proti več antibiotikom odporne bakterije, npr. multirezistentne *Acinetobacter* in *Pseudomonas*. Mikroorganizmi imajo namreč izjemno sposobnost prilagajanja, kar dokazuje dejstvo, da so preživeli že na milijone let, veliko dlje od loveške rase. Na drugi strani imamo upad zanimanja za razvoj novih PMZ z novimi mehanizmi delovanja v farmacevtski industriji. Večina današnjih protimikrobnih učinkovin (PMU) je nastala s kemičnimi modifikacijami dokaj majhnega števila osnovnih spojin. Zato je nujna racionalna uporaba PMZ, s katero bi upočasnili razvoj odpornih

mikroorganizmov, vplivali na ugoden izid bolezni, zmanjšali tveganje za pojav neželenih učinkov in zmanjšali stroške zdravljenja (3, 6, 7).

## 1.2. INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Zaradi staranja prebivalstva se vedno pogosteje sreujemo s pojavom polifarmacije. Številni, predvsem starejši pacienti, se hkrati zdravijo zaradi različnih kroničnih bolezni (hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen), k tej terapiji pa se običajno priključijo še zdravljenje akutnih stanj (infekcije). Posledično narašča število potencialnih interakcij med zdravili. Interakcije med zdravili delimo na **farmakokinetične** in **farmakodinamične** (3, 8). Nekateri literaturni viri navajajo še **vedenjske interakcije**, kjer zdravilo vpliva na pacientovo vedenje in s tem na njegovo compliance, ter **farmaceutske interakcije**, do katerih pride pred jemanjem dveh zdravil zaradi njihove nekompatibilnosti (9).

### 1.2.1. Farmakokinetične interakcije

Farmakokinetične interakcije predstavljajo večino vseh interakcij med zdravili. Gre za vpliv prvega zdravila na lastnosti ADME (absorpcijo, distribucijo, metabolizem in eliminacijo) drugega zdravila, kar spremeni koncentracijo aktivne oblike drugega zdravila na mestu delovanja (3, 8).

Interakcija lahko povzroči spremembo kinetike ali obseg **absorpcije** zdravil. Na kinetiko absorpcije vplivajo zdravila, ki zavrejo (opioidi) ali zvežajo (metoklopramid) gastrointestinalno motiliteto. Obseg absorpcije se spremeni npr. zaradi tvorbe netopnih kompleksov z dvovalentnimi kovinskimi ioni ali spremenjenega pH v želodcu (3, 8).

Interakcije, ki vplivajo na **distribucijo** zdravil, so redko klinično pomembne. Prvo zdravilo lahko izpodrine drugo zdravilo iz njegovih vezavnih mest na plazemskih in tkivnih proteinih, kar zvežja koncentracijo prostega drugega zdravila. Vendar se običajno hkrati zvežja tudi eliminacija drugega zdravila, zaradi česar ni bistvene razlike v koncentraciji prostega zdravila v plazmi. Tudi hitrost pretoka krvi skozi jetra je lahko pomembna, predvsem pri zdravilih, ki so v veliki meri podvržena predsistemskemu metabolizmu. Tako lahko zdravila z negativnim inotropnim učinkom na srce zmanjšajo metabolizem drugih zdravil, imajo torej **hemodinamični učinek** (3).

Nekatera zdravila lahko inducirajo ali inhibirajo delovanje encimov, vpletenih v **metabolizem** drugih zdravil. Stimulacija dolo enih encimov zve a metabolizem zdravila, zmanjša njegovo plazemsko koncentracijo in s tem terapevtsko u inkovitost. Obratno se z zaviranjem delovanja teh encimov zve a plazemska koncentracija zdravila, kar lahko privede do njegove toksi nosti. Najpomembnejšo vlogo v metabolizmu zdravil ima mikrosomska encimska skupina CYP450 (3, 9).

Mehanizmi interakcij med zdravili, ki vplivajo na **eliminacijo** zdravil preko ledvic, vklju ujejo spremembo hitrosti glomerularne filtracije (GFR) (diuretiki), inhibicijo tubulne sekrecije (probenecid) in spreminjanje pH urina (3).

### 1.2.2. Farmakodinami ne interakcije

Farmakodinami ne interakcije med zdravili spremenijo farmakološki u inek zdravila brez spreminjanja njegove koncentracije na mestu delovanja. So lažje predvidljive, saj lahko iz poznavanja mehanizma delovanja zdravila sklepamo na njegovo vstopanje v interakcije z drugimi zdravili. Te interakcije imajo številne različne mehanizme, npr. kompeticija zdravilnih u inkovin za ista receptorska mesta, delovanje na isti fiziološki sistem. So asno predpisani zdravili imata lahko aditivni ali nasprotni u inek (3, 8).

## 1.3. HEPATOTOKSI NOST IN NEFROTOKSI NOST ZDRAVIL

### 1.3.1. Biokemi ni jetrni testi

Jetra opravljajo številne pomembne funkcije: metabolizem ogljikovih hidratov, proteinov, maščob in hormonov, metabolizem in eliminacija ksenobiotikov, bilirubina, shranjevanje glikogena, železa, vitamina A in vitamina B<sub>12</sub>. Jetrna okvara in zmanjšanje jetrne funkcije se ne pojavljata vedno so asno, saj imajo jetra veliko funkcijsko rezervo. Z jetrnimi testi dobimo informacijo o ohranjenosti **jetrne funkcije** (merjenje koncentracij bilirubina, albumina in imunoglobulinov v plazmi, merjenje protrombinskega časa) ali o prisotnosti **okvare hepatocitov** in **holestaze** (merjenje aktivnosti jetrnih encimov v plazmi). S testi okvare hepatocitov in holestaze bomo jetrno bolezen odkrili prej kot s testi jetrne funkcije (10).

**Bilirubin** je odpadni produkt, ki ve inoma nastane pri razgradnji hemoglobina iz eritrocitov. Jetra so odgovorna za njegov metabolizem in eliminacijo. V hepatocitih poteka pretvorba nekonjugiranega oz. indirektnega v konjugiran oz. direktni bilirubin, ki se nato preko žolnih kanalov izloči v tanko črevo. Hiperbilirubinemija, zvečano koncentracijo bilirubina v krvi, delimo na konjugirano in nekonjugirano glede na obliko zvišanega bilirubina. Konjugirana hiperbilirubinemija je posledica ovirane eliminacije konjugiranega bilirubina po njegovi običajni poti. V krvi lahko vstopa iz hepatocitov (hepatitis, Dubin-Johnsonov sindrom, nekatera zdravila) ali iz biliarnega sistema (ciroza, tumor, nekatera zdravila, žolčni kamni). Nekonjugirana hiperbilirubinemija je posledica zvečane tvorbe nekonjugiranega bilirubina (hemoliza, motnje v eritropoezi) ali motene pretvorbe v konjugiran bilirubin. Pri tem je lahko oviran privzem v hepatocite (nekatera zdravila inhibirajo ta privzem) ali pa je konjugacija v hepatocitih nezadostna (nezrelost jetrnih encimov, Gilbertov sindrom, Crigler-Najjarov sindrom, nekatera zdravila, hepatitis) (10). Na koncentracijo bilirubina v krvi vplivajo še drugi dejavniki: spol, starost, letni čas, alkoholizem in bolnišnično zdravljenje (11).

**Albumin** je protein, ki se sintetizira v jetrih in predstavlja večinski (80 %) delež vseh proteinov v plazmi. Ima dolgo razpolovno dobo (20 dni), zato z merjenjem njegove plazemske koncentracije okvaro sintezne funkcije jeter zaznamo pozno. Znižana plazemska koncentracija albumina je lahko posledica kroničnih jetrnih bolezni, ki zmanjšajo sintezo albumina. Drugi vzroki hipoalbuminemije so: zmanjšana sinteza (malnutricija, malabsorpcija), zvečan volumen distribucije (prevelika hidracija, septikemija, hipoksija), zvečana eliminacija ali razgradnja (nefrotski sindrom, opekline, krvavitve, katabolična stanja, vnetne revesne bolezni) (10). Na koncentracijo albumina v krvi vplivajo še: starost, nosečnost, kajenje, dehidracija, nekatera zdravila, bolnišnično zdravljenje in gensko pogojeno pomanjkanje (11).

**Protrombinski čas** nam da informacijo o hitrosti strjevanja krvi in posledično o sintezi dejavnikov strjevanja krvi v jetrih. Običajno je naveden v obliki razmerja s kontrolno vrednostjo kot **internacionalno normalizirano razmerje (INR)**. Akutno okvaro jeter pogosto spremlja podaljšanje protrombinskega časa, vendar je lahko vzrok tudi v pomanjkanju vitamina K (10).

Pogost spremljevalec jetrnih bolezni je tudi zvišanje plazemske koncentracije **imunoglobulinov**, protiteles, ki so odgovorna za prepoznavo in vezavo tujih antigenov. Poliklonsko zvišanje je prisotno pri kroničnih jetrnih boleznih, zvišanje imunoglobulinov

A pri jetrni cirozi, imunoglobulinov G pri avtoimunem hepatitisu in imunoglobulinov M pri primarni biliarni cirozi (10).

**Aspartat-aminotransferaza (AST)** in **alanin-aminotransferaza (ALT)** sta encima, ki se nahajata v hepatocitih, zato njuna zvišana aktivnost v plazmi nakazuje na okvaro hepatocitov. ALT je bolj specifičen za jetra kot AST (10). Zvišani plazemski aktivnosti AST in ALT sta lahko posledica hepatitisa, jetrne ciroze, raka na jetrih, progresivne srčne distrofije, dermatomiozitisa in infekcijske mononukleoze. Zvišana aktivnost AST se lahko pojavi še pri srčnem infarktu, akutnem pankreatitisu, pljučni emboliji, aritmijah srca in angini pectoris, zvišana aktivnost ALT pa pri poškodbi jeter ob srčnem infarktu. Drugi dejavniki, ki vplivajo na aktivnost AST in ALT v plazmi so: nosečnost, telesni napor, alkoholizem, hemoliza, bolnišnično zdravljenje, poškodba in nekatera zdravila (11).

**Alkalna fosfataza (AF)** je encim, ki je v večjih koncentracijah prisoten v jetrih, kosteh, placenti in intestinalnem epiteliju. V vsakem od omenjenih tkiv se nahaja v obliki specifičnega izoencima. Jetrni izoencim AF je torej specifičen indikator jetrne bolezni, za razliko od ostalih omenjenih jetrnih encimov. Njegova zvišana plazemska aktivnost kaže na prisotnost holestaze. Vzrok za zvišano aktivnost AF v plazmi je torej lahko v jetrih (holestaza, virusni hepatitis, jetrna ciroza, rak na jetrih) ali v drugih tkivih (Pagetova bolezen, rahitis, osteomalacija, osteogeni sarkom, metastatski kostni rak, hiperparatiroidizem, infekcijska mononukleoza, levkemije, Fanconijev sindrom). Drugi dejavniki, ki vplivajo na aktivnost AF v plazmi so: spol, starost, nosečnost, postmenopavza, letni čas, celjenje zlomljenih kosti, bolnišnično zdravljenje, odlaganje radioaktivnega materiala v kosteh in nekatera zdravila (10, 11).

**-glutamil-transferaza (GGT)** je encim, ki se v večjih koncentracijah nahaja v jetrih, ledvicah in trebušni slinavki. Je občutljiv, vendar nespecifičen indikator jetrne bolezni. Zvišana aktivnost GGT v plazmi je lahko tako pri holestazi kot pri okvari hepatocitov. Vzroki za zvišano plazemsko aktivnost GGT so poleg holestaze lahko še hepatitis, jetrna ciroza, poškodba jeter ob srčnem infarktu, rak na jetrih, cistična fibroza, infekcijska mononukleoza, akutni pankreatitis, sladkorna bolezen, rak trebušne slinavke in nekatera zdravila. Drugi dejavniki, ki vplivajo na aktivnost GGT, so: spol, starost, alkoholizem in bolnišnično zdravljenje (10, 11).



### 1.3.2. Biokemi ni testi za oceno hitrosti glomerularne filtracije

Ledvice opravljajo številne pomembne funkcije: eliminacija odpadnih snovi, uravnavanje ekstracelularne teko ine in sinteza hormonov. GFR je pasivni proces pri katerem se voda in nizkomolekularne snovi v krvi lo ijo od krvnih celic in visokomolekularnih snovi. Poteka v glomerulih nefronov. Na hitrost GFR vplivajo: razlika med krvnim tlakom v glomerulnih kapilarah in hidrostatskim tlakom v lumnu nefrona, stanje glomerulne membrane in število glomerulov (10).

**O istek spojine** je volumen plazme, ki se v dolo eni asovni enoti popolnoma o isti te spojine (3). Z o istkom spojine, ki se v ledvicah z GFR popolnoma izlo i v primarni urin, lahko ocenimo hitrost GFR. Rastlinski polisaharid inulin se izlo a v primarni urin le z GFR, ni podvržen tubulni sekreciji in tubulni reabsorbciji. O istek inulina je torej dobra ocena hitrosti GFR, vendar zaradi intravenske aplikacije inulina te metode v rutinski klini ni praksi ne uporabljamo. Z GFR se v primarni urin izlo a tudi spojina kreatinin, ki relativno konstantno nastaja vsak dan v mišicah. Del kreatinina se v primarni urin izlo a tudi s tubulno sekrecijo, zato je ocena hitrosti GFR na podlagi o istka kreatinina ve ja od dejanske hitrosti GFR. Dolo anje o istka kreatinina je težavno in nenatan no, saj je potrebno zbiranje in merjenje volumna 24-urnega urina ter merjenje koncentracije kreatinina v plazmi in urinu. **Cocroft-Gaultova ena ba** (Ena ba 1) omogo a izra un ocene o istka kreatinina (10). S pomo jo **ena be Modification of diet in renal disease study (MDRD)** (Ena ba 2) pa lahko izra unamo oceno hitrosti GFR (13).

*Ena ba 1: Cocroft-Gaultova enačba (10).*

$$\text{očistek kreatinina } \left(\frac{\text{mL}}{\text{min}}\right) = \frac{(140 - \text{starost (leta)}) \times \text{teža (kg)}}{\text{serumska konc. kreatinina } \left(\frac{\mu\text{mol}}{\text{L}}\right) \times 0,81} \quad (\text{za ženske } \times 0,85)$$

*Enačba 2: Enačba MDRD (standardizirana na 1,73m<sup>2</sup> telesne površine) (12).*

$$\text{GFR } \left(\frac{\text{mL}}{\text{min}}\right) = 186 \times \text{serumska konc. kreatinina } \left(\frac{\mu\text{mol}}{88,4\text{L}}\right)^{-1,154} \times \text{starost (leta)}^{-0,203} \quad (\text{za ženske } \times 0,752)$$

**Plazemska koncentracija kreatinina** daje zgolj grobo oceno hitrosti GFR, saj nanjo poleg akutnega in kroni nega ledvi nega obolenja ter zapore se nih poti vplivajo še številni drugi dejavniki. Hitrost GFR se lahko zmanjša že za 50 %, ko plazemska koncentracija

kreatinina šele preseže zgornjo mejo referenčne vrednosti. Na plazemsko koncentracijo kreatinina vplivajo še: akromegalija, gigantizem, mišična distrofija, spol, starost, rasa, nosečnost, prehrana, bogata s belim mesom, telesni napor, sprememba v mišični masi, bolnišnično zdravljenje, povišana telesna temperatura, šok, poškodba in nekatera zdravila (10, 11, 12, 13).

Se nina se sintetizira v jetrih in izloča preko ledvic z GFR. Je končni odpadni produkt, ki nastane pri metabolizmu proteinov. Ker je v večjem obsegu podvržena tudi pasivni tubulni reabsorpciji, nudi **plazemska koncentracija se nina** slabšo oceno hitrosti GFR od plazemske koncentracije kreatinina. Zvišana plazemska koncentracija se nina je lahko posledica akutne in kronične ledvične bolezni, zapore ledvičnega pretoka, dekompenzacije srca, krvavitve v prebavilih in Addisonove bolezni. Huda jetrna bolezen, celiakija, akromegalija in nefrotični sindrom lahko znižajo plazemsko koncentracijo se nina. Drugi dejavniki, ki vplivajo na plazemsko koncentracijo se nina, so: spol, starost, nosečnost, vsebnost proteinov v prehrani, stradanje, telesni napor, letni čas, kajenje, šok, poškodbe, dehidracija in nekatera zdravila (10, 11).

Cistatin C je nizkomolekularni inhibitor proteinaz, ki s konstantno hitrostjo nastaja v vseh celicah z jedrom. Hitrost nastajanja je neodvisna od vnetnih in drugih patoloških procesov. **Plazemska koncentracija cistatina C** nudi dobro oceno hitrosti GFR, saj se zaradi nizke molekulske mase v glomerulih filtrira, nato se v proksimalnih tubulih reabsorbira in razgradi. Na plazemsko koncentracijo ne vplivajo mišična masa, starost, spol in prehrana, tudi maligne bolezni verjetno ne (10, 12).

V raziskavi, izvedeni na 486 pacientih z drugo do peto stopnjo kronične ledvične bolezni, se je plazemska koncentracija cistatina C izkazala za to najššo oceno hitrosti GFR od plazemske koncentracije kreatinina in Cockcroft-Gaultove enačbe. Enačba MDRD se je izkazala za enako zanesljivo kot plazemska koncentracija cistatina C ter diagnostično bolj zanesljivo in natančno od Cockcroft-Gaultove enačbe (12). V raziskavi, izvedeni v Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik, sta se enačba MDRD in Cockcroft-Gaultova enačba izkazali za dobri oceni hitrosti GFR (13).

### 1.3.3. Hepatotoksi nost zdravil

Uporaba zdravil, ki imajo hepatotoksi ne neželene učinke, je glavni vzrok akutne okvare jeter v Združenih državah Amerike (14). Številna zdravila se metabolizirajo v jetrih, zaradi česar so hepatociti izpostavljeni večjim koncentracijam njihovih metabolitov kot ostala tkiva. Zdravila in njihovi metaboliti lahko hepatocite poškodujejo neposredno, pri čemer okvarijo celične strukture in povzročijo nekrozo celic. Obseg okvare je v tem primeru odvisen od odmerka zdravila. Zaradi nepredvidljivih preobutljivostnih reakcij pride do posredne poškodbe hepatocitov, pri čemer obseg okvare ni odvisen od odmerka zdravila. Najpogostejši vzrok hepatotoksi nosti zdravil so preobutljivostne reakcije. Te delimo na metabolne in imunsko povzročene. Pri metabolnih preobutljivostnih reakcijah reaktivni metaboliti zdravil sprožijo kaskado celičnih reakcij, ki privede do propada celice. Jetrna okvara, ki je posledica tovrstnih kaskadnih reakcij, se lahko izrazi šele čez nekaj tednov ali mesecev. Pri imunskih preobutljivostnih reakcijah zdravilo s sestavino celice tvori neoantigen, ki sproži imunski odziv. Imunsko povzročena jetrna okvara se lahko izrazi v roku enega meseca. Glede na to ali zdravilo okvari hepatocite, celice jetrnih žolčnih vodov ali sisteme transportnih proteinov na kanalikularnih membranah, dobimo sliko hepatocelne okvare ali sliko holestaze. Hepatotoksi nost zdravila se lahko izrazi subklinično z blagim zvišanjem aktivnosti jetrnih encimov ( $AST < 3 \times$  zgornja referenčna vrednost) ali klinično, pri čemer so zvišane vrednosti testov jetrnih encimov in jetrne funkcije. Stopnja izraženosti je odvisna tudi od odziva pacientovega organizma. Subklinična jetrna okvara, povzročena z zdravili, je pogosta in ne pomeni, da moramo zdravljenje ukiniti. Vrednosti testov jetrnih encimov lahko postanejo nepatološke kljub nadaljevanju zdravljenja z zdravilom, ker jetra razvijejo toleranco na zdravilo. V primeru zviševanja aktivnosti jetrnih encimov in/ali poslabšanja jetrne funkcije moramo zdravljenje ukiniti. Pri pacientih s klinično pomembno jetrno okvaro povzročeno z zdravili moramo kontrolirati biokemične jetrne teste na 48-72 ur. Ob poslabšanju je potrebna hospitalizacija in ocena nujnosti transplantacije jeter. Ukrepanje pri jetrni okvari, povzročeni s PMZ, prilagajamo stopnji jetrne okvare in infekcijski bolezni, prisotni pri pacientu. Z zdravili povzročene akutne jetrne bolezni (akutni hepatitis, intrahepatična holestaza, holestazni hepatitis) so pogostejše od kroničnih (kronični hepatitis, venookluzivna bolezen jeter, sindrom izginevanja žolčnih vodov). Med najpogostejše vzroke za z zdravili povzročene

jetrne okvare sodi uporaba PMZ, nesteroidnih protivnetnih u inkovin (NSAID) in antiepileptikov (3, 10, 15).

#### **1.3.4. Nefrotoksi nost zdravil**

Do 20 % bolnišni nih sprejemov zaradi akutne okvare ledvic so pripisali nefrotoksi nemu delovanju zdravil. Zdravila in njihovi polarni metaboliti se v ve jih koncentracijah nahajajo v ledvi nih tubulih, zaradi esar so ti bolj izpostavljeni njihovim škodljivim vplivom kot druga tkiva. Do z zdravili povzro ene okvare ledvic lahko pride po razli nih mehanizmih. Hemodinami no posredovana okvara ledvic je posledica zmanjšanega hidrostatskega tlaka v glomerulnih kapilarah zaradi zmanjšanega pretoka krvi skozi ledvice, konstrikcije aferentnih ali dilatacije eferentnih arteriol. Okvara tubulnih epiteljskih celic je lahko povzro ena z neposrednim toksi nim ali posrednim ishemi nim vplivom zdravil. Izrazi se kot akutna tubulna nekroza, kjer so prizadete proksimalne in distalne epiteljske celice ali osmotska nefroza, kjer so prizadete zgolj proksimalne epiteljske celice. Obseg akutne tubulne nekroze je tipi no odvisen od odmerka zdravila. Nefrotoksi na zdravila so lahko vzrok tubulointersticijskih bolezni: akutnega alergijskega intersticijskega nefritisa, kroni nega intersticijskega nefritisa, nefrokalcinoze in papilarne nekroze. Akutni alergijski intersticijski nefritis se pojavi neodvisno od odmerka zdravil šele nekaj mesecev do enega leta po za etku zdravljenja. Poškodba glomerulov s proteinurijo, z ali brez upada hitrosti GFR, je pogosteje posledica imunskih mehanizmov kot neposredne toksi nosti zdravil. Številna zdravila so bila povezana z ledvi nim vaskulitisom in trombozo. Ob pojavu ledvi nega vaskulitisa se obi ajno preneha zdravljenje z nefrotoksi nim zdravilom in uvede protivnetno terapijo. Nazadnje so nefrotoksi na zdravila lahko vzrok obstruktivne nefropatije, ki je posledica oviranega pretoka urina zaradi intratubulne ali porenalne obstrukcije (nefrolitiaz, hipertrofija prostate). Z zdravili povzro ena intratubulna obstrukcija lahko nastane zaradi precipitacije produktov, nastalih pri nekrozi celic, precipitacije zdravila ali njegovega metabolita. Abnormalna tvorba precipitativ v ledvi nem zbiralnem sistemu lahko povzro i nefrolitiaz, pri kateri hitrost GFR obi ajno ni znižana. Med najpogostejšimi vzroki za akutno ledvi no okvaro je uporaba NSAID in zaviralcev encima angiotenzin-konvertaze (ACE). Druga zdravila, pogosto povezana z okvaro ledvic, so: aminoglikozidni antibiotiki,

radiokontrastna sredstva, selektivni inhibitorji encima ciklooksigenaza-2 ter amfotericin B (3, 16).

#### **1.4. IZBIRA USTREZNEGA REŽIMA ODMERJANJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL**

Najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na učinkovitost zdravljenja s PMZ, so vrsta povzročitelja, občutljivost povzročitelja na uporabljeno PMZ, odmerek, odmerni interval in trajanje zdravljenja s PMZ. Vpliv imata tudi obrambna sposobnost pacientovega imunskega sistema in poantibiotični učinek. Poantibiotični učinek je nadaljnje zaviranje rasti mikroorganizmov kljub prenehanju zdravljenja s PMZ (4). Neustrezen režim odmerjanja zveča tveganje za pojav neželenih učinkov, verjetnost za razvoj odpornih mikroorganizmov in stroške zdravljenja. Napake, s katerimi se sreujemo, so: neustrezna indikacija, izbira antibiotika, neustrezen odmerek, odmerni interval in neustrezno trajanje zdravljenja (6, 17). Pri izbiri PMZ in režima odmerjanja PMZ moramo upoštevati mikrobiološke in farmakokinetične parametre skupaj s klinično oceno pacienta. Mikrobiološke parametre povzročitelja in farmakokinetične parametre PMZ združujejo **indeksi učinkovitosti**, s katerimi lahko predvidimo klinični izid zdravljenja. Na ta način optimiziramo protimikrobno zdravljenje in verjetno prispevamo k upočasnitvi razvoja odpornih mikroorganizmov. Univerzalnega indeksa učinkovitosti, ki bi veljal za vsa PMZ, (še) ni. Trenutno pri različnih skupinah PMZ uporabljamo različne indekse učinkovitosti.

Indeks, ko je plazemska koncentracija PMZ nad minimalno inhibično koncentracijo (MIK), je primeren indeks učinkovitosti za PMZ, katerih baktericidnost ni odvisna od razmerja med plazemsko koncentracijo in MIK ter imajo kratkotrajni poantibiotični učinek (betalaktamski antibiotiki). Razmerje med maksimalno koncentracijo PMZ v stacionarnem stanju in MIK je primeren indeks učinkovitosti za aminoglikozide. Površina pod inhibično krivuljo PMZ naj bi bila najboljši približek univerzalnega indeksa učinkovitosti. Je primeren indeks učinkovitosti za cefalosporine, kinolone in aminoglikozide. Idealno mora režim odmerjanja zagotoviti ustrezno koncentracijo zdravila na mestu delovanja za optimalni terapevtski učinek s čim manj neželenimi učinki (4, 14).

### **1.4.1. Prilagajanje režima odmerjanja protimikrobnih zdravil pri jetrni bolezni**

Jetrna bolezen lahko spremeni farmakokinetiko in farmakodinamiko PMZ. Spremembe v farmakokinetiki PMZ se izrazijo z akumulacijo, motnjami v metabolizmu, zvečano biološko uporabnostjo pri peroralni aplikaciji in spremenjenim obsegom vezave na plazemske proteine. Jetrna bolezen lahko spremeni tudi ledvično funkcijo, kar vpliva na eliminacijo PMZ in njegovih polarnih metabolitov preko ledvic. Spremembe v farmakodinamiki se izrazijo s spremenjeno varnostjo in učinkovitostjo PMZ. Večina jetrnih testov nam ne da informacije o aktivnosti CYP450 in jetrnem obsegu. Ni jetrnega testa, glede na katerega bi lahko izračunali ustrezen odmerek in odmerni interval PMZ za pacienta z jetrno boleznijo. Na splošno zdravila, ki se metabolizirajo v jetrih, predpišemo pacientom z jetrno boleznijo v polovi ali manjših odmerkih. Izogibamo se uporabi zdravil, katerih obseg je odvisen od pretoka krvi skozi jetra. Najbolje je zdravljenje z zdravili z nizkim odmerkom zdravila, ki ga nato prilagajamo glede na pacientovo klinično odzivanje ali plazemsko koncentracijo zdravila. Manj verjetno bo potrebno prilagajati režim odmerjanja zdravil, ki se ne metabolizirajo in eliminirajo v jetrih, se metabolizirajo v jetrih v manjšem obsegu (<20 %), imajo široko terapevtsko okno ter se primarno izločajo preko pljuč (14).

### **1.4.2. Prilagajanje režima odmerjanja protimikrobnih zdravil pri zmanjšani ledvični funkciji**

Zmanjšana ledvična funkcija lahko spremeni farmakokinetiko PMZ, in sicer se lahko zmanjša eliminacija PMZ. Zaradi spremenjenih fizioloških in metabolnih pogojev pri ledvični bolezni tudi lahko pride do vplivov na farmakokinetiko in farmakodinamiko PMZ. Spremeni se lahko distribucija (volumen distribucije in vezava na plazemske proteine), eliminacija (metabolizem in eliminacija preko ledvic), terapevtska učinkovitost in toksičnost. Na splošno prilagajanje režima odmerjanja zdravil pri zmanjšani ledvični funkciji temelji na oceni hitrosti GFR. Cilj je vzdrževanje terapevtske koncentracije v plazmi in preprečevanje akumulacije zdravila (13, 14, 18).

#### Primer:

Glavna pot izločanja amoksicilina je skozi ledvice. Celotni serumski obseg amoksicilina se zmanjšuje sorazmerno z zmanjševanjem delovanja ledvic. Prilagoditev odmerka in

odmernega intervala je potrebna pri pacientih z o istkom kreatinina manjšim od 30 mL/min (19).

#### **1.4.3. Prilagajanje režima odmerjanja protimikrobnih zdravil glede na njihovo vstopanje v interakcije med zdravili**

Interakcije med zdravili lahko spremenijo farmakokinetiko in farmakodinamiko PMZ, kot je opisano v poglavju 1.2. Vse potencialne interakcije nimajo klini nega vpliva na pacienta. Na splošno velja: e ima zdravilo, ki vstopa v interakcijo, ozko terapevtsko okno in velik naklon krivulje koncentracijske odvisnosti u inka, je ve ja verjetnost, da se bo interakcija klini no izrazila. Ozko terapevtsko okno imajo zdravila, pri katerih majhna sprememba v plazemski koncentraciji hitro privede do zmanjšane u inka ali zve ane toksi nosti. Velik naklon krivulje koncentracijske odvisnosti u inka pomeni, da majhna sprememba v plazemski koncentraciji zdravila povzro i veliko spremembo u inka (3, 8). Potrebno je oceniti vpliv klini no izražene interakcije na posameznega pacienta in razmisliti, ali se ji lahko s spremembo v režimu odmerjanja ali zamenjavo zdravila izognemo. Pri tem moramo upoštevati: velikost odmerka, kdaj naj bi se potencialna interakcija izrazila, klini no pomembnost interakcije in njeno ekstrapolacijo na sorodne u inkovine. e je le mogo e, se moramo kombinacijam zdravil, ki vstopajo v interakcije, izogniti ali jih aplicirati z dovolj veliko asovno razliko. Odmerke zdravil v interakcijah prilagodimo glede na spremembe v njihovi farmakokinetiki (14). Vsa PMZ lahko vstopajo v klini no pomembne interakcije (20).

#### **1.4.4. Prilagajanje režima odmerjanja protimikrobnih zdravil glede na genetske dejavnike**

Genetski dejavniki lahko vplivajo na odziv pacienta na PMZ. Ve inoma gre za genetske spremembe proteinov vklju enih v sistem ADME, predvsem transportnih in presnovnih proteinov. Farmakogenomika je podro je medicinske genetike, ki iš e in prou uje genetske vzroke variabilnosti odziva posameznika na zdravilno u inkovino. Zaradi variacij v zaporedju deoksiribonukleotidov obstaja ve razli ic genov, imenovanih aleli. Najpogostejše variacije so polimorfizmi posameznih nukleotidov oz. ang. single nucleotide polymorphisms (SNP), ki predstavljajo ve kot 90 % celotne variabilnosti loveškega

genoma. Na splošno genetske spremembe transportnih proteinov lahko motijo absorpcijo, distribucijo, dostavo do tar nih celic oz. organov in eliminacijo zdravilnih u inkovin, medtem ko lahko genetske spremembe presnovnih proteinov zve ajo ali zmanjšajo metabolizem zdravilnih u inkovin. Paciente glede na hitrost metabolizma zdravilnih u inkovin razdelimo v štiri skupine: zelo hitri, hitri, normalni in po asni presnovniki. Jemanje normalnih odmerkov zdravilne u inkovine pri po asnih presnovnikih vodi v njeno kopi enje in pove a verjetnost za pojav neželenih oz. toksi nih stranskih u inkov. Pri zelo hitrih in hitrih presnovnikih z jemanjem normalnih odmerkov zdravilnih u inkovin ne moremo dose i terapevtskih plazemskih koncentracij. Genetske spremembe lahko prepoznamo z metodami molekularne biologije (npr. TaqMan® in GenomeLab™ sistema za genotipiziranje), na podlagi esar zdravljenje individualiziramo ter izboljšamo njegovo varnost in u inkovitost (21, 22). Principe farmakogenomike lahko uporabimo tudi za prou evanje mikroorganizmov, in sicer njihove odpornosti proti PMZ, njihovega vpliva in odziva na imunski sistem pacienta ter sprememb v izražanju informacijske ribonukleinske kisline oz. ang. messenger ribonucleic acid (mRNA) in proteinov zaradi vpliva PMZ. Z analizo izražanja genov patogena lahko predvidimo izid zdravljenja (23).

#### **1.4.5. Izkustveno in usmerjeno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili**

PMZ uporabljamo za izkustveno, usmerjeno in preventivno zdravljenje (6). Izkustveno ali empiri no zdravljenje pacienti prejmejo, preden je znan povzro itelj in njegova ob utljivost na PMZ. Pacienti z akutno infekcijo pogosto potrebujejo imprejšnje protimikrobno zdravljenje. Pri tovrstnem zdravljenju s pomo jo klini nih in laboratorijskih podatkov sklepamo na organ, v katerem je prišlo do vnetja. Glede na to, kateri mikroorganizmi v tem organu najpogosteje povzro ajo infekcijo, in lokalne podatke o njihovi ob utljivosti, izberemo ustrezno PMZ. To mora imeti im ožji spekter delovanja in im manj neželenih u inkov. Ob sumu na infekcijo z mikroorganizmi, odpornimi proti ve PMZ, pride v poštev zdravljenje s kombinacijo PMZ. Tako zagotovimo, da bo imelo vsaj eno aplicirano PMZ u inek na mikroorganizem, ki je vzrok infekcijske bolezni. e po treh dneh izkustvenega zdravljenja (pri plju nici po dveh dneh) ni klini nega izboljšanja, prej izbrano PMZ zamenjamo za alternativo. Usmerjeno ali racionalno zdravljenje temelji na mikrobioloških izvidih ustreznih kužnin, ki opredelijo povzro itelja in njegovo ob utljivost na PMZ. Na podlagi teh informacij je mogo a uvedba bolj specifi nega ozkospektralnega



PMZ (2, 24, 25). Pomemben je imprejšnji prehod iz izkustvenega na usmerjeno zdravljenje, saj se že po treh dneh zdravljenja s širokospektralnimi PMZ signifikantno spremeni razmerje med mikroorganizmi v flori. Delež mikroorganizmov, ki so del normalne flore, se zniža na račun odpornih mikroorganizmov (7).

#### **1.4.6. Preklop iz intravenskega na peroralno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili**

Intravenska aplikacija je neprijazna do pacienta in je lahko vzrok flebitisa, bakteriemije ter v hujših primerih tudi sepse. S pravilnim preklopom iz intravenskega na peroralno zdravljenje s PMZ ohranimo varnost in učinkovitost protimikrobnega zdravljenja, omogočimo pacientu zdravljenje s prijaznejšo farmacevtsko obliko ter znižujemo stroške, povezane z zdravljenjem z zdravili v bolnišnicah (zmanjšano število dni hospitalizacij, nižji stroški same aplikacije). Za ohranitev učinkovitosti protimikrobnega zdravljenja je potrebno pri peroralni aplikaciji doseči plazemsko koncentracijo PMZ, primerljivo tisti pri intravenski aplikaciji. Ali je to mogoče, je odvisno od farmakokinetičnih lastnosti posameznega PMZ in od kliničnega stanja pacienta. Ko je pacient v kritičnem stanju in/ali ima močno zvišano telesno temperaturo, je pogosto potrebno hitro ukrepati in v čim krajšem času doseči čim višje plazemske koncentracije PMZ. To pa je mogoče le z intravensko aplikacijo. Preklop na peroralno zdravljenje s PMZ prav tako ni primeren za paciente z malabsorpcijskim sindromom ali drugimi boleznimi gastrointestinalnega trakta, z nezmožnostjo zaužitja PMZ (nezavest, šok) in za paciente, ki bruhamo. Pri peroralni aplikaciji PMZ se lahko pojavijo neželeni učinki na gastrointestinalni trakt (diareja), ki jih lahko omilimo s sočasnim jemanjem probiotikov. Za preklop iz intravenskega na peroralno zdravljenje so najboljša izbira PMZ z visoko biološko uporabnostjo in minimalnimi neželenimi učinki na gastrointestinalni trakt. Možna je tudi uporaba PMZ z nizko biološko uporabnostjo, vendar je odmerke pri preklopu potrebno ustrezno zvišati. Pri preklopu ohranimo enako PMU ali uporabimo drugo PMU z enakim spektrom delovanja (17, 26).

### **1.5. PACIENT NA TERCIARNI RAVNI ZDRAVSTVENEGA VARSTVA**

Zdravstveno varstvo je sistem družbenih, skupinskih in osebnih aktivnosti, ukrepov in storitev za krepitev zdravja, preprečevanje bolezni, zgodnje odkrivanje bolezni, njeno

pravo asno zdravljenje ter nego in rehabilitacijo zbolelih in poškodovanih. Zdravstvena dejavnost je podsistem zdravstvenega varstva. Delimo jo na javnozdravstveno dejavnost (ohranjanje in krepitev zdravja) in zdravstveno dejavnost (zdravljenje bolezni). Zdravstveno varstvo delimo na primarno, sekundarno in terciarno raven. Za populacijo 1000 prebivalcev naj bi v povprečju veljalo, da jih bo v vsakem trenutku približno 750 imelo subjektivne zdravstvene težave, 250 jih bo moralo obiskati zdravstveno ustanovo zaradi subjektivnih zdravstvenih težav (večinoma bodo obravnavani na primarni ravni), 10 jih bo obravnavano na sekundarni ravni in en na terciarni ravni (5).

**Primarna raven zdravstvenega varstva** obsega osnovno zdravstveno in lekarniško dejavnost. Osnovno zdravstveno dejavnost izvajajo zdravstveni domovi, zdravstvene postaje in zasebni zdravstveni delavci. Mrežo javne zdravstvene službe na primarni ravni določa in zagotavlja občina oz. mesto. Ena enota pokriva potrebe do približno 50.000 prebivalcev (5, 27).

**Sekundarna raven zdravstvenega varstva** obsega specializirano ambulatno, bolnišnično diagnostično in bolnišnično terapevtsko dejavnost. Specializirano ambulatno dejavnost izvajajo bolnišnice, zdravilišča ali zasebni zdravniki, specializirani posamezniki strok. Bolnišnice so lahko splošne ali specialne. Mrežo javne zdravstvene službe na sekundarni ravni zagotavlja in določa Republika Slovenija po predhodnem mnenju zainteresiranih občin oz. mest. Ena enota pokriva potrebe približno 100.000-500.000 prebivalcev (5, 27).

**Terciarna raven zdravstvenega varstva** obsega dejavnost klinik, kliničnih inštitutov in kliničnih oddelkov. Na tej ravni opravljajo najzahtevnejše zdravstvene storitve ter izvajajo znanstvenoraziskovalno in vzgojnoizobraževalno delo. Mrežo javne zdravstvene službe na terciarni ravni zagotavlja Republika Slovenija. Ena enota pokriva potrebe približno 500.000-5.000.000 prebivalcev (5, 27).

V našem zdravstvenem sistemu ima družinski zdravnik vlogo vratarja, saj mora imeti vsak pacient svojega osebnega zdravnika, če želi vstopiti v sistem zdravstvenega varstva. Po presoji zdravnika družinske medicine je pacient napoten na sekundarno ali terciarno raven zdravstvenega varstva (28). Družinski zdravnik v svoji ambulanti reši skoraj 80 % vseh težav svojih pacientov. V raziskavi, izvedeni pri nas, so odkrili, da je k specialistu napotenih 20,2 % pacientov, ki obiščejo družinskega zdravnika. Pacient ima z zakonom določeno pravico do posveta s specialistom. Napotitev na višje ravni zdravstvenega varstva je lahko prva ali ponovna, ko je pacient že bil pri istem specialistu zaradi iste težave. Slednja predstavlja večino napotitev pri nas. Na splošno je pogostnost napotitve odvisna od

lastnosti pacienta, zdravnika in okolja, v katerem zdravnik deluje. Ko je neposredno ogroženo pacientovo zdravje ali pa bi se lahko s skanjem na napotitev pacientovo zdravje bistveno poslabšalo, je napotitev na višjo raven nujna. Stanja, pri katerih je napotitev nujna so:

- \* nujna bolezenska stanja (npr. možganska kap, srni infarkt),
- \* napredovalo stanje dolo ene bolezni, predviden nevaren potek bolezni (npr. poslabšanje KOPB, akutna psihoza),
- \* poškodbe, ki jih ni mogo e dokon no oskrbeti na primarni ravni (npr. poškodbe okostja in trebušnih organov).

So pa še drugi razlogi za napotitev pacienta na višje ravni, ki ni nujna:

- \* nepoznavanje dolo enih bolezenskih stanj in ustrezne diagnostike, nejasna stanja,
- \* nezadovoljiva opremljenost, nezmožnost poglobljene diagnostike,
- \* zahtevnost zdravljenja,
- \* zdravnikova preobremenjenost,
- \* pomanjkanje izkušenj,
- \* ponovne napotitve in kontrolni pregledi na višjih ravneh zdravstvenega varstva,
- \* pacientova želja ali zahteva po specialisti ni oskrbi,
- \* zniževanje stroškov (družinski zdravniki z napotitvijo preložijo stroške za preiskave na specialista) (29, 30).

## 2. NAMEN DELA

Namen diplomske naloge je pridobiti sliko o zdravljenju z zdravili v realnem klini nem okolju, in sicer na Kliniki za infekcijske bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana.

Preu evali bomo:

- \* katere potencialne interakcije in v kakšnem obsegu so prisotne med zdravili v terapiji pacientov ter njihova klini na izraženost,
- \* kako pogosto in pri katerih zdravilih se neželeni u inki klini no izražajo,
- \* kako pogosto in pri katerih zdravilih se klini no izražata hepatotoksi nost in nefrotoksi nost,
- \* pogostnost in ustreznost preklpov iz intravenskega na peroralno zdravljenje s PMZ,
- \* skladnost režimov odmerjanja PMZ, predpisanih pacientom z režimi odmerjanja, navedenimi v literaturi,
- \* v kakšnem stanju je dokumentacija pacientov.

Te podatke bomo pridobili s pomo jo retrospektivne klini ne raziskave, izvedene na omenjeni kliniki, pri kateri bomo sistemati no pregledali dokumentacijo pacientov. Identificirali bomo zdravila, ki so najpogosteje vstopala v potencialne in klini no izražene interakcije. Ugotovili bomo, pri katerih zdravilih in kateri neželeni u inki so se najpogosteje klini no izražali ter pri katerih zdravilih sta se najpogosteje klini no izražali hepatotoksi nost in nefrotoksi nost. S primerjavo režimov odmerjanja PMZ, predpisanih pacientom, z režimi odmerjanja, navedenimi v literaturi bomo ugotovili, pri katerih PMZ so najpogostejša neskladja in kakšna ta neskladja so.

Po drugi strani bomo pridobili informacijo o deležu hospitalizacij, pri katerih se je klini no izrazila interakcija med zdravili, neželeni u inek, hepatotoksi nost in nefrotoksi nost zdravil, pri katerih so bili režimi odmerjanja PMZ, predpisanih pacientom neskladni s podatki, navedenimi v literaturi ter pri katerih je prišlo do (ne)pravilnega preklopa iz intravenskega na peroralno zdravljenje s PMZ.

Tekom sistemati nega pregleda dokumentacije pacientov bomo beležili morebitne napake in pomanjkljivosti v dokumentaciji. Na podlagi teh bomo predlagali izboljšave v vodenju pacientove dokumentacije.

### 3. MATERIALI IN METODE

#### 3.1. PREDSTAVITEV KLINI NEGA OKOLJA

Klinika za infekcijske bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana je terciarna zdravstvena ustanova. V celoti pokriva področje infektologije za odrasle in otroke ter intenzivno infektologijo. Ima vlogo pedagoške baze Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani, razvito ima tudi raziskovalno dejavnost. Dejavnost infektologije za odrasle obsega tri oddelke, dnevno in enodnevno bolnišnico, specialisti ne ambulate ter urgentno ambulanto, enako kot dejavnost infektologije za otroke. Dejavnost za intenzivno infektologijo se izvaja v respiracijskem centru (31). V raziskavi smo uporabili dokumentacijo pacientov, ki je bila arhivirana v glavni pisarni v pritli ju klinike. Dokumentacija je bila v celoti v papirni obliki. Vsak pacient ob hospitalizaciji dobi svojo kartoteko s svojo matrično številko. Pacienti, ki so bili hospitalizirani večkrat, imajo torej več kartotek. Kartoteke so bile arhivirane po kronološkem vrstnem redu glede na datume sprejemov pacientov na kliniko. Dokumentacijo smo pregledovali na IV. oddelku v zdravniški sobici.

#### 3.2. KRITERIJ ZA VKLJUITEV PACIENTOV V RAZISKAVO

V raziskavo smo vključili 50 pacientov, ki so imeli med hospitalizacijo predpisano vsaj eno PMZ. Izraz PMZ v našem primeru vključuje **antibiotike**, **kemoterapevtike** in **antimikotike**. Paciente smo izbirali naključno. V glavni pisarni na kliniki smo iz arhiva vzeli poljubno sveženj kartotek pacientov, ki smo jih po vrsti pregledali in obravnavali paciente, ki so ustrezali zgornjemu kriteriju.

#### 3.3. IZPISOVANJE PODATKOV O PACIENTIH

Pri pregledovanju dokumentacije pacientov smo iz vsake kartoteke izpisali naslednje podatke, ki so bili navedeni:

- \* matrična številka,
- \* spol,
- \* starost ob sprejemu,
- \* telesna masa,

- \* datum sprejema,
- \* datum odpusta,
- \* diagnoze,
- \* število zdravil, navedenih v anamnezi,
- \* število zdravil, navedenih v odpustnici,
- \* posebni dogodki, ki bi bili lahko klini no izraženi neželeni u inki zdravil,
- \* ocene hitrosti GFR (izra unane z MDRD ena bo) z datumi laboratorijskih izvidov,
- \* vrednosti patoloških biokemi nih jetrnih testov (celokupni bilirubin, direktni bilirubin, AST, ALT, AF in GGT) z datumi laboratorijskih izvidov,
- \* imena izoliranih bakterij, gliv ali testiranih virusov z vrstami odvzetih kužnin in datumi mikrobioloških izvidov,
- \* terapija med hospitalizacijo (lastniška in nelastniška imena zdravil),
- \* terapija, navedena v odpustnici (lastniška in nelastniška imena zdravil),
- \* odmerki, odmerni intervali in na ini aplikacije zdravil, predpisanih med hospitalizacijo in navedenih v odpustnici,
- \* števila dni zdravljenja z neprotimikrobnimi zdravili, predpisanimi med hospitalizacijo in navedenimi v odpustnici z datumi uvedbe in ukinitve,
- \* števila dni izkustvenega zdravljenja s PMZ, predpisanimi med hospitalizacijo in navedenimi v odpustnici z datumi uvedbe in ukinitve,
- \* števila dni usmerjenega zdravljenja s PMZ, predpisanimi med hospitalizacijo in navedenimi v odpustnici z datumi uvedbe in ukinitve,
- \* opombe.

Vse podatke smo vnašali neposredno v tabelo programa Microsoft Excel 2010. Imen in priimkov pacientov nismo izpisovali, saj smo na ta na in zavarovali njihove osebne podatke.

### **3.4. ISKANJE POTENCIALNIH IN KLINI NO IZRAŽENIH INTERAKCIJ MED ZDRAVILI**

Potencialne interakcije med zdravili smo iskali s pomo jo Lexicomp Online™ (32). Gre za spletno bazo podatkov, ki nudi informacije o zdravilih (33). e iskanega zdravila v Lexicomp Online™ ni bilo, smo uporabili njegov povzetek glavnih zna ilnosti zdravila oz.

ang. summary of product characteristics (SmPC). SmPC je pravni dokument, ki je obvezni sestavni del vsakega dovoljenja za promet z zdravilom. Nudi informacije o varni in u inkoviti uporabi zdravila (34). Tekom celotne raziskave smo kot vira SmPC-jev zdravil uporabljali uradno Bazo podatkov o zdravilih v Republiki Sloveniji (BPZ) (35) in bazo podatkov o zdravilih registriranih v Veliki Britaniji electronic Medicines Compendium (eMC) (36). Potencialne interakcije smo iskali med vsemi zdravili v terapiji pacientov, omejili pa smo se na potencialne interakcije tipa D in X.

V Lexicomp Online™ so potencialne interakcije uvrš ene v skupine A, B, C, D in X glede na njihovo klini no pomembnost. Klini na pomembnost interakcije narekuje nujnost ukrepanja v primeru odkrite potencialne interakcije med zdravili v pacientovi terapiji (32). Potencialne interakcije tipa D se lahko klini no izrazijo, zato je priporo ena zamenjava oz. sprememba terapije. Potrebno je oceniti, ali koristi zdravljenja odtehtajo tveganja, povezana s so asnim jemanjem dveh zdravil. Potencialne interakcije tipa X se prav tako lahko klini no izrazijo, vendar so asna uporaba teh zdravil ni priporo ena. Tveganja, povezana s so asnim jemanjem dveh zdravil, obi ajno odtehtajo koristi zdravljenja (32).

Ko smo pridobili podatke o potencialnih interakcijah tipa D in X, prisotnih v terapiji pacientov, smo ponovno pregledali njihovo dokumentacijo. Tokrat smo iskali dolo ene dogodke, ki bi bili lahko posledica klini nega izražanja teh potencialnih interakcij (v nadaljevanju sumljivi dogodki). Pri tem smo bili pozorni na asovno sosledje uvedbe so asnega zdravljenja z dvema zdraviloma in sumljivega dogodka. Preverjali smo ure in datume z ozirom na podatke, navedene v literaturi, o pri akovanem asovnem intervalu med uvedbo so asnega zdravljenja in pojavom sumljivega dogodka. Ob odkritju sumljivega dogodka smo se vedno vprašali, ali je ta lahko klini no izraženi neželeni u inek drugega zdravila v pacientovi terapiji, ali je lahko povezan s katero od pacientovih diagnoz in ali je lahko posledica esa tretjega?

#### Primer:

Lexicomp Online™ je v pacientovi terapiji našel potencialno interakcijo tipa X med escitalopramom in levofloksacinom, ki lahko povzro i podaljšanje QTc intervala. Pri ponovnem pregledu dokumentacije smo torej iskali morebitno podaljšanje QTc intervala v elektrokardiogramu, e ga je pacientova dokumentacija vsebovala. Možen je tudi pojav torsades de pointes in drugih ventrikularnih tahiaritmij.

### 3.5. ISKANJE KLINI NO IZRAŽENIH NEŽELNIH U INKOV ZDRAVIL

Klini no izraženih neželenih u inkov zdravil nismo iskali sistemati no, pri emer bi najprej pridobili informacije o vseh potencialnih neželenih u inkih, ki bi jih nato iskali v dokumentaciji pacientov. Ker so imeli nekateri pacienti so asno predpisana številna zdravila, bi z gotovostjo težko dolo ili, ali je posebni dogodek klini no izražen neželeni u inek zdravila ali je povezan s pacientovo diagnozo. Zato smo bili pri pregledu dokumentacije zgolj pozorni na zapise o kakšnih posebnih dogodkih, kot npr. pojav izpuš aja, bruhanje, nenadna zmedenost... V veliko pomo so nam bila sestrsk a poro ila. Ob odkritju takšnega posebnega dogodka smo poiskali podatke o potencialnih neželenih u inkih zdravil v pacientovi terapiji, upoštevali smo pacientove diagnoze in bili še posebno pozorni na morebitne spremembe v terapiji. Preverjali smo asovno sosledje sprememb v terapiji in posebnih dogodkov. Vzro no povezavo med posebnim dogodkom in zdravilom smo opredelili kot zelo verjetno, verjetno, malo verjetno ali zelo malo verjetno. Pri tem smo upoštevali okoliš ine, v katerih se je posebni dogodek pojavil pri pacientu, ter navedeno pogostnost neželenega u inka v SmPC-ju zdravila.

### 3.6. ISKANJE KLINI NO IZRAŽENE HEPATOTOKSI NOSTI IN NEFROTOKSI NOSTI ZDRAVIL

Pri iskanju klini no izražene hepatotoksi nosti in nefrotoksi nosti zdravil smo se osredoto ili predvsem na vpliv zdravil na biokemi ne jetrne teste (celokupni bilirubin, direktni bilirubin, AST, ALT, AF, GGT) in oceno hitrosti GFR (izra unana z ena bo MDRD). Da bi ta vpliv lažje odkrili, smo v tabele programa Microsoft Excel 2010 prepisali vse vrednosti relevantnih testov iz laboratorijskih izvidov z datumi odvzemov krvi. Obravnavali smo hospitalizacije, kjer je bil vsaj en biokemi ni jetrni test patološki in kjer je bila vsaj ena ocena hitrosti GFR nižja od 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ko smo imeli vse vrednosti izpisane, smo lahko prou evali trende naraš anja in upadanja vrednosti testov. Iskali smo vzro ne povezave med trendi in spremembami v terapiji. Preverjali smo asovno sosledje sprememb v terapiji in sprememb v trendih, pri emer smo bili pozorni na ure odvzema krvi. Upoštevali smo pogostnosti neželenih u inkov zdravil na hepatobiliarni trakt in ledvice, navedene v SmPC-jih, ter pacientove diagnoze. Vzro no povezavo med zdravilom in patološkimi biokemi nimi jetrnimi testi ter oceno hitrosti GFR smo opredelili



kot zelo verjetno, verjetno, malo verjetno ali zelo malo verjetno. V spodnji tabeli so navedene pogostnosti neželenih učinkov zdravil na hepatobiliarni trakt in ledvice, navedene v SmPC-jih, s stopnjami vzročne povezanosti, ki smo jim jih dodelili (Tabela I).

*Tabela I: Pogostnosti neželenih učinkov zdravil na hepatobiliarni trakt in ledvice, navedene v SmPC-jih, s stopnjami vzročne povezanosti (NU=neželeni učinek).*

pogostnost NU na hepatobiliarni trakt in ledvice (vir: SmPC)	vzročne povezanosti
zelo pogosto, pogosto	zelo verjetno
občasno	verjetno
redko	malo verjetno
neznana pogostnost	zelo malo verjetno

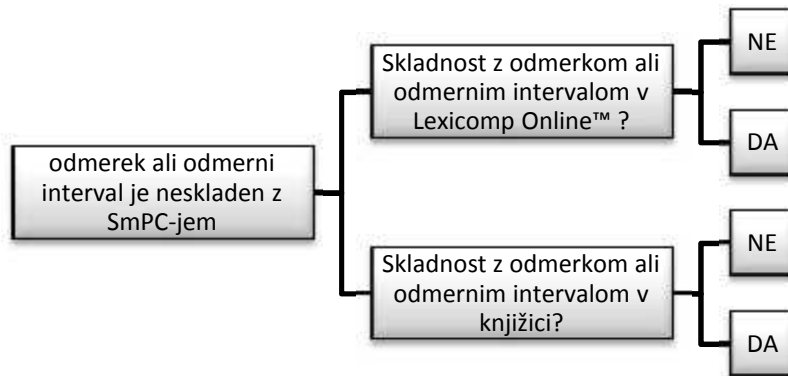
### **3.7. PREVERJANJE SKLADNOSTI REŽIMOV ODMERJANJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL**

Skladnost režimov odmerjanja zdravil, predpisanih pacientom z režimi odmerjanja, navedenimi v literaturi, smo preverjali le za PMZ. Režim odmerjanja PMZ vključuje: odmerek, odmerni interval, dnevni odmerek, število dni izkustvenega zdravljenja, število dni usmerjenega zdravljenja, na in aplikacije in preklon iz intravenskega na peroralno zdravljenje.

#### **3.7.1. Preverjanje skladnosti odmerkov in odmernih intervalov protimikrobnih zdravil**

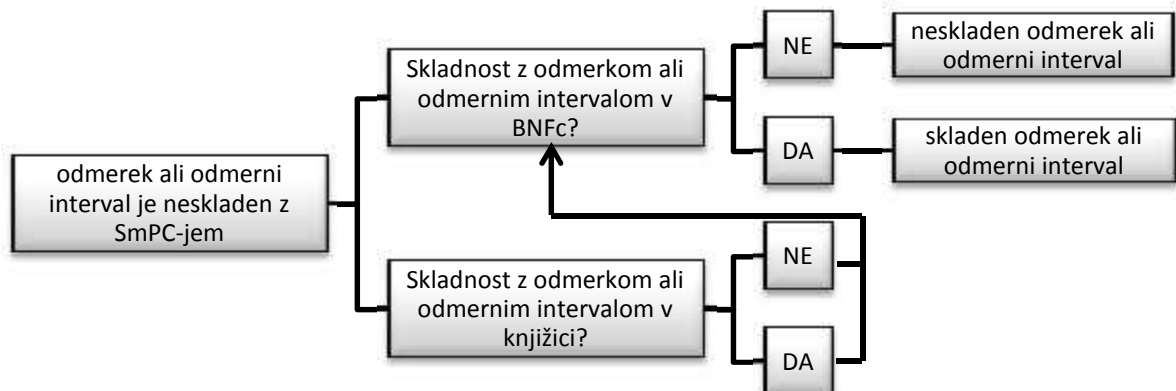
Odmerke in odmerne intervale PMZ, predpisanih pacientom, smo najprej primerjali z odmerki in odmernimi intervali, navedenimi v SmPC-jih. Če niso bili skladni, smo jih primerjali še z odmerki in odmernimi intervali, navedenimi v drugih literaturnih virih. Pri odraslih in otrocih smo uporabili knjižico Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah (v nadaljevanju knjižica) (6), Lexicomp Online™ smo uporabili samo pri odraslih, British National Formulary for children (BNFc) (37) pa smo uporabili samo pri otrocih. Vsi trije literaturni viri niso vedno vsebovali iskanega PMZ, zato smo v takšnih primerih uporabili samo tisti vir, ki ga je vseboval. Sistem sprejemanja odločitev o skladnosti odmerka in odmernega intervala s podatki, navedenimi v literaturi, je bil

razli en pri odraslih in otrocih. Shemi sistemov sprejemanja odlo itev pri odraslih (Slika 1) in otrocih (Slika 2) sta predstavljeni spodaj. Pri preverjanju skladnosti smo vedno upoštevali morebitno zmanjšano jetrno in ledvi no funkcijo pri pacientih ter vstopanje zdravil v interakcije med zdravili. Vprašali smo se, ali bi bilo mogo e s spremembo odmerka ali odmernega intervala zdravila prepre iti pojav klini no izražene interakcije.



Slika 1: Sprejemanje odlo itev o skladnosti odmerka in odmernega intervala pri odraslih.

Oba literaturna vira, uporabljena pri odraslih (Lexicomp Online™ in knjižica), smo obravnavali enakovredno. Odmerek in odmerni interval smo opredelili kot skladna, e sta se ujemala z vsaj enim od njiju, torej e je bil vsaj en odgovor na zgornji dve vprašanji DA.



Slika 2: Sprejemanje odlo itev o skladnosti odmerka in odmernega intervala pri otrocih.

Kon na odlo itev je bila pri otrocih popolnoma odvisna od skladnosti z odmerkom in odmernim intervalom v BNFC. Knjižica je bila odlo ilna v primerih, ko v BNFC ni bilo iskanega PMZ.

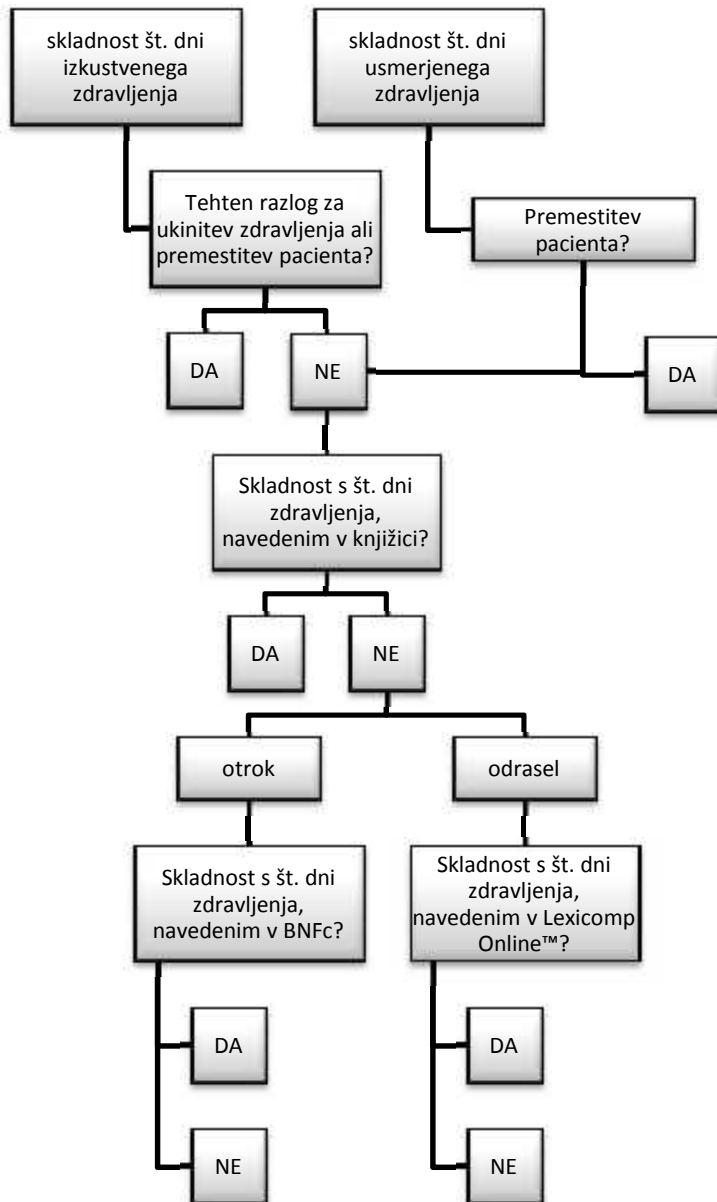
### **3.7.2. Preverjanje skladnosti dnevni odmerkov protimikrobnih zdravil**

Dnevne odmerke PMZ, predpisanih pacientom, smo primerjali z definiranimi dnevnimi odmerki oz. ang. defined daily doses (DDD). DDD je povpre ni vzdrževalni odmerek zdravilne u inkovine, uporabljene za njeno glavno indikacijo pri odraslih. Pri PMU je dolo en za zdravljenje srednje hudih infekcijskih bolezni razen pri tistih PMU, ki se uporabljajo zgolj za zdravljenje hudih infekcijskih bolezni. DDD je dolo en le za zdravilne u inkovine, ki že imajo kodo ATC (Anatomical Therapeutic Chemical code). Gre zgolj za splošen podatek, ki ni nujno enak priporo enemu ali predpisanemu dnevnemu odmerku in ne upošteva sprememb v farmakokinetiki zdravilnih u inkovin zaradi genetskih polimorfizmov. Ni odvisen od cene zdravilne u inkovine in jakosti farmacevtske oblike. Je orodje, s pomo jo katerega lahko statisti no opišemo porabo zdravilne u inkovine in jo tako poskušamo izboljšati (38). Za potrebe preverjanja skladnosti dnevni odmerkov PMZ z DDD, smo te najprej izra unali s pomo jo izpisanih odmerkov in odmernih intervalov iz dokumentacije pacientov. Te dnevne odmerke PMZ, predpisanih pacientom, smo nato primerjali z DDD.

### **3.7.3. Preverjanje skladnosti števil dni zdravljenja s protimikrobnimi zdravili**

Skladnost števil dni izkustvenega in usmerjenega zdravljenja s PMZ, predpisanimi pacientom, s števili dni, navedenimi v literaturi, smo preverjali lo eno. Pri preverjanju skladnosti števila dni izkustvenega zdravljenja smo se vedno najprej vprašali, zakaj je bilo izkustveno zdravljenje s PMZ ukinjeno. Pri tem so nam bile v veliko pomo odpustnice, kjer je bil razložen potek zdravljenja med hospitalizacijo. e je bilo izkustveno zdravljenje ukinjeno zaradi tehtnih razlogov (prehod iz izkustvenega na usmerjeno zdravljenje, neu inkovitost zdravljenja, sum na virusno infekcijo, negativni mikrobiološki izvid) ali je bil pacient premeš en, smo število dni zdravljenja opredelili kot ustrezno. Tudi število dni usmerjenega zdravljenja smo v primeru premestitve pacienta opredelili kot ustrezno. Ob

odsotnosti tehtnih razlogov ali premestitve smo se lotili primerjave s podatki, navedenimi v literaturi. Kot primarni vir podatkov smo pri odraslih in otrocih uporabili knjižico. SmPC-ji posameznih PMZ tu niso imeli tako pomembne vloge kot pri preverjanju skladnosti odmerka in odmernega intervala. Večina namreč ne vsebuje podatkov o priporočenem številu dni zdravljenja, ampak zgolj navedbe, naj bo zdravljenje individualizirano. SmPC je bil odločilen vir podatkov le v primerih, ko število dni zdravljenja s PMZ v drugih literaturnih virih ni bilo navedeno, v SmPC-ju pa je bilo. Knjižica se je izkazala kot primaren vir podatkov, saj ima števila dni zdravljenja navedena pri posameznih indikacijah za posamezne PMU, ločeno za odrasle in otroke. Če se število dni zdravljenja s PMZ, predpisanim pacientu ni skladalo s številom dni zdravljenja, navedenim v knjižici, smo kot dodaten vir podatkov pri odraslih uporabili Lexicomp Online™, pri otrocih pa BNFc. Število dni zdravljenja smo opredelili kot skladno, če se je ujemalo s podatki, navedenimi v vsaj enem literaturnem viru. Shema sistema sprejemanja odločitev o skladnosti števila dni izkustvenega in usmerjenega zdravljenja pri odraslih in otrocih je predstavljena spodaj (Slika 3).



Slika 3: Sprejemanje odločitev o skladnosti števila dni zdravljenja pri odraslih in otrocih.

e je končni rezultat sheme NE, je število dni zdravljenja neskladno, e je DA, je število dni zdravljenja skladno.

### 3.7.4. Preverjanje ustreznosti na ino aplikacije in preklopov iz intravenskega na peroralno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili

Ustreznost na ino aplikacije PMZ in preklopov iz intravenskega na peroralno zdravljenje s PMZ smo preverjali skupaj. Peroralno aplikacijo PMZ smo vedno opredelili kot ustrezno, saj gre za pacientu prijazen na ino aplikacije. Prav tako sta bili kot ustrezni označeni

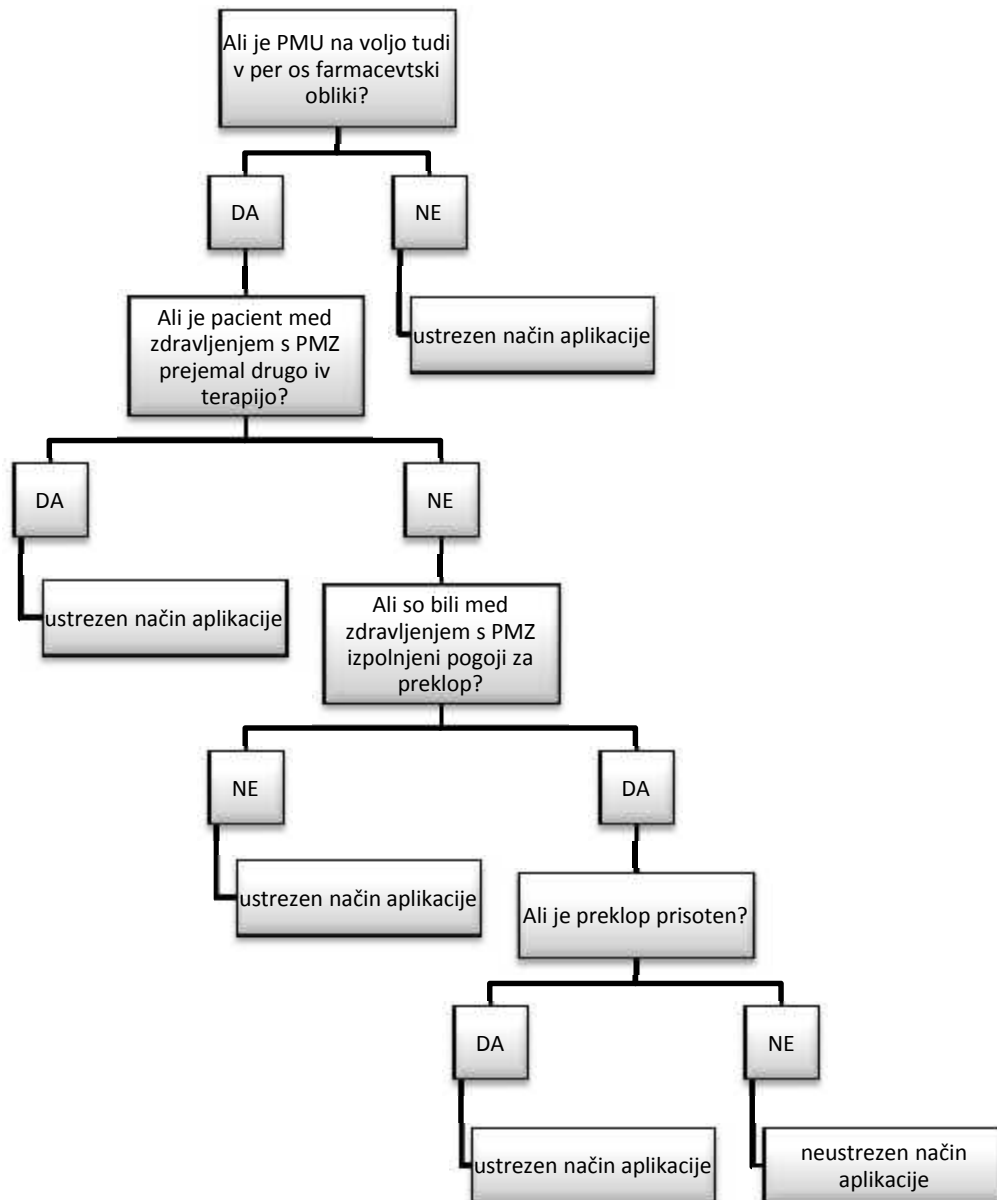
topikalna aplikacija in aplikacija oftalmi nih pripravkov, namenjeni lokalni dostavi PMZ. V primeru intravenske aplikacije smo se najprej vprašali, v kakšnih farmacevtskih oblikah je PMU na voljo. V pomoč nam je bila elektronska oblika Registra zdravil RS (39). Če je bila PMU na voljo le v intravenskih farmacevtskih oblikah, peroralnih pa ne, smo ta na in aplikacije opredelili kot ustrezen. V nasprotnem primeru smo se vprašali, ali je pacient med zdravljenjem s to PMU prejemal drugo intravensko terapijo. Hospitaliziran pacient na intravenski terapiji ima namreč vstavljen centralni intravenski kateter ali intravenski kanal, preko katerega prejema terapijo. Če pacient potrebuje poleg protimikrobne še drugo intravensko terapijo (npr. hidracijo s fiziološko tekočino), ga z intravensko aplikacijo PMZ torej bistveno dodatno ne obremenjujemo. Intravensko aplikacijo PMZ smo pod pogojem sočasno prisotne druge intravenske terapije opredelili kot ustrežno. Če je bilo protimikrobno zdravljenje edina pacientova intravenska terapija, smo si postavili novo vprašanje. In sicer, ali so bili tekom intravenskega zdravljenja s PMZ izpolnjeni pogoji za preklon iz intravenskega na peroralno zdravljenje. Pogoji za preklon, ki smo jih uporabili so:

- \* pacient ne bruha,
- \* pacient nima driske,
- \* pacient je do dva dni afebrilen (telesno temperaturo izmerjeno v ušesu ima manjšo od 38°C),
- \* PMZ ima dobro biološko uporabnost (s peroralno aplikacijo lahko dosežemo plazemske koncentracije, primerljive z intravensko aplikacijo).

Potrebne podatke o pacientih smo pridobili iz temperaturnih listov, ki jih vsebuje dokumentacija pacientov, o bioloških uporabnostih pa iz SmPC-jev PMZ. Če so bili med zdravljenjem s PMZ ti pogoji izpolnjeni, preklon pa ni bil prisoten, smo intravenski na in aplikacije opredelili kot neustrezen. V primeru izpolnjenih pogojev in prisotnega preklopa, smo intravenski na in aplikacije in preklon opredelili kot ustrezen. Kot je navedeno v poglavju 1.4.6., pri preklopu iz intravenskega na peroralno zdravljenje ni nujna ohranitev enake PMU. Zato smo v našo raziskavo vključili tudi preklope med naslednjimi PMU:

- \* benzilpenicilin (iv) → benzatinijev benzilpenicilat (per os),
- \* flukloksacilin (iv) → kloksacilin (per os),
- \* ampicilin (iv) → amoksicilin (per os).

Preklop iz intravenskega na peroralno zdravljenje smo opredelili kot ustrezen, če je bil ustrezen intravenski način in aplikacije PMZ, udeleženega v preklopu. Ustreznost preklopa ni bila pogojena z doseganjem primerljivih plazemskih koncentracij PMZ pri obeh načinih aplikacije, ampak sta bili plazemski koncentraciji lahko različni. Shema sistema sprejemanja odločitev o ustreznosti intravenskega načina aplikacije je predstavljena spodaj (Slika 4).



Slika 4: Sprejemanje odločitev o ustreznosti intravenskega načina aplikacije PMZ.

### **3.7.5. Določanje celokupne skladnosti režimov odmerjanja protimikrobnih zdravil**

Režim odmerjanja PMZ, predpisanega pacientu, je bil skladen z režimi odmerjanja, navedenimi v literaturi, če so bili skladni odmerek, odmerni interval ter število dni zdravljenja. Prav tako sta morala biti ustrezna na in aplikacije ter morebitni preklap iz intravenskega na peroralni na in aplikacije, v katerem je bilo to PMZ udeleženo. Prisotnost vsaj ene neskladne oz. neustrezne postavke je povzročila neskladnost celotnega režima odmerjanja PMZ. Skladnost dnevnega odmerka PMZ, predpisanega pacientu z DDD, tu ni bila vključena, saj je bil njen namen zgolj statistično opisati uporabo PMZ.

### **3.7.6. Statistična obdelava podatkov**

Za obdelavo podatkov smo uporabili program Microsoft Excel 2010. V pomoč nam je bila predvsem funkcija filtriranja skupaj z enostavnim štetjem. Rezultate smo predstavili s pomočjo opisne ali deskriptivne statistike. Večinoma smo imeli opravka z atributivnimi spremenljivkami, ki smo jih razvrstili v medsebojno izključujoče skupine. Dobili smo frekvence in izračunali relativne frekvence. Predstavili smo jih s pomočjo tabel in grafov. Numerične spremenljivke (število dni hospitalizacije, število zdravil v anamnezi in odpustnici) smo predstavili z aritmetičnimi sredinami.



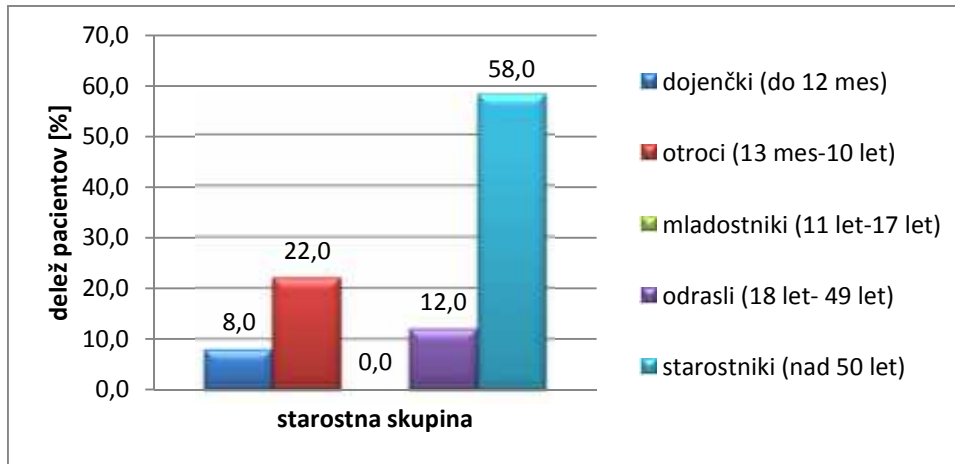
## 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

### 4.1. SPLOŠNE LASTNOSTI VZORCA

Iz arhiva v glavni pisarni na Kliniki za infekcijske bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana smo vzeli skupaj 102 kartoteki, ki so vsebovale podatke o 102 hospitalizacijah. Od teh smo obravnavali 50 pacientov s 55 hospitalizacijami, ki so imeli med hospitalizacijo predpisano vsaj eno PMZ. Posamezni pacienti so bili hospitalizirani ve krat. Torej je bilo vsaj eno PMZ predpisano pri 53,9 % hospitalizacij. Glede na podro je dela klinike bi pri akovali ve ji delež. Vendar se moramo zavedati, da smo iz naše raziskave izklju ili zdravljenje s protivirusnimi zdravili. Poleg tega so kar nekaj pacientov ob sprejemu na kliniko zdravili zgolj simptomatsko (npr. s parenteralno hidracijo, antipireti no terapijo).

Izmed 50 pacientov je bilo 29 žensk (58,0 %) in 21 moških (42,0 %). Delež žensk je ve ji od deleža moških, kar sovpada s podatki o bolnišni nih obravnavah zaradi bolezni, ki jih zbira Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ). Po njihovih podatkih je bilo v letu 2011 v bolnišni nih obravnavah zaradi bolezni izmed vseh udeležencev 45,09 % moških in 54,91 % žensk (40). Pomemben dejavnik je verjetno daljša pri akovana življenjska doba žensk.

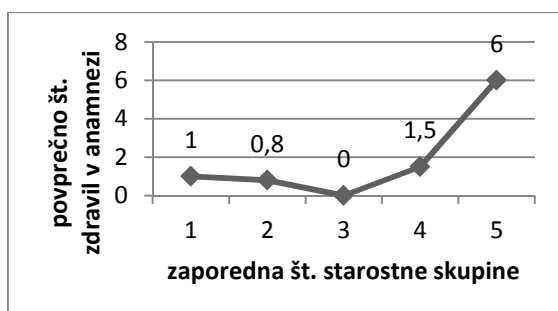
Paciente smo glede na njihovo starost uvrstili v starostne skupine, kar prikazuje spodnji graf (Slika 5). Iz grafa je razvidno, da je bil izmed vseh deležev pacientov v posameznih starostnih skupinah dale najve ji delež starostnikov (58,0 %), sledili so mu otroci (22,0 %), odrasli (12,0 %) in dojen ki (8,0 %). Mladostnikov naš vzorec ni vseboval. Po podatkih IVZ je bila v letu 2011 stopnja hospitalizacije (število hospitalizacij/1000 prebivalcev) najvišja v starostnih skupinah 0-3 let in nad 60 let (40). Otroci ob vstopu v vrtec pridejo v stik s številnimi patogeni, kar lahko privede do nastanka infekcijske bolezni. Izmed vseh možnih vzrokov za napotitev pacienta na terciarno raven zdravstvenega varstva, omenjenih v poglavju 1.5., bi na tem mestu posebej omenili pritisk zaskrbljenih staršev na zdravnika. Izrazito prevladovanje starostnikov v vzorcu se prav tako ujema s podatki o bolnišni nih obravnavah zaradi bolezni IVZ in je povezano s staranjem prebivalstva. Vedno ve je starejšega prebivalstva s komorbidnostjo, ki je zaradi oslabljenega imunskega sistema bolj dovzetno za nastanek infekcijske bolezni.



Slika 5: Graf deležev pacientov v posameznih starostnih skupinah (mes=meseč).

Pacienti so bili hospitalizirani povpre no 9,5 dni, kar je zelo podobno povpre nemu trajanju hospitalizacij zaradi bolezni v osrednjeslovenski regiji v letu 2011, ki znaša 9,42 dni (40).

V anamnezi v dokumentaciji pacientov je bilo povpre no navedenih 3,8 zdravila, v odpustnici pa 4,1 zdravila. Povpre no število zdravil, navedenih v anamnezi, je bilo nižje od povpre nega števila zdravil, navedenih v odpustnici. Vzrok je bil verjetno v tem, da so številni pacienti s protimikrobnim zdravljenjem nadaljevali po odpustu iz klinike. Razpon števila zdravil, navedenih v anamnezi, je bil od 0 do 16, v odpustnici pa od 0 do 12. Da bi pridobili natan nejšo sliko o številu so asno predpisanih zdravil pri pacientih, smo glede na starostne skupine izra unali povpre no število zdravil v anamnezi, kar prikazuje spodnji graf (Slika 6). Najve je povpre no število zdravil, navedenih v anamnezi, je bilo pri starostnikih, kar je pri akovano. Ve so asno prisotnih bolezni zahteva ve so asnih terapij.

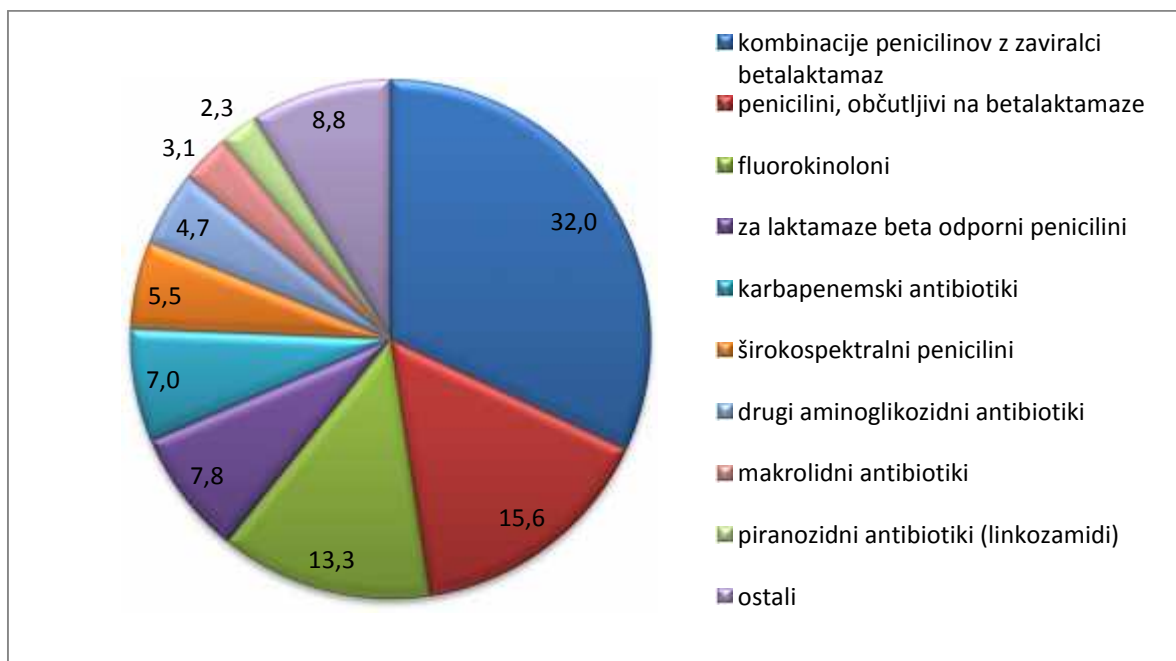


Slika 6: Graf povpre nega števila zdravil, navedenih v anamnezi pacienta, v posamezni starostni skupini (1=dojen ki, 2= otroci, 3= mladostniki, 4= odrasli, 5= starostniki).

Pri pregledu dokumentacije pacientov smo opazili različne spremembe v terapiji, opravljene med hospitalizacijo: uvedba novega zdravila, ukinitvev zdravila iz predhodne terapije, sprememba odmerka, sprememba odmernega intervala. Na splošno so neskladja med pacientovo terapijo pred sprejemom v bolnišnico, terapijo med hospitalizacijo in terapijo ob odpustu iz bolnišnice lahko namerna ali nenamerna (napake pri zdravljenju z zdravili). Do napak pri zdravljenju z zdravili najpogosteje prihaja ob sprejemu pacienta zaradi pridobitve neto ne in nepopolne zgodovine zdravljenja z zdravili ter ob odpustu zaradi neuskladitve sprememb v terapiji, opravljenih med hospitalizacijo (41). Na kliniki, kjer smo izvedli raziskavo, zgodovino zdravljenja z zdravili pridobivajo s pogovorom s pacientom, če je le-to mogoče. Pacienti so lahko nekontaktni ali ne poznajo svoje terapije. Drugi viri informacij, ki jih uporabljajo so: svojci, pacientov seznam zdravil in osebni zdravnik. Na tem mestu bi izpostavili neuporabo pacientove kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ), ki vsebuje zgodovino izdaj zdravil v lekarni. Z uporabo KZZ bi lahko pridobili to najširšo in popolnejšo zgodovino zdravljenja z zdravili ter zmanjšali napake pri zdravljenju z zdravili.

Spodnji graf prikazuje pogostnost predpisovanja PMU iz posameznih skupin klasifikacije ATC v vzorcu (Slika 7). Predpis smo v sklopu vrednotenja pogostnosti predpisovanja PMU definirali z eno PMU v eni farmacevtski obliki, predpisano enemu pacientu med eno hospitalizacijo. PMU, ki jih predpisujemo v kombinacijah (npr. amoksicilin s klavulansko kislino), smo obravnavali kot eno PMU kljub temu, da gre za dve zdravilni učinkovini. Skupaj je bilo v vzorcu 128 predpisov PMU. Iz grafa je razvidno, da so bile najpogosteje predpisane PMU iz skupine kombinacije penicilinov z zaviralci betalaktamaz (32,0 %). Sledile so PMU iz skupine penicilini, občutljivi na betalaktamaze (15,6 %) ter fluorokinoloni (13,3 %). Leta 2008 so bile v slovenskih bolnišnicah najpogosteje predpisane PMU penicilini (39,8 %). Sledili so jim cefalosporini (22,8 %), kinoloni (14,6 %), makrolidi z linkozamidi (9,2 %) in druge protibakterijske učinkovine (5,3 %). Izmed penicilinov so najpogosteje predpisovali amoksicilin s klavulansko kislino (13,1 DDD/100 bolnišni no oskrbnih dni (BOD)), na betalaktamaze odporne peniciline (2,6 DDD/100 BOD), na betalaktamaze občutljive peniciline (2,1 DDD/100 BOD) in širokospektralne peniciline (1,6 DDD/100 BOD) (42). Penicilini so bili najpogosteje predpisana skupina PMU tako v našem vzorcu (60,9 % predpisov PMU) kot na splošno v slovenskih bolnišnicah leta 2008. Fluorokinoloni so bili po pogostnosti predpisovanja v

slovenskih bolnišnicah leta 2008 na tretjem mestu, medtem ko so bili v našem vzorcu na drugem mestu. Pogostnost predpisovanja na betalaktamaze ob utljivih penicilinov je bila v našem vzorcu ve ja. V ve ini primerov (70,0 %) sta bila na betalaktamaze ob utljiva penicilina fenoksimetilpenicilin in benzilpenicilin predpisana dojen kom in otrokom. Dojen ki in otroci so v svojem življenju v povpre ju prejeli manj protimikrobnega zdravljenja od odraslih, zaradi esar je manjša verjetnost, da so se pri njih razvili mikroorganizmi odporni proti PMZ. Zato je pri dojen kih in otrocih verjetno pogostejše predpisovanje penicilinov, ob utljivih na betalaktamaze, kot pri odraslih.



Slika 7: Graf deležev predpisov PMU iz posameznih skupin klasifikacije ATC glede na vse predpise PMU.

Najpogosteje predpisane PMU v vzorcu so bile: amoksicilin s klavulansko kislino, fenoksimetilpenicilin, benzilpenicilin, piperacilin s tazobaktamom, ciprofloksacin in flukloksacilin. Omenjenih šest PMU je navedenih v spodnji tabeli (Tabela II). Tabela z vsemi PMU, ki so bile predpisane pacientom, z njihovimi števili predpisov se nahaja v prilogi (Priloga 1). Kar pet od šestih najpogosteje predpisanih PMU spada med antibiotike peniciline, od teh sta dve v kombinaciji z inhibitorjem betalaktamaze, dve sta ob utljivi na betalaktamaze ter ena je odporna proti betalaktamazam. Ena PMU spada med kemoterapevtike kinolone. Amoksicilin s klavulansko kislino je bil najpogosteje

predpisana PMU pri pacientih, kar se sklada s podatki o predpisovanju PMU v slovenskih bolnišnicah leta 2008 (42).

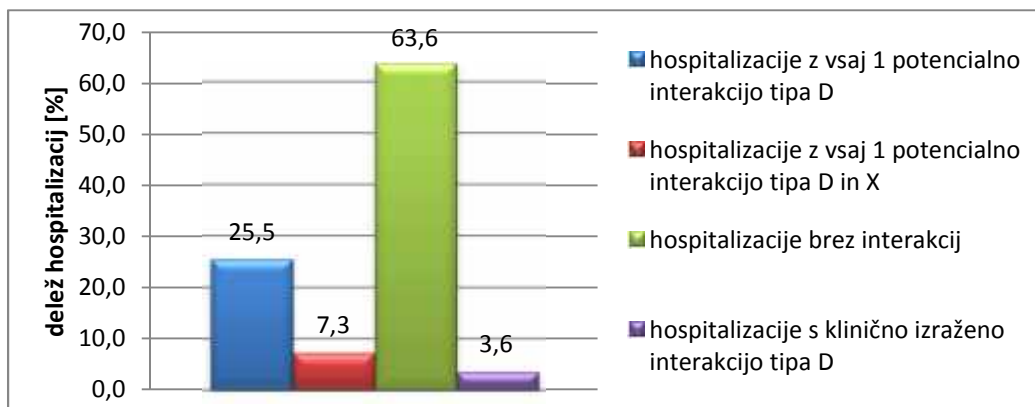
*Tabela II: Šest najpogosteje predpisanih PMU s pripadajo imi skupinami klasifikacije ATC in števili predpisov (FO=farmacevtska oblika).*

PMU	FO	skupine klasifikacije ATC	št. predpisov
amoksicilin s klavulansko kislino	inj/inf	kombinacije penicilinov z zaviralci betalaktamaz	17
amoksicilin s klavulansko kislino	tbl	kombinacije penicilinov z zaviralci betalaktamaz	14
fenoksimetilpenicilin	tbl	penicilini, ob utljivi na betalaktamaze	10
benzilpenicilin	inj/inf	penicilini, ob utljivi na betalaktamaze	10
piperacilin s tazobaktamom	inj/inf	kombinacije penicilinov z zaviralci betalaktamaz	10
ciprofloksacin	inj/inf	fluorokinoloni	7
flukloksacilin	inj/inf	za betalaktamaze odporni penicilini	7

#### **4.2. POTENCIALNE IN KLINI NO IZRAŽENE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI**

Glede na prisotnost potencialnih in klini no izraženih interakcij tipa D in X med zdravili v terapiji pacientov med hospitalizacijo, smo hospitalizacije uvrstili v skupine. Delež hospitalizacij v posameznih skupinah prikazuje spodnji graf (Slika 8). Iz grafa je razvidno, da pri 63,6 % hospitalizacij ni bilo prisotne niti ene potencialne interakcije tipa D in X. Na ta delež pozitivno vpliva ve anje števila dojen kov, otrok in mladostnikov v vzorcu. Ti so imeli povpre no manjše število so asno predpisanih zdravil v terapiji, kar prikazuje Slika 6, torej je bila manjša verjetnost vstopanja zdravil v interakcije. Negativni vpliv ima ve anje števila odraslih in starostnikov, ki so imeli v povpre ju ve je število so asno predpisanih zdravil v terapiji in ve jo verjetnost vstopanja zdravil v interakcije. Najmanjši je delež hospitalizacij, pri katerih sta se verjetno klini no izrazili interakciji tipa D (3,6 %). Hospitalizacij, pri katerih bi se klini no izrazile interakcije tipa X, nismo odkrili. Po nekaterih podatkih so potencialne interakcije prisotne pri 42,5-54,4 % starejše populacije (43). V našem vzorcu so bile prisotne pri 36,4 % hospitalizacij. K nižjemu deležu je

verjetno prispevala vklju enost pacientov skoraj vseh starosti, ne zgolj starejše populacije. Omejili smo se zgolj na potencialne interakcije tipa D in X, kar tudi znižuje delež hospitalizacij s potencialnimi interakcijami. Po nekaterih podatkih se interakcije klini no izražajo pri 3-20 % pacientov, odvisno od števila so asno predpisanih zdravil (8). V Braziliji je bila v letih 2010-2011 izvedena prospektivna kohortna raziskava, v katero je bilo vklju enih 491 pacientov, starih vsaj 60 let. Klini no izražene interakcije so odkrili pri 6,5 % pacientov (43). Podatki, navedeni v literaturi, se med seboj razlikujejo, saj so bili pridobljeni z razli no na rtovanimi raziskavami, ki so vklju evale razli ne populacije pacientov in uporabile razli ne klasifikacijske sisteme. Njihova medsebojna primerjava je zato otežena.



Slika 8: Graf deležev hospitalizacij v posameznih skupinah glede na prisotnost potencialnih in klini no izraženih interakcij tipa D in X med zdravili v terapiji pacientov.

V vzorcu je bilo 41 potencialnih interakcij tipa D, od katerih sta se dve klini no izrazili ter šest potencialnih interakcij tipa X. Torej se je izmed vseh potencialnih interakcij tipa D in X verjetno klini no izrazilo 4,3 % interakcij. V prospektivni raziskavi, izvedeni na Kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota, v katero je bilo vklju enih 53 pacientov, ki so so asno jemali vsaj osem zdravil, so odkrili 44 potencialnih interakcij tipa D in eno potencialno interakcijo tipa X (44). V primerjavi z rezultati te raziskave je bilo v našem vzorcu ve je število potencialnih interakcij tipa X kljub temu, da je naš vzorec vklju eval tudi paciente z manjšim številom so asno predpisanih zdravil. V številu potencialnih interakcij tipa D ni tako velike razlike med obema raziskavama. Na to, ali se bo potencialna interakcija klini no izrazila, vplivajo tako lastnosti zdravila kot lastnosti pacienta. Zdravila z ozkim terapevtskim oknom in velikim naklonom krivulje

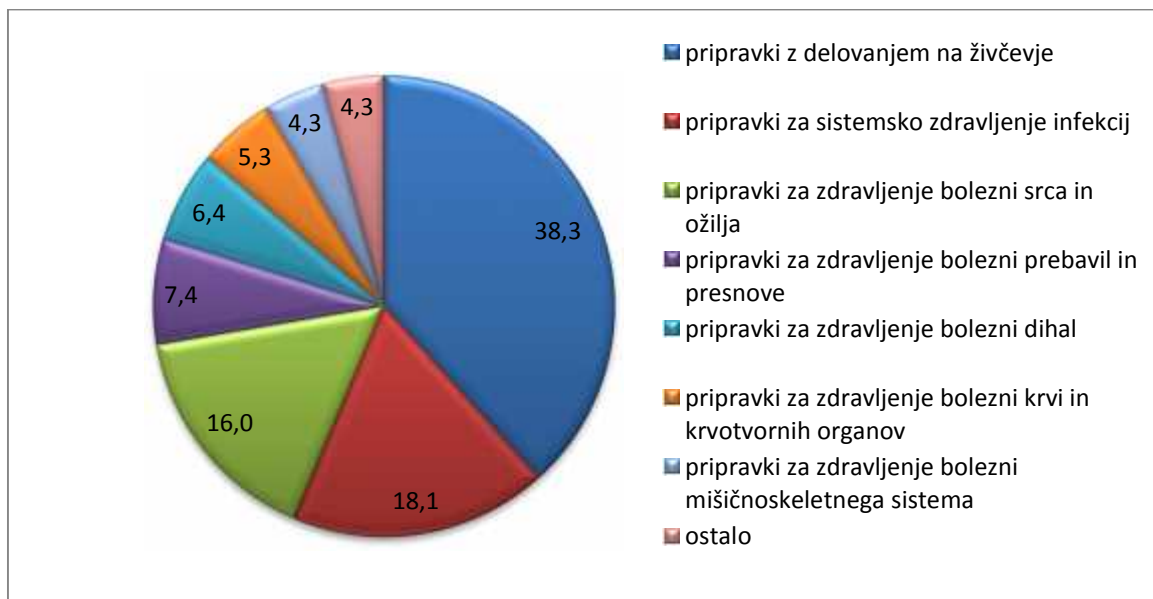
koncentracijske odvisnosti uinka, ki vstopajo v interakcije, ve ajo verjetnost kliničnega izražanja teh interakcij. Pomembni so tudi odmerki zdravil. Vplivajo še: starost pacienta, genetski polimorfizmi, polifarmacija, komorbidnost, nepravilno predpisovanje, sočasno jemanje zdravil brez recepta in drugih pripravkov (npr. prehranskih dopolnil) ter vpletenost več predpisovalcev (3, 8). Interakcije med zdravili se pogosteje klinično izražajo pri starostnikih. Poleg komorbidnosti in posledic ne polifarmacije so pri njih prisotni še vplivi starosti na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil: upočasnjena absorpcija, zmanjšanje volumna porazdelitve hidrofilnih zdravil, povečanje volumna porazdelitve lipofilnih zdravil, zmanjšanje jetrnega in ledvičnega očistka ter povečan ali zmanjšan odziv na nekatera zdravila (npr. povečan odziv na benzodiazepine) (8, 43). Glede na rezultate so se potencialne interakcije tipa D in X v vzorcu klinično ne izrazile v majhnem obsegu. Vendar moramo upoštevati, da smo imeli tekom raziskave na voljo zgolj podatke, ki so bili navedeni v dokumentaciji pacientov. Obstaja možnost, da so se potencialne interakcije tipa D in X v večji meri klinično izrazile, ampak niso bile opažene oz. so bile opažene, vendar ne dokumentirane.

#### **4.2.1. Zdravilne učinkovine, ki vstopajo v interakcije med zdravili**

##### 4.2.1.1. Zdravilne učinkovine, ki vstopajo v potencialne interakcije

V potencialne interakcije tipa D in X v vzorcu je vstopalo 48 različnih zdravilnih učinkovin. Spodnji graf prikazuje, kako pogosto so zdravilne učinkovine iz posameznih skupin klasifikacije ATC vstopale v potencialne interakcije tipa D in X glede na vse vstopne zdravilne učinkovine (Slika 1). Iz grafa je razvidno, da so v interakcije najpogosteje vstopale zdravilne učinkovine iz skupine pripravki z delovanjem na živčevje (38,3 % vseh vstopov zdravilnih učinkovin). Sledile so zdravilne učinkovine iz skupin pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij (18,1 % vseh vstopov zdravilnih učinkovin) ter za zdravljenje bolezni srca in ožilja (16,0 % vseh vstopov zdravilnih učinkovin). Izmed vseh zdravilnih učinkovin, ki so vstopale v potencialne interakcije tipa D in X, so bile najpogosteje predpisane tiste iz skupine pripravki z delovanjem na živčevje. Po pogostosti predpisovanja so sledile zdravilne učinkovine iz skupin pripravki za zdravljenje bolezni srca in ožilja ter pripravki za zdravljenje bolezni prebavil in presnove. Pripravki z delovanjem na živčevje so hkrati najpogosteje vstopali v interakcije in bili

najpogosteje predpisani. Veja pogostnost predpisovanja torej povea verjetnost vstopa zdravilne u inkovine v interakcije. Pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij so bili na drugem po pogostnosti vstopanja v interakcije, vendar šele na etrtem mestu po pogostnosti predpisovanja, iz esar lahko sklepamo na njihov veji potencial za vstopanje v interakcije z drugimi zdravili. Obratno velja za pripravke za zdravljenje bolezni srca in ožilja, ki so bili pogosteje predpisani kot so vstopali v interakcije, iz esar lahko sklepamo na njihov manjši potencial za vstopanje v interakcije z drugimi zdravili.



Slika 9: Graf deležev vstopov zdravilnih u inkovin iz posameznih skupin klasifikacije ATC v potencialne interakcije tipa D in X glede na vse vstope zdravilnih u inkovin.

Število vstopov posamezne zdravilne u inkovine v potencialne interakcije tipa D in X smo primerjali z njenim številom predpisov. Predpis smo v sklopu vrednotenja interakcij med zdravili definirali z eno zdravilno u inkovino v vseh farmacevtskih oblikah, predpisano enemu pacientu med eno hospitalizacijo. PMU, ki jih predpisujemo v kombinacijah, smo obravnavali kot eno PMU. V spodnji tabeli je navedenih šest zdravilnih u inkovin, ki so imele najveje je število vstopov v potencialne interakcije tipa D in X glede na njihovo število predpisov (Tabela III). Navedene so tudi pripadajo e skupine klasifikacije ATC (Tabela IV). Tabela z vsemi zdravilnimi u inkovinami in njihovimi števili vstopov v potencialne interakcije tipa D in X se nahaja v prilogi (Priloga 2). Izmed šestih zdravilnih u inkovin dve spadata med pripravke za sistemsko zdravljenje



infekcij, tri med pripravke z delovanjem na živni sistem, ena pa med pripravke za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Torej teh šest zdravilnih učinkovin spada v tri skupine klasifikacije ATC, katerih pripadajoče zdravilne učinkovine so najpogosteje vstopale v potencialne interakcije tipa D in X v vzorcu. Posakonazol je edina zdravilna učinkovina v tabeli, katere potencialna interakcija se je klinično izrazila. Poleg tega je v tabeli na prvem mestu z enim predpisom in petimi vstopi v potencialne interakcije.

*Tabela III: Šest zdravilnih učinkovin z največjim številom vstopov v potencialne interakcije tipa D in X glede na njihovo število predpisov (ZU=zdravilna učinkovina).*

ZU	št. predpisov	št. potencialnih int. tipa D	št. potencialnih int. tipa X
posakonazol	1	4	1
razagilin	1	3	1
klaritromicin	1	2	1
amiodaron	1	2	0
klozapin	1	2	0
risperidon	2	2	1

*Tabela IV: Šest zdravilnih učinkovin z največjim številom vstopov v potencialne interakcije tipa D in X glede na njihovo število predpisov, s pripadajočimi skupinami klasifikacije ATC (ZU=zdravilna učinkovina).*

ZU	skupina klasifikacije ATC
posakonazol	pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij - antimikotiki za sistemsko zdravljenje
razagilin	pripravki z delovanjem na živčni sistem - dopaminergiki
klaritromicin	pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij - makrolidi, linkozamidi in streptogramini
amiodaron	pripravki za zdravljenje bolezni srca in ožilja - antiaritmiki, skupine I in III
klozapin	pripravki z delovanjem na živčni sistem - antipsihotiki
risperidon	pripravki z delovanjem na živčni sistem - antipsihotiki

## 4.2.1.2. Zdravilne u inkovine, ki vstopajo v klini no izražene interakcije

Klini no sta se verjetno izrazili dve interakciji tipa D, v kateri so vstopale štiri zdravilne u inkovine, navedene v spodnji tabeli (Tabela V). Navedene so tudi pripadajo e skupine klasifikacije ATC (Tabela VI). Izmed štirih zdravilnih u inkovin tri spadajo med pripravke za sistemsko zdravljenje infekcij, ena pa med hormonske pripravke za sistemsko zdravljenje brez spolnega hormona. Piperacilin s tazobaktamom spada tudi med šest najpogosteje predpisanih PMU. Pri pacientih, vklju enih v prospektivno kohortno raziskavo, izvedeno v Braziliji, so v klini no izražene interakcije najpogosteje vstopale zdravilne u inkovine varfarin, acetilsalicilna kislina, digoksin in spironolakton. Skupine klasifikacije ATC so si glede na vstopanje pripadajo ih zdravilnih u inkovin v klini no izražene interakcije sledile po naslednjem vrstnem redu od najbolj do najmanj pogostih: pripravki za zdravljenje bolezni srca in ožilja, za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov, za sistemsko zdravljenje infekcij, za zdravljenje bolezni miši noskeletnega sistema, z delovanjem na živ evje ter za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (43). Za razliko od naših rezultatov, kjer so PMU vstopale v vse klini no izražene interakcije, so v tej raziskavi po pogostnosti vstopanja šele na tretjem mestu. Skupina klasifikacije ATC, kamor spada kortikosteroid metilprednizolon, ki je pri nas vstopal v 50 % klini no izraženih interakcij, pa sploh ni omenjena. Leta 2011 je bila izvedena retrospektivna raziskava, kjer so obravnavali neželene u inke, povezane z interakcijami med zdravili, prijavljene na Hrvaški agenciji za zdravila in medicinske pripomo ke. Pri njih so v klini no izražene interakcije najpogosteje vstopale zdravilne u inkovine ciklosporin, varfarin in fluvastatin. Ugotovili so, da so pripravki z delovanjem na živ evje (najpogosteje paroksetin) vstopali v 34 %, za zdravljenje bolezni srca in ožilja v 27 %, za zdravljenje novotvorb in imunomodulatorji v 12,3 % ter za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov v 10,9 % klini no izraženih interakcij. Zdravilne u inkovine iz drugih skupin klasifikacije ATC, med njimi tudi pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij ter hormonski pripravki za sistemsko zdravljenje brez spolnega hormona, so vstopale v ostalih 15,8 % klini no izraženih interakcij (45). Rezultati te raziskave se ne ujemajo z našimi rezultati. Štiri zdravilne u inkovine, ki so pri nas vstopale v klini no izražene interakcije, spadajo v skupine klasifikacije ATC, katerih pripadajo e zdravilne u inkovine so sode po rezultatih te raziskave vstopale v manjši delež klini no izraženih interakcij. Z rezultati Hrvaške raziskave se nekoliko ujemajo skupine klasifikacije ATC,

katerih pripadajo e zdravilne u inkovine so najpogosteje vstopale v potencialne interakcije tipa D in X v vzorcu. Te zdravilne u inkovine so ve inoma vstopale v potencialne in ne klini no izražene interakcije, kot zdravilne u inkovine v Hrvaški raziskavi.

*Tabela V: Štiri zdravilne u inkovine, ki so vstopale v klini no izražene interakcije tipa D, s števili predpisov in vstopov v interakcije (ZU=zdravilna u inkovina).*

ZU	št. predpisov	št. klini no izraženih int. tipa D
posakonazol	1	1
doksiciklin	1	1
metilprednizolon	5	1
piperacilin s tazobaktamom	10	1

*Tabela VI: Štiri zdravilne u inkovine, ki so vstopale v klini no izražene interakcije tipa D, s pripadajo imi skupinami klasifikacije ATC (ZU=zdravilna u inkovina).*

ZU	skupina klasifikacije ATC
posakonazol	pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij - antimikotiki za sistemsko zdravljenje
doksiciklin	pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij - tetraciklini
metilprednizolon	hormonski pripravki za sistemsko zdravljenje-razen spolnih hormonov - kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, enokomponentna zdravila
piperacilin s tazobaktamom	pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij - betalaktamski antibiotiki, penicilini

PMU so predstavljale 75,0 % vseh zdravilnih u inkovin, ki so vstopale v klini no izražene interakcije. Na ta visok delež verjetno vpliva podro je dela klinike, saj pogostejše predpisovanje PMU hkrati pove a verjetnost vstopa PMU v interakcije. Po drugi strani izmed treh PMU, ki so vstopale v klini no izražene interakcije, le ena hkrati spada med šest najpogosteje predpisanih PMU (piperacilin s tazobaktamom). Nobena izmed dveh PMU, ki sta bili glede na njuno število predpisov med šestimi zdravilnimi u inkovinami, ki so najpogosteje vstopale v potencialne interakcije tipa D in X, hkrati ne spada med šest

najpogosteje predpisanih PMU. Torej velika pogostnost predpisovanja zdravilne u inkovine ne pomeni nujno njenega pogostega vstopanja v interakcije. Pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij so na drugem mestu po pogostnosti vstopanja v potencialne interakcije tipa D in X v vzorcu. PMU predstavljajo ve ino zdravilnih u inkovin, ki so vstopale v klini no izražene interakcije. Prav tako sta dve PMU (posakonazol in klaritromicin) na seznamu šestih zdravilnih u inkovin, ki so glede na njihovo število predpisov najpogosteje vstopale v potencialne interakcije tipa D in X. Zato bi bila potrebna ve ja previdnost pri predpisovanju PMU z ozirom na njihovo vstopanje v interakcije z ostalimi zdravili v terapiji pacientov ali z drugimi PMU. Glede na rezultate bi morali ve jo pozornost poleg PMU posvetiti še zdravilnim u inkovinam iz naslednjih skupin klasifikacije ATC: pripravki z delovanjem na živ evje, pripravki za zdravljenje bolezni srca in ožilja ter hormonski pripravki za sistemsko zdravljenje brez spolnih hormonov. Obravnavati je potrebno tudi potencialne interakcije med zdravili v redni terapiji pacientov. Kot je bilo že omenjeno, obstaja možnost, da nismo odkrili vseh klini no izraženih interakcij, dejansko prisotnih pri pacientih. Torej so lahko v klini no izražene interakcije vstopale še druge zdravilne u inkovine, ki tu niso navedene.

#### **4.2.2. Opisi potencialnih in klini no izraženih interakcij med zdravili**

Vzorec je vseboval 34 različnih potencialnih interakcij tipa D, od katerih sta se dve klini no izrazili ter šest različnih potencialnih interakcij tipa X. V prilogi se nahajajo kratki opisi (mehanizem, klini na manifestacija interakcije, ukrepi) 38 potencialnih interakcij tipa D in X (Priloga 3). Kratka opisa dveh klini no izraženih interakcij tipa D sta navedena v spodnji tabeli (Tabela VII). V tem poglavju bosta opisana oba pacienta, pri katerih sta se verjetno klini no izrazili interakciji. Podrobnejši podatki o hospitalizacijah teh dveh pacientov se nahajajo v prilogi (Priloga 4). O klini ni izraženosti interakcij smo sklepali na podlagi podatkov, ki so bili navedeni v dokumentaciji pacientov. Lahko so obstajali še drugi nedokumentirani vzroki t.i. sumljivih dogodkov, ki smo ju mi opredelili kot klini no izraženi interakciji. Zato smo lahko vzroki ni povezavi med sumljivima dogodkoma in interakcijama med zdravili opredelili zgolj kot verjetni.

Tabela VII: Kratka opisa klini no izraženih interakcij tipa D (vir: Lexicomp Online™ (32)).

<b>metilprednizolon – posakonazol</b>
Mo ni inhibitorji CYP3A4 (posakonazol) lahko zmanjšajo metabolizem metilprednizolona. Potrebno je razmisliti o prilagoditvi odmerka metilprednizolona. Paciente, ki so asno jemljejo obe zdravili, je potrebno nadzorovati zaradi možnega pojava neželenih učinkov, povezanih z višjimi serumskimi koncentracijami metilprednizolona.
<b>doksiciklin – piperacilin</b>
Tetraciklinski derivati (doksiciklin) lahko zmanjšajo terapevtski učinek penicilinov (piperacilin), kar je verjetno posledica antagonističnega učinka baktericidnih tetraciklinov na baktericidne peniciline. Penicilini optimalno delujejo na delce bakterije, tetraciklini pa deljenje bakterij zavirajo. Paciente, ki so asno jemljejo obe zdravili je potrebno nadzorovati zaradi možnega zmanjšane protimikrobnega učinka penicilinov, še posebno pri zdravljenju meningitisa. Če hkrati uvajamo obe zdravili v terapijo, je potrebno aplicirati peniciline vsaj dve uri pred tetraciklini. Pri večini odmerkih penicilinov je interakcija manj klini no pomembna kot pri manjših.

1. pacient:

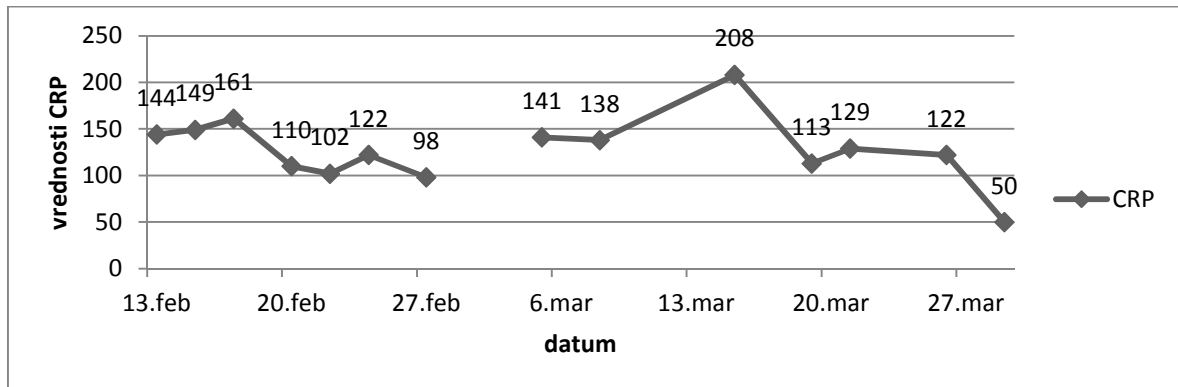
Gospod, star 60 let, je bil 13. 2. 2012 sprejet na Kliniko za infektivne bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana. Na dorzalni strani leve roke je imel absces, na kolenih pa glivične spremembe zaradi katerih je od novembra 2011 naprej jemal posakonazol (Noxafil®). Decembra 2011 je prišlo do nastanka krvavitve iz prebavil, kar bi bil lahko vzrok za uvedbo pantoprazola v terapijo. Sklepali smo, da je imunosupresivno terapijo s takrolimusom (Prograf®), mikofenolno kislino (Myfortic®) in metilprednizolonom (Medrol®) prejemal od leta 2005 naprej, ko je imel presajeno ledvico. Pacient je jemal 400 mg posakonazola na 12 ur, kar je priporočeno odmerjanje za zdravljenje odpornih glivičnih infekcij. Metilprednizolon je jemal v odmerku 6 mg na dan, kar je nizek odmerek. Glede na Lexicomp Online™ posakonazol lahko zmanjša metabolizem metilprednizolona in posledično zviša njegovo serumsko koncentracijo. Na podlagi vseh teh podatkov smo sklepali, da je uvedba posakonazola v že obstoječo terapijo z metilprednizolonom privedla do nastanka krvavitve v prebavilih decembra 2011, torej se je interakcija verjetno klini no izrazila. V SmPC-ju Medrol®-a je namreč kot možni neželeni učinek navedena želodna krvavitev. Metilprednizolon zavira sintezo prostaglandinov, ki delujejo citoprotektivno na

želod no sluznico. Izmed ostalih zdravil v pacientovi terapiji imata v SmPC-jih pod neželenimi u inki navedene krvavitve v prebavilih le Prograf® in Myfortic®. Vendar verjetno nista bila vzroka nastanka krvavitve v prebavilih, saj je pacient imunosupresivno terapijo prejemal že od leta 2005 brez nam znanih težav. Sta pa lahko prispevala k nastanku krvavitve. Da bi se izognili nastanku krvavitve v prebavilih, bi morali ob uvedbi posakonazola odmerek metilprednizolona znižati. Druga možnost bi bila uvedba pantoprazola v terapijo skupaj s posakonazolom. e je pacient pantoprazol jemal že pred nastankom krvavitve, bi morali odmerek pantoprazola ob uvedbi posakonazola zvišati.

## 2. pacientka:

Gospa, stara 86 let, je bila 9. 2. 2012 sprejeta na Kliniko za infektivne bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana, kjer so ji diagnosticirali bronhopnevmonijo desno. Uvedena je ji bila protimikrobna terapija z amoksicilinom s klavulansko kislino v odmerku 1000 mg na 12 ur. Pacientka je bila isti dan odpuš ena. Zaradi poslabšanja zdravstvenega stanja je bila zopet sprejeta na kliniko 13. 2. 2012. Diagnosticirana ji je bila še dolgotrajna vro ina nejasnega izvora. Med hospitalizacijo je od 17. 2. do 1. 3. in od 16. 3. do 30. 3. prejela piperacilin s tazobaktamom (Tazocin®) v obič ajnem odmerku 4500 mg na 8 ur. Doksiciklin (Doxycycline®) je prejela od 21. 3. do 26. 3. v odmerku 100 mg na 12 ur, ki je priporo en za zdravljenje hujših infekcij. Spodnji graf prikazuje trende vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) med hospitalizacijo, ki smo jih izpisali iz laboratorijskih izvidov pacientke (Slika 10). Iz grafa je razvidno, da je v obdobju so asnega prejemanja piperacilina s tazobaktamom in doksiciklina prišlo do manjšega upada vrednosti CRP v primerjavi z obdobjem od 15. 3. do 19. 3., ko doksiciklina ni prejela. V tem obdobju je 16. 3. poleg piperacilina s tazobaktamom prejela še enkratni 240 mg odmerek gentamicina. Strm upad vrednosti CRP od 26. 3. naprej je verjetno posledica uvedbe metilprednizolona v terapijo v odmerku 62 mg na dan prva dva dni, nato 34 mg na dan. V krvni sliki iz dne 26. 3. smo opazili pomik v levo (v krvi so bili prisotni nesegmentirani nevtrofilci in mielociti), ki 21. 3. ni bil prisoten. Glede na Lexicomp Online™ doksiciklin lahko zmanjša terapevtski u inek piperacilina. Na podlagi vseh teh informacij smo sklepali, da je uvedba doksiciklina v terapijo zmanjšala terapevtski u inek piperacilina s tazobaktamom, torej se je interakcija verjetno klini no izrazila. Podatka o tem, kdaj to no sta se obe zdravilni

u inkovini aplicirali, nimamo. Zmanjšanju terapevtskega u inka piperacilina s tazobaktamom bi se lahko izognili z njegovo aplikacijo vsaj dve uri pred doksiciklinom.



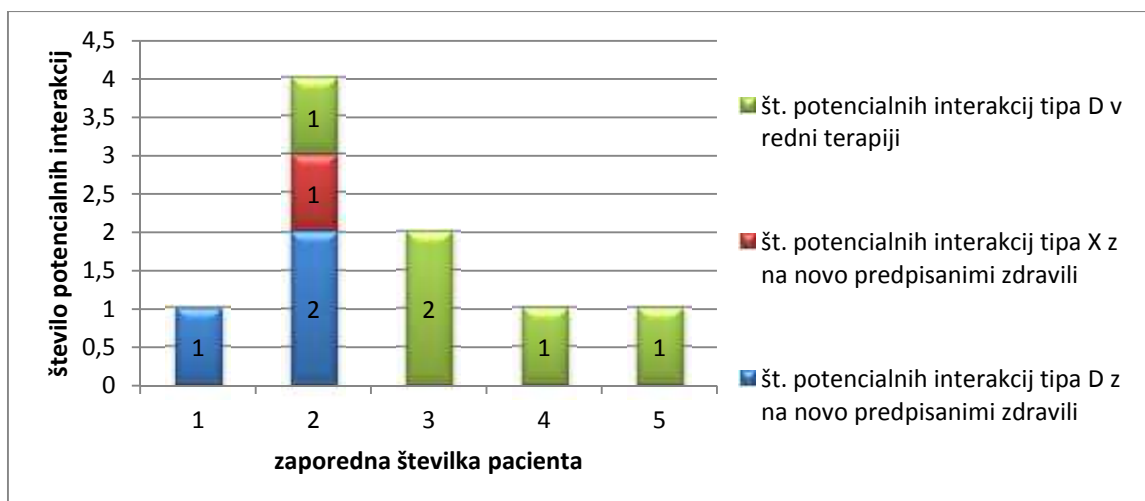
Slika 10: Graf trendov vrednosti CRP med hospitalizacijo pri pacientki.

V raziskavi, izvedeni v Braziliji, so se interakcije med zdravili najpogosteje klini no izrazile z gastrointestinalno krvavitvijo (37,0 % primerov), hiperkaliemijo (17,0 % primerov) ter miopatijo (13,0 % primerov) (43). V Hrvaški raziskavi je ve ina neželenih u inkov, povezanih z interakcijami med zdravili, spadala v Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs System Organ Classes (MeDRA SOC): gastrointestinalne motnje (24,3 % neželenih u inkov), motnje živ nega sistema (14,5 % neželenih u inkov), laboratorijske, radiološke, fizi ne in fiziološke preiskave (11,8 % neželenih u inkov) ter psihiatri ne motnje (11,2 % neželenih u inkov) (45). V obeh navedenih raziskavah so se najpogosteje izrazile interakcije med zdravili, ki so vplivale na gastrointestinalni trakt, s imer se ujemajo rezultati naše raziskave. Tudi pri pacientu v vzorcu se je interakcija med zdravili klini no izrazila s krvavitvijo v prebavilih.

#### 4.2.3. Potencialne interakcije med zdravili v enodnevnih obravnavah

Enodnevna obravnava oz. enodnevna bolnišnica je zdravstvena oskrba osebe, ki traja manj kot 24 ur in ne preko no i (izjema je diagnostika motenj spanja). Zasedejo se lahko posebne ali redne bolniške postelje (46). Izmed 55 sprejemov pacientov je bilo devet oz. 16,4 % enodnevnih obravnav, torej se datumi sprejemov pacientov niso razlikovali od datumov odpustov. Po podatkih IVZ je bilo leta 2011 v osrednjeslovenski regiji 8,44 % enodnevnih obravnav izmed vseh bolnišni nih obravnav zaradi bolezni (40), kar je manj

kot v našem vzorcu. Pri petih od devetih oz. pri 55,0 % enodnevnih obravnav je bila prisotna vsaj ena potencialna interakcija tipa D ali X. Potentialne interakcije tipa D in X pri pacientih v enodnevnih obravnavah smo razvrstili v dve skupini: interakcije med zdravili v redni terapiji ter interakcije med zdravili v redni terapiji in na novo predpisanimi zdravili. Spodnji graf prikazuje vse potencialne interakcije tipa D in X, prisotne pri petih pacientih v enodnevnih obravnavah, uvrščene v omenjene skupine (Slika 11). Iz grafa je razvidno, da je imel en pacient v enodnevni obravnavi kar štiri potencialne interakcije, od teh pa kar tri z zdravilom, ki je bilo na novo predpisano. Potentialnih interakcij tipa X med zdravili v redni terapiji pacientov v enodnevnih obravnavah ni bilo. Največ potencialnih interakcij tipa D in X je bilo med zdravili v redni terapiji pacientov (55 % vseh potencialnih interakcij pri pacientih v enodnevnih obravnavah), zato bi morali ob sprejemu pacientov preveriti le-te in biti pozorni na njihovo morebitno klinično izraženo. Pri pacientih v enodnevnih obravnavah je opazovanje, če se interakcije klinično izražajo, zelo oteženo pri na novo predpisanih zdravilih, saj so pacienti v roku 24 ur odpušeni in jih ne moremo več spremljati. Zato bi morali pacientom ob odpustu svetovati naj obiščejo zdravnika, če pride do težav v času jemanja zdravil. Zdravnik ali farmacevt bi nato ob ponovnem pregledu ugotovila, ali je prišlo do klinično izraženih neželenih učinkov, interakcij med zdravili ali česa drugega. Potrebna je večja previdnost pri uvajanju novih zdravil v terapijo pacientov v enodnevnih obravnavah z ozirom na interakcije med zdravili.



Slika 11: Graf potencialnih interakcij tipa D in X pri posameznih pacientih v enodnevnih obravnavah, uvrščeni v skupine.



#### 4.2.4. Ocena uporabnosti Lexicomp Online™ za iskanje potencialnih interakcij

Lexicomp Online™ se je na splošno izkazal kot dobro orodje za iskanje potencialnih interakcij med zdravili v terapiji pacientov. Zmotila nas je le skopost opisov nekaterih interakcij med zdravili. V primeru, ko prvo zdravilo lahko okrepi neželene oz. toksi ne u inke drugega zdravila bi želeli vedeti, kakšni so lahko neželeni oz. toksi ni u inki drugega zdravila. Prav tako smo imeli težave zaradi odsotnosti nekaterih zdravilnih u inkovin iz Lexicomp Online™ podatkovne baze (npr. natrijev metamizolat, tietilperazin). Tekom raziskave se je klini na pomembnost potencialne interakcije med lorazepamom in mirtazapinom iz X spremenila na C, zaradi esar smo jo morali izklju iti iz naše raziskave.

#### 4.3. KLINI NO IZRAŽENI NEŽELENI U INKI ZDRAVIL

Klini no izražene neželene u inke zdravil smo odkrili pri 5,5 % hospitalizacij. Delež hospitalizacij s klini no izraženimi neželenimi u inki je torej ve ji od deleža s klini no izraženi interakcijami tipa D (3,6 %). Velja poudariti, da klini no izraženih neželenih u inkov nismo iskali sistemati no, ampak smo bili zgolj pozorni na zapise o t.i. posebnih dogodkih v dokumentaciji pacientov. Ker smo bili omejeni zgolj na podatke, navedene v dokumentaciji pacientov, obstaja možnost, da so se neželeni u inki klini no izrazili v ve ji meri, ampak niso bili opaženi oz. so bili opaženi, vendar ne dokumentirani.

Verjetno oz. zelo verjetno so se klini no izrazili neželeni u inki naslednjih treh zdravil: Moditen® (flufenazin), Primotren® (sulfametoksazol s trimetoprimom) in Tazocin® (piperacilin s tazobaktamom). V spodnji tabeli so navedene zdravilne u inkovine s števíli predpisov, pri katerih so se klini no izrazili neželeni u inki (Tabela VIII). Predpis smo v sklopu vrednotenja neželenih u inkov definirali z eno zdravilno u inkovino v vseh farmacevtskih oblikah, predpisano enemu pacientu med eno hospitalizacijo. PMU, ki jih predpisujemo v kombinacijah, smo obravnavali kot eno PMU. Izmed treh zdravilnih u inkovin dve spadata v skupino klasifikacije ATC pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij, ena pa v skupino pripravki z delovanjem na živ evje. PMU so torej predstavljale ve ino vseh zdravilnih u inkovin, ki so vstopale v klini no izražene interakcije (75,0 %) in s klini no izraženimi neželenimi u inki (66,7 %). Neželeni u inek flufenazina se je verjetno klini no izrazil pri edinem njegovem predpisu, neželeni u inek piperacilina s

tazobaktamom pa pri 10 % njegovih predpisov. Piperacilin s tazobaktamom je bil prav tako etrta najpogosteje predpisana PMU pri pacientih. Vstopal je tudi v klini no izraženo interakcijo tipa D. Tu niso nujno navedene vse zdravilne u inkovine, katerih neželeni u inki so se klini no izrazili, saj obstaja možnost, da nismo odkrili vseh klini no izraženih neželenih u inkov pri pacientih.

*Tabela VIII: Zdravilne u inkovine s števili predpisov, pri katerih so se klini no izrazili neželeni u inki (ZU=zdravilna u inkovina, NU=neželeni u inek).*

ZU	št. predpisov	št. predpisov s klini no izraženimi NU
flufenazin	1	1
sulfametoksazol s trimetoprimom	2	1
piperacilin s tazobaktamom	10	1

V spodnji tabeli so navedeni klini no izraženi neželeni u inki zdravilnih u inkovin z vzro nimi povezavami med posebnimi dogodki in zdravilnimi u inkovinami (Tabela IX). Lahko so obstajali še drugi nedokumentirani vzroki posebnih dogodkov, ki smo jih mi opredelili kot klini no izražene neželene u inke. Zato smo vzro ne povezave med posebnimi dogodki in zdravilnimi u inkovinami opredelili kot verjetne oz. zelo verjetne. Iz tabele je razvidno, da sta bila dva od treh klini no izraženih neželenih u inkov povezana s kožnimi spremembami, en pa z anemijo.

*Tabela IX: Klini no izraženi neželeni u inki zdravilnih u inkovin s stopnjami vzro ne povezanosti in pogostnostmi teh neželenih u inkov, navedenimi v SmPC-jih zdravil (ZU=zdravilna u inkovina, NU=neželeni u inek).*

ZU	vzro na povezanost	klini no izražen NU	pogostnost NU (vir: SmPC)
flufenazin	verjetno	rde a, suha koža in diseboreje po obrazu, papulozne luš e e spremembe na prsnem košu	redka pigmentacija kože, fotosenzitivnost, alergijski dermatitis, urtikarija, seboreja, eritem, ekcem, eksfoliativni dermatitis

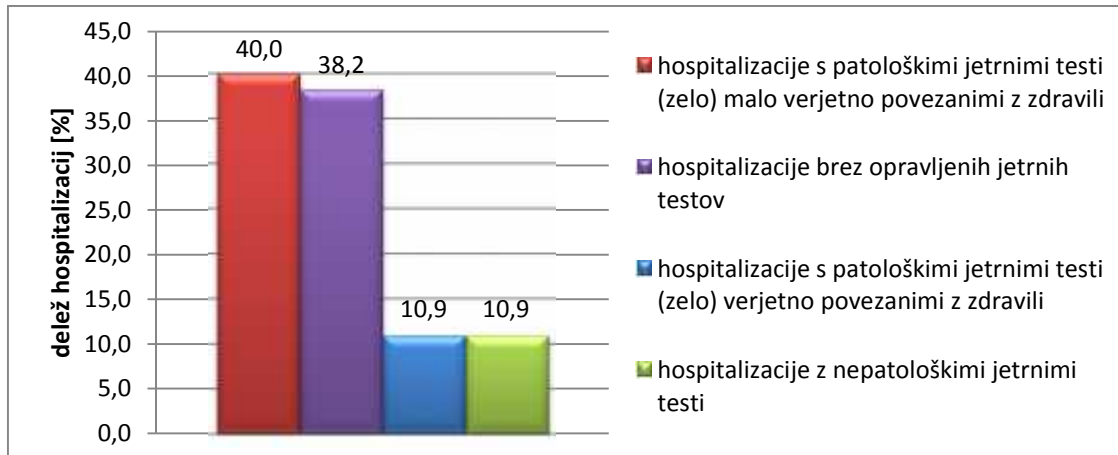
sulfametoksazol s trimetoprimom	zelo verjetno	poslabšanje anemije: cianoti ni prsti, zaspanost, nemerljiva saturacija	zelo redka methemoglobinemija, anemija
piperacilin s tazobaktamom	verjetno	izpuš aj	pogost makulopapulozni izpuš aj

#### 4.4. KLINI NO IZRAŽENA HEPATOTOKSI NOST IN NEFROTOKSI NOST ZDRAVIL

Vpliva zdravil na oceno hitrosti GFR nismo odkrili, smo pa pri nekaterih pacientih odkrili verjeten oz. zelo verjeten vpliv zdravil na biokemi ne jetrne teste.

##### 4.4.1. Vpliv zdravil na biokemi ne jetrne teste

Verjeten oz. zelo verjeten vpliv zdravil na biokemi ne jetrne teste smo odkrili pri šestih od 55 oz. pri 10,9 % hospitalizacij. Delež hospitalizacij, pri katerih se je izrazila hepatotoksi nost zdravil, je ve ji tako od deleža hospitalizacij s klini no izraženimi interakcijami tipa D (3,6 %) kot od deleža s klini no izraženimi neželenimi u inki (5,5 %). Glede na verjetnost vpliva zdravil na biokemi ne jetrne teste smo hospitalizacije uvrstili v skupine. Deleže hospitalizacij v posameznih skupinah prikazuje spodnji graf (Slika 12). Iz grafa je razvidno, da biokemi nih jetrnih testov niso opravili pri 38,2 % hospitalizacij, patološki so bili pri 50,9 % hospitalizacij, nepatološki pa pri 10,9 % hospitalizacij. Zdravila so bila vzrok patoloških biokemi nih jetrnih testov pri 21,4 % hospitalizacij pacientov s patološkimi biokemi nimi jetrnimi testi.



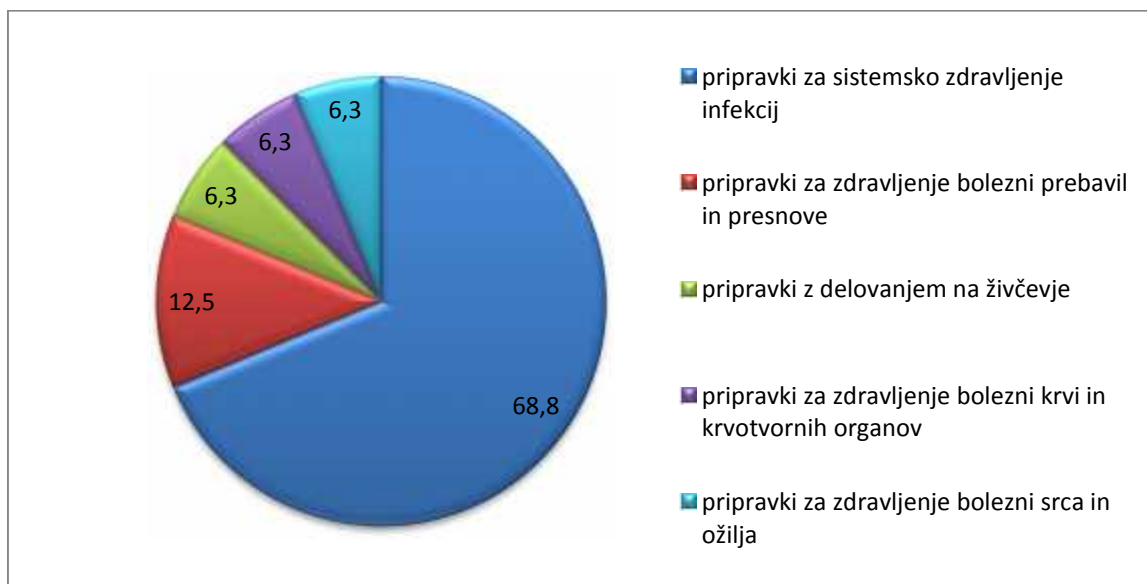
Slika 12: Graf deležev hospitalizacij v posameznih skupinah glede na vpliv zdravil na biokemi ne jetrne teste.

Hepatotoksi nost zdravil se je pri petih od šestih hospitalizacij izrazila subklini no, torej zgolj z zvišanjem aktivnosti jetrnih encimov, pri emer aktivnost ALT ni presegla trikratnika zgornje referen ne vrednosti. Pri eni hospitalizaciji je bila poleg mo no zvišanih aktivnosti jetrnih encimov zvišana tudi vrednost konjugiranega bilirubina. Aktivnost ALT je pri tej hospitalizaciji presegla osemkratnik zgornje referen ne meje, zaradi esar je priporo ena ukinitev zdravila, e je le-to vzrok zvišane aktivnosti ALT. Fragmin® (dalteparin) je bil zelo verjetno, Ciprobay® (ciprofloksacin) pa verjetno vzrok patoloških biokemi nih jetrnih testov. Hepatotoksi nost obeh zdravil smo opredelili kot klini no pomembno. Kriteriji za ukinitev PMZ zaradi povzro ene jetrne okvare so:

- \* ALT > 8× zgornja referen na vrednost,
- \* ALT > 5× zgornja referen na vrednost ve kot dva tedna,
- \* ALT > 3× zgornja referen na vrednost in bilirubin > 2× zgornja referen na vrednost ali INR > 1,5,
- \* ALT > 3× zgornja referen na vrednost ter klini ni simptomi in znaki (utrujenost, siljenje na bruhanje, povišana telesna temperatura, kožni izpuš aj, za otip ob utljiva jetra) (15).

Pri vseh šestih hospitalizacijah so zdravila vplivala zgolj na biokemi ne jetrne teste, klini nih znakov in simptomov jetrne bolezni nismo odkrili. Spodnji graf prikazuje, kako pogosto so zdravilne u inkovine iz posameznih skupin klasifikacije ATC vplivale na biokemi ne jetrne teste glede na vplive vseh zdravilnih u inkovin (Slika 13). Izmed vseh zdravilnih u inkovin, ki so vplivale na biokemi ne jetrne teste, so najpogosteje vplivale

tiste iz skupine pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij (68,8 %). Sledile so zdravilne u inkovine iz skupine pripravki za zdravljenje boleznih prebavil in presnove (12,5 %). PMU so torej predstavljale večinoma vse zdravilnih u inkovin, ki so vstopale v kliniko no izražene interakcije (75,0 %), s kliniko no izraženimi neželenimi u inkami (66,7 %) ter z vplivom na biokemijske nejetrne teste (64,7 %). Pripravki za zdravljenje boleznih prebavil in presnove niso vstopali v kliniko no izražene interakcije, njihovi neželeni u inkami se prav tako niso kliniko no izrazili. Po pogostosti vstopanja v interakcije tipa D in X so bili na četrtem mestu. Najpogosteje izmed vseh zdravilnih u inkovin, ki so vplivale na biokemijske nejetrne teste, so bile pacientom predpisane tiste iz skupine pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij. Sledile so zdravilne u inkovine iz skupin pripravki za zdravljenje boleznih prebavil in presnove, pripravki za zdravljenje boleznih krvi in krvotvornih organov, pripravki za zdravljenje boleznih srca in ožilja ter pripravki z delovanjem na živčevje. Pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij in pripravki za zdravljenje boleznih prebavil so hkrati najpogosteje vplivali na biokemijske nejetrne teste in bili najpogosteje predpisani. Torej se z večanjem pogostosti predpisovanja več tveganje, da se bo izrazila hepatotoksičnost zdravilne u inkovine. PMZ spadajo med najpogostejše vzroke za zdravilno povzročene jetrne okvare (15), na kar nakazujejo tudi naši rezultati.



Slika 13: Graf deležev vplivov zdravilnih u inkovin iz posameznih skupin klasifikacije ATC na biokemijske nejetrne teste glede na vse vplive zdravilnih u inkovin.

Število predpisov posamezne zdravilne u inkovine z vplivom na biokemi ne jetrne teste smo primerjali z njenim celokupnim številom predpisov. Predpis smo v sklopu vrednotenja vplivov zdravil na biokemi ne jetrne teste definirali z eno zdravilno u inkovino v vseh farmacevtskih oblikah, predpisano enemu pacientu med eno hospitalizacijo. PMU, ki jih predpisujemo v kombinacijah, smo obravnavali kot eno PMU. Deleži predpisov posameznih zdravilnih u inkovin z vplivom na biokemi ne jetrne teste so navedeni v spodnji tabeli (Tabela X). Navedene so še stopnje vzro ne povezanosti med zdravilnimi u inkovinami in patološkimi biokemi nimi jetrnimi testi. Ker so lahko obstajali še drugi nedokumentirani vzroki patoloških biokemi nih jetrnih testov, smo vzro ne povezave z zdravili opredelili zgolj kot verjetne oz. zelo verjetne. Iz tabele je razvidno, da sta haloperidol in levofloksacin zelo verjetno vplivala na biokemi ne jetrne teste pri edinem svojem predpisu. Pri približno 1/3 svojih predpisov so na biokemi ne jetrne teste verjetno oz. zelo verjetno vplivali ciprofloksacin, azitromicin in lacidipin. Hepatotoksi nost ciprofloksacina in dalteparina je bila za razliko od ostalih zdravilnih u inkovin klini no pomembna. Izmed vseh zdravilnih u inkovin, ki so navedene v tabeli, smo se do sedaj sre ali le s piperacilinom s tazobaktamom. Ta je vstopal tudi v klini no izraženo interakcijo ter se je verjetno klini no izrazil njegov neželeni u inek. Amoksicilin s klavulansko kislino je kljub velikemu številu predpisov verjetno le pri dveh predpisih vplival na biokemi ne jetrne teste.

*Tabela X: Zdravilne u inkovine z deleži predpisov z vplivom na biokemi ne jetrne teste ter stopnjami vzro ne povezanosti (ZU=zdravilna u inkovina).*

ZU	št. predpisov	št. predpisov z vplivom na biokem. jetrne teste	delež predpisov z vplivom na biokem. jetrne teste	vzro na povezanost
haloperidol	1	1	100,0	zelo verjetno
levofloksacin	1	1	100,0	zelo verjetno
ciprofloksacin	9	3	33,3	verjetno
azitromicin	3	1	33,3	verjetno
lacidipin	3	1	33,3	zelo

				verjetno
dalteparin	4	1	25,0	zelo verjetno
esomeprazol	9	2	22,2	verjetno
piperacilin s tazobaktamom	10	2	20,0	verjetno
oseltamivir	6	1	16,7	verjetno
flukloksacilin	7	1	14,3	verjetno
amoksisicilin s klavulansko kislino	19	2	10,5	verjetno

Zdravila so ve inoma povzro ıla subklini ne jetrne okvare, ki niso zahtevale ukinitve terapije. Ta bi bila verjetno potrebna pri eni hospitalizaciji. Pri predpisovanju zdravil bi morali biti bolj pozorni na njihove hepatotoksi ne u inke, še posebno pri predpisovanju PMZ.

#### 4.5. SKLADNOST REŽIMOV ODMERJANJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

##### 4.5.1. Prilagojenost odmerkov in odmernih intervalov protimikrobnih zdravil glede na zmanjšano jetrno in ledvi no funkcijo ter vstopanje v interakcije med zdravili

Pri pacientih s patološkimi biokemi nimi jetrnimi testi je bilo prisotnih 75 od 128 oz. 58,6 % predpisov PMU. Predpis smo v sklopu vrednotenja skladnosti režima odmerjanja definirali z eno PMU v eni farmacevtski obliki, predpisano enemu pacientu med eno hospitalizacijo. PMU, ki jih predpisujemo v kombinacijah, smo obravnavali kot eno PMU. Prilagoditev odmerkov in odmernih intervalov PMU glede na patološke biokemi ne jetrne teste pri pacientih ni bila potrebna in tudi ni bila izvedena.

74 od 128 oz. 57,8 % predpisov PMU je bilo prisotnih pri 28 hospitalizacijah pacientov z zmanjšano oceno hitrosti GFR. Pacienti pri ostalih 27 hospitalizacijah so imeli oceno hitrosti GFR znotraj referen nih vrednosti ali pa biokemi nih testov za oceno hitrosti GFR pri njih niso opravili. Pravilna prilagoditev odmerka in odmernega intervala PMU glede na zmanjšano oceno hitrosti GFR je bila izvedena pri enem predpisu od 74 (1,4 %), pri

štirih predpisih ni bila prilagojena, pa bi morala biti (5,4 %). Od petih predpisov PMU, pri katerih je bila prilagoditev odmerka in odmernega intervala zaradi zmanjšane ocene hitrosti GFR potrebna, je bila ta izvedena samo pri enem predpisu. Odmerek in odmerni interval PMU upravi eno nista bila prilagojena glede na oceno hitrosti GFR pri 69 od 74 oz. pri 93,2 % predpisov.

V vzorcu sta se klini no izrazili dve interakciji tipa D. V ti dve interakciji so vstopale tri PMU oz. 2,3 % vseh predpisov PMU. S prilagajanjem odmerkov in odmernih intervalov PMU ne bi mogli prepreiti pojava klini no izraženih interakcij. Torej prilagoditev odmerkov in odmernih intervalov PMU glede na njihovo vstopanje v interakcije med zdravili ni bila potrebna in tudi ni bila izvedena.

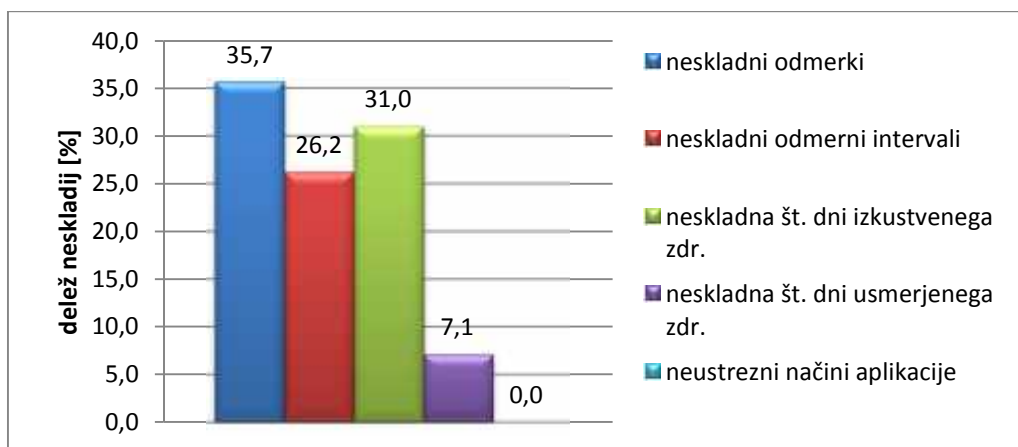
Ve kot polovica predpisov PMU je bila prisotna pri pacientih s patološkimi biokemi nimi jetrnimi testi in/ali zmanjšano oceno hitrosti GFR. Kljub temu prilagajanje odmerkov in odmernih intervalov PMU glede na patološke biokemi ne jetrne teste ni bilo potrebno. Glede na zmanjšano oceno hitrosti GFR je bilo prilagajanje potrebno pri 6,8 % predpisov PMU, prisotnih pri hospitalizacijah pacientov z zmanjšano oceno hitrosti GFR. V klini no izražene interakcije tipa D je vstopal majhen delež vseh predpisov PMU. Vendar je ta delež lahko tudi ve ji, saj vseh klini no izraženih interakcij pri pacientih nismo nujno odkrili. Glede na rezultate je odmerke in odmerne intervale PMU potrebno redko prilagajati glede na zmanjšano jetrno in ledvi no funkcijo ter vstopanje v interakcije med zdravili. Ko pa je prilagajanje potrebno, se ga ne izvaja v zadostni meri.

#### **4.5.2. Skladnost odmerkov, odmernih intervalov in števil dni zdravljenja ter ustreznost na inov aplikacije protimikrobnih zdravil**

Prešteli smo vse predpise PMU z odmerki, neskladnimi z odmerki, navedenimi v literaturi, in dobljeni rezultat opredelili kot število neskladnih odmerkov. Podobno smo storili še za odmerni interval, število dni izkustvenega in usmerjenega zdravljenja ter na in aplikacije. Vsota dobljenih števil je predstavljala vsa neskladja. Spodnji graf prikazuje deleže posameznih vrst neskladij glede na vsa neskladja (Slika 14). Deleže neskladnih odmerkov, odmernih intervalov, števil dni izkustvenega in usmerjenega zdravljenja ter neustreznih na inov aplikacije smo dolo ili tudi za vsako posamezno PMU glede na število vseh neskladij pri posamezni PMU. Nahajajo se v tabeli v prilogi (Priloga 5). Iz spodnjega grafa



je razvidno, da je pogostnost neskladnih odmerkov, odmernih intervalov in števil dni izkustvenega zdravljenja primerljiva. Najpogosteje so bili pri PMU neskladni odmerki (35,7 % neskladij), najredkeje pa števila dni usmerjenega zdravljenja (7,1 % neskladij). Nizek delež neskladnih števil dni usmerjenega zdravljenja je verjetno posledica redkega usmerjenega zdravljenja pacientov s PMU. Pri 110 od 128 oz. pri 85,9 % predpisov PMU je bilo zdravljenje izkustveno, pri preostalih 14,1 % predpisov PMU pa usmerjeno. Na ini aplikacije PMU so bili ustrezni. Neskladnost odmerka, odmernega intervala, števila dni izkustvenega in usmerjenega zdravljenja s PMZ s podatki, navedenimi v literaturi, še ne pomeni, da zdravljenje pacienta ni ustrezno. Režim odmerjanja mora biti namre vedno prilagojen posameznemu pacientu. Ne smemo ena iti vseh pacientov z enako infekcijsko boleznijo. Tudi SmPC-ji PMZ pogosto navajajo, naj se pri dolo anju odmerjanja upošteva resnost in mesto infekcije, lastnosti pacienta ter vrsto povzro itelja in njegovo ob utljivost na PMZ. V dokumentaciji pacientov ni bilo podatkov o vzrokih neskladnosti. Zato nismo mogli sklepati o tem, ali so bile te neskladnosti namerne, torej osnovane na strokovni odlo itvi, ali nenamerne.



Slika 14: Graf deležev neskladnih odmerkov, odmernih intervalov, števil dni izkustvenega in usmerjenega zdravljenja ter neustreznih načinov aplikacije glede na vsa neskladja.

#### 4.5.3. Skladnost dnevni odmerkov protimikrobnih zdravil

Pri 28,9 % predpisov PMU so bili dnevni odmerki, predpisani pacientom, skladni z DDD, pri 63,3 % pa neskladni. Zaradi pomanjkljivih podatkov skladnosti dnevni odmerkov PMU, predpisanih pacientom, z DDD nismo mogli oceniti pri 7,8 % predpisov PMU.

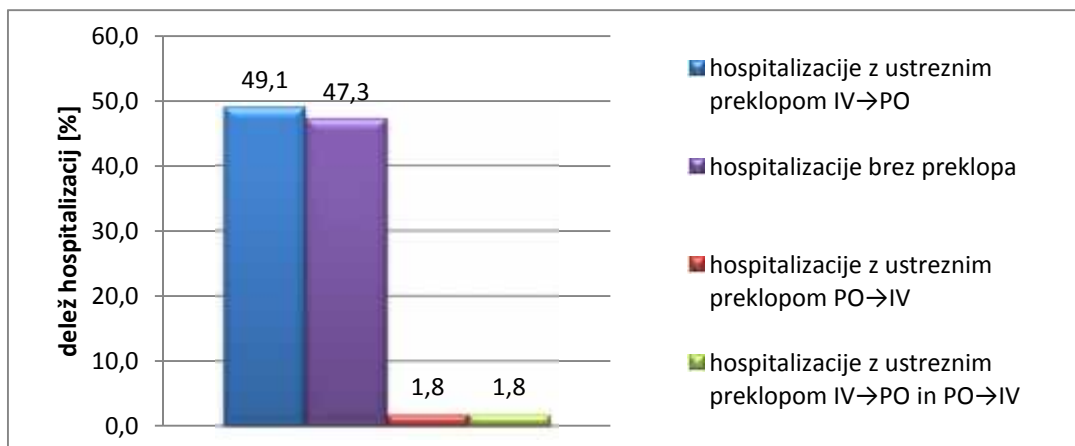
Nepopolni so bili ali podatki o odmerkih in odmernih intervalih PMU ali pa DDD za PMU v izbranih farmacevtskih oblikah niso bili določeni. Na splošno se dnevni odmerki zdravil, predpisanih pacientom, pogosto razlikujejo od DDD, saj DDD ne upošteva individualnih pacientovih karakteristik in farmakokinetike zdravilnih učinkovin. DDD je pogosto povprečna običajnih vzdrževalnih dnevni odmerki za odrasle, ki jih uporabljajo v različnih državah (38). Torej je neujemanje dnevnih odmerkov z DDD pri več kot polovici vseh predpisov PMU običajno. Dnevni odmerki PMU, predpisanih pacientom, so bili v 63,0 % višji od DDD, v 37,0 % pa nižji. Na predpisane dnevne odmerke namreč vpliva tudi resnost infekcijske bolezni.

Tekom raziskave smo opazili, da naši bazi podatkov o zdravilih BPZ in Centralna baza zdravil (CBZ) ne vsebujeta DDD. Zato predlagamo vključitev DDD v omenjeni bazi podatkov.

#### **4.5.4. Ustreznost preklpov iz intravenskega na peroralno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili**

Vseh 55 hospitalizacij smo glede na prisotnost in ustreznost preklpov iz intravenskega na peroralno ter iz peroralnega na intravensko zdravljenje s PMZ uvrstili v skupine. Spodnji graf prikazuje deleže hospitalizacij v posameznih skupinah (Slika 15). Preklopi med intravenskim in peroralnim zdravljenjem s PMZ so bili prisotni pri 52,7 % hospitalizacij. V preklpkih je bilo udeleženih 62 od 128 oz. 48,4 % predpisov PMU. PMU so bile torej pogosteje predpisane pacientom s patološkimi biokemijskimi jetrnimi testi (58,6 % predpisov) in zmanjšano oceno hitrosti GFR (57,8 % predpisov), kot udeležene v preklpkih. Našli smo tudi dva preklopa iz peroralnega na intravensko zdravljenje s PMZ. Preklop iz fenoksimetilpenicilina na benzilpenicilin je bil izveden zaradi porasta vnetnih kazalcev pri pacientki. Peroralno farmacevtsko obliko levofloksacina, ki ga je pacientka jemala doma, so zamenjali za intravensko farmacevtsko obliko ob sprejemu febrilne pacientke na kliniko. Vseh 29 preklpov iz intravenskega na peroralno zdravljenje in dva preklopa iz peroralnega na intravensko zdravljenje je bilo ustreznih. Leta 2008 je bila izvedena multicentrična multinacionalna opazovalna raziskava, v katero so bile vključene dve univerzitetni bolnišnici v Avstriji, dve v Belgiji in ena v Nemčiji. Zajela je 211 hospitaliziranih pacientov, ki so prejeli intravensko zdravljenje s fluorokinoloni,

klindamicinom, linezolidom ali metronidazolom. Ugotovili so, da je bilo 37 % pacientov neustrezno zdravljenih z intravensko apliciranimi PMZ (47). Rezultati te raziskave se razlikujejo od naših rezultatov, kar je verjetno posledica uporabljenih različnih kriterijev ustreznosti preklopa iz intravenskega na peroralno zdravljenje s PMZ. Prav tako je bila naša raziskava izvedena na kliniki, ki je specializirana za infektivne bolezni in vročinska stanja, torej je večja pozornost usmerjena na protimikrobno zdravljenje. V retrospektivno raziskavo, izvedeno v Splošni bolnišnici Jesenice, je bilo vključenih 52 pacientov z diagnozo bakterijske infekcije sečil ali sečilnih kamnov, ki so bili zdravljeni s PMZ. Preklop iz intravenskega na peroralno zdravljenje je bil prisoten pri 30 pacientih (58,0 % vseh pacientov), od teh je bil pri 25 pacientih ustrezen (83,3 % pacientov s preklopom), pri treh pacientih neustrezen (10,0 % pacientov s preklopom) ter pri dveh pacientih neopredeljen (6,7 % pacientov s preklopom) (48). Preklopi iz intravenskega na peroralno zdravljenje s PMZ so bili v tej raziskavi prisotni pri večjemu deležu pacientov kot v naši, delež ustreznih preklpov pa je bil manjši.



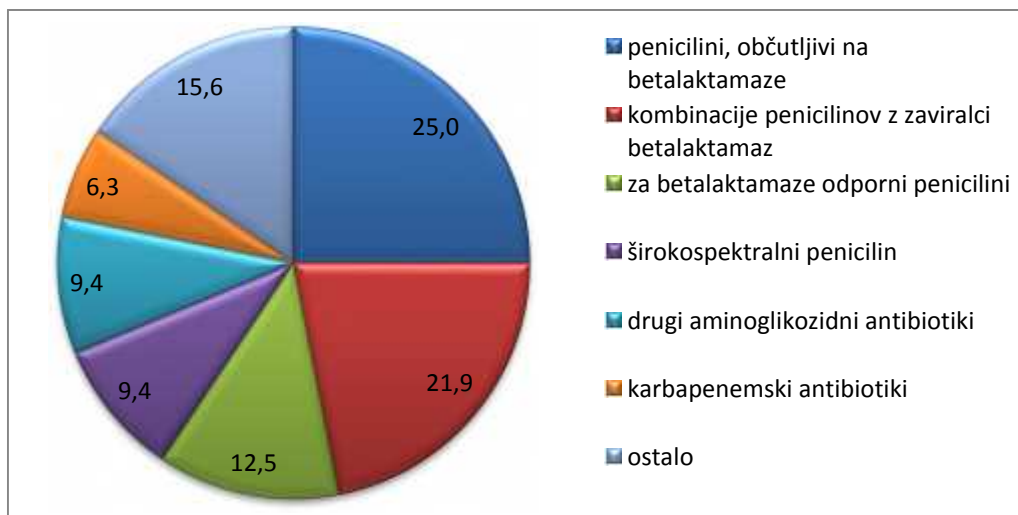
Slika 15: Graf deležev hospitalizacij v posameznih skupinah glede na prisotnost in ustreznost preklpov med intravenskim in peroralnim zdravljenjem s PMZ (IV=intravensko, PO=peroralno).

#### 4.5.5. Celokupna skladnost režimov odmerjanja protimikrobnih zdravil

Pri 41,8 % hospitalizacij so imele vse predpisane PMU režime odmerjanja skladne z režimi odmerjanja, navedenimi v literaturi. Vsaj en predpis PMU z neskladnim režimom odmerjanja je bil prisoten pri 49,1 % hospitalizacij. Skladnosti režimov odmerjanja

nekaterih PMU nismo mogli opredeliti zaradi pomanjkljivih podatkov, zato smo jih označili kot neopredeljene. 9,1 % hospitalizacij je imelo prisoten vsaj en predpis PMU z neopredeljenim režimom odmerjanja ob odsotnosti predpisov PMU z neskladnimi režimi odmerjanja. Režim odmerjanja je bil neskladen pri 25,0 %, skladen pri 67,2 % in neopredeljen pri 7,8 % predpisov PMU. PMU so imele torej redkeje neskladen režim odmerjanja, kot pa so bile predpisane pacientom s patološkimi biokemijskimi jetrnimi testi (58,6 % predpisov) in zmanjšano oceno hitrosti GFR (57,8 % predpisov) ter udeležene v preklonih med intravenskim in peroralnim zdravljenjem (48,4 % predpisov). Kot smo že omenili, mora biti režim odmerjanja vedno prilagojen posameznemu pacientu, zato neskladnost s podatki, navedenimi v literaturi, še ne pomeni neustreznosti zdravljenja pacienta. Na prvem mestu je varno zdravljenje s imprejšnjimi pozitivnimi kliničnimi izidi. Zaradi pomanjkanja podatkov ne moremo sklepati o tem, ali so bili režimi odmerjanja neskladni namerno ali nenamerno.

Spodnji graf prikazuje deleže predpisov PMU iz posameznih skupin klasifikacije ATC z neskladnimi režimi odmerjanja glede na vse predpise PMU z neskladnimi režimi odmerjanja (Slika 16). Največji delež so imeli predpisi PMU iz skupine klasifikacije ATC penicilini, ob utljevih na betalaktamaze (25,0 %). Sledili so deleži predpisov PMU iz skupine kombinacije penicilinov z zaviralci betalaktamaz (21,9 %) in za betalaktamaze odporni penicilini (12,5 %). Penicilini, ob utljevih na betalaktamaze, so bili po pogostnosti predpisovanja na drugem mestu, za kombinacijami penicilinov z zaviralci betalaktamaz. Večja pogostnost predpisovanja torej poveča tveganje za predpis z neskladnim režimom odmerjanja. K neskladnosti režimov odmerjanja penicilinov, ob utljevih na betalaktamaze, je verjetno prispevalo tudi njihovo predpisovanje dojenčkom in otrokom, ki je zahtevalo individualizirane režime odmerjanja.



Slika 16: Graf deležev predpisov PMU iz posameznih skupin klasifikacije ATC z neskladnimi režimi odmerjanja glede na vse predpise PMU z neskladnimi režimi odmerjanja.

Za vsako PMU smo izra unali, kolikšen delež njenih predpisov je imel neskladen režim odmerjanja. Spodnja tabela prikazuje pet PMU z najve jimi deleži (Tabela XI). Vse PMU z deleži predpisov z neskladnimi režimi odmerjanja se nahajajo v tabeli v prilogi (Priloga 6). Vsi predpisi ampicilina, klaritromicina in nitrofurantoina so imeli neskladen režim odmerjanja. Izmed vseh petih PMU smo do sedaj sre ali le klaritomicin, ki je spadal tudi med šest zdravnih u inkovin z najve jimi števili vstopov v potencialne interakcije tipa D in X glede na njihovo število predpisov.

Tabela XI: Pet PMU z najve jimi deleži predpisov z neskladnimi režimi odmerjanja (FO=farmacevtska oblika, RO=režim odmerjanja).

PMU	FO	št. predpisov	št. predpisov z neskladnimi RO	delež predpisov z neskladnimi RO [%]
ampicilin	inj/inf	2	2	100,0
klaritromicin	tbl	1	1	100,0
nitrofurantoin	susp	1	1	100,0
fenoksimetilpenicilin	tbl	10	8	80,0
kloksacilin	caps	3	2	66,7

#### **4.6. OMEJITVE RETROSPEKTIVNE KLINI NE RAZISKAVE**

Naša glavna ovira je bila omejenost na podatke, navedene v dokumentaciji pacientov. Nismo imeli dostopa do pacientov, od katerih bi lahko pridobili dodatne informacije. Vzro ne povezave med zdravili in dogodki smo morali dolo ati previdno, saj so lahko obstajali še drugi nedokumentirani vzroki teh dogodkov. Teško je bilo dolo iti, ali je vzrok dogodka katero izmed predpisanih zdravil, interakcija med zdravili ali katera izmed pacientovih diagnoz. Interakcije med zdravili in neželeni u inki so se lahko klini no izrazili v ve ji meri, kot kažejo rezultati naše raziskave, saj klini na izraženost ni bila nujno dokumentirana. Zaradi pomanjkanja podatkov nismo mogli opredeliti, ali so režimi odmerjanja PMZ namerno ali nenamerno neskladni s podatki, navedenimi v literaturi. Pomembno je, da se zavedamo omejitev retrospektivne klini ne raziskave, jih upoštevamo pri vrednotenju rezultatov in se na ta na in izognemo napa nim zaklju kom.

#### **4.7. PREDLOGI ZA IZBOLJŠANJE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI**

Zaradi že omenjenih omejitev naši rezultati ne nudijo popolnoma to ne slike o zdravljenju z zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana. Smiselna bi bila še izvedba prospektivne raziskave, s katero bi pridobili to nejše rezultate, na podlagi katerih bi lahko ocenili potrebo po uvedbi storitev klini ne farmacije na kliniki. Na splošno lahko klini ni farmacevt pomembno prispeva k optimizaciji zdravljenja s PMZ (20). Leta 2012 je bil izveden sistemati ni pregled 266 raziskav, ki so vrednotile koristi klini ne farmacije in farmacevtske skrbi. Rezultati ve ine raziskav so kazali na pozitivne u inke storitev klini ne farmacije in farmacevtske skrbi (49).

Na kliniki pri pridobivanju zgodovine zdravljenja z zdravili ne uporabljajo KZZ. Med hospitalizacijo nekaterih pacientov so se v njihovo terapijo v uvedle spremembe. Prav tako se je povpre no število zdravil v anamnezi razlikovalo od povpre nega števila zdravil v odpustnici. Usklajevanje zdravljenja z zdravili je storitev, v sklopu katere farmacevt skrbi za popolnost informacij o zdravljenju z zdravili pri prehodu pacienta med razli nimi ravnmi zdravstvenega varstva. Zajema pridobivanje pacientove zgodovine zdravljenja z zdravili, odkrivanje neskladij med zgodovino zdravljenja z zdravili in pacientovo terapijo, odpravljanje nenamernih neskladij ter dokumentiranje vzrokov namernih neskladij. Izvajanje storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili je pomembno

tudi ob odpustu pacienta iz bolnišnice, ne le ob njegovem sprejemu. Pacientu pred odhodom svetujemo in razložimo spremembe v terapiji (41). Leta 2008 je bila v Univerzitetni kliniki za plju ne bolezni in alergijo Golnik izvedena opazovalna raziskava, katere rezultati so pokazali nujnost uvedbe usklajevanja zdravljenja z zdravili za izboljšanje varnosti pacientov (50). S podobno raziskavo, izvedeno na Kliniki za infekcijske bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana, bi prav tako lahko ocenili potrebo po uvedbi usklajevanja zdravljenja z zdravili.

Farmakoterapijski pregled je strukturiran kriti en pregled pacientove terapije in sprejem sporazuma s pacientom glede njegove terapije. Njegov namen je optimizacija terapevtskega u inka zdravil, zmanjševanje težav povezanih z zdravili ter zmanjševanje koli ine odpadnih zdravil (51). Vklju uje lahko preverjanje ustreznosti zdravljenja vseh indikacij in odsotnosti kontraindikacij, ustreznosti odmerkov in odmernih intervalov zdravil ter njihovo prilagojenost jetrni in ledvi ni funkciji, prisotnosti interakcij in neželenih u inkov zdravil (41). Torej lahko farmakoterapijski pregled vklju uje vse, kar smo obravnavali v povezavi z zdravljenjem z zdravili v naši raziskavi. V prospektivni raziskavi, izvedeni na Kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota, so ugotovili, da je farmakoterapijski pregled ustrezna metoda za identifikacijo interakcij med zdravili. Ocenili so, da je farmakoterapijski pregled s strani klini nega farmacevta pri pacientih, ki jemljejo osem ali ve zdravil, nujen (44). Podobno raziskavo bi bilo smiselno izvesti tudi na Kliniki za infekcijske bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana in tako oceniti potrebo po uvedbi farmakoterapijskih pregledov. Glede na to, da so bile pri ve kot polovici pacientov v enodnevni obravnavah potencialne interakcije tipa D in X, bi bilo koristno v okviru farmakoterapijskega pregleda te interakcije identificirati in svetovati pacientom ob odpustu. Cilj je zagotoviti im bolj varno in u inkovito zdravljenje z zdravili s im manj težavami povezanih z zdravili.

#### **4.8. DOKUMENTACIJA PACIENTOV**

Pri pregledu dokumentacije pacientov smo naleteli na nekaj napak oz. pomanjkljivosti, ki so opisane spodaj.

- \* Neurejenost in posledi na nepreglednost dokumentacije pacientov.

Pogosto smo naleteli na podvojene in potrojene izvide, ki so povzro ili manjšo preglednost kartotek. Dodatno je k nepreglednosti prispevala še razpršenost izvidov po celotni

kartoteki. Tako je bilo potrebno za pridobitev dolo enega podatka vsaki znova pregledati celotno kartoteko, ki je bila v nekaterih primerih precej zajetna. V eni kartoteki smo našli laboratorijski izvid, v drugi pa list sladkornega bolnika napa nega pacienta.

- \* Pomanjkljiva dokumentacija pacientov.

Pri pregledu dokumentacije pacientov smo naleteli tudi na kartoteke z manjkajo imi anamnezami in sestorskimi poro ili.

- \* Ne itljiva pisava.

V nekaterih primerih je bilo naše delo zelo oteženo zaradi ne itljive pisave. Ta je ovirala predvsem izpis terapije pacientov iz temperaturnih listov.

- \* Pomanjkljivi in nepravilni podatki o zdravljenju z zdravili.

Lastniška in nelastniška imena zdravil so bila pogosto napa no rkovana. Prav tako so bili pogosto odsotni podatki o odmerkih, odmernih intervalih in na inih aplikacije zdravil, navedenih na temperaturnih listih. Zaradi pomanjkljivih podatkov nismo mogli oceniti skladnosti režima odmerjanja s podatki, navedenimi v literaturi, pri 7,8 % predpisov PMU. Zasedili smo navajanje števila tablet namesto odmerka tudi pri zdravilih, ki so na tržiš u v obliki tablet z razli no vsebnostjo zdravilnih u inkovin. Ob asno je bilo glede na na in aplikacije navedeno napa no lastniško ime zdravila (npr. intravenska aplikacija Lasix®-a, eprav je ta zgolj v obliki tablet).

- \* Premalo podatkov o zdravljenju z zdravili.

V odpustnici je bil obi ajno obrazložen potek protimikrobnega zdravljenja, ki je bilo opredeljeno kot izkustveno ali usmerjeno. Pojasnjene so bile uvedbe, ukinitve in zamenjave PMZ. Neskladnost odmerkov, odmernih intervalov in števil dni zdravljenja s PMZ s podatki, navedenimi v literaturi, ni bila komentirana. Pojasnil sprememb v neprotimikrobni terapiji pacientov nismo zasledili. Zato nismo mogli lo iti med namernimi in nenamernimi neskladji oz. spremembami v terapiji.

Idealno bi bilo, e bi bila dokumentacija pacientov v elektronski obliki. Vendar to trenutno ni mogo e, zato je potrebno optimizirati vodenje obstoje e dokumentacije v papirnati obliki. Urejenost in s tem preglednost dokumentacije bi lahko izboljšali že z enostavnim spenjanjem istovrstnih izvidov skupaj (npr. mikrobioloških izvidov). Z ve jo natan nostjo pri dokumentiranju bi lahko prepre ili napake kot so podvojenost in potrojenost izvidov, odsotnost anamnez in sestrskih poro il, pojav izvidov napa nih pacientov v kartotekah...



Smiselna organiziranost kartotek bi omogoila lažje in hitrejše iskanje podatkov. Težavam z neitljivo pisavo na temperaturnih listih bi se lahko izognili z natisnjo terapij pacientov ali zgolj z lepomiselnimi. Navajanje terapij pacientov v anamnezah, na temperaturnih listih in v odpustnicah bi moralo biti bolj natančno in točno. Problematično je splošno pomanjkanje podatkov o zdravljenju z zdravili v dokumentaciji pacientov, kar bi lahko izboljšali z uvedbo storitev klinične farmacije. V sklopu usklajevanja zdravljenja z zdravili bi dokumentirali vse vzroke namernih neskladij med zgodovino zdravljenja z zdravili in pacientovo terapijo. Tako bi bili zabeleženi razlogi za npr. uvedbo ali ukinitve zdravila, spremembo odmerka zdravila. Tudi pacienti bi ob odpustu dobili v pisni obliki obrazložene spremembe v terapiji. Pri farmakoterapijskem pregledu bi obravnavali ustreznost odmerkov, odmernih intervalov in števil dni zdravljenja ter dokumentirali vzroke za morebitna neskladja s podatki, navedenimi v literaturi. Prav tako bi zabeležili klinično izražene interakcije med zdravili in neželene učinke. Ob pregledu dokumentacije se ne bi več sooili z dilemo ali se interakcija in neželeni učinek res nista klinično izrazila ali klinična izražena zgolj ni dokumentirana.

## 5. ZAKLJU EK

V retrospektivni klini ni raziskavi, izvedeni na Kliniki za infektivne bolezni in vro inska stanja UKC Ljubljana, smo ugotovili, da so bile potencialne interakcije med zdravili tipa D in X prisotne pri 36,4 % hospitalizacij, klini no so se verjetno izrazile pri 3,6 % hospitalizacij. Potencialne interakcije tipa D in X so bile prisotne pri 55,0 % enodnevnih obravnav pacientov. Pri 5,5 % hospitalizacij so se verjetno oz. zelo verjetno klini no izrazili neželeni u inki zdravil. Potencialne interakcije tipa D in X ter neželeni u inki so se lahko klini no izrazili v ve ji meri, kot kažejo naši rezultati. Vpliva zdravil na oceno hitrosti GFR nismo odkrili. Zdravila so bila verjetno oz. zelo verjetno vzrok patoloških biokemi nih jetrnih testov pri 10,9 % hospitalizacij. Posledice klini no izraženih interakcij tipa D in X ter neželenih u inkov so bile za paciente hujše od hepatotoksi nih u inkov zdravil, ki so se izrazili le z vplivom na biokemi ne jetrne teste. Pripravki za sistemsko zdravljenje infekcij so predstavljali ve ino zdravilnih u inkovin, ki so vstopale v klini no izražene interakcije tipa D (75,0 %), s klini no izraženimi neželenimi u inki (66,7 %) in z vplivom na biokemi ne jetrne teste (68,8 %), zato bi bila potrebna ve ja previdnost pri njihovem predpisovanju. Pri 1,4 % hospitalizacij z zmanjšano oceno hitrosti GFR so bili odmerki in odmerni intervali PMU pravilno prilagojeni, pri 5,4 % bi morali biti prilagojeni, pa niso bili. Preklopi med intravenskim in peroralnim zdravljenjem s PMU so bili prisotni pri 52,7 % hospitalizacij ter so bili vsi ustrezni. Vsaj en režim odmerjanja PMU, neskladen z režimi odmerjanja, navedenimi v literaturi, je bil prisoten pri 49,1 % hospitalizacij, kar pa ne pomeni, da so bili ti pacienti zdravljeni neustrezno. Namernosti oz. nenamernosti neskladij zaradi pomanjkanja podatkov nismo mogli vrednotiti. Tekom raziskave smo bili omejeni zgolj na podatke, navedene v dokumentaciji pacientov. Poleg tega je bila dokumentacija pacientov pogosto neurejena in nepregledna, v asih pomanjkljiva in slabo itljiva. Pomembno se je zavedati omejitev raziskave in jih upoštevati pri vrednotenju rezultatov.

Glede na rezultate bi bilo v prihodnje smiselno ve pozornosti posve ati naslednjim podro jem: pridobivanje zgodovine zdravljenja z zdravili, interakcije med zdravili (še posebno pri pacientih v enodnevnih obravnavah) ter dokumentiranje podatkov o zdravljenju z zdravili. Uvedba storitev klini ne farmacije bi lahko pozitivno vplivala na ta podro ja, zato bi bila smiselna izvedba dodatnih raziskav, s katerimi bi ocenili potrebo po uvedbi storitev klini ne farmacije na kliniki.

## 6. LITERATURA

- 1.) Lek. Slovenski medicinski e-slovar. <http://www.lek.si/si/skrb-za-zdravje/medicinski-slovar/>. Dostop: 15-3-2013.
- 2.) Gubina M, Ihan A. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo, 1. izdaja, Medicinski razgledi, 2002: 427-429.
- 3.) Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Rang and Dale's Pharmacology, 6th ed., Elsevier Limited, 2007: 121, 647-659, 745-749, 753-756.
- 4.) Pavliši M, Mrhar A. Kako zagotoviti najprimernejše odmerjanje protimikrobnih zdravil. Zdrav Vestn. 2001; 70: 547-552.
- 5.) Kragelj LZ, Eržen I, Premik M. Uvod v javno zdravje, 1. izdaja, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje, 2007: 168-169, 177-179, 208-209, 372.
- 6.) ižman M, Beovi B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah, Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva, 2007: 7.
- 7.) Southwick FS. Infectious diseases - a clinical short course, 2nd ed., The McGraw-Hill Companies, 2007: 1.
- 8.) Brewer L, Williams D. Clinically relevant drug-drug and drug-food interactions. Pharm Med. 2013; 27: 9-23.
- 9.) Snyder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. Australian prescriber. 2012; 35: 85-88.
- 10.) Marshall WJ, Bangert SK. Clinical chemistry, 5th ed., Elsevier Limited, 2004: 63-67, 85-90, 238-251.
- 11.) Osredkar J. Izbrana poglavja iz klinične kemije, 1. izdaja, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2008: 274-290.
- 12.) Hojs R, Bevc S, Ekart R et al. Ocena glomerulne filtracije - primerjava serumskega kreatinina, serumskega cistatina C in ena b za izražanje kreatinina. Zdrav Vestn. 2006; 75: 255-262.
- 13.) Mrhar A, Sabotin M, Trobec K. Prilaganje odmerjanja zdravil glede na oceno ledvične funkcije. Farm Vestn. 2011; 62: 242.
- 14.) Shargel L, Pong SW, Yu ABC. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics, 6th ed., The McGraw-Hill Companies, 2012: 565-596, 617-652.

- 15.) Hafner M, Mati i M, Bizjak V. Toksi ni vpliv protimikrobnih zdravil na jetra. Infektološki simpozij. 2013.
- 16.) Uetrecht J. Adverse drug reactions, 1th ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010: 111-130.
- 17.) Maruši Premuš A, Locatelli I, Mrhar A. Farmakokinetika penicilinskih antibiotikov: preklon iz intravenske na peroralno terapijo. Zdrav Var. 2012; 49: 211-219.
- 18.) Welling PG. Pharmacokinetics, processes, mathematics and applications, 2nd ed., American Chemical Society, 1977: 191.
- 19.) Povzetek glavnih zna ilnosti zdravila: Amoksiklav prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje 06/2011.
- 20.) Maruši Premuš A. Antibioti na terapija pri hospitaliziranih bolnikih - pogled klini nega farmacevta. Farm Vestn. 2011; 62: 253-254.
- 21.) Marc J. Farmakogenomika – nova možnost za varnejše in u inkovitejše zdravljenje. Farm Vestn. 2011; 62: 51-56.
- 22.) Dolžan V. Genetic polymorphisms and drug metabolism. Zdrav Vestn. 2007; 76: SUPPL II: 5-12.
- 23.) Davison DB, Dougherty DJ, Barrett JF et al. Pharmacogenomics – Is there a role in antibiotic therapy. The Pharmacogenomics Journal. 2002; 2: 14-16.
- 24.) Gomišek MM, Medvešek AR. Infekcijske bolezni, 1. izdaja, Založba Tangram, 2002: 571.
- 25.) Leekha S, Terrell CL, Edson RS. Symposium on antimicrobial therapy: general principles of antimicrobial therapy. Mayo Clinic Proceedings. 2011; 86(2): 156-167.
- 26.) Meyers BR, File TM, Anzueto A et al. Antimicrobial therapy guide, 19th ed., Antimicrobial Prescribing, 2009: 8.
- 27.) Uradni list. Zakon o zdravstveni dejavnosti (uradno pre iš eno besedilo) (ZZDej-UPB2). 2005; 23: 1943. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200523&stevilka=778>. Dostop: 21-3-2012.
- 28.) Gu ek NK. Sodelovanje med zdravniki družinske medicine in specialisti na razli nih ravneh. Zdrav Vestn. 2003; 72: 619-624.
- 29.) Gu ek NK. Sodelovanje splošnega družinskega zdravnika s specialisti – mednivojsko sodelovanje. Onkologija. 2012; 2: 101-102.

- 30.) Kalan GŽ, Skačej H. Kako zmanjšati število napotitev in izboljšati njihovo kakovost. *Med Razgl.* 2005; 44: 479-487.
- 31.) UKC Ljubljana. Posebna številka Internega glasila ob 35- obletnici glavne stavbe UKC Ljubljana. 2010; 44. <http://www4.kclj.si/dokumenti/000002a8-000001fc-kc-interno-04-2010.pdf>. Dostop: 22-3-2013.
- 32.) Lexicomp Online™. <https://online.lexi.com/lco/action/home>. Dostop: od 1-11-2012 do 1-3-2013.
- 33.) Lexicomp®. Online Software. <http://webstore.lexi.com/ONLINE>. Dostop: 24-3-2013.
- 34.) European medicines agency. Regulatory. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000357.jsp&mid=WC0b01ac05806361e1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000357.jsp&mid=WC0b01ac05806361e1). Dostop: 24-3-2013.
- 35.) Baza podatkov o zdravilih. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. <http://www.zdravila.net/>. Dostop: od 1-11-2012 do 1-3-2013.
- 36.) Electronic Medicines Compendium. Summaries of product characteristics. <http://www.medicines.org.uk>. Dostop: od 1-11-2012 do 1-3-2013.
- 37.) British National Formulary for children 2012-2013, 1th ed., BMJ Group, 2012.
- 38.) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. DDD. [http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/). Dostop: od 1-11-2012 do 7-4-2013.
- 39.) Register zdravil Republike Slovenije. <http://www.ivz.si/register/>. Dostop: od 1-11-2012 do 1-3-2013.
- 40.) Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije. Podatki. <http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5&id=53&PageIndex=1&groupId=185&newsCategory=&action=ShowNewsFull&pl=46-5.0>. Dostop: 1-4-2013.
- 41.) Janar P, Knez L, Mrhar A. Usklajevanje zdravljenja z zdravili pri prehodih bolnikov med različnimi ravni zdravstvene oskrbe. *Farm Vestn.* 2012; 63: 133-136.
- 42.) Išman M. Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v obdobju 2004-2008 od nacionalne ravni do ravni oddelkov. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 717-725.
- 43.) Neto PRO: Adverse drug reactions caused by drug–drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 1667-1676.

- 44.) Maruši Premuš A, Mrhar A. Interakcije med zdravili pri bolnikih na Kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota. Zdrav Var. 2010; 49: 189-201.
- 45.) Skvrce NM, Šarini VM, Mucalo I et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. Croat Med J. 2011; 52: 604-614.
- 46.) Zavod za zdravstveno varstvo Kranj. Zdravstveno statistični letopis Gorenjska 2003. 2004: 127. <http://www.zzv-kr.si/zdravstveno-statisticni-letopis/zdravstveno-statisticni-letopis-gorenjska-2003>. Dostop: 3-4-2013.
- 47.) Buyle FM. Prospective multicentre feasibility study of a quality of care indicator for intravenous to oral switch therapy with highly bioavailable antibiotics. J Antimicrob Chemother. 2012; 67: 2043-2046.
- 48.) Dežman K. Spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil pri okužbah sečil s smernicami v Splošni bolnišnici Jesenice. Diplomsko delo. 2009: 95.
- 49.) Kos M, Bečan D. Sistematični pregled raziskav vrednotenja koristi klinične farmacije in farmacevtske skrbi. Farm Vestn. 2012; 63: 225-231.
- 50.) Knez L, Šuškovič S, Režonja R et al. The need for medical reconciliation: a cross-sectional observational study in adult patients. Resp Med. 2011; 105: 60-66.
- 51.) National Prescribing Centre. A guide to medication review 2008. [http://www.npc.nhs.uk/review\\_medicines/intro/resources/agtmr\\_web1.pdf](http://www.npc.nhs.uk/review_medicines/intro/resources/agtmr_web1.pdf). Dostop: 20-4-2013.

## 7. PRILOGE

*Priloga 1: Vse PMU, predpisane pacientom, s pripadajo imi skupinami klasifikacije ATC in števili predpisov (FO=farmacevtska oblika).*

PMU	FO	skupina klasifikacije ATC	št. predpisov
amoksicilin s klavulansko kislino	inj/inf	kombinacije penicilinov z zaviralci betalaktamaz	17
amoksicilin s klavulansko kislino	tbl	kombinacije penicilinov z zaviralci betalaktamaz	14
fenoksimetilpenicilin	tbl	penicilini, ob utljivi na betalaktamaze	10
benzilpenicilin	inj/inf	penicilini, ob utljivi na betalaktamaze	10
piperacilin s tazobaktamom	inj/inf	kombinacije penicilinov z zaviralci betalaktamaz	10
ciprofloksacin	inj/inf	fluorokinoloni	7
flukloksacilin	inj/inf	za betalaktamaze odporni penicilini	7
ciprofloksacin	tbl	fluorokinoloni	5
ertapenem	inj/inf	karbapenemski antibiotiki	5
gentamicin	inj/inf	drugi aminoglikozidni antibiotiki	4
imipenem s cilastatinom	inj/inf	karbapenemski antibiotiki	4
amoksicilin	susp	širokospektralni penicilini	3
azitromicin	tbl	makrolidni antibiotiki	3
kloksacilin	caps	za betalaktamaze odporni penicilini	3
amoksicilin	caps	širokospektralni penicilini	2
ampicilin	inj/inf	širokospektralni penicilini	2
cefotaksim	inj/inf	3. generacija cefalosporinov	2
klindamicin	caps	piranozidni antibiotiki (linkozamidi)	2
moksifloksacin	inj/inf	fluorokinoloni	2
sulfametoksazol s trimetoprimom	tbl	kombinacije sulfonamidov in trimetoprima ter njegovih derivatov	2
tobramicin	razt	drugi aminoglikozidni antibiotiki	2
doksiciklin	caps	tetraciklini	1

klaritromicin	tbl	makrolidni antibiotiki	1
klindamicin	inj/inf	piranozidni antibiotiki (linkozamidi)	1
kloramfenikol	ung	antibiotiki	1
levofloksacin	inj/inf	fluorokinoloni	1
levofloksacin	tbl	fluorokinoloni	1
metronidazol	inj/inf	derivati imidazola	1
metronidazol	tbl	derivati imidazola	1
moksifloksacin	tbl	fluorokinoloni	1
nitrofurantoin	susp	derivati nitrofurana	1
posakonazol	susp	derivati triazola	1
terbinafin	krema	drugi antimikotiki za lokalno zdravljenje	1



Priloga 2: Vse zdravilne u inkovine, ki so vstopale v potencialne interakcije tipa D in X, s števili predpisov ter vstopov v interakcije (ZU=zdravilna u inkovina).

ZU	št. predpisov	št. potencialnih int. tipa D	št. potencialnih int. tipa X
posakonazol	1	4	1
razagilin	1	3	1
klaritromicin	1	2	1
amiodaron	1	2	0
klozapin	1	2	0
risperidon	2	2	1
bromazepam	1	1	0
budezonid	1	1	0
doksiciklin	1	1	0
galantamin	2	2	0
haloperidol	1	0	1
kalcitriol	1	1	0
levodopa	1	1	0
levofloksacin	1	0	1
takrolimus	1	1	0
escitalopram	5	2	2
kalcijev karbonat	3	2	0
sertralin	3	2	0
teofilin	3	2	0
zolpidem	7	4	0
atorvastatin	4	2	0
diazepam	2	1	0
gentamicin	4	2	0
ketoprofen	2	1	0
lorazepam	2	1	0
mirtazapin	2	1	0
ramipril	2	1	0
spironolakton	4	2	0
tamsulozin	2	1	0
tietilperazin	4	2	0
tramadol	6	3	0
varfarin	4	2	0
verapamil	2	1	0
metilprednizolon	5	2	0
alopurinol	3	1	0
bisoprolol	6	2	0
enalapril	3	1	0
fentanil	3	0	1
acetilsalicilna kislina	10	3	0

piperacilin	10	3	0
metamizol	14	4	0
midazolam	4	1	0
furosemid	17	4	0
ciprofloksacin	9	2	0
ipratropij	10	0	2
diklofenak	13	2	0
Kalinor	15	2	0
pantoprazol	12	0	1

Priloga 3: Kratki opisi vseh potencialnih interakcij tipa D in X, prisotnih pri pacientih, z opisi mehanizmov in klini njih manifestacij interakcij ter ukrepi (vir: Lexicomp Online™ (29), SmPC-ji posameznih zdravil (32, 33)).

Potencialne interakcije tipa D:
<b>verapamil – budezonid (sistemski, peroralna inhalacija)</b>
Interakcija je klini no pomembnejša pri peroralno apliciranem budezonidu kot pri aplikaciji budezonida z inhalacijo. Verapamil je zmeren inhibitor CYP3A4, zaradi esar verjetno zmanjša metabolizem budezonida in lahko zviša njegove serumske koncentracije. Paciente, ki jemljejo to kombinacijo, bi morali pozorno spremljati zaradi možnega pojava neželenih u inkov, povezanih z višjimi serumskimi koncentracijami kortikosteroidov. Priporo eno je razmisliti o znižanju odmerka peroralno apliciranega budezonida.
<b>tramadol - zolpidem</b>
So asno jemanje dveh depresorjev centralnega živ nega sistema (CŽS) lahko privede do sinergisti nega depresornega u inka na CŽS. So asno jemanje zolpidema z drugimi depresorji CŽS (tramadol) je bilo povezano s pove ano psihomotori no prizadetostjo, ovirano vožnjo naslednji dan in t.i. »sleep driving«. Ko je le mogo e, se je potrebno so asnemu jemanju zolpidema z drugimi depresorji CŽS izogniti. e se kombinaciji ni mogo e izogniti, je potrebno razmisliti o znižanju odmerka enega izmed zdravil. Še posebno ni priporo eno jemanje Intermezzo sublingvinalne oblike zolpidema skupaj z drugimi depresorji CŽS tik pred spanjem oz. sredi no i. Paciente je potrebno opozoriti na možen pojav podaljšane oz. pove ane depresije CŽS in psihomotori ne oslABLjenosti. Prav tako jih je potrebno spremljati s pove ano pozornostjo na dokaze pove ane depresije CŽS in psihomotori ne oslABLjenosti.
<b>midazolam - zolpidem</b>
So asno jemanje dveh depresorjev centralnega živ nega sistema (CŽS) lahko privede do sinergisti nega depresornega u inka na CŽS. So asno jemanje zolpidema z drugimi depresorji CŽS (midazolam) je bilo povezano s pove ano psihomotori no prizadetostjo, ovirano vožnjo naslednji dan in t.i. »sleep driving«. Ko je le mogo e, se je potrebno so asnem jemanju zolpidema z drugimi depresorji CŽS izogniti. e se kombinaciji ni mogo e izogniti, je potrebno razmisliti o znižanju odmerka enega izmed zdravil. Še posebno ni priporo eno jemanje Intermezzo sublingvinalne oblike zolpidema skupaj z

<p>drugimi depresorji CŽS tik pred spanjem oz. sredi noči. Paciente je potrebno opozoriti na možen pojav podaljšane oz. povečane depresije CŽS in psihomotorne oslabiljenosti. Prav tako jih je potrebno spremljati s povečano pozornostjo na dokazane depresije CŽS in psihomotorne oslabiljenosti.</p>
<p><b>teofilin - diazepam</b></p>
<p>Teofilin in njegovi derivati lahko zmanjšajo terapevtski učinek benzodiazepinov (diazepam). Predlagana mehanizma interakcije sta ksantinska blokada adenozijskih receptorjev in s ksantini povečan metabolizem benzodiazepinov. Paciente pri katerih se uvede ali zviša odmerek teofilina, je potrebno nadzorovati in iskati morebitne znake zmanjšane terapevtske učinkovitosti inka benzodiazepinov. Če se teofilin ukine ali se njegov odmerek zniža, pa se išče znake zvečanega terapevtskega učinka benzodiazepinov. Teofilin lahko povzroči zaplete tudi pri urgentni sedaciji z benzodiazepini.</p>
<p><b>amiodaron - atorvastatin</b></p>
<p>Amiodaron lahko zmanjša metabolizem inhibitorjev HMG-CoA reduktaze (atorvastatin). Vzrok je verjetno inhibicija jetrnih encimov s strani amiodarona in predvsem njegovega metabolita dezetilamiodarona. V kombinaciji z amiodaronom je bolje jemati inhibitorje HMG-CoA reduktaze, ki z njim ne vstopajo v interakcije. V nasprotnem primeru je potrebno spremljati paciente zaradi možnega pojava toksičnih učinkov inhibitorjev HMG-CoA reduktaze (mialgija, zvišane vrednosti jetrnih testov, rabdomioliza). Lahko je potrebno tudi znižati odmerke inhibitorjev HMG-CoA reduktaze.</p>
<p><b>amiodaron - ciprofloksacin</b></p>
<p>Amiodaron spada v skupino zdravil z visokim tveganjem za podaljšanje QT intervala, ciprofloksacin pa med tista zdravila, ki zgolj imajo nek vpliv. Pri jemanju te kombinacije je večja verjetnost pojava podaljšane QT intervala pri pacientu. Posledično je večje tveganje za pojav resnih neželenih učinkov kot npr. Torsades de pointes in drugih ventrikularnih tahiaritmij. Dejavniki tveganja, ki povečajo ogroženost pacienta so: starost, ženski spol, bradikardija, hipokaliemija, hipomagneziemija, bolezni srca in višje plazemske koncentracije zdravil. Če je le mogoče, se je tej kombinaciji zdravil potrebno izogniti. V nasprotnem primeru je potrebno paciente nadzorovati s povečano pozornostjo na prisotnost podaljšane QT intervala in ostalih motenj srčnega ritma.</p>
<p><b>escitalopram – galantamin</b></p>
<p>Escitalopram spada v skupino zdravil z visokim tveganjem za podaljšanje QT intervala,</p>

galantamin pa med tista zdravila, ki zgoj imajo nek vpliv. Pri jemanju te kombinacije je ve ja verjetnost pojava podaljšanega QT intervala pri pacientu. Posledi no je ve je tveganje za pojav resnih neželenih u inkov kot npr. Torsades de pointes in drugih ventrikularnih tahiaritmij. Dejavniki tveganja, ki zve ajo ogroženost pacienta so: starost, ženski spol, bradikardija, hipokaliemija, hipomagneziemija, bolezn srca in višje plazemske koncentracije zdravil. e je le mogo e, se je tej kombinaciji zdravil potrebno izogniti. V nasprotnem primeru je potrebno paciente nadzorovati s pove ano pozornostjo na prisotnost podaljšanega QT intervala in ostalih motenj sr nega ritma.

#### **bromazepam – klaritromicin**

Makrolidni antibiotiki (klaritromicin) lahko zmanjšajo metabolizem benzodiazepinov (bromazepam), ki se metabolizirajo preko CYP3A4 in na ta na in zvišajo njihove serumske koncentracije. Potrebno je razmisliti o zamenjavi enega izmed zdravil znotraj terapevtske skupine z zdravilom, ki ne vstopa v to interakcijo. V nasprotnem primeru je potrebno paciente spremljati zaradi možnega pove anja terapevtskega oz. pojava toksi nega u inka benzodiazepinov (še posebno ob uvedbi ali zvišanju odmerka makrolidnega antibiotika).

#### **kalcijev karbonat - metilprednizolon**

Antacidi (kalcijev karbonat) lahko zmanjšajo biološko uporabnost kortikosteroidov (metilprednizolon). Mehanizem interakcije še ni poznan, možna je adsorpcija kortikosteroidov na antacide. Vpliv spremembe pH povzro ene z antacidom ni znan. Priporo eno je jemanje teh dveh zdravil z dvem ali ve urnim razmikom. Ob uvedbi ali zvišanju odmerka antacida je potrebno paciente spremljati zaradi možnega zmanjšanega terapevtskega u inka kortikosteroidov ter ob ukinitvi ali znižanju odmerka antacida zaradi možnega pove anega terapevtskega u inka kortikosteroidov.

#### **diklofenak - furosemid**

NSAID (diklofenak) lahko zmanjšajo u inek diuretikov Henlejeve zanke (furosemid). U inek diuretikov Henlejeve zanke naj bi bil med drugim tudi posledica pove evanja koncentracije prostaglandinov, ki jo NSAID z zaviranjem sinteze prostaglandinov znižujejo. Paciente je potrebno spremljati zaradi možnega zmanjšanega terapevtskega u inka diuretikov ob uvedbi ali zvišanju odmerka NSAID oz. zaradi možnega pove anega terapevtskega u inka diuretikov ob ukinitvi ali znižanju odmerka NSAID. Priporo a se uporaba NSAID z nižjim potencialom za interakcije (npr. diflunisal,

<p>flubiprofen, ketoprofen, ketorolak). Posebna previdnost je potrebna pri pacientih s srnim popušanjem ter z jetrno cirozo z ascitesom, ki so bolj občutljivi na spremembe v volumnu plazme.</p>
<p><b>ketoprofen - furosemid</b></p>
<p>NSAID (ketoprofen) lahko zmanjšajo učinek diuretikov Henlejeve zanke (furosemid). Učinek diuretikov Henlejeve zanke naj bi bil med drugim tudi posledica povečanja koncentracije prostaglandinov, ki jo NSAID z zaviranjem sinteze prostaglandinov znižujejo. Paciente je potrebno spremljati zaradi možnega zmanjšane terapijskega učinka diuretikov ob uvedbi ali zvišanju odmerka NSAID oz. zaradi možnega povečanja učinka terapijskega učinka diuretikov ob ukinitvi ali znižanju odmerka NSAID. Priporočena uporaba NSAID z nižjim potencialom za interakcije (npr. diflunisal, flubiprofen, ketoprofen, ketorolak). Posebna previdnost je potrebna pri pacientih s srnim popušanjem ter z jetrno cirozo z ascitesom, ki so bolj občutljivi na spremembe v volumnu plazme.</p>
<p><b>lorazepam - klozapin</b></p>
<p>Benzodiazepini (lorazepam) lahko okrepijo stranske učinke klozapina. Mehanizem interakcije ni znan. Priporočeno je znižanje odmerka oz. ukinitve zdravljenja z benzodiazepini pred uvedbo klozapina. Ob uvedbi klozapina pri pacientih, ki jemljejo benzodiazepine, je potrebno paciente spremljati zaradi možne pojave respiratorne depresije in hipotenzije.</p>
<p><b>sertralin - klozapin</b></p>
<p>Selektivni inhibitorji privzema serotonina oz. ang. selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (sertralin) lahko zmanjšajo metabolizem klozapina, verjetno preko inhibicije encimskega sistema CYP. Sočasno jemanje obeh zdravil je odsvetovano. V primeru jemanja te kombinacije je potrebno paciente spremljati zaradi možne pojave toksičnosti uinkov klozapina ob uvedbi ali zvišanju odmerka SSRI oz. zaradi možnega zmanjšane terapijskega učinka klozapina ob ukinitvi ali znižanju odmerka SSRI.</p>
<p><b>tamsulozin - bisoprolol</b></p>
<p>Interakcija je klinično manj pomembna pri oftalmičnih pripravkih. <math>\alpha_1</math>-blokatordi (bisoprolol) lahko povečajo verjetnost pojave ortostatske hipotenzije, ki je posledica terapije z <math>\alpha_1</math>-blokatordi (tamsulozin). <math>\alpha_1</math>-blokatordi onemogočijo delovanje fizioloških mehanizmov, ki preprečujejo pojav ortostatske hipotenzije. Potrebna je previdnost ob</p>

uvodbi  $\beta_1$ -blokatorja pri pacientih, ki že jemljejo  $\beta$ -blokatorje. Te paciente je potrebno nadzorovati prvih nekaj dni so asnega jemanja zaradi možnega pojava hipotenzije. Lahko je potrebno znižati odmerek  $\beta_1$ -blokatorja. Hudi hipotenziji se je možno izogniti z aplikacijo prvega odmerka  $\beta_1$ -blokatorja tik pred spanjem. Tamsulozin ima zaradi svoje selektivnosti za  $\alpha_{1A}$ -receptorje majhen hipotenzivni potencial.

#### **teofilin - ciprofloksacin**

Kinoloni (ciprofloksacin) lahko zmanjšajo metabolizem teofilina in njegovih derivatov, verjetno preko inhibicije CYP1A2 in/ali CYP3A4. So asno jemanje zve a verjetnost, da bosta zdravili povzro ili napade. Potrebno je razmisliti o znižanju odmerka teofilina ob uvedbi kinolonov, s imer se zmanjša tveganje za pojav toksik u inkov teofilina. Paciente je potrebno spremljati zaradi možnega pojava toksik u inkov teofilina ob uvedbi ali zvišanju odmerka kinolona oz. zaradi možnega zmanjšaneega terapevtskega u inka teofilina ob ukinitvi ali znižanju odmerka kinolona. Možna je uporaba drugih kinolonov, ne ciprofloksacina in enoksacina, za zmanjšanje tveganja za vstop kinolona v interakcijo.

#### **gentamicin – piperacilin**

Penicilini (piperacilin) lahko znižajo serumsko koncentracijo aminoglikozidov (gentamicin). Interakcija je primarno povezana s širokospektralnimi penicilini in pacienti z okvarjeno ledvi no funkcijo. Aminoglikozidi in vitro s svojimi aminskimi skupinami reagirajo z  $\beta$ -laktamskimi obro i penicilinov, pri emer se tvorijo neaktivni amidi. Podobna inaktivacija aminoglikozidov se lahko pojavi pri pacientih z okvarjeno ledvi no funkcijo, pri emer se razpolovni as aminoglikozidov zmanjša približno na polovico normalne vrednosti. Posledi no je težko dose i terapevtsko serumsko koncentracijo. Aminoglikozidov in penicilinov se ne sme hkrati aplicirati preko iste IV linije ali zmešati v isto infuzijsko raztopino. Potrebno je pozorno spremljanje serumske koncentracije aminoglikozidov.

#### **kalijeve soli – spironolakton**

Kalijeve soli lahko zve ajo hiperkaliemi ni u inek s kalijem var nih diuretikov (spironolakton). Zdravili imata aditivni u inek. Jemanju te kombinacije zdravil se je potrebno izogniti, razen v primerih mo ne hipokaliemije in pod pogojem, da se lahko spremlja serumsko koncentracijo kalija. Potrebna je pove ana pozornost tudi na morebitni pojav drugih znakov hiperkaliemije (miši na oslabelost, utrujenost, aritmije,

bradikardije) pri pacientu tekom so asnega jemanja. Pri pacientih z okvaro ledvi ne funkcije, zvišano serumsko koncentracijo kalija ter zdravili v terapiji, ki lahko zvišajo serumsko koncentracijo kalija, je lahko ve je tveganje za pojav neželenih u inkov, povezanih z interakcijo.
<b>atorvastatin – klaritromicin</b>
Makrolidni antibiotiki (klaritromicin) lahko zmanjšajo metabolizem inhibitorjev HMG-CoA reductaze (atorvastatin) preko inhibicije CYP3A4. Po tej poti poteka metabolizem nekaterih inhibitorjev HMG-CoA reductaze: simvastatina, lovastatina in atorvastatina. So pa verjetno vpleteni še drugi mehanizmi. e se jemanju te kombinacije zdravil ne da izogniti se priporo a jemanje tistih zdravil, pri katerih je tveganje za pojav rabdomialize najmanjše. Tveganje pri predpisovanju lovastatina, simvastatina, atorvastatina in pitavastatina je klini no pomembno. Paciente, ki jemljejo to kombinacijo zdravil, je potrebno spremljati zaradi možnega pojava toksi nih u inkov inhibitorjev HMG-CoA reductaze na mišice.
<b>enalapril - kalcijev karbonat</b>
Interakcija je specifi na za peroralno aplicirane ACE inhibitorje. Antacidi (kalcijev karbonat) lahko znižajo serumске koncentracije ACE inhibitorjev (enalapril). Biološka uporabnost nekaterih ACE inhibitorjev se ob so asnem jemanju antacidov zmanjša. Priporo a se jemanje fozinoprila in antacidov z dvem ali ve urnim razmikom. Pri kombinaciji antacidov z ramiprilom ta razmik ni potreben. Ob uvedbi ali zvišanju odmerka antacida je potrebno paciente spremljati zaradi možnega zmanjšanege terapevtskega u inka ACE inhibitorjev ter ob ukinitvi ali znižanju odmerka antacida zaradi možnega pove anega terapevtskega u inka ACE inhibitorjev.
<b>takrolimus – posakonazol</b>
Posakonazol lahko zviša serumске koncentracije takrolimusa, verjetno preko inhibicije intestinalnih in jetrnih CYP3A4. Ob uvedbi posakonazola se priporo a znižanje odmerka takrolimusa na tretjino prvotne vrednosti. Serumsko koncentracijo takrolimusa je potrebno spremljati tekom so asnega jemanja in ob ukinitvi posakonazola . Po potrebi je potrebno prilagoditi odmerek takrolimusa.
<b>alopurinol – ramipril</b>
ACE inhibitorji (ramipril) zve ajo tveganje za pojav alergične oz. preob utljivostne reakcije na alopurinol. Mehanizem reakcije ni znan. Pri nekaterih pacientih, ki so jemali



to kombinacijo, je prišlo do pojava Steven-Johnsonovega sindroma, vročine, artralgijske, mialgijske, anafilakse in miokardnega infarkta. Če se sočasno jemajo obeh zdravil, ne da izogniti, je pacienti potrebno nadzorovati vsaj še pet tednov od začetka jemanja te kombinacije. Bolj ogroženi so pacienti z okvarjeno ledvino funkcijo in diuretiki na terapiji.

#### **posakonazol - bisoprolol**

Močni inhibitorji CYP3A4 (posakonazol) lahko zmanjšajo metabolizem CYP3A4 substratov (bisoprolol), zaradi česar se lahko zviša serumska koncentracija substratov in s tem njihova učinkovitost. Potrebno je razmisliti o zamenjavi enega izmed zdravil, da bi se izognili toksičnosti substrata. Nekatere kombinacije so kontraindicirane, pri drugih so priporočene prilagoditve odmerkov. V primeru sočasne jemanja teh zdravil je potrebno pacienti spremljati zaradi možnega povečanja terapevtskega učinka CYP substrata ob uvedbi ali zvišanju odmerka CYP inhibitorja oz. zaradi možnega zmanjšane terapevtskega učinka CYP substrata ob ukinitvi ali znižanju odmerka CYP inhibitorja.

#### **kalcitriol – posakonazol**

Močni inhibitorji CYP3A4 (posakonazol) lahko zmanjšajo metabolizem CYP3A4 substratov (kalcitriol), zaradi česar se lahko zviša serumska koncentracija substratov in s tem njihova učinkovitost. Potrebno je razmisliti o zamenjavi enega izmed zdravil, da bi se izognili toksičnosti substrata. Nekatere kombinacije so kontraindicirane, pri drugih so priporočene prilagoditve odmerkov. V primeru sočasne jemanja teh zdravil je potrebno pacienti spremljati zaradi možnega povečanja terapevtskega učinka CYP substrata ob uvedbi ali zvišanju odmerka CYP inhibitorja oz. zaradi možnega zmanjšane terapevtskega učinka CYP substrata ob ukinitvi ali znižanju odmerka CYP inhibitorja.

#### **risperidon - furosemid**

Diuretiki Henlejeve zanke (furosemid) lahko okrepijo neželene učinke risperidona. Mehanizem ni znan. Pri starejših pacientih, ki prejemajo risperidon, se priporoča alternativna diuretika terapija (npr. s tiazidi) namesto močnejših diuretikov. Če to ni mogoče, je potrebno pacienti pozorno spremljati in zagotoviti njihovo ustrezno hidracijo.

<b>diklofenak – acetilsalicilna kislina</b>
NSAID (diklofenak) lahko okrepijo neželene oz. toksične učinke salicilatov (acetilsalicilna kislina) in zmanjšajo njihov kardioprotektivni učinek. Zmanjšanje kardioprotektivnega učinka je povezano z reverzibilno inhibicijo encima ciklooksigenaze (COX) s strani NSAID, kar omejuje ireverzibilno inhibicijo COX s strani salicilatov. Salicilati lahko znižajo serumsko koncentracijo NSAID, verjetno zaradi izpodrivanja NSAID iz vezavnih mest na serumskih proteinih in tako povečanja eliminacije NSAID. Sočasno jemanje teh zdravil je povezano s povečanim tveganjem za krvavitve, zaradi česar je potrebna previdnost. Varnejše bi bilo jemanje drugih analgetikov (npr. paracetamola). Rednemu jemanju ibuprofena pri pacientih, ki jemljejo salicilate zaradi kardioprotektivnih učinkov, se je potrebno izogniti. Ob sočasno jemanje ibuprofena verjetno nima klinično pomembnega vpliva. Pacientom je potrebno svetovati naj jemljejo ibuprofen 30-120min za salicilati oz. vsaj osem ur pred.
<b>tietilperazin – zolpidem</b>
Vsak depresor CNS (npr. antipsihotiki, uspavalna, anksiolitiki, antidepresivi, narkotični analgetiki, antiepileptiki, anestetiki, sedativni antihistaminiki) lahko zveča učinke zolpidema, zato je potrebno njegov odmerek ustrezno prilagoditi. Tietilperazin lahko zveča depresorni učinek drugih depresorjev CNS.
<b>razagilin – levodopa</b>
Levodopa lahko okrepi stranske oz. toksične učinke monoamino-oksidadnih (MAO) inhibitorjev (razagilin), kar je verjetno posledica zvišane koncentracije ter učinka dopamina in/ali noradrenalina. Še posebno nevarne so hipertenzivne reakcije, ki se pojavijo pri sočasnem jemanju levodope in neselektivnih MAO inhibitorjev. Sočasno jemanje levodope in neselektivnih MAO inhibitorjev ob odsotnosti inhibitorjev DOPA-dekarboksilaze se je potrebno izogibati. Sočasno jemanje inhibitorjev DOPA-dekarboksilaze zmanjša tveganje za pojav neželenih učinkov. Kljub temu je potrebno paciente spremljati zaradi možnega pojava neželenih učinkov kot so glavobol, slabost in povečano bitje srca. Tveganje pri predpisovanju furazolidona, linezolida in prokarbazina je manjše kot pri izokarboksazidu, fenelzinu in tranilciprominu.
<b>tramadol – razagilin (1.)</b>
Tramadol lahko okrepi nevroekscitatorni in serotoninergični učinek MAO inhibitorjev (razagilin). Priporočeno je razmisliti o alternativnem zdravljenju. Pri jemanju te

<p>kombinacije je zve ano tveganje za pojav serotoninskega sindroma in napadov. Tveganje pri predpisovanju furazolidona, linezolida in prokarbazina je manjše kot pri izokarboksazidu, fenelzinu in tranilciprominu. Potrebno se je izogibati transdermalnemu selegilinu.</p>
<p><b>tramadol – razagilin (2.)</b></p>
<p>Serotoninski modulatorji (tramadol) lahko okrepijo neželene oz. toksi ne u inke drugih serotoninskih modulatorjev (razagilin). Zaradi zvišanja koncentracije serotonina do toksi nih vrednosti lahko pride do serotoninskega sindroma. Serotoninski sindrom se kaže z vsaj tri od naslednjih simptomov: agitacija, diaforeza, diareja, vro ina, hiperrefleksija, nekoordiniranost, mioklonus, tremor, dregetanje. Pri jemanju te kombinacije je potrebna velika previdnost. Paciente je potrebno spremljati zaradi možnega pojava serotoninskega sindroma tekom so asnega jemanja.</p>
<p><b>sertralin – mirtazapin</b></p>
<p>Serotoninski modulatorji (serotonin) lahko okrepijo neželene oz. toksi ne u inke drugih serotoninskih modulatorjev (mirtazapin). Zaradi zvišanja koncentracije serotonina do toksi nih vrednosti lahko pride do serotoninskega sindroma. Serotoninski sindrom se kaže z vsaj tri od naslednjih simptomov: agitacija, diaforeza, diareja, vro ina, hiperrefleksija, nekoordiniranost, mioklonus, tremor, dregetanje. Pri jemanju te kombinacije je potrebna velika previdnost. Paciente je potrebno spremljati zaradi možnega pojava serotoninskega sindroma tekom so asnega jemanja.</p>
<p><b>natrijev metamizolat – acetilsalicilna kislina</b></p>
<p>So asno jemanje natrijevega metamizolata in NSAID (acetilsalicilna kislina) zve a tvegaje za pojav krvavitev iz prebavil, pepti ne razjede in perforacije revesja.</p>
<p><b>natrijev metamizolat – varfarin</b></p>
<p>So asno jemanje natrijevega metamizolata in peroralnih antikoagulantov (varfarin) ali nizkomolekularnih heparinov lahko zve a tveganje za pojav krvavitev iz prebavil.</p>
<p>Potencialne interakcije tipa X:</p>
<p><b>levofloksacin – escitalopram</b></p>
<p>Escitalopram spada v skupino zdravil z visokim tveganjem za podaljšanje QT intervala, levofloksacin pa v skupino zdravil s srednjim tveganjem. Pri jemanju te kombinacije je ve ja verjetnost pojava podaljšanega QT intervala pri pacientu. Posledi no je ve je</p>

<p>tveganje za pojav resnih neželenih učinkov kot npr. Torsades de pointes in drugih ventrikularnih tahiaritmij. Dejavniki tveganja, ki zvečajo ogroženost pacienta so: starost, ženski spol, bradikardija, hipokaliemija, hipomagneziemija, bolezni srca in višje plazemske koncentracije zdravil. Če je le mogoče, se je tej kombinaciji zdravil potrebno izogniti. V nasprotnem primeru je potrebno paciente nadzorovati in s povečano pozornostjo na prisotnost podaljšanega QT intervala in ostalih motenj srčnega ritma.</p>
<p><b>klaritromicin – escitalopram</b></p>
<p>Escitalopram spada v skupino zdravil z visokim tveganjem za podaljšanje QT intervala, klaritromicin pa v skupino zdravil s srednjim tveganjem. Pri jemanju te kombinacije je večja verjetnost pojava podaljšanega QT intervala pri pacientu. Posledično je večje tveganje za pojav resnih neželenih učinkov kot npr. Torsades de pointes in drugih ventrikularnih tahiaritmij. Dejavniki tveganja, ki zvečajo ogroženost pacienta so: starost, ženski spol, bradikardija, hipokaliemija, hipomagneziemija, bolezni srca in višje plazemske koncentracije zdravil. Če je le mogoče, se je tej kombinaciji zdravil potrebno izogniti. V nasprotnem primeru je potrebno paciente nadzorovati in s povečano pozornostjo na prisotnost podaljšanega QT intervala in ostalih motenj srčnega ritma.</p>
<p><b>posakonazol – pantoprazol</b></p>
<p>Inhibitorji protonske pumpe (pantoprazol) lahko znižajo serumsko koncentracijo posakonazola, verjetno zaradi dviga pH v želodcu in posledično zmanjšane biološke uporabnosti posakonazola. Če je le mogoče, se je potrebno jemanju te kombinacije izogniti. Lahko pride do zmanjšane terapijske učinkovitosti posakonazola.</p>
<p><b>risperidon – ipratropij (peroralna inhalacija)</b></p>
<p>Aplikacija ipratropija z inhalacijo lahko okrepi antiholinergični učinek antiholinergikov (risperidon). Gre za aditivni učinek obeh zdravil. Sočasno jemanje ipratropija z antiholinergiki se ne priporoča. Če se sočasno jemanju ne da izogniti, je potrebno paciente spremljati zaradi možnega pojava antiholinergičnih neželenih učinkov kot so: retenca urina, zaprtje, tahikardija in suha usta.</p>
<p><b>haloperidol – ipratropij (peroralna inhalacija)</b></p>
<p>Inhalacija ipratropija lahko okrepi antiholinergični učinek antiholinergikov (haloperidol). Gre za aditivni učinek obeh zdravil. Sočasno jemanje ipratropija z antiholinergiki se ne priporoča. Če se sočasno jemanju ne da izogniti, je potrebno paciente spremljati zaradi možnega pojava antiholinergičnih neželenih učinkov kot so:</p>

retenca urina, zaprtje, tahikardija in suha usta.

**fentanil – razagilin**

Anilidopiperidinski opioidi (fentanil) lahko okrepijo serotoninergi ne u inke MAO inhibitorjev (razagilin), kar lahko privede do serotoninskega sindroma. Fentanil naj bi imel šibek inhibitorni u inek na ponovni privzem serotonina. Serotoninski sindrom se kaže z vsaj tri od naslednjih simptomov: agitacija, diaforeza, diareja, vro ina, hiperrefleksija, nekoordiniranost, mioklonus, tremor, dregetanje. Pri pacientih, ki so v preteklih 14 dneh jemali MAO inhibitorje, se je potrebno izogniti jemanju fentanila in drugih anilidopiperidinskih opioidov.

Priloga 4: Podrobnejši podatki o hospitalizacijah dveh pacientov, pri katerih sta se klini no izrazili interakciji tipa D.

Števila v oklepaju kot npr. 15.2. predstavljajo datume brez letnic.

1. pacient:

osnovni podatki	izvidi	diagnoze
mati na št.: 24502925	ocena GFR= 30-59 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	absces na dorzalni strani leve roke
spol: moški	jetrni testi: nepatološki	glivi ne spremembe kože na kolenih
starost: 60	mikrobiološki izvidi:	stanje po krvavitvi iz prebavil (dec 2011)
telesna masa: ni podatka	>Staphylococcus aureus (bris rane na levi roki, 15.2.)	stanje po presaditvi ledvice (2005)
datum sprejema: 13.2.2012	>Staphylococcus aureus (bris rane na levi roki, 16.2.)	arterijska hipertenzija
datum odpusta: 28.2.2012		sladkorna bolezen tipa II
št. dni hospitalizacije: 16		osteoporoza
št. zdravil v anamnezi: 13		stanje po kriptokoknem celulitisu dorzalne strani leve roke
št. zdravil v odpustnici: 12		osteoarthritis art.II. MCP et osteomyelitis osis MC II man.sin.
		ulcus reg.art.MCP II man.sin
		articulus apertus articuli MCP dig.II man.lat.sin.

lastniško ime zdravila	nelastniško ime zdravila	odmerek	odmerni interval [h]	na in apl.	št.dni zdr. z ne-PMZ	št.dni izkustvenega zdr.	odpustna terapija
	flukloksacilin	2000mg		6 iv		16	
Ciprobay	ciprofloksacin	400mg		12 iv		3 (13.2.-15.2.)	
Noxafil	posakonazol	400mg		12 po		14 (od nov 2011-26.2.)	
Klimicin	klindamicin	600mg		8 po			0 600mg/8h do zacelitve rane
Lamisil	terbinafin 10mg/g			top		14 (13.2.-26.2.)	
Prograf	takrolimus	0,5mg(13.2.-19.2.), 2mg(20.2.), 1mg(21.2.-24.2.), 1,5mg(24.2.-28.2.)	24(13.2.-20.2.), 12(21.2.-28.2.)	po	16		2mg/12h
Myfortic	mikofenolna kislina	360mg		8 po	16		360mg/8h
Medrol	metilprednizolon	6mg		24 po	16		6mg/dan
Nolpaza	pantoprazol	40mg		24 po	16		40mg/dan
Ampril	ramipril	5mg		24 po	16		5mg/dan
Alenax	alendronska kislina	70mg	1x na teden	po	2 (16.2., 23.2.)		70mg/teden
Diuver	torasemid	5mg		24 po	16		5mg/dan
Rocaltrol	kalcitriol	0,25µg		12 po	16		0,25µg/12h
Concor	bisoprolol	2,5mg		24 po	16		2,5mg/dan
Alopurinol Belupo	alopurinol	100mg		24 po	16		100mg/dan
Kalinor	kalijev citrat monohidrat 2,17g, kalijev hidrogenkarbonat 2g, citronska kislina 2,057g	40mmol K	24(17.2., 21.2., 24.2.-25.2., 27.2.-28.2.), 12(20.2.)	po	7 (17.2., 20.2.-21.2., 24.2.-25.2., 27.2.-28.2.)		
NovoRapid	insulin aspart, rekombinantni	glede na krvni sladkor	pred obroki	sc		0	glede na krvni sladkor
Lekadol	paracetamol	500mg	pp	po	9 (20.2.-28.2.)		

2. pacientka:

osnovni podatki	izvidi	diagnoze
mati na št.: 24502751	ocena GFR= 30-89 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	dolgotrajna vročina nejasnega izvora
spol: ženski	jetrni testi: blaga okvara	pljučnica desno, neopredeljena
starost: 86	mikrobiološki izvidi:	parcialna respiratorna insuficienca
telesna masa: ni podatka	Revmatoidni faktor IgM pozitiven (kri, 12.3.)	hipokalijemija
datum sprejema: 13.2.2012	Revmatoidni faktor IgG pozitiven (kri, 12.3.)	primarna arterijska hipertenzija
datum odpusta: 30.3.2012		sladkorna bolezen tipa II na dieti
št. dni hospitalizacije: 47		neopredeljena demenca
št. zdravil v anamnezi: 8		astma, neopredeljena
št. zdravil v odpustnici: 10		zmerna in manjša trikuspidalna srčna insuficienca, znaki diastolične disfunkcije
		oligoklonalne frakcije IgG tipa kapa v serumu
		obilo kamnov v lumenu žolčnika
		povečana ščitnica, heterogene strukture (naj bi bilo v mejah normale)
		konjunktivitis desnega očesa (24.2.)
		kronična parenhimska okvara ledvic



lastniško ime zdravila	nelastniško ime zdravila	odmerek	odmerni interval [h]	na in apl.	št.dni zdr. z ne-PMZ	št.dni izkustvenega zdr. s PMZ	odpustna terapija
Tavanic	levofloksacin	250 ali 500mg?		24 po		1 (12.2.)	
Tavanic	levofloksacin	500mg		12 iv		4 (13.2.-16.2.)	
Tazocin	tazobaktam 0,5mg, piperacilin 4g	4500mg		8 iv		14+15 (17.2.-1.3., 16.3.-30.3.)	
Tobrex	tobramicin 3mg/mL	gtt	v obe o esi na 6h	oct		7 (24.2.-1.3.)	
	kloramfenikol		preko no i na desno oko	oct		7 (24.2.-1.3.)	
Gentamicin	gentamicin	240mg		24 iv		1 (16.3.)	
Doxycycline	doksiciklin	100mg		12 po		6 (21.3.-26.3.)	
NovoRapid	insulin aspart, rekombinantni	glede na krvni sladkor	pred obroki	sc	1 (28.3.)		diabeti na dieta
Lekadol	paracetamol	500mg	pp do 3x	po		47	
Aldactone	spironolakton	25mg		24 po	36 (23.2.-24.2, 26.2.-30.3.)		25mg/dan
Ciprallex	escitalopram	10mg		24 po		47	10mg/dan
Ebixa	memantin	10mg		24 po		47	10mg/dan
Serevent	salmeterol 25µg/vpih	1vpih		12 resp		47	1vpih/12h
Flixotide	flutikazon 250µg/vpih	1vpih	12(13.2.-28.3.), 24(29.3.-30.3.)	resp		47	1vpih/dan
Reminyl	galantamin	24mg		24 po		47	24mg/dan
Tamiflu	oseltamivir	75mg		24 po	3 (6.3.-8.3.)		
Edemid	furosemid	40mg		24 po	5 (12.3., 26.3., 28.3.-30.3.)		
Kaliner	kalijev citrat monohidrat 2,17g,	40mmol K		24 po	4 (23.3.-25.3., 29.3.)		
	kalijev hidrogenkarbonat 2g, citronska kislina 2,057g						
Nolpaza	pantoprazol	40mg		24 po	5 (26.3.-30.3.)		40mg/dan
Medrol	metilprednizolon	62mg(26.3.-27.3.),		24 po	5 (26.3.-30.3.)		32mg/dan do 2.4. nato
		34mg(28.3.-30.3.)					zmanjševanje za 4mg/teden
Plivit D3	holekalciferol 4.000i.e.	10gtt		24 po	1 (30.3.)		10gtt/dan
Eritrociti				iv			
Kalcijev karbonat	CaCO3	1000mg		24 po	1 (30.3.)		1000mg/dan
Fiziološka raztopina	0,9% NaCl			iv			

Priloga 5: PMU z deleži neskladnih odmerkov, odmernih intervalov ter števil dni izkustvenega in usmerjenega zdravljenja glede na število vseh neskladij pri posamezni PMU.

Neustreznih na inov aplikacije ni bilo.

PMU	FO	delež neskladnih odmerkov [%]	delež neskladnih odmernih intervalov [%]	delež neskladnih št. dni izkustvenega zdravljenja [%]	delež neskladnih št. dni usmerjenega zdravljenja [%]
fenoksimetilpenicilin	tbl	60,0	10,0	10,0	20,0
amoksicilin s klavulansko kislino	tbl	0,0	25,0	75,0	0,0
amoksicilin s klavulansko kislino	inj/inf	50,0	50,0	0,0	0,0
ampicilin	inj/inf	33,3	66,7	0,0	0,0
amoksicilin	susp	50,0	50,0	0,0	0,0
flukloksacilin	inj/inf	0,0	0,0	100,0	0,0
gentamicin	inj/inf	0,0	50,0	50,0	0,0
klaritromicin	tbl	50,0	50,0	0,0	0,0
kloksacilin	caps	50,0	0,0	50,0	0,0
nitrofurantoin	susp	50,0	50,0	0,0	0,0
sulfametoksazol s trimetoprimom	tbl	50,0	0,0	50,0	0,0
piperacilin s tazobaktamom	inj/inf	0,0	0,0	100,0	0,0
tobramicin	gtt	0,0	50,0	50,0	0,0
ciprofloksacin	inj/inf	0,0	100,0	0,0	0,0
ertapenem	inj/inf	0,0	0,0	0,0	100,0
imipenem s cilastatinom	inj/inf	0,0	0,0	100,0	0,0
klindamicin	caps	100,0	0,0	0,0	0,0

Priloga 6: PMU s števili predpisov ter deleži predpisov z neskladnimi režimi odmerjanja (FO=farmacevtska oblika, RO=režim odmerjanja).

PMU	FO	št. predpisov	št. predpisov z neskladnimi RO	delež predpisov z neskladnimi RO [%]
klaritromicin	tbl	1	1	100,0
nitrofurantoin	susp	1	1	100,0
ampicilin	inj/inf	2	2	100,0
fenoksimetilpenicilin	tbl	10	8	80,0
kloksacilin	caps	3	2	66,7
klindamicin	caps	2	1	50,0
sulfametoksazol s trimetoprimom	tbl	2	1	50,0
tobramicin	gtt	2	1	50,0
gentamicin	inj/inf	4	2	50,0
amoksicilin	susp	3	1	33,3
flukloksacilin	inj/inf	7	2	28,6
imipenem s cilastatinom	inj/inf	4	1	25,0
amoksicilin s klavulansko kislino	tbl	14	3	21,4
ertapenem	inj/inf	5	1	20,0
piperacilin s tazobaktamom	inj/inf	10	2	20,0
ciprofloksacin	inj/inf	7	1	14,3
amoksicilin s klavulansko kislino	inj/inf	17	2	11,8