

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARJETA KOŽELJ

MAGISTRSKA NALOGA

**PODIPLOMSKI MAGISTRSKI ŠTUDIJ
INDUSTRIJSKE FARMACIJE**

Ljubljana, 2011

FAKULTETA ZA FARMACIJO

Marjeta KOŽELJ

**MEDSEBOJNO DELOVANJE ZDRAVIL PACIENTOV
GERONTOPSIHIATRIČNEGA ODDELKA
PSIHIATRIČNE BOLNIŠNICE IDRIJA V LETU 2009**

**DRUG INTERACTIONS OF PATIENTS IN THE
GERONTOPSYCHIATRICS DEPARTMENT OF THE
PSYCHIATRICS HOSPITAL IDRIJA IN YEAR 2009**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana; 2011

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Mitji Kosu, mag. farm. za strokovno pomoč, svetovanje in usmerjanje pri izdelavi magistrske naloge. Najlepša hvala asist. Andreji Devetak mag. farm. za statistično obdelavo podatkov in svetovanju pri nalogi.

Zahvaljujem se vodjem Laboratorija za patomorfološko in citološko diagnostiko Ginekološke klinike UKC Ljubljana, ki so mi omogočili, da sem lahko nemoteno obiskovala predavanja.

Moji najdražji JANEZ, EMA, LOTI hvala Vam, ker ste verjeli vame in me potrpežljivo spremljali ves čas študija.

HVALA VAM!

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Ljubljana, oktober 2011

Marjeta Koželj

Predsednik magistrske komisije: prof. dr. Aleš Mrhar mag. farm

Član magistrske komisije: doc. dr. Damjan Janeš mag. farm

VSEBINA

1.	UVOD.....	1
1.2.	POLIFARMACIJA, MEDSEBOJNO DELOVANJE IN NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL PRI STAROSTNIKIHI.....	1
1.3.	STARANJE IN FARMAKOLOGIJA.....	3
	Farmakokinetika pri starostnikih.....	3
	Farmakodinamika pri starostnikih.....	6
1.4.	VPLIV INTERAKCIJ ZDRAVIL NA FARMAKOKINETIKO IN FARMAKODINAMIKO.....	7
	Farmakokinetične interakcije.....	7
	Farmakodinamične interakcije.....	9
1.5.	UPORABA PSIHOFAKOV PRI STAREJŠIH.....	11
1.5.1.	Depresija.....	11
1.5.2.	Bipolarna motnja razpoloženja.....	14
1.5.3.	Anksiozne motnje pri starejših.....	15
1.5.4.	Psihotične motnje starostnikov.....	16
1.5.5.	Zdravljenje demence/Alzheimerjeve bolezni pri starostnikih.....	16
2.	NAMEN DELA.....	18
3.	METODE.....	19
3.1.	POSTAVITEV BAZE IN POPIS VSEH POTENCIALNIH INTERAKCIJ UČINKOVIN OB ODPUSTU.....	19
4.	REZULTATI.....	23
4.1.	ŠTEVILO IN NAJPOGOSTEJŠE POTENCIALNE INTERAKCIJE UČINKOVIN.....	23
4.2.	POTENCIALNE INTERAKCIJE UČINKOVIN, GLEDE NA TIP INTERAKCIJE.....	26
	Interakcije tipa A.....	27
	Interakcije tipa B.....	27
	Interakcije tipa C.....	28
	Interakcije tipa D.....	29
4.3.	ZANESLJIVOST, RESNOST UČINKA IN ČAS NASTOPA POTENCIALNIH INTERAKCIJ PO LEXI COMP-u.....	30
	Resnost potencialnih interakcij po Lexi Comp-u.....	30
	Čas nastopa potencialne interakcije.....	31
	Zanesljivost potencialnih interakcij po Lexi Comp-u.....	31
4.4.	POTENCIALNE INTERAKCIJE UČINKOVIN GLEDE NA ATC KLASIFIKACIJO.....	32
	Potencialne interakcije učinkovin skupine A po ATC klasifikaciji.....	33

Potencialne interakcije učinkovin skupine B po ATC klasifikaciji.....	34
Potencialne interakcije učinkovin skupine C po ATC klasifikaciji.....	35
Potencialne interakcije učinkovin skupine N po ATC klasifikaciji.....	37
Potencialne interakcije učinkovin skupine M po ATC klasifikaciji.....	38
Potencialne interakcije učinkovin skupine P, D, H, po ATC klasifikaciji.....	39
Potencialne interakcije učinkovin skupine L po ATC klasifikaciji.....	40
Potencialne interakcije učinkovin skupine G po ATC klasifikaciji.....	41
Potencialne interakcije učinkovin skupine J po ATC klasifikaciji.....	41
Potencialne interakcije učinkovin skupine R po ATC klasifikaciji.....	42
Potencialne interakcije učinkovin skupine S po ATC klasifikaciji.....	43
5. DISKUSIJA.....	44
6. SKLEP.....	54
7. LITERATURA.....	56
PRILOGA.....	60

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I:	V preglednici so prikazane različne vrste interakcij zdravil, njihov mehanizem in končni izid pri starejših bolnikih.....	10
Preglednica II:	Število predpisanih zdravil na pacienta ob odpustu iz bolnišnice.....	19
Preglednica III:	Podatki o starosti pacientov glede na spol.....	23
Preglednica IV:	V preglednici je prikazano število in pojavljanje vseh potencialnih interakcij učinkovin, ter njihov delež glede na vse potencialne interakcije učinkovin.....	24
Preglednica V:	Preglednica predstavlja potencialne interakcije učinkovin tip B, C in D, ki so se ob odpustu pojavile štirikrat in pogosteje.....	25
Preglednica VI:	V preglednici so predstavljene potencialnih interakcij učinkovin, glede na tip interakcije A, B, C, D, njihovo število in delež, glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovin.....	26
Preglednica VII:	V preglednici so predstavljene vse potencialne interakcije učinkovin tipa A njihovo število, resnost in zanesljivost potencialnih interakcij po Lexi Comp-u.....	27
Preglednica VIII:	V preglednici je predstavljena najpogostejša potencialna interakcija tipa B, njeno število, resnost in zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u.....	27
Preglednica IX:	V preglednici so predstavljene najpogostejše potencialne interakcije učinkovin tip B, njihovo število, resnost in zanesljivost potencialnih interakcij po Lexi Comp-u.....	27
Preglednica X:	V preglednici so predstavljene vse potencialne interakcije učinkovin tipa C, njihovo število, pojavljanje in delež glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovin.....	28
Preglednica XI:	V preglednici so predstavljene potencialne interakcije učinkovin tipa C, ki so se pojavile štirikrat in pogosteje.....	29
Preglednica XII:	V preglednici so predstavljene vse potencialne interakcije učinkovin tipa D njihovo število, pojavljanje in njihov delež glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovi.....	30
Preglednica XIII:	V preglednici so predstavljene potencialne interakcije učinkovin tipa D, ki so se pojavile štirikrat	30

Preglednica XIV:	V preglednici je predstavljena resnost potencialnih interakcij učinkovin po Lexi Comp-u, njihovo število in delež glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovin.....	31
Preglednica XV:	V preglednici je predstavljen nastop potencialnih interakcij po Lexi Comp-u, njihovo število in delež glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovin	31
Preglednica XVI:	V preglednici so predstavljene stopnje zanesljivosti potencialnih interakcij učinkovin po Lexi Comp-u, njihovo število in delež glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovin.....	32
Preglednica XVII:	V preglednici je predstavljeno število potencialnih interakcij in njihov delež za posamezno skupino zdravilo po ATC klasifikaciji.....	33
PreglednicaXVII:	V preglednici so predstavljene vse dobljene potencialne interakcije učinkovin ob odpustu, urejene glede na oznako ATC 1.....	59

SEZNAM SLIK

Slika 1:	Prikaz pacientov po starostnih skupinah, razdeljenih glede na spol.....	23
Slika 2:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine A po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.....	34
Slika 3:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine B po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.....	35
Slika 4a:	Na sliki so prikazane učinkovine skupine C po ATC klasifikaciji, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakcijami deset in več.....	36
Slika 4b:	Na sliki so prikazane učinkovine skupine C po ATC klasifikaciji, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji ena in več.....	36
Slika 5a:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine N, po ATC klasifikaciji, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji pet in več.....	37
Slika 5b:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine N po ATC klasifikaciji, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji ena in več.....	38
Slika 6:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine M po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.....	39
Slika 7:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine P, D, H po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.....	40
Slika 8:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine L po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.....	40
Slika 9:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine G po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.....	41
Slika 10:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine J po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.....	42
Slika 11:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine R po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.....	43
Slika 12:	Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine S po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.....	43

SEZNAM OKRAJŠAV

ACE	angiotenzin konvertazni encim
AD	Alzheimerjeva demenca
ADH	antidiuretični hormon
ASK	acetylsalicilna kislina
ATC	anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil
BU	biološka uporabnost
CYP	citokrom P
CŽS	centralni živčni sistem
EU	Evropska Unija
GABA	γ -aminomaslena kislina
GIT	gastrointestinalni trakt
I-ChE	inhibitorji holin esteraze
IVZ	Inštitut za varovanje zdravja
KOPB	kronična obstruktivna pljučna bolezen
MAOI	zaviralci monoaminooksidaz
NaSSA	noradrenergični in selektivni serotonininski antidepresivi
NMDA	<i>N</i> -metil-D-aspartat
NSAR	nesteroidna protivnetna in antirevmatična zdravila
OKM	obsesivno kompulzivna motnja
PBI	Psihiatrična bolnišnica Idrija
QT	interval med Q in T valom korigiran s srčno frekvenco
SNRI	zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina
SS	serotoninški sindrom
SSRI	selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina
$t_{1/2}$	biološka razpolovna doba
TCA	triciklični antidepresivi
TI	terapevtski indeks
Vd	volumen distribucije
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization)
ZU	zdravilna učinkovina
ZDA	Združene države Amerike

POVZETEK

Število in delež prebivalcev starejših od 65 let je ena najbolj hitro rastočih starostnih skupin po vsem svetu. Napredki na področju medicine in razvoja zdravil so v največji meri prispevali k povečanju pričakovane življenjske dobe. Prevalenca bolezni narašča eksponentno s podaljševanjem življenjske dobe. Številni starostniki boleajo za kroničnimi boleznimi, kot so povišan krvni tlak, artritis, bolezni srca in ožilja, rak, diabetes za kar potrebujejo več zdravil hkrati. Sočasna uporaba več zdravil hkrati pa poveča verjetnost za njihovo neustrezno uporabo (medsebojno delovanje uporabljenih zdravil, podvojevanje terapije), neadherenco in neželene učinke zdravil. Tveganje za interakcijo med zdravili se povečuje od 6 % pri dveh uporabljenih zdravilih hkrati, 50 % pri petih in 100 % interakcija pri desetih uporabljenih zdravilih hkrati. Najpogostejša zdravila z medsebojnim delovanjem so kardiovaskularna in psihotropna. Pri interakciji oziroma medsebojnem delovanju med zdravili gre za reakcijo med dvema ali več sočasno uporabljenimi zdravili. Do medsebojnega delovanja lahko pride tudi, med hrano in zdravilom, med zdravili in zdravilnimi rastlinami, zdravilom in boleznijo, zdravilom in alkoholom. Vsaka interakcija ne nastopi pri vsakemu posamezniku in tudi izrazi se ne z enako intenzivnostjo. Interakcije med zdravilnimi učinkovinami so lahko farmakokinetične ali farmakodinamične narave.

V nalogi smo analizirali potencialne interakcije zdravil, ki so bila predpisana ob odpustu na gerontopsihiatričnem oddelku PBI v letu 2009. Največ bolnikov je bilo v starostni skupini od 80-89 let. Zanimalo nas je pri koliko osebah je ob odpustu prišlo do potencialnih interakcij med predpisanimi zdravili, kakšne so bile te interakcije glede na tip (A, B, C, D, X), njihova pogostnost in resnost. Samega izražanja potencialnih interakcij pri osebah nismo preverjali. Vse interakcije predpisanih zdravil smo pridobili s pomočjo podatkovne baze Lexi Comp online, katera vsebuje informacije o zdravilih z dovoljenjem za promet v ZDA in informacije o zdravilih z dovoljenjem za promet v EU.

Do potencialnih interakcij zdravil, je prišlo pri 68,20 % oseb. Največ potencialnih interakcij med zdravili se je pojavilo enkrat, sledijo interakcije, katere so se pojavile dvakrat, trikrat, štirikrat, petkrat, šestkrat in sedemkrat. Osem, devet, deset in šestnajst potencialnih interakcij je ob odpustu nastopilo med kombinacijami najpogostejše predpisanih zdravilnih učinkovin, med katerimi potencialno prihaja do interakcije. Največji delež interakcij so zavzele interakcije tipa C (84,8 %), za katere se priporoča kontrola terapije. Sledijo jim interakcije tipa D (7,7 %) za katere se ob večji oceni tveganja

priporoča sprememba oziroma zamenjava terapije. Do interakcij tipa X s predpisano terapijo pri osebah, ob odpustu ni prišlo. Kar je dobro, saj so to interakcije, ki so zelo nevarne in se jim je potrebno izogibati. Ostali interakciji tipa A in B, kateri nista klinično pomembni pa sta zavzemali skupaj 7,4 %. Od tega je večinski delež pripadal interakcijam tipa B, za katere po literaturi velja, da obstaja premalo dokazov o klinično pomembnih posledicah sočasne uporabe dveh zdravilnih učinkovin. Za interakcije tipa A podatki iz literature kažejo, da med dvema specifičnima zdravilnima učinkovinama ne obstaja znane farmakokinetične in farmakodinamične interakcije.

Interakcije so se pojavile pri zdravilih iz vseh skupin po ATC klasifikaciji, najpogostejše so bile pri najpogostejše predpisanih zdravilih. Do največ potencialnih interakcij je prišlo med zdravili za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov in zdravili z delovanjem na živčevje. Ter med zdravili za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov in zdravili za zdravljenje bolezni srca in ožilja. ASK je bila med nepsihiatričnimi zdravili najpogostejše predpisan antitrombotik ob odpustu. ASK je vstopala v potencialne interakcije z največjim številom različnih učinkovin. Največkrat predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin, med katerima obstaja potencialna interakcija tipa C je nastopila ob odpustu med ASK in sertralinom. Največkrat predpisane kombinacije zdravilnih učinkovin, med katerimi obstaja potencialna interakcija tipa D so ob odpustu nastopile med, antipsihotiki (kvetiapin in risperidon) in diuretikom dilucijskega segmenta, brez tiazidov indapamidom, ter med sertralinom in meloksikamom.

Uporaba podatkovnih baz o medsebojnem delovanju zdravil je učinkovit način za identifikacijo in preprečevanje potencialnih interakcij med zdravili.

ABSTRACT

The number and percentage of residents older than 65 years is one of the most rapidly growing age group worldwide. Advances in medicine and drug development have largely contributed to increasing life expectancy. The prevalence of disease increases exponentially with longer life expectancy. Many elderly people suffer from chronic diseases like high blood pressure, arthritis, cardiovascular disease, cancer, diabetes for which they need multiple medications simultaneously. Concomitant use of several drugs at the same time increases the likelihood of their inappropriate use, (the drug interactions, duplication of therapy) nonadherence and adverse drug reactions. The risk of drug interactions increases from 6 % in the two administrations at the same time, 50 % at five and 100 % interaction at ten administrations of drugs at the same time. The most common drug interaction is between cardiovascular and psychotropic drugs. Drug interaction is a reaction between two or more concomitant medications, it may occur between drug and food, drug and medicinal herbs, drug and illness, drug and alcohol. Each interaction does not occur in every individual and can not be expressed with equal intensity. Interactions can be pharmacodynamic or pharmacokinetic nature.

We have analyzed the potential interaction of drugs that were prescribed at discharge from gerontopsychiatrics section Psychiatric Hospital Idrija in 2009. Most patients were in the age group 80-89 years. We were interested in how many people came to the potential drug interactions at discharge from hospital, what were the type of interactions (A, B, C, D, X), their frequency and severity. We did not check the expression of potential drug interactions in people. All interactions of prescribed medication were obtained in a database of Lexi-Comp Online, which contains information on medicinal products authorized in the U.S. and information on medicinal products authorized in the EU. To potential drug interaction has occurred 68.20 % of people. Most drug interaction has occurred once, followed by interaction, which occurred two, three, four, five, six and seven times. Eight, nine, ten and sixteen potential drug interactions were at discharge from hospital occurred between the most frequently prescribed combinations of drugs, among which there are potential interactions. The greatest proportion of interactions has been expressed their strong interest interaction type C (84.8 %), of which is recommended to control therapy. Followed by type D interactions (7.7 %), of which is at greater risk assessment recommends the amendment or replacement therapy. Interactions type X with the prescribed drug therapy none of the

individuals did not occur. Which is good since these are interactions that are highly dangerous and they should be avoided. Other interactions type A and B, which are not clinically significant and are, pushed together 7.4 %. Of this major proportion belonged to type B interactions, where data from the literature suggest that there was insufficient evidence of clinically significant consequences of their concomitant use. For type A interactions, data from the literature suggest that between two specific drugs there is no known pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions.

Interactions occurring in drugs from all groups of the ATC classification, the most common drug interaction were in the most commonly prescribed medication. Up to the potential interactions occurring between drugs used to treat blood and blood forming organs and drugs used to treat nervous system. And between drugs used to treat blood and blood forming organs and drugs to treat cardiovascular diseases. ASA was between nonpsychiatric drugs the most frequently prescribed antithrombotics at discharge from hospital. ASA was entering the potential drug interactions with the largest number of different substances. Most frequently prescribed combination of drugs, among which existence potential interaction type C has been at discharge from hospital, between ASA and sertraline. Most frequently prescribed combination of drugs, among which there is potential interaction type D, was at discharge from hospital occurred between, antipsychotics (quetiapine and risperidone) and thiazide diuretics indapamide, and between sertraline and meloxicam.

Using databases on drug interactions is an effective way to identify and prevent potential drug interactions.

1. UVOD

V zadnjih 100 letih je število svetovnega prebivalstva naraslo iz 1,6 milijarde na 6,1 milijarde. Proti koncu prejšnjega stoletja so se države sveta pričele soočati ne le z rastjo prebivalstva, ampak tudi s spremljajočim upadanjem rodnosti ter staranjem prebivalstva, kar je posledica podaljševanja življenjske dobe (1).

Od leta 1950 delež starejše populacije enakomerno narašča. Začelo se je leta 1950 z 8 % rastjo in nadaljevalo do leta 2007 z 11 % rastjo. Pričakuje se, da bo delež starejše populacije 22 % do leta 2050. Napredki na področju medicine in razvoja zdravil so v največji meri prispevali k povečanju pričakovane življenjske dobe. Število starejših nad 79 let trenutno narašča letno za 3,9 %. Do leta 2050 se pričakuje, da bo približno vsak peti starostnik imel 80 let ali več (2). Staranje prebivalstva je tudi v Sloveniji proces, ki se mu ni in ne bo mogoče izogniti. Z upadanjem števila oziroma s preskromnim številom rojstev, z daljšanjem življenjske dobe in z upočasnjevanjem umrljivosti se spreminja starostna sestava prebivalstva (1).

Staranje je fiziološki proces organizma, pri katerem gre za progresivno oslabitev različnih organov in sistemov med katerimi so najbolj prizadeti: jetra, ledvice, GIT, mišično skeletno tkivo, kardiovaskularni sistem in CZS. Prevalenca bolezni narašča eksponentno z podaljševanjem življenjske dobe (2). S staranjem populacije se povečuje tudi pogostnost psihiatričnih motenj, predvsem depresij in spominskih motenj. Psihotropna zdravila so med najpogostejše predpisanimi zdravili pri starejših. Za učinkovito zdravljenje in zmanjšanje neželenih učinkov zdravil, ki so pri starejših pogostejši kot pri mlajših, je nujno upoštevanje fizioloških značilnosti starajočega se organizma (3).

1.2. POLIFARMACIJA, MEDSEBOJNO DELOVANJE IN NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL PRI STAROSTNIKI

Ljudje stari ≥ 65 let so ena najbolj hitro rastočih starostnih skupin po vsem svetu. Številni starostniki boleajo za kroničnimi boleznimi, kot so povišan krvni tlak, artritis, bolezni srca in ožilja, rak, diabetes za kar potrebujejo več zdravil hkrati. Sočasna uporaba več zdravil hkrati pa poveča verjetnost za njihovo neustrezno uporabo (medsebojno delovanje uporabljenih zdravil, podvojevanje terapije), neadherenco in neželene učinke zdravil. Po definiciji WHO je neželeni učinek zdravila škodljiva in neželena reakcija, ki se zgodi pri običajnem odmerku ZU uporabljene v profilaktične, terapevtske ali diagnostične namene. Polifarmacija pomeni sočasno jemanje več, kot pet zdravil hkrati. Po podatkih

polifarmacija najbolj narašča v starostni skupini > 85 let. Študije so pokazale, da 57 % Američanov starih ≥ 65 let jemlje ≥ 5 predpisanih zdravil in 12 % jih jemlje ≥ 10 predpisanih zdravil na dan. Ti rezultati so združljivi z rezultati obsežne študije v Evropi, ki je pokazala, da 51 % bolnikov jemlje ≥ 6 predpisanih zdravil na dan. Prav tako je pri starejših pomembna ocena uporabe zdravil brez recepta. In sicer skoraj 90 % starostnikov jemlje ≥ 1 zdravilo brez recepta in 50 % jih jemlje 2-4 zdravil brez recepta. (4). Tudi podatki za Slovenijo kažejo, da se je v zadnjih petih letih število ambulantno predpisanih in v javni lekarni izdanih zdravil starostnikom povečalo za polovico (5). Raziskave bolnikovega obnašanja so pokazale, da se samo polovica vseh, ki so prejeli zdravila, natančno drži napotkov zdravljenja. Med najpogostejšimi vzroki neupoštevanja napotkov za jemanje zdravila je pozabljenost (6). Po podatkih je 12,5 % evropskih starostnikov neadherentnih na predpisano terapijo in 28 % bolnikov z depresijo je neadherentnih pri terapiji z antidepressivi (2).

Starostniki so še posebej občutljivi za neželene učinke zdravil. Odgovorni so za več kot 5% sprejemov v bolnišnico. Prav tako predstavljajo tudi ogromno finančno obremenitev za zdravstvo. Njihova pogostnost je pri starostnikih 2-3 krat večja, kot pri mlajših odraslih osebah. Lahko so tudi spregledani, ker so njihovi učinki podcenjeni. Simptomi neželenih učinkov zdravil so lahko zamenjani za normalno stanje ali poslabšanja kronične bolezni. Najpogostejši simptomi povezani z neželenimi učinki zdravil so: utrujenost, zmedenost, vznemirjenost, omotica, zaprtje, padci, zamegljen vid, depresija. Mnogo neželenih učinkov zdravil je pri starostnikih mogoče preprečiti in sicer z poznavanjem interakcij med zdravili in s predpisovanjem ustreznih odmerkov (7, 8).

Neželene učinke zdravil delimo v dva glavna tipa in sicer tip A (farmakološki), katerega lahko napovemo ali predvidimo in tip B (idiosinkratski), ki ga ni mogoče predvideti. Več, kot 80 % vseh sprejemov v bolnišnico zaradi neželenih učinkov zdravil je tipa A (9). Na podlagi študij, ki so bile opravljene se omenja, da lahko do 30 % hospitaliziranih in 70 % ambulantnih bolnikov prejema potencialna zdravila, ki so v medsebojnem delovanju (10). Tveganje za interakcijo med zdravili se povečuje od 6 % pri dveh uporabljenih zdravilih hkrati, 50 % pri petih in 100 % interakcija pri desetih uporabljenih zdravilih hkrati (11). Najpogostejša zdravila z medsebojnim delovanjem so kardiovaskularna in psihotropna (2). Pomembno je poznati razliko med neželenimi učinki zdravil in medsebojnim delovanjem zdravil. Neželene učinke zdravil povzroči eno zdravilo, pri normalni uporabi. Pri interakciji oziroma medsebojnem delovanju zdravil pa gre za reakcijo med dvema ali več sočasno

uporabljenimi zdravili. Lahko pride tudi do medsebojnega delovanja med hrano in zdravilom, med zdravili in zdravili rastlinskega izvora, zdravilom in boleznijo, zdravilom in alkoholom (12).

Evropski projekt AgeD in Home Care poroča, da je bilo pri 22 % starostnikov nad 65 let, ki so bili v domači oskrbi ugotovljena polifarmacija. Pri 4 od 8 evropskih držav je prevalenca presegala 20 % (Finska 41 %, Češka Republika 39 %, Irska 32 %, Velika Britanija 20 %). Potrebno je zagotoviti učinkovito, varno in seveda tudi stroškovno učinkovito uporabo zdravil, ter kvalitetno življenje starejših. Berr's-ovi kriteriji veljajo v zadnjem desetletju kot zlati standard za ocenjevanje potencialno neustreznih predpisanih zdravil. Poleg Berr'sovih obstajajo še Frickovi in Larochevi kriteriji. Pomembno sporočilo EU je harmonizacija predpisovanja zdravil pri geriatrični populaciji v vseh njenih članicah. Ker obstajajo bistvene razlike v smernicah za geriatrijo in njeno prakso v različnih evropskih državah, bo potrebno poenotenje kriterijev (13).

1.3. STARANJE IN FARMAKOLOGIJA

Fiziologija staranja vpliva na farmakokinetiko in farmakodinamiko, še posebno na jetrno eliminacijo in ledvično izločanje. Vse te spremembe vplivajo na izbiro, odmerjanje in pogostnost predpisovanja zdravila (2).

Farmakokinetika pri starostnikih

❖ Absorpcija

Med fiziološke učinke, ki vplivajo na absorpcijo učinkovin iz GIT sodijo predvsem: želodčni pH, gastrointestinalna prekrvavljenost, motilnost, permeabilnost in prenašalci (14). Spremembe GIT pri starostnikih ponavadi nimajo značilnega vpliva na absorpcijo oralno zaužitih učinkovin (15). Starostniki imajo zmanjšano izločanje želodčne kisline in pepsina. Zmanjšano izločanje želodčne kisline pri starostnikih je tudi posledica široke uporabe zaviralcev protonске črpalke in H_2 – antagonistov in antacidov. Tako lahko zmanjšana kislost želodčne kisline vpliva na slabšo absorpcijo šibko kislih zdravilnih učinkovin (ketokonazol, estri ampicilina, železovi kompleksi, aspirin, diazepam, furosemid), ki potrebujejo kislo okolje za absorpcijo. Medtem pa je pri povečani pH vrednosti absorpcija šibko bazičnih učinkovin (klorpromazin, indometacin, tetraciklini) pospešena (16). Motiliteta GIT se s starostjo zmanjšuje, sam proces staranja vpliva na upočasnjeno praznjenje želodca, upočasnjena je peristaltika in prehod skozi debelo črevo je upočasnen, zaradi zmanjšane oživčenja. Antihistaminiki, anitimuskarini, in TCA vplivajo na motilnost črevesa, na ta način da ovirajo absorpcijo v večjem obsegu (17).

Transport učinkovin skozi steno tankega črevesa s pasivno difuzijo je za večino učinkovin nespremenjen, tudi za valprojsko kislino. Čeprav so študije na podganah pokazale povečano prepustnost (14). Medtem pa je absorpcija glukoze, vitamina B₁₂, kalcija, železa, ki poteka z aktivnim transportom zmanjšana. Povečana, pa je absorpcija levodope, verjetno zaradi padca dopadekarboksilaze v sluznici črevesa (18).

❖ Porazdelitev

Na porazdelitev učinkovin v telesu bodo imele največji vpliv sprememba telesnih tekočin, maščevja, mišičevja in transportnih proteinov. S staranjem pride do porasta telesnih maščobe za 20-40%, vsebnost vode v telesu pa se zmanjša za 10-15%. Posledica tega je povečan Vd lipofilnih učinkovin, kar ima za posledico podaljšano $t_{1/2}$ pri starejših. Večji Vd in podaljšano $t_{1/2}$ lipofilnih učinkovin je značilna za učinkovine: diazepam, klometiazol, lignokain. Pri vodotopnih učinkovinah (gentamicin, etanol, digoksin, teofilin, cimetidin) se Vd zmanjša, plazemske koncentracije učinkovin pa se povečajo. Odmerek vodotopnih zdravilnih učinkovin je zato potrebno zmanjšati, za prilagoditev tem spremembam. Zmanjšan Vd hidrofilnih učinkovin je uravnotežen z zmanjšanim ledvičnim očistkom, z majhnim učinkom na $t_{1/2}$. (14, 17, 18). Zaradi zmanjšane vsebnosti vode v telesu se zmanjša Vd litija in poveča njegovo serumsko vrednost (19). Pri ljudeh starejših od 80 let, lahko zaradi sprememb v mišični masi, telesnih maščobah in zmanjšanega Vd, pride do predoziranja ZU (17). Starejši ljudje bi tako morali prejemati za približno 10-20 % višje odmerke lipofilnih učinkovin in za 10-20 % nižje odmerke hidrofilnih učinkovin (14). S staranjem se lahko zmanjšajo vrednost plazemskih proteinov, kar pomeni večja verjetnost neželenih učinkov zdravil. Zmanjšana prekrvavitev možganov, zmanjša razpoložljivost ZU, da bi prišla do mesta delovanja v možganih (19).

❖ Metabolizem

Jetra so organ, kjer poteka metabolizem in očistek večine zdravilnih učinkovin. Biotransformacija in očistek nekaterih ZU potekata tudi v ledvicah, pljučih, GIT in krvi. Encimi, ki predstavljajo družino CYP-450 encimov so najpomembnejši metabolični encimi v jetrih. Največ zdravilnih učinkovin se metabolizira preko izoencimov CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, CYP2E1 (14). Preko CYP3A4 se metabolizira več, kot 50 % učinkovin (2). S staranjem se zmanjša masa jeter za 20-30 %, prav tako se zmanjša pretok krvi skozi jetra za 20-50 %. Zmanjša se tudi pretok žolča, sinteza proteinov, lipidov in glukoze. Čeprav običajni jetrni testi pri starostnikih ne kažejo značilnih sprememb (2, 17).

Staranje ima za posledico zmanjšan metabolizem prvega prehoda (first-pass), zato imajo ZU, ki so podvržene obsežnemu predsistemskemu metabolizmu (propanolol, labetalol, metoprolol, paracetamol, TCA) povečano BU. Zmanjšana aktivnost jetrnih encimov, podaljša delovanje benzodiazepinov, fenitoina in varfarina (15). S starostjo je lahko oslabljen metabolizem I faze, kar ima za posledico kasnejšo hidroksilacija in metilacija psihotropnih učinkovin (diazepam, klordiazepoksid). $t_{1/2}$ je daljša, čas delovanja ZU je podaljšan in posledično se zdravilne učinkovine kopičijo v organizmu in povečajo toksičnost. V nasprotju pa staranje ne vpliva na metabolizem II. faze, zato so nekatera psihotropna zdravila (lorazepam, oksazepam) bolj varna pri starejših (19). Raziskave so pokazale, da staranje ne vpliva na količino in aktivnost različnih jetrnih encimov. Ugotovili so, da se aktivnost različnim vrstam CYP ni zmanjšala pri starostnikih, prav tako ni bilo sprememb v afiniteti encimov do substrata (2). Genetski polimorfizem citokromnih encimov vpliva na metabolizem zdravilnih učinkovin. Ugotovili so, da ima približno 7-10 % belopolnih ljudi različen fenotip CYP2D6, kar se kaže v slabšem presnavljanju njihovih substratov (20). Aktivnost CYP2D6 se s staranjem ne spremeni, je pa zaradi inhibitornega učinka različnih psihotropnih in nepsihotropnih ZU spremenjen presnovni učinek ostalih psihotropnih ZU, ki se presnavljajo preko tega CYP (19).

❖ ELIMINACIJA

S starostjo se postopno zmanjšuje masa ledvic, število in velikost nefronov. Pretok krvi se zmanjša za 1 % /leto. Med 20-90 letom upade glomerularna filtracija za 25-50 %. Prav tako se zmanjša tubulna sekrecija, proporcionalno glede na izgubo glomerulov. Zaradi teh sprememb, lahko pričakujemo, da se zdravilom, ki se izločajo pretežno skozi ledvica zmanjša celokupnen očistek, povečajo pa se njihove serumske koncentracije. Ledvična eliminacija večine zdravil je v tesni korelaciji z endogenim kreatininskim očistkom (17). Vendar so ugotovili, da je ocena delovanja ledvic z endogenim kreatininom manj natančna. S starostjo se namreč zmanjša produkcija kreatinina (14) K zmanjšani funkciji delovanja ledvic prispevajo bolezni povezane s staranjem: hipertenzija, bolezni srca in ožilja (21). Vsekakor pa je zmanjšano delovanje ledvic v tesni povezavi z neželenimi učinki zdravil (17). Za zdravila, ki se izločajo preko ledvic in imajo ozek TI, je potrebno spremljati serumske vrednosti, prav tako je potrebno prilagoditi njihove odmerke (22). Pri terapiji starostnikov z litijem se svetuje znižanje odmerka za 20-30 % in spremljanje njegovih plazemskih koncentracij, da ne pride do kopičenja v organizmu (2).

Farmakodinamika pri starostnikih

Upad homeostaznih mehanizmov spodbudi pri starejših neželene učinke zdravil, ki se pri mlajših lahko kompenzirajo. Zdravljenje starejših je lahko zelo kompleksno, zaradi več sočasnih bolezni, lahko pa samo zdravljenje povzroči neželene učinke zdravil (22). Farmakodinamičen učinek je odvisen od koncentracije učinkovine na mestu delovanja, števila receptorjev na tarčnem organu in sposobnosti celic, da se odzovejo na aktivacijo receptorja in prenesejo signal. Spremenjena farmakodinamika je posledica spremenjenega števila receptorjev, spremenjene afinitete, prevajanje signalov in zmanjšanje fizioloških in homeostaznih mehanizmov. Največ pozornosti zaradi spremenjene farmakodinamike so pri starejših namenili CŽS in kardiovaskularnem sistemu. CŽS je izjemno občutljiva biološka tarča pri starejših. Med 20. in 80. letom se zmanjša teža možganov za 20 %. S staranjem se zmanjša število nevronov, sinaps in živčnih prenašalcev. Za *holinergični sistem* je pri starostnikih značilno zmanjšanje acetilholina in upad nevronov, zato so starostniki še posebno občutljivi na antiholinergični učinek nevroleptikov in TCA. Vpliv nekaterih TCA pri starostnikih povzroči motnje kognitivnih funkcij, kot so tresenje, zmedenost, motnje spomina, pozornosti in na koncu delirij. Ker SSRI nimajo tako značilnega antiholinergičnega vpliva, so to zdravila izbora za zdravljenje depresij pri starostnikih (8). Podoben učinek je pri *dopaminergičnem sistemu*, kjer upad dopamina in D2 receptorjev povzroči povečano dovzetnost za pojav ekstrapiramidalnih simptomov pri uporabi starejših antipsihotikov. Povečano pogostnost tardivne diskinezije, akatizije in Parkinsonovega sindroma so opazili pri starostnikih z dolgotrajno terapijo antipsihotikov. Novejši antipsihotiki so podobno učinkoviti kot starejši, z manj intenzivnimi motoričnimi motnjami. In so zato zdravila izbire pri starostnikih (10, 17). S starostjo povezane spremembe v *GABA sistemu* se kažejo ne samo v številu receptorjev, ampak tudi v sestavi podenot. Te spremembe so pri starostnikih odgovorne za povečano občutljivost na delovanje benzodiazepinov, na primer midazolama. Kar se kaže v zmedenosti, sedaciji, ataksiji, psihomotorni oslavitvi in poslabšanju kratkoročnega spomina. Pri dolgotrajnejši uporabi pride do zasvojenosti, pri nenadni prekinitvi jemanja benzodiazepinov pa lahko pride do abstinencijskega sindroma, ki se kaže s tremorjem, nespečnostjo, agitacijo (17). Prav tako je dolgotrajna uporaba benzodiazepinov najpogostejši vzrok padcev in zlomov pri tej populaciji (2). Nekateri starejši antidepresivi in antipsihotiki povzročajo neželene učinke na srcu, tako da podaljšajo QT-interval in posledično možne ventrikularne tahikardije. Medtem, ko pa imajo novejši nevroleptiki in SSRI minimalne učinke na QT- interval (17).

S staranjem se zmanjša število receptorjev β -adrenergičnega sistema, oslabijo pa tudi mehanizmi odgovorni za nastajanje in prevajanje signala. Zmanjšana dovzetnost za β -adrenoreceptorje pri starejših je tako za agoniste, kot antagonist. V nasprotju z β -adrenergičnim sistemom, pa ni sprememb v odzivnosti α -adrenergičnega sistema pri starostnikih (2). Zmanjšano delovanje β -blokatorjev ki ima za posledico zmanjšan antihipertenzivni učinek, je lahko povezano z nižjimi vrednostmi renina pri starejših. Upad β adrenergičnega sistema se kaže tudi na respiratornem sistemu. Bronhodilatatorni učinek β -agonistov je zmanjšan in zakasnel pri starostnikih (14). Starostniki so bolj občutljivi na antikoagulativno delovanje kumarinov v primerjavi z mlajšimi posamezniki, zato je nevarnost za razvoj krvavitve pri njih večja (8). Ker se s starostjo zmanjša sinteza faktorjev strjevanja krvi, je občutljivost za varfarin pri njih toliko večja. Starostniki zato potrebujejo manjše odmerke varfarina (22). Zmanjšano izločanje insulina in rezistenca na insulin pri starostnikih vodi v zmanjšano glukozno toleranco. Zaradi tega imajo starejši večjo nevarnost za razvoj hipoglikemije pri terapiji z derivati sulfoniluree. Neželeni učinki NSAR na GIT in ledvicah naraščajo s starostjo. Pri 3-4 % starostnikov, ki se zdravijo z NSAR se pojavijo krvavitve iz GIT, v primerjavi z mlajšimi odraslimi, pri katerih se pojavi le v 1 % (17).

1.4. VPLIV INTERAKCIJ ZDRAVIL NA FARMAKOKINETIKO IN FARMAKODINAMIKO

Najpogostejše interakcije med zdravili so takšne, ko ena ZU poveča ali zmanjša učinek druge sočasno uporabljene ZU. Delimo jih na farmakokinetične in farmakodinamične interakcije (23). Farmakokinetične interakcije se kažejo v spremenjenih serumskih koncentracijah ZU in njenem kliničnemu odzivu, zaradi spremenjene absorpcije, distribucije, metabolizma in izločanja. Pri samih interakcijah so vključeni izoenzimi citokroma P-450 in prenašalci učinkovin, kot je P-gp. Pri farmakodinamskih interakcijah, gre za spremenjeno farmakološko aktivnost učinkovine, ki je v interakciji. Posledica česa je ojačan ali pa zmanjšan terapevtski učinek zdravila (24).

Farmakokinetične interakcije

Farmakokinetične interakcije nastopijo, ko ena učinkovina vpliva na sposobnost absorpcije, distribucije, metabolizma in eliminacije druge sočasno uporabljene ZU. Spremenjene plazemske koncentracije ZU povzročijo spremembe v njenem delovanju (25).

❖ INTERAKCIJE NA RAVNI ABSORPCIJE

Interakcije na ravni absorpcije upočasnijo, zakasnijo, ovirajo, pospešijo absorpcijo in tako zmanjšajo/povečajo učinek zdravila. Zdravila, ki spremenijo želodčni pH, lahko sočasno uporabljenim zdravilom katerih absorpcija je odvisna od kislosti želodčne vsebine bistveno zmanjšajo njihov učinek. Lahko pride do tvorbe kelatov med kovinskimi ioni (Ca, Mg, Al, Fe) in tetraciklini, ki se zato slabše absorbirajo. Antacidi lahko zmanjšajo absorpcijo fluorokinolonskim derivatom (na primer ciprofloksacina), kot posledica kompleksacije s kovinskimi ioni. K slabši absorpciji tetraciklinov prispeva tudi dvig pH-ja. Nekatera zdravila lahko vplivajo na gibljivost prebavil, posledica česar je zmanjšana ali pa celo povečana absorpcija nekaterih sočasno uporabljenih zdravil. Metoklopramid lahko poveča gibljivost GIT, kar se kaže v zmanjšani absorpciji druge sočasno uporabljene ZU. To še posebno velja za tiste ZU, ki se počasi raztapljajo, učinkovine z zadržanim sproščanjem ali kadar poteka absorpcija ZU iz določenega mesta GIT. V nasprotju pa lahko antiholinergiki z zmanjšano premičnostjo GIT zmanjšajo absorpcijo in sicer z upočasnim sproščanjem ZU in praznjenjem želodca (26, 27). Do interakcij lahko pride tudi med hrano in zdravili, kar ima za posledico zmanjšano ali pa upočasnjeno absorpcijo. Narava interakcije med hrano in zdravilom je odvisna od velikosti obroka in tipa hrane (viskozna ali gosta hrana). Hrana lahko predstavlja fizično bariero za ZU, ki mora priti do sluznice, da se lahko absorbira. Prav tako lahko hrana vpliva na praznjenje želodca. Gosta hrana tako upočasni njegovo praznjenje. Ioni iz hrane, pa lahko tvorijo slabo topne kelate z nekaterimi učinkovinami in zmanjšajo njihovo absorpcijo. Poleg vsega naštetega vplivajo na učinkovito absorpcijo ZU iz GIT še fizikalno-kemijske lastnosti zdravila, velikost delcev in farmacevtska oblika ZU (27).

❖ INTERAKCIJE NA RAVNI DISTRIBUCIJE

Nekatere ZU se v krvi vežejo na plazemske in tkivne proteine. Ob sočasni uporabi dveh ZU, ki imata sposobnost vezave na isti protein, pride do tekmovanja za vezavno mesto. ZU z močnejšo afiniteto povzroči izpodrivanje druge sočasno uporabljene ZU iz plazemskih ali tkivnih proteinov. Posledica česar so prehodno povečane plazemske koncentracije proste učinkovine in njeno izločanje. Kar seveda vpliva na delež aktivne učinkovine v krvi, ki bo imela učinek. Fenilbutazon in varfarin se obsežno vežeta na plazemske albumine. Fenilbutazon ima večjo afiniteto za vezavo, kot varfarin. Zato lahko pri njuni sočasni uporabi pride do povečanih vrednosti varfarina in tveganja za krvavitve (26).

❖ INTERAKCIJE NA RAVNI METABOLIZMA

Spremembe v presnavljanju učinkovin so najpogostejši vzrok za klinično pomembne interakcije med zdravili in njihovimi neželenimi učinki. 90 % oksidativnega metabolizma učinkovin poteka z encimi: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4. Interakcije med zdravili vključujejo izoforme CYP-450 encimov dveh tipov in sicer njihove **induktorje** in **inhibitorje** (28). Večina uporabljenih psihiatričnih učinkovin se metabolizira in interagira z CYP2D6 ali CYP3A4 (29). Kadar dve učinkovini tekmuje za isti izoencim in je ena od učinkovin induktor tega encima, pride do povečane sinteze tega encima. Posledica je povečana biotransformacija druge sočasno uporabljene ZU in zmanjšanje njenih plazemskih koncentracij. Kadar pa se dve sočasno uporabljeni zdravilni učinkovini presnavljata preko istega CYP in je ena od zdravilnih učinkovin inhibitor tega encima, se druga učinkovina počasneje presnavlja. Posledično so povečane njene plazemske koncentracije, podaljšan je njen farmakološki vpliv in večja je toksičnost. Učinek interakcij je odvisen od koncentracije ZU in afinitete do encima (30).

❖ INTERAKCIJE NA RAVNI IZLOČANJA

Sočasna uporaba zdravil, ki se izločajo iz ledvic preko istega transportnega sistema, povzroči inhibicijo tubulne sekrecije ene od učinkovin. Probenecid inhibira izločanje penicilina in tako podaljša njegovo delovanje. Kadar se zmanjša pretok krvi skozi ledvica, je tudi izločanje nekaterih zdravil zmanjšano. Sprememba pH urina lahko vpliva na izločanje nekaterih zdravilnih učinkovin. S spremenjenim pH-jem urina se spremeni ionizacija učinkovin, ki so bodisi šibke kisline ali šibke baze, kar vpliva na njihovo izločanje. Ker se nekatera zdravila izločajo preko žolča, je lahko le to zmanjšano, kot posledica spremenjenega izločanja žolča (25, 26).

Farmakodinamične interakcije

Pri farmakodinamičnih interakcijah gre za sočasno uporabo zdravil, s podobnim ali nasprotnim farmakološkim učinkom, katera spremenijo občutljivost ali odzivnost tkiv enega zdravila z drugim. Kadar imata dve zdravilni učinkovini podoben farmakološki učinek, lahko pride do prekomernega odziva in toksičnosti (31). Te interakcije nastanejo zaradi tekmovanja ZU za isto vezavno mesto na receptorju ali kot posledica medsebojnega delovanja dveh učinkovin na istem fiziološkem sistemu. Pri teh interakcijah ne prihaja do sprememb v koncentraciji učinkovin, ki so v interakciji. Nastanejo lahko tudi kot posledica zastajanja tekočine in motenj elektrolitov. Farmakodinamične interakcije imajo lahko aditivne, sinergistične, potencirane in antagonistične učinke (25).

❖ **ADITIVNE (1+1=2)**

Interakcije zdravilnih učinkovin s podobnim farmakološkim učinkom so aditivne. Učinek kombinacije zdravil je enak vsoti učinkov posamezne zdravilne učinkovine (25, 32). Povečan depresivni učinek na CŽS se pojavi pri sočasni uporabi psihotropnih zdravil in alkohola. Sočasna uporaba zdravil z delovanjem na CŽS in alkohola poveča tveganje za omotico in prekomerno sedacijo (31).

❖ **SINERGISTIČNE (1+1> 2)**

Sinergistične farmakodinamične interakcije so aditivne. Učinek kombinacije zdravilnih učinkovin je večji, kot je vsota učinkov posameznih zdravil. Sočasna uporaba SSRI fluoksetina in klomipramina (TCA), lahko pri nekaterih bolnikih povzroči SS (32, 26,).

❖ **ANTAGONISTIČNE (1+1< 1, 1+1=0)**

Antagonistične interakcije so inhibitorne, saj eno zdravilo izniči učinek drugega sočasno uporabljenega. Pojavijo se, kadar dve zdravilni učinkovini z nasprotnim farmakološkim učinkom delujeta na isti receptor. Učinek kombinacije zdravilnih učinkovin je manjši, kot je vsota učinkov posameznih zdravilnih učinkovin (32, 26). Diuretiki lahko povečajo vrednosti glukoze v krvi, pri bolnikih, ki jemljejo inzulin ali druga hipoglikemična zdravila (31).

❖ **POTENCIRANE**

Učinek zdravil, ki je istosmerni se lahko tudi potencira. Pri teh interakcijah ZU, ki je v interakciji nima vpliva na telo, poveča pa učinkovitost sočasno uporabljene ZU (25).

Preglednica I: V preglednici so prikazane različne vrste interakcij zdravil, njihov mehanizem in končni izid pri starejših bolnikih (24).

INTERAKCIJA	PRIMER	MEHANIZEM DELOVANJA	KONČNI IZID
farmakokinetična	gatifloksacin+Ca in antacidi ciprofloksacin+olanzapin	↓absorbpcija gatifloksacina ciprofloksacin inhibira CYP1A2 → ↑ plazemskih koncentracij olanzapina	napačno zdravljenje padci, togost
farmakodinamična	ciprofloksacin+glibenklamid antiholinergiki + donepezil	sinergija antagonizem	hipoglikemija ↓ učinek donepezila
zdravilo-hrana	↓ albumini+fenitoin	↑koncentracija prostega fenitoina	zmedenost, zaspanost, ataksija
zdravilo-zdravilne rastline	ginko + aspirin	↓delovanje trombocitov, agregacije	↑nevarnost krvavitav
zdravilo-alkohol	alkohol+kronična uporaba bromazepama	sinergija	↑ tveganje za padce
zdravilo-bolezen/ zdravilo-bolnik	metoklopramide/Parkinsonova bolezen	↑ blokada dopaminskih receptorjev	poslabšanje Parkinsonove bolezni

1.5. UPORABA PSIHOFAKOV PRI STAROSTNIKI

Psihiatrične motnje pri starostnikih so značilno v porastu. Ocenjuje se, da bodo duševne bolezni starostnikov od leta 1970 iz 4 milijonov, porasle na 15 milijonov do leta 2030 (24). Polifarmacija pri psihiatrično geriatrični populaciji je velika, saj številni bolniki prejemajo poleg psihofarmakov še zdravila za ostale sočasne bolezni (33).

1.5.1. Depresija

Depresija je najpogostejša psihiatrična motnja starostnikov (34). Vsaj 15 % ljudi starejših od 65 let trpi zaradi depresije in pogosto velja, da je depresija spremljajoča posledica staranja. Zdravljenje depresije v starosti temelji na uporabi antidepressivnih zdravil in ustreznem psihoterapevtskem pristopu. V zadnjem desetletju so v zdravljenju depresije v starosti SSRI nadomestili TCA in MAOI (35).

1. Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)

Antidepressivi tipa SSRI so prišli na tržišče v zgodnjih 90. letih prejšnjega stoletja in so v 10. letih prevladali TCA (3). Njihovi predstavniki so fluoksetin, paroksetin, citalopram, fluvoxamin (v Slo. ga ni), sertralin, escitalopram. Kot že njihovo ime pove, so selektivni blokatorji ponovnega privzema serotonina v sinapsah, na ta način je v sinaptični reži na voljo več serotonina, ki deluje na postsinaptične receptorje. Vplivajo tudi na blokado ponovnega privzema norepinefrina in dopamina. Poleg zdravljenja depresij se uporabljajo tudi pri zdravljenju panične motnje, OKM, anksiozne motnje, posttravmatske stresne motnje (36). Za starejše bolnike so to zdravila prvega izbora za zdravljenje depresij. So vsaj tako učinkoviti kot TCA, so varnejši: nimajo antiholinergičnega učinka, nimajo kardiotsičnih neželenih učinkov, manj interagirajo z učinkovinami, kar je pri starejših, ki prejemajo večje število zdravil, prednostno (35). So varnejši pri prevelikem odmerjanju, TCA so pri prevelikem odmerjanju potencialno smrtno nevarni, kar je zaskrbljujoče pri starejših bolnikih s samomorilskim nagnjenjem.

SSRI se dobro absorbirajo iz GIT, podvrženi so predsistemskemu metabolizmu v različnem obsegu. To seveda zmanjša količino intaktne učinkovine, ki doseže sistemsko cirkulacijo. Hrana ne vpliva bistveno na obseg absorpcije. Zaradi lipofilne narave imajo SSRI relativno velik V_d , kar pomeni obsežno akumulacijo v maščobnem tkivu (36). Samo fluoksetin in sertralin imata farmakološko aktivne metabolite, zaradi česar imata daljšo $t_{1/2}$ (35). Metabolizem je glavna pot eliminacije za vse SSRI. Presnavljajo se v glavnem v jetih in izločajo preko ledvic. (36).

Interakcije SSRI z ostalimi zdravili

Glavne interakcije nastopajo med SSRI in zdravili, ki se ravno tako metabolizirajo preko CYP-450 v jetrih. Farmakokinetične interakcije nastopijo, ko antidepresiv ali drugo sočasno uporabljeno zdravilo deluje, kot inhibitor ali induktor enega izmed teh encimov (35). Fluoksetin in paroksetin sta močna inhibitorja CYP2D6 zaradi tega je inhibiran metabolizem številnih TCA in antipsihotikov. Fluoksetin in fluvoksamin inhibirata CYP2C19, vendar v manjšem obsegu, fluvoksamin je močan inhibitor CYP1A2. Sertralin ima zmeren inhibični učinek na CYP2D6, citalopram pa je blag inhibitor CYP2D6 (36). Do pojava SS pride pri sočasni uporabi SSRI in učinkovin, kot so MAOI, litijem, ostalimi SSRI, dekstrometorfanom, meperidinom, triptofanom, selektivnimi 5-HT agonisti (npr. sumatriptan) in risperidonom. SS se v akutni fazi kaže kot vznemirjenost, diskinezija, diareja, hipertermia, tresenje. SSRI inhibirajo nekatere pomembne CYP in tako vstopajo v interakcije z učinkovinami, ki se presnavljajo s temi encimi. Nekatere od teh so: TCA, barbiturati, varfarin, paracetamol, citalopram, fenitoin, vanlefsin. Inhibicija CYP s SSRI se kaže v njihovih povišanih vrednostih. Ker so SSRI substrati za različne citokrome encimov lahko tudi na njihov metabolizem vplivajo različni inhibitorji in induktorji teh encimov. Učinkovine, kot so sulfonilureaza, barbiturati, fenitoin, karbamazepin, pirimidon in rifampin so induktorji SSRI, kar se kaže v njihovih zmanjšanih vrednostih. Citalopram, eritromicin, izoniazid, verapamil pa so inhibitorji citokromnih encimov, kar se kaže v njihovih povišanih vrednostih SSRI (36).

2. Triciklični antidepresivi (TCA)

TCA pripadajo skupini zdravil, ki se uporablja pri zdravljenju depresij. Najpomembnejši predstavniki so: amitriptilin, imipramin, doksepin, dotiepin, klomipramin (36). TCA niso zdravila izbire za zdravljenje depresij starejših, razen pri hudih rezistentnih depresivnih motnjah, ki jih zdravimo v bolnišnicah ob stalnem spremljanju bolnika (3). TCA delujejo kot negativni alosterični modulatorji prevzema noradrenalina in serotonina (35). Uporaba TCA pri starejših mora biti skrbno pretehtana zaradi kardiotoksičnosti. Starejši z okvarami srca in srčno žilnimi boleznimi so še posebno v nevarnosti za neželene učinke povezani s TCA. Najpogostejši kardiovaskularni neželeni učinek s TCA je esencialna hipotenzija, pojavlja se pri 50 % bolnikov s srčnimi okvarami. Esencialna hipotenzija je posledica uživanja TCA v kombinaciji z blokatorji Ca kanalov, antagonistami alfa-adrenergičnih receptorjev in beta-blokatorje. Izogibati se jih morajo bolniki z nenormalnim QT intervalom, saj ga TCA podaljšajo (34). Vsi TCA se hitro absorbirajo in vežejo na

plazemske albumine v 90-95 %. So podvrženi obsežni biotransformaciji in manj kot 1 % odmerka se izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Pomemben mediator hidroksilacije TCA je CYP2D6, posamezniki z manjšo katalitično aktivnostjo tega encima so bolj občutljivi na TCA, njihovo predoziranje in toksičnost. Zaradi obsežnega metabolizma, ozkega TI in velike variabilnosti med bolniki na njihov odziv je potrebno spremljati njihove plazemske koncentracije (36).

Interakcije TCA z ostalimi zdravili

Bolnikov fenotip ima pomembno vlogo pri farmakokinetičnih interakcijah med TCA in učinkovinami, ki vplivajo na katalitično aktivnost CYP. Klinično pomembne so interakcije med SSRI in TCA. Paroksetin je najmočnejši inhibitor CYP2D6. Bolniki, ki prejemajo sočasno TCA in SSRI imajo dvakratno ali večkratno povečane serumske koncentracije TCA. Fluvoksamin je močan inhibitor CYP1A2 in srednje močan inhibitor CYP2C19 preko katerega se presnavljajo TCA (amitriptilin, imipramin). Fluvoksamin podaljša razpolovni čas eliminacije imipramina za 23-40 ur. Koncentracijo TCA zmanjšajo karbamazepin z encimsko indukcijo in nevroleptiki, še posebno tioridazin (36).

3. Inhibitorji monoaminooksidaz (MAOI)

Selektivni inhibitorji MOA zmanjšujejo aktivnost encimske monoamino oksidaze A in B, katera povzroča razgradnjo dopamina, serotonina in noradrenalina. Na ta način povečajo njihovo koncentracijo v presinaptičnem nevronu (36). Inhibicija MAO-A je povezana z antidepresivnim in antihipertenzivnim delovanjem, inhibicija MAO-B pa s preprečevanjem neurodegenerativnih procesov kot je Parkinsonova bolezen. Ločimo selektivne in reverzibilne inhibitorje MAO-A od katerih je najbolj proučen moklobemid in se tudi uporablja za zdravljenje depresij pri starejših.(35). Življenjsko ogrožajoče so interakcije med hrano bogato z amini (tirozin, tiramin, tirozin) in neselektivnimi MAOI kot so tranilcipromin in fenelzin, saj povzročajo hude hipertenzivne krize (36). Ireverzibilnih zaviralcev MAO v Sloveniji ne uporabljamo (3).

Interakcije MAOI z ostalimi zdravili

Kombinacija med SSRI in MAOI ter MAOI in TCA je zelo nevarna, saj povzroči blokado ponovnega privzema serotonina, ki povzroči SS, ki se lahko konča s smrtjo. Interakcija ima za posledico povišanje koncentracije prostega serotonina. Značilnosti SS se pokažejo šele po 6-12 urah. SS se lahko razvije tudi med MAOI in nevroleptiki, ter SSRI in TCA. Zaskrbljujoča je tudi sočasna aplikacija MAOI in narkotičnih analgetikov (36).

1.5.2. Bipolarna motnja razpoloženja pri starostnikih

Približno 5 do 19 % starostnikov ima bipolarno motnjo razpoloženja, ki se lahko prvič pojavi v starejšem obdobju ali pa se ponavlja že prej prisotna bipolarna motnja (3). Bipolarna motnja je bolezensko stanje v katerem se izmenjujejo obdobja depresije z obdobji manije ali blažje vznesenosti (6).

Učinkovina za zdravljenje motenj razpoloženja in pomembnejše interakcije z ostalimi učinkovinami

❖ Litij

Je najpogostejše uporabljen stabilizator razpoloženja pri starostnikih (3). Ne vpliva na normalno razpoloženje, temveč zmanjšuje težnjo k spreminjanju razpoloženja (6). Uporablja se v obliki soli- karbonata in citrata, ni podvržen metabolizmu v jetrih in se izloča preko ledvic (35). Zaradi spremenjene ledvične funkcije v starosti se uporabljajo polovični odmerki litija (3). Njegov mehanizem delovanja še ni povsem pojasnjen, predpostavljajo, da spremeni G proteine in njihovo sposobnost za prenos signala v celico po vezavi nevrottransmitterja na receptor. Pri terapevtskih koncentracijah se v 90 % se veže na plazemske proteine. Z povečanjem odmerka pride do nasičenja in povečanja proste učinkovine. Ima ozek TI, zato je pri starejših potrebno preverjanje plazemskih koncentracij (35). Povečan nivo litija povzročajo fluoksetin, ACE inhibitorji, diuretiki, NSAR. Zmanjšanje koncentracij litija pa povzročajo diuretiki dilucijskega segmenta, (klortalidon, indapamid, furosemid), teofilin. Povečano nevrotoksičnost litija povzročajo antipsihotiki in karbamazepin (33).

❖ Valprojska kislina

Spada med antiepileptike, je derivat maščobnih kislin z nizko vodotopnostjo (36). Je sprejemljiva alternativa za litij pri starejših z bipolarno motnjo, še posebno za tiste, ki ne prenašajo dobro zdravljenje z litijem. Inhibira encime vpletene v katabolizem GABA in tako ojača inhibitorno delovanje GABA, zmanjša tudi ekscitatorno delovanje glutamata (35). Pri terapevtskih koncentracijah se v 90 % se veže na plazemske proteine. Po biotransformaciji z β oksidacijo in glukoronidacijo se izloči z urinom v spremenjeni obliki, nekaj se jo izloči tudi z žolčem in skozi pljuča z izdihanim zrakom (36). Ker je podvržena obsežnemu metabolizmu spremenjeno delovanje jetrnih encimov spremeni njen očistek. Zmanjšan nivo valprojske kisline povzročajo induktorji CYP, kot so metilfenobarbital, fenitoin, karbamazepin, pirimidon. Učinkovine, ki se močneje vežejo na plazemske

proteine na primer: acetilsalicilna kislina in antitrombotiki, eritromicin, antagonisti vitamina K (varfarin), povečajo njeno koncentracijo (33, 36).

❖ **Karbamazepin**

Uporablja se pri zdravljenju pozno nastopajoče bipolarni motnje, vendar so neželeni učinki v primerjavi z valproatom bolj izraženi. Uporablja se tudi v zdravljenju akutnih manij v kolikor je zdravljenje z litijem neuspešno (3). Stopnjuje inaktivacijo Na kanalov s tem je onemogočena depolarizacija celične membrane, kar vodi v znižanje mirovnega membranskega potenciala in težje vzdraženje celice. Presnavlja se v jetrih preko CYP2D6 in CYP3A4, izloča se v spremenjeni obliki z urinom (70 %) in z blatom (30 %). Karbamazepin je avtoinduktor CYP3A4 inducira svoj lastni metabolizem s povečanim očistkom, z zmanjšanjem $t_{1/2}$ in posledično padcem plazemskih koncentracij. Karbamazepin pri sočasni uporabi s haloperidolom in varfarinom, zmanjša njune plazemske vrednosti (36).

❖ **Lamotigrin**

Je antiepileptična učinkovina, ki zmanjša sproščanje glutamata in nato zavira napetostno občutljive Na kanalčke (35). Ima pomemben profilaktični učinek pri bipolarni motnji predvsem pri depresivni fazi (3).

1.5.3. Anksiozne motnje pri starostnikih

Anksiozne motnje pri starostnikih so redkejšje kot pri mlajših in so pogosto pridružene telesnim boleznim (3). Anksiozne motnje so najpogostejše psihiatrične motnje. Anksiolitiki so pomirjevala, delujejo proti simptomom tesnobe. Mnogi med njimi sproščajo mišice, zmanjšujejo napetost, pomagajo pri nespečnosti in tako zagotovijo človeku začasno olajšanje (6).

Učinkovina za zdravljenje anksioznih motenj pri starostnikih in pomembnejše interakcije z drugimi učinkovinami

❖ **Benzodiazepini**

Benzodiazepini pripadajo veliki skupini zdravil s podobno kemijsko strukturo, z anksiolitično sedativnim delovanjem na CŽS. Klordiazepoksid je bil prvi uveden leta 1960, sledili so še diazepam, flurazepam, oksazepam, lorazepam (36). Preden so odkrili benzodiazepine, so za zdravljenje anksioznosti uporabljali barbiturate, ki pa hitro povzročajo odvisnost in odtegnitvene težave (abstinenčno krizo) (6). Starejšim jih pogosto predpisujejo, in sicer kot anksiolitike ali kot hipnotike (3). Benzodiazepini se vežejo na receptorje GABA_A na kloridnem ionskem kanalčku in ojačajo inhibitorni učinek γ amino

maslena kisline. Vezava povzroči odprtje kloridnih kanalčkov in vdor kloridnih ionov v celico in posledično zmanjšano vzdražnost celične membrane. Učinki se kažejo, kot sedacija (pomiritev), mišična relaksacija, anksiolitično in antikonvulzno delovanje. Benzodiazepini se delijo na kratko delujoče (0-6 ur), srednje delujoče (0-24 ur) in dolgo delujoče (>24 ur), slednji se uporabljajo, kot anksiolitiki. Kratko delujoči benzodiazepini se uporabljajo v anesteziji, srednje delujoče pa se uporabljajo pri nespečnosti (36).

❖ SSRI in SNRI antidepressivi

Antidepressiva SSRI in SNRI se pri starejših, kot mlajših uporabljajo za zdravljenje anksioznega spektra. S SSRI antidepressivi in vanlefaksinom se dobro zdravijo generalizirana anksiozna motnja in panična motnja (3).

1.5.4 Psihotične motnje starostnikov

Duševne motnje zajemajo stanja motenega mišljenja, čustvovanja in vedenja. Povzročajo jih zapleteno medsebojno delovanje telesnih, duševnih, družbenih, kulturnih in dednih vplivov (6). Antipsihotiki so v uporabi že od leta 1950 za zdravljenje hujših psihiatričnih motenj. Delijo se na klasične antipsihotike, ki so v uporabi od leta 1980 to so flufenazin, haloperidol, promazin, levomepromazin, flupentiksol, zuklopentiksol. In atipične antipsihotike, ki so v uporabi od leta 1990 to pa so: klopazapin, olanzapin, risperidon, ziprazidon, aripiprazol. Razlika med njimi je v stranskih učinkih, ki so manjši pri atipičnih antipsihotikih (37). Od klasičnih antipsihotikov se največ uporablja haloperidol. Atipični antipsihotiki se pogosteje uporabljajo, saj povzročajo manj ekstrapiramidalnih neželenih učinkov (3).

1.5.5. Zdravljenje demence/Alzheimerjeve bolezni pri starostnikih

Demenca je kronična, počasi napredujoča bolezen, katere posledica je izguba spomina in hud propad vseh vidikov delovanja duševnosti. Najpogostejši vzrok zanjo je Alzheimerjeva bolezen (6). Ugotovili so, da je mutacija amiloidnega prekursorja, ki vodi v kopičenje amiloidnega peptida β , odgovorna za nastanek AB. Amiloidni peptid β je nevrotoksičen in povzroča celično smrt (38). Značilnost AB je izguba spomina, sprva le za sveže dogodke, medtem ko je spomin za dogodke iz preteklosti ohranjen. Zdravljenje demence ima predvsem tri cilje: izboljšati kognitivne funkcije, upočasniti napredovanje bolezni in nadzorovati težavno vedenje (35). Razpoložljiva zdravila demence ne ozdravijo, skušajo le upočasniti njeno nadaljnje napredovanje (3).

Zdravila za zdravljenje demence**❖ Inhibitorji holinesteraze (I-ChE)**

I-ChE so bili odobreni za zdravljenje blage do zmerne AD, na voljo so štiri I-ChE: donepezil, rivastigmin, galantamin, takrin, slednji se redko uporablja zaradi hepatotoksičnosti (38). I-ChE preko inhibicije encima acetilholinesteraze zavirajo razgradnjo nevrottransmiterja acetilholina. Na ta način povišajo njegovo sinaptično koncentracijo in s tem holinergično transmisijo, ter izboljšajo simptomatiko AD. Vsem trem I-ChE so skupni previdnostni ukrepi, kontraindikacije in večina neželenih učinkov. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi z antiholinergičnimi zdravili. Najbolj pomembne klinične interakcije so med I-ChE in antipsihotiki. Zaradi farmakoloških učinkov imajo lahko vagotonično učinkovanje, kar zahteva previdnost pri bolnikih z motnjami srčnega prevajanja. Pri sočasnem dajanju z NSAR lahko povečajo nevarnost želodčnih razjed. Previdnost je potrebna pri bolnikih z astmo in KOPB (3). Stranski učinki povezani z uporabo I-ChE so slabost, bruhanje, diareja, izguba telesne teže, nespečnost, halucinacije mišični krči, utrujenost, nezavest. Po kliničnih podatkih se GIT neželeni učinki zmanjšajo tako, da pričnemo zdravljenje z začetnimi nižjimi odmerki in jih postopnim zvišujemo. Zdravila se uživajo skupaj s hrano (38).

❖ NMDA receptorski antagonisti

K izgubi nevronov lahko prispeva tudi disfunkcija glutamatnih receptorjev, od katerih so najbolj proučeni receptorji NMDA (agonist je *N*-metil-D-aspartat). Nekompetitivni antagonist NMDA receptorjev je memantin (35). Memantin je prvi neholinergični inhibitor, ki je dokazano učinkovit pri upočasnitvi AB. Z vezavo na receptor povzroči zmanjšanje citotoksičnih učinkov glutamata, ki povzroča poškodbo in smrt nevronov. Učinkovit je pri zdravljenju zmerne do hude AD. Pri sočasni uporabi z I-ChE kaže aditivne učinke. Med nespecifične načine zdravljenja AD sodi tudi uporaba antioksidantov vitamina E in C, uživanje izvlečkov ginka, antiamiloidna terapija, protivnetna zdravila, hormonska nadomestna terapija vendar podatki o njihovi učinkovitosti niso na voljo (19).

2. NAMEN DELA

Osnovni namen naloge je analiza potencialnih interakcij med zdravili, ki so bila predpisana ob odpustu na gerontopsihiatričnem oddelku PBI v letu 2009. Detektirali bomo potencialno možnost, da do interakcije pride, ne pa tudi samega izražanja interakcij pri osebah.

Glede na število predpisanih psihiatričnih in nepsihiatričnih zdravil ob odpustu na osebo, nas zanima število oseb s potencialnimi interakcijami in njihov delež glede na vse potencialne interakcije učinkovin. Med potencialnimi interakcijami, glede na tip (A, B, C, D, X), nas bodo zanimale predvsem klinično pomembne interakcije. Pri katerih je ocena tveganja za interakcijo zmerna (tip C), visoka (tip D) in zelo visoka (tip X). Medsebojno delovanje zdravil pri starostnikih nastopi izrazitejše, zaradi spremenjenega fiziološkega delovanja organizma in odziva na zdravila. Posledice klinično pomembnih interakcij se kažejo kot resni neželeni učinki zdravil in neuspešno zdravljenje osnovne bolezni.

Zanima nas tudi katere so bile najpogostejše predpisane kombinacije zdravilnih učinkovin, med katerimi potencialno prihaja do interakcije. Glede na resnost teh potencialnih interakcij, pa bo potrebna večja pazljivost pri nadaljnjem predpisovanju kombinacij teh zdravilnih učinkovin.

DELOVNA HIPOTEZA:

- Predpostavljamo, da bo prisotnost potencialnih interakcij zdravil ob odpustu iz gerontopsihiatričnega oddelka PBI relativno visoka.

3. METODE

V kohortno retrospektivno analizo smo zajeli vse paciente na gerontopsihiatričnem oddelku PBI, ki so bili odpuščeni v letu 2009. Podatke smo pridobili iz bolnikove dokumentacije. Iz naslovne strani smo pridobili osnovne podatke o pacientu: spol, stan, nastanjenost (dom starejših občanov ali lasten dom), starost, število predhodnih hospitalizacij v PBI, trajanje hospitalizacije. Iz odpustnega obvestila osebnemu zdravniku smo popisali diagnoze (psihiatrične in nepsihiatrične), vzrok hospitalizacije, morebitne opombe glede vodenja terapije tekom hospitalizacije in odpustno terapijo. Analizo terapije med hospitalizacijo pa smo popisali iz temperaturnega lista pacienta. Demenca predstavlja 39,5% vseh postavljenih psihiatričnih diagnoz. Med spremljevalnimi diagnozami je bila daleč najpogostejša esencialna hipertenzija. Skupno je bilo ob odpustu predpisanih 1833 zdravil iz 90 ATC skupin, največ antipsihotikov. Od nepsihiatričnih zdravilnih učinkovin je bilo predpisanih največ antitrombotikov. V preglednici II so predstavljeni podatki o številu predpisan zdravil na pacienta ob odpustu iz PBI. Analiza je narejena na celotni terapiji skupaj in ločeno za psihiatrična in nepsihiatrična zdravila. (39).

Preglednica II: Število predpisanih zdravil na pacienta ob odpustu iz bolnišnice (39).

	vsa zdravila	psihiatrična zdravila	nepsihiatrična zdravila
povprečje	7,9	3,57	4,57
mediana	8	4	4
standardna deviacija	2,86	1,17	2,43
minimum	1	1	1
maksimum	16	7	12

Za vse predpisane učinkovine ob odpustu pacientov iz oddelka smo s pomočjo spletnega portala Lexi Comp izpisali vse možne interakcije učinkovin in izdelali zbirko podatkov v MS Excellu.

3.1. POSTAVITEV BAZE IN POPIS VSEH POTENCIALNIH INTERAKCIJ UČINKOVIN OB ODPUSTU

Imeli smo tabelo z 239 osebami, katera je vsebovala popis vseh predpisanih zdravil ob odpustu. Ob odpustu je bilo uporabljenih 225 zdravil z različnimi učinkovinami, od tega 39 psihiatričnih in 186 nepsihiatričnih (39). Zanimalo nas je, ali so bile ob odpustu sočasno predpisane tiste zdravilne učinkovine za katere je iz literature znano, da lahko medsebojno

interagirajo. Detektirali smo potencialno možnost, da do interakcije pride, ne pa tudi samega izražanja interakcije pri osebah. Za vsako predpisano učinkovino smo imeli njeno ATC oznako, katero ime smo poiskali preko baze podatkov o zdravilih v Sloveniji (40). Nato smo za vsako učinkovino s pomočjo podatkovne baze Lexi Comp Online (41) poiskali s katero učinkovino ali skupino učinkovin je predpisana učinkovina v potencialni interakciji.

Lexi Comp Online vsebuje 13 podatkovnih baz, ki jih pridobi in dnevno osveži iz ameriške Agencije za hrano in zdravila ter dostopnih podatkovnih baz proizvajalcev zdravil v Ameriki in Evropi. Vse interakcije so podprte z izsledki, razvrščene v pet skupin A, B, C, D in X (42).

Za popis vseh potencialnih interakcij predpisanih učinkovin smo si izdelali MS Excellovo tabelo, katera je vsebovala:

- **ATC oznako predpisane ZU** (na primer: C07AB03)
- **ime predpisane ZU** (na primer: atenolol)
- **ime skupine učinkovin s katero je predpisana ZU v interakciji** (na primer: antihipertenzivi)
- **imena učinkovin s katerimi je predpisana ZU v interakciji** (na primer: amlodipin)
- **ATC oznaka učinkovine, ki je v interakciji** (na primer: C08CA01)
- **vir iskanja** (Lexi Comp)
- **klasifikacija interakcije glede na tip** (A, B, C, D, X).
- **resnost oziroma nevarnost interakcije** (manj pomembna, zmerna, večja).
- **nastop učinka interakcije** (takojšen, hiter, z zakasnitvijo)
- **zanesljivost interakcije po Lexi Comp-u** (slaba, zadostna, dobra, zelo dobra.).
- **mehanizem delovanja in učinek interakcije** opisan je bil učinek medsebojnega delovanja dveh zdravilnih učinkovin in izid potencialne interakcije (na primer: pri sočasni uporabi dveh antihipertenzivov pride do aditivnega hipotenzivnega učinka).
- **diskusija** kratka predstavitev objavljenih podatkov, ki se nanašajo na opazovano interakcijo (na primer: pri uporabi kombinacije učinkovin za zniževanje krvnega tlaka je potrebno spremljati hemodinamski status. Glede na mehanizem delovanja učinkovin, ki se uporabljajo za zniževanje krvnega tlaka, se lahko zahteva dodaten nadzor nad srčnim utripom in elektroliti).

Nekatere zdravilne učinkovine so imele poleg interagirajočih zdravilnih učinkovin, navedene tudi tiste, ki ne interagirajo. Pri interakcijah, kjer so bile navedene zdravilne učinkovine, ki ne interagirajo, smo te vnesli pod rubriko »**exceptions**«. Kamor smo vpisali ime in ATC oznako tistih zdravilnih učinkovin, ki niso bila v medsebojnem delovanju z našo predpisano ZU. Nekatere predpisane zdravilne učinkovine so bile v potencialni interakciji tudi z zdravilnimi rastlinami in cepivi. Čeprav jih na našem seznamu predpisanih zdravil ni bilo, samo jih vseeno izpisali v Excellovo preglednico potencialnih interakcij.

Potencialne interakcije iz tako pripravljene zbirke podatkov smo iskali v popisu vseh predpisanih učinkovin pacientov gerontopsihiatričnega oddelka PBI. Obsežno bazo podatkov smo analizirali s pomočjo programa Visual Fox Pro (42), ki nam je pomagal pri združevanju baze in iskanju kombinacije tistih zdravilnih učinkovin pri katerih je prišlo do potencialne interakcije. Dobljene podatke potencialnih interakcij med zdravilnimi učinkovinami smo obdelali s pomočjo matematičnega statističnega programa SPSS 17,0 (43) in prišli do rezultatov.

Sam pregled rezultatov bomo razdelili na več poglavij, najprej bomo pogledali pri koliko osebah je prišlo do potencialnih interakcij s predpisanimi zdravili in kakšen je njihov delež glede na vse potencialne interakcije učinkovin. Potencialne interakcije bomo razdelili glede na tip interakcije A, B, C, D, X. in pogledali njihov delež glede na vse potencialne interakcije učinkovin. Predstavili bomo zanesljivost, resnost in nastop potencialnih interakcij učinkovin po podatkovni bazi Lexi Comp Online. Naredili bomo tudi pregled potencialnih interakcij učinkovin glede na posamezne skupine zdravil po ATC klasifikaciji. Pogledali bomo katere učinkovine iz posameznih skupin po ATC klasifikaciji so imele potencialne interakcije z največjim številom učinkovin.

Vsaka interakcija (A, B, C, D, X) ima dodeljeno oceno tveganja, ki narašča od interakcije A do interakcije X. Klinično pomembne so interakcije C, D in X. Pri interakcijah tipa C podatki literature kažejo, da lahko specifične zdravilne učinkovine medsebojno interagirajo na klinično pomemben način. Korist sočasne uporabe teh dveh zdravilnih učinkovin navadno prevlada nad možnim tveganjem. Za prepoznavanje morebitnih negativnih posledic je potrebna kontrola terapije. Prilagoditev odmerka enega drugega ali obeh zdravil, je lahko potrebna pri majhnem številu bolnikov.

Za interakcije tipa **D** podatki kažejo, da lahko dve zdravilni učinkovini medsebojno interagirata na klinično pomemben način. Potrebno je oceniti ali so koristi sočasne uporabe večje od tveganja. Da bi čim bolj zmanjšali toksičnost, ki izhaja iz sočasne uporabe se priporoča sprememba odmerka oziroma zamenjava terapije ob večji oceni tveganja. Interakcije tipa **X** so zelo nevarne. Podatki iz literature kažejo, da lahko dve specifični zdravilni učinkovini medsebojno interagirata na klinično pomemben način. Tveganje pri takšni interakciji je večje od koristi, zato te interakcije tudi na splošno veljajo za kontraindicirane in se jih je potrebno izogibati.

Interakciji tipa **A** in **B** nista klinično pomembni. Za interakcijo tipa **A** so podatki iz literature pokazali, da med dvema učinkovinama ne obstaja znane farmakokinetične ali farmakodinamične interakcije. Za interakcijo tipa **B** podatki kažejo, da med dvema specifičnima zdravilnima učinkovinama obstaja medsebojno delovanje, vendar obstaja premalo dokazov o klinično pomembnih posledicah njune sočasne uporabe (44).

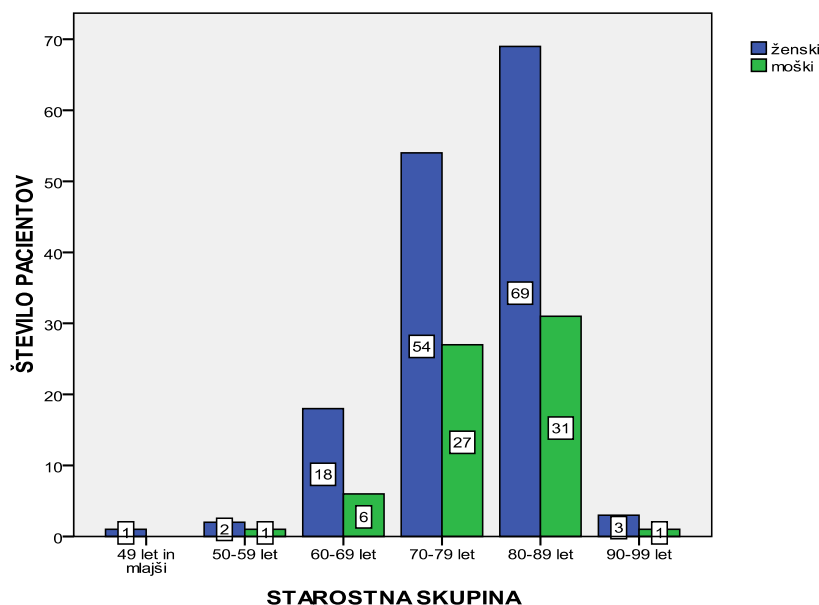
Pri nekaterih potencialnih interakcijah učinkovin je bila opisana tudi resnost oziroma nevarnost za interakcijo in nastop potencialne interakcije. Pri manj pomembni nevarnosti za interakcijo velja, da so učinki interakcije sprejemljivi in ni potrebno ukrepanje zdravnika. Pri zmerni resnosti za interakcijo, je potrebno zdravljenje učinkov interakcije. In pri večji resnosti interakcije, lahko učinki interakcije povzročijo smrt, hospitalizacijo, trajne poškodbe in neuspešnost zdravljenja (44).

Kazalniki nastopa interakcije opisujejo čas, ki preteče od začetka zdravljenja pa do pojava neželenih učinkov zdravljenja. Ločimo takojšen nastop interakcije od 0 do 12 ur, hiter nastop interakcije od 12 do 72 ur, in nastop interakcije z zakasnitvijo več kot 72 ur (44).

S podatkovno bazo Lexi Comp smo dobili med potencialnimi interakcijami, tudi tiste zdravilne učinkovine, katere niso registrirane v Sloveniji, vendar smo jih vseeno obravnavali. Učinkovine, ki so v potencialni interakciji z našo učinkovino in niso registrirane v Sloveniji smo poiskali preko spletnega portala WHO ATC klasifikacije (45).

4. REZULTATI

V analizo je bilo vključenih 239 oseb katere so bile odpuščene iz gerontopsihiatričnega oddelka PBI v letu 2009. Največ bolnikov je bilo v starostni skupini med 80-89 let. V vseh starostnih skupinah pa so prevladovale ženske (39).



Slika 1: Prikaz pacientov po starostnih skupinah, razdeljenih glede na spol (39).

V preglednici III so predstavljeni podatki o starosti pacientov, razdeljeni glede na spol (39).

Preglednica III: Podatki o starosti pacientov glede na spol (39).

OSEBE			STAROST				
spol	N	%	povprečje	standardna deviacija	mediana	minimum	maksimum
ženske	147	69	77,76	8,05	79,0	46	95
moški	66	31	77,91	7,69	79,0	57	90
SKUPAJ	213	100%	77,80	7,93	79,0	46	95

4.1 ŠTEVILO IN NAJPOGOSTEJŠE POTENCIALNE INTERAKCIJE UČINKOVIN OB ODPUSTU

Od 239 oseb smo pri 163 osebah ugotovili, da je ob odpustu prišlo do potencialnih interakcij s predpisano terapijo. Vseh interakcij skupaj je bilo 751. Delež oseb, pri katerih je prišlo do potencialnih interakcij med predpisanimi zdravilnimi učinkovinami znaša

68,20 %. V Preglednici VI, kjer je predstavljeno število vseh potencialnih interakcij učinkovin ob odpustu, vidimo da se je največ potencialnih interakcij ob odpustu med predpisanimi zdravilnimi učinkovinami pojavilo enkrat. Sledijo jim potencialne interakcije, ki so se pojavile dvakrat, trikrat, štirikrat, petkrat, šestkrat in sedemkrat. Osem, devet, deset in šestnajst potencialnih interakcij je ob odpustu nastopilo med najpogosteje predpisanimi kombinacijami zdravilnih učinkovin, med katerimi prihaja potencialno do interakcije.

Preglednica IV: V preglednici je prikazano število in pojavljanje vseh potencialnih interakcij učinkovin, ter njihov delež glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovin.

INTERAKCIJE			
ŠTEVILO INTERAKCIJ	POJAVLJANJE INTERAKCIJ	SKUPAJ INTERAKCIJ	DELEŽ (%) INTERAKCIJ
1	322	322	42,90 %
2	70	140	18,60 %
3	32	96	12,8 %
4	12	48	6,40 %
5	10	50	6,70 %
6	4	24	3,20 %
7	4	28	3,70 %
8	1	8	1,10 %
9	1	9	1,20 %
10	1	10	1,30 %
16	1	16	2,10 %
SKUPAJ:		751	100 %

Ker bi bila predstavitev vseh potencialnih interakcij med zdravilnimi učinkovinami preobsežna, bomo v nalogi v nadaljevanju predstavili potencialne interakcije tistih učinkovin, ki so se pojavile štirikrat in pogosteje. V preglednicah bomo predstavili ime in ATC oznako obeh učinkovin, ki sta v medsebojnem delovanju, tip, število, nastop potencialne interakcije, resnost učinka in zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u. Potencialne interakcije učinkovin bomo v preglednicah uredili glede na oznako ATC1.

Preglednica V: Preglednica predstavlja potencialne interakcije učinkovin tipa B, C in D, ki so se ob odpustu pojavile štirikrat in pogosteje.

				INERAKCIJE				
ATC 1	UČINKOVINA 1	ATC 2	UČINKOVINA 2	tip	nastop	resnost	zanesljivost	število
A02BC02	Pantoprazol	B01AA03	Varfarin	B		zmerna	zadostna	6
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA09	Fozinopril	C		zmerna	zelo dobra	4
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zelo dobra	6
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zelo dobra	7
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	zadostna	8
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zelo dobra	9
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C03CA01	Furosemid	C		zmerna	zadostna	10
B03AA07	Železov(II)sulfat	A02BC01	Omeprazol	C		zmerna	dobra	4
C01AA08	Metildigoksin	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	zadostna	7
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	dobra	4
C03BA11	Indapamid	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	4
C03CA01	Furosemid	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	zadostna	4
C03CA01	Furosemid	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	zadostna	5
C03CA01	Furosemid	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zadostna	5
C07AB02	Metoprolol	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zadostna	4
C07AB07	Bisoprolol	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	5
N05AH03	Olanzapin	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	5
N05AH04	Kvetiapin	C03BA11	Indapamid	D		večja	zadostna	4
N05AX08	Risperidon	C03BA11	Indapamid	D		večja	zadostna	4
N05AX08	Risperidon	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	dobra	5
N05BA12	Alprazolam	A02BC01	Omeprazol	C		zmerna	dobra	4
N05CD08	Midazolam	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	4
N05CD08	Midazolam	C10AA05	Atorvastatin	C		zmerna	dobra	5
N05CD08	Midazolam	A02BC01	Omeprazol	C		zmerna	dobra	7
N06AB05	Paroksetin	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		večja	zadostna	6
N06AB06	Sertralin	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zadostna	4
N06AB06	Sertralin	M01AC06	Meloksikam	D		zmerna	zadostna	4
N06AB06	Sertralin	B01AA03	Varfarin	C		zmerna	zadostna	5
N06AB06	Sertralin	C10AA01	Simvastatin	C		zmerna	zadostna	5
N06AB06	Sertralin	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		večja	zadostna	16
N06AB10	Escitalopram	B01AC06	Acetilsalicilna	C		večja	zadostna	6

			kislina					
N06AX11	Mirtazapin	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	5
N06AX21	Duloksetin	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		večja	zadostna	7
N06DA03	Rivastigmin	C07AB07	Bisoprolol	C	takojšen	zmerna	dobra	5

4. 2. Potencialne interakcije učinkovin glede na tip interakcije

Iz preglednice VI vidimo, da so bile med vsemi potencialnimi interakcijami učinkovin ob odpustu najpogostejše interakcije tipa C, sledijo jim potencialne interakcije tipa D, na tretjem mestu po pogostnosti so potencialne interakcije tipa B in kot zadnje so bile interakcije tipa A. Slednjih je tudi najmanj. Z analizo interakcij med zdravili smo ugotovili, da ob odpustu niso bile sočasno predpisane kombinacije tistih zdravilnih učinkovin pri katerih pride do potencialnih interakcij tipa X. Gre za zelo nevarne interakcije, katerim se je potrebno izogibati.

Preglednica VI: V preglednici so predstavljene potencialnih interakcij učinkovin, glede na tip interakcije A, B, C, D, njihovo število in delež, glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovin.

TIP INTERAKCIJ	INTERAKCIJE	
	ŠTEVILO	DELEŽ (%)
A	7	0,9 %
B	49	6,5 %
C	637	84,8 %
D	58	7,7 %
SKUPAJ	751	100%

V nadaljevanju bomo predstavili potencialne interakcije učinkovin glede na tip interakcije. V preglednicah bomo predstavili mesebojno delovanje tistih zdravilnih učinkovin glede na tip interakcije, ki so se ob odpustu pojavile štirikrat in pogosteje. Razen pri potencialnih interakcijah tipa A, bomo zaradi njihovega manjšega števila v preglednici predstavili vse potencialne interakcije teh učinkovin.

Interakcije tipa A

Preglednica VII: V preglednici so predstavljene vse potencialne interakcije učinkovin tipa A, njihovo število, resnost in zanesljivost potencialnih interakcij po Lexi Comp-u.

ATC 1	UČINKOVINA 1	ATC 2	UČINKOVINA 2	INTERAKCIJA		
				resnost	zanesljivost	število
A02BC01	Omeprazol	A12AA04	Kalcijev karbonat	ni znane interakcije	dobra	3
B01AA03	Varfarin	C10AA05	Atorvastatin	ni znane interakcije	zadostna	1
C10AA05	Atorvastatin	C10AX09	Ezetimib	ni znane interakcije	dobra	1
N05AH03	Olanzapin	A12AA04	Kalcijev karbonat	ni znane interakcije	dobra	2

Interakcije tipa B

Največ potencialnih interakcij tipa B se je pojavilo enkrat, sledijo potencialne interakcije, ki so se pojavile dvakrat in trikrat. Šest potencialnih interakcij učinkovin tipa B je bilo ob odpustu predpisanih največkrat (Preglednica VIII). Največkrat predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin med katerima potencialno prihaja do interakcije tipa B, je nastopila med ZU pantoprazol in ZU varfarin kar je razvidno v Preglednici IX.

Preglednica VIII: V preglednici so predstavljene vse potencialne interakcije učinkovin tipa B, njihovo število, pojavljanje, ter njihov delež glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovin.

INTERAKCIJE TIP A			
ŠTEVILO INTERAKCIJ	POJAVLJANJE INTERAKCIJ	SKUPAJ INTERAKCIJ	DELEŽ (%) INTERAKCIJ
1	30	30	4,0 %
2	2	4	0,5 %
3	3	9	1,2 %
6	1	6	0,8 %
SKUPAJ:		49	6,5 %

Preglednica IX: V preglednici je predstavljena najpogostejša potencialna interakcija tipa B, njeno število, resnost in zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u.

ATC 1	UČINKOVINA 1	ATC 2	UČINKOVINA 2	INTERAKCIJE		
				resnost	zanesljivost	število
A02BC02	Pantoprazol	B01AA03	Varfarin	zmerna	zadostna	6

Interakcije tipa C

Za razliko od interakcij tipa A in B, so interakcije tipa C in D klinično pomembne in zahtevajo posebno obravnavo. Interakcije tipa C predstavljajo med posameznimi tipi potencialnih interakcij največje število, in sicer 637. Največ potencialnih interakcij tipa C se je ob odpustu pojavilo enkrat, sledijo jim potencialne interakcije, ki so se pojavile dvakrat, trikrat, petkrat, štirikrat, sedemkrat in šestkrat. Osem, devet deset in šestnajst potencialnih interakcij učinkovin tipa C je bilo ob odpustu predpisanih največkrat (Preglednica X). Iz Preglednice XI je razvidno, da je bila največkrat predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin med katerima potencialno prihaja do interakcije med zdravilnima učinkovinama ASK in sertralinom, ASK in furosemidom, ASK in perindoprilom, ter med ASK in torasemidom.

Preglednica X: V preglednici so predstavljene vse potencialne interakcije učinkovin tipa C, njihovo število, pojavljanje in delež glede na vse obljene potencialne interakcije učinkovin.

INTERAKCIJE TIP A C			
ŠTEVILO INTERAKCIJ	POJAVLJANJE INTERAKCIJ	SKUPAJ INTERAKCIJ	DELEŽ INTERAKCIJ
1	267	267	35,5 %
2	57	114	15,2 %
3	27	81	10,8 %
4	9	36	4,8 %
5	10	50	6,7 %
6	3	18	2,4 %
7	4	28	3,7 %
8	1	8	1,1 %
9	1	9	1,2 %
10	1	10	1,3 %
16	1	16	2,1 %
SKUPAJ:		637	84,8 %

Preglednica XI: V preglednici so predstavljene potencialne interakcije učinkovin tipa C, ki so se pojavile štirikrat in pogosteje.

				INTERAKCIJE			
ATC 1	UČINKOVINA 1	ATC 2	UČINKOVINA 2	nastop	resnost	zanesljivost	število
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA09	Fozinopril		zmerna	zelo dobra	4
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA05	Ramipril		zmerna	zelo dobra	6
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA02	Enalapril		zmerna	zelo dobra	7
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C03CA04	Torasemid		zmerna	zadostna	8
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA04	Perindopril		zmerna	zelo dobra	9
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C03CA01	Furosemid		zmerna	zadostna	10
B03AA07	Železov(II)sulfat	A02BC01	Omeprazol		zmerna	dobra	4
C01AA08	Metildigoksin	C03CA04	Torasemid		zmerna	zadostna	7
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C03CA04	Torasemid		zmerna	dobra	4
C03BA11	Indapamid	C09AA05	Ramipril		zmerna	zadostna	4
C03CA01	Furosemid	C07AG02	Karvedilol		zmerna	zadostna	4
C03CA01	Furosemid	C07AB07	Bisoprolol		zmerna	zadostna	5
C03CA01	Furosemid	C09AA04	Perindopril		zmerna	zadostna	5
C07AB02	Metoprolol	C09AA04	Perindopril		zmerna	zadostna	4
C07AB07	Bisoprolol	C09AA05	Ramipril		zmerna	zadostna	5
N05AH03	Olanzapin	M01AB05	Diklofenak		zmerna	zadostna	5
N05AX08	Risperidon	C08DA01	Verapamil		zmerna	dobra	5
N05BA12	Alprazolam	A02BC01	Omeprazol		zmerna	dobra	4
N05CD08	Midazolam	C08DA01	Verapamil		zmerna	zadostna	4
N05CD08	Midazolam	C10AA05	Atorvastatin		zmerna	dobra	5
N05CD08	Midazolam	A02BC01	Omeprazol		zmerna	dobra	7
N06AB05	Paroksetin	B01AC06	Acetilsalicilna kislina		večja	zadostna	6
N06AB06	Sertralin	C08CA01	Amlodipin		zmerna	zadostna	4
N06AB06	Sertralin	B01AA03	Varfarin		zmerna	zadostna	5
N06AB06	Sertralin	C10AA01	Simvastatin		zmerna	zadostna	5
N06AB06	Sertralin	B01AC06	Acetilsalicilna kislina		večja	zadostna	16
N06AB10	Escitalopram	B01AC06	Acetilsalicilna kislina		večja	zadostna	6
N06AX11	Mirtazapin	M01AB05	Diklofenak		zmerna	zadostna	5
N06AX21	Duloksetin	B01AC06	Acetilsalicilna kislina		večja	zadostna	7
N06DA03	Rivastigmin	C07AB07	Bisoprolol	takojšen	zmerna	dobra	5

Interakcije tipa D

Interakcije tipa D so na drugem mestu po pogostnosti. Največ potencialnih interakcij učinkovin tipa D se pojavi enkrat, sledijo jim interakcije, ki se pojavijo dvakrat štirikrat in trikrat. Štiri potencialne interakcije učinkovin tipa D so bile ob odpustu predpisane

največkrat (Preglednica XII). Največkrat predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin med katerimi potencialno prihaja do interakcije, so bile kvetiapin in indapamid, risperidon in indapamid, ter sertralin in meloksikam, kar je prikazano v preglednici XIII.

Preglednica XII: V preglednici so predstavljene vse potencialne interakcije učinkovin tipa D, njihovo število, pojavljanje in delež glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovin.

INTERAKCIJE TIPA D			
ŠTEVILO INTERAKCIJ	POJAVLJANJE INTERAKCIJ	SKUPAJ INTERAKCIJ	DELEŽ (%) INTERAKCIJ
1	23	23	3,1 %
2	10	20	2,6 %
3	1	3	0,4 %
4	3	12	1,6 %
SKUPAJ:		58	7,7 %

Preglednica XIII: V preglednici so predstavljene potencialne interakcije učinkovin tipa D, ki so se pojavile štirikrat.

				INTERAKCIJE			
ATC 1	UČINKOVINA 1	ATC 2	UČINKOVINA 2	nastop	resnost	zanesljivost	število
N05AH04	Kvetiapin	C03BA11	Indapamid		večja	zadostna	4
N05AX08	Risperidon	C03BA11	Indapamid		večja	zadostna	4
N06AB06	Sertralin	M01AC06	Meloksikam		večja	zadostna	4

4.3 ZANESLJIVOST, RESNOST UČINKA IN ČAS NASTOPA POTENCIALNIH INTERAKCIJ PO LEXI COMP-U

Resnost potencialnih interakcij po Lexi Comp-u

Resnost oziroma nevarnost potencialne interakcije učinkovin po Lexi Comp-u je lahko manj pomembna, zmerna in večja. V Preglednici XIV vidimo, da ima največ potencialnih interakcij med učinkovinami zmerno resnost. Pri katerih je potrebno zdravljenje posledic učinkov potencialnih interakcij. Pri dobrih enajstih odstotkih je resnost potencialnih interakcij večja, kar ima lahko za posledico hospitalizacijo ali terapevtsko neučinkovitost. Malo več kot trije odstotki potencialnih interakcij imajo sprejemljiv izid potencialne

interakcije. Resnost oziroma nevarnost potencialnih interakcij med učinkovinami je manj pomembna.

Preglednica XIV: V preglednici je predstavljena resnost potencialnih interakcij učinkovin po Lexi Comp-u, njihovo število in delež glede na vse dobljene potencialne interakcije učinkovin.

INTERAKCIJE		
RESNOST	ŠTEVILO	DELEŽ (%)
ni znane interakcije	7	0,90 %
manj pomembna	24	3,20 %
zmerna	632	84,20 %
večja	88	11,70 %
SKUPAJ:	751	100 %

Čas nastopa potencialnih interakcij

Pri 48 kombinacijah potencialnih interakcij učinkovin predpisanih ob odpustu, je bil podan čas nastopa interakcije. Kar predstavlja 6,4 % glede na vse potencialne interakcije učinkovin. V Preglednici XV lahko vidimi pri koliko kombinacijah učinkovinah z medsebojnim delovanjem pride do takojšnega, hitrega in nastopa potencialne interakcije z zakasnitvijo. Največ potencialnih interakcij učinkovin je imelo takojšen nastop, sledijo potencialne interakcije s hitrim nastopom in potencialne interakcije z zakasnitvijo.

Preglednica XV: V preglednici je predstavljen nastop potencialnih interakcij po Lexi Comp-u, njihovo število in delež glede na vse potencialne interakcije učinkovin.

INTERAKCIJE		
NASTOP	ŠTEVILO	DELEŽ (%)
takojšen	26	3,5 %
hiter	18	2,4 %
z zakasnitvijo	4	0,5 %
SKUPAJ	48	6,4 %

Zanesljivost potencialnih interakcij po Lexi Comp-u

Zanesljivost podatkov interakcij med učinkovinami po Lexi Comp-u je lahko slaba, zadostna, dobra in zelo dobra. Iz Preglednice XVI vidimo, da je imelo največ kombinacij

učinkovin, ki so bile v medsebojnem delovanju zadostno zanesljivost potencialnih interakcij. Z več kot dvajsetimi odstotki jim sledijo potencialne interakcije učinkovin z dobro zanesljivostjo. Slabih devet odstotkov je imelo zelo dobro zanesljivost in slaba dva odstotka sta imel slabo zanesljivost potencialnih interakcij po Lexi Comp-u.

Preglednica XVI: V preglednici so predstavljene posamezne stopnje zanesljivosti potencialnih interakcij po Lexi Comp-u, njihovo število in delež glede na vse potencialne interakcije činkovin.

INTERAKCIJE		
ZANESLJIVOST	ŠTEVILO	DELEŽ (%)
slaba	14	1,90 %
dobra	180	23,80 %
zadostna	491	65,50 %
zelo dobra	66	8,80 %
SKUPAJ	751	100 %

4.4 POTENCIALNE INTERAKCIJE UČINKOVIN GLEDE NA ATC KLASIFIKACIJO

Med dobljenimi potencialnimi interakcijami nas je zanimalo, katere in koliko učinkovin iz posameznih ATC skupin so bile v potencialni interakciji in njihov delež. Podatke Excellove preglednice s potencialnimi interakcijami učinkovin smo najprej sortirali glede na ATC 1. V novo Excellovo preglednico smo prenesli vse potencialne interakcije učinkovine skupine A po ATC klasifikaciji, ki so bile pod oznako ATC 1. Nato smo vse sortirali še na ATC 2. Dobili smo sortirane učinkovine skupine A po ATC klasifikaciji, ki so bile v stolpcu pod oznako ATC 2. Tako smo naredili za vse učinkovine iz posameznih ATC skupin. Izdelali smo tabelo interakcij učinkovin glede na ATC klasifikacijo. Dobili smo podatek, katere in koliko učinkovin iz posameznih ATC skupin so bile v potencialni interakciji, njihovo število in delež, glede na skupno število potencialnih interakcij za vsako skupino zdravil po ATC klasifikaciji.

Največ potencialnih interakcij so imela ob odpustu zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja, sledijo jim zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov, ter zdravila za bolezni prebavil in presnove (Preglednica XVII). To so bila tudi zdravila, ki so bila najpogostejše predpisana ob odpustu (39) Zdravila iz ostalih skupin po ATC klasifikaciji so imela število potencialnih interakcij manjše, tudi predpisana so bila ob odpustu manjkrat.

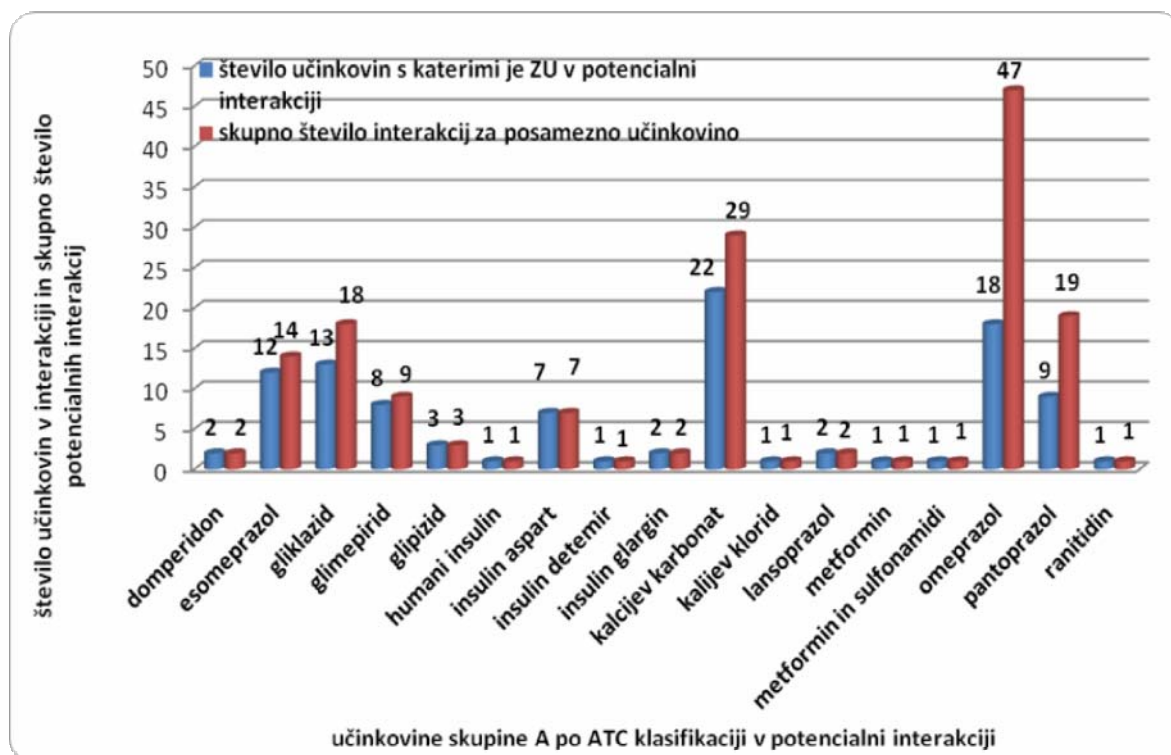
Preglednica XVII: V preglednici je predstavljeno število potencialnih interakcij in njihov delež za posamezno skupino zdravilo po ATC klasifikaciji.

ATC oznaka	ANATOMSKA GLAVNA SKUPINA	ŠTEVILO INTERAKCIJ	DELEŽ INTERAKCIJ (%)
A	zdravila za bolezni prebavil in presnove	149	11,4 %
B	zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	165	12,6 %
C	zdravila za bolezni srca in ožilja *	525	40,0 %
D	zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	2	0,2 %
G	zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	16	1,2 %
H	hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje - razen spolnih hormonov	7	0,5 %
J	zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	23	1,8 %
L	zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	8	0,6 %
M	zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	85	6,5 %
N	zdravila z delovanjem na živčevje	288	21,9 %
P	antiparazitiki, insekticidi in repelenti	2	0,2 %
R	zdravila za bolezni dihal	20	1,5 %
S	zdravila za bolezni čutil	21	1,6 %
SKUPAJ:		1311	100 %

Opomba: Vsota števila interakcij (1311) je večja od skupnega števila interakcij (751), ker so interakcije dvakrat štete.

Potencialne interakcije učinkovin skupine A po ATC klasifikaciji

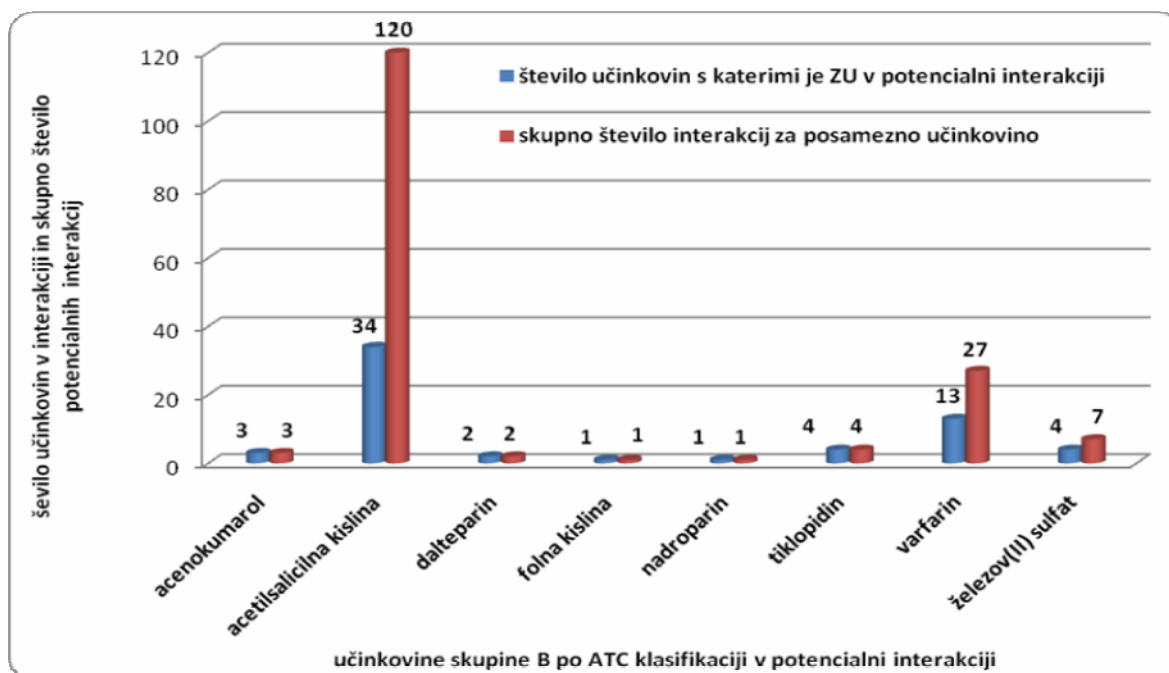
Kot je razvidno iz Slike 2 je bil kalcijev karbonat v medsebojnem delovanju z največjim številom učinkovin. Sledijo mu zdravila za kislinsko pogojene bolezni omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, ter zdravila za zdravljenje diabetesa gliklazid, glimepirid in insulin aspart. Ostale učinkovine iz skupine A, so imele potencialno interakcijo z eno, dvema in tremi učinkovinami. Šestkrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin, med katerima potencialno prihaja do interakcije tipa B. In sicer je prišlo do potencialne interakcije med zdravilnima učinkovinama pantoprazol in varfarin.



Slika 2: Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine A po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.

Potencialne interakcije učinkovin skupine B po ATC klasifikaciji

ASK ima v tej skupini zdravil potencialne interakcije z največjim številom učinkovin. Tudi skupno število vseh potencialnih interakcij ima največje. Varfarin je v potencialni interakciji s precej manjšim številom učinkovin kot ASK. Tiklopidin in železov(II)sulfat sta v potencialni interakciji s štirimi učinkovinami, sledita jima acenokumarol s tremi in dalteparin z dvema interakcijama. V interakcijo z eno učinkovino vstopata folna kislina in nadroparin, kar je prikazano na Sliki 3. ASK je bila ob odpustu sočasno največkrat predpisana s sertralinom, diuretikom Henlejeve zanke furosemidom, zaviralcem ACE perindoprilom in diuretikom Henlejeve zanke torasemidom. Vse interakcije so bile tipa C.

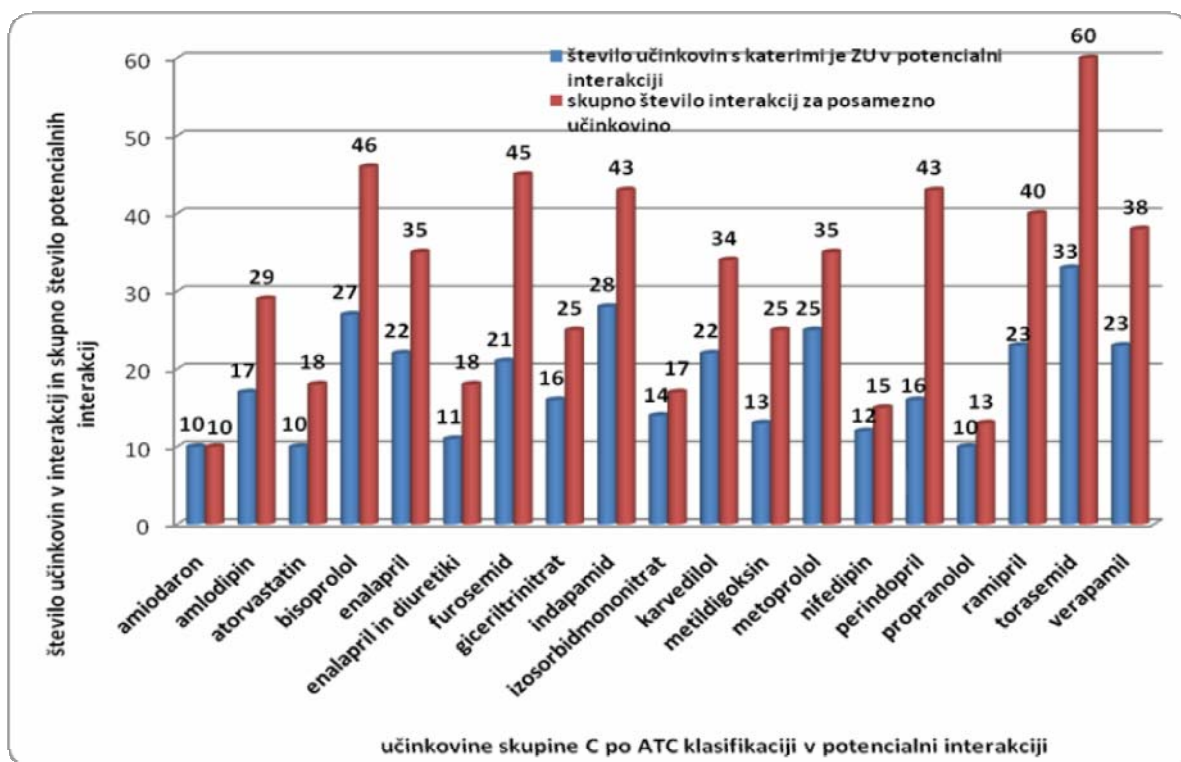


Slika 3: Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine B po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.

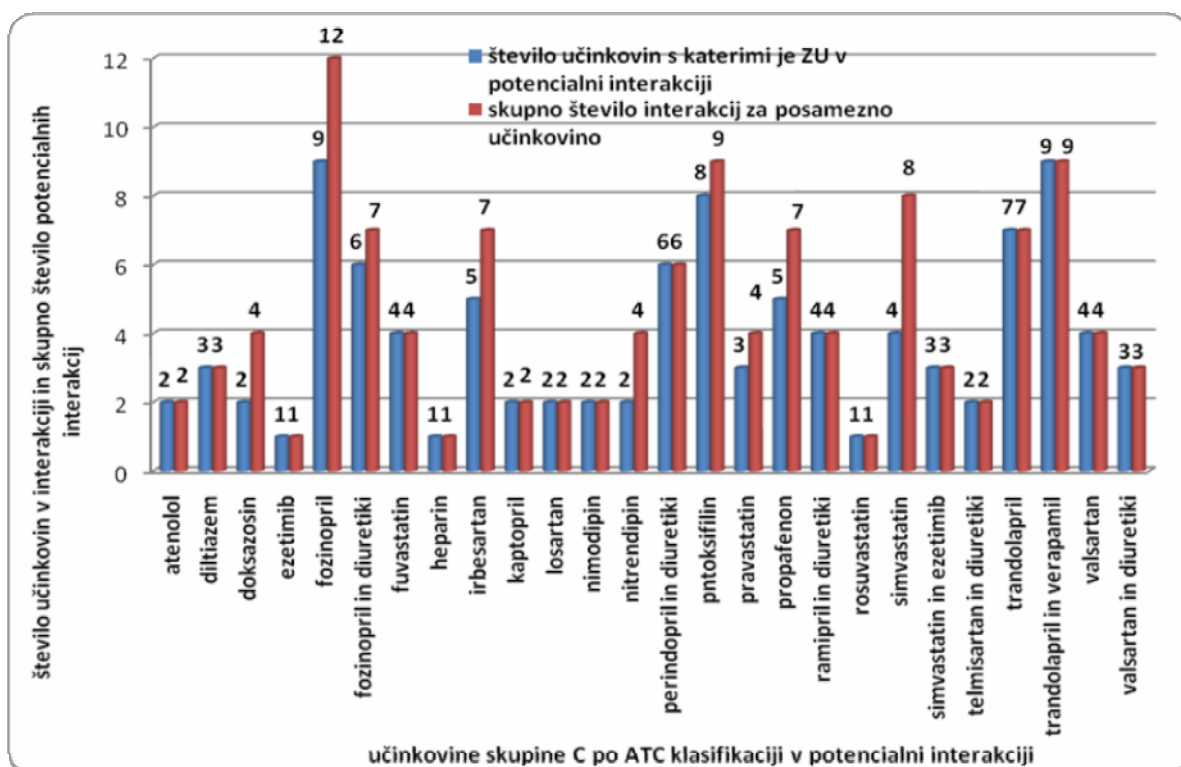
Potencialne interakcije učinkovin skupine C po ATC klasifikaciji

Zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja skupina C po ATC klasifikaciji, predstavlja skupino z največjim številom učinkovin s potencialnimi interakcijami, glede na vse ATC skupine. Ker ima ta skupina zdravil največ učinkovin s potencialnimi interakcijami, smo interakcije posameznih učinkovin v tej skupini razdelili na dva dela. Na Sliki 4a so predstavljene učinkovine, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji deset in več. Na Sliki 4b nadaljevanje pa so predstavljene potencialne interakcije učinkovin, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji ena, dva, tri, štiri, pet, šest, sedem, osem in devet. Za vsako učinkovino je podano število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji in skupno število potencialnih interakcij.

Na Sliki 4a vidimo, da je torasemid v potencialne interakcije z največjim številom učinkovin, tudi skupno število vseh interakcij ima največje. Po številu potencialnih interakcij mu sledijo indapamid, bisoprolol in metoprolol. Na Sliki 4b nadaljevanje vidimo, da so ezetimib, heparin, rosuvastatin v potencialni interakciji z eno učinkovino. Ostale učinkovine pa imajo potencialne interakcije z dvema, tremi, štirimi, petimi in šestimi, sedmimi, osmimi in devetimi učinkovinami. Ob odpustu so bile največkrat sočasno predpisani furosemid, perindopril in torasemid z ASK, med katerimi potencialno prihaja do interakcije tipa C.



Slika 4a: Na sliki so prikazane učinkovine skupine C po ATC klasifikaciji, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji deset in več.

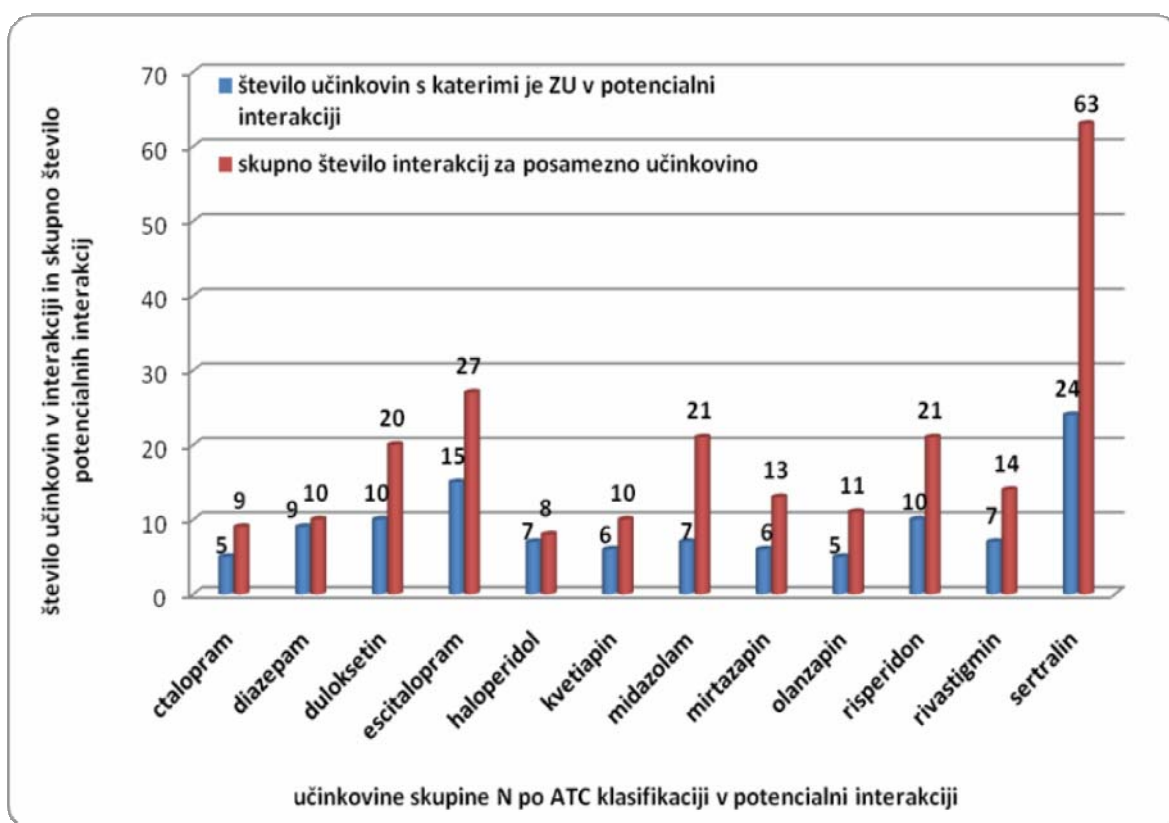


Slika 4b: Na sliki so prikazane učinkovine skupine C po ATC klasifikaciji, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji ena in več.

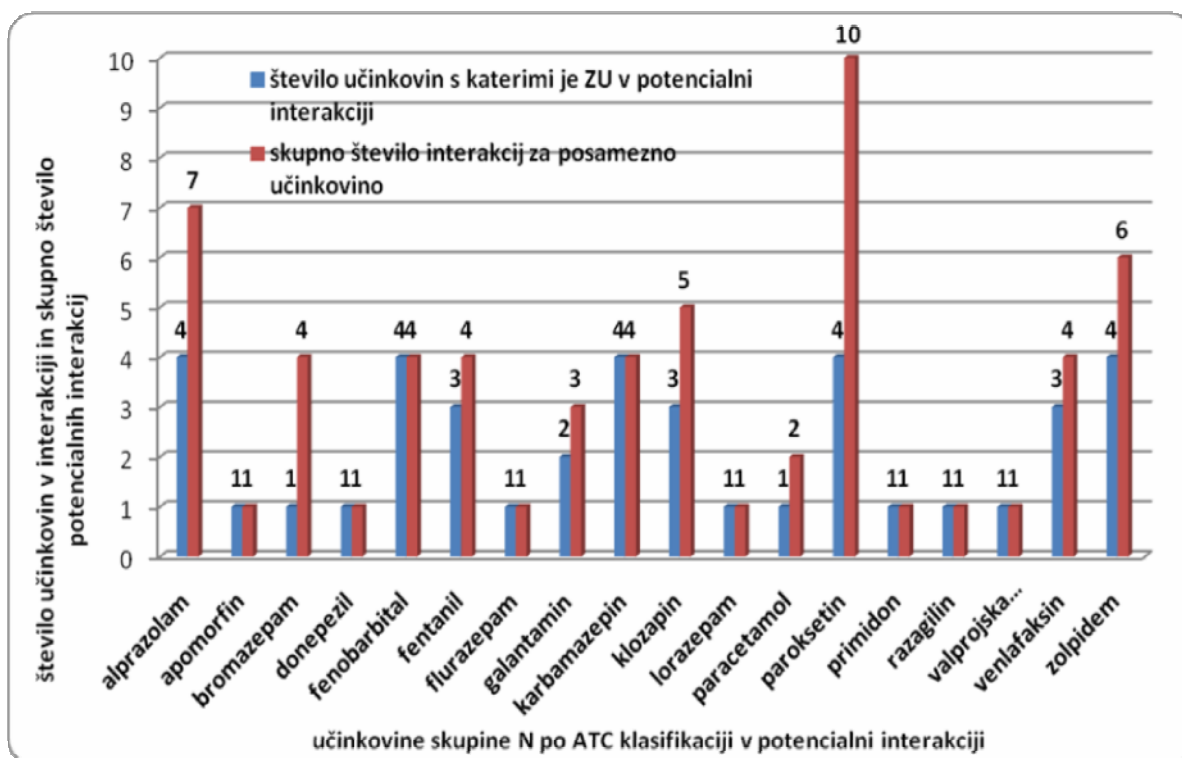
Potencialne interakcije učinkovin skupine N po ATC klasifikaciji

Zdravila z delovanjem na živčevje, skupina N po ATC klasifikaciji je druga skupina zdravil z največjim številom potencialnih interakcij. Ker ima tudi ta skupina veliko učinkovin s potencialnimi interakcijami, smo naredili enako kot pri skupini C po ATC klasifikaciji. Na Sliki 5a so predstavljene potencialne interakcije tistih učinkovin, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji pet in več.

Vidimo, da ima sertralin potencialne interakcije z največjim številom učinkovin, tudi skupno število vseh potencialnih interakcij ima največje. Ob odpustu je bil sertralin sočasno največkrat predpisan z ASK, med katerima obstaja potencialna interakcija. Na Sliki 5b nadaljevanje pa so predstavljene potencialne interakcije tistih učinkovin, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji ena, dve, tri in štiri.



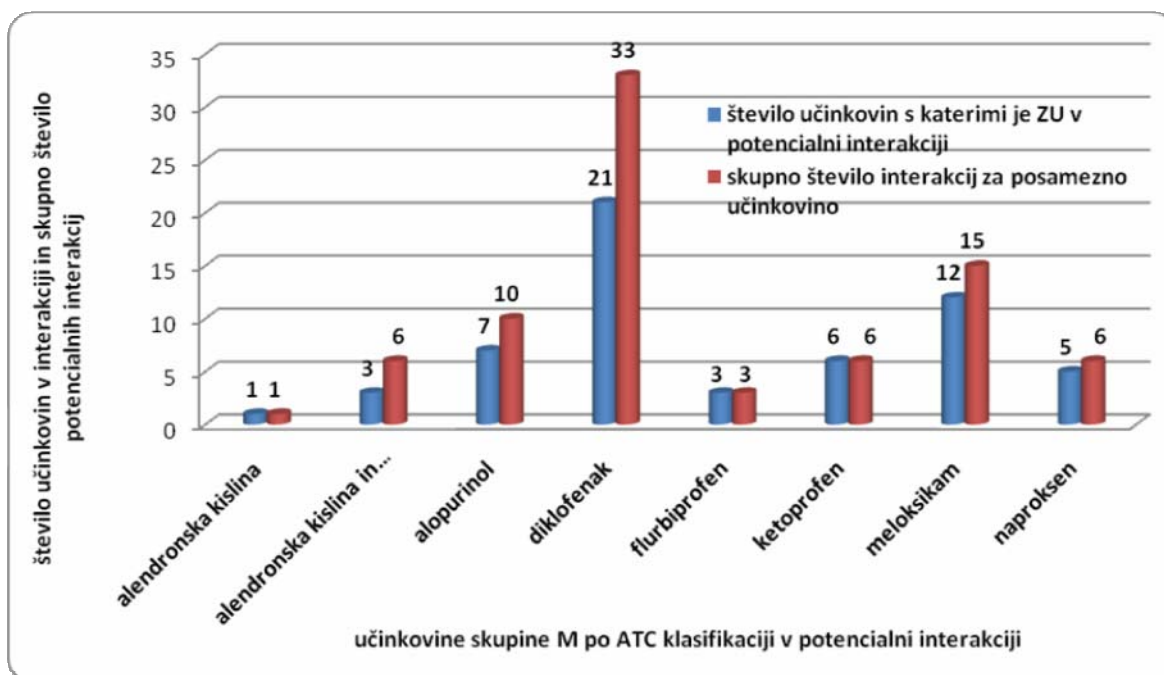
Slika 5a: Na sliki so prikazane učinkovine skupine N po ATC klasifikaciji, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji pet in več.



Slika 5b: Na sliki so prikazane učinkovine skupine N po ATC klasifikaciji, katere imajo število učinkovin s katerimi so v potencialni interakciji ena in več.

Potencialne interakcije učinkovin skupine M po ATC klasifikaciji

Zdravila za zdravljenje bolezni mišično skeletnega sistema skupina M po ATC klasifikaciji so bile največkrat v potencialni interakciji z učinkovinami iz skupine N po ATC klasifikaciji. Kot je prikazano na Sliki 6 je diklofenak v potencialni interakciji z največjim številom učinkovin. Po številu potencialnih interakcij mu sledijo meloksikam, alopurinol, ketoprofen, naproksen. Alendronska kislina je v potencialni interakciji z eno učinkovino, alendronska kislina in holekalCIFerol z dvema in fulbiprofen s po tremi učinkovinami.

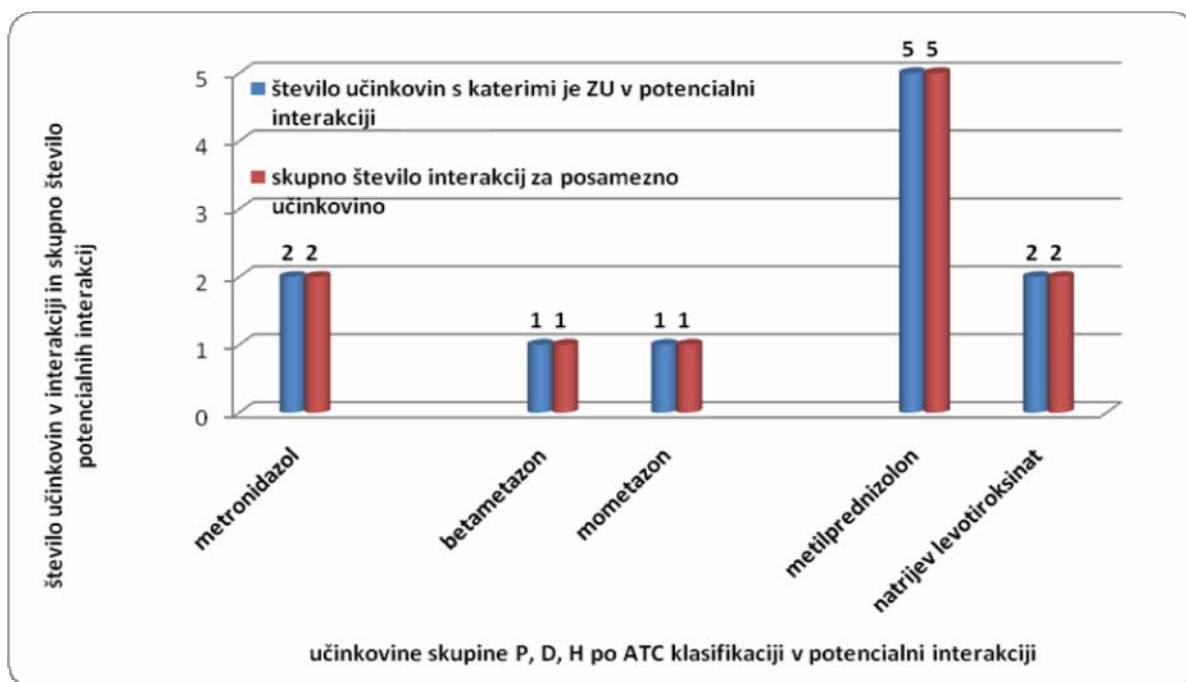


Slika 6: Na sliki so prikazane vse učinkovin skupine M po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.

Potencialne interakcije učinkovin skupin P, D, H glede na ATC klasifikacijo

Učinkovine iz ostalih ATC skupin so bile predpisane v manjšem številu, tudi število interakcij imajo manjše. Potencialne interakcije učinkovin pri zdravilih iz ostalih skupin po ATC klasifikaciji, se največkrat pojavijo enkrat, redko dvakrat in trikrat. Na Sliki 7 so predstavljene učinkovine iz skupine P, D, in H po ATC klasifikaciji, katere so bile v potencialni interakciji z ostalimi učinkovinami.

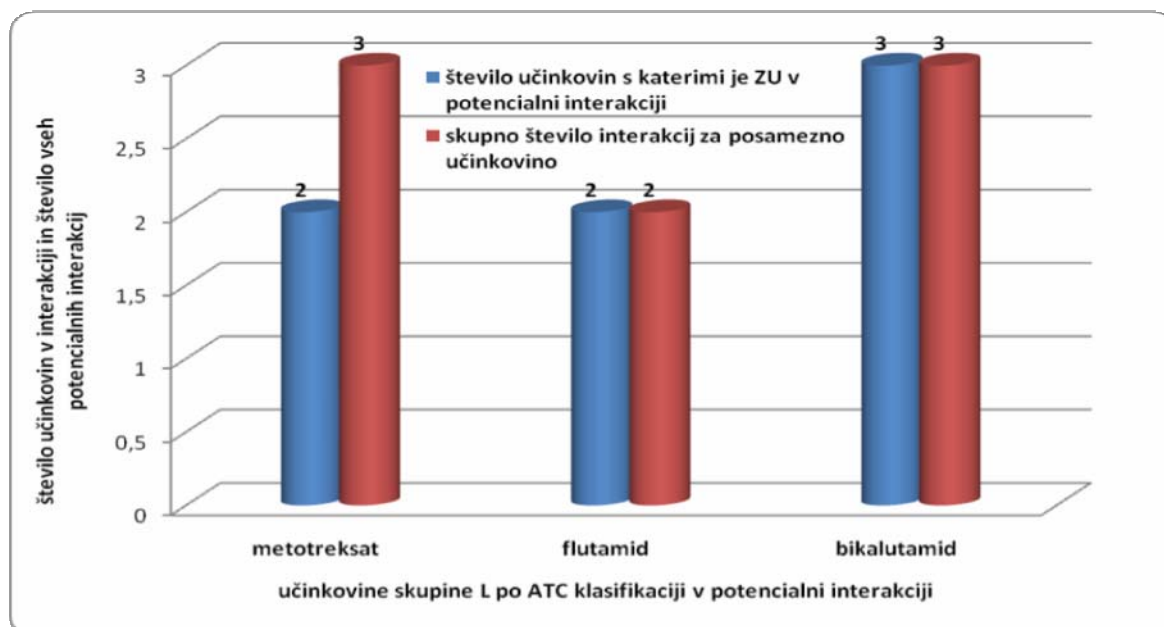
Metronidazol pripada skupini P (antiparazitiki, repelenti, insekticidi) po ATC klasifikaciji, v potencialni interakciji je z dvema učinkovinama iz skupine N po ATC klasifikaciji. Pripravki za zdravljenje kože in podkožnega tkiva, skupina D po ATC klasifikaciji. V tej skupini zdravil imata interakcije betametazon z ASK in mometazon s torasemidom. Učinkovine skupine H po ATC klasifikaciji, so hormonski pripravki, (razen spolni hormoni) za sistemsko zdravljenje. V tej skupini sta imela potencialne interakcije metilprednizolon in natrijev levotiroksinat. Metilprednizolon je v potencialni interakciji s petimi učinkovinami, natrijev levotiroksinat pa z dvema.



Slika 7: Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine P, D, H po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.

Potencialne interakcije učinkovin skupine L po ATC klasifikaciji

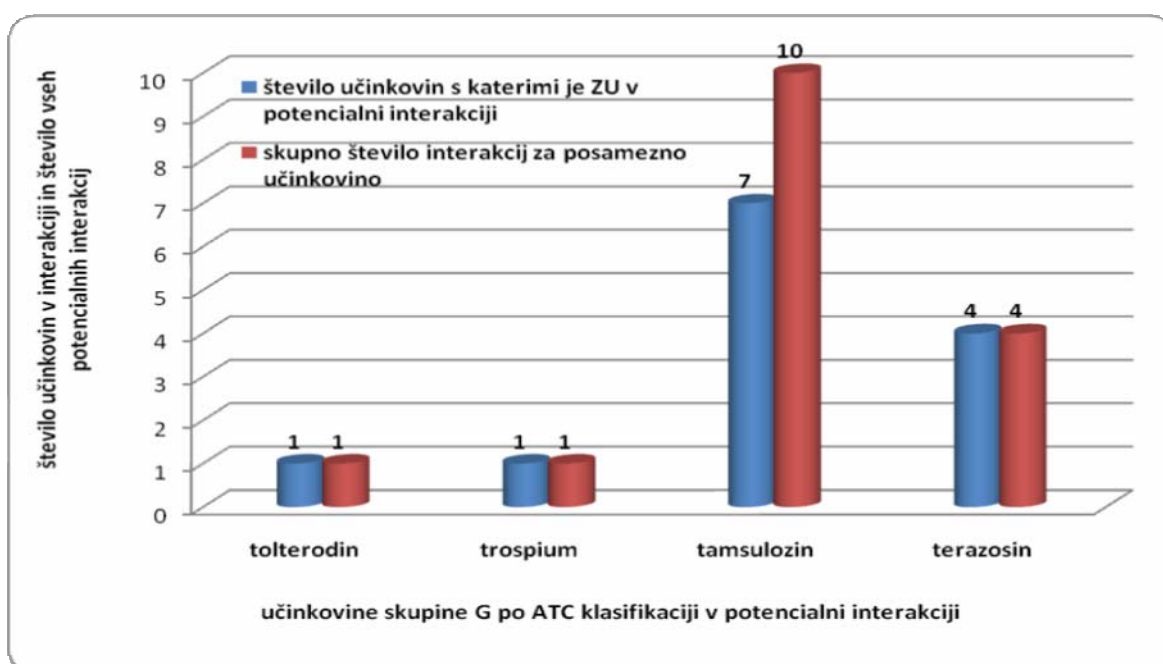
Skupina L po ATC klasifikaciji so imunomodulatorji, zdravil za zdravljenje novotvorb. Na Sliki 8 vidimo, da sta metotreksat in flutamid v potencialni interakciji vsak z dvema učinkovinama. Bikalutamid pa je v potencialni interakciji s po tremi učinkovinami.



Slika 8: Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine L po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.

Potencialne interakcije učinkovin skupine G po ATC klasifikaciji

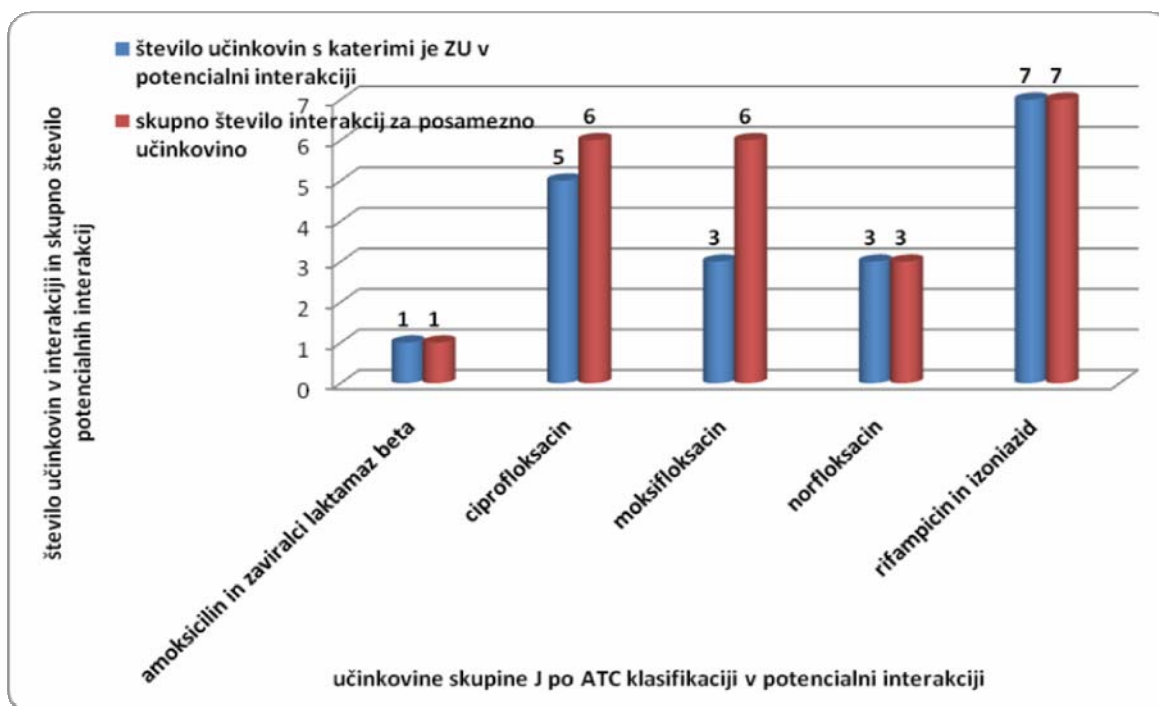
Pripravki za zdravljenje bolezni sečil in spolovil so učinkovine skupine G po ATC klasifikaciji. Iz Slike 9 vidimo, da je tamsulozin v potencialni interakciji z največjim številom učinkovin, sledi mu terazosin. Tolterodin in tropsium pa sta v potencialni interakciji vsak z eno učinkovino.



Slika 9: Na sliki so prikazane vse učinkovine skupine G po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.

Potencialne interakcije učinkovin skupine J po ATC klasifikaciji

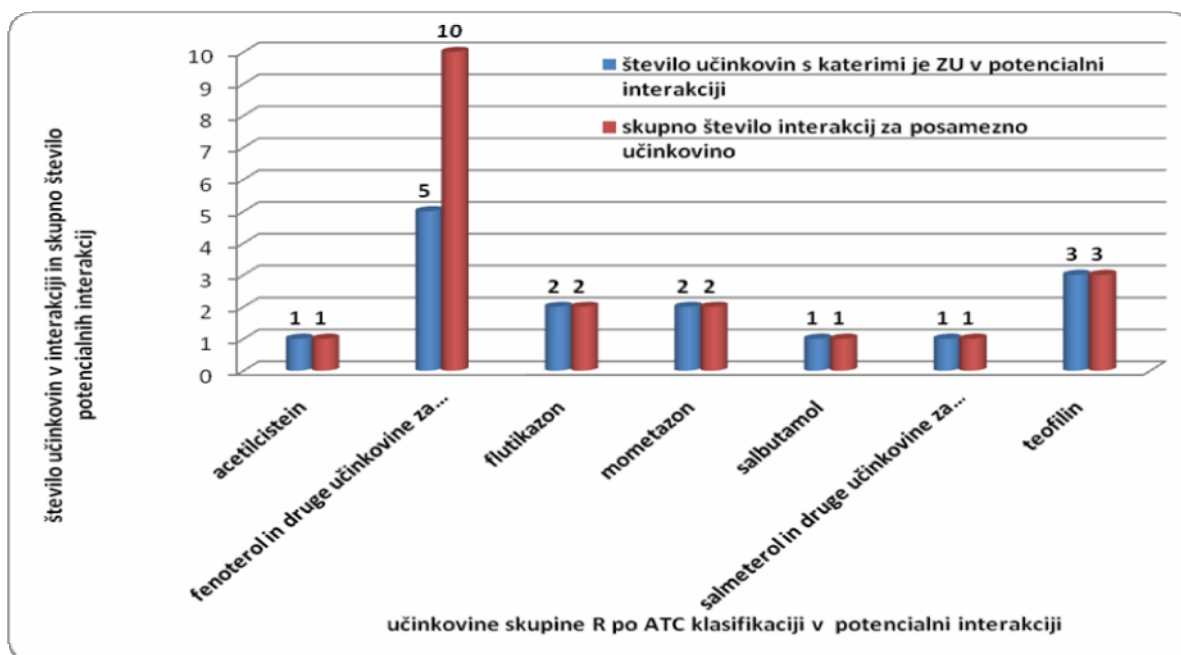
Zdravila za zdravljenje sistemskih infekcij, skupina J po ATC klasifikaciji, imajo naslednje število potencialnih interakcij. Rifampicin in izoniazid je v potencialni interakciji z največjim številom učinkovin. Sledijo mu ciprofloksacin, norfloksacin in moksifloksacin. Amoksisicilin in zaviralci laktamaz beta so v potencialni interakciji z eno učinkovino (Slika 10).



Slika 10: Na sliki so prikazane vse učinkovin skupine J po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.

Potencialne interakcije učinkovin skupine R po ATC klasifikaciji

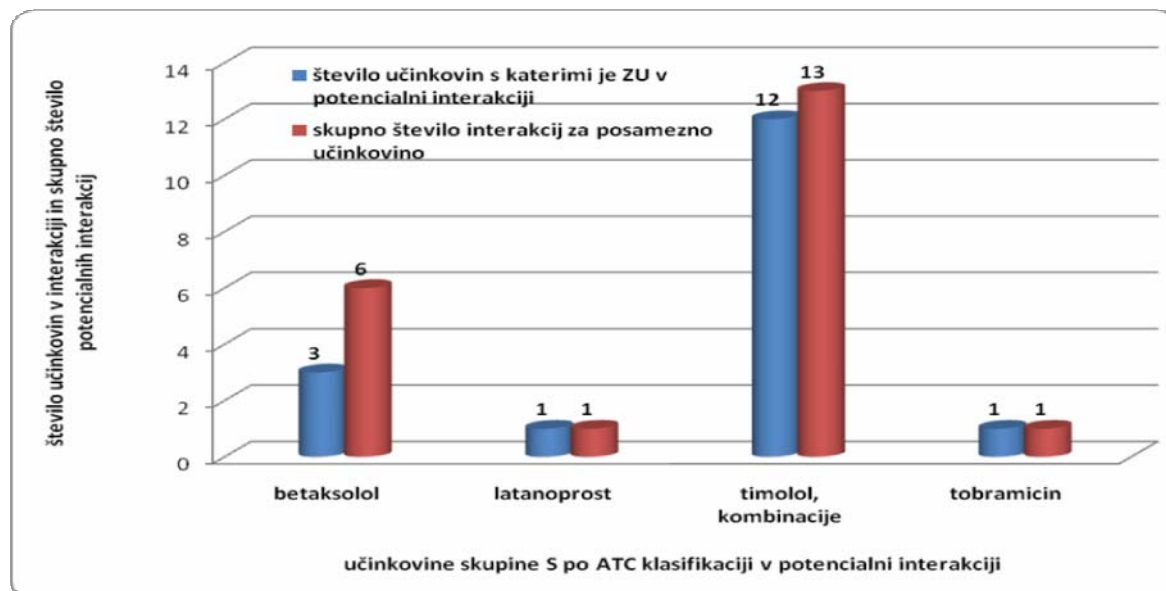
Zdravila za zdravljenje bolezni dihal, spadajo v skupino R po ATC klasifikaciji. Fenoterol in druge učinkovine za zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni so v potencialni interakciji z največjim številom učinkovinami v tej skupini. Teofilin je v potencialni interakciji s tremi učinkovinami, mometazon in flutikazon pa z dvema učinkovinama. Acetilcistein, salbutamol ter salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni pa imajo potencialne interakcije z eno učinkovino (Slika 11).



Slika 11: Na sliki so prikazane vse učinkovin skupine R po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.

Potencialne interakcije učinkovin skupine S po ATC klasifikaciji

Zdravila za zdravljenje bolezni čutil, spadajo v skupino S po ATC klasifikaciji. Timolol, kombinacije je bil v tej skupini v potencialni interakciji z največjim številom učinkovin. Bataksolol je v potencialni interakciji s tremi učinkovinami, tobramicin in latanoprost pa sta v potencialni interakciji z eno učinkovino (Slika 12).



Slika 12: Na sliki so prikazane vse učinkovin skupine S po ATC klasifikaciji, ki so v potencialni interakciji.

5. DISKUSIJA

V analizo interakcij med zdravili so bili vključeni vsi pacienti, ki so se zdravili na gerontopsihiatričnem oddelku PBI in bili odpuščeni v letu 2009. Z analizo smo dobili potencialne interakcije zdravilnih učinkovin, za katere je iz literature znano, da lahko potencialno medsebojno interagirajo. Vsaka interakcija ni nujno, da se izrazi pri vasakemu posamezniku in tudi ne z enako intenzivnostjo. Mi samega izražanja potencialnih interakcij pri osebah nismo preverjali. Pri polipragmatičnih bolnikih, ki prejemajo več kot šest zdravil hkrati, je verjetnost za medsebojno delovanje zdravil velika. Glede na to, da je prevladovala zelo stara populacija oseb, katere so imele poleg psihiatrične diagnoze še spremljevalne diagnoze, je verjetnost za interakcije še toliko večja. Saj so imele osebe poleg psihiatrične terapije tudi zelo veliko nepsihiatrične (39).

Povprečna starost pacientov je bila 77,8 let. V vseh starostnih skupinah so prevladovale ženske. (39). Po podatkih IVZ za leto 2009 se razmerje med številom moških in žensk s starostjo spreminja. Medtem ko je v starostnih skupinah do 59 let večje število moških, je v starostnih skupinah po 60 letu, večje število žensk (46).

Analiza je pokazala, da je pri 68,20 % oseb prišlo do potencialnih interakcij s predpisano terapijo ob odpustu. Od 39 uporabljenih psihiatričnih učinkovin jih je 31 bilo v potencialni interakciji z različnimi učinkovinami. In od 186 uporabljenih nepsihiatričnih učinkovin jih je 108 bilo v potencialni interakciji z različnimi učinkovinami. Potencialne interakcije so se pojavile največkrat enkrat, dvakrat, trikrat, petkrat, štirikrat, šestkrat, sedemkrat. Osem, devet, deset in šestnajst potencialnih interakcij učinkovin, so bile ob odpustu najpogostejše predpisane kombinacije zdravilnih učinkovin, med katerimi potencialno prihaja do interakcije.

Klinično pomembni interakciji tipa C in D predstavljata skupaj 92,5 % vseh potencialnih interakcij učinkovin ob odpustu. Analiza interakcij je pokazala, da med predpisanimi zdravili niso bila takša, med katerimi bi prišlo do potencialnih interakcij tipa X. Interakciji tipa A in B, kateri nista klinično pomembni predstavljata 7,4 % vseh potencialnih interakcij učinkovin. Potencialne interakcije učinkovin so se ob odpustu pojavile pri zdravilih iz vseh skupin po ATC klasifikaciji. Najpogostejše interakcije so imela zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja, sledijo zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov, ter zdravila za zdravljenje bolezni prebavil in presnove. V

nadaljevanju bomo predstavili potencialne interakcije učinkovin, ki so se pojavile štirikrat in več glede na tip interakcije.

Med dobljenimi rezultati predstavljajo potencialne interakcije **tip A** 0.9 % vseh interakcij učinkovin. Za te interakcije je iz literature znano, da med dvema učinkovinama ne obstaja znane farmakokinetične ali farmakodinamične interakcije. Do interakcije ni prišlo pri kombinaciji dveh učinkovin za zniževanje ravni serumskih lipidov to sta atorvastatin in ezetimib. Prav tako nista v potencialni interakciji antitrombotik varfarin in ezetimib. Obe kombinaciji sta bili predpisani enkrat. Do medsebojnega delovanja tudi ne pride med kalcijevim karbonatom in antipsihotikom olanzapinom. Kombinacija zdravilnih učinkovin, je bila ob odpustu predpisana dvakrat. Potencialna interakcija tip A, ki je bila ob odpustu predpisana trikrat je nastopila med zaviralci protonske črpalke omeprazolom in kalcijevim karbonatom. Zanesljivost potencialnih interakcij tipa A po Lexi Comp-u je dobra, razen pri interakciji med varfarinom in atorvastatinom, kjer je zanesljivost potencialne interakcije zadostna.

V skupini A po ATC klasifikaciji so imele ob odpustu največ potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami, zdravila za kislinsko pogojenih bolezni (A02). In sicer so bila zdravila za zdravljenje peptičnih razjed in gastroezofagealnega refluksa tudi ob odpustu najpogosteje predpisana (39). Po številu potencialnih interakcij jim sledijo zdravila za zdravljenje diabetesa (A10), in minerali (A12). Kalcijev karbonat je imel potencialne interakcije z največjim številom različnih učinkovin, med vsemi učinkovinami iz skupine A po ATC klasifikaciji. Vendar so bile kombinacije zdravilnih učinkovin s kalcijevim karbonatom ob odpustu predpisane največ enkrat. Največkrat je bil v potencialni interakciji z učinkovinami iz skupine N in C po ATC klasifikaciji. Najmanj potencialnih interakcij iz skupine A po ATC klasifikaciji, so imela zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih in funkcionalnih motenj (A03). In sicer je bila učinkovina domperidon v potencialni interakciji z dvema učinkovinama iz skupine N po ATC klasifikaciji. Največkrat predpisana kombinacija zdravil v skupini A po ATC klasifikaciji, je bila med omeprazolom in midazolamom, ki sta potencialno v interakciji. Kombinacija je bila ob odpustu predpisana sedemkrat.

Interakcije **tipa B** predstavljajo 6,5 % vseh potencialnih interakcij učinkovin ob odpustu. Gre za interakciji, katere klinično niso pomembne, saj ni potrebno ukrepanje ob njihovi

prisotnosti. Podatki kažejo, da obstaja premalo dokazov o klinično pomembnih posledicah sočasne uporabe dveh zdravilnih učinkovin pri interakcijah tipa B. Največje število potencialnih interakcij tipa B je bilo šest. Šestkrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin med katerima prihaja potencialne do interakcije tipa B in sicer med zaviralci protonske črpalke pantoprazolom in varfarinom. Pantoprazol poveča serumske koncentracije antagonistov vitamina K in s tem tudi njihov antikoagulativni učinek. Ob sočasnem jemanju varfarina ali acenokumarola s pantoprazolom je potrebno spremljati povečan antikoagulativni učinek in nagnjenost h krvavitvam. Resnost interakcije je zmerna, zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u pa je zadostna (41).

Interakcije **tipa C** so klinično pomembne, če se pojavijo je potrebna kontrola terapije. Predstavljajo 84,8 % vseh potencialnih interakcij učinkovin ob odpustu. Potencialna interakcija tipa C, ki je bila ob odpustu največkrat predpisana, nastopi med ASK in sertralinom. ASK med vsemi učinkovinami interagira z največjim številom učinkovin. Tudi skupno število vseh potencialnih interakcij ima največje. Podatek ne preseneča, saj so bili antitrombotiki med najpogostejše predpisanimi nepsihiatričnimi zdravili ob odpustu. ASK pa je bila med antitrombotiki najpogostejše predpisana učinkovina (39).

Kot smo omenili so v skupin B po ATC klasifikaciji imela največ potencialnih interakcij antitrombotiki (B01), najmanj potencialnih interakcij pa so imela zdravila za zdravljenje slabokrvnosti (B03).

Potencialne interakcije med ASK nastopijo tudi z ostalimi SSRI in sicer med paroksetinom in escitalopramom. Potencialna interakcija tipa C, ki nastopi med ASK in paroksetinom ter ASK in escitalopramom je bila ob odpustu predpisana šestkrat. Potencialna interakcija nastopi tudi med ASK in SNRI duloksetinom, ta kombinacija učinkovin je bila ob odpustu predpisana sedemkrat. SSRI in SNRI pri sočasni uporabi z ASK povečajo njen antitrombotični učinek. Zato je pri sočasni uporabi potrebno spremljati povečano nagnjenost h krvavitvam, še posebno iz GIT. (41). Vse potencialne interakcije učinkovin tipa C med ASK in antidepresivi imajo zadostno zanesljivost po Lexi Comp-u, resnost potencialnih interakcij je zmerna, razen pri interakciji med ASK in duloksetinom je resnost potencialne interakcije večja. Čeprav je bil ob odpustu najpogostejše predpisan antidepresiv mirtazapin ga ni bilo med interakcijami z ASK.

Poleg učinkovin z delovanjem na živčevje je bila ASK v potencialnih interakcijah tudi z učinkovinami za zdravljenje bolezni srca in ožilja. In sicer je bila ob odpustu ASK

največkrat predpisana sočasno z diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke in sicer furosemidom in torasemidom. Desetkrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin med ASK in furosemidom. Osemkrat pa je bila ob odpustu predpisana kombinacija med ASK in torasemidom. Resnost potencialnih interakcij je zmerna, zanesljivost podatkov po Lexi Compu pa je zadostna.

ASK zmanjša učinek diuretikov Henlejeve zanke, prav tako lahko diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke povečajo serumske vrednosti salicilatov in njihovo toksičnost. Pogosteje je potrebno spremljati simptome toksičnosti salicilatov, pri uporabi višjih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke. Prav tako moramo biti pozorni na odziv diuretikov Henlejeve zanke pri terapiji z višjimi odmerki ASK. Njuna sočasna uporaba je pokazala, da lahko pri zdravih posameznikih ta kombinacija za 30 % zmanjša izločanje salicilatov preko ledvic (41).

ASK vstopa v potencialne interakcije tudi z zaviralci ACE. Največkrat je bila ob odpustu sočasno predpisana s perindoprilom, in sicer devetkrat. Sedemkrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija med ASK in enalaprilom. Šestkrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija med ASK in ramiprilom. Štirikrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija med ASK in fozinoprilom. Zanesljivost teh potencialnih interakcij po Lexi Comp-u je zelo dobra, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. ASK pri sočasni uporabi z ACE inhibitorji, zmanjša njihov antihipertenzivni učinek (41).

Sedemkrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin med katerima prihaja potencialno do interakcije tipa C in sicer, med kardiotoničnim glikozidom metildigoksinom in diuretikom vhodnega kraka Henlejeve zanke torasemidom. Diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke povečajo neželene toksične učinke metildigoksina s povečano izgubo kalija. Kar povečuje hipokalijemijo. Z uporabo diuretikov, ki varčujejo s kalijem, lahko zmanjšamo izgubo kalija. Pri sočasni uporabi višjih odmerkov diuretikov z metildigoksinom, se priporoča spremljanje serumskih koncentracij kalija in glikozidov, da se izognemo toksičnim vplivom (41). Resnost potencialne interakcije je pri obeh kombinacijah učinkovin zmerna, zanesljivost potencialnih interakcij pa je zadostna.

Med potencialnimi interakcijami učinkovin tipa C, katere so se pojavile petkrat so bile največkrat udeležene učinkovine z delovanjem na živčevje skupina N po ATC klasifikaciji. Med vsemi učinkovinami skupine N po ATC klasifikaciji imajo največ potencialnih interakcij ob odpustu psihoanaleptiki (N06). Skupina zdravil z največjim številom potencialnih interakcij pa so bili antidepresivi, sledijo jim zdravila za zdravljenje demence.

Kot drugi po številu potencialnih interakcij so bili psiholeptiki (N05). Skupina z največjim številom potencialnih interakcije so bili antipsihotiki, sledijo jim hipnotiki in sedativi in anksiolitiki. Ostale podskupine zdravil antiepileptiki (N03), analgetiki (N02) in antiparkinsoniki (N04) imajo manjše število potencialnih interakcij. Sertralin vstopa v potencialne interakcije z največjim številom učinkovin med vsemi učinkovinami iz skupine N po ATC klasifikaciji. Bil je drugi najpogosteje predpisan antidepresiv ob odpustu (39).

Petkrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin med sertralinom in varfarinom, med katerima prihaja potencialno do interakcije. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Compu-u je zelo dobra, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. SSRI pri sočasni uporabi povečajo antikoagulativni učinek antagonistov vitamina K, na ta način povzročijo prekomerno redčenje krvi in tveganje za krvavitve. Kadar je potrebna terapija z višjimi odmerki varfarina je potrebno spremljati protrombinski čas (41).

Petkrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin med sertralinom in zdravili za zmanjšanje ravni serumskih lipidov simvastatinom, med katerima prihaja potencialno do interakcije. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u je zadostna, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. Do interakcije med simvastatinom in sertralinom pride, ker se obe učinkovini presnavljata preko istega CYP3A4, ena od učinkovin pa je inhibitor tega encima. In sicer je sertralin zmeren inhibitor CYP3A4, posledica česar je upočasnjena metabolizem simvastatina in posledično povečane serumske koncentracije in večji farmakološki učinek (41).

Mirtazapin najpogosteje predpisan antidepresiv ob odpustu iz PBI je v potencialni interakciji z diklofenakom. Kombinacija zdravilnih učinkovin diklofenaka in mirtazapina je bila ob odpustu predpisana petkrat. Potencialna interakcija ima zadostno zanesljivost po Lexi Comp-u, resnost za interakcijo pa je zmerna. Diklofenak je zmerni inhibitor CYP1A2 preko katerega se presnavlja tudi mirtazapin. Zato pri sočasni uporabi pride do upočasnjene metabolizma mirtazapina in povečanja njegovih serumskih koncentracij, ter toksičnega učinka (41).

Poleg antidepresivov prihaja do potencialne interakcije tudi med antipsihotikom olanzapinom in diklofenakom. Petkrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin med olanzapinom in diklofenakom. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u je zadostna, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. Diklofenak zmerni inhibitor CYP1A2 upočasni metabolizem olanzapina, ki se presnavlja preko CYP1A2. Posledično so povišane plazemske koncentracije olanzapina in večja

toksičnost (41). Antipsihotiki so bili med psihiatričnimi učinkovinami najpogostejše predpisani ob odpustu iz PBI. Najpogostejše predpisan antipsihotik ob odpustu je bil risperidon, sledita mu olanzapin in kветiapiн (39). Risperidon, kot najpogostejše predpisan antipsihotik ob odpustu je v potencialni interakciji z verapamilom. Petkrat je bila ob odpustu predpisana ta kombinacija zdravilnih učinkovin. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u je dobra, resnost za interakcijo pa je zmerna. Verapamil spada med selektivne zaviralce kalcijevih kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem (47). Risperidon je prvi atipični antipsihotik na tržišču, registriran je tudi pri zdravljenju vedenjskih motenj pri bolnikih z demenco (3). Sočasna uporaba risperidona z verapamilom, povzroči povečanje serumskih koncentracij risperidona. Pri višjih uporabljenih odmerkih verapamila je potrebno spremljati pojav ekstrapiramidalnih stranskih učinkov risperidona (41).

Med hipnotiki in sedativi je bil ob odpustu najpogostejše predpisan zolpidem, na drugem mestu po pogostnosti predpisovanja je bil midazolam (39). Midazolam in atorvastatin sta v potencialni interakciji. Petkrat je bila ob odpustu predpisana ta kombinacija zdravilnih učinkovin. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u je dobra, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. Atorvastatin poveča serumske koncentracije midazolama, zato je potrebno spremljati povečan učinek midazolama, pri bolnikih ki že prejemajo atorvastatin (41).

Kot zadnja potencialna interakcija učinkovin tipa C, ki se je pojavila v skupini N po ATC klasifikaciji je nastopila med rivastigminom in bisoprololom. Petkrat je bila ob odpustu predpisana ta kombinacija zdravilnih učinkovin. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u je dobra, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. Bisoprolol je zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, ki se uporabljajo pri zdravljenju hipertenzije (47). Rivastigmin spada v skupino zdravil I-Che, ki upočasnijo napredovanje simptomov povezanih z AD. Tako, da zavirajo delovanje encima acetilholinesteraze, odgovornega za razgradnjo acetilholina (48). I-Che pri sočasni uporabi povečajo hipotenzivni učinek beta blokatorjev. Previdnost sočasne uporabe velja, tudi za ostale učinkovine za zdravljenje demence, kot sta donepezil in galantamin (41).

V nadaljevanju bomo predstavili potencialne interakcije tipa C, ki so nastopile pri kombinaciji dveh zdravilnih učinkovin za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Potencialne interakcije so bile ob odpustu predpisane petkrat. Zdravila iz skupine C po ATC klasifikaciji so skupina zdravil z največjim številom potencialnih interakcij. Največ

potencialnih interakcij z različnimi učinkovinami je imela skupina zdravil diuretiki (C03), sledi jim skupina zdravil zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (C07) in skupina zdravil z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem (C09). To so tudi skupine zdravilnih učinkovin, ki so bile najpogostejše predpisane ob odpustu (39). Med vsemi učinkovinami iz skupine C po ATC klasifikaciji je vstopal torasemid v potencialne interakcije z največjim številom različnih učinkovin. Po številu potencialnih interakcij mu sledijo še indapamid, bisoprolol, metoprolol, ramipril in verapamil.

Do potencialnih interakcij pride pri sočasni uporabi beta blokatorjev in diuretikov vhodnega kraka Henlejeve zanke, med beta blokatorji in zaviralci ACE in pri sočasni uporabi dveh zaviralcev ACE. Vse te kombinacije zdravilnih učinkovin so bile petkrat predpisane ob odpustu. Zanesljivost potencialnih interakcij po Lexi Compu-u je zadostna, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. Pri sočasni uporabi dveh učinkovin za zniževanje krvnega tlaka pride do aditivnega oziroma sinergističnega antihipertenzivnega učinka. Potrebno je spremljanje krvnega tlaka, da ni prevelikega nihanja, pulz in stanje elektrolitov glede na mehanizem delovanja posameznih učinkovin. Diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke povečajo hipotenzivni in nefrotoksični učinek ACE inhibitorjev. Potrebno je spremljati pojav ortostatske hipotenzije (41).

Med potencialnimi interakcijami učinkovin tip C, ki so bile štirikrat predpisane ob odpustu, jih največ nastopi med dvema učinkovinama za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Sledijo potencialne interakcije, ki nastopijo med učinkovinami z delovanjem na živčevje in učinkovinami za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Štirikrat so bile sočasno ob odpustu predpisane učinkovine za znižanje krvnega tlaka. Pri sočasni uporabi dveh učinkovin za zniževanje krvnega tlaka pride do sinergističnega hipotenzivnega učinka. Priporočljivo je pogostejše spremljanje krvnega tlaka in simptomov hipotenzije (41).

Štirikrat je bila ob odpustu predpisana potencialna interakcija med gliceriltrinitratom in diuretikom vhodnega kraka Henlejeve zanke torasemidom. Gliceriltrinitrat je vazodilatator, uporablja se pri zdravljenju koronarnih ishemij, kot je angina pectoris (47). Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Compu-u je dobra, resnost potencialne interakcije pa je zmerna.

Štirikrat je bila ob odpustu predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin med furosemidom diuretikom vhodnega kraka Henlejeve zanke in zaviralcem adrenergičnih receptorjem beta karvedilolom. Potencialna interakcija ima zadostno zanesljivost po Lexi Comp-u, resnost potencialne interakcije pa je zmerna.

Do potencialne interakcije pride tudi med diuretikom dilucijskega segmenta, brez tiazidov indapamidom in zaviralci ACE ramiprilom. Štirikrat je bila ob odpustu predpisana ta kombinacija zdravilnih učinkovin. Zanesljivost potencialne interakcije je zadostna, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. Indapamid pri sočasni uporabi z ACE inhibitorji, poveča njihov hipotenzivni učinek. Pri začetku zdravljenja z inhibitorji ACE pri bolnikih, katere že prejemajo diuretike dilucijskega segmenta, brez tiazidov je potrebno spremljati pojav ortostatske hipotenzije in pojav nefrotoksičnega sindroma. Še posebno, če imajo bolniki znake hipovolemije in hiponatriemije (41).

Potencialna interakcija se pojavi tudi med blokatorjem adrenergičnih receptorjev beta metoprololom in zaviralcem ACE perindoprilom. Štirikrat je bila ob odpustu predpisana ta kombinacija učinkovin. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Compu-u je zadostna, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. Blokatorji β adrenergičnih receptorjev, zasedejo receptorje, ki so v steni žil in srčni mišici. Na ta način zmanjšajo učinek adrenergičnih hormonov, ki delujejo preko teh receptorjev. Adrenergični hormoni med katerimi je najpomembnejši noradrenalin, povzroči hitrejše bitje srca. Pod njihovim vplivom se poveča tudi moč krčenja srčne mišice (49). Perindopril je zaviralec ACE, uporablja se pri zdravljenju hipertenzije. Sprošča krvne žile in olajša srcu črpanje krvi (48). Sočasna uporaba dveh različnih antihipertenzivov, povzroči povečan hipotenzivni učinek. Pride do aditivnega oziroma sinergističnega hipotenzivnega učinka. Potrebno je spremljati hemodinamski status, glede na mehanizem delovanja pa tudi bitje srca in stanje elektrolitov (41).

V nadaljevanju bomo predstavili potencialne interakcije učinkovin tipa C, ki so bile predpisane štirikrat. Nastopile so med zdravlili z delovanjem na živčevje in zdravlili za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Potencialna interakcija nastopi med sertralinom in selektivnim zaviralcem kalcijevih kanalčkov z direktnim delovanjem na žile amlodipinom. Štirikrat je bila ob odpustu predpisana ta kombinacija učinkovin. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u je zadostna, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. Amlodipin blokira transport kalcija v gladke mišice koronarnih arterij in jih na ta način sprošča (48). Sertralin je zmerni inhibitor CYP3A4 in upočasni metabolizem amlodipina, ki se prav tako presnavlja preko tega CYP. Posledica so povišane plazemske koncentracije amlodipina, podaljšan je njegov farmakološki vpliv in večja toksičnost (41).

Midazolam je v potencialni interakciji s selektivnim zaviralcem kalcijevih kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem verapamilom. Štirikrat je bila ob odpustu

predpisana ta kombinacija učinkovin. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u je zadostna, resnost potencialne interakcije pa je zmerna. Verapamil je zmerni inhibitor CYP3A4 in upočasni metabolizem midazolama, ki se prav tako presnavlja preko tega CYP. Posledica so višje koncentracije midazolama in povečan farmakološki vpliv (41).

Ostale potencialne interakcije učinkovin, ki so se pojavile štirikrat so nastopile med naslednjimi učinkovinami. Potencialna interakcija nastopi med pripravki za zdravljenje slabokrvnosti, železovim(II)sulfatom in zaviralci protonske črpalke omeprazolom. Štirikrat je bila ob odpustu predpisana ta kombinacija učinkovin. Zaviralci protonske črpalke zmanjšajo absorpcijo železovih soli. To je še posebej pomembno pri osebah z majhnimi vrednostmi železa. Do takšne interakcije, pa ne pride med inhibitorji protonske črpalke in kompleksi Fe_3O z dekstranom. Zato se priporočajo, kot alternativa pri zdravljenju (41).

Naslednja potencialna interakcija nastopi med ASK in inhibitorjem ACE fozinoprilom. Štirikrat je bila predpisana ob odpustu ta kombinacija učinkovin. Slednjo interakcijo smo opisali že pri interakcijah med ASK in inhibitorji ACE.

Med desetimi najpogostejše predpisanimi učinkovinami ob odpustu ni bilo anksiolitikov. Lorazepam je bil najpogostejše predpisan anksiolitik, ki pa je bil na 12. mestu med učinkovinami in predstavlja 2% predpisanih zdravil (39). Potencialna interakcija nastopi med alprazolamom in inhibitorjem protonske črpalke omeprazolom. Štirikrat je bila ob odpustu predpisana ta kombinacija učinkovin. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u je dobra, resnost interakcije pa je zmerna. Alprazolam je tudi edini predstavnik benzodiazepinov z anksiolitičnim učinkom, med vsemi predstavniki učinkovin skupine N po ATC klasifikaciji, ki je bili v potencialni interakciji. Inhibitorji protonske črpalke povečajo serumske vrednosti benzodiazepinov, ki se presnavljajo v jetrih z oksidacijo. Kot alternativo pri zdravljenju, lahko v zameno za omeprazol uporabimo rabeprazol, ki ne poveča serumske vrednosti benzodiazepinov (41).

Predstavljene so bile vse potencialne interakcije učinkovin tipa C, katere so se pojavile štirikrat in pogostejše. V nadaljevanju bomo predstavili še potencialne interakcije učinkovin tipa D, ki so se pojavile štirikrat.

Interakcije učinkovin **tipa D** predstavljajo 7,7 % vseh potencialnih interakcij učinkovin ob odpustu. Gre za klinično pomembne interakcije, saj se pri njih priporoča sprememba odmerka ali zamenjava terapije.

Potencialna interakcija tipa D nastopi med diuretikom dilucijskega segmenta, brez tiazidov indapamidom in antipsihotikoma kvetiapihom in risperidonom. Štirikrat so bile ob odpustu predpisane te kombinacije zdravilnih učinkovin. Zanesljivost potencialnih interakcij po Lexi Comp-u je zadostna, resnost potencialne interakcij pa je večja. Indapamid spada med učinkovine, ki podaljšujejo QT interval (41). Kvetiapin in risperidon sta atipična antipsihotika. Številna psihotropna zdravila so povezana s spremembami v EKG-ju, z ventrikularnimi aritmijami in nenadno smrtjo. Uporaba nekaterih zdravil vodi v podaljšanje QT intervala, kar je dejavnik tveganja za ventrikularne aritmije »torsades des points« oziroma za polimorfno ventrikularno tahikardijo (3). Pri sočasni uporabi zdravil, ki podaljšujejo QT interval pride do sinergističnega učinka, ki lahko povzroči življenjsko ogrožajoče ventrikularne aritmije. Risperidon in kvetiapih lahko prav tako pri sočasni uporabi z antihipertenzivi povečata njihov hipotenzivni učinek (41, 48).

Naslednja potencialna interakcija tipa D je nastopila med sertralinom in meloksikamom. Štirikrat je bila ob odpustu predpisana ta kombinacija učinkovin. Zanesljivost potencialne interakcije po Lexi Comp-u je zadostna, resnost potencialne interakcije pa je večja. Meloksikam spada med nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (47). Posredno delujejo tudi na zmanjšano agregacijo trombocitov in na ta način povečajo verjetnost za krvavitve. (48). SSRI povečajo antiagregacijski učinek NSAR. Ker je povečano tveganje za krvavitve pri sočasni uporabi, se priporoča sprememba odmerka oziroma zamenjava terapije (41).

Predstavljene so bile potencialne interakcije učinkovin predpisanih ob odpustu, katere so se pojavile štirikrat in pogostejše. Vse te učinkovine, ki smo jih predstavili so bile v potencialni interakciji tudi z učinkovinami iz ostalih ATC skupin, število predpisanih kombinacij pa je bilo manjše.

Po literaturi zasledimo, da se klinično pomembne interakcije med zdravili pojavijo pri 7 % bolnikov, če jemljejo od 6 do 10 zdravil. Če bolniki jemljejo od 16 do 20 zdravil, se klinično pomembne interakcije pojavijo pri 40 % bolnikov. Dokazano je, da se pri 10-20 % hospitaliziranih bolnikov pojavijo neželeni učinki zdravil, pri 65 % bolnikov z izraženimi neželenimi učinki zdravil se hospitalizacija podaljša. (50). Glede na to da ne vemo ali je do izražanja interakcij pri osebah dejansko prišlo, bi bilo to zanimivo pogledati. Prav tako, bi bilo zanimivo vedeti, pri katerem številu uporabljenih zdravil so se klinično pomembne interakcije dejansko izrazile.

6. SKLEP

- analiza interakcij zdravil predpisanih ob odpustu iz PBI, je pokazala, da je pri 68,2 % oseb prišlo do potencialnih interakcij med predpisanimi zdravili.
- med klinično pomembnimi interakcijami učinkovin so bile najpogostejše potencialne interakcije tipa C (84,8%), sledijo jim potencialne interakcije tipa D (7,7 %).
- analiza interakcij je pokazala, da ob odpustu niso bila sočasno predpisana zdravila, pri katerih bi prišlo do interakcij tipa X.
- interakcije so se pojavile pri zdravilih iz vseh skupin po ATC klasifikaciji, najpogostejše so bile pri najpogostejše predpisanih zdravilih ob odpustu.
- največkrat so bila ob odpustu glede na ATC klasifikacijo sočasno predpisana zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja in zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov, ter zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov in zdravila z delovanjem na živčevje, med katerimi potencialno prihaja do interakcije.
- ASK najpogostejše predpisan antiagregatik ob odpustu, je bila največkrat sočasno predpisana z antidepresivi, diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke in zaviralci ACE.
- sertralin ima največ potencialnih interakcij med vsemi učinkovinami z delovanjem na živčevje. Največkrat je bil ob odpustu sočasno predpisan z ASK.
- diuretik Henlejeve zanke torasemid največkrat vstopa v potencialne interakcije v skupini zdravil za zdravljenje bolezni srca in ožilja.
- med klinično pomembnimi interakcijami tipa C, je bila ob odpustu največkrat sočasno predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin ASK in sertralina, ki sta potencialno v interakciji.
- med klinično pomembnimi interakcijami tipa D je bila ob odpustu največkrat predpisana kombinacija zdravilnih učinkovin atipsihotikov (kvetiapin, risperidon) in diuretikov dilucijskega segmenta, brez tiazidov indpamida, ter kombinacija sertralina in meloksikama.
- največji delež potencialnih interakcij učinkovin ima zadostno zanesljivost po Lexi Comp-u, resnost oziroma nevarnost potencialnih interakcij med zdravilnimi učinkovinami je bila največkrat zmerna.

- v nadaljevanju bi bilo zanimivo pogledati kakšen je bil delež oseb, pri katerih so se neželeni učinki zdravil dejansko izrazili. Prav tako bi bilo zanimivo vedeti pri katerem številu uporabljenih zdravil so se klinično pomembne interakcije pojavile.

7. LITERATURA

1. Statistični urad Republike Slovenije; URL: <http://www.stat.si>, (dostop: januar 2011)
2. Shaojun Shi, Klaus Morike, Ulrich Klotz: The clinical implications of ageing for rational drug therapy. Eur J Clin Pharmacol, 2008; Vol 64: 183 – 199
3. Kores Plesničar B: Osnove psihofarmakoterapije, Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta Maribor, Maribor, 2007: 5-121
4. Hajjar E R, Cafiero A C, Hanlon J T: Polipharmacy in Elderly Patients, The American Journal of Geriatrics Pharmacotherapy, 2007; Vol 5: 345-202
5. Piska N, Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil, Farmacevtski vestnik 2010,61: 213-226
6. Berkow R: The Merck Manual Home Edition, Veliko zdravstveni priročnik za domačo uporabo Mladinska knjiga, Ljubljana; 1998: 387-440
7. Virginia Geriatric: Medications to Avoid in the Elderly, URL: <http://www.virginiageriatrics.org/consult/medications/index.html>, (dostop: februar 2011)
8. Juurlink D N, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier D A: Drug-Drug Interaction Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity, 2003; Vol 289: 1652-1657
9. Pirmohamed M, Breckenridge A, Kitteringham R N, Park K: Adverse drug reactions, Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, Vol.316, 1998: 1295-1298
10. Shah R R: Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regim, British Journal of Clinical Pharmacology, Vol.58, 2004: 452-469
11. Lin P: Drug Interactions and Polypharmacy in the Elderly, The Canadian Alzheimer Disease Review, 2003: 10-13
12. Raich C, Abate M, Dunsworth T: Drug Interactions, School of Pharmacy, Drug Information Center, West Virginia University, 1997: 1-4
13. Fialova D, Onder G, Medication errors in the elderly people: contributing factors and future perspectives, British Journal of Clinical Pharmacology, 2009, 67:6, 641-645

14. McLean AJ, Le Couteur DG. A: Aging biology and geriatrics clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56(2): 163- 84
15. Chaurasia NR, Singh AK, Gambhir IS: Rational drug therapy in elderly, *Journal of The Indian Academy of Geriatrics* 2005; 2: 82-88
16. Papadopoulos J, Smithburger PL: Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: Management and pharmacokinetics considerations, *Crit Care Med* 2010; 38: 126-35
17. Turnheim K: When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology* 2003; 38: 843- 53
18. Mangoni A A, Jackson S H D: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 57: 6-14
19. Varma S, Sareen H, Trivedi J K: The Geriatrics Population and Psychiatric Medication, 2009 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>, (dostop: marec 2001)
20. Vestal R E, Aging and Pharmacology, American Cancer Society, 1997; 1302-1309
21. Klotz U: Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly, *Institute of Clinical Pharmacology, Stuttgart, Drug Metabolism Review*, 2009; 41(2): 67-76
22. Bressler R, Bahl J: Principles of Drug Therapy for the Elderly Patient, Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2003; 78: 1564-1577
23. Pharmacodynamics drug interactions, Mackie C. A, 2003, URL: <http://www.nes.scot.nhs.uk/prescribing/topics/drugactions/page1.htm>, (dostop: julij 2011)
24. Mallet L, Spinewine A, Huany A: The challenge of managing drug interactions in the elderly people, Department of Pharmacy and Division of Geriatrics Medicine, University Health Centre of Montreal, Vol. 370, 2007: 185-190
25. Drug Interactions: Introduction to drug interactions, Wood D J, URL: http://www.psnz.org.nz/public/cop/college_information/, (dostop julij 2011)
26. Pharmacokinetics interactions: Pharmacokinetic interactions are more complicated and difficult to predict because the interacting drugs often have unrelated actions, 2005, URL: <http://pharmacokineticinteractions.blogspot.com/>, (dostop: februar 2011)

27. Welling P G: Pharmacokinetics: processes, mathematics and applications, American chemical society, Washington, 2ed, 1997: 3-185
28. Zakia B: Role of cytochrome P-450 in drug interactions, Nutrition & Metabolism, BioMed Central, Vol 27, 2008: 1-10
29. Davies S J C, Eayrs S, Pratt P, Lennard M S: Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 in 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards, British Journal of Clinical Pharmacology, Vol.57, 2004: 464-472
30. Patrick LG: An Introduction to medicinal chemistry, Oxford University Press, New York, 2005: 136-159
31. Drug interactions and metabolism: Pharmacodynamics interactions, URL: <http://interactionsdrugs.blogspot.com/2005/04/pharmacodynamic-interactions.html>, (dostop: julij 2011).
32. Pharmacodynamics, Buschman B, URL: <http://rossmed.drbuschman.com/notes/semestertwo/pharmacodynamics.htm>, (dostop julij 2011)
33. Bačar C: Modra psihofarmakoterapija, Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana, Pharma Swiss, 2008: 13-83
34. Leigh-Perbenton A R, Moltke von L, Greenblatt J D: Psychopharmacology in the Elderly Person with Cardiovascular Disease, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Boston, Annals of Long-Term Care, Vol. 14, 2006: 34-44
35. Psihogeriatrja, Zbornik prispevkov, Zdravljenje duševnih moten v starosti, Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije, Zavod za preizkušanje zdravil, Ljubljana; 2002: 7-75
36. Mozayani A, Raymon L P: Handbook of Drug Interactions, A Clinical and Forensic Guide, Humana Press, Totowa, New Jersey, 2004: 3-215
37. Salz L B, Robinson D G, Woerner G M: Recognizing and Managing Antiypsichotics Drug Treatment Side Effects in the Elderly, Prime Care Companion J Psychiatry, 2004; 6 (suppl 2): 14-19
38. Cumminges J L: Drug Therapy Alzheimer's Disease, The New England Journal of Medicine, 2004; 351: 56-67

39. Eržen J, Značilnosti bolnikov in njihovega zdravljenja z zdravili na gerontopsihiatričnem oddelku Psihiatrične bolnišnice Idrija v letu 2009, Diplomaska naloga, Ljubljana, 2010: 1-27
40. Baza podatkov o zdravilih (BPZ online), URL: <http://www.zdravila.net>, (dostop: oktober 2010-februar 2011)
41. Lexi Comp Online: URL: <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>, (dostop: oktober 2010-februar 2011)
42. Lexi-Comp Knowledge solution, URL: http://www.luxlibris.com/slo/farm_14.htm (dostop: marec 2011)
43. <http://spss.en.softonic.com/> (dostop: junij 2011)
44. Lexi-interact data fields, URL: <http://webstore.lexi.com/>, (dostop junij 2011)
45. ATC/DDD Index 2010 : URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/, (dostop: oktober 2010-februar 2011)
46. Pečar-Čad S, Hribovšek T, Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2009, IVZ RS, URL: (dostop april 2011)
47. Inštitut za varovanje zdravja RS: URL: <http://www.ivz.si>, (dostop, april 2011)
48. MedicineNet, URL: <http://www.medicinenet.com/>, (dostop: april 2011)
49. <http://msdn.microsoft.com/en-us/library/ms950411.aspx>, (dostop: junij 2011)
50. Premuš Marušič A, Mrhar A, Interakcije med zdravili pri bolnikih na kirurškem oddelku splošne bolnišnice Murska Sobota, Zdrav Var 2010; 49: 189-201

PRILOGA

Preglednica XVIII: V preglednici so predstavljene vse dobljene potencialne interakcije učinkovin ob odpustu, urejene glede na oznako ATC1.

				INTERAKCIJE				
ATC 1	UČINKOVINA 1	ATC 2	UČINKOVINA 2	tip	nastop	resnost	zanesljivost	število
A02BA02	Ranitidin	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	1
A02BC01	Omeprazol	A10BB07	Glipizid	C		zmerna	zadostna	1
A02BC01	Omeprazol	A10BB12	Glimepirid	C		zmerna	zadostna	1
A02BC01	Omeprazol	B01AA03	Varfarin	C		zmerna	zadostna	1
A02BC01	Omeprazol	C10AA01	Simvastatin	C		večja	slaba	1
A02BC01	Omeprazol	C10AA05	Atorvastatin	C		večja	slaba	1
A02BC01	Omeprazol	L01BA01	Metotreksat	C		zmerna	dobra	2
A02BC01	Omeprazol	A12AA04	Kalcijev karbonat	A		ni znane interakcije	dobra	3
A02BC01	Omeprazol	A10BB09	Gliklazid	C		zmerna	zadostna	3
A02BC01	Omeprazol	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	zadostna	3
A02BC01	Omeprazol	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	zadostna	3
A02BC02	Pantoprazol	C10AA05	Atorvastatin	C		večja	slaba	2
A02BC02	Pantoprazol	B01AA03	Varfarin	B		zmerna	zadostna	6
A02BC03	Lansoprazol	C10AA05	Atorvastatin	C		večja	slaba	1
A02BC05	Esomeprazol	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	zadostna	1
A02BC05	Esomeprazol	C10AA01	Simvastatin	C		večja	slaba	1
A02BC05	Esomeprazol	C10AA04	Fluvastatin	C		večja	slaba	1
A02BC05	Esomeprazol	C10AA05	Atorvastatin	C		večja	slaba	1
A02BC05	Esomeprazol	C10AA07	Rosuvastatin	C		večja	slaba	1
A10AC01	Humani insulin	C09AA05	Ramipril	B		zmerna	zadostna	1
A10AD05	Insulin aspart	C09AA02	Enalapril	B		zmerna	zadostna	1
A10AD05	Insulin aspart	C09AA05	Ramipril	B		zmerna	zadostna	1
A10AD05	Insulin aspart	C09AA10	Trandolapril	B		zmerna	zadostna	1
A10AD05	Insulin aspart	C09BB10	Trandolapril in verapamil	B		zmerna	zadostna	1
A10AD05	Insulin aspart	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	dobra	1
A10AD05	Insulin aspart	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	dobra	1
A10AD05	Insulin aspart	C09DA07	Telmisartan in diuretiki	C		zmerna	dobra	1
A10AE04	Insulin glargin	C09AA04	Perindopril	B		zmerna	zadostna	1
A10AE04	Insulin glargin	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	dobra	1
A10AE05	Insulin detemir	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	dobra	1
A10BA02	Metformin	C03BA11	Indapamid	C		zmerna	dobra	1
A10BB07	Glipizid	C09AA04	Perindopril	B		zmerna	zadostna	1
A10BB07	Glipizid	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		zmerna	dobra	1
A10BB09	Gliklazid	C09AA02	Enalapril	B		zmerna	zadostna	1
A10BB09	Gliklazid	C09AA09	Fozinopril	B		zmerna	zadostna	1
A10BB09	Gliklazid	C09AA10	Trandolapril	B		zmerna	zadostna	1
A10BB09	Gliklazid	C03BA11	Indapamid	C		zmerna	dobra	1
A10BB09	Gliklazid	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	zadostna	1
A10BB09	Gliklazid	C09BA04	Perindopril in diuretiki	C		zmerna	dobra	1
A10BB09	Gliklazid	C09BA09	Fozinopril in diuretiki	C		zmerna	dobra	1
A10BB09	Gliklazid	C10AA04	Fluvastatin	C		zmerna	zadostna	1
A10BB09	Gliklazid	J01MA02	Ciprofloksacin	C	hiter	zmerna	dobra	1
A10BB09	Gliklazid	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	zadostna	2
A10BB09	Gliklazid	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		zmerna	dobra	3

A10BB12	Glimepirid	C09AA02	Enalapril	B		zmerna	zadostna	1
A10BB12	Glimepirid	C09BB10	Trandolapril in verapamil	B		zmerna	zadostna	1
A10BB12	Glimepirid	C09DA03	Valsartan in diuretiki	C		zmerna	dobra	1
A10BB12	Glimepirid	H02AB04	Metilprednizolon	C		zmerna	zelo dobra	1
A10BB12	Glimepirid	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna	zadostna	1
A10BB12	Glimepirid	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		zmerna	dobra	2
A10BD02	Metformin in sulfonamidi	C03BA11	Indapamid	C		zmerna	dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	A10BB12	Glimepirid	B	hiter	manj pomembna	zelo dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	C07AA05	Propranolol	B		manj pomembna	dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	C07AB02	Metoprolol	B		manj pomembna	dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	M01AC06	Meloksikam	B		manj pomembna	dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	M02AA15	Diklofenak	B		manj pomembna	dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zelo dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	C09AA09	Fozinopril	C		zmerna	dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	C09BB10	Trandolapril in verapamil	C		zmerna	dobra	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	C10BA02	Simvastatin in ezetimib	C		manj pomembna	zadostna	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	H03AA01	Natrijev levotiroksinat	D		zmerna	zadostna	1
A12AA04	Kalcijev karbonat	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	B		manj pomembna	zelo dobra	3
B01AA03	Varfarin	C10AA05	Atorvastatin	A		ni znane interakcije	zadostna	1
B01AA03	Varfarin	C01BC03	Propafenon	C	zakasnen	zmerna	zadostna	1
B01AA03	Varfarin	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	zadostna	1
B01AA03	Varfarin	C09CA04	Irbesartan	C		zmerna	zadostna	1
B01AA03	Varfarin	M01AC06	Meloksikam	C		zmerna	zadostna	1
B01AA03	Varfarin	M04AA01	Alopurinol	D		zmerna	dobra	2
B01AA07	Acenokumarol	A02BC02	Pantoprazol	C		zmerna	dobra	1
B01AB04	Dalteparin	M01AE03	Ketoprofen	C		zmerna	zadostna	1
B01AC05	Tiklopidin	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	zadostna	1
B01AC05	Tiklopidin	M01AC06	Meloksikam	C		zmerna	zadostna	1
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C05BA03	Heparin	C		zmerna	zadostna	1
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C08DA01	Verapamil	C	hiter	zmerna	zadostna	1
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C08DB01	Diltiazem	C	hiter	zmerna	zadostna	1
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09BA04	Perindopril in diuretiki	C		zmerna	zelo dobra	1
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	H02AB04	Metilprednizolon	C		zmerna	dobra	1
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	M01AC06	Meloksikam	C		zmerna	zadostna	1
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	M02AA10	Ketoprofen	C		zmerna	zadostna	1
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C04AD03	Pentoksifilin	C		zmerna	zadostna	2
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09BA09	Fozinopril in diuretiki	C		zmerna	zelo dobra	2
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	J01MA14	Moksifloksacin	C		zmerna	slaba	2
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	2
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	M01AE02	Naproxen	C		zmerna	zadostna	2
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09BA02	Enalapril in diuretiki	C		zmerna	zelo dobra	3
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA09	Fozinopril	C		zmerna	zelo dobra	4
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zelo dobra	6

B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zelo dobra	7
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	zadostna	8
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zelo dobra	9
B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C03CA01	Furosemid	C		zmerna	zadostna	10
B03AA07	Železov(II)sulfat	A02BC02	Pantoprazol	C		zmerna	dobra	1
B03AA07	Železov(II)sulfat	A12AA04	Kalcijev karbonat	D		manj pomembna	dobra	1
B03AA07	Železov(II)sulfat	H03AA01	Natrijev levotiroksinat	D		večja	dobra	1
B03AA07	Železov(II)sulfat	A02BC01	Omeprazol	C		zmerna	dobra	4
C01AA08	Metildigoksin	C03BA11	Indapamid	B		zmerna	zadostna	1
C01AA08	Metildigoksin	C09BA02	Enalapril in diuretiki	B		zmerna	zadostna	1
C01AA08	Metildigoksin	C09BA05	Ramipril in diuretiki	B		zmerna	zadostna	1
C01AA08	Metildigoksin	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	dobra	1
C01AA08	Metildigoksin	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	dobra	1
C01AA08	Metildigoksin	C09BB10	Trandolapril in verapamil	C		zmerna	zadostna	1
C01AA08	Metildigoksin	J04AM02	Rifampicin in izoniazid	C		zmerna	zadostna	1
C01AA08	Metildigoksin	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna	dobra	1
C01AA08	Metildigoksin	A02BC01	Omeprazol	B		manj pomembna	zelo dobra	2
C01AA08	Metildigoksin	C03CA01	Furosemid	C		zmerna	zadostna	2
C01AA08	Metildigoksin	A02BC02	Pantoprazol	B		manj pomembna	zelo dobra	3
C01AA08	Metildigoksin	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	3
C01AA08	Metildigoksin	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	zadostna	7
C01BD01	Amiodaron	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zadostna	1
C01BD01	Amiodaron	C10AA05	Atorvastatin	C		zmerna	zadostna	1
C01BD01	Amiodaron	G04CA02	Tamsulozin	C		zmerna	zadostna	1
C01BD01	Amiodaron	C03BA11	Indapamid	D		večja	zadostna	1
C01BD01	Amiodaron	C10AA04	Fluvastatin	D		zmerna	zadostna	1
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C01DA14	Izosorbidmononitrat	C		zmerna	dobra	1
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C03CA01	Furosemid	C		zmerna	dobra	1
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	dobra	1
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	dobra	1
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	dobra	1
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	dobra	1
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C09AA09	Fozinopril	C		zmerna	dobra	1
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C09DA07	Telmisartan in diuretiki	C		zmerna	dobra	1
C01DA02	Gliceriltrinitrat	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna	dobra	1
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C03BA11	Indapamid	C		zmerna	dobra	2
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	dobra	2
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	dobra	2
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C09BA02	Enalapril in diuretiki	C		zmerna	dobra	2
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	dobra	3
C01DA02	Gliceriltrinitrat	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	dobra	4
C01DA14	Izosorbidmononitrat	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	dobra	1
C01DA14	Izosorbidmononitrat	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	dobra	1
C01DA14	Izosorbidmononitrat	C08DB01	Diltiazem	C		zmerna	zadostna	1
C01DA14	Izosorbidmononitrat	C09BA02	Enalapril in diuretiki	C		zmerna	dobra	1
C01DA14	Izosorbidmononitrat	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	dobra	2
C01DA14	Izosorbidmononitrat	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	dobra	2
C02CA04	Izosorbidmononitrat	C03CA01	Furosemid	C		zmerna	zadostna	1
C02CA04	Izosorbidmononitrat	C08CA05	Nifedipin	C		zmerna	zelo dobra	1
C02CA04	Izosorbidmononitrat	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zadostna	1

C02CA04	Izosorbidmononitrat	C09BA05	Ramipril in diuretiki	C		zmerna	zadostna	1
C02CA04	Izosorbidmononitrat	C09BB10	Trandolapril in verapamil	C		zmerna	zelo dobra	1
C02CA04	Izosorbidmononitrat	C07AB07	Bisoprolol	D	takojšen	zmerna	zadostna	1
C02CA04	Doksazosin	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	zadostna	2
C02CA04	Doksazosin	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	2
C03BA11	Indapamid	C07AA05	Propranolol	C		zmerna	zadostna	1
C03BA11	Indapamid	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	zadostna	1
C03BA11	Indapamid	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	zadostna	1
C03BA11	Indapamid	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zadostna	1
C03BA11	Indapamid	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	1
C03BA11	Indapamid	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zadostna	1
C03BA11	Indapamid	C09CA03	Valsartan	C		zmerna	zadostna	1
C03BA11	Indapamid	G04CA03	Terazosin	C		zmerna	zadostna	1
C03BA11	Indapamid	M01AB05	Diklofenak	C		manj pomembna	dobra	1
C03BA11	Indapamid	M01AE09	Flurbiprofen	C		manj pomembna	dobra	1
C03BA11	Indapamid	M04AA01	Alopurinol	C		večja	zadostna	1
C03BA11	Indapamid	J01MA14	Moksifloksacin	D		večja	zadostna	1
C03BA11	Indapamid	C03CA01	Furosemid	C		zmerna	zadostna	2
C03BA11	Indapamid	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	zadostna	2
C03BA11	Indapamid	C09CA04	Irbesartan	C		zmerna	zadostna	2
C03BA11	Indapamid	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zadostna	3
C03BA11	Indapamid	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	4
C03CA01	Furosemid	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	zadostna	1
C03CA01	Furosemid	C04AD03	Pentoksifilin	C		zmerna	zadostna	1
C03CA01	Furosemid	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zadostna	1
C03CA01	Furosemid	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	1
C03CA01	Furosemid	C09AA09	Fozinopril	C		zmerna	zadostna	1
C03CA01	Furosemid	C09AA10	Trandolapril	C		zmerna	zadostna	1
C03CA01	Furosemid	C09BA04	Perindopril in diuretiki	C		zmerna	zadostna	1
C03CA01	Furosemid	C09BA09	Fozinopril in diuretiki	C		zmerna	zadostna	1
C03CA01	Furosemid	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zadostna	2
C03CA01	Furosemid	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zelo dobra	2
C03CA01	Furosemid	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	zadostna	4
C03CA01	Furosemid	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	zadostna	5
C03CA01	Furosemid	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zadostna	5
C03CA04	Torasemid	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C08CA05	Nifedipin	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C09AA09	Fozinopril	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C09BA02	Enalapril in diuretiki	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C09BB10	Trandolapril in verapamil	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C09CA01	Losartan	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C09CA04	Irbesartan	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C10AA04	Fluvastatin	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	D07AC13	Mometazon	C		zmerna	dobra	1
C03CA04	Torasemid	J04AM02	Rifampicin in izoniazid	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	M01AE03	Ketoprofen	C		zmerna	zelo dobra	1
C03CA04	Torasemid	M02AA10	Ketoprofen	C		zmerna	zelo dobra	1

C03CA04	Torasemid	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna	zadostna	1
C03CA04	Torasemid	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	2
C03CA04	Torasemid	M04AA01	Alopurinol	C		večja	zadostna	2
C03CA04	Torasemid	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	zadostna	3
C03CA04	Torasemid	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zadostna	3
C04AD03	Pentoksifilin	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	zadostna	1
C04AD03	Pentoksifilin	C08CA05	Nifedipin	C		zmerna	zadostna	1
C04AD03	Pentoksifilin	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	1
C04AD03	Pentoksifilin	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna	zadostna	1
C07AA05	Propranolol	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zadostna	1
C07AA05	Propranolol	M01AE03	Ketoprofen	C		zmerna	zadostna	1
C07AA05	Propranolol	G04CA03	Terazosin	D		zmerna	zadostna	1
C07AB02	Metoprolol	C08CA06	Nimodipin	C		zmerna	zadostna	1
C07AB02	Metoprolol	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	1
C07AB02	Metoprolol	C09AA10	Trandolapril	C		zmerna	zadostna	1
C07AB02	Metoprolol	C09BA04	Perindopril in diuretiki	C		zmerna	zadostna	1
C07AB02	Metoprolol	C09CA04	Irbesartan	C		zmerna	zadostna	1
C07AB02	Metoprolol	M01AC06	Meloksikam	C		zmerna	zadostna	1
C07AB02	Metoprolol	G04CA02	Tamsulozin	D	takojšen	zmerna	zadostna	2
C07AB02	Metoprolol	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zadostna	3
C07AB02	Metoprolol	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zadostna	4
C07AB03	Atenolol	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	1
C07AB03	Atenolol	C09AA10	Trandolapril	C		zmerna	zadostna	1
C07AB07	Bisoprolol	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zadostna	1
C07AB07	Bisoprolol	C08CA05	Nifedipin	C		zmerna	zadostna	1
C07AB07	Bisoprolol	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zadostna	1
C07AB07	Bisoprolol	C09AA09	Fozinopril	C		zmerna	zadostna	1
C07AB07	Bisoprolol	C09AA10	Trandolapril	C		zmerna	zadostna	1
C07AB07	Bisoprolol	C09BA09	Fozinopril in diuretiki	C		zmerna	zadostna	1
C07AB07	Bisoprolol	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	1
C07AB07	Bisoprolol	M01AE02	Naproksen	C		zmerna	zadostna	1
C07AB07	Bisoprolol	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zadostna	3
C07AB07	Bisoprolol	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	5
C07AG02	Karvedilol	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zadostna	1
C07AG02	Karvedilol	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	1
C07AG02	Karvedilol	C09AA09	Fozinopril	C		zmerna	zadostna	1
C07AG02	Karvedilol	C09BA02	Enalapril in diuretiki	C		zmerna	zadostna	1
C07AG02	Karvedilol	M01AE03	Ketoprofen	C		zmerna	zadostna	1
C07AG02	Karvedilol	M02AA10	Ketoprofen	C		zmerna	zadostna	1
C07AG02	Karvedilol	C09CA04	Irbesartan	C		zmerna	zadostna	2
C07AG02	Karvedilol	G04CA02	Tamsulozin	D	takojšen	zmerna	zadostna	2
C07AG02	Karvedilol	C10AA05	Atorvastatin	C		zmerna	zadostna	3
C08CA01	Amlodipin	M01AB05	Diklofenak	B		manj pomembna	zelo dobra	1
C08CA01	Amlodipin	C09BA04	Perindopril in diuretiki	C		zmerna	zadostna	1
C08CA01	Amlodipin	G04CA02	Tamsulozin	C		zmerna	zadostna	1
C08CA01	Amlodipin	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zadostna	2
C08CA01	Amlodipin	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	2
C08CA01	Amlodipin	C09AA04	Perindopril	C		zmerna	zadostna	3
C08CA05	Nifedipin	M01AB05	Diklofenak	B		manj pomembna	zelo dobra	1
C08CA05	Nifedipin	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	zadostna	1
C08CA05	Nifedipin	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna	zadostna	1
C08CA05	Nifedipin	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zadostna	2
C08CA06	Nimodipin	J01MA06	Norfloksacin	C		zmerna	zadostna	1

C08CA08	Nitrendipin	S01ED02	Betaksolol	C		zmerna	zadostna	2
C08DA01	Verapamil	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	dobra	1
C08DA01	Verapamil	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	dobra	1
C08DA01	Verapamil	G04CA02	Tamsulozin	C		zmerna	zadostna	1
C08DA01	Verapamil	L02BB01	Flutamid	C		zmerna	zadostna	1
C09AA01	Kaptopril	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zadostna	1
C09AA01	Kaptopril	C09BA02	Enalapril in diuretiki	C		zmerna	dobra	1
C09AA02	Enalapril	G04CA03	Terazosin	C		zmerna	zadostna	1
C09AA02	Enalapril	M01AB05	Diklofenak	C	hiter	zmerna	zelo dobra	1
C09AA02	Enalapril	M01AC06	Meloksikam	C	hiter	zmerna	zelo dobra	1
C09AA02	Enalapril	M04AA01	Alopurinol	D	takojšen	večja	zadostna	1
C09AA02	Enalapril	C09BA02	Enalapril in diuretiki	C		zmerna	zadostna	3
C09AA04	Perindopril	C08DA01	Verapamil	B		zmerna	dobra	1
C09AA04	Perindopril	M01AC06	Meloksikam	C	hiter	zmerna	zelo dobra	1
C09AA04	Perindopril	M01AB05	Diklofenak	C	hiter	zmerna	zelo dobra	3
C09AA05	Ramipril	C09BA05	Ramipril in diuretiki	C		zmerna	dobra	1
C09AA05	Ramipril	G04CA03	Terazosin	C		zmerna	zadostna	1
C09AA05	Ramipril	M01AB05	Diklofenak	C	hiter	zmerna	zelo dobra	1
C09AA05	Ramipril	M01AC06	Meloksikam	C	hiter	zmerna	zelo dobra	1
C09AA05	Ramipril	M01AE02	Naprosken	C	hiter	zmerna	zelo dobra	1
C09AA05	Ramipril	M01AE09	Flurbiprofen	C	hiter	zmerna	zelo dobra	1
C09AA05	Ramipril	M04AA01	Alopurinol	D	takojšen	večja	zadostna	2
C09AA09	Fozinopril	C09BA09	Fozinopril in diuretiki	C		zmerna	dobra	1
C09AA10	Trandolapril	M04AA01	Alopurinol	D	takojšen	večja	zadostna	1
C09BA02	Enalapril in diuretiki	M01AE03	Ketoprofen	C	hiter	zmerna	zelo dobra	1
C09BA02	Enalapril in diuretiki	M02AA10	Ketoprofen	C	hiter	zmerna	zelo dobra	1
C09BA05	Ramipril in diuretiki	M01AC06	Meloksikam	C	hiter	zmerna	zelo dobra	1
C09BB10	Trandolapril in verapamil	H02AB04	Metilprednizolon	C		zmerna	dobra	1
C09CA01	Losartan	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	dobra	1
C09CA03	Valsartan	A12BA01	Kalijev klorid	C		zmerna	zadostna	1
C09CA03	Valsartan	C09DA03	Valsartan in diuretiki	C		zmerna	zadostna	1
C09CA03	Valsartan	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna	zadostna	1
C09DA03	Valsartan in diuretiki	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna	zadostna	1
C10AA03	Pravastatin	A02BC02	Pantoprazol	C		večja	slaba	1
C10AA05	Atorvastatin	C10AX09	Ezetimib	A		ni znane interakcije	dobra	1
C10BA02	Simvastatin in ezetimib	L02BB03	Bikalutamid	C		zmerna	zadostna	1
D07XC01	Betametazon	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		zmerna	dobra	1
H02AB04	Metilprednizolon	A12AA04	Kalcijev karbonat	D		zmerna	dobra	1
J01CR02	Amoksicilin in zaviralci laktamaz beta	M04AA01	Alopurinol	C		zmerna	zadostna	1
J01MA02	Ciprofloksacin	J04AM02	Rifampicin in izoniazid	C		zmerna	zadostna	1
L01BA01	Metotreksat	M01AC06	Meloksikam	D	hiter	večja	dobra	1
M01AB05	Diklofenak	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna (pomembno zaporedje)	zadostna	1
M01AE03	Ketoprofen	M02AA10	Ketoprofen	C		zmerna	zadostna	1
M05BA04	Alendronska kislina	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		zmerna	zadostna	1
M05BB03	Alendronska kislina in holekalciferol	A12AA04	Kalcijev karbonat	D		zmerna	zadostna	2
M05BB03	Alendronska kislina in holekalciferol	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		zmerna	zadostna	3

N02AB03	Fentanil	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	zadostna	1
N02AB03	Fentanil	C09BA09	Fozinopril in diuretiki	C		zmerna	zadostna	1
N02AB03	Fentanil	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	zadostna	2
N02BE01	Paracetamol	B01AA03	Varfarin	C	zakasnen	zmerna	dobra	2
N03AA02	Fenobarbital	A02BC02	Pantoprazol	C		zmerna	zadostna	1
N03AA02	Fenobarbital	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	dobra	1
N03AA02	Fenobarbital	L02BB01	Flutamid	C		zmerna	zadostna	1
N03AA02	Fenobarbital	B01AA07	Acenokumarol	D	zakasnen	večja	zelo dobra	1
N03AA03	Primidon	B03BB01	Folna kislina	C		zmerna	zadostna	1
N03AF01	Karbamazepin	C03CA04	Torasehid	C		zmerna	zadostna	1
N03AF01	Karbamazepin	C10BA02	Simvastatin in ezetimib	C		zmerna	zadostna	1
N03AF01	Karbamazepin	L02BB03	Bikalutamid	C		zmerna	zadostna	1
N03AF02	Karbamazepin	C09AA02	Enalapril	C		zmerna	zadostna	1
N03AG01	Valprojska kislina	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		zmerna	zadostna	2
N04BC07	Apomorfin	A03FA03	Domperidon	D		večja	zadostna	1
N04BD02	Razagilin	C09AA05	Ramipril	C		zmerna	dobra	1
N05AD01	Haloperidol	C10AA03	Pravastatin	C		zmerna	zadostna	1
N05AD01	Haloperidol	J01MA02	Ciprofloksacin	C		zmerna	zadostna	1
N05AD01	Haloperidol	J04AM02	Rifampicin in izoniazid	C		zmerna	zadostna	1
N05AD01	Haloperidol	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	1
N05AD01	Haloperidol	P01AB01	Metronidazol	C		zmerna	zadostna	1
N05AD01	Haloperidol	C10AA01	Simvastatin	D		zmerna	zadostna	1
N05AD01	Haloperidol	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	2
N05AH02	Klozapin	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	zadostna	1
N05AH02	Klozapin	G04CA02	Tamsulozin	C		zmerna	zadostna	1
N05AH02	Klozapin	A02BC01	Omeprazol	C		zmerna	zadostna	3
N05AH03	Olanzapin	C08CA05	Nifedipin	C		zmerna	zadostna	1
N05AH03	Olanzapin	G04BD09	Trospium	C		zmerna	zadostna	1
N05AH03	Olanzapin	A12AA04	Kalcijev karbonat	A		ni znane interakcije	dobra	2
N05AH03	Olanzapin	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zadostna	2
N05AH03	Olanzapin	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	5
N05AH04	Kvetiapin	C01BD01	Amiodaron	C		zmerna	zadostna	1
N05AH04	Kvetiapin	G04BD07	Tolterodin	C		zmerna	zadostna	1
N05AH04	Kvetiapin	A03FA03	Domperidon	D		večja	zadostna	1
N05AH04	Kvetiapin	C01BC03	Propafenon	D		večja	zadostna	1
N05AH04	Kvetiapin	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	2
N05AH04	Kvetiapin	C03BA11	Indapamid	D		večja	zadostna	4
N05AX08	Risperidon	C01BD01	Amiodaron	C		zmerna	zadostna	1
N05AX08	Risperidon	C09BB10	Trandolapril in verapamil	C		zmerna	dobra	1
N05AX08	Risperidon	J04AM02	Rifampicin in izoniazid	C		zmerna	zadostna	1
N05AX08	Risperidon	C09BA04	Perindopril in diuretiki	D		večja	zadostna	1
N05AX08	Risperidon	J01MA06	Norfloksacin	D		večja	zadostna	1
N05AX08	Risperidon	C01BC03	Propafenon	D		večja	zadostna	2
N05AX08	Risperidon	J01MA02	Ciprofloksacin	D		večja	zadostna	2
N05AX08	Risperidon	J01MA14	Moksifloksacin	D		večja	zadostna	3
N05AX08	Risperidon	C03BA11	Indapamid	D		večja	zadostna	4
N05AX08	Risperidon	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	dobra	5
N05BA01	Diazepam	C07AA05	Propranolol	B		manj pomembna	dobra	1
N05BA01	Diazepam	C07AB02	Metoprolol	B		manj pomembna	dobra	1

N05BA01	Diazepam	A02BC02	Pantoprazol	C		zmerna	zadostna	1
N05BA01	Diazepam	A02BC03	Lansoprazol	C		zmerna	zadostna	1
N05BA01	Diazepam	A02BC05	Esomeprazol	C		zmerna	zadostna	1
N05BA01	Diazepam	B01AA03	Varfarin	C		zmerna	zadostna	1
N05BA01	Diazepam	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	1
N05BA01	Diazepam	B01AC05	Tiklopidin	D		zmerna	zadostna	1
N05BA01	Diazepam	A02BC01	Omeprazol	C		zmerna	zadostna	2
N05BA06	Lorazepam	A12AA04	Kalcijev karbonat	B		zmerna	dobra	1
N05BA08	Bromazepam	A02BC05	Esomeprazol	C		zmerna	dobra	1
N05BA08	Bromazepam	A02BC01	Omeprazol	C		zmerna	dobra	3
N05BA12	Alprazolam	A12AA04	Kalcijev karbonat	B		zmerna	dobra	1
N05BA12	Alprazolam	A02BC05	Esomeprazol	C		zmerna	dobra	1
N05BA12	Alprazolam	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	1
N05BA12	Alprazolam	A02BC01	Omeprazol	C		zmerna	dobra	4
N05CD01	Flurazepam	A02BC05	Esomeprazol	C		zmerna	dobra	1
N05CD08	Midazolam	C01BD01	Amiodaron	C		zmerna	zadostna	1
N05CD08	Midazolam	J04AM02	Rifampicin in izoniazid	C		zmerna	zadostna	1
N05CD08	Midazolam	L02BB03	Bikalutamid	C		zmerna	zadostna	1
N05CD08	Midazolam	A02BC05	Esomeprazol	C		zmerna	dobra	2
N05CD08	Midazolam	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	4
N05CD08	Midazolam	C10AA05	Atorvastatin	C		zmerna	dobra	5
N05CD08	Midazolam	A02BC01	Omeprazol	C		zmerna	dobra	7
N05CF02	Zolpidem	C01BD01	Amiodaron	C		zmerna	zadostna	1
N05CF02	Zolpidem	C08DB01	Diltiazem	C		zmerna	zadostna	1
N05CF02	Zolpidem	P01AB01	Metronidazol	C		zmerna	zadostna	1
N05CF02	Zolpidem	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	3
N06AB04	Citalopram	J01MA06	Norfloksacin	C		zmerna	zadostna	1
N06AB04	Citalopram	A02BC05	Esomeprazol	C		zmerna	zadostna	2
N06AB04	Citalopram	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		večja	zadostna	2
N06AB04	Citalopram	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	dobra	2
N06AB04	Citalopram	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	2
N06AB05	Paroksetin	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	dobra	1
N06AB05	Paroksetin	C07AB02	Metoprolol	D		zmerna	zadostna	1
N06AB05	Paroksetin	C07AA05	Propranolol	D		zmerna	zadostna	2
N06AB05	Paroksetin	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		večja	zadostna	6
N06AB06	Sertralin	A12AA04	Kalcijev karbonat	B		manj pomembna	dobra	1
N06AB06	Sertralin	B01AB04	Dalteparin	C		zmerna	zadostna	1
N06AB06	Sertralin	B01AB06	Nadroparin	C		zmerna	zadostna	1
N06AB06	Sertralin	C04AD03	Pentoksifilin	C		zmerna	zadostna	1
N06AB06	Sertralin	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	zadostna	1
N06AB06	Sertralin	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	zadostna	1
N06AB06	Sertralin	C09BB10	Trandolapril in verapamil	C		zmerna	zadostna	1
N06AB06	Sertralin	J01MA02	Ciprofloksacin	C		zmerna	zadostna	1
N06AB06	Sertralin	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	1
N06AB06	Sertralin	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna	zadostna	1
N06AB06	Sertralin	C01DA14	Izosorbidmononitrat	C		zmerna	zadostna	2
N06AB06	Sertralin	C08CA05	Nifedipin	C		zmerna	zadostna	2
N06AB06	Sertralin	C08CA08	Nitrendipin	C		zmerna	zadostna	2
N06AB06	Sertralin	C10AA03	Pravastatin	C		zmerna	zadostna	2
N06AB06	Sertralin	C10AA05	Atorvastatin	C		zmerna	zadostna	2
N06AB06	Sertralin	G04CA02	Tamsulozin	C		zmerna	zadostna	2
N06AB06	Sertralin	S01ED02	Betaksolol	C		zmerna	dobra	2
N06AB06	Sertralin	C01BC03	Propafenon	D		zmerna	zadostna	2
N06AB06	Sertralin	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	zadostna	3

N06AB06	Sertralin	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zadostna	4
N06AB06	Sertralin	M01AC06	Meloksikam	D		zmerna	zadostna	4
N06AB06	Sertralin	B01AA03	Varfarin	C		zmerna	zadostna	5
N06AB06	Sertralin	C10AA01	Simvastatin	C		zmerna	zadostna	5
N06AB06	Sertralin	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		večja	zadostna	16
N06AB10	Escitalopram	A02BC05	Esomeprazol	C		zmerna	zadostna	1
N06AB10	Escitalopram	B01AA07	Acenokumarol	C		zmerna	zadostna	1
N06AB10	Escitalopram	C01BD01	Amiodaron	C		zmerna	zadostna	1
N06AB10	Escitalopram	C07AA05	Propranolol	C		zmerna	dobra	1
N06AB10	Escitalopram	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	dobra	1
N06AB10	Escitalopram	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	1
N06AB10	Escitalopram	M01AE02	Naproksen	C		zmerna	zadostna	1
N06AB10	Escitalopram	S01ED51	Timolol, kombinacije	C		zmerna	dobra	1
N06AB10	Escitalopram	C01BC03	Propafenon	D		večja	zadostna	1
N06AB10	Escitalopram	C03BA11	Indapamid	D		večja	zadostna	1
N06AB10	Escitalopram	A12AA04	Kalcijev karbonat	B		manj pomembna	dobra	2
N06AB10	Escitalopram	A02BC01	Omeprazol	C		zmerna	zadostna	3
N06AB10	Escitalopram	A02BC02	Pantoprazol	C		zmerna	zadostna	3
N06AB10	Escitalopram	B01AA03	Varfarin	C		zmerna	zadostna	3
N06AB10	Escitalopram	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		večja	zadostna	6
N06AX11	Mirtazapin	B01AC05	Tiklopidin	C		zmerna	zadostna	1
N06AX11	Mirtazapin	C08DA01	Verapamil	C		zmerna	zadostna	1
N06AX11	Mirtazapin	J04AM02	Rifampicin in izoniazid	C		zmerna	zadostna	1
N06AX11	Mirtazapin	C08CA05	Nifedipin	C		zmerna	zadostna	2
N06AX11	Mirtazapin	C08CA01	Amlodipin	C		zmerna	zadostna	3
N06AX11	Mirtazapin	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	5
N06AX16	Venlafaksin	M01AB05	Diklofenak	C		večja	zadostna	1
N06AX16	Venlafaksin	M01AE09	Flurbiprofen	C		večja	zadostna	1
N06AX16	Venlafaksin	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		večja	zadostna	2
N06AX21	Duloksetin	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	zadostna	1
N06AX21	Duloksetin	C08CA05	Nifedipin	C		zmerna	zadostna	1
N06AX21	Duloksetin	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	1
N06AX21	Duloksetin	M01AC06	Meloksikam	C		večja	zadostna	1
N06AX21	Duloksetin	M02AA10	Ketoprofen	C		večja	zadostna	1
N06AX21	Duloksetin	M02AA15	Diklofenak	C		zmerna	zadostna	1
N06AX21	Duloksetin	C07AA05	Propranolol	C		zmerna	zadostna	2
N06AX21	Duloksetin	B01AA03	Varfarin	D		zmerna	slaba	2
N06AX21	Duloksetin	C07AG02	Karvedilol	C		zmerna	zadostna	3
N06AX21	Duloksetin	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		večja	zadostna	7
N06DA02	Donepezil	C07AB07	Bisoprolol	C	takojšen	zmerna	dobra	1
N06DA03	Rivastigmin	C07AB02	Metoprolol	C	takojšen	zmerna	dobra	1
N06DA03	Rivastigmin	C07AG02	Karvedilol	C	takojšen	zmerna	dobra	1
N06DA03	Rivastigmin	H02AB04	Metilprednizolon	C		večja	dobra	1
N06DA03	Rivastigmin	C07AA05	Propranolol	C	takojšen	zmerna	dobra	2
N06DA03	Rivastigmin	S01ED02	Betaksolol	C	takojšen	zmerna	dobra	2
N06DA03	Rivastigmin	S01ED51	Timolol, kombinacije	C	takojšen	zmerna	dobra	2
N06DA03	Rivastigmin	C07AB07	Bisoprolol	C	takojšen	zmerna	dobra	5
N06DA04	Galantamin	C07AG02	Karvedilol	C	takojšen	zmerna	dobra	1
N06DA04	Galantamin	C07AB07	Bisoprolol	C	takojšen	zmerna	dobra	2
R03AC02	Salbutamol	C03CA01	Furosemid	C		zmerna	dobra	1
R03AK03	Fenoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C03BA11	Indapamid	B		zmerna	dobra	1
R03AK03	Fenoterol in druge	C03CA01	Furosemid	C		zmerna	dobra	1

	učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni							
R03AK03	Fenoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	dobra	2
R03AK03	Fenoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C09BA02	Enalapril in diuretiki	B		zmerna	dobra	3
R03AK03	Fenoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	dobra	3
R03AK06	Salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C03CA04	Torasemid	C		zmerna	dobra	1
R03BA05	Flutikazon	A10BB09	Gliklazid	C		zmerna	zelo dobra	1
R03BA05	Flutikazon	C03CA01	Furosemid	C		zmerna	dobra	1
R03BA07	Mometazon	B01AC06	Acetilsalicilna kislina	C		zmerna	dobra	1
R03BA07	Mometazon	C03BA11	Indapamid	C		zmerna	dobra	1
R03DA04	Teofilin	C04AD03	Pentoksifilin	C		zmerna	dobra	1
R03DA04	Teofilin	C07AB02	Metoprolol	C		zmerna	zadostna	1
R03DA04	Teofilin	C07AB07	Bisoprolol	C		zmerna	zadostna	1
R05CB01	Acetilcistein	C01DA02	Gliceriltrinitrat	B		zmerna	dobra	1
S01AA12	Tobramicin	M01AB05	Diklofenak	C		zmerna	dobra	1
S01EE01	Latanoprost	M01AE02	Naproksen	C		zmerna	dobra	1

Opomba: Potencialne interakcije tipa **A**-ni interakcij, **B**-ni potrebno ukrepanje, **C**-potrebna je kontrola terapije, **D**- potrebna je sprememba odmerka oziroma zamenjava terapije.

