

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ŠPELA ŽEROVNIK

**OVREDNOTENJE TVEGANJA POTENCIALNIH INTERAKCIJ
PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL S SOČASNO PREDPISANIMI
ZDRAVILI NA AMBULANTNI RAVNI V SLOVENIJI**

MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ŠPELA ŽEROVNIK

**OVREDNOTENJE TVEGANJA POTENCIALNIH INTERAKCIJ
PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL S SOČASNO PREDPISANIMI
ZDRAVILI NA AMBULANTNI RAVNI V SLOVENIJI**

**EVALUATION OF RISK OF POTENTIAL DRUG INTERACTIONS
BETWEEN ANTIBACTERIALS AND OTHER CONCOMITANTLY
PRESCRIBED DRUGS AT THE OUTPATIENT LEVEL IN SLOVENIA**

MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2013

Magistrsko nalogo sem izdelala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo, pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Mitja Kosa, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Alešu Mrharju in somentorju doc. dr. Mitji Kosu za strokovno pomoč in svetovanje pri izdelavi magistrske naloge. Zahvaljujem se tudi asist. Janji Trček, mag. farm., za pomoč pri analizi podatkov in vsem ostalim sodelavcem Katedre za socialno farmacijo, ki so mi med izdelavo magistrske naloge pomagali s svojim znanjem in izkušnjami.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorja doc. dr. Mitja Kosa, mag. farm.

Špela Žerovnik

Ljubljana, december 2013

Predsednik magistrske komisije: prof. dr. Stane Srčič, mag. farm.

Član magistrske komisije: doc. dr. Žiga Jakopin, mag. farm.

VSEBINA

1. UVOD	1
1.1 MEHANIZMI INTERAKCIJ MED ZDRAVILI	3
1.1.1 Farmakokinetične interakcije	3
1.1.1.1 Interakcije na nivoju absorpcije	3
1.1.1.2 Interakcije na nivoju distribucije	4
1.1.1.3 Interakcije na nivoju metabolizma	5
1.1.1.4 Interakcije na nivoju eliminacije	8
1.1.1.5 S prenašalnimi proteini povezane interakcije	9
1.1.2 Farmakodinamične interakcije	11
1.1.2.1 Aditiven ali sinergističen učinek	11
1.1.2.2 Antagonističen učinek	12
1.2 PODATKOVNE BAZE ZA ISKANJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI	12
2. NAMEN DELA	14
3. METODE	15
1. AMBULANTNO PREDPISOVANJE PMZ V SLOVENIJI V LETU 2008	15
1.1 Število izdanih receptov za PMZ glede na vrsto (barvo) recepta	16
1.2 Število izdanih receptov za lokalna in sistemska PMZ	17
1.3 Število izdanih receptov za posamezne skupine PMZ s sistemskim delovanjem	17
1.4 Število izdanih receptov za posamezne skupine PMZ z lokalnim delovanjem	17
1.5 Analiza oseb prejemnikov PMZ	18
1.5.1 Analiza po starosti	18
1.5.2 Analiza po spolu	19
1.5.3 Analiza po statistični regiji	19
2. POTENCIALNE INTERAKCIJE MED PMZ IN OSTALIMI UČINKOVINAMI	19
2.1 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na tip/pomembnost interakcije	22
2.2 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na mehanizem interakcije	23
2.3 Najpogosteje izdane kombinacije PMZ in drugih učinkovin, ki vstopajo v interakcije tipa D ali X	24
2.4 PMZ, ki vstopajo v največ potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami (prvih 10)	24
4. REZULTATI	25
1. AMBULANTNO PREDPISOVANJE PMZ V SLOVENIJI V LETU 2008	25

1.1 Število izdanih receptov za PMZ glede na vrsto (barvo) recepta.....	25
1.2 Število izdanih receptov za lokalna in sistemska PMZ.....	25
1.3 Število izdanih receptov za posamezne skupine PMZ s sistemskim delovanjem	26
1.4 Število izdanih receptov za posamezne skupine PMZ z lokalnim delovanjem.....	26
1.5 Analiza oseb prejemnikov PMZ.....	27
1.5.1 Analiza po starosti.....	27
1.5.2 Analiza po spolu.....	31
1.5.3 Analiza po statistični regiji.....	32
2. POTENCIALNE INTERAKCIJE MED PMZ IN OSTALIMI UČINKOVINAMI.....	34
2.1 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na tip/pomembnost interakcije	35
2.2 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na mehanizem interakcije	36
2.3 Najpogosteje izdane kombinacije PMZ in drugih učinkovin, ki vstopajo v interakcije tipa D ali X	37
2.4 PMZ, ki vstopajo v največ potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami (prvih 10)	39
5. RAZPRAVA	40
2.1 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na tip/pomembnost interakcije	41
2.2 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na mehanizem interakcije	42
2.3 Najpogosteje izdane kombinacije PMZ in drugih učinkovin, ki vstopajo v interakcije tipa D ali X	48
2.4 PMZ, ki vstopajo v največ potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami (prvih 10)	57
6. OMEJITVE RAZISKAVE.....	59
7. SKLEP.....	60
8. LITERATURA	61
PRILOGA	64
PRILOGA 1	64
PRILOGA 2	74
PRILOGA 3	76

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: Razlaga pomena klinične pomembnosti določene interakcije kot jo opredeli baza podatkov Lexicomp	13
Preglednica II: Protimikrobna zdravila z lokalnim delovanjem, za katera so v bazi Lexicomp zabeležene interakcije. Zraven je navedena še monografija, v kateri najdemo opis interakcije	20
Preglednica III: Število izdanih receptov za protimikrobna zdravila glede na vrsto recepta v letu 2008	25
Preglednica IV: Število izdanih receptov za sistemska in lokalna protimikrobna zdravila v letu 2008	25
Preglednica V: Število izdanih receptov za posamezne skupine protimikrobnih zdravil s sistemskim delovanjem glede na 3. raven po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji	26
Preglednica VI: Število izdanih receptov za posamezne skupine protimikrobnih zdravil z lokalnim delovanjem glede na 2. raven po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji	27
Preglednica VII: Izdaja receptov za protimikrobna zdravila s sistemskim delovanjem v določenih starostnih skupinah v Sloveniji v letu 2008.....	28
Preglednica VIII: Izdaja receptov za protimikrobna zdravila z lokalnim delovanjem v določenih starostnih skupinah v Sloveniji v letu 2008.....	29
Preglednica IX: Število prebivalcev v posamezni statistični regiji Slovenije v letu 2008.....	32
Preglednica X: Odstotek oseb, pri katerih se je pojavila potencialna interakcija glede na skupno število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj 1 recept za protimikrobno zdravilo.....	34
Preglednica XI: Odstotek oseb, pri katerih se je pojavila potencialna klinično pomembna interakcija glede na skupno število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj 1 recept za protimikrobno zdravilo.....	35
Preglednica XII: Skupno število potencialnih interakcij med protimikrobnimi zdravili in ostalimi hkrati izdanimi učinkovinami glede na pomembnost interakcije	35
Preglednica XIII: Zabeležene potencialne interakcije med protimikrobnimi zdravili z lokalnim delovanjem in ostalimi hkrati izdanimi učinkovinami	36

Preglednica XIV: Število potencialnih interakcij med protimikrobnimi zdravili in ostalimi učinkovinami glede na mehanizem interakcije.....	37
Preglednica XV: Najpogosteje izdane kombinacije protimikrobnih zdravil in drugih učinkovin, ki vstopajo v potencialne interakcije tipa D ali X.....	38
Preglednica XVI: Protimikrobna zdravila, ki vstopajo v največ potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami	39
Preglednica XVII: Vpliv protimikrobnih zdravil na metabolične encime in prenašalne proteine ...	42
Preglednica XVIII: Substrati za encim CYP3A4	43
Preglednica XIX: Število potencialnih klinično pomembnih (tip D in X) interakcij na 1000 izdanih receptov za 10 protimikrobnih zdravil, za katera smo zabeležili največje število potencialnih interakcij.....	57

SEZNAM SLIK

Slika 1: Število izdanih receptov za protimikrobna zdravila s sistemskim delovanjem na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini	29
Slika 2: Število izdanih receptov za protimikrobna zdravila z lokalnim delovanjem na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini	30
Slika 3: Število izdanih receptov za sistemska protimikrobna zdravila glede na spol v določeni starostni skupini.....	31
Slika 4: Število izdanih receptov za lokalna protimikrobna zdravila glede na spol v določeni starostni skupini.....	32
Slika 5: Število izdanih receptov za sistemska protimikrobna zdravila na 1000 prebivalcev v posamezni statistični regiji	33
Slika 6: Število izdanih receptov za lokalna protimikrobna zdravila na 1000 prebivalcev v posamezni statistični regiji	34
Slika 7: Število potencialnih interakcij med protimikrobnimi zdravili in ostalimi učinkovinami glede na mehanizem interakcije	37

SEZNAM OKRAJŠAV

ADME	absorpcija, distribucija, metabolizem in eliminacija
ATC klasifikacija	anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija
CBZ	centralna baza zdravil
CYP	citokrom P450
CŽS	centralni živčni sistem
EKG	elektrokardiogram
GIT	gastrointestinalni trakt
IVZ	Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije
P-gp	P-glikoprotein
PMZ	protimikrobno zdravilo
SmPC Characteristics)	Povzetek glavnih značilnosti zdravila (Summary of Product Characteristics)
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TdP	Torsades de Pointes
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

POVZETEK

Uvod: Posledice interakcij med učinkovinami so neželeni učinki, ki zahtevajo ambulantno obravnavo, menjavo terapije in v najresnejših primerih tudi hospitalizacijo ali celo povzročijo smrt bolnika.

Namen: V magistrski nalogi smo želeli ovrednotiti tveganje potencialnih interakcij protimikrobnih zdravil z ostalimi sočasno predpisanimi zdravili na ambulantni ravni.

Metode: Od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije smo pridobili anonimno bazo podatkov o ambulantni izdaji zdravil iz leta 2008. Iz baze smo pridobili vse recepte oseb, ki so imele v letu 2008 predpisan vsaj 1 recept za protimikrobno zdravilo. Ustvarili smo tudi novo bazo podatkov, v katero smo zabeležili vse potencialne interakcije med protimikrobnimi in ostalimi zdravili, ne glede na pomembnost (A, B, C, D in X), ki so zabeležene v bazi podatkov Lexicomp Online. Bazi smo nato povezali med seboj s programom Visual Foxpro. Kriterij, s katerim smo ovrednotili potencialno število interakcij je bil, da je imela neka oseba na isti dan izdano protimikrobno zdravilo in učinkovino, ki lahko vstopa v interakcijo s protimikrobnim zdravilom.

Rezultati: Potencialne klinično pomembne interakcije (interakcije tipa D in X) so se pojavile pri 0,74 % vseh izdanih receptov za protimikrobna zdravila. Potencialne interakcije so se pojavile pri 7,2 % oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en recept za sistemsko protimikrobno zdravilo in pri 0,2 % oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj 1 recept za lokalno protimikrobno zdravilo. Najpogostejši ugotovljeni mehanizmi interakcij so bili: vpliv na metabolične encime citokroma P450, aditiven učinek na interval QT, zmanjšana absorpcija protimikrobnih zdravil in antagonizem ob hkratni aplikaciji učinkovin. Najbolj kritična protimikrobna zdravila z vidika interakcij so: klaritromicin, rifampicin in kinolonski antibiotiki, najmanj kritični pa so penicilini.

Sklep: Večini interakcij se lahko izognemo, če poznamo farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti protimikrobnih zdravil. S tem povečamo varnost bolnikov in zmanjšamo stroške, povezane z zdravili. Obenem se moramo zavedati dejstva, da čeprav potencialna interakcija med dvema učinkovinama obstaja, to še ne pomeni, da se bo tudi klinično izrazila.

Ključne besede: potencialne interakcije med zdravili, protimikrobna zdravila, klinična pomembnost

ABSTRACT

Background: Adverse drug reactions, which are the consequences of drug-drug interactions, require outpatient treatment, therapy change and in the most serious cases hospitalization or can even cause death of the patient.

Objective: Our objective was to evaluate the risk of potential drug interactions between antibacterials and other concomitantly prescribed drugs at the outpatient level.

Methods: We gained an anonymous database of outpatient prescribed drugs in year 2008 from the Health Insurance Institute of Slovenia. From that database we selected all the prescriptions of patients who received at least one prescription for antibacterial in that year. We also created a separate database in which we recorded all potential interactions between antibacterials and other drugs, regardless of their importance (A, B, C, D and X), which are recorded in the database Lexicomp Online. Then we linked both databases using the program Visual Foxpro. The criterion by which we evaluated potential interactions was the prescription of an antibacterial and a drug which can interact with the antibacterial on the same day.

Results: The potential clinically important interactions (interactions of type D and X) could occur only in 0,74 % of all prescriptions for antibacterials. 10,9 % of patients who received at least one prescription for antibacterial for systemic use in year 2008 and 0,2 % of patients who received at least 1 prescription for antibacterial for local treatment in year 2008 were exposed to potential drug-drug interactions. The most common mechanisms of drug-drug interactions were: the impact on cytochrome P450 isoenzymes, an additive effect on the QT interval, reduced absorption of antibacterials and the antagonistic effect. If we take into account only drug-drug interactions, the most critical antibacterials are clarithromycin, rifampicin and quinolone antibiotics, and the least critical are penicillins.

Conclusions: As long as we are aware of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of antibacterials, most interactions can be avoided. Consequently, we increase patient safety and reduce costs associated with drugs. We must also be aware of the fact that even if a potential drug-drug interaction exists, it will not necessarily clinically occur.

Key words: potential drug-drug interactions, antibacterials, clinical significance

1. UVOD

Interakcija med učinkovinami je pojav, pri katerem se spremeni farmakodinamika ali farmakokinetika ene učinkovine ob hkratni administraciji druge učinkovine. Klinični učinek interakcije je lahko antagonističen, sinergističen ali idiosinkratski (učinek je nepričakovan in ni povezan z delovanjem posameznih učinkovin). Interakcije se klinično ne izrazijo pri vsakem pacientu in se tudi ne pojavijo v enaki meri pri vseh. Pogostost pojava interakcij in resnost interakcije sta odvisni od lastnosti pacienta (bolezni, delovanja organov izločanja učinkovin, starosti) in lastnosti učinkovine (odmerka, poti vnosa) (1).

Razlikovati moramo med potencialnimi in klinično izraženimi interakcijami. Potencialne interakcije so opisane v podatkovnih bazah, povzetkih glavnih značilnosti zdravil in primarnih literarnih virih. Pogostost potencialnih interakcij ugotavljajo s pomočjo različnih retrospektivnih študij. Ali se je določena interakcija tudi klinično izrazila, lahko ugotovimo le na podlagi kliničnih dokazov iz bolnikove dokumentacije (laboratorijski testi, opisani simptomi (2)) ter pogovora z bolnikom ali zdravnikom. Z naraščanjem števila zdravil, ki jih bolnik prejema, narašča tudi verjetnost pojava interakcij. Dokazali so, da je verjetnost pojava potencialnih interakcij pri bolnikih, ki prejemajo pet zdravil hkrati, 50-odstotna in naraste na 100 odstotkov pri bolnikih, ki prejemajo sedem ali več zdravil hkrati. Izmed teh potencialnih interakcij pa jih je 20 odstotkov klinično zelo pomembnih (3).

Interakcije med učinkovinami vplivajo na varnost zdravil in so pogosto povezane z neželenimi učinki zdravil. Čeprav potencialna interakcija med dvema učinkovinama obstaja, se lahko pri nekaterih pacientih močno izrazi, pri drugih pa sploh ne. Prav zaradi variabilnosti med pacienti je vrednotenje interakcij po navadi precej težavno. Ker pa danes poznamo številne predispozicijske in protektivne faktorje, ki se odražajo pri posameznih pacientih in vplivajo na pojavnost interakcij, lahko nekatere interakcije do neke mere tudi napovemo. To je v današnjem času zelo pomembno, saj vztrajno narašča število polimorbidnih bolnikov, ki prejemajo več zdravil hkrati in so že zato podvrženi tveganju za pojav neželenih učinkov. Če pa se zavedamo, da lahko med učinkovinami pride do interakcij, jih lahko preprečimo in s tem izboljšamo tako varnost zdravil kot tudi zmanjšamo stroške, povezane z zdravili.

Koliko pa obveščanje o potencialnih interakcijah dejansko prispeva k preprečitvi kliničnih manifestacij teh interakcij, ni jasno, ker še vedno ni zanesljivih podatkov o incidenci interakcij med učinkovinami. Poleg tega so v do sedaj obstoječih bazah podatkov, kjer so opisane interakcije, zajete le interakcije med dvema učinkovinama, informacij o tem, kakšen je medsebojni vpliv jemanja več zdravil hkrati, pa ni. Ravno to je največkrat vzrok temu, da zdravniki premalo upoštevajo objavljene podatke o interakcijah. V študiji, ki so jo izvajali na Nizozemskem, so ugotovili, da zdravniki niso upoštevali kar 98 odstotkov potencialnih interakcij med učinkovinami (4).

Dobra metoda za ugotavljanje povezave med potencialnimi in klinično izraženimi interakcijami je tudi izdelava baze podatkov, v katero bi lahko o interakcijah poročali vsi zdravstveni delavci in tudi bolniki. Na Hrvaškem so izvedli raziskavo, v kateri so izdelali bazo, kamor so lahko zdravniki na primarni, sekundarni in terciarni ravni ter farmacevti in pacienti poročali o neželenih učinkih zdravil. Nato so s pomočjo podatkovnih baz o interakcijah med zdravili preverili, koliko neželenih učinkov med zdravili je lahko posledica interakcij. Do potencialnih interakcij med učinkovinami je prišlo v 38,7 odstotka primerov, izmed teh pa je v 20,8 odstotka primerov prišlo do klinično izražene interakcije. V primeru klinično izraženih interakcij je bilo 56,4 odstotka hudih interakcij, 3,8 odstotka od tega celo smrtnih. Starost, komorbidnosti in stopnja bolezni so bili povezani z večjim tveganjem za pojav interakcij. Največ so o kliničnem pojavu interakcij poročali zdravniki na sekundarni in terciarni ravni, kar kaže na to, da do interakcij največkrat pride v bolnišnici oz. da so te interakcije zelo resne in pogosto zahtevajo hospitalizacijo (2).

Če vemo, da med določenimi učinkovinami lahko pride do klinično pomembne interakcije in težko ovrednotimo, ali se bo pri nekem pacientu interakcija izrazila ali ne, je najbolje, da se hkrati uporabi teh učinkovin izognemo. Če učinkovin ne moremo zamenjati za alternative, moramo biti pri skupni uporabi bolj previdni, ker tako lahko zmanjšamo verjetnost pojava neželenih učinkov, ki so lahko posledica interakcij. V primeru, da imamo dobre kazalce, s katerimi lahko ovrednotimo, ali do neke interakcije prihaja, večinoma zadošča že prilagoditev odmerkov učinkovin. Veliko interakcij je pogojenih z odmerkom, zato lahko že z zmanjšanjem odmerka učinkovin večino interakcij preprečimo. Pogosto lahko učinkovine zamenjamo tudi z alternativami iz iste terapevtske skupine (5).

1. 1 Mehanizmi interakcij med zdravili

Mehanizme interakcij med zdravili delimo na farmakokinetične in farmakodinamične.

1.1.1 Farmakokinetične interakcije

Pri farmakokinetičnih interakcijah ena izmed učinkovin vpliva na absorpcijo, distribucijo, metabolizem ali eliminacijo druge učinkovine.

1.1.1.1 Interakcije na nivoju absorpcije

Večina peroralno apliciranih učinkovin se absorbira v gastrointestinalnem traktu (v nadaljevanju: GIT). Nekatere učinkovine pa lahko spreminjajo pogoje v GIT-u in tako vplivajo na hitrost ali obseg absorpcije drugih učinkovin. Sprememba hitrosti absorpcije je pomembna predvsem pri učinkovinah, ki jih dajemo v enkratnem odmerku in se morajo hitro absorbirati (analgetiki). Če se ne absorbira dovolj učinkovine v dovolj kratkem času, zdravilo ni učinkovito (5). Pri zdravilih, ki se jemljejo daljši čas, je bolj pomemben obseg absorpcije. Če se ta zmanjša, se lahko srednja plazemska koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju zmanjša pod minimalno terapevtsko koncentracijo, kar privede do izostanka terapevtskega učinka.

a) Spremembe pH vrednosti v GIT-u

Absorpcija učinkovin, ki mukozno membrano prehajajo s pasivno difuzijo, je odvisna od pKa vrednosti učinkovine in pH vrednosti v GIT-u. Če te učinkovine jemljemo hkrati z učinkovinami, ki spreminjajo pH vrednost v GIT-u, se spremeni obseg njihove absorpcije. Pri povišani pH vrednosti se poveča absorpcija bazičnih učinkovin, pri nižani pH vrednosti pa absorpcija kislinskih učinkovin. Npr. ketokonazol je težko topna bazična učinkovina, ki se s pomočjo kisline v želodcu pretvori v topno obliko, ki se lahko absorbira. Inhibitorji protonske črpalke pa zvišajo pH vrednost v GIT-u in tako zmanjšajo topnost in obseg absorpcije ketokonazola (5).

b) Spremembe motilitete GIT-a

Večina učinkovin se absorbira v zgornjem delu tankega črevesa (doudenumu), zato lahko učinkovine, ki vplivajo na čas prehoda učinkovin skozi GIT, vplivajo na absorpcijo drugih

učinkovin. Učinkovine, ki zmanjšajo motiliteto GIT-a (antiholinergiki, opioidi), povzročijo zakasnjeno absorpcijo učinkovin, obseg njihove absorpcije pa ostane nespremenjen. Te interakcije so pomembne predvsem pri uporabi učinkovin, s katerimi želimo doseči hiter učinek (analgetiki) (3).

c) Adsorpcija, kelacija in kompleksacija

Nekatere učinkovine lahko nase adsorbirajo druge učinkovine, pri tem pa nastanejo težko topni kompleksi, ki se ne morejo absorbirati iz GIT-a in se zato iz telesa izločijo. Večvalentni kationi (kalcij, magnezij, aluminij, bizmut, železo) lahko tvorijo kelate z nekaterimi učinkovinami v GIT-u in tako zmanjšajo njihovo absorpcijo in učinek. Ti kationi so prisotni v mlečnih izdelkih in antacidih. Če učinkovini apliciramo z 2- ali 3-urnim zamikom, zmanjšamo verjetnost za pojav interakcije (5).

d) Indukcija ali inhibicija prenašalnih proteinov

Biološka uporabnost učinkovin po peroralni aplikaciji je odvisna tudi od aktivnosti prenašalnih proteinov v GIT-u. Ti proteini lahko nekatere učinkovine, ki so se v črevesju že absorbirale, izločijo nazaj v lumen GIT-a in tako zmanjšajo celokupno količino absorbirane učinkovine. Najbolj znan prenašalni protein je P-glikoprotein (v nadaljevanju: P-gp). Induktorji P-gp zmanjšajo, inhibitorji P-gp pa povečajo biološko uporabnost substratov za P-gp (digoksin).

e) Z zdravili povzročena malabsorpcija

Nekatere učinkovine lahko povzročijo malabsorpcijski sindrom in tako zmanjšajo absorpcijo drugih učinkovin. Na ta način lahko neomicin zmanjša absorpcijo digoksina ali metotreksata (5).

1.1.1.2 Interakcije na nivoju distribucije

a) Vezava na plazemske proteine

Učinkovine z absorpcijo preidejo v sistemski krvni obtok in se hitro porazdelijo po organizmu. Nekatere učinkovine so raztopljene v plazmi, druge pa se prenašajo po krvi, vezane na plazemske proteine, predvsem na albumine. Vezava na plazemske proteine je reverzibilen proces, zmeraj obstaja ravnotežje med vezano in nevezano obliko učinkovine.

Samo nevezana oblika učinkovine je farmakološko aktivna. V odvisnosti od koncentracije učinkovin in njihove afinitete do vezavnih mest lahko učinkovine med seboj tekmujejo za vezavna mesta na plazemskih proteinih. Tako se učinkovine, ki imajo manjšo afiniteto do vezavnih mest, odcepijo z vezavnih mest in preidejo v plazmo, zato se poveča njihova plazemska koncentracija. Te interakcije so pomembne predvsem pri molekulah, ki so visoko vezane na plazemske proteine (več kot 95 odstotno) in imajo ozko terapevtsko okno (npr. varfarin, fenitoin) (5).

b) Indukcija/inhibicija prenašalnih proteinov

Najpomembnejši prenašalni protein je P-glikoprotein, ki se nahaja v možganih, testisih in drugih tkivih. P-glikoprotein aktivno prenaša učinkovine ven iz celic. Učinkovine, ki inhibirajo P-gp, lahko povečajo privzem substratov za P-gp v centralni živčni sistem (v nadaljevanju: ČŽS). Tako se več učinkovine nakopiči v možganih, zato lahko pride do toksičnega delovanja na ČŽS. V primerih, ko želimo doseči ustrezno distribucijo v ČŽS, je tako delovanje celo zaželeno (5).

1.1.1.3 Interakcije na nivoju metabolizma

S pomočjo metabolizma se iz telesa odstranjujejo tuje snovi, tudi zdravilne učinkovine. Metabolične reakcije delimo na dve fazi. Pri reakcijah 1. faze metabolizma nastajajo bolj hidrofilni produkti, ki omogočajo potek reakcij 2. faze. Produkti teh reakcij so močno hidrofilni in se lažje odstranijo iz telesa. Večina reakcij 1. faze poteka preko encimskega sistema citokroma P450. Gre za veliko družino izoencimov, toda v praksi je le nekaj podskupin teh encimov odgovornih za metabolizem 90 odstotkov učinkovin. Najbolj pomembni izoencimi so CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2B6 in CYP2E1. Med metabolične encime 1. faze prištevamo še epoksid hidrolazo in monoaminsko oksidazo. Med reakcije 2. faze metabolizma štejemo glukuronidacijo (z UDP-glukuroniltransferazo), sulfatacijo (s sulfotransferazami), metilacijo (z metiltransferazami), acetilacijo (z N-acetiltransferazami) in konjugacijo z glutationom (z glutation S-transferazami). Metabolizem je pomemben tudi za pretvorbo predučinkovin v aktivne metabolite.

Interakcije na nivoju metabolizma so klinično najbolj pomembne izmed vseh farmakokinetičnih interakcij.

a) Vpliv na metabolizem prvega prehoda

Po absorpciji v GIT-u učinkovina preide v portalni krvni obtok in jetra, kjer poteka metabolizem 1. prehoda, ki so mu podvržene predvsem lipofilne učinkovine. Nekatere učinkovine lahko vplivajo na obseg metabolizma 1. prehoda tako, da spremenijo pretok krvi skozi jetra ali inhibirajo/inducirajo CYP450 izoencime v steni GIT-a ali jeter. Grenivkin sok lahko inhibira encim CYP3A4 in tako zmanjša metabolizem 1. prehoda nekaterih zaviralcev kalcijevih kanalčkov in poveča njihovo plazemsko koncentracijo.

b) Indukcija encimov

Induktorji encimov najpogosteje inducirajo metabolične encime 1. faze. V primerjavi z inhibitorji encimov je relativno malo učinkovin, ki delujejo kot induktorji. Ti večinoma niso specifični za nek izoencim, zato so te interakcije težje predvidljive. Induktorji stimulirajo biosintezo novih encimov, zato traja nekaj dni, da se doseže polni učinek. Poleg tega indukcija encimov traja še nekaj dni po ukinitvi induktorja. Čas in obseg encimske indukcije sta odvisna od razpolovnega časa induktorja, odmerka in razpolovnega časa induciranih encimov (5). Posledice indukcije encimov so: znižanje plazemske koncentracije učinkovin (lahko se zmanjša učinek) ali povečana toksičnost, če so metaboliti učinkovin toksični. Najbolj znani induktorji encimov so: rifampicin, karbamazepin, fenitoin, šentjanževka in barbiturati.

c) Inhibicija encimov

Inhibicija encimov je pogostejša od indukcije. Inhibitorji se vežejo na encim in preprečijo njegovo funkcijo. Vezava na encime je lahko reverzibilna ali ireverzibilna. Reverzibilni inhibitorji tekmujejo s substratom za vezavna mesta na encimu (kompetitivni inhibitorji), ali pa se vežejo na encim in s tem ne preprečijo vezave substrata (nekompetitivni inhibitorji). Nekateri inhibitorji pa se na encim vežejo ireverzibilno, v takih primerih je potrebna sinteza novih encimov. Inhibitorji encimov zmanjšajo metabolizem učinkovin, povečajo njihovo plazemsko koncentracijo, zato se poveča tudi verjetnost pojava neželenih ali toksičnih učinkov. Čas nastopa učinka inhibicije encimov je odvisen od razpolovnega časa in odmerka inhibitorja. Pri učinkovinah s kratkim razpolovnim časom se encimska inhibicija pojavi hitro in klinično pomembne interakcije se lahko razvijejo že v 1–2 dneh (3). Po prenehanju jemanja inhibitorjev pa je trajanje učinka inhibicije odvisno od

razpolovne dobe inhibitorja. Klinična pomembnost teh interakcij je odvisna predvsem od terapevtske širine učinkovin in farmakogenetike. Pri učinkovinah, ki imajo ozek terapevtski indeks (npr. varfarin, digoksin, triciklični antidepresivi), je pomembno že manjše povečanje njihove plazemske koncentracije. V teh primerih je lahko problematično že jemanje šibkih inhibitorjev. Pri učinkovinah, ki imajo širok terapevtski indeks (npr. omeprazol), se klinično pomembne interakcije redko izrazijo, čeprav se jih jemlje hkrati z močnimi inhibitorji (5).

d) Genetski faktorji, ki vplivajo na metabolizem učinkovin

Na metabolizem učinkovin močno vpliva tudi genetski polimorfizem. Nekateri geni, ki kodirajo za encime kompleksa CYP, so močno polimorfni, kar pomeni, da obstaja veliko različic enega gena. To pa je razlog za razlike pri presnovi nekaterih učinkovin med posamezniki. Eden najbolj znanih je polimorfizem v genu, ki kodira za encim CYP2D6. Manjša populacija prebivalstva ima različico gena, ki kodira za CYP2D6 z zmanjšano aktivnostjo (2 nefunkcionalna alela v genu za CYP2D6), to so t. i. slabi presnavljalci. Ločimo še srednje dobre presnavljalce, ki imajo običajno en aktiven in en neaktiven alel, dobre presnavljalce, ki imajo oba aktivna alela (teh je največ) in ultrahitre presnavljalce, ki imajo več kot en funkcionalen gen. Zaradi razlik v metabolizmu pri posameznikih še težje napovemo, ali se bo pri določenem pacientu interakcija izrazila ali ne.

e) Napovedovanje interakcij med učinkovinami

Pomembno je poznati izoencime, ki so odgovorni za metabolizem določene učinkovine. Odgovorne encime določajo s pomočjo *in vitro* testov na humanih jetrnih celicah, ki vsebujejo encime CYP. Na ta način npr. ugotovijo, da se midazolam presnavlja z encimom CYP3A4 in ker vemo, da je rifampicin močan induktor, ketokonazol pa močan inhibitor tega encima, lahko sklepamo, da rifampicin zmanjša, ketokonazol pa poveča izpostavljenost midazolamu.

Ti testi so koristni tudi za napovedovanje potencialnih interakcij med učinkovinami in imajo potencial, da preprečijo drage in časovno zamudne klinične študije. Če za določeno učinkovino v *in vitro* testih dokažemo, da ne vpliva na delovanje določenega encima, potem lahko z veliko verjetnostjo sklepamo, da tudi *in vivo* ne bo vplivala na plazemsko koncentracijo substratov za ta encim. Če pa določena učinkovina *in vitro* inhibira določen

encim in poveča koncentracijo substrata na klinično relevantno mejo, tega ne smemo direktno prenesti na klinični nivo, ker ne poznamo vseh faktorjev, ki vplivajo na ADME procese učinkovine. Zato je potrebno v primerih, ko se za neko učinkovino *in vitro* izkaže, da je inhibitor/induktor encimov CYP450, narediti še farmakokinetično študijo s poskusnim substratom, da se določi klinična pomembnost interakcije. Zavedati pa se moramo tudi dejstva, da te klinične študije niso etične za vse učinkovine (citotoksične učinkovine), zato v takih primerih opozorila temeljijo na *in vitro* študijah. Če imamo za neko novo učinkovino na voljo le *in vitro* študije, je potrebna previdnost pri napovedovanju interakcij (5).

1.1.1.4 Interakcije na nivoju eliminacije

Večina učinkovin se izloča iz telesa preko žolča ali urina, nekatere pa tudi s slino, izdihanim zrakom, znojem, materinim mlekom ali solzami. Eliminacija učinkovin preko ledvic je glavna pot izločanja nehlapnih, vodotopnih, nizkomolekularnih učinkovin, ki se slabo presnavljajo. Kri pride v ledvice preko ledvične arterije in se najprej filtrira v glomerulih. Glomerule prehajajo le molekule, ki so dovolj majhne (voda, nekatere učinkovine, soli), medtem ko se krvne celice in plazemski proteini ne filtrirajo, ampak ostanejo v krvi. Učinkovine z glomerulno filtracijo preidejo v proksimalne tubule, kjer z aktivno tubularno sekrecijo prehajajo iz krvi v urin (tubularni filtrat), potem pa se nekatere učinkovine s tubularno reabsorpcijo v distalnih tubulih reabsorbirajo nazaj v kri, druge pa se izločijo z urinom. Učinkovine, ki vplivajo na pH vrednost urina ali na delovanje transportnih sistemov v ledvicah, lahko vplivajo na eliminacijo drugih učinkovin (5).

a) Spremembe pH vrednosti urina

Tubularna reabsorpcija v ledvicah je odvisna od pH vrednosti primarnega urina, pKa učinkovine in pretoka urina. V tubulih se reabsorbirajo le nepolarne in neionizirane učinkovine. Pri visoki pH vrednosti so kisle učinkovine pretežno v ionizirani, nelipidotopni obliki, zato se ne reabsorbirajo v tubulih, ampak se izločijo z urinom. Prav tako so pri nizki pH vrednosti bazične učinkovine pretežno v ionizirani obliki in se kot take izločijo z urinom. Če želimo povečati izločanje kislinskih učinkovin, urin naalkalimo, če pa želimo povečati izločanje bazičnih učinkovin, ga nakisamo. Klinični pomen interakcij med učinkovinami, ki spreminjajo pH vrednost urina, in drugimi učinkovinami je majhen, saj je večina učinkovin šibkih kislin ali baz, poleg tega se večina učinkovin v jetrih presnovi v

neaktivno obliko, relativno malo pa se jih v nespremenjeni obliki izloča preko ledvic. Lahko pa ta mehanizem izkoriščamo v primerih predoziranja z nekaterimi učinkovinami – npr. pri predoziranju z metotreksatom lahko naalkalimo urin, metotreksat tako preide v ionizirano obliko in se izloči z urinom (5).

b) Vpliv na tubularno sekrecijo učinkovin

Učinkovine, ki uporabljajo iste prenašalne sisteme v ledvičnih tubulih, lahko tekmujejo za vezavna mesta na prenašalnih proteinih. Npr. probenecid inhibira prenašalni protein OAT (*transporter organskih anionov*) v ledvicah in tako zmanjša eliminacijo penicilinskih antibiotikov in podaljša njihov razpolovni čas (5).

c) Spremembe pretoka krvi skozi ledvice

Pretok krvi skozi ledvice kontrolirajo tudi vazodilatorni prostaglandini, ki se nahajajo v ledvicah. Če inhibiramo sintezo prostaglandinov, se lahko zmanjša eliminacija nekaterih učinkovin. Nekateri nesteroidni antirevmatiki lahko inhibirajo sintezo prostaglandinov v ledvicah, zmanjšajo pretok krvi skozi ledvice in zmanjšajo izločanje litija preko ledvic.

d) Enterohepatična cirkulacija

Nekatere učinkovine se v jetrih konjugirajo z glukuronsko kislino, postanejo vodotopne in se izločijo v žolč. Po žolčevodu nato preidejo v doudenum, kjer črevesne bakterije odcepijo glukuronsko kislino in učinkovino pretvorijo nazaj v aktivno obliko, ki se ponovno absorbira v sistemski krvni obtok. Ta učinkovina se zato dalj časa zadržuje v telesu in ima podaljšan učinek. Če pa se bakterijska flora v tankem črevesu spremeni, npr. pri jemanju nekaterih protimikrobnih zdravil (v nadaljevanju: PMZ), se učinkovina ne more pretvoriti nazaj v aktivno obliko in se iz telesa izloči. S tem mehanizmom razložimo zmanjšanje učinka kombiniranih hormonskih kontraceptivov ob hkratni aplikaciji penicilinskih ali tetraciklinskih antibiotikov (5).

1.1.1.5 S prenašalnimi proteini povezane interakcije

Učinkovine in endogeni substrati prehajajo membrane s pasivno difuzijo ali aktivnim transportom. Aktivni transport poteka s pomočjo prenašalnih proteinov. Najbolj znan

prenašalni protein je P-glikoprotein, ki je produkt MDR1 gena (*ABCBI gena*) in spada v družino ABC (*ATP-binding cassette*) izločevalnih proteinov.

a) Interakcije, povezane s P-glikoproteinom

P-glikoprotein je protein, ki je odgovoren za aktivni prenos učinkovin iz celic. Prisoten je na membranah enterocitov, ledvičnih tubulov, hepatocitov in endotelijskih celic krvno-možganske bariere. Na membranah teh celic deluje protektivno, saj izloča učinkovine ven iz celic in tako vpliva na obseg absorpcije učinkovin v GIT-u, distribucijo učinkovin (v možgane, limfocite, testise, placento) in eliminacijo (v žolč, urin). P-gp, ki je prisoten na membranah enterocitov, lahko izloča nekatere že absorbirane učinkovine nazaj v lumen črevesa in zmanjša celokupno količino absorbirane učinkovine. P-gp na endotelijskih celicah krvno-možganske bariere lahko izloči nekatere učinkovine iz možganov, tako zmanjša distribucijo v CZS in zmanjša centralni učinek. P-gp pa lahko zmanjša tudi distribucijo učinkovin v limfocite in rakave celice. Tak učinek je po eni strani zaželen, saj se na ta način zmanjša nevarnost pojava neželenih učinkov nekaterih učinkovin, po drugi strani pa tudi nezaželen v primerih, ko želimo doseči ustrezno distribucijo na tarčnem mestu (npr. pri citostatikih).

Določene učinkovine lahko povečajo izražanje P-gp (induktorji P-gp) ali zmanjšajo njegovo aktivnost (inhibitorji P-gp). Z indukcijo ali inhibicijo P-gp lahko vplivamo na farmakokinetiko nekaterih učinkovin. Vpliv je odvisen od lokacije P-gp, na katerega delujemo, in prepletanja delovanja med P-gp in encimom CYP3A4.

Dokazano je, da sta encim CYP3A4 in P-gp podobno porazdeljena po tkivih in da prihaja do prepletanja delovanja med inhibitorji, induktorji in substrati za P-gp in CYP3A4. Doslej je najbolj raziskano prepletanje delovanja obeh sistemov v GIT-u, medsebojno delovanje v drugih tkivih pa še ni točno pojasnjeno. P-gp lahko vpliva na obseg metabolizma učinkovin s črevesnim encimom CYP3A4. Domnevajo, da zaradi izločanja učinkovin v lumen GIT-a podaljša čas zadrževanja učinkovine v GIT-u, kar podaljša čas izpostavitve učinkovine encimu CYP3A4. Na ta način se poveča metabolizem določene učinkovine in zmanjša njena biološka uporabnost. Če določena učinkovina inhibira tako CYP3A4 kot tudi P-gp v GIT-u, se zmanjša metabolizem in poveča plazemska koncentracija učinkovine, ki je substrat za CYP3A4 in P-gp. Če pa je učinkovina induktor obeh sistemov, se poveča metabolizem substratov za P-gp in CYP3A4. Prepletanje delovanja obeh sistemov je

najverjetneje vpleteno v številne interakcije, za katere so včasih domnevali, da so le posledica spremenjenega delovanja encima CYP3A4. Kot modelna učinkovina za študije potencialnih interakcij, zaradi vpliva učinkovin na P-gp, se uporablja digoksin, ki je ena izmed redkih učinkovin, ki je substrat za P-gp, ne pa tudi za encim CYP3A4 (5).

b) Drugi prenašalni proteini

Pomembni so tudi nekateri drugi prenašalni proteini, npr. BSEP (*bile salt export pump*) ali ABCB11, ki tako kot P-gp spada v družino ABC izločevalnih proteinov. Domnevajo, da inhibicija tega proteina poveča tveganje za pojav holestaze. Drugi prenašalni proteini, ki so vpleteni v interakcije med učinkovinami, so: OAT (*organic anion transporter*), OATP (*organic anion transporting polypeptides*) in OCT (*organic cation transporter*). OAT je izražen na membranah celic ledvičnih tubulov, črevesa in hepatocitov. V nasprotju s P-gp je privzemni prenašalec in olajša privzem učinkovin v celice.

1.1.2 Farmakodinamične interakcije

Gre za interakcije med učinkovinami, ki so posledica podobnega ali nasprotujočega farmakodinamičnega učinka dveh učinkovin. Ena izmed učinkovin vpliva na farmakodinamični učinek druge učinkovine, ne vpliva pa na njeno farmakokinetiko.

1.1.2.1 Aditiven ali sinergističen učinek

Če hkrati apliciramo učinkovini, ki imata enak farmakološki učinek, lahko pride do aditivnega učinka – končni učinek je v tem primeru enak vsoti učinkov obeh učinkovin. Lahko pa pride do sinergističnega učinka, kar pomeni, da je skupni učinek večji kot vsota učinkov obeh učinkovin. Izraza aditivnost in sinergizem se v praksi pogosto uporabljata kot sinonima, saj je pogosto težko določiti, ali je končni učinek večji ali manjši kot vsota učinkov obeh učinkovin. V praksi se kombinacije učinkovin, ki delujejo sinergistično, pogosto uporabljajo namenoma, tj. za dosegoljšega učinka zdravljenja (npr. hkratna uporaba sulfonilsečnin in metformina pri terapiji sladkorne bolezni tipa II). Po drugi strani pa se pri predpisovanju zdravil pogosto spregledajo sekundarni farmakološki učinki nekaterih učinkovin, ki so lahko vzrok za pojav klinično pomembnih interakcij (3).

1.1.2.2 Antagonističen učinek

Če določeno zdravilo zmanjša učinek drugega zdravila, govorimo o antagonističnem učinku. Učinkovine, ki povišajo krvni tlak (nesteroidni antirevmatiki), zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

1.2 Podatkovne baze za iskanje interakcij med zdravili

Za iskanje interakcij med zdravili je na voljo več podatkovnih baz, kot so Stockley's drug interaction, Drugs.com in Lexicomp. Podatki o interakcijah se med posameznimi bazami kar precej razlikujejo. Vse našteje baze interakcije ločijo glede na tip oz. klinično pomembnost interakcije. Klinično pomembna interakcija je interakcija, pri kateri se spremeni učinkovitost ali varnost določenega zdravila v taki meri, da je potrebna intervencija (sprememba režima odmerjanja ali sprememba terapije). V magistrski nalogi smo kot bazo za vrednotenje interakcij izbrali Lexicomp, zato bo na tem mestu opisano le vrednotenje interakcij v tej bazi.

V bazi Lexicomp Online™ najdemo monografije interakcij, ki vključujejo kratek povzetek interakcije, razlago njenega mehanizma, priporočila za ukrepanje ter vire, iz katerih so informacije o interakcijah pridobljene. Baza interakcije razvrsti tudi po klinični pomembnosti, in sicer v 5 skupin: A – ni znane interakcije, B – ukrepanje ni potrebno, C – potrebno je redno spremljanje terapije, D – priporočena je sprememba terapije, X – kombinaciji se je potrebno izogibati. Podrobnejši opis pomena teh interakcij je opisan v preglednici I.

Baza vsebuje tudi podatke o resnosti interakcije. Ta je opredeljena kot: N/A (not applicable), manj pomembna (minor), zmerna (moderate) ali večja (major). Opredeljena je tudi zanesljivost dokumentacije, iz katere baza pridobiva podatke. Opredeljena je kot: odlična (excellent), dobra (good), zadostna (fair) ali slaba (poor). V nekaterih monografijah je opredeljen tudi čas nastopa učinka: takojšen (immediate), hiter (rapid) ali zakasnen (delayed).

V nekaterih monografijah interakcij so definirani tudi faktorji, ki lahko vplivajo na pojav oz. resnost interakcije. Ti faktorji so odvisni od lastnosti pacienta: funkcije organov izločanja učinkovin (jetra, ledvice), kadilskega statusa, genotipa ali fenotipa (npr. slabi

presnavljalci CYP2D6) in od učinkovine, pri kateri so pomembne: farmacevtska oblika, pot vnosa in režim odmerjanja.

Preglednica I: Razlaga pomena klinične pomembnosti določene interakcije kot jo opredeli baza podatkov Lexicomp

	pomen interakcije	opis interakcije
A	ni znane interakcije	V dosedanjih raziskavah farmakodinamične ali farmakokinetične interakcije med učinkovinama niso bile ugotovljene.
B	ukrepanje ni potrebno	Podatki kažejo na to, da učinkovini lahko vstopata v interakcijo, toda dokazov za to, da je interakcija klinično pomembna, je zelo malo ali jih sploh ni, tudi če učinkovini uporabljamo hkrati.
C	potrebno je redno spremljanje terapije	Podatki kažejo na to, da učinkovini lahko vstopata v klinično pomembno interakcijo. Koristi hkratne uporabe učinkovin po navadi odtehtajo tveganja. Tako terapijo je potrebno spremljati, da vidimo, ali prihaja do neželenih učinkov. Pri nekaterih pacientih pa je morda potrebno zmanjšati odmerke učinkovin.
D	priporočena je sprememba režima odmerjanja ali menjava terapije	Podatki kažejo na to, da učinkovini lahko vstopata v interakcijo, ki je klinično pomembna. Pri vsakem pacientu je potrebno določiti, ali koristi hkratne uporabe učinkovin odtehtajo tveganja ter glede na to prilagoditi terapijo, da se poveča učinkovitost ali zmanjša tveganje. Priporoča se redno spremljanje terapije, spremembe odmerkov ali menjava učinkovin za alternative.
X	kombinaciji se je potrebno izogibati	Podatki dokazujejo, da učinkovini lahko vstopata v klinično pomembno interakcijo. Tveganje pri hkratni uporabi učinkovin je običajno večje od koristi za bolnika. Hkratna uporaba teh učinkovin je običajno kontraindicirana.

2. NAMEN DELA

V magistrskem delu želimo raziskati in ovrednotiti tveganje potencialnih interakcij protimikrobnih zdravil z ostalimi sočasno izdanimi zdravili na ambulantni ravni.

Opredeliti želimo verjetnost, da bo pri sočasni izdaji PMZ in drugega zdravila prišlo do potencialnih interakcij in pogostost pojava potencialnih interakcij med zdravili pri pacientih. Zanimalo nas bo tudi skupno število potencialnih interakcij med protimikrobnimi zdravili in ostalimi učinkovinami, ki so bila bolnikom izdana na isti dan kot protimikrobno zdravilo. Pri tem bomo upoštevali vse tipe interakcij, ne glede na klinično pomembnost (A, B, C, D in X). Opredeliti želimo tudi najpogostejše mehanizme interakcij med protimikrobnimi in ostalimi zdravili in najbolj kritična protimikrobna zdravila z vidika interakcij. Zanimalo nas bo tudi, katere kombinacije protimikrobnih zdravil in ostalih učinkovin, ki lahko vstopajo v potencialne klinično pomembne interakcije (tipa D in X), so bile v letu 2008 največkrat izdane hkrati.

3. METODE

Naša raziskava je bila narejena na podlagi anonimne zbirke podatkov o izdanih receptih za zdravila na ambulantni ravni leta 2008. To zbirko smo pridobili od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Najprej smo s pomočjo statističnega programa SPSS 21 analizirali količinsko predpisovanje sistemskih in lokalnih PMZ. Nato smo za vsa PMZ, ki so se v letu 2008 ambulantno predpisovala, v bazi podatkov Lexicomp Online™ poiskali vse možne učinkovine, s katerimi lahko vstopajo v interakcije. Pare učinkovin in njihove ATC oznake smo vnesli v Excelovo preglednico in s pomočjo programa Visual Foxpro preverili, kolikokrat je bilo določeno PMZ izdano na isti dan kot učinkovina, s katero lahko vstopa v potencialno interakcijo.

1. Ambulantno predpisovanje PMZ v Sloveniji v letu 2008

Iz zbirke podatkov o ambulantni izdaji zdravil iz leta 2008 smo najprej pridobili samo tiste recepte, na katerih so bila predpisana PMZ (**postopek 1**). Recepte smo izbrali na podlagi ATC oznak PMZ, ki smo jih pridobili iz Registra zdravil Republike Slovenije za leto 2010 in jih primerjali z ATC oznakami za leto 2008. Vse ATC oznake PMZ so se ujemale.

Pridobili smo podatke o vseh ambulantno predpisanih PMZ s sistemskim delovanjem: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (celotna skupina J01), zdravila, ki delujejo na bakterijo *Mycobacterium tuberculosis* (celotna skupina J04A), sem pa smo uvrstili še metronidazol, ki se sicer izdaja pod ATC oznako P01AB01. Pridobili smo tudi podatke o ambulantno predpisanih receptih za PMZ z lokalnim delovanjem. V to skupino smo uvrstili antibiotike za lokalno zdravljenje infekcijskih bolezni črevesne sluznice (celotna skupina A07AA), antibiotike za lokalno zdravljenje, ki se uporabljajo v dermatologiji (celotna skupina D06A), kortikosteroide v kombinaciji z antibiotiki, ki se uporabljajo v dermatologiji (celotna skupina D07C), antimikrobne učinkovine za zdravljenje aken (celotna skupina D10AF), antimikrobna zdravila za zdravljenje bolezni sečil (celotna skupina G01AA), antibiotike za zdravljenje in preprečevanje infekcij na očeh (celotna skupina S01AA in S01AB), kortikosteroide v kombinaciji z antimikrobnimi učinkovinami za zdravljenje očesnih bolezni (celotna skupina S01CA) in nesteroidne protivnetne učinkovine v kombinaciji z antimikrobnimi učinkovinami (celotna skupina

S01CC), zdravila za zdravljenje in preprečevanje infekcij na ušesu (del skupine S02AA), kortikosteroide v kombinaciji z antimikrobnimi učinkovinami za zdravljenje ušesnih bolezni (celotna skupina S02CA), zdravila za zdravljenje in preprečevanje infekcij na očesih ali ušesih (celotna skupina S03AA) in kortikosteroide v kombinaciji z antimikrobnimi učinkovinami za zdravljenje ušesnih ali očesnih bolezni (celotna skupina S03CA).

V nadaljevanju smo pridobili tudi vse ostale recepte, ki so bili v letu 2008 izdani tistim osebam, ki so v tem letu prejele vsaj en recept za PMZ (**postopek 1**). Te recepte smo obdelali s pomočjo statističnega programa SPSS 21, z različnimi postopki, ki smo jih razvili posebej za ta namen. V nadaljevanju so po korakih opisane metode, ki smo jih uporabili. Pri opisu metod so dodane tudi številke postopkov, ki smo jih uporabili za analizo, opis celotnih postopkov pa smo dodali v prilogo (Priloga 1, stran 64). V zbirki podatkov, iz katere smo izhajali, je bila v vrsticah zapisana posamezna izdaja nekega PMZ, v stolpcih pa so bile spremenljivke. Pri obdelavi podatkov smo uporabili sledeče spremenljivke:

- Oseba – oseba, kateri je bil recept izdan. Označena je z anonimno zaporedno številko. Tudi, če je oseba prejela več receptov, je bila njena zaporedna številka zmeraj enaka.
- STATREGoseba – statistična regija iz katere prihaja oseba, prejemnica recepta
- BARVARp – vrsta recepta
- SPOLoseba – spol osebe
- LETOoseba – leto rojstva osebe
- ATCaktual – ATC oznaka učinkovine.

1.1 Število izdanih receptov za PMZ glede na vrsto (barvo) recepta

Iz anonimne baze o ambulantnem predpisovanju zdravil iz leta 2008 smo pridobili podatke o številu izdanih receptov za sistemska in lokalna PMZ v letu 2008. Recepte smo razdelili na 2 skupini (**postopek 2**), glede na to, ali je prejemnik zdravila znan ali ne. V prvo skupino smo uvrstili običajne zelene recepte, običajne zelene recepte za zdravila izdana iz depoja in IVZ-receptne obrazce (beli recepti). V teh primerih je prejemnik zdravila poznan. V drugo skupino pa smo uvrstili osebne recepte zdravnika (člen 210.), saj v teh primerih prejemnik zdravila ni znan. Te recepte smo izključili iz nadaljnje analize (8198 receptov).

1.2 Število izdanih receptov za lokalna in sistemska PMZ

V nadaljnjo analizo smo vključili le tiste recepte, pri katerih je bil prejemnik zdravila poznan. Teh receptov je bilo 1.582.421. Najprej smo vse ATC oznake PMZ zamenjali za zaporedne številke (**postopek 3**), da bi v nadaljevanju lažje obdelali podatke. Potem smo recepte razdelili na dve skupini: PMZ s sistemskim in PMZ z lokalnim delovanjem (**postopek 4**).

1.3 Število izdanih receptov za posamezne skupine PMZ s sistemskim delovanjem

V letu 2008 je bilo izdanih 1201191 receptov za sistemska PMZ. Ta smo razdelili na 11 skupin, glede na 3. raven po ATC klasifikaciji (**postopek 5**):

- ✓ J01A – tetraciklini
- ✓ J01B – amfenikoli
- ✓ J01C – betalaktamski antibiotiki, penicilini
- ✓ J01D – drugi betalaktamski antibiotiki
- ✓ J01E – sulfonamidi in trimetoprim
- ✓ J01F – makrolidi, streptogrami in linkozamidi
- ✓ J01G – aminoglikozidni antibiotiki
- ✓ J01M – kinolonske protimikrobne učinkovine
- ✓ J01X – druge protimikrobne učinkovine
- ✓ J04A – zdravila z delovanjem na *Mycobacterium tuberculosis*
- ✓ P01A – zdravila za zdravljenje ameboz in drugih protozojskih bolezni

Preverili smo tudi, koliko receptov je bilo v letu 2008 izdanih za posamezno PMZ s sistemskim delovanjem (**postopek 3**).

1.4 Število izdanih receptov za posamezne skupine PMZ z lokalnim delovanjem

V letu 2008 je bilo izdanih 381230 receptov za PMZ za lokalno uporabo. Ta PMZ smo glede na 2. raven po ATC klasifikaciji razdelili na 6 skupin (**postopek 6**):

- ✓ S01 – zdravila za očne bolezni

- ✓ S03 – zdravila za očesne in ušesne bolezni
- ✓ D06 – antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji
- ✓ D07 – kortikosteroidi – dermatiki
- ✓ D10 – zdravila za zdravljenje aken
- ✓ G01 – ginekološka antimikrobna zdravila in antiseptiki

Preverili smo tudi, koliko receptov je bilo v letu 2008 izdanih za posamezno PMZ z lokalnim delovanjem (**postopek 3**).

1.5 Analiza oseb prejemnikov PMZ

Analizo oseb smo razdelili na dva dela, in sicer smo posebej analizirali osebe, ki so prejele vsaj 1 recept za sistemska PMZ in osebe, ki so prejele vsaj 1 recept za lokalna PMZ.

1.5.1 Analiza po starosti

1.5.1.1 Sistemska PMZ

Najprej smo izmed vseh izdanih receptov izbrali samo tiste, na katerih so bila predpisana sistemska PMZ (**postopek 7**). Nato smo podatke uredili po osebah, izračunali njihovo starost in jih razdelili v starostne skupine. Dobili smo podatke o številu oseb prejemnikov sistemskih PMZ v določeni starostni skupini (**postopek 7**). Od Statističnega urada Republike Slovenije (9) smo pridobili podatke o številu prebivalcev v različnih starostnih skupinah v letu 2008. Iz anonimne baze o ambulantno predpisanih zdravilih smo pridobili podatke o številu izdanih receptov za sistemska PMZ v določeni starostni skupini (**postopek 8**). Število izdanih receptov za sistemska PMZ smo nato izrazili na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini.

1.5.1.2 Lokalna PMZ

Izmed vseh izdanih receptov smo izbrali samo tiste, na katerih so bila predpisana lokalna PMZ (**postopek 9**). Recepte smo potem uredili po osebah, izračunali starost oseb in jih razdelili v starostne skupine. Dobili smo podatke o številu oseb v določeni starostni skupini (**postopek 9**). Nato smo pridobili še podatke o številu izdanih receptov v določeni starostni skupini (**postopek 10**). Število izdanih receptov za lokalna PMZ smo izrazili na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini.

1.5.2 Analiza po spolu

1.5.2.1 Sistemska PMZ

Bazo podatkov z recepti za PMZ s sistemskim delovanjem smo analizirali po spolu in starostni skupini in pridobili podatke o tem, koliko receptov je bilo izdanih ženskam in koliko moškim v določenih starostnih skupinah (**postopek 11**).

1.5.2.2 Lokalna PMZ

Bazo podatkov z recepti za PMZ z lokalnim delovanjem smo analizirali po spolu in starostni skupini in pridobili podatke o tem, koliko receptov je bilo izdanih ženskam in koliko moškim v določenih starostnih skupinah (**postopek 12**).

1.5.3 Analiza po statistični regiji

1.5.3.1 Sistemska PMZ

Od Statističnega urada Republike Slovenije (9) smo pridobili podatke o številu prebivalcev v posameznih regijah v letu 2008. Nato smo pridobili še podatke o številu izdanih receptov za sistemska PMZ v posameznih regijah (**postopek 13**). Število izdanih receptov v posamezni regiji smo nato izrazili na 1000 prebivalcev.

1.5.3.2 Lokalna PMZ

Pridobili smo tudi podatke o številu izdanih receptov za PMZ za lokalno uporabo v posamezni regiji (**postopek 14**). Število izdanih receptov smo izrazili na 1000 prebivalcev v posamezni regiji.

2. Potencialne interakcije med PMZ in ostalimi učinkovinami

V analizo interakcij smo vključili vsa PMZ s sistemskim in lokalnim delovanjem, ki so se ambulantno predpisovala v letu 2008. Upoštevali smo ATC oznake učinkovin, ki so navedene v Centralni bazi zdravil (v nadaljevanju: CBZ) iz leta 2012. Pridobljene ATC oznake smo primerjali z ATC oznakami učinkovin iz leta 2008, vendar v nobenem primeru ni prišlo do razlik. Potem smo v bazi podatkov Lexicomp Online™ poiskali vse možne učinkovine, ki lahko vstopajo v interakcije s PMZ in izdelali MS Excelovo tabelo. V tabelo smo vnesli samo tiste pare učinkovin, ki vstopajo v interakcije in so zabeležene v bazi

Lexicomp. Za nekatera PMZ interakcije v bazi Lexicomp niso bile zabeležene. To so bila nekatera sistemska PMZ: pipemidna kislina (J01MB04), pefloksacin (J01MA03), midekamicin (J01FA03) in miokamicin (J01FA11) in lokalna PMZ: kloramfenikol (S01AA01), neomicin (D06AX04), antimikrobne učinkovine, kombinacije (S03AA30), hidrokortizon in antimikrobne učinkovine (S03CA04), retapamulin (D06AX13), hidrokortizon in antibiotiki (D07CA01), sulfafurazol (S01AB02) in kombinacije različnih antibiotikov (S01AA30). V letu 2008 je bilo za ta PMZ izdanih 38.026 receptov in te recepte smo izključili iz nadaljnje analize. Leta 2008 na slovenskem tržišču še ni bilo cefpodoksima (J01DD13) in nitrofurantoina (J01XE01). Nitroksolin (J01XX07), pirazinamid (J04AK01) in kombinacija rifampicina, pirazinamida in izoniazida (J04AM05) pa so bili na tržišču (6), vendar v letu 2008 ni bilo izdanega nobenega recepta s temi zdravili. Za vsa ta zdravila potencialnih interakcij nismo mogli poiskati.

V analizo interakcij smo vključili PMZ s sistemskim in lokalnim delovanjem. Za večino lokalnih PMZ v bazi Lexicomp ni podatka o interakcijah. Večinoma zato, ker je sistemska absorpcija pri lokalni uporabi majhna in je posledično tudi verjetnost interakcij majhna. Vseeno pa smo v bazi našli podatke o interakcijah za nekatera PMZ z lokalnim delovanjem, ki smo jih vključili v analizo interakcij. Te učinkovine so navedene v preglednici II. Poleg njih je še podatek o tem, pod katero monografijo v bazi Lexicomp najdemo opis interakcij.

Preglednica II: Protimikrobna zdravila z lokalnim delovanjem, za katera so v bazi Lexicomp zabeležene interakcije. Zraven je navedena še monografija, v kateri najdemo opis interakcije (7)

ATC oznaka učinkovine	učinkovina	monografija v bazi Lexicomp, v kateri najdemo opis interakcije
D07CC01	betametazon in antibiotiki	Betametazon in gentamicin
S01AX13	ciprofloksacin	Ciprofloksacin oftamološko
S03AA07	ciprofloksacin	Ciprofloksacin oftamološko
S01CA01	deksametazon in antimikrobne učinkovine	Maxitrol monografija (deksametazon, polimiksin B in neomicin)
D10AF02	eritromicin	Eritromicin topikalno
S01AA17	eritromicin	Eritromicin oftamološko
D10AF52	eritromicin, kombinacije	Eritromicin topikalno
D06AX01	fusidna kislina	Fusidna kislina topikalno
D06AX07	gentamicin	Gentamicin topikalno
S01AA11	gentamicin	Gentamicin oftamološko
S03AA06	gentamicin	Gentamicin oftamološko

D10AF01	klindamicin	Klindamicin topikalno
G01AA10	klindamicin	Splošna monografija klindamicina
D06BX01	metronidazol	Metronidazol topikalno
G01AF01	metronidazol	Metronidazol topikalno
D06AX09	mupirocin	Splošna monografija mupirocina
S01AA12	tobramicin	Tobramicin oftamološko

V raziskavo smo vključili vse tipe interakcije, ne glede na pomembnost (od A do X). Naša preglednica je vsebovala 14 stolpcev, v katere smo vnašali podatke:

- ✓ **Atcku** – ATC oznaka ključne učinkovine, v našem primeru PMZ (upoštevali smo ATC oznake učinkovin za leto 2012 in jih primerjali z ATC oznakami iz leta 2008, vendar v nobenem primeru ni prišlo do razlik).
- ✓ **Ku** – ime ključne učinkovine oz. izbranega PMZ.
- ✓ **Skupinakomed** – ATC skupina, v katero uvrščamo učinkovino, ki vstopa v potencialno interakcijo z izbranim PMZ. Pri tem smo upoštevali 3. raven po ATC klasifikaciji (terapevtsko oz. terapevtsko-farmakološko podskupino).
- ✓ **Atckomed** – ATC oznaka učinkovine, ki vstopa v interakcijo z izbranim PMZ (upoštevali smo ATC oznake učinkovin iz leta 2012 in jih primerjali z ATC oznakami iz leta 2008, vendar v nobenem primeru ni prišlo do razlik).
- ✓ **Komed** – ime učinkovine, ki vstopa v interakcijo z izbranim PMZ.
- ✓ **Source** – vir, iz katerega smo pridobivali informacije. V našem primeru je bil vir baza podatkov Lexicomp Online™.
- ✓ **Signif** – pomembnost interakcije, kot jo opredeli baza podatkov Lexicomp Online™ (A – ni znane interakcije, B – ukrepanje ni potrebno, C – potrebno je redno spremljanje terapije, D – priporočena je sprememba terapije, X – kombinaciji se je potrebno izogibati).
- ✓ **Severe** – resnost interakcije, ki je opredeljena v bazi podatkov Lexicomp Online™. V bazi je resnost opredeljena kot: N/A (not applicable), manj pomembna (minor), zmerna (moderate) ali večja (major).
- ✓ **Onset** – čas nastopa učinka, ki je naveden v bazi Lexicomp Online™: takojšen (immediate), hiter (rapid) ali zakasnjjen (delayed). Tega podatka ne najdemo v vseh monografijah interakcij.
- ✓ **Reliable** – zanesljivost podatkov (dokumentacije) v bazi Lexicomp Online™: odlična (excellent), dobra (good), zadostna (fair) ali slaba (poor).

- ✓ *effect&mechanism* – učinek in mehanizem interakcije, ki je opisan v monografiji interakcije v bazi Lexicomp Online™.
- ✓ *Management* – ukrepi, ki jih moramo upoštevati ob hkratni uporabi učinkovin, ki lahko vstopajo v interakcije.
- ✓ *virATC* – vir, iz katerega smo pridobili ATC oznake učinkovin. V našem primeru smo vse ATC oznake pridobili iz CBZ za leto 2012.
- ✓ *Podvojeni primeri* – ker lahko PMZ vstopajo v interakcije tudi med seboj, smo v teh primerih zabeležili interakcije, ki so bile podvojene. V takih primerih smo vnesli obe PMZ, enkrat v stolpec s ključno učinkovino in drugič v stolpec s komedikacijo.

Že v prvem delu magistrske naloge smo iz zbirke podatkov o ambulantni izdaji zdravil iz leta 2008 pridobili samo tiste recepte, na katerih so bila predpisana PMZ, pridobili pa smo tudi vse ostale recepte, ki so bili v letu 2008 predpisani tistim osebam, ki so v tem letu prejele vsaj en recept za PMZ (**postopek 1**).

Na Katedri za socialno farmacijo smo s programom Microsoft Visual FoxPro 9.0 bazo podatkov z vsemi recepti, ki so bili v letu 2008 predpisani osebam, ki so prejele vsaj 1 recept za PMZ, povezali z Excelovo preglednico, v katero smo vnašali pare učinkovin, ki lahko vstopajo v interakcije. Kriterij, s katerim smo ovrednotili potencialno število interakcij je bil, da je imela neka oseba na isti dan izdano PMZ in učinkovino, ki lahko vstopa v interakcijo s PMZ. Rezultate smo prikazali v obliki Excelove preglednice, ki smo jo obdelali s pomočjo vrtilnih tabel. V prilogi 3 (stran 76) so zbrane vse potencialne interakcije, ki smo jih zabeležili v naši raziskavi.

2.1 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na tip/pomembnost interakcije

S pomočjo vrtilnih tabel v programu Microsoft Excel 2013 smo pridobili podatke o skupnem številu interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami, glede na pomembnost interakcije: A – ni interakcije, B – ukrepanje ni potrebno, C – potrebno je redno spremljanje terapije, D – priporočena je sprememba režima odmerjanja ali menjava terapije, X – kombinaciji se je potrebno izogibati. Pri tem smo zabeležili tudi podvojene pare interakcij, torej primere, pri katerih prihaja do interakcije med dvema PMZ.

2.2 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na mehanizem interakcije

Mehanizme interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami smo razdelili na 4 skupine, vsako izmed 4 skupin pa še na podskupine. Upoštevali smo le interakcije tipa D in X po pomembnosti. V Excelovo preglednico smo dodali še dva stolpca, v prvem smo označili mehanizem interakcije s števili od 1–4, v drugem pa podskupino. Potem smo s pomočjo vrtilnih tabel preverili, kateri mehanizmi interakcij so bili v letu 2008 najpogostejši.

1. Skupina

Gre za farmakodinamične interakcije med učinkovinami. Ob hkratni uporabi učinkovin pride do aditivnega ali sinergističnega učinka. Te interakcije smo razdelili še na dve podskupini. V skupino 1a smo uvrstili tiste pare učinkovin, ki podaljšujejo interval QT in ob hkratni uporabi delujejo aditivno. V skupino 1b smo uvrstili vse ostale pare učinkovin, ki ob hkratni uporabi delujejo sinergistično ali aditivno.

2. Skupina

Gre za farmakokinetične interakcije med učinkovinami. PMZ ali druge učinkovine vplivajo na metabolične encime 1. ali 2. faze in/ali prenašalne proteine (P-gp) in zato povečajo/zmanjšajo plazemsko koncentracijo učinkovin, ki so substrati za te encime oz. prenašalne proteine. Te interakcije smo uvrstili v eno skupino, ker kar nekaj PMZ hkrati vpliva na delovanje encimov CYP (predvsem CYP3A4) in P-gp. Npr. rifampicin ne inducira samo encima CYP3A4, ampak tudi P-gp in zmanjša plazemsko koncentracijo substratov za CYP3A4 in P-gp. Po drugi strani pa klaritromicin inhibira oba sistema in poveča plazemsko koncentracijo substratov za CYP3A4 in P-gp.

V skupino 2a smo uvrstili interakcije, pri katerih ena izmed učinkovin vpliva na metabolične encime 1. ali 2. faze in tako zmanjša/poveča plazemsko koncentracijo druge učinkovine. V skupino 2b smo uvrstili interakcije, pri katerih ena izmed učinkovin vpliva na P-gp in tako poveča/zmanjša plazemsko koncentracijo druge učinkovine. V skupino 2c smo uvrstili interakcije, pri katerih ena učinkovina hkrati vpliva na metabolične encime in P-gp in tako poveča/zmanjša plazemsko koncentracijo druge učinkovine. V skupino 2d smo uvrstili interakcije, pri katerih ena izmed učinkovin vpliva na metabolizem druge učinkovine, ni pa točno pojasnjeno, na katere encime vpliva. V skupino 2e pa smo uvrstili interakcije PMZ z antagonistami vitamina K (varfarin, acenokumarol). Te interakcije smo

uvrstili v posebno skupino, saj gre za preplet različnih mehanizmov, preko katerih nekatera PMZ povečajo plazemsko koncentracijo in učinek antagonistov vitamina K. PMZ vplivajo na metabolične encime, zmanjšajo regeneracijo vitamina K v GIT-u in izrivajo varfarin iz vezavnih mest na plazemskih proteinih, s tem pa povečajo plazemsko koncentracijo in antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K.

3. Skupina

Gre za farmakokinetične interakcije med učinkovinami na nivoju absorpcije. Učinkovine, ki vsebujejo večvalentne katione, lahko tvorijo komplekse z nekaterimi antibiotiki v GIT-u in tako zmanjšajo njihovo absorpcijo in učinek. Te interakcije smo razdelili na 4 skupine glede na to, kateri antibiotiki vstopajo v interakcije z učinkovinami, ki vsebujejo večvalentne katione. V skupino 3a smo uvrstili kinolonske antibiotike, v skupino 3b tetraciklinske antibiotike, v skupino 3c izoniazid in v skupino 3d cefuroksim.

4. Skupina

Gre za farmakodinamične interakcije med učinkovinami. Ob hkratni aplikaciji učinkovin pride do antagonističnega učinka. V skupino 4a smo uvrstili hkratno aplikacijo tetraciklinskih in penicilinskih antibiotikov, v skupino 4b hkratno aplikacijo penicilinov in fusidne kisline, v skupino 4c pa hkratno aplikacijo klindamicina in eritromicina.

2.3 Najpogosteje izdane kombinacije PMZ in drugih učinkovin, ki vstopajo v interakcije tipa D ali X

Iz Excelove preglednice smo izbrali 20 parov učinkovin, ki ob hkratni uporabi vstopajo v potencialne interakcije tipa D ali X in so bile v letu 2008 največkrat izdane hkrati.

2.4 PMZ, ki vstopajo v največ potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami (prvih 10)

Želeli smo preveriti tudi, pri izdaji katerih PMZ je potrebna največja previdnost zaradi potencialnih interakcij z ostalimi zdravili. S pomočjo vrtilnih tabel smo preverili, katera PMZ vstopajo v največ potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami. Pri tem smo upoštevali vse tipe interakcij, od A do X.

4. REZULTATI

1. Ambulantno predpisovanje PMZ v Sloveniji v letu 2008

1.1 Število izdanih receptov za PMZ glede na vrsto (barvo) recepta

V preglednici III so zbrani podatki o številu izdanih receptov za PMZ v letu 2008 glede na vrsto recepta.

Preglednica III: Število izdanih receptov za protimikrobna zdravila glede na vrsto recepta v letu 2008

Vrsta recepta	število izdanih receptov	število izdanih receptov (%)
ZZZS običajni zeleni recept	1533842	96,4
ZZZS osebni recept zdravnika (210. člen)	8198	0,5
ZZZS običajni zeleni recept - zdravila izdana iz depoja	5269	0,3
IVZ-recept	43310	2,7
skupno število izdanih receptov	1590619	100,0

V letu 2008 je bilo ambulantno izdanih 15.432.778 receptov za zdravila (8). PMZ predstavljajo kar 10,3 % vseh ambulantno predpisanih zdravil.

1.2 Število izdanih receptov za lokalna in sistemska PMZ

Preglednica IV prikazuje število vseh receptov za sistemska in lokalna PMZ, ki so bili izdani v letu 2008.

Preglednica IV: Število izdanih receptov za sistemska in lokalna protimikrobna zdravila v letu 2008

skupina protimikrobnih zdravil	število izdanih receptov	število izdanih receptov (%)
sistemska protimikrobna zdravila	1201191	75,9
lokalna protimikrobna zdravila	381230	24,1
skupno število izdanih receptov	1582421	100,0

V letu 2008 je bilo izdanih 1.201.191 receptov za PMZ s sistemskim delovanjem, kar obsega 75,9 % vseh izdanih receptov in 381.230 receptov za PMZ z lokalnim delovanjem, kar obsega 24,1 % izdanih receptov.

1.3 Število izdanih receptov za posamezne skupine PMZ s sistemskim delovanjem

Preglednica V prikazuje število izdanih receptov za posamezne skupine PMZ s sistemskim delovanjem glede na 3. raven po ATC klasifikaciji. V prilogi 2 pa je v preglednici I prikazano še število izdanih receptov za posamezna protimikrobna zdravila s sistemskim delovanjem v letu 2008 (stran 74).

Preglednica V: Število izdanih receptov za posamezne skupine protimikrobnih zdravil s sistemskim delovanjem glede na 3. raven po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji

ATC skupina	skupina protimikrobnih zdravil	število izdanih receptov	odstotek izdanih receptov (%)
J01A	Tetraciklini	10947	0,91
J01C	Betalaktamski antibiotiki, penicilini	662468	55,15
J01D	Drugi betalaktamski antibiotiki	36353	3,03
J01E	Sulfonamidi in trimetoprim	120170	10,00
J01F	Makrolidi, linkozamidi in streptogramini	245630	20,45
J01G	Aminoglikozidni antibiotiki	8	0,001
J01M	Kinolonske protimikrobne učinkovine	93609	7,79
J01X	Druge protimikrobne učinkovine	76	0,01
J04A	Zdravila z delovanjem na bakterijo Mycobacterium tuberculosis	1659	0,14
P01A	Zdravila za zdravljenje ameboz in drugih protozojskih bolezni	30271	2,52
skupno število izdanih receptov		1201191	100,00

1.4 Število izdanih receptov za posamezne skupine PMZ z lokalnim delovanjem

V preglednici VI so zbrani podatki o številu izdanih receptov za posamezne skupine PMZ z lokalnim delovanjem glede na 2. raven po ATC klasifikaciji. V prilogi 2 pa je v

preglednici II prikazano število v letu 2008 izdanih receptov za posamezna protimikrobna zdravila z lokalnim delovanjem (stran 75).

Preglednica VI: Število izdanih receptov za posamezne skupine protimikrobnih zdravil z lokalnim delovanjem glede na 2. raven po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji

ATC skupina	skupina protimikrobnih zdravil	število izdanih receptov	odstotek izdanih receptov (%)
D06	Antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji	33232	8,72
D07	Kortikosteroidi – dermatiki	8228	2,16
D10	Zdravila za zdravljenje aken	4617	1,21
G01	Ginekološka antimikrobna zdravila in antiseptiki	9018	2,37
S01	Zdravila za očne bolezni	324181	85,04
S03	Zdravila za očne in ušesne bolezni	1954	0,51
skupno število izdanih receptov		381230	100,00

1.5 Analiza oseb prejemnikov PMZ

1.5.1 Analiza po starosti

1.5.1.1 Sistemska PMZ

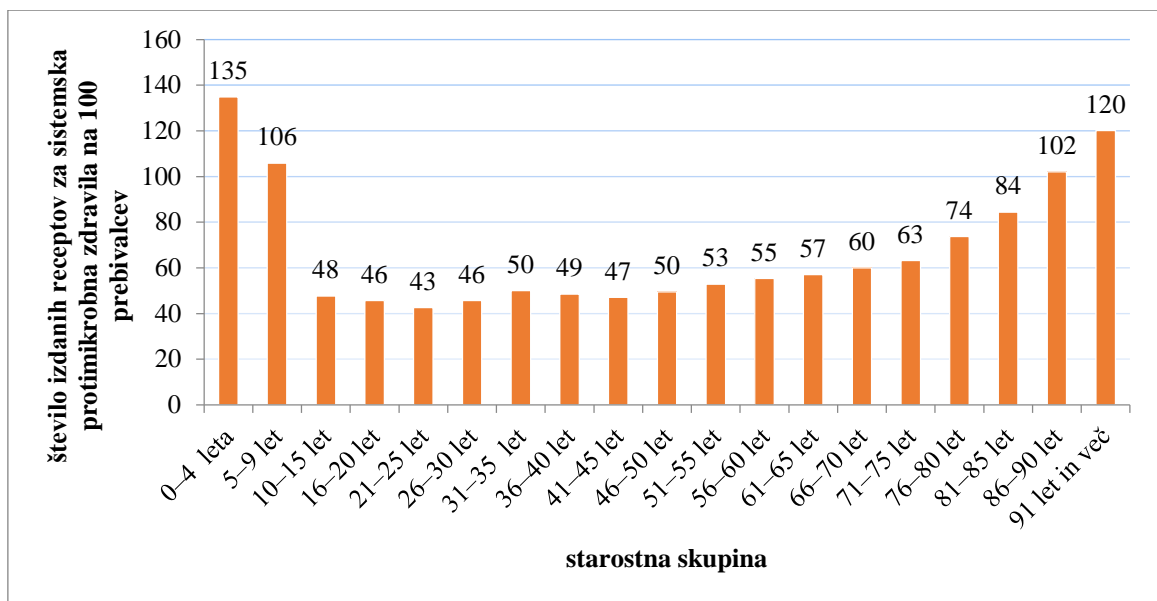
V letu 2008 je bilo izdanih 1.201.191 receptov za sistemska PMZ. Ti recepti so bili predpisani 652.311 osebam. V povprečju je oseba prejela 1,84 recepta za PMZ s sistemskim delovanjem. Mediana starosti je bila 39 let, starostni razpon pa 0–108 let. Tem osebam je bilo v letu 2008 izdano 7.597.054 receptov, kar je 49,2 % vseh ambulantno izdanih receptov v letu 2008 (skupno je bilo izdanih 15.432.778 receptov). V povprečju je torej vsaka izmed teh oseb v letu 2008 dobila 11,65 recepta. V preglednici VII so zbrani podatki o izdanih receptih za sistemska PMZ v določenih starostnih skupinah v letu 2008.

Preglednica VII: Izdaja receptov za protimikrobna zdravila s sistemskim delovanjem v določenih starostnih skupinah v Sloveniji v letu 2008

starostna skupina	število oseb, katerim je bil v letu 2008 izdan vsaj 1 recept za sistemsko PMZ v določeni starostni skupini	število izdanih receptov za sistemsko PMZ v določeni starostni skupini	število oseb v določeni starostni skupini v Sloveniji v letu 2008 (9)	število izdanih receptov za sistemsko PMZ na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini
0–4 leta	50975	128930	95641	135
5–9 let	45137	95706	90393	106
10–15 let	34714	55717	116770	48
16–20 let	33876	54183	118641	46
21–25 let	37560	59436	139605	43
26–30 let	44267	71915	157279	46
31–35 let	46491	77254	154204	50
36–40 let	42989	71500	147518	49
41–45 let	44143	74870	158810	47
46–50 let	43997	76676	154939	50
51–55 let	46937	83711	158172	53
56–60 let	41626	75888	137065	55
61–65 let	30888	57561	100810	57
66–70 let	30504	57705	96136	60
71–75 let	27164	52810	83549	63
76–80 let	24221	49415	66929	74
81–85 let	16505	34900	41361	84
86–90 let	7472	16436	16104	102
91 let in več	2845	6578	5473	120

PMZ – protimikrobno zdravilo

Na sliki 1 je prikazana pogostost predpisovanja sistemskih PMZ po starostnih skupinah. Prikazano je število izdanih receptov za protimikrobna zdravila s sistemskim delovanjem na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini.



Slika 1: Število izdanih receptov za protimikrobna zdravila s sistemskim delovanjem na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini

Iz grafa je razvidno, da je bilo v letu 2008 največ izdanih receptov za sistemska PMZ v starostni skupini 0–9 let in pri starostnikih (nad 80 let).

1.5.1.2 Lokalna PMZ

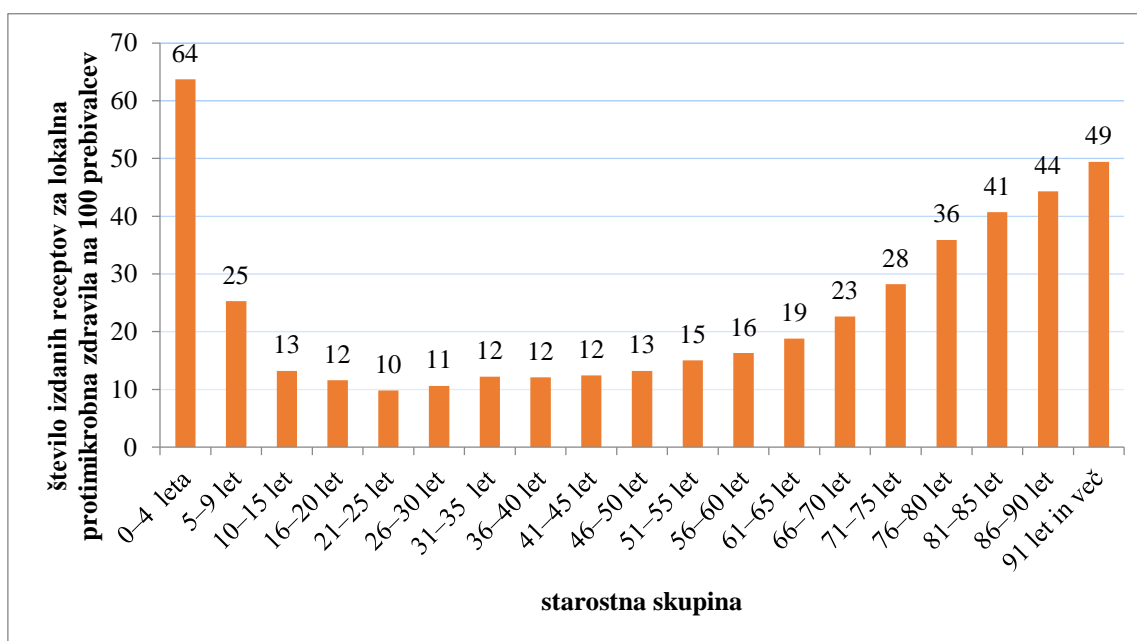
V letu 2008 je bilo izdanih 381.230 receptov za PMZ za lokalno uporabo. Ta PMZ so bila predpisana 235.282 osebam. Posamezna oseba je v povprečju prejela 1,62 recepta za PMZ za lokalno uporabo. Mediana starosti oseb je bila 40 let, starostni razpon pa 0–107 let. 25,6 % oseb je bilo starejših od 60 let. V preglednici VIII so prikazani podatki o izdanih receptih za lokalna PMZ v določenih starostnih skupinah v letu 2008.

Preglednica VIII: Izdaja receptov za protimikrobna zdravila z lokalnim delovanjem v določenih starostnih skupinah v Sloveniji v letu 2008

starostna skupina	število oseb, katerim je bil v letu 2008 izdan vsaj 1 recept za lokalno PMZ v določeni starostni skupini	število izdanih receptov za lokalna PMZ v določeni starostni skupini	število oseb v določeni starostni skupini v Sloveniji v letu 2008 (9)	število izdanih receptov za lokalna PMZ na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini
0-4 leta	33671	60884	95641	64
5-9 let	15821	22865	90393	25
10-15 let	11432	15457	116770	13
16-20 let	10075	13762	118641	12
21-25 let	10075	13675	139605	10
26-30 let	12082	16725	157279	11

31–35 let	13234	18796	154204	12
36–40 let	12433	17883	147518	12
41–45 let	13385	19665	158810	12
46–50 let	13650	20528	154939	13
51–55 let	15344	23705	158172	15
56–60 let	13764	22353	137065	16
61–65 let	11296	18910	100810	19
66–70 let	12157	21731	96136	23
71–75 let	12213	23599	83549	28
76–80 let	11767	24007	66929	36
81–85 let	8113	16854	41361	41
86–90 let	3468	7129	16104	44
91 let in več	1302	2702	5473	49

Na sliki 2 je prikazana pogostost predpisovanja lokalnih PMZ po starostnih skupinah. Prikazano je število izdanih receptov za protimikrobna zdravila z lokalnim delovanjem na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini.



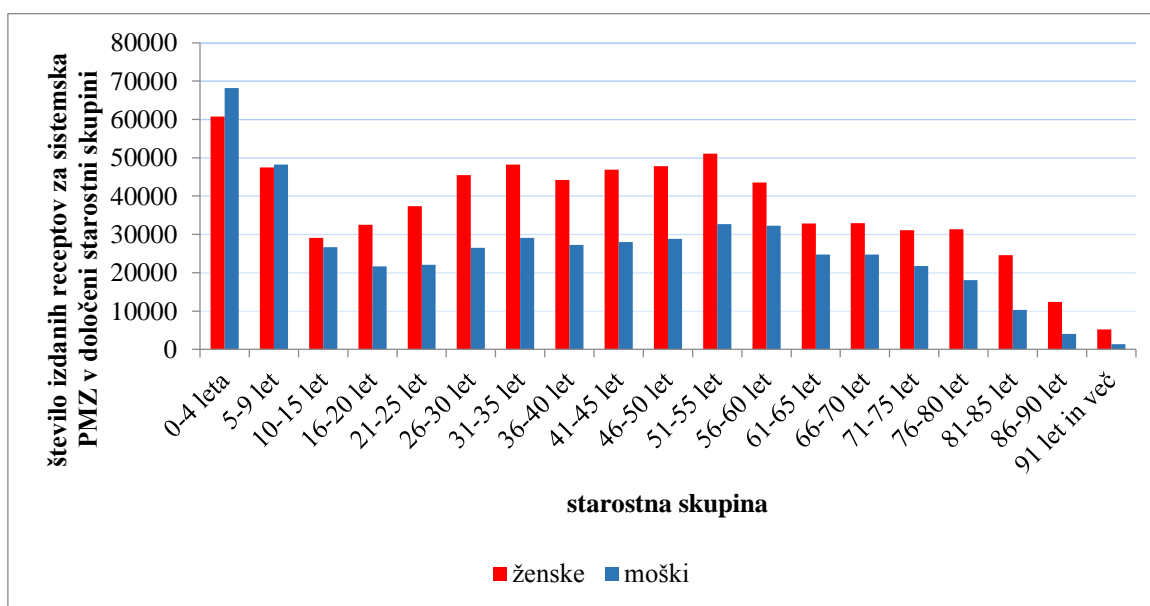
Slika 2: Število izdanih receptov za protimikrobna zdravila z lokalnim delovanjem na 100 prebivalcev v določeni starostni skupini

Tudi lokalna PMZ se najpogosteje izdajajo otrokom (0–4 leta) in starostnikom (nad 80 let).

1.5.2 Analiza po spolu

1.5.2.1 Sistemska PMZ

V letu 2008 je bilo izdanih 1.201.191 receptov za PMZ s sistemskim delovanjem. Izmed teh je bilo 58,7 % (704.896) receptov izdanih ženskam, 41,3 % (496.295) receptov pa moškim. Slika 3 prikazuje celotno število izdanih receptov za sistemska PMZ glede na spol v določeni starostni skupini.

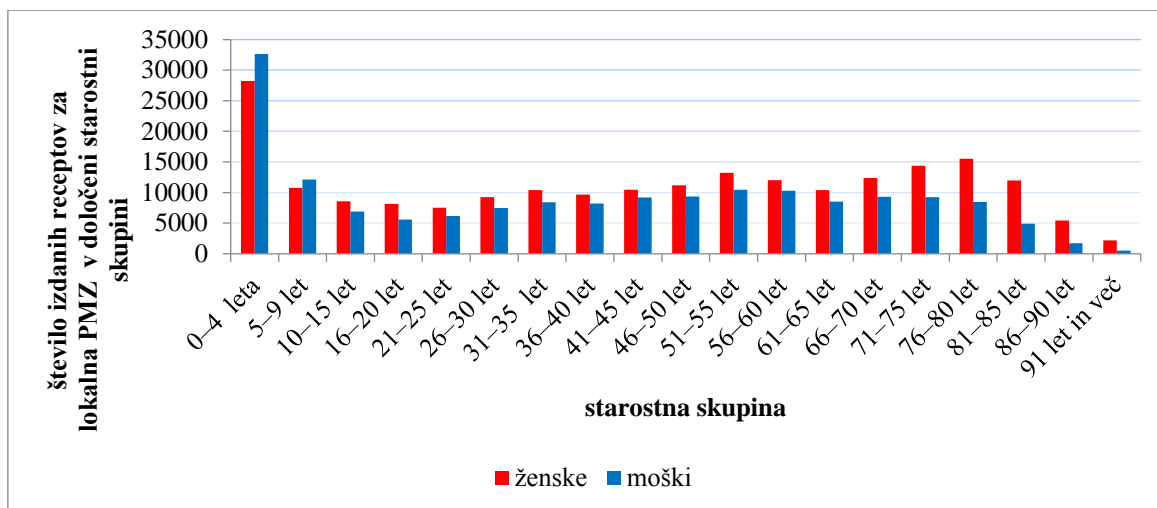


Slika 3: Število izdanih receptov za sistemska protimikrobna zdravila glede na spol v določeni starostni skupini

Le v starostni skupini 0–9 let je bilo več receptov za sistemska PMZ izdanih moškim, v vseh ostalih starostnih skupinah pa je bilo več receptov izdanih ženskam.

1.5.2.2 Lokalna PMZ

V letu 2008 je bilo izdanih 381.230 receptov za PMZ z lokalnim delovanjem. Izmed teh je bilo 55,5 % (211.708) receptov izdanih ženskam, 44,5 % (169.522) pa moškim. Slika 4 prikazuje celotno število izdanih receptov za PMZ z lokalnim delovanjem glede na spol v določeni starostni skupini.



Slika 4: Število izdanih receptov za lokalna protimikrobna zdravila glede na spol v določeni starostni skupini

Le v starostni skupini 0–9 let je bilo več receptov izdanih dečkom, kot deklicam. V vseh ostalih starostnih skupinah pa je bilo več receptov izdanih ženskam.

1.5.3 Analiza po statistični regiji

V preglednici IX so zbrani podatki o številu prebivalcev v posamezni statistični regiji v Sloveniji v letu 2008.

Preglednica IX: Število prebivalcev v posamezni statistični regiji Slovenije v letu 2008

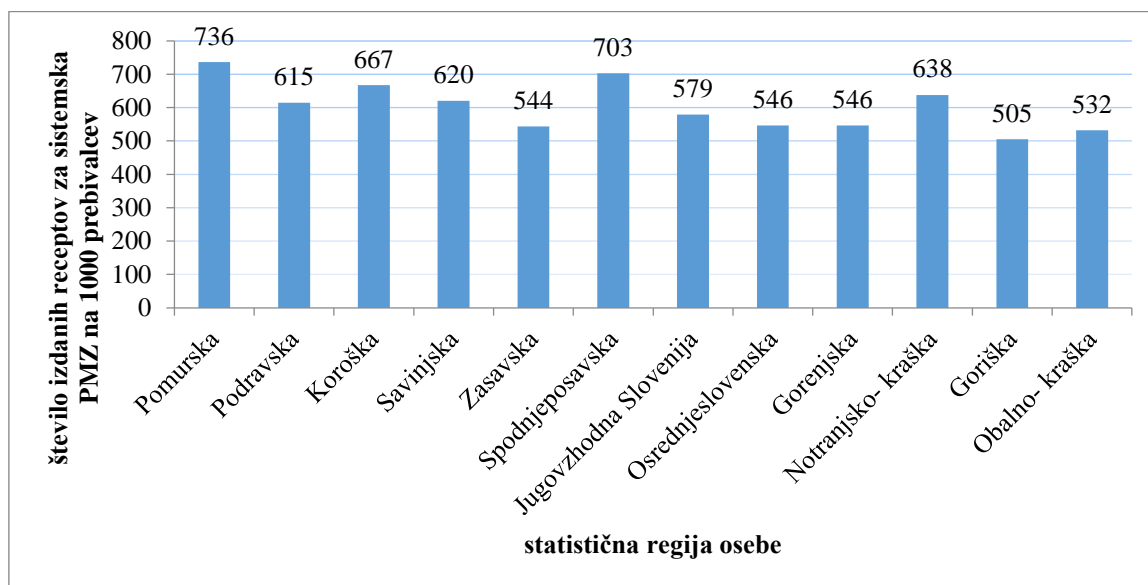
(9)

statistična regija	število prebivalcev v določeni statistični regiji v letu 2008
Pomurska	121.812
Podravska	321.730
Koroška	73.850
Savinjska	263.216
Zasavska	45.367
Spodnjeposavska	70.939
Jugovzhodna Slovenija	142.899
Osrednjeslovenska	514.443
Gorenjska	202.485
Notranjsko-kraška	52.512
Goriška	121.000
Obalno-kraška	109.146

Vir: Zavod Republike Slovenije za statistiko (2009, 66)

1.5.3.1 Sistemska PMZ

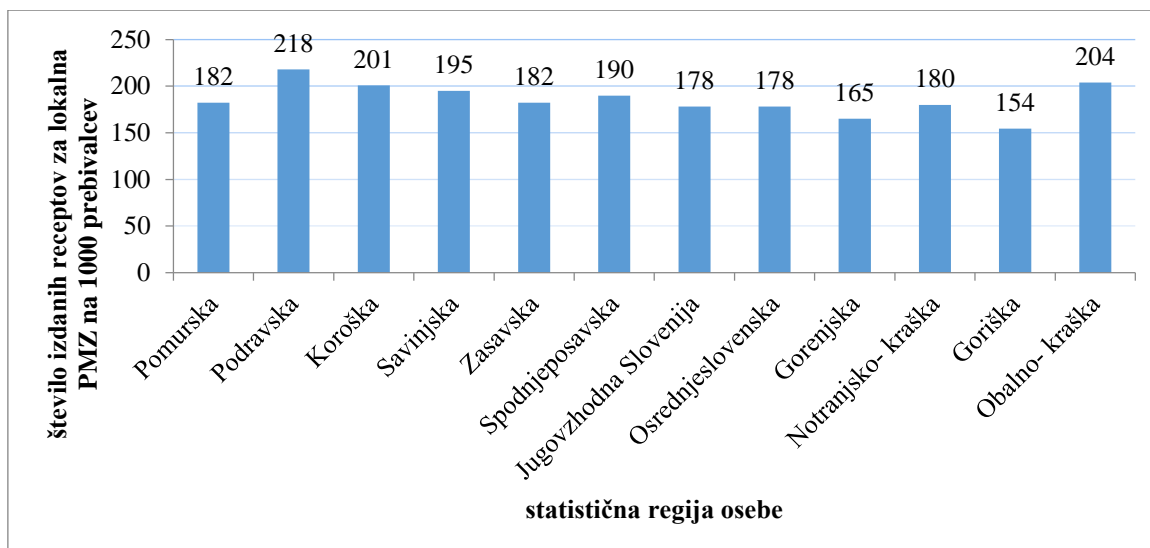
Število izdanih receptov za sistemska PMZ smo izrazili na 1000 prebivalcev v določeni regiji. Rezultati so zbrani na sliki 5. Največ receptov za sistemska PMZ na 1000 prebivalcev, je bilo predpisanih v Pomurski regiji (736 receptov/1000 prebivalcev), najmanj pa na Goriškem (505 receptov/1000 prebivalcev). V povprečju so bili v Sloveniji predpisani 603 recepti za sistemska PMZ na 1000 prebivalcev.



Slika 5: Število izdanih receptov za sistemska protimikrobna zdravila na 1000 prebivalcev v posamezni statistični regiji

1.5.3.2 Lokalna PMZ

Tudi število izdanih receptov za PMZ za lokalno uporabo smo izrazili na 1000 prebivalcev v posamezni regiji. Rezultati so zbrani na sliki 6. Največ receptov je bilo izdanih v Podravju (204 recepti/1000 prebivalcev), najmanj pa na Goriškem (154 receptov/1000 prebivalcev). V povprečju je bilo v celotni Sloveniji izdanih 186 receptov za lokalna PMZ na 1000 prebivalcev.



Slika 6: Število izdanih receptov za lokalna protimikrobna zdravila na 1000 prebivalcev v posamezni statistični regiji

2. Potencialne interakcije med PMZ in ostalimi učinkovinami

Preglednica X prikazuje odstotek oseb, pri katerih se je pojavila potencialna interakcija, preglednica XI pa odstotek oseb, pri katerih se je pojavila klinično pomembna potencialna interakcija (tipa D ali X) glede na skupno število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj 1 recept za PMZ.

Preglednica X: Odstotek oseb, pri katerih se je pojavila potencialna interakcija glede na skupno število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj 1 recept za protimikrobno zdravilo

	sistemska PMZ	lokalna PMZ
število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj 1 recept za protimikrobno zdravilo	652311	235282
skupno število zabeleženih potencialnih interakcij	70972	505
število oseb, pri katerih smo zabeležili vsaj 1 potencialno interakcijo	46995	481
povprečno število zabeleženih potencialnih interakcij na osebo	1,51	1,05
odstotek oseb, pri katerih se je pojavila potencialna interakcija glede na skupno število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en recept za protimikrobno zdravilo	7,2 %	0,2 %

PMZ – protimikrobno zdravilo

Preglednica XI: Odstotek oseb, pri katerih se je pojavila potencialna klinično pomembna interakcija glede na skupno število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj 1 recept za protimikrobno zdravilo

	sistemska PMZ	lokalna PMZ
število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj 1 recept za protimikrobno zdravilo	652311	235282
število zabeleženih potencialnih klinično pomembnih interakcij (tipa D ali X)	10992	505
število oseb, pri katerih smo zabeležili vsaj 1 potencialno klinično pomembno interakcijo (tipa D ali X)	9170	481
povprečno število potencialnih klinično pomembnih interakcij (tipa D ali X) na osebo	1,20	1,05
odstotek oseb, pri katerih se je pojavila potencialna klinično pomembna interakcija glede na skupno število oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en recept za protimikrobno zdravilo	1,4 %	0,2 %

PMZ – protimikrobno zdravilo

2.1 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na tip/pomembnost interakcije

Preglednica XII prikazuje skupno število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na pomembnost interakcije.

Preglednica XII: Skupno število potencialnih interakcij med protimikrobnimi zdravili in ostalimi hkrati izdanimi učinkovinami glede na pomembnost interakcije

Pomembnost/tip interakcije	skupno število potencialnih interakcij	število potencialnih interakcij med dvema protimikrobnima zdraviloma	odstotek interakcij (%)
A	890	0	1,3
B	18163	1410	23,4
C	46634	4297	59,2
D	10077	522	13,4
X	1947	5	2,7
skupno število interakcij	77711	6234	100,0

A – ni znane interakcije, B – ukrepanje ni potrebno, C – potrebno je redno spremljanje terapije, D – priporočena je sprememba terapije, X – kombinaciji se je potrebno izogibati.

Večina potencialnih interakcij se pojavi pri uporabi sistemskih PMZ. Zabeležili pa smo tudi nekaj interakcij med lokalnimi PMZ in ostalimi zdravili. Rezultati so zbrani v preglednici XIII.

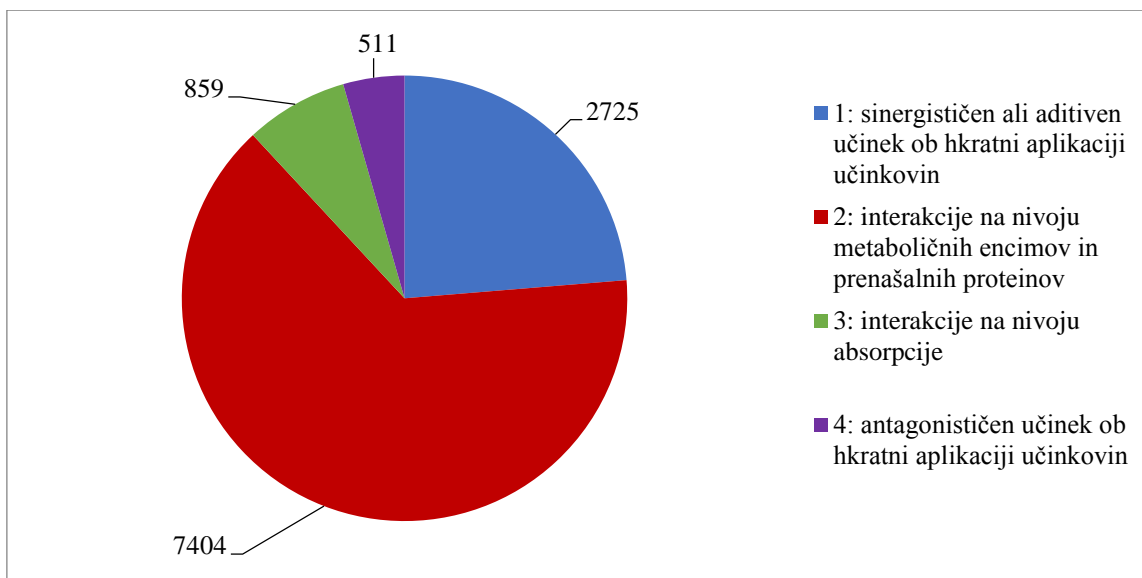
Preglednica XIII: Zabeležene potencialne interakcije med protimikrobnimi zdravili z lokalnim delovanjem in ostalimi hkrati izdanimi učinkovinami

ATC oznaka PMZ	PMZ	ATC oznaka komed	komed	tip interakcije	število pot. interakcij
D06AX01	fusidna kislina	J01CA04	amoksicilin	D	*85
D06AX01	fusidna kislina	J01CR02	amoksicilin in zaviralci laktamaz beta	D	*206
D06AX01	fusidna kislina	J01CE02	fenoksimetilpenicilin	D	*119
D06AX01	fusidna kislina	J01CF02	kloksacilin	D	*11
D06AX01	fusidna kislina	C10AA05	atorvastatin	X	*29
D06AX01	fusidna kislina	C10AA04	fluvastatin	X	*2
D06AX01	fusidna kislina	C10AA02	lovastatin	X	*2
D06AX01	fusidna kislina	C10AA03	pravastatin	X	*4
D06AX01	fusidna kislina	C10AA07	rosuvastatin	X	*8
D06AX01	fusidna kislina	C10AA01	simvastatin	X	*35
D06AX01	fusidna kislina	C10BA02	simvastatin in ezetimib	X	*1
G01AA10	klindamicin	J01FA01	eritromicin	X	1
D06BX01	metronidazol	P02CA01	mebendazol	D	2

PMZ – protimikrobno zdravilo, komed – učinkovina, ki vstopa v potencialne interakcije s PMZ, pot. – potencialnih, D – priporočena je sprememba režima odmerjanja ali menjava terapije, X – kombinaciji se je potrebno izogibati, *te interakcije med pisanjem diskusije magistrske naloge niso bile več zabeležene v bazi Lexicomp.

2.2 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na mehanizem interakcije

Upoštevali smo le interakcije tipa D in X po pomembnosti. Na sliki 7 je prikazano število zabeleženih interakcij glede na mehanizem interakcije. V preglednici XIV pa so mehanizmi interakcij razdeljeni še na podskupine.



Slika 7: Število potencialnih interakcij med protimikrobnimi zdravili in ostalimi učinkovinami glede na mehanizem interakcije

Preglednica XIV: Število potencialnih interakcij med protimikrobnimi zdravili in ostalimi učinkovinami glede na mehanizem interakcije

mehanizem interakcije	število potencialnih interakcij
2a: vpliv na metabolične encime 1. ali 2. faze	6382
1a: aditiven učinek na podaljšanje intervala QT	2704
3a: zmanjšana absorpcija kinolonskih antibiotikov	780
2c: vpliv na metabolične encime in P-glikoprotein	477
4b: antagonistični učinek ob hkratni aplikaciji penicilinov in fusidne kisline	421
2e: interakcije PMZ z antagonisti vitamina K	385
2d: vpliv na metabolizem, točen mehanizem interakcij ni znan	160
4a: antagonistični učinek ob hkratni aplikaciji penicilinov in tetraciklinov	85
3b: zmanjšana absorpcija tetraciklinov	31
3d: zmanjšana absorpcija cefuroksima	29
1b: aditiven/sinergističen učinek ob hkratni aplikaciji učinkovin	21
3c: zmanjšana absorpcija izoniazida	19
4c: antagonistični učinek ob hkratni aplikaciji klindamicina in eritromicina	5
2b: vpliv na P-glikoprotein	0

2.3 Najpogosteje izdane kombinacije PMZ in drugih učinkovin, ki vstopajo v interakcije tipa D ali X

Preglednica XV prikazuje 20 najpogosteje hkrati izdanih PMZ in drugih učinkovin, ki lahko vstopajo v potencialne klinično pomembne interakcije (interakcije tipa D ali X).

Preglednica XV: Najpogosteje izdane kombinacije protimikrobnih zdravil in drugih učinkovin, ki vstopajo v potencialne interakcije tipa D ali X

protimikrobno zdravilo	komed	ATC komed	pomembnost interakcije	število interakcij	mehanizem interakcije
klaritromicin	flutikazon	R03BA05	X	536	Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in poveča plazemsko koncentracijo flutikazona.
sulfametoksazol in trimetoprim	escitalopram	N06AB10	D	499	Vse učinkovine podaljšujejo interval QT. Ob hkratni uporabi lahko pride do aditivnega učinka na QT-interval.
azitromicin	escitalopram	N06AB10	D	437	Obe učinkovini lahko podaljšata interval QT. Ob hkratni uporabi lahko pride do aditivnega učinka na QT-interval.
ciprofloksacin	bromazepam	N05BA08	D	432	Ciprofloksacin je inhibitor encima CYP1A2 in lahko poveča plazemsko koncentracijo bromazepama.
klaritromicin	salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	R03AK06	X	371	Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in lahko poveča plazemski koncentraciji flutikazona in salmeterola.
klaritromicin	zolpidem	N05CF02	D	364	Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in poveča plazemsko koncentracijo zolpidema.
sulfametoksazol in trimetoprim	varfarin	B01AA03	D	336	Sulfametoksazol lahko poveča učinek varfarina tako, da ga izrine iz vezavnih mest na plazemskih proteinih, zmanjša število bakterij v GIT-u in inhibira encim CYP2C9.
klaritromicin	atorvastatin	C10AA05	D	327	Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in lahko poveča plazemsko koncentracijo atorvastatina.
klaritromicin	tramadol, kombinacije	N02AX52	D	319	Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in lahko poveča plazemsko koncentracijo tramadola.
sulfametoksazol in trimetoprim	flukonazol	J02AC01	D	311	Flukonazol je močan inhibitor encima CYP2C9, zato lahko poveča plazemski koncentraciji sulfametoksazola in trimetoprima.
klaritromicin	alprazolam	N05BA12	D	308	Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in lahko poveča plazemsko koncentracijo alprazolama.
klaritromicin	bisoprolol	C07AB07	D	303	Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in lahko poveča plazemsko koncentracijo bisoprolola.
klaritromicin	simvastatin	C10AA01	X	276	Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in lahko poveča plazemsko koncentracijo simvastatina.
norfloksacin	bromazepam	N05BA08	D	271	Norfloksacin je inhibitor encima CYP1A2 in lahko poveča plazemsko koncentracijo bromazepama.
klaritromicin	metilprednizolon	H02AB04	D	263	Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in lahko poveča plazemsko koncentracijo metilprednizolona.
ciprofloksacin	kalcijev karbonat	A12AA04	D	260	Kalcijevi ioni tvorijo komplekse s ciprofloksacinom v GIT-u in tako zmanjšajo njegovo absorpcijo.
klaritromicin	amlodipin	C08CA01	D	251	Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in lahko poveča plazemsko koncentracijo amlodipina.

ciprofloksacin	železov (II) sulfat	B03AA07	D	211	Železovi ioni tvorijo komplekse s ciprofloksacinom v GIT-u in tako zmanjšajo njegovo absorpcijo.
fusidna kislina	amoksicilin in zaviralci laktamaz beta	J01CR02	D	206	Fusidna kislina lahko zmanjša terapevtski učinek penicilinov, saj učinkovini ob hkratni aplikaciji delujeta antagonistično.
ciprofloksacin	escitalopram	N06AB10	D	184	Obe učinkovini lahko podaljšata interval QT. Ob hkratni uporabi lahko pride do aditivnega učinka na QT-interval.

Komed – učinkovina, ki lahko vstopa v interakcije s PMZ, ATC komed – ATC oznaka učinkovine, ki lahko vstopa v interakcije s PMZ, D – priporočena je sprememba režima odmerjanja ali menjava terapije, X – kombinaciji se je potrebno izogibati.

2.4 PMZ, ki vstopajo v največ potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami (prvih 10)

Ovrednotili smo tudi najbolj kritična PMZ z vidika interakcij. V preglednici XVI je navedenih prvih 10 PMZ, za katera smo zabeležili največje število potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami. Te interakcije so razdeljene tudi glede na pomembnost.

Preglednica XVI: Protimikrobna zdravila, ki vstopajo v največ potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami

Protimikrobno zdravilo	Pomembnost interakcije					skupno število potencialnih interakcij
	A	B	C	D	X	
Sulfametoksazol in trimetoprim		3479	14612	1599		19690
Klaritromicin		4471	7716	3869	1605	17661
Ciprofloksacin		2657	7617	1624	77	11975
Norfloksacin		963	5096	814		6873
Metronidazol	189	10	6159	77		6435
Azitromicin		4482	763	707		5952
Amoksicilin in klavulanska kislina	431	853	1141	246		2671
Moksifloksacin			1904	146	70	2120
Amoksicilin	270	706	601	118		1695
Fenoksimetilpenicilin		365	148	131		644

A – ni znane interakcije, B – ukrepanje ni potrebno, C – potrebno je redno spremljanje terapije, D – priporočena je sprememba režima odmerjanja ali sprememba terapije, X – kombinaciji se je potrebno izogibati. V tabeli so upoštevani tudi podvojeni primeri interakcij.

5. RAZPRAVA

Raziskavo smo izvedli z namenom, da bi ovrednotili tveganje potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi sočasno izdanimi učinkovinami. Ugotovili smo, da je do potencialnih interakcij prišlo pri 4,63 % vseh izdanih receptov za PMZ. Klinično pomembne potencialne interakcije (tipa D in X), pa so se pojavile le pri 0,74 % vseh izdanih receptov za PMZ. Potencialne interakcije so se pojavile pri 7,2 % oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj en recept za sistemsko PMZ in pri 0,2 % oseb, ki so v letu 2008 prejele vsaj 1 recept za lokalno PMZ. Do sedaj je bilo izvedenih že veliko študij, v katerih so vrednotili pogostost potencialnih interakcij med sočasno predpisanimi zdravili. Rezultati teh študij se med seboj precej razlikujejo. Ugotovili so, da se potencialne interakcije med zdravili pojavijo pri 30,7–72,5 % pacientov (10, 11, 12, 13, 14, 15) in pri 23–27 % izdanih receptov za zdravila (4, 11). Razlog za takšne razlike med rezultati je uporaba različnih metodoloških pristopov, različnih klasifikacijskih sistemov za vrednotenje interakcij in različne tarčne populacije. V primerjavi s temi študijami, smo v naši raziskavi zabeležili precej manjši odstotek potencialnih interakcij. Do teh razlik je prišlo predvsem zaradi različnih populacij bolnikov, ki so bili vključeni v študijo. V večini študij so zajeli predvsem starejše bolnike (>60 let). V naši raziskavi pa je bilo le 21,4 % oseb, ki so prejele vsaj 1 recept za sistemsko PMZ in 25,6 % oseb, ki so prejele vsaj 1 recept za lokalno PMZ, starejših od 60 let. Prav tako so v vseh študijah upoštevali vse potencialne interakcije med učinkovinami, v naši študiji pa smo se osredotočili le na interakcije s PMZ. Če bi se osredotočili na vsa zdravila in le na starejše bolnike, bi bil delež zabeleženih potencialnih interakcij veliko večji.

Skupno smo zabeležili 71.477 primerov potencialnih interakcij, izmed katerih je bilo le 11.497 (16,1 %) interakcij klinično pomembnih (tipa D ali X). Tudi, če obstaja potencialna interakcija med dvema učinkovinama, to še ne pomeni, da se bo tudi klinično izrazila. Rezultati dosedanjih študij kažejo na to, da se klinično izrazi 6,9–20,1 % potencialnih interakcij (2, 15, 16, 17).

V naši raziskavi smo ugotovili, da je tveganje za pojav klinično pomembnih interakcij med PMZ in ostalimi sočasno predpisanimi zdravili dokaj majhno. Klinično pomembne potencialne interakcije so se pojavile pri 1,4 % pacientov, ki so v letu 2008 prejeli vsaj 1 recept za sistemsko PMZ in pri 0,2 % pacientov, ki so prejeli vsaj 1 recept za lokalno PMZ. Pri lokalni uporabi je sistemska absorpcija običajno minimalna, zato je klinična

pomembnost teh interakcij vprašljiva. Ne smemo pa zanemariti interakcij, ki se lahko pojavijo pri uporabi sistemskih PMZ. Če se interakcija klinično izrazi, vpliva na kakovost življenja bolnikov, zahteva ambulantno obravnavo, menjavo terapije, hospitalizacijo ali povzroči celo smrt pacienta. Pri sočasni uporabi PMZ in učinkovine, ki lahko vstopa v klinično pomembno interakcijo s PMZ, moramo biti previdni. Pri vsakem bolniku moramo pretehtati morebitna tveganja in koristi hkratne uporabe učinkovin. Posebej moramo biti pozorni pri starejših pacientih, ki so zaradi polifarmakoterapije, polimorbidnosti in fizioloških sprememb v organizmu, ki so povezane s starostjo (slabše delovanje organov izločanja učinkovin), bolj izpostavljeni interakcijam med zdravili (11). Tudi v naši raziskavi smo ugotovili, da se starostnikom pogosto predpisujejo protimikrobna zdravila.

2.1 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na tip/pomembnost interakcije

Zabeležili smo 77.711 primerov hkratne izdaje PMZ in učinkovine, ki lahko vstopa v interakcijo s PMZ. Izmed teh primerov je bilo 6234 primerov interakcij, ki se pojavijo ob hkratni uporabi dveh PMZ. Te interakcije so bile zabeležene dvakrat, ker smo v našo osnovno bazo protimikrobno zdravilo enkrat vnesli kot glavno učinkovino, drugič pa kot učinkovino, ki vstopa v interakcijo z glavno učinkovino (protimikrobnim zdravilom). Tako je bilo dejansko zabeleženih 71.477 potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi sočasno izdanimi zdravili. Pri tem pa smo upoštevali vse tipe interakcij, ne glede na klinično pomembnost (A, B, C, D in X). Zabeležili smo 890 interakcij tipa A (1,3 %) in 16.753 interakcij tipa B (23,4 %). Interakcije tipa A in B klinično niso pomembne. Pri tipu A je dokazano, da interakcije med izbranimi učinkovinama ni. Pri tipu B pa ni potrebna ne menjava ne prilagoditev terapije. Pri interakcijah tipa C je potrebno spremljati terapijo, ker pa se PMZ jemljejo le kratek čas, spremljanje terapije v tem primeru ni relevantno. Interakcije tipa C predstavljajo največji delež zaznanih interakcij, to je 59,2 % (42.337). Klinično pomembne pa so interakcije tipa D in X. Pri interakcijah tipa D je priporočena sprememba režima odmerjanja ali menjava terapije. Hkratni uporabi učinkovin, ki vstopajo v interakcije tipa X pa se je potrebno izogibati, če je to le mogoče. Zabeležili smo 9555 potencialnih interakcij tipa D (13,4 %) in 1942 potencialnih interakcij tipa X (2,7 %). Potencialne klinično pomembne interakcije (tipa D ali X) se lahko pojavijo pri 0,74 % izdanih receptov za PMZ.

Večina zabeleženih potencialnih interakcij se pojavi pri uporabi sistemskih PMZ, zabeležili pa smo tudi 505 primerov interakcij med PMZ za lokalno uporabo in ostalimi učinkovinami. Interakcije z lokalnimi PMZ v bazi Lexicomp večinoma niso zabeležene, kar je razumljivo, saj je pri lokalni uporabi učinkovin sistemska absorpcija minimalna. Poleg tega se PMZ uporabljajo le kratek čas, zato je verjetnost pojava interakcij praktično zanemarljiva. Kljub temu so v bazi Lexicomp zabeležene interakcije z nekaterimi protimikrobnimi zdravili za lokalno uporabo (preglednica II, stran 20), vendar je klinični pomen teh interakcij vprašljiv.

2.2 Število potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami glede na mehanizem interakcije

Interakcije na nivoju metaboličnih encimov in prenašalnih proteinov

Najpogosteje zaznan mehanizem interakcije je vpliv učinkovin na metabolične encime 1. ali 2. faze ali prenašalne proteine, kar se izrazi v povečani/zmanjšani plazemski koncentraciji učinkovin, ki so substrati za te encime/prenašalne proteine. Zabeležili smo 7404 primerov takih interakcij, kar znaša 64,4 % vseh zabeleženih interakcij tipa D in X. Ta rezultat ni presenetljiv glede na to, da številna PMZ vplivajo na delovanje metaboličnih encimov ali prenašalnih proteinov. V preglednici XVII so prikazana nekatera PMZ in njihov vpliv na metabolične encime oz. prenašalne proteine.

Preglednica XVII: Vpliv protimikrobnih zdravil na metabolične encime in prenašalne proteine (7)

Protimikrobno zdravilo	Vpliv na metabolične encime in prenašalne proteine
klaritromicin	močan inhibitor CYP3A4, inhibitor P-gp, šibek inhibitor CYP1A2, substrat za CYP3A4
eritromicin	močan inhibitor CYP3A4, inhibitor P-gp, substrat za CYP3A4 in P-gp
ciprofloksacin	močan inhibitor CYP1A2, šibek inhibitor CYP3A4, substrat za P-gp
norfloksacin	močan inhibitor CYP1A2, zmeren inhibitor CYP3A4
metronidazol	šibek inhibitor CYP3A4 in CYP2C9
sulfametoksazol	zmeren inhibitor CYP2C9, substrat za CYP2C9
trimetoprim	zmeren inhibitor CYP2C9, CYP2C8, substrat za CYP2C9 in CYP3A4
izoniazid	močan inhibitor CYP2C19, zmeren inhibitor CYP2D6, CYP2E1 in CYP2A6, zmeren induktor CYP2E1
rifampicin	močan induktor CYP3A4, 1A2, 2C19, 2C9, 2B6, 2A6, 2C8, induktor P-gp, substrat za P-gp

CYP – citokrom P450, P-gp – P-glikoprotein

Najpomembnejši encim, ki sodeluje pri metabolizmu učinkovin je encim CYP3A4. S tem encimom se presnavljajo številne pogosto predpisovane učinkovine. Te učinkovine so prikazane v preglednici XVIII. Klaritromicin in eritromicin sta močna inhibitorja encima CYP3A4, norfloksacin pa je zmeren inhibitor tega encima, zato ta PMZ zmanjšajo metabolizem učinkovin, ki se presnavljajo s tem encimom. Pomemben je tudi encim CYP1A2, katerega inhibirata ciprofloksacin in norfloksacin. Sulfametoksazol in trimetoprim sta zmerna inhibitorja encima CYP2C9, trimetoprim pa tudi encima CYP2C8. Tudi izoniazid vpliva na metabolizem drugih učinkovin, saj je močan inhibitor encima CYP2C19 in zmeren inhibitor encimov CYP2D6 in CYP2A6, ter tako inhibitor kot induktor encima CYP2E1. Rifampicin pa je močan induktor encimov CYP. Inducira encime CYP3A4, 1A2, 2C19, 2C9, 2B6, 2C8 in tako zmanjša plazemsko koncentracijo substratov za te encime in njihov učinek, ali pa poveča plazemsko koncentracijo aktivnih metabolitov nekaterih učinkovin.

Preglednica XVIII: Substrati za encim CYP3A4 (5)

zelo občutljivi	zmerno občutljivi	malo občutljivi	substrati, ki so hkrati tudi induktorji/inhibitorji*
budezonid (peroralno), darifenacin, dasatinib, eletriptan, eplerenon, flutikazon (intranazalno), lerkanidipin, lovastatin, maravirok, midazolam, kvetiapin, salmeterol, sildenafil, simvastatin, sirolimus, vardenafil	alprazolam, atorvastatin, bosentan, budezonid (inhalacijski), deksametazon, docetaksel, domperidon, fezoterodin, flutikazon (inhalacijski), lapatinib, loperamid, metilprednizolon, nilotinib, ranolazin, solifenacin, takrolimus, tadalafil, tolterodin, trazodon	aripiprazol, buprenorfin, donepezil, erlotinib, fentanil, galantamin, gefitinib, haloperidol, imatinib, lidokain (oralno), metadon, reboksetin, sunitinib, zolpidem	amiodaron, aprepitant, atazanavir, karbamazepin, darunavir, diltiazem, indinavir, itrakonazol, nelfinavir, ritonavir, tipranavir, vorikonazol, verapamil

**učinkovine lahko vplivajo na svoj metabolizem ali na metabolizem drugih učinkovin, preko vpliva na encim CYP3A4.*

Največ interakcij smo zabeležili v skupini 2a (6382 primerov). Sem smo uvrstili primere, pri katerih ena izmed učinkovin vpliva na metabolične encime 1. ali 2. faze in na ta način zmanjša/poveča plazemsko koncentracijo druge učinkovine. Na drugem mestu je skupina 2c (477 primerov). Sem smo uvrstili interakcije, pri katerih ena izmed učinkovin vpliva na

metabolične encime in P-gp in na ta način poveča/zmanjša plazemsko koncentracijo druge učinkovine. V skupini 2b nismo zabeležili nobene interakcije. Sem smo uvrstili primere, pri katerih ena izmed učinkovin vpliva na P-gp in na ta način zmanjša/poveča plazemsko koncentracijo druge učinkovine. Klaritromicin, eritromicin in rifampicin sicer vplivajo na delovanje P-gp. Rifampicin inducira, klaritromicin in eritromicin pa zavirata delovanje P-gp. Vsi vplivajo na plazemsko koncentracijo učinkovin, ki so substrati za P-gp (verapamil, diltiazem, nikardipin, atorvastatin). Vendar vse tri učinkovine vplivajo tudi na delovanje encima CYP3A4 in v vseh zabeleženih primerih interakcij je šlo za preplet delovanja učinkovin na oba sistema, zato smo te interakcije uvrstili v skupino 2c.

Pomembne so tudi interakcije PMZ z antagonisti vitamina K (skupina 2e). Zabeležili smo 369 interakcij z varfarinom in 33 interakcij z acenokumarolom. Pomembne so predvsem interakcije z varfarinom, ki spada med najpogosteje predpisana zdravila za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov. V letu 2008 je bilo predpisanih več kot 98,0 tisoč receptov za varfarin (8). Do interakcij lahko pride ob hkratni aplikaciji sulfametoksazola in varfarina (336 primerov). Sulfametoksazol lahko poveča antikoagulantni učinek varfarina, zato se poveča tveganje za pojav krvavitev. Točen mehanizem interakcije ni znan, najverjetneje pa gre za preplet različnih mehanizmov. Sulfametoksazol lahko izrine varfarin iz vezavnih mest na plazemskih proteinih, zmanjša število bakterij v GIT-u in regeneracijo vitamina K ter inhibira encim CYP2C9, ki presnavlja S-enantiomer varfarina. Tudi metronidazol inhibira encim CYP2C9 in lahko poveča plazemsko koncentracijo varfarina (33 primerov). Na učinek varfarina lahko vplivajo tudi penicilini, tetraciklini, cefalosporini, kinoloni, makrolidni antibiotiki in rifampicin. Te interakcije so v bazi Lexicomp zabeležene kot tip C po pomembnosti, v naši analizi pa smo zabeležili 1920 primerov teh interakcij.

V skupini 2d smo zabeležili 160 primerov interakcij. V to skupino smo uvrstili interakcije, pri katerih ena izmed učinkovin vpliva na metabolizem druge učinkovine, ni pa še točno pojasnjeno, na katere encime vpliva.

Sinergističen ali aditiven učinek ob hkratni aplikaciji učinkovin

Drugi najpogostejši mehanizem interakcij je sinergistično ali aditivno delovanje dveh učinkovin ob hkratni aplikaciji (2725 primerov).

Izmed teh interakcij prevladuje aditivno delovanje dveh učinkovin na interval QT (2704 primerov). Ta rezultat je pričakovan glede na to, da makrolidni, kinolonski antibiotiki in sulfametoksazol v kombinaciji s trimetoprimom podaljšujejo QT interval. Ob hkratni aplikaciji učinkovin, ki prav tako podaljšujejo interval QT, pride do aditivnega učinka. PMZ lahko glede na učinek na podaljšanje QT intervala razdelimo v 3 skupine (18):

1. **Skupina:** antibiotiki, za katere obstaja veliko dokazov, da podaljšujejo interval QT in pri katerih obstaja tveganje za razvoj Torsades de Pointes (TdP), tudi če jih uporabljamo v skladu z navodili za uporabo (klaritromicin, azitromicin, eritromicin, moksifloksacin).
2. **Skupina:** antibiotiki, za katere imamo veliko dokazov, da povzročajo podaljšanje intervala QT, ni pa veliko dokazov o tem, da če jih uporabljamo v skladu z navodili za uporabo lahko povzročijo TdP (levofloksacin, roksitromicin).
3. **Skupina:** antibiotiki, za katere obstaja veliko dokazov o tem, da lahko podaljšajo interval QT in povzročijo TdP, ampak le pod določenimi pogoji: prevelik odmerek, interakcija z drugimi učinkovinami (ciprofloksacin, sulfametoksazol in trimetoprim).

Pri hkratni uporabi kinolonskih, makrolidnih antibiotikov in kombinacije sulfametoksazola in trimetoprima z učinkovinami, ki podaljšujejo interval QT, lahko pride do aditivnega učinka na podaljšanje QT intervala, kar lahko povzroči hude ventrikularne aritmije, vključno s TdP. Ker se pred uporabo takih učinkovin EKG preiskave rutinsko ne izvajajo, je zelo pomembno, da prepoznamo faktorje tveganja in simptome TdP, da lahko v primeru uporabe take kombinacije učinkovin čim prej ukrepamo, če je to potrebno.

TdP je srčna aritmija, pri kateri ne pride do efektivnega srčnega outputa. Če epizoda TdP traja dlje kot 10 s, pride do izgube zavesti, lahko pa tudi do tonično-kloničnih napadov zaradi možganske hipoksije. Če se srčni ritem ne normalizira v 1–2 minutah, lahko pride do smrti pacienta, če pa se ritem v tem času normalizira, pacienti relativno hitro pridejo k zavesti. Epizoda TdP pa lahko traja le nekaj sekund, v teh primerih ne pride do izgube zavesti, pacienti pa lahko začutijo značilne simptome kot so: vrtoglavica, omotica, palpitacije, dispneja. Kljub temu, da je pojav TdP dokaj redek, moramo prepoznati paciente, ki imajo večje tveganje za pojav TdP: pacienti s prirojeno ali pridobljeno podaljšanim intervalom QT, srčnim popuščanjem, bradikardijo, motnjami v ravnotežju elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija), pacienti, ki imajo predpisanih več zdravil,

ki vplivajo na podaljšanje intervala QT, starejši od 65 let (19). Pri ženskah je pojav TdP 2 do 3-krat pogostejši kot pri moških, saj imajo ženske že naravno daljši interval QT od moških. Kakšna je prevalenca pojava TdP ni znano, ker pa gre za nevarno stanje, ki lahko povzroči tudi smrt pacienta, je vedno potrebna previdnost. TdP se lahko pojavi pri različnih starostih, tako pri novorojenčkih, kjer je posledica prirojeno podaljšanega intervala QT in pri starejših, kjer je po navadi posledica pridobljeno podaljšanega intervala QT. Najpogostejši je v starostni skupini 35–50 let (20). Hkratna uporaba dveh učinkovin, ki podaljšujeta interval QT ni priporočljiva. Nekatero kombinacijo učinkovin so glede na SmPC-je celo striktno kontraindicirane (npr. jemanje escitaloprama (21) hkrati s klaritromicinom). Kritične antibiotike je priporočljivo zamenjati za varnejše alternative, penicilinske ali cefalosporinske antibiotike, ki nimajo vpliva na QT interval ali med antibiotično terapijo ukiniti drugo učinkovino. Če učinkovini uporabimo hkrati, pa je potrebno paciente opozoriti, da so pozorni na znake podaljšanega QT intervala (sinkopa, vrtoglavica, dispneja, nereden utrip srca, omotica). V primeru pojava simptomov je potreben obisk zdravnika, ki naredi EKG preiskavo in ukinitev ene ali obeh učinkovin (19).

Zabeležili smo tudi 21 primerov interakcij, pri katerih ob hkratni uporabi dveh učinkovin pride do aditivnega/sinergističnega delovanja. Zabeležili smo 13 primerov interakcij med metronidazolom in mebendazolom, 4 primere interakcij med linezolidom in tramadolom v kombinacijah, 3 primere interakcij med doksiciklinom in retinoidi in 1 primer interakcije med fentanilom in linezolidom.

- ✓ Mebendazol poveča verjetnost pojava neželenih oz. toksičnih učinkov metronidazola. Lahko se razvija tudi Stevens Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Hkratna uporaba učinkovin se zato odsvetuje.
- ✓ Tramadol lahko poveča toksičen učinek linezolida na serotoninški sistem, poveča se tudi ekscitacija CZS, zato se priporoča menjava ene izmed učinkovin za alternativo.
- ✓ Zabeležili smo tudi 3 primere interakcij med doksiciklinom in derivati retinojske kisline (izotretinoin: 2 primera in acitretin: 1 primer). Mehanizem teh interakcij sicer ni točno pojasnjen, domnevajo pa, da gre za aditiven učinek ob hkratni aplikaciji učinkovin. Obe učinkovini lahko povečata intrakranialni tlak, kar lahko privede do nevarnih zapletov, kot je psevdotumor cerebri (intrakranialna hipertenzija). Hkratna

uporaba učinkovin ni priporočljiva, če pa ju vseeno uporabimo hkrati, moramo biti pozorni na pojav neželenih učinkov: vrtoglavica, glavobol, diplopija (dvojni vid).

- ✓ Linezolid je reverzibilen, neselektiven zaviralec encima monoaminooksidaze (MAO). Fentanil pa lahko poveča učinek linezolida na serotoninski sistem, kar lahko privede do serotoninskega sindroma. Mehanizem interakcije ni točno pojasnjen, domnevajo pa, da obe učinkovini delujeta na serotoninski sistem in ob hkratni uporabi delujeta aditivno.

Interakcije na nivoju absorpcije

Tretji najpogostejši mehanizem je zmanjšana absorpcija nekaterih PMZ ob hkratni aplikaciji drugih učinkovin (859 primerov). Učinkovine, ki vsebujejo večvalentne katione, lahko tvorijo komplekse z nekaterimi PMZ v GIT-u in zmanjšajo njihovo absorpcijo in učinek. Te učinkovine lahko zmanjšajo absorpcijo kinolonskih antibiotikov (780 primerov), doksiciklina (31 primerov), izoniazida (19 primerov) in cefuroksima (29 primerov). Najbolj klinično pomembne izmed teh interakcij, so interakcije med večvalentnimi kationi in kinolonskimi antibiotiki. Dokazali so namreč, da se absorpcija kinolonskih antibiotikov ob hkratni aplikaciji večvalentnih kationov zmanjša za 25–75 %. Zaradi tega pride do subterapevtskih koncentracij kinolonov v plazmi, kar lahko poveča rezistenco bakterij na kinolonske antibiotike (22). Da se izognemo tem interakcijam, je priporočljivo antibiotike in učinkovine, ki vsebujejo večvalentne katione, jemati z vsaj 2-urnim zamikom (lahko tudi večjim, odvisno od tega, kateri pripravek imamo).

Antagonističen učinek ob hkratni aplikaciji učinkovin

Ob hkratni aplikaciji učinkovin pa lahko pride tudi do antagonističnega delovanja. Zabeležili smo 511 primerov teh interakcij.

- ✓ V večini primerov je šlo za antagonističen učinek ob hkratni aplikaciji penicilinskih antibiotikov in fusidne kisline (421 primerov). V vseh teh primerih pa je šlo za topikalno aplikacijo fusidne kisline. Sistemska absorpcija fusidne kisline po topikalni aplikaciji pa je izjemno majhna. Skozi nepoškodovano kožo prodre le 0,54 % nanesenega odmerka (23), zato ta interakcija klinično ni pomembna.
- ✓ Zabeležili smo tudi 85 primerov hkratne aplikacije penicilinskih in tetraciklinskih antibiotikov. Ob hkratni uporabi pride do antagonističnega učinka, zato se lahko

zmanjša učinkovitost penicilinskih antibiotikov. Temu se izognemo tako, da peniciline apliciramo vsaj 2 uri pred tetraciklini.

- ✓ Do interakcije lahko pride tudi pri sočasni uporabi eritromicina in klindamicina (5 primerov). Klindamicin lahko zmanjša terapevtski učinek eritromicina, ker deluje kot njegov antagonist. To so sicer opazili le v *in vitro* študijah, vendar zaradi potencialne klinične pomembnosti te interakcije, učinkovin ne dajemo sočasno (24).

2.3 Najpogosteje izdane kombinacije PMZ in drugih učinkovin, ki vstopajo v interakcije tipa D ali X

i. Klaritromicin – flutikazon za inhalacijo (536 primerov)

- ✓ Tip interakcije: X (med izdelavo magistrske naloge so jo pretvorili v D)
- ✓ Resnost interakcije: velika
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna

Klaritromicin je močan inhibitor encima CYP3A4, flutikazon pa je substrat za ta encim. Ob hkratni uporabi učinkovin se lahko poveča plazemska koncentracija flutikazona. V tem primeru pa gre za aplikacijo flutikazona v obliki inhalacije, pri kateri je njegova sistemska absorpcija majhna. Njegova biološka uporabnost je le 15,2 % (25) in zaradi nizkih uporabljenih odmerkov flutikazona (50–1000 µg v enkratnem odmerku) je klinični pomen te interakcije vprašljiv. Poleg tega v monografiji te interakcije ni nobenega vira, ki bi dokazoval to interakcijo. Celotna monografija temelji na interakciji ketokonazol oz. ritonavir in flutikazon, ugotovljeni v dveh majhnih študijah in na treh kliničnih primerih z antiretrovirusnimi zdravili. Ugotovitev pa je posplošena na vse močne zaviralce encima CYP3A4, torej v našem primeru tudi na klaritromicin.

ii. Sulfametoksazol in trimetoprim – escitalopram (499 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: velika
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna

Baza Lexicomp uvršča escitalopram med zdravila z visokom tveganjem za podaljšanje intervala QT, sulfametoksazol in trimetoprim pa med zdravila z nedoločeno stopnjo tveganja za podaljšanje intervala QT. Ob hkratni uporabi učinkovin lahko pride do aditivnega učinka. Hkratna uporaba teh učinkovin pri rizičnih skupinah ni priporočljiva. To

so pacienti, ki imajo prirojeno ali pridobljeno podaljšan interval QT, pacienti z bradikardijo, srčnim popuščanjem, motnjami v ravnotežju elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija) in starejši od 65 let. Če se učinkovine uporabi hkrati, je priporočljivo paciente opozoriti, da so pozorni na znake, ki bi nakazovali na podaljšan interval QT: sinkopa, vrtoglavica, dispneja, nereden utrip srca.

iii. Azitromicin – escitalopram (437 primerov)

- ✓ Tip interakcije: X
- ✓ Resnost interakcije: velika
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: dobra

Escitalopram spada med zdravila z visoko stopnjo tveganja, azitromicin pa med zdravila z zmerno stopnjo tveganja za podaljšanje intervala QT. Ob hkratni uporabi učinkovini delujeta aditivno, zato se lahko pojavijo hude ventrikularne aritmije, vključno s TdP. Hkratna uporaba teh učinkovin ni priporočljiva, če pa se kombinacijo vseeno uporabi, je potrebno paciente pozorno spremljati in v primeru pojava znakov srčne aritmije, zdravili ukiniti in opraviti EKG preiskavo (21).

iv. Ciprofloksacin – bromazepam (432 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna

Ciprofloksacin je močan inhibitor encima CYP1A2 in lahko poveča plazemsko koncentracijo bromazepama, ki je substrat za ta encim. Hkratna uporaba učinkovin ni priporočljiva, zato lahko eno izmed učinkovin zamenjamo za alternativo, npr. bromazepam za oksazepam, ki se ne presnavlja s tem encimom. Ta interakcija v SmPC-jih učinkovin ni omenjena, v bazi Lexicomp pa je monografija posplošena na interakcije med inhibitorji in substrati za encim CYP1A2.

v. Klaritromicin – salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni (flutikazon) (371 primerov)

- ✓ Tip interakcije: X/X (med izdelavo magistrske naloge so slednjo spremenili v tip D)
- ✓ Resnost interakcije: velika/velika
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna/zadostna

Klaritromicin je močan inhibitor encima CYP3A4, flutikazon in salmeterol pa sta substrata za ta encim, zato se ob hkratni uporabi učinkovin poveča njuna plazemska koncentracija in pojavijo neželeni učinki, kot so: palpitacije, podaljšanje intervala QT (salmeterol), povečana verjetnost okužb, Cushingov sindrom, katarakta, glavkom, zastoj rasti pri otrocih, tanjšanje kože, osteoporoza, slabše celjenje ran (flutikazon). Klinični pomen te interakcije je vprašljiv, saj gre za aplikacijo učinkovin v obliki inhalacije, pri kateri je sistemska absorpcija zelo majhna. Biološka uporabnost flutikazona je le 15,2 % (25). Podatki o farmakokinetičnih lastnostih salmeterola pa so omejeni, saj je plazemska koncentracija salmeterola po inhalaciji terapevtskih odmerkov zelo nizka (približno 200 pikogramov/ml ali manj) in jo je zato težko izmeriti (26). Pri tako nizkih plazemskih koncentracijah učinkovin pa je verjetnost pojava sistemskih učinkov kljub hkratni aplikaciji inhibitorja encima CYP3A4 zelo majhna. Poleg tega so v študijah, na katerih temelji monografija te interakcije v bazi Lexicomp, testirali le hkratno uporabo ketokonazola in salmeterola. Eden izmed virov navaja majhno klinično študijo na zdravih prostovoljcih, ki so jo prekinili, ko je pri treh osebah prišlo do podaljšanja intervala QT, palpitacij in tahikardije. V monografiji pa je naveden tudi vir, ki opisuje interakcijo med eritromicinom oz. klaritromicinom in salmeterolom. Tudi v tem primeru je šlo za majhno klinično študijo, v kateri so zabeležili povišano frekvenco srca, ne pa tudi podaljšanega intervala QT pri hkratni uporabi učinkovin. Ta interakcija je v monografiji v bazi Lexicomp posplošena na vse močne inhibitorje encima CYP3A4.

vi. Klaritromicin – zolpidem (364 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna

Zolpidem se presnavlja z nekaterimi encimi kompleksa citokroma P450. Glavni encim, ki sodeluje pri metabolizmu je CYP3A4 (27). Klaritromicin je inhibitor tega encima, zato se ob hkratni uporabi učinkovin poveča plazemska koncentracija zolpidema in poveča verjetnost pojava neželenih učinkov (bruhanje, slabost, diareja, zmedenost, povečana sedacija, vrtoglavica, nezavest). Priporočljiva je menjava ene izmed učinkovin za alternativo, npr. klaritromicina za azitromicin, ki nima vpliva na encim CYP3A4. Ta interakcija je v bazi Lexicomp posplošena na vse močne inhibitorje in substrate za encim CYP3A4.

vii. Sulfametoksazol in trimetoprim – varfarin (336 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna
- ✓ Nastop učinka: hiter

Sulfametoksazol lahko poveča antikoagulantni učinek varfarina. Mehanizem interakcije ni točno pojasnjen, domnevajo pa, da gre za preplet različnih dejavnikov. Sulfametoksazol lahko izrine varfarin iz vezavnih mest na plazemskih proteinih, zmanjša število bakterij v GIT-u in tako zmanjša regeneracijo vitamina K ter inhibira encim CYP2C9, s katerim se presnavlja (S)-enantiomer varfarina. Na ta način poveča plazemsko koncentracijo in učinek varfarina. Večje tveganje za pojav interakcije je pri slabše prehranjenih pacientih, ki imajo manjšo koncentracijo vitamina K. Ob uvedbi sulfametoksazola je priporočljivo spremljati, ali prihaja do povečanega učinka varfarina (znaki krvavitve: bolečina, zatekanje, glavobol, omotica, daljše krvavitve pri majhnih ranah, krvavitve iz nosu, krvavitve dlesni, rdeče ali rjavo obarvan urin) in zmanjšati odmerek varfarina za 10–20 %, potem pa spremljati INR (international normalized ratio) vrednost in po potrebi prilagoditi odmerek. Interakcija je navedena tudi v SmPC-ju Primotrena (28).

viii. Klaritromicin – atorvastatin (327 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: velika
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: dobra

Atorvastatin se presnavlja z encimom CYP3A4 in je tudi substrat za prenašalec jetrnega privzema OATP1B1. Klaritromicin je inhibitor obeh sistemov in lahko poveča obseg absorpcije atorvastatina celo za 4,4-krat, zato se poveča tudi verjetnost pojava neželenih učinkov, kot sta miopatija in rabdomioliza (29). Če učinkovini uporabimo hkrati, dnevni odmerek atorvastatina ne sme preseči 20 mg, poleg tega je potrebno paciente opozoriti, da so pozorni na znake toksičnega delovanja atorvastatina: nepojasnjena bolečina, šibkost, občutljivost mišic, ki jih lahko spremljata tudi povišana telesna temperatura in temneje obarvan urin. V bazi Lexicomp je obravnavana specifična monografija te interakcije.

ix. Klaritromicin – tramadol, kombinacije (319 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D

- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna

Tramadol se presnavlja z N-demetilacijo do N-desmetiltramadola z encimoma CYP3A4 in CYP2B6 in z O-demetilacijo do O-desmetiltramadola z encimom CYP2D6. O-desmetiltramadol ima močnejši analgetični učinek od izhodne spojine (30). Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in tako poveča plazemsko koncentracijo izhodne spojine, poleg tega je več tramadola na voljo za presnovo z encimom CYP2D6. V monografiji v bazi Lexicomp je ta interakcija posplošena na vse močne inhibitorje encima CYP3A4 v kombinaciji s substrati za ta encim. Ob hkratni uporabi učinkovin je vseeno potrebna previdnost, predvsem če se pojavijo neželeni učinki tramadola: slabost, omotica, glavobol, zaspanost, bruhanje, zaprtje, potenje in pri ljudeh, ki so dobri presnavljalci za encim CYP2D6.

x. Sulfametoksazol in trimetoprim – flukonazol (311 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna

Flukonazol je močan inhibitor encima CYP2C9, sulfametoksazol in trimetoprim pa sta substrata za ta encim. Ob hkratni uporabi učinkovin se lahko povečata plazemski koncentraciji sulfametoksazola in trimetoprima. Flukonazol ima tudi dolg razpolovni čas (30 ur), zato inhibira encime še 4–5 dni po končani terapiji (31). Poleg tega pa flukonazol spada med zdravila z zmerno stopnjo tveganja za podaljšanje intervala QT, sulfametoksazol in trimetoprim pa spadata med zdravila z nedoločeno stopnjo tveganja za podaljšanje intervala QT. Ta interakcija je v bazi Lexicomp opredeljena kot tip C po pomembnosti. Specifična interakcija med navedenimi učinkovinami ni omenjena v nobenem SmPC-ju teh učinkovin. V SmPC-ju zdravila Diflucan (flukonazol) pa je navedeno, da je potrebno pri hkratni uporabi substratov za encim CYP2C9 natančno spremljati bolnike. Ker pa lahko vse učinkovine tudi podaljšajo interval QT, je potrebna previdnost predvsem pri osebah z večjo stopnjo tveganja za razvoj TdP.

xi. Klaritromicin – alprazolam (308 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: velika

- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna

Alprazolam je substrat za encim CYP3A4, klaritromicin pa je inhibitor tega encima. Ob hkratni uporabi učinkovin se poveča plazemska koncentracija alprazolama. Interakcija je opisana tudi v SmPC-jih zdravil, ki vsebujejo alprazolam. Ob hkratni uporabi močnih zaviralcev encima CYP3A4 je priporočljivo zmanjšati odmerek alprazolama (32) ali zamenjati eno izmed učinkovin za alternativo. Alprazolam lahko zamenjamo za oksazepam ali lorazepam, ki se ne presnavljata s tem encimom. Klaritromicin pa lahko zamenjamo za azitromicin, ki tudi ne vpliva na encim CYP3A4. Ta zamenjava je primerna z vidika farmakokinetike, ali lahko antibiotika zamenjamo pa je odvisno tudi od narave okužbe in lastnosti bolnika.

xii. Klaritromicin – bisoprolol (303 primeri)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna

Klaritromicin inhibira encim CYP3A4 in poveča plazemsko koncentracijo bisoprolola, ki je substrat za ta encim. Hkratna uporaba učinkovin ni priporočljiva, bolje je zamenjati eno izmed učinkovin za alternativo, npr. klaritromicin za azitromicin. Ta interakcija ni navedena v nobenem SmPC-ju zdravil, ki vsebujejo bisoprolol, v bazi Lexicomp pa je posplošena na vse močne inhibitorje in substrate za encim CYP3A4.

xiii. Klaritromicin – simvastatin (276 primerov)

- ✓ Tip interakcije: X
- ✓ Resnost interakcije: velika
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: dobra

Klaritromicin je inhibitor encima CYP3A4 in lahko poveča plazemsko koncentracijo simvastatina. Ob hkratni uporabi učinkovin se bistveno poveča tveganje za pojav miopatije ali rabdomiolize, ki je sicer odvisno tudi od odmerka simvastatina. Glede na SmPC-je zdravil, ki vsebujejo simvastatin, je ta kombinacija celo kontraindicirana, kljub temu pa je bila v letu 2008 hkrati izdana celo 276-krat, kar je precej zaskrbljujoč podatek. Če je uporaba klaritromicina nujna, se priporoča začasna ukinitvev simvastatina med antibiotično terapijo (33). Lahko pa simvastatin zamenjamo z drugim inhibitorjem encima HMG-CoA

(3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A) reduktaze, ki se ne presnavlja z encimom CYP3A4. Alternative so: pravastatin, rosuvastatin in fluvastatin.

xiv. Norfloksacin – bromazepam (271 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna

Norfloksacin je močan inhibitor encima CYP1A2, zato lahko poveča plazemsko koncentracijo bromazepama, ki je substrat za ta encim. Kombinaciji se je priporočljivo izogniti in zamenjati eno ali obe učinkovini z alternativami. Alternativa bromazepamu je lahko oksazepam, norfloksacin pa lahko s farmakokinetičnega vidika zamenjamo z levofloksacinom ali moksifloksacinom. Ta interakcija pa ni omenjena v nobenem SmPC-ju zdravil, ki vsebujejo norfloksacin ali bromazepam. V bazi Lexicomp pa je interakcija posplošena na vse močne inhibitorje in substrate za encim CYP1A2.

xv. Klaritromicin – metilprednizolon (263 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: odlična

Metilprednizolon je substrat za encim CYP3A4, klaritromicin pa je inhibitor tega encima. Ob hkratni uporabi učinkovin se poveča plazemska koncentracija metilprednizolona in poveča verjetnost pojava neželenih učinkov kot so: katarakta, glavkom, zastoj rasti pri otrocih, tanjšanje kože, osteoporoza, Cushingov sindrom, slabše celjenje ran, povečana verjetnost okužb. Pri bolnikih, ki jemljejo inhibitor encima CYP3A4, je priporočljivo zmanjšati odmerek metilprednizolona, da se izognemo neželenim učinkom (34). Lahko pa klaritromicin zamenjamo za azitromicin, ki ne inhibira tega encima. Menjava antibiotika je odvisna tudi od narave okužbe in lastnosti bolnika.

xvi. Ciprofloksacin – kalcijev karbonat (260 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: odlična

Zdravila, ki vsebujejo večvalentne katione (kalcij, magnezij, aluminij, železo) lahko tvorijo netopne komplekse s ciprofloksacinom v GIT-u in tako zmanjšajo njegovo absorpcijo in protimikrobni učinek. Ugotovili so, da se lahko pri hkratni uporabi zdravil, ki vsebujejo kalcijeve ione zmanjša biološka uporabnost ciprofloksacina celo za 41 %. Večvalentni kationi pa vplivajo tudi na absorpcijo ostalih kinolonskih antibiotikov. Dokazali so celo, da lahko večvalentni kationi tako močno zmanjšajo absorpcijo kinolonskih antibiotikov, da pride do subterapevtskih koncentracij kinolonov v plazmi, kar je povezano tudi z razvojem rezistence na te antibiotike (35). Interakciji se izognemo tako, da ciprofloksacin apliciramo vsaj 1–2 uri pred ali 4 ure po zaužitju kalcijevega karbonata (36).

xvii. Klaritromicin – amlodipin (251 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: dobra

Amlodipin je selektiven zaviralec kalcijevih kanalčkov, ki se primarno presnavlja z encimom CYP3A4. Klaritromicin lahko inhibira ta encim in poveča plazemsko koncentracijo amlodipina. Pri hkratni uporabi učinkovin je potrebna previdnost, predvsem pri starejših pacientih. Pri slednjih je večja verjetnost, da se bo interakcija klinično izrazila, saj z leti upada funkcija metaboličnih encimov (3, 37). Priporočljiva je menjava antibiotika za alternativo (azitromicin). Če pa se pacientu ta kombinacija vseeno predpiše, ga je potrebno opozoriti, da je pozoren na morebiten pojav neželenih učinkov amlodipina: somnolenca, glavobol, omotica, palpitanje, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edemi ali utrujenost.

xviii. Ciprofloksacin – železov (II) sulfat (211 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: zmerna
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: odlična

Soli, ki vsebujejo železove (II) ione lahko tvorijo komplekse s ciprofloksacinom in drugimi kinolonskimi antibiotiki v GIT-u in tako zmanjšajo njihovo absorpcijo in učinek. Železovi ioni lahko zmanjšajo biološko uporabnost ciprofloksacina celo za 60 %, zato je potrebno ciprofloksacin aplicirati 4 ure pred ali 4–6 ur po zaužitju železove soli (38). Do te interakcije lahko pride le pri peroralni uporabi ciprofloksacina.

xix. Fusidna kislina (topikalno) – amoksicilin in zaviralci beta laktamaz (206 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D
- ✓ Resnost interakcije: velika
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna

Fusidna kislina in penicilini ob hkratni aplikaciji delujejo antagonistično, zato se peniciline aplicira vsaj 2 uri pred fusidno kislino. Toda do te interakcije pride le pri sistemski aplikaciji fusidne kisline. V našem primeru pa gre za topikalno aplikacijo fusidne kisline, sistemska absorpcija je zelo majhna, saj skozi nepoškodovano kožo prodre le 0,54 % nanesenega odmerka (23) in tudi verjetnost pojava klinično pomembnih interakcij je majhna. V času izdelave baze podatkov za analizo interakcij, je bila ta interakcija v bazi podatkov Lexicomp opredeljena kot tip D po pomembnosti, ne glede na to, da gre za lokalno uporabo fusidne kisline. V času pisanja diskusije pa ta interakcija v bazi ni bila več zabeležena. Ta primer kaže na to, da se baza podatkov Lexicomp vseskozi spreminja in dopolnjuje. Poleg tega primera pa smo opazili tudi nekaj drugih primerov interakcij, pri katerih so monografijo interakcije pri sistemski uporabi določene učinkovine enostavno prenesli tudi na lokalno uporabo te učinkovine, pri čemer niso upoštevali podatka o sistemski absorpciji učinkovine pri lokalni uporabi. Zaradi tega je zelo pomembno, da se pri interpretaciji interakcij ne zanašamo le na opozorila iz podatkovnih baz, ampak da tudi sami presodimo, ali se pri določenih pogojih (npr. pri lokalni uporabi) opisana interakcija sploh lahko klinično izrazi.

xx. Ciprofloksacin – escitalopram (184 primerov)

- ✓ Tip interakcije: D (med izdelavo magistrske naloge so jo pretvorili v X)
- ✓ Resnost interakcije: velika
- ✓ Zanesljivost dokumentacije: zadostna (med izdelavo naloge spremenjena v dobro)

Ciprofloksacin in escitalopram spadata med učinkovine z visoko stopnjo tveganja za podaljšanje intervala QT. Ob hkratni uporabi učinkovini delujeta aditivno, zato se lahko razvijejo ventrikularne aritmije, vključno s TdP. Kombinacija glede na SmPC-je učinkovin ni kontraindicirana, vendar je potrebna previdnost pri hkratni uporabi, predvsem pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za podaljšanje intervala QT. To so pacienti, ki imajo prirojeno ali pridobljeno podaljšan interval QT, pacienti z bradikardijo, srčnim popuščanjem, motnjami v ravnotežju elektrolitov (hipokaliemija, hipomagneziemija) in

starejši od 65 let. Paciente je potrebno opozoriti, naj bodo pozorni tudi na znake podaljšanega intervala QT (vrtočlavlava, dispneja, sinkopa, nereden utrip srca, omotica) in da naj v primeru pojava teh simptomov poiščejo zdravniško pomoč.

2.4 PMZ, ki vstopajo v največ potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami (prvih 10)

Iz absolutnega števila potencialnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami, je slabo razvidno, katera PMZ so dejansko najbolj kritična z vidika interakcij. Zato smo število potencialnih klinično pomembnih interakcij (tipa D ali X) izrazili na 1000 izdanih receptov za določeno PMZ. V preglednici XIX je število potencialnih klinično pomembnih interakcij izraženo na 1000 izdanih receptov za določeno protimikrobno zdravilo. Poleg so navedene tudi lastnosti protimikrobnega zdravila, ki so razlog za vstopanje tega zdravila v številne interakcije. V preglednico smo vključili 10 PMZ, ki vstopajo v največ potencialnih interakcij z ostalimi zdravili. Poleg smo vključili še rifampicin in izoniazid. Obe učinkovini se sicer na ambulantni ravni ne predpisujeta pogosto, vendar lahko zaradi svojih lastnosti vstopata v številne interakcije z ostalimi učinkovinami. Rifampicin je močan induktor encimov CYP in P-gp in vpliva na plazemsko koncentracijo in učinek številnih učinkovin. Zabeležili smo skoraj 93 potencialnih interakcij/1000 izdanih receptov. Isoniazid pa je inhibitor encimov CYP2C19, 2D6, 2E1, 2A6 in induktor encima CYP2E1. Zabeležili smo skoraj 93 potencialnih interakcij/1000 izdanih receptov.

Preglednica XIX: Število potencialnih klinično pomembnih (tip D in X) interakcij na 1000 izdanih receptov za 10 protimikrobnih zdravil, za katera smo zabeležili največje število potencialnih interakcij

Protimikrobno zdravilo	Število potencialnih interakcij/1000 izdanih receptov	lastnosti protimikrobnega zdravila, ki so razlog za vstopanje v interakcije z ostalimi učinkovinami
klaritromicin	116,6	močan inhibitor encima CYP3A4 in P-gp, učinkovina z zmernim tveganjem za podaljšanje intervala QT
*rifampicin in rifampicin v kombinaciji z izoniazidom	92,9	Rifampicin je močan induktor številnih encimov CYP (CYP3A4, 1A2, 2C19, 2C9, 2B6, 2C8) in P-gp. Isoniazid pa je inhibitor encimov CYP2C19, 2D6, 2E1, 2A6 in induktor encima CYP2E1.
*izoniazid	92,6	inhibitor encimov CYP2C19, 2D6, 2E1, 2A6 in induktor encima CYP2E1
norfloksacin	43,7	močan inhibitor encima CYP1A2, vpliv na podaljšanje intervala QT, tvorba kelatov z večvalentnimi kationi v GIT-u
ciprofloksacin	27,4	močan inhibitor encima CYP1A2, vpliv na podaljšanje intervala QT, tvorba kelatov z večvalentnimi kationi v GIT-u

moksifloksacin	19,2	učinkovina z zmernim tveganjem za podaljšanje intervala QT, tvorba kelatov z večvalentnimi kationi v GIT-u
sulfametoksazol in trimetoprim	13,3	učinkovini z nedoločeno stopnjo tveganja za podaljšanje intervala QT, oba sta inhibitorja encima CYP2C9, trimetoprim tudi encima CYP2C8
azitromicin	4,6	učinkovina z zmernim tveganjem za podaljšanje intervala QT
metronidazol	2,5	šibek inhibitor encimov CYP3A4 in CYP2C9
amoksicilin in klavulanska kislina	1,0	nekritično protimikrobno zdravilo z vidika interakcij
fenoksimetilpenicilin	0,8	nekritično protimikrobno zdravilo z vidika interakcij
amoksicilin	0,5	nekritično protimikrobno zdravilo z vidika interakcij

**ne spadata med 10 protimikrobnih zdravil, za katera smo zabeležili največje število potencialnih interakcij, vendar če število interakcij izrazimo na 1000 izdanih receptov za določeno protimikrobno zdravilo, ugotovimo, da sta rifampicin in izoniazid po kritičnosti z vidika interakcij takoj za klaritromicinom.*

Iz preglednice XIX je razvidno, pri izdaji katerih PMZ je potrebna največja previdnost z vidika interakcij. Ti rezultati so glede na lastnosti teh PMZ v skladu s pričakovanji. Najbolj kritično PMZ je klaritromicin, sledijo rifampicin, izoniazid, kinolonski antibiotiki (norfloksacin, ciprofloksacin, moksifloksacin in levofloksacin, ki v tabeli ni naveden), sulfametoksazol v kombinaciji s trimetoprimom, azitromicin in metronidazol. Penicilinski antibiotiki pa z vidika interakcij niso kritični. To je spodbuden podatek glede na to, da so v letu 2008 PMZ iz družine penicilinov obsegala več kot 55 % vseh izdanih receptov za PMZ s sistemskim delovanjem. V tabeli ni navedenih tetraciklinskih antibiotikov. V letu 2008 sta se ambulantno predpisovala le doksiciklin in oksitetraciklin. Zabeležili smo le interakcije z doksiciklinom (12,1 interakcija/1000 izdanih receptov). Cefalosporini se na ambulantni ravni ne predpisujejo tako pogosto kot v bolnišnicah, z vidika interakcij pa niso kritični, zabeležili smo le 1,9 klinično pomembnih potencialnih interakcij/1000 izdanih receptov. Za aminoglikozidne antibiotike nismo mogli ovrednotiti tveganja za nastanek interakcij, saj se ambulantno praktično ne uporabljajo (v letu 2008 je bilo izdanih le 8 receptov za antibiotike iz te skupine).

6. OMEJITVE RAZISKAVE

V naši raziskavi smo ovrednotili le tveganje potencialnih interakcij med PMZ in drugimi sočasno izdanimi učinkovinami. To pa še ne pomeni, da so se te interakcije pri pacientih dejansko klinično izrazile.

Kot potencialne interakcije smo opredelili le primere, v katerih sta bila istemu pacientu na isti dan izdana PMZ in učinkovina, ki lahko vstopa v interakcijo s PMZ. Nismo imeli podatka o zdravilih, ki jih ti pacienti uporabljajo za kronično terapijo. Če je imel določen pacient v kronični terapiji zdravila, ki lahko vstopajo v interakcije s PMZ, vendar mu niso bila izdana na isti dan kot PMZ, tega nismo zabeležili kot potencialno interakcijo, čeprav je pacient na isti dan vzel obe zdravili. Določen pacient je lahko imel v kronični terapiji tudi več zdravil, ki lahko vstopajo v interakcije s PMZ, ampak je na isti dan prejel le eno izmed teh zdravil, zato smo pri takem pacientu zabeležili le eno potencialno interakcijo. Če bi v raziskavi upoštevali še vsa ostala zdravila, ki jih pacienti jemljejo, vendar jim niso bila izdana na isti dan kot PMZ, bi bilo število potencialnih interakcij veliko večje.

V raziskavi prav tako nismo upoštevali odmerkov učinkovin. To je pomemben podatek, saj sta verjetnost pojava interakcije in resnost interakcije odvisni tudi od odmerka učinkovine. Če bi imeli podatke o odmerku učinkovin, bi lažje presodili, ali se določena interakcija sploh lahko klinično izrazi.

7. SKLEP

Rezultati naše raziskave so pokazali:

- Skupno smo zabeležili 71.477 primerov potencialnih interakcij med učinkovinami. Potencialne interakcije (tipa A, B, C, D ali X) so se pojavile pri 4,63 % vseh izdanih receptov za PMZ. Potencialne klinično pomembne interakcije (tipa D in X) so se pojavile pri 0,74 % vseh izdanih receptov za PMZ.
- Potencialne interakcije so se pojavile pri 7,2 % bolnikov, ki so v letu 2008 prejeli vsaj 1 recept za sistemsko PMZ in pri 0,2 % bolnikov, ki so v letu 2008 prejeli vsaj 1 recept za lokalno PMZ. Ker je sistemska absorpcija pri lokalni aplikaciji učinkovin zelo majhna, je klinični pomen interakcij med lokalnimi PMZ in drugimi učinkovinami vprašljiv.
- Največ klinično pomembnih interakcij med PMZ in ostalimi učinkovinami poteka na nivoju inhibicije/indukcije metaboličnih encimov in prenašalnih proteinov (64,4 % primerov), sledi aditivno ali sinergistično delovanje učinkovin ob hkratni aplikaciji (23,7 % primerov). Na tretjem mestu so interakcije na nivoju absorpcije (7,5 % primerov), sledi pa antagonističen učinek ob hkratni aplikaciji učinkovin (4,4 % primerov).
- Z vidika interakcij je najbolj kritično PMZ klaritromicin, sledijo kinolonski antibiotiki in sulfametoksazol v kombinaciji s trimetoprimom. Z vidika interakcij so najmanj kritični penicilinski antibiotiki. Kritična sta tudi rifampicin in izoniazid, ki se ambulantno sicer ne predpisujeta pogosto. Če pa število potencialnih interakcij izrazimo glede na število izdanih receptov za PMZ, sta ti dve učinkovini po kritičnosti takoj za klaritromicinom. Če poznamo osnovne lastnosti PMZ, se lahko izognemo večini interakcij.
- Za nekatera PMZ nismo mogli ovrednotiti tveganja za pojav potencialnih interakcij, saj se ambulantno redko predpisujejo (npr. aminoglikozidni antibiotiki).
- Pri vrednotenju interakcij moramo biti previdni. V bazi podatkov Lexicomp so nekatere interakcije posplošene na vse učinkovine iz iste farmakološke skupine ali na vse učinkovine s podobnimi lastnostmi. Velikokrat pa je interakcija, ki so jo zaznali pri sistemski uporabi določene učinkovine posplošena tudi na lokalno uporabo te učinkovine, brez ozira na sistemsko absorpcijo pri lokalni uporabi.

8. LITERATURA

1. Tatro DS: Drug Interaction Facts 2010, Wolters Kluwer Health, Missouri, 2010: XII-XVII.
2. Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S: Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J.* 2011; 52: 604-14.
3. Delafuente JC: Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Oncology/Hematology* 2003; 48: 133-143.
4. Oertle M: Frequency and nature of drug-drug interactions in a Swiss primary and secondary acute care hospital. *Swiss Med Wkly.* 2012; 142: w13522.
5. Baxter K: Stockley's drug interactions, Pharmaceutical Press, London, 2013: 1-16.
6. Pečar-Čad S: Register zdravil Republike Slovenije XI. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke in Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana, 2008.
7. Podatkovna baza Lexi-Comp Online. Dostopno prek: <http://online.lexi.com/lco/action/interact> (januar 2013).
8. Pečar-Čad S, Hribovšek T, Košir P: Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2008. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana, 2009.
9. Zavod Republike Slovenije za statistiko. 2009. Statistične informacije št. 52/2008. Ljubljana, Statistični urad Republike Slovenije. Dostopno prek: <http://www.stat.si/doc/statinf/05-si-007-0803.pdf> (25.8.2013).
10. Bleich GW, Bleich A, Chiamulera P, Conegero Sanches AC, Guimarães Schneider DS, Teixeira JJ: Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2009; 127(4): 206-10.
11. Moura C, Acurcio F, Belo N: Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2009; 12(3): 266-272.
12. Bertoli R, Bissig M, Caronzolo D, Odorico M, Pons M, Bernasconi E: Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140: w13043.

13. Lima REF, Cassiani SHB: Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Latino-am Enfermagem* 2009; 17(2) : 222-7.
14. Reis AMM, Cassiani SHB: Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics* 2011; 66(1): 9-15.
15. Patel VK, Acharya LD, Rajakannan T, Mallayasamy S, Guddattu V, Padmakumar R: Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. *AMJ* 2011; 4: 9-14.
16. Mateti UV, Rajakannan T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy SR, Ramachandran P: Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients. *J Young Pharmacists* 2011; 3 :329-33.
17. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Júnior DP, Pilger D, Duzanski J, Tettamanti M, Cruciol-Souza JM, Gaeti WP, Cuman RK: Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(12): 1667-76.
18. Lists of drugs stratified by their risk of causing Torsades de Pointes. Dostopno prek: <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm> (26.8.2013).
19. Overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes. 2010. Dostopno prek: <http://www.crediblemeds.org/healthcare-providers/practical-approach/> (26.8.2013).
20. Jatin D. 2013. Torsade de Pointes. Dostopno prek: <http://emedicine.medscape.com/article/1950863-overview#showall> (26.8.2013).
21. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cipraleks. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
22. Barton TD, Fishman NO, Weiner MG, LaRosa LA, Lautenbach E: High rate of coadministration of di- or tri-valent cation-containing compounds with oral fluoroquinolones: risk factors and potential implications. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(1): 93–9.
23. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fucidin krema. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
24. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Dalacin kapsule. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
25. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Breo Ellipta. Dostopno prek: <http://www.drugs.com/pro/breo-ellipta.html/> (2.11.2013).

26. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Serevent. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
27. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sanval. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
28. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Primotren. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
29. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Atoris. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
30. Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, Young PJ, Price RJ, Tonelli AP, Lake BG: Identification of Cytochrome P-450 Isoforms Responsible for cis-tramadol Metabolism in Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2001; 29: 1146-1155.
31. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Diflucan. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
32. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Xanax. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
33. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Actalipid. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
34. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Solu-Medrol. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
35. Cohen KA, Lautenbach E, Weiner MG, Synnestvedt M, Gasink LB: Coadministration of Oral Levofloxacin With Agents That Impair Absorption: Impact on Antibiotic Resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(10): 975-977.
36. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ciprobay. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
37. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Amlopin. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).
38. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tardyferon. Dostopno prek: <http://www.cbz.si/> (2.11.2013).

PRILOGA

Priloga 1

OPISI UPORABLJENIH POSTOPKOV V PROGRAMU SPSS 21

Postopek 1

Izbor receptov, na katerih so predpisana PMZ in izbor vseh receptov, ki so bili predpisani osebam, ki so v letu 2008 prejele vsaj en recept za PMZ.

```
GET FILE='C:\SPSS\antibiotiki\baza2008x.sav'.  
DATASET NAME baza2008x WINDOW=FRONT .
```

```
if (any(atcaktual,
```

```
'J01AA01', 'J01AA02', 'J01AA03', 'J01AA04', 'J01AA05', 'J01AA06', 'J01AA07', 'J01AA08', 'J01AA09',  
'J01AA10', 'J01AA11', 'J01AA20', 'J01AA56', 'J01BA01', 'J01BA02', 'J01BA52', 'J01CA01', 'J01CA02', 'J01CA03',  
'J01CA04', 'J01CA05', 'J01CA06', 'J01CA07', 'J01CA08', 'J01CA09', 'J01CA10', 'J01CA11', 'J01CA12', 'J01CA13',  
'J01CA14', 'J01CA15', 'J01CA16', 'J01CA17', 'J01CA18', 'J01CA20', 'J01CA51', 'J01CE01', 'J01CE02', 'J01CE03',  
'J01CE04', 'J01CE05', 'J01CE06', 'J01CE07', 'J01CE08', 'J01CE09', 'J01CE10', 'J01CE30', 'J01CF01', 'J01CF02',  
'J01CF03', 'J01CF04', 'J01CF05', 'J01CG01', 'J01CG02', 'J01CR01', 'J01CR02', 'J01CR03', 'J01CR04', 'J01CR05',  
'J01CR50', 'J01DB01', 'J01DB02', 'J01DB03', 'J01DB04', 'J01DC01', 'J01DC02', 'J01DC03', 'J01DC04', 'J01DB05',  
'J01DD01', 'J01DD02', 'J01DD03', 'J01DD04', 'J01DC05', 'J01DB06', 'J01DD05', 'J01DC06', 'J01DD06', 'J01DC07',  
'J01DB07', 'J01DD07', 'J01DD08', 'J01DE01', 'J01DD09', 'J01DD10', 'J01DD11', 'J01DB08', 'J01DB09', 'J01DD12',  
'J01DD13', 'J01DB10', 'J01DB11', 'J01DB12', 'J01DE02', 'J01DC08', 'J01DD14', 'J01DC09', 'J01DC10', 'J01DD15',  
'J01DD54', 'J01DF01', 'J01DH02', 'J01DH03', 'J01DH51', 'J01EA01', 'J01EA02', 'J01EB01', 'J01EB02', 'J01EB03',  
'J01EB04', 'J01EB05', 'J01EB06', 'J01EB07', 'J01EB08', 'J01EB20', 'J01EC01', 'J01EC02', 'J01EC03', 'J01EC20',  
'J01ED01', 'J01ED02', 'J01ED03', 'J01ED04', 'J01ED05', 'J01ED06', 'J01ED07', 'J01ED08', 'J01ED09', 'J01ED20',  
'J01EE01', 'J01EE02', 'J01EE03', 'J01EE04', 'J01EE05', 'J01FA01', 'J01FA02', 'J01FA03', 'J01FA05', 'J01FA06',  
'J01FA07', 'J01FA08', 'J01FA09', 'J01FA10', 'J01FA11', 'J01FA12', 'J01FA13', 'J01FA14', 'J01FA15', 'J01FF01',  
'J01FF02', 'J01FG01', 'J01FG02', 'J01GA01', 'J01GA02', 'J01GB01', 'J01GB03', 'J01GB04', 'J01GB05', 'J01GB06',  
'J01GB07', 'J01GB08', 'J01GB09', 'J01GB10', 'J01GB11', 'J01MA01', 'J01MA02', 'J01MA03', 'J01MA04',  
'J01MA05', 'J01MA06', 'J01MA07', 'J01MA08', 'J01MA09', 'J01MA10', 'J01MA11', 'J01MA12', 'J01MA13',  
'J01MA14', 'J01MA15', 'J01MA16', 'J01MB01', 'J01MB02', 'J01MB03', 'J01MB04', 'J01MB05', 'J01MB06',  
'J01MB07', 'J01RA01', 'J01RA02', 'J01RA03', 'J01XA01', 'J01XA02', 'J01XB01', 'J01XB02', 'J01XC01',  
'J01XD01', 'J01XD02', 'J01XD03', 'J01XE01', 'J01XE02', 'J01XX01', 'J01XX02', 'J01XX03', 'J01XX04',  
'J01XX05', 'J01XX06', 'J01XX07', 'J01XX08', 'J04AA01', 'J04AA02', 'J04AA03', 'J04AB01', 'J04AB02',  
'J04AB03', 'J04AB04', 'J04AB30', 'J04AC01', 'J04AC51', 'J04AD01', 'J04AD02', 'J04AD03', 'J04AK01',  
'J04AK02', 'J04AK03', 'J04AK04', 'J04AM01', 'J04AM02', 'J04AM03', 'J04AM04', 'J04AM05', 'J04AM06',  
'J01DH04', 'A07AA01', 'A07AA04', 'A07AA05', 'A07AA06', 'A07AA08', 'A07AA09', 'A07AA10', 'A07AA11',  
'A07AA51', 'A07AA54', 'D01AA06', 'D06AA01', 'D06AA02', 'D06AA03', 'D06AA04', 'D06AX01', 'D06AX02',  
'D06AX04', 'D06AX05', 'D06AX07', 'D06AX08', 'D06AX09', 'D06AX10', 'D06AX11', 'D06AX12', 'D07CA01',  
'D07CA02', 'D07CA03', 'D07CB01', 'D07CB02', 'D07CB03', 'D07CB04', 'D07CB05', 'D07CC01', 'D07CC02',  
'D07CC03', 'D07CC04', 'D07CC05', 'D07CC06', 'D07CD01', 'D10AF01', 'D10AF02', 'D10AF03', 'D10AF04',  
'D10AF52', 'G01AA04', 'G01AA05', 'G01AA07', 'G01AA08', 'G01AA09', 'G01AA10', 'G01AA11', 'G01AF01',  
'S01AA01', 'S01AA02', 'S01AA03', 'S01AA04', 'S01AA05', 'S01AA07', 'S01AA09', 'S01AA11', 'S01AA12',  
'S01AA13', 'S01AA14', 'S01AA15', 'S01AA16', 'S01AA17', 'S01AA18', 'S01AA19', 'S01AA20', 'S01AA21',  
'S01AA22', 'S01AA23', 'S01AA24', 'S01AA25', 'S01AA30', 'S01AB01', 'S01AB02', 'S01AB04', 'S01AB05',  
'S01AX11', 'S01AX12', 'S01AX13', 'S01AX17', 'S01AX19', 'S01CA01', 'S01CA02', 'S01CA03', 'S01CA04',  
'S01CA05', 'S01CA06', 'S01CA07', 'S01CA08', 'S01CA09', 'S01CA10', 'S01CA11', 'S01CC01', 'S02AA01',  
'S02AA02', 'S02AA07', 'S02AA08', 'S02AA12', 'S02AA14', 'S02AA30', 'S02CA01', 'S02CA02', 'S02CA03',  
'S02CA04', 'S02CA05', 'S02CA06', 'S02CA07', 'S03AA01', 'S03AA02', 'S03AA03', 'S03AA06', 'S03AA07',  
'S03AA08', 'S03AA30', 'S03CA01', 'S03CA02', 'S03CA04', 'S03CA05', 'S03CA06', 'J01XX09', 'P01AB01',  
'D06AX13'
```

```
)) kljucna = 1.
```

```
EXECUTE.
```

```
recode
```

kljucna (sysmis=0).
execute.

sort cases by kljucna (d).
filter by kljucna.

```
DATASET DECLARE oseba .  
AGGREGATE  
  /OUTFILE='oseba'  
  /BREAK=oseba  
  /kljucnasum = SUM(kljucna).
```

```
DATASET ACTIVATE oseba.  
SAVE OUTFILE='C:\SPSS\antibiotiki\osebe2008.sav'.  
SORT CASES BY oseba (A) .  
DATASET ACTIVATE baza2008x.  
filter off.  
SORT CASES BY oseba (A) .
```

```
SAVE OUTFILE='C:\SPSS\antibiotiki\baza2008x.sav'  
/COMPRESSED.
```

```
MATCH FILES /FILE=*  
  /TABLE='oseba'  
  /BY oseba.  
EXECUTE.
```

select if (kljucnasum > 0).
execute.

```
SAVE OUTFILE='C:\SPSS\antibiotiki\dbkomed2008.sav'.
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF(kljucna=1).  
EXECUTE .  
SAVE OUTFILE='C:\SPSS\antibiotiki\dbku2008.sav'.
```

Postopek 2

Število izdanih receptov za PMZ glede na vrsto recepta.

```
GET FILE = 'C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008.sav'.  
FREQUENCIES VARIABLE = BARVARp / ORDER = ANALYSIS.  
SELECT IF (ANY (BARVARp, 1, 3, 9)).  
EXECUTE.  
SAVE OUTFILE = 'C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_1.sav'.
```

Postopek 3

ATC oznakam PMZ smo dodali številčne spremenljivke.

```
GET FILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_1.sav".  
  
RECODE ATCaktual
```

("J01AA01"=20), ("J01AA02"=21), ("J01AA03"=22), ("J01AA04"=23), ("J01AA05"=24), ("J01AA06"=25),
 ("J01AA07"=26), ("J01AA08"=27), ("J01AA09"=28), ("J01AA10"=29), ("J01AA11"=30), ("J01AA20"=31),
 ("J01AA56"=32), ("J01BA01"=33), ("J01BA02"=34), ("J01BA52"=35), ("J01CA01"=36), ("J01CA02"=37),
 ("J01CA03"=38), ("J01CA04"=39), ("J01CA05"=40), ("J01CA06"=41), ("J01CA07"=42), ("J01CA08"=43),
 ("J01CA09"=44), ("J01CA10"=45), ("J01CA11"=46), ("J01CA12"=47), ("J01CA13"=48), ("J01CA14"=49),
 ("J01CA15"=50), ("J01CA16"=51), ("J01CA17"=52),("J01CA18"=53), ("J01CA20"=54), ("J01CA51"=55),
 ("J01CE01"=56), ("J01CE02"=57), ("J01CE03"=58), ("J01CE04"=59), ("J01CE05"=60), ("J01CE06"=61),
 ("J01CE07"=62), ("J01CE08"=63), ("J01CE09"=64), ("J01CE10"=65), ("J01CE30"=66), ("J01CF01"=67),
 ("J01CF02"=68), ("J01CF03"=69), ("J01CF04"=70), ("J01CF05"=71), ("J01CG01"=72), ("J01CG02"=73),
 ("J01CR01"=74), ("J01CR02"=75), ("J01CR03"=76), ("J01CR04"=77), ("J01CR05"=78), ("J01CR50"=79),
 ("J01DB01"=80), ("J01DB02"=81), ("J01DB03"=82), ("J01DB04"=83), ("J01DB05"=84), ("J01DB06"=85),
 ("J01DB07"=86), ("J01DB08"=87), ("J01DB09"=88), ("J01DB10"=89), ("J01DB11"=90), ("J01DB12"=91),
 ("J01DC01"=92), ("J01DC02"=93), ("J01DC03"=94), ("J01DC04"=95), ("J01DC05"=96), ("J01DC06"=97),
 ("J01DC07"=98), ("J01DC08"=99), ("J01DC09"=100), ("J01DC10"=101), ("J01DD01"=102), ("J01DD02"=103),
 ("J01DD03"=104), ("J01DD04"=105), ("J01DD05"=106), ("J01DD06"=107), ("J01DD07"=108),
 ("J01DD08"=109), ("J01DD09"=110), ("J01DD10"=111), ("J01DD11"=112), ("J01DD12"=113),
 ("J01DD13"=114), ("J01DD14"=115), ("J01DD15"=116),("J01DD54"=117),("J01DE01"=118),
 ("J01DE02"=119), ("J01DF01"=120), ("J01DH02"=121), ("J01DH03"=122), ("J01DH04"=123),
 ("J01DH51"=124), ("J01EA01"=125), ("J01EA02"=126), ("J01EB01"=127), ("J01EB02"=128),
 ("J01EB03"=129), ("J01EB04"=130), ("J01EB05"=131), ("J01EB06"=132), ("J01EB07"=133), ("J01EB08"=134),
 ("J01EB20"=135), ("J01EC01"=136), ("J01EC02"=137), ("J01EC03"=138), ("J01EC20"=139), ("J01ED01"=149),
 ("J01ED02"=141), ("J01ED03"=142), ("J01ED04"=143), ("J01ED05"=144), ("J01ED06"=145),
 ("J01ED07"=146), ("J01ED08"=147), ("J01ED09"=148), ("J01ED20"=149), ("J01EE01"=150), ("J01EE02"=151),
 ("J01EE03"=152), ("J01EE04"=153), ("J01EE05"=154), ("J01FA01"=155), ("J01FA02"=156), ("J01FA03"=157),
 ("J01FA05"=158), ("J01FA06"=159), ("J01FA07"=160), ("J01FA08"=161), ("J01FA09"=162), ("J01FA10"=163),
 ("J01FA11"=164), ("J01FA12"=165), ("J01FA13"=166), ("J01FA14"=167), ("J01FA15"=168), ("J01FF01"=169),
 ("J01FF02"=170), ("J01FG01"=171), ("J01FG02"=172), ("J01GA01"=173), ("J01GA02"=174),
 ("J01GB01"=175), ("J01GB03"=176), ("J01GB04"=177), ("J01GB05"=178), ("J01GB06"=179),
 ("J01GB07"=180), ("J01GB08"=181), ("J01GB09"=182), ("J01GB10"=183), ("J01GB11"=184),
 ("J01MA01"=185), ("J01MA02"=186), ("J01MA03"=187), ("J01MA04"=188), ("J01MA05"=189),
 ("J01MA06"=190), ("J01MA07"=191), ("J01MA08"=192), ("J01MA09"=193), ("J01MA10"=194),
 ("J01MA11"=195), ("J01MA12"=196), ("J01MA13"=197), ("J01MA14"=198), ("J01MA15"=199),
 ("J01MA16"=200), ("J01MB01"=201), ("J01MB02"=202), ("J01MB03"=203), ("J01MB04"=204),
 ("J01MB05"=205), ("J01MB06"=206), ("J01MB07"=207), ("J01RA01"=208), ("J01RA02"=209),
 ("J01RA03"=210), ("J01XA01"=211), ("J01XA02"=212), ("J01XB01"=213), ("J01XB02"=214),
 ("J01XC01"=215), ("J01XD01"=216), ("J01XD02"=217), ("J01XD03"=218), ("J01XE01"=219),
 ("J01XE02"=220), ("J01XX01"=221), ("J01XX02"=222), ("J01XX03"=223), ("J01XX04"=224),
 ("J01XX05"=225), ("J01XX06"=226), ("J01XX07"=227),("J01XX08"=228), ("J01XX09"=229),
 ("J04AA01"=230), ("J04AA02"=231), ("J04AA03"=232), ("J04AB01"=233), ("J04AB02"=234),
 ("J04AB03"=235), ("J04AB04"=236), ("J04AB30"=237), ("J04AC01"=238), ("J04AC51"=239),
 ("J04AD01"=240), ("J04AD02"=241), ("J04AD03"=242), ("J04AK01"=243), ("J04AK02"=244),
 ("J04AK03"=245), ("J04AK04"=246), ("J04AM01"=247), ("J04AM02"=248), ("J04AM03"=249),
 ("J04AM04"=250), ("J04AM05"=251), ("J04AM06"=252), ("P01AB01"=253), ("A07AA01"=254),
 ("A07AA04"=255), ("A07AA05"=256), ("A07AA06"=257), ("A07AA08"=258), ("A07AA09"=259),
 ("A07AA10"=260), ("A07AA11"=261), ("A07AA51"=262), ("A07AA54"=263), ("D01AA06"=264),
 ("D06AA01"=265), ("D06AA02"=266), ("D06AA03"=267), ("D06AA04"=268), ("D06AX01"=269),
 ("D06AX02"=270), ("D06AX04"=271), ("D06AX05"=272), ("D06AX07"=273), ("D06AX08"=274),
 ("D06AX09"=275), ("D06AX10"=276), ("D06AX11"=277), ("D06AX12"=278), ("D06AX13"=279),
 ("D06BX01"=280), ("D07CA01"=281), ("D07CA02"=282), ("D07CA03"=283), ("D07CB01"=284),
 ("D07CB02"=285), ("D07CB03"=286), ("D07CB04"=287), ("D07CB05"=288), ("D07CC01"=289),
 ("D07CC02"=290), ("D07CC03"=291), ("D07CC04"=292), ("D07CC05"=293), ("D07CC06"=294),
 ("D07CD01"=295), ("D10AF01"=296), ("D10AF02"=297), ("D10AF03"=298), ("D10AF04"=299),
 ("D10AF52"=300), ("G01AA04"=301), ("G01AA05"=302), ("G01AA07"=303), ("G01AA08"=304),
 ("G01AA09"=305), ("G01AA10"=306), ("G01AA11"=307), ("G01AF01"=308), ("S01AA01"=309),
 ("S01AA02"=310), ("S01AA03"=311), ("S01AA04"=312), ("S01AA05"=313), ("S01AA07"=314),
 ("S01AA09"=315), ("S01AA11"=316), ("S01AA12"=317), ("S01AA13"=318), ("S01AA14"=319),
 ("S01AA15"=320), ("S01AA16"=321), ("S01AA17"=322), ("S01AA18"=323), ("S01AA19"=324),
 ("S01AA20"=325), ("S01AA21"=326), ("S01AA22"=327), ("S01AA23"=328), ("S01AA24"=329),
 ("S01AA25"=330), ("S01AA30"=331), ("S01AB01"=332), ("S01AB02"=333), ("S01AB04"=334),
 ("S01AB05"=335), ("S01AX11"=336), ("S01AX12"=337), ("S01AX13"=338), ("S01AX17"=339),
 ("S01AX19"=340), ("S01CA01"=341), ("S01CA02"=342), ("S01CA03"=343), ("S01CA04"=344),
 ("S01CA05"=345), ("S01CA06"=346), ("S01CA07"=347), ("S01CA08"=348), ("S01CA09"=349),

("S01CA10"=350), ("S01CA11"=351), ("S01CC01"=352), ("S02AA01"=353), ("S02AA02"=354),
("S02AA07"=355), ("S02AA08"=356), ("S02AA12"=357), ("S02AA14"=358), ("S02AA30"=359),
("S02CA01"=360), ("S02CA02"=361), ("S02CA03"=362), ("S02CA04"=363), ("S02CA05"=364),
("S02CA06"=365), ("S02CA07"=366), ("S03AA01"=367), ("S03AA02"=368), ("S03AA03"=369),
("S03AA06"=370), ("S03AA07"=371), ("S03AA08"=372), ("S03AA30"=373), ("S03CA01"=374),
("S03CA02"=375), ("S03CA04"=376), ("S03CA05"=377), ("S03CA06"=378)

INTO ATCnova.

EXECUTE.

VARIABLE LABELS ATCnova= "številke ATC".

FREQUENCIES VARIABLES= ATCnova

/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_2.sav".

Postopek 4

PMZ razdelimo na 2 skupini: PMZ s sistemskim delovanjem in PMZ z lokalnim delovanjem.

GET FILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_2.sav".

RECODE ATCnova

(20 thru 253 =1)

(254 thru 378=2)

INTO ATCskupina.

VARIABLE LABELS ATCskupina "skupina antibiotikov po ATC klasifikaciji".

VALUE LABELS ATCskupina 1 "antibiotiki s sistemskim delovanjem" 2 "antibiotiki z lokalnim delovanjem".

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCskupina

/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_3.sav".

Postopek 5

Sistemska PMZ razdelimo na skupine glede na 3. raven po ATC klasifikaciji.

GET FILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_2.sav".

RECODE ATCnova

(20 thru 32= 1)

(33 thru 35=2)

(36 thru 79=3)

(80 thru 124=4)

(125 thru 154=5)

(155 thru 172=6)

(173 thru 184=7)

(185 thru 207=8)

(208 thru 210=9)

(211 thru 229=10)

(230 thru 252=11)

(253 thru 253=12)

INTO ATCskupina.

VARIABLE LABELS ATCskupina "skupina antibiotikov po ATC klasifikaciji".

VALUE LABELS ATCskupina 1 "tetraciklini" 2 "amfenikoli" 3 "betalaktamski antibiotiki, penicilini" 4 "drugi betalaktamski antibiotiki" 5 "sulfonamidi in trimetoprim" 6 "makrolidi, streptogrami in linkozamidi" 7 "aminoglikozidni antibiotiki "

8 "kinolonske protimikrobne učinkovine " 9 "kombinacije protimikrobnih učinkovin" 10 "druge protimikrobne učinkovine " 11 "zdravila z delovanjem na Mycobacterium tuberculosis " 12 " Zdravila za zdravljenje ameboz in drugih protozojskih bolezni".

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCskupina

/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_4a.sav".

Postopek 6

Lokalna PMZ razdelimo na skupine glede na 2. raven po ATC klasifikaciji.

GET FILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_2.sav".

RECODE ATCnova

(254 thru 263=1)

(264 thru 264=2)

(265 thru 280=3)

(281 thru 295=4)

(296 thru 300=5)

(301 thru 308=6)

(309 thru 352=7)

(353 thru 366=8)

(367 thru 378=9)

INTO ATCskupina.

VARIABLE LABELS ATCskupina "skupina antibiotikov za lokalno uporabo po ATC klasifikaciji".

VALUE LABELS ATCskupina 1 "Antidiaroiiki, protivnetna in protimikrobna zdravila" 2 "Antimikotiki za zdravljenje dermatoloških bolezni" 3 "Antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji " 4 "Kortikosteroidi- dermatiki "

5 "Zdravila za zdravljenje aken " 6 "Ginekološka antimikrobna zdravila in antiseptiki " 7 "Zdravila za očne bolezni" 8 "Zdravila za ušesne bolezni" 9 "Zdravila za očne in ušesne bolezni ".

EXECUTE.

FREQUENCIES VARIABLES=ATCskupina

/ORDER=ANALYSIS.

SAVE OUTFILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_5.sav".

Postopek 7

Iz celotne baze izberemo samo recepte, na katerih so predpisana PMZ s sistemskim delovanjem, nato izvedemo analizo po osebah.

GET FILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_3.sav".

DATASET COPY sistemskiATB_a.

DATASET ACTIVATE sistemskiATB_a.

FILTER OFF.

USE ALL.

SELECT IF (ATCskupina = 1).

EXECUTE.

DATASET ACTIVATE.

SORT CASES by oseba (A) ATCnova (A).

MATCH FILES /FILE=*/BY oseba

/FIRST=prvi0

/LAST=zadnji1.

VARIABLE LABELS prvi0 "oseba se prvič pojavi" / zadnji1 "oseba se zadnjič pojavi".

VALUE LABELS prvi0 0 "podvojen primer" 1 "prvi primer" / zadnji1 0 "podvojen primer" 1 "zadnji primer".

VARIABLE LABEL prvi0 (ORDINAL) / zadnji1 (ORDINAL).

FREQUENCIES VARIABLES=prvi0.

EXECUTE.

COMPUTE STAROSToseba= 2008- LETOoseba.

EXECUTE.

RECODE STAROSToseba

(0 thru 4=1)

(5 thru 9=2)

(10 thru 15=3)

(16 thru 20=4)

(21 thru 25=5)

(26 thru 30=6)

(31 thru 35=7)

(36 thru 40=8)

(41 thru 45=9)

(46 thru 50=10)

(51 thru 55=11)

(56 thru 60=12)

(61 thru 65=13)

(66 thru 70=14)

(71 thru 75=15)

(76 thru 80=16)

(81 thru 85=17)

(86 thru 90=18)

(91 thru 200=19)

INTO STskupina.

VARIABLE LABELS STskupina "starostna skupina".

VALUE LABELS STskupina

1 "med 0 in 4 leti" 2 "med 5 in 9 leti" 3 "med 10 in 15 leti" 4 "med 16 in 20 leti" 5 "med 21 in 25 leti" 6 "med 26 in 30 leti" 7 "med 31 in 35 leti" 8 "med 36 in 40 leti" 9 "med 41 in 45 leti"

10 "med 46 in 50 leti" 11 "med 51 in 55 leti" 12 "med 56 in 60 leti" 13 "med 61 in 65 leti" 14 "med 66 in 70 leti" 15 "med 71 in 75 leti" 16 "med 76 in 80 leti" 17 "med 81 in 85 leti" 18 "med 86 in 90 leti" 19 "več kot 91 let".

EXECUTE.

FILTER by prvi0.

FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba

/STATISTICS= MAXIMUM MINIMUM MEAN MEDIAN STDDEV

/ORDER=ANALYSIS.

SORT CASES by STskupina.

SPLIT FILE LAYERED BY STskupina.

FREQUENCIES VARIABLES=SPOloseba / ORDER = ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES by STATREGoseba.

SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.

FREQUENCIES VARIABLES= SPOloseba STskupina / ORDER = ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

FILTER OFF.

USE ALL.

SAVE OUTFILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\sistemiATB_b.sav".

Postopek 8

Pridobimo podatke o številu izdanih receptov za sistemska PMZ v določeni starostni skupini.

```
GET FILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\sistemskiATB_b.sav".
```

```
FREQUENCIES VARIABLES=STskupina  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 9

Iz celotne baze izberemo samo recepte, na katerih so predpisana PMZ z lokalnim delovanjem, nato izvedemo analizo po osebah.

```
GET FILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\dbku2008_3.sav".
```

```
DATASET COPY lokalniATB_a.  
DATASET ACTIVATE lokalniATB_a.  
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF ( ATCskupina = 2).  
EXECUTE.  
DATASET ACTIVATE.
```

```
SORT CASES by oseba (A) ATCnova (A).
```

```
MATCH FILES /FILE=*/BY oseba  
/FIRST=prvi0  
/LAST=zadnji1.
```

```
VARIABLE LABELS prvi0 "oseba se prvič pojavi" / zadnji1 "oseba se zadnjič pojavi".  
VALUE LABELS prvi0 0 "podvojen primer" 1 "prvi primer" / zadnji1 0 "podvojen primer" 1 "zadnji primer".  
VARIABLE LABEL prvi0 (ORDINAL) / zadnji1 (ORDINAL).  
FREQUENCIES VARIABLES=prvi0.
```

```
EXECUTE.  
COMPUTE STAROSToseba= 2008- LETOoseba.
```

```
EXECUTE.
```

```
RECODE STAROSToseba
```

```
(0 thru 4=1)
```

```
(5 thru 9=2)
```

```
(10 thru 15=3)
```

```
(16 thru 20=4)
```

```
(21 thru 25=5)
```

```
(26 thru 30=6)
```

```
(31 thru 35=7)
```

```
(36 thru 40=8)
```

```
(41 thru 45=9)
```

```
(46 thru 50=10)
```

```
(51 thru 55=11)
```

```
(56 thru 60=12)
```

```
(61 thru 65=13)
```

```
(66 thru 70=14)
```

```
(71 thru 75=15)
```

```
(76 thru 80=16)
```

```
(81 thru 85=17)
```

```
(86 thru 90=18)
```

```
(91 thru 200=19)
```

```
INTO STskupina.
```

```
VARIABLE LABELS STskupina "starostna skupina".
```

```
VALUE LABELS STskupina
```

1 "med 0 in 4 leti" 2 "med 5 in 9 leti" 3 "med 10 in 15 leti" 4 "med 16 in 20 leti" 5 "med 21 in 25 leti" 6 "med 26 in 30 leti" 7 "med 31 in 35 leti" 8 "med 36 in 40 leti" 9 "med 41 in 45 leti"
10 "med 46 in 50 leti" 11 "med 51 in 55 leti" 12 "med 56 in 60 leti" 13 "med 61 in 65 leti" 14 "med 66 in 70 leti" 15 "med 71 in 75 leti" 16 "med 76 in 80 leti" 17 "med 81 in 85 leti" 18 "med 86 in 90 leti" 19 "več kot 91 let".

EXECUTE.

FILTER by prvi0.

FREQUENCIES VARIABLES=STAROSToseba

/STATISTICS= MAXIMUM MINIMUM MEAN MEDIAN STDDEV

/ORDER=ANALYSIS.

SORT CASES by STskupina.

SPLIT FILE LAYERED BY STskupina.

FREQUENCIES VARIABLES=SPOloseba / ORDER = ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

SORT CASES by STATREGoseba.

SPLIT FILE LAYERED BY STATREGoseba.

FREQUENCIES VARIABLES= SPOloseba STskupina / ORDER = ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

FILTER OFF.

USE ALL.

SAVE OUTFILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\lokalniATB_b.sav".

Postopek 10

Pridobimo podatke o številu izdanih receptov za lokalna PMZ v določeni starostni skupini.

GET FILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\lokalniATB_b.sav".

FREQUENCIES VARIABLES=STskupina

/ORDER=ANALYSIS.

Postopek 11

Pridobimo informacijo o tem, koliko receptov za sistemska PMZ je bilo predpisanih moškim oz. ženskam v določeni starostni skupini.

Ženske

get file= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\sistemskiATB_b.sav".

recode SPOloseba

("Z"=1)

("M"=2)

INTO SPOlosebanova.

EXECUTE.

VARIABLE LABELS SPOlosebanova= "SPOLos".

DATASET COPY sistemskiATBZ.

DATASET ACTIVATE sistemskiATBZ.

FILTER OFF.

USE ALL.

SELECT IF (SPOlosebanova = 1).

EXECUTE.

DATASET ACTIVATE .

SAVE OUTFILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\sistemskiATBZ.sav".

```
get file= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\sistemiATBZ.sav".
FREQUENCIES VARIABLES=STskupina
/ORDER=ANALYSIS.
```

Moški

```
get file= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\sistemiATB_b.sav".
```

```
recode SPOLoseba
("Z"=1)
("M"=2)
INTO SPOLosebanova.
EXECUTE.
```

```
VARIABLE LABELS SPOLosebanova= "SPOLos".
```

```
DATASET COPY sistemiATBM.
DATASET ACTIVATE sistemiATBM.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (SPOLosebanova = 2).
EXECUTE.
DATASET ACTIVATE .
```

```
SAVE OUTFILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\sistemiATBM.sav".
```

```
get file= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\sistemiATBM.sav".
FREQUENCIES VARIABLES=STskupina
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 12

Pridobimo informacijo o tem, koliko receptov za lokalna PMZ je bilo predpisanih moškimi oz. ženskami v določeni starostni skupini.

Ženske

```
get file= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\lokalniATB_b.sav".
```

```
recode SPOLoseba
("Z"=1)
("M"=2)
INTO SPOLosebanova.
EXECUTE.
```

```
VARIABLE LABELS SPOLosebanova= "SPOLos".
```

```
DATASET COPY lokalniATBZ.
DATASET ACTIVATE lokalniATBZ.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (SPOLosebanova = 1).
EXECUTE.
DATASET ACTIVATE .
```

```
SAVE OUTFILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\lokalniATBZ.sav".
```

```
get file= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\lokalniATBZ.sav".
FREQUENCIES VARIABLES=STskupina
/ORDER=ANALYSIS.
```

Moški

```
get file= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\lokalniATB_b.sav".
```

```
recode SPOLoseba  
("Z"=1)  
("M"=2)  
INTO SPOLosebanova.  
EXECUTE.
```

```
VARIABLE LABELS SPOLosebanova= "SPOLos".
```

```
DATASET COPY lokalniATBM.  
DATASET ACTIVATE lokalniATBM.  
FILTER OFF.  
USE ALL.  
SELECT IF (SPOLosebanova = 2).  
EXECUTE.  
DATASET ACTIVATE .
```

```
SAVE OUTFILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\lokalniATBM.sav".
```

```
get file= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\lokalniATBM.sav".  
FREQUENCIES VARIABLES=STskupina  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 13

Dobimo podatke o številu predpisanih receptov za sistemska PMZ v določeni regiji.

```
GET FILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\sistemskiATB_b.sav".  
FREQUENCIES VARIABLES=STATREGoseba  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Postopek 14

Dobimo podatke o številu predpisanih receptov za lokalna PMZ v določeni regiji.

```
GET FILE= "C:\Users\sflab1\Desktop\Spela\antibiotiki\lokalniATB_b.sav".  
FREQUENCIES VARIABLES=STATREGoseba  
/ORDER=ANALYSIS.
```

Priloga 2

ŠTEVILO IZDANIH RECEPTOV ZA POSAMEZNA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA V LETU 2008

V preglednici I so zbrani podatki o številu izdanih receptov za posamezna PMZ s sistemskim delovanjem v letu 2008, v preglednici II pa podatki o številu izdanih receptov za posamezna protimikrobna zdravila z lokalnim delovanjem v letu 2008.

Preglednica I: Število izdanih receptov za posamezna protimikrobna zdravila s sistemskim delovanjem v letu 2008

ATC oznaka protimikrobnega zdravila	ime protimikrobnega zdravila	število izdanih receptov	odstotek izdanih receptov (%)
J01CR02	Amoksicilin in zaviralci laktamaz beta	257477	21,44
J01CA04	Amoksicilin	239552	19,94
J01CE02	Fenoksimetilpenicilin	162271	13,51
J01FA10	Azitromicin	153668	12,79
J01EE01	Sulfametoksazol in trimetoprim	120170	10,00
J01MA02	Ciprofloksacin	62176	5,18
J01FA09	Klaritromicin	46932	3,91
P01AB01	Metronidazol	30271	2,52
J01FF01	Klindamicin	28481	2,37
J01MA06	Norfloksacin	18648	1,55
J01DC02	Cefuroksim	15494	1,29
J01MA14	Moksifloksacin	11262	0,94
J01AA02	Doksiciklin	10908	0,91
J01FA03	Midekamicin	9749	0,81
J01DC10	Cefprozil	6798	0,57
J01DD08	Cefiksim	5799	0,48
J01FA11	Miokamicin	4151	0,35
J01DD14	Ceftibuten	3859	0,32
J01DC04	Cefaklor	3553	0,30
J01CF02	Kloksacilin	3168	0,26
J01FA06	Roksitromicin	1708	0,14
J04AM02	Rifampicin in izoniazid	1210	0,10
J01MA12	Levofloksacin	943	0,08
J01FA01	Eritromicin	941	0,08
J01DB01	Cefaleksin	836	0,07
J01MB04	Pipemidna kislina	561	0,05
J04AB02	Rifampicin	168	0,01
J04AC01	Izoniazid	162	0,01
J04AK02	Etambutol	119	0,01
J01XX08	Linezolid	76	0,006
J01AA06	Oksitetraciklin	39	0,003
J01MA03	Pefloksacin	19	0,002
J01DD04	Ceftriakson	14	0,001

J01GB03	Gentamicin	6	0,0005
J01GB01	Tobramicin	2	0,0002

Preglednica II: Število izdanih receptov za posamezna protimikrobna zdravila z lokalnim delovanjem v letu 2008

ATC oznaka protimikrobnega zdravila	ime protimikrobnega zdravila	število izdanih receptov	odstotek izdanih receptov (%)
S01AA12	Tobramicin	157730	41,37
S01CA01	Deksametazon in antimikrobne učinkovine	119359	31,31
S01AX13	Ciprofloksacin	31214	8,19
S01AA30	Kombinacije različnih antibiotikov	10499	2,75
D06BX01	Metronidazol	10133	2,66
G01AA10	Klindamicin	9018	2,37
D06AX07	Gentamicin	8511	2,23
D07CC01	Betametazon in antibiotiki	8144	2,14
S01AA01	Kloramfenikol	5371	1,41
D06AX01	Fusidna kislina	5314	1,39
D06AX04	Neomicin	5271	1,38
D10AF01	Klindamicin	4617	1,21
D06AX09	Mupirocin	3601	0,95
S03AA30	Antimikrobne učinkovine, kombinacije	1278	0,34
S03CA04	Hidrokortizon in antimikrobne učinkovine	640	0,17
D06AX13	Retapamulin	402	0,11
D07CA01	Hidrokortizon in antibiotiki	84	0,02
S03CA01	Deksametazon in antimikrobne učinkovine	36	0,01
S01AA11	Gentamicin	7	0,002
S01AB02	Sulfafurazol	1	0,0003

Priloga 3

ZBIRNE PREGLEDNICE VSEH POTENCIALNIH INTERAKCIJ

V prilogi so PMZ urejena po abecedi. Pri vsakem PMZ je v oklepaju navedena ATC oznaka PMZ. Za vsako PMZ, so v tabelah zabeležene vse učinkovine, ki lahko s tem PMZ vstopajo v potencialne interakcije. Poleg je navedeno število zabeleženih potencialnih interakcij med tema dvema zdraviloma, ki je izraženo še na 1000 izdanih receptov za določeno PMZ.

- ✓ **PMZ** – ime izbranega protimikrobnega zdravila
- ✓ **Komed** – ime učinkovine, ki vstopa v interakcijo z izbranim PMZ
- ✓ **ATCkomed** – ATC oznaka učinkovine, ki vstopa v interakcijo z izbranim PMZ
- ✓ **Tip interakcije** – pomembnost interakcije, kot jo opredeli baza Lexicomp: A – ni znane interakcije, B – ukrepanje ni potrebno, C – potrebno je redno spremljanje terapije, D – priporočena je sprememba terapije, X – kombinaciji se je potrebno izogibati
- ✓ **Število interakcij** – število hkratnih izdaj obeh učinkovin

1. Amoksicilin (J01CA04)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
G03AA10	Gestoden in estrogen	B	314	239552	1,31
B01AA03	Varfarin	C	297	239552	1,24
A12AA04	Kalcijev karbonat	A	268	239552	1,12
M04AA01	Alopurinol	C	236	239552	0,99
G03AA07	Levonorgestrel in estrogen	B	133	239552	0,56
G03HB01	Ciproteron in estrogen	B	100	239552	0,42
G03AA12	Drospirenon in estrogen	B	96	239552	0,40
D06AX01	Fusidna kislina	D	85	239552	0,35
G03AA11	Norgestimat in estrogen	B	57	239552	0,24
L01BA01	Metotreksat	C	38	239552	0,16
J01AA02	Doksiciklin	D	33	239552	0,14
B01AA07	Acenokumarol	C	24	239552	0,10
G03AB03	Levonorgestrel in estrogen	B	6	239552	0,03
L04AA06	Mikofenolna kislina	C	6	239552	0,03
A02AD01	Običajne kombinacije soli	A	2	239552	0,01

2. Amoksicilin in klavulanska kislina (J0CR02)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
B01AA03	Varfarin	C	602	257477	2,34
A12AA04	Kalcijev karbonat	A	426	257477	1,65
M04AA01	Alopurinol	C	411	257477	1,60
G03AA10	Gestoden in estrogen	B	337	257477	1,31
D06AX01	Fusidna kislina	D	206	257477	0,80
G03AA12	Drospirenon in estrogen	B	149	257477	0,58
G03HB01	Ciproteron in estrogen	B	139	257477	0,54
G03AA07	Levonorgestrel in estrogen	B	132	257477	0,51

G03AA11	Norgestimat in estrogen	B	86	257477	0,33
B01AA07	Acenokumarol	C	62	257477	0,24
J01AA02	Doksiciklin	D	40	257477	0,16
L01BA01	Metotreksat	C	40	257477	0,16
L04AA06	Mikofenolna kislina	C	26	257477	0,10
G03AB03	Levonorgestrel in estrogen	B	6	257477	0,02
A02AB01	Aluminijev hidroksid	A	5	257477	0,02
G03AA09	Dezogestrel in estrogen	B	4	257477	0,02

3. Azitromicin (J01FA10)

ATCkmed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
C03BA11	Indapamid	B	804	153668	5,23
J02AC01	Flukonazol	B	624	153668	4,06
R03AK07	Formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	B	561	153668	3,65
N06AB10	Escitalopram	D	437	153668	2,84
J01MA02	Ciprofloksacin	B	395	153668	2,57
C09BA04	Perindopril in diuretiki	B	342	153668	2,23
J01EE01	Sulfametoksazol in trimetoprim	B	328	153668	2,13
A12AA04	Kalcijev karbonat	B	300	153668	1,95
N06AB06	Sertralin	B	291	153668	1,89
B01AA03	Varfarin	C	255	153668	1,66
N06AB05	Paroksetin	B	206	153668	1,34
A03FA03	Domperidon	C	181	153668	1,18
J01MA06	Norfloksacin	B	153	153668	1,00
N06AB04	Citalopram	D	139	153668	0,90
M03BX02	Tizanidin	B	116	153668	0,75
C01BC03	Propafenon	C	86	153668	0,56
J01FA09	Klaritromicin	C	73	153668	0,48
J02AC02	Itrakonazol	B	67	153668	0,44
C01BD01	Amiodaron	D	59	153668	0,38
N05AX08	Risperidon	C	59	153668	0,38
N06AA09	Amitriptilin	B	52	153668	0,34
N06AX16	Venlafaksin	B	48	153668	0,31
N05AH04	Kvetiapin	D	46	153668	0,30
N06AB03	Fluoksetin	B	43	153668	0,28
L02BA01	Tamoksifen	B	33	153668	0,21
R03AC13	Formoterol	B	27	153668	0,18
J01MA14	Moksifloksacin	C	27	153668	0,18
B01AA07	Acenokumarol	C	24	153668	0,16
C07AA07	Sotalol	D	24	153668	0,16
N05AD01	Haloperidol	C	16	153668	0,10
N06AA21	Maprotilin	B	14	153668	0,09
H01BB02	Oksitocin	B	13	153668	0,08
A02BA03	Famotidin	B	12	153668	0,08
N05AH02	Klozapin	C	12	153668	0,08
G04BD08	Solifenacin	B	11	153668	0,07
L04AD01	Ciklosporin	C	10	153668	0,07
N06DA04	Galantamin	B	8	153668	0,05
G04BE09	Vardenafil	B	8	153668	0,05
N04BB01	Amantadin	B	6	153668	0,04
A04AA02	Granisetron	C	5	153668	0,03

N06AA04	Klomipramin	B	5	153668	0,03
J01MA12	Levofloksacin	C	5	153668	0,03
R06AA02	Difenhidramin	B	4	153668	0,03
J01FA06	Roksitromicin	C	4	153668	0,03
J05AE08	Atazanavir	B	3	153668	0,02
N06AA12	Doksepin	B	3	153668	0,02
J01FA01	Eritromicin	C	3	153668	0,02
N05AN01	Litij	B	2	153668	0,01
A04AA01	Ondansetron	C	2	153668	0,01
J05AE03	Ritonavir	B	2	153668	0,01
N05AF01	Flupentiksol	D	1	153668	0,01
N05AA02	Levomepromazin	B	1	153668	0,01
L04AD02	Takrolimus	C	1	153668	0,01
N05AF05	Zuklopentiksol	D	1	153668	0,01

4. Cefaklor (J01DC04)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
B01AA07	Acenokumarol	C	64	3553	18,01
B01AA03	Varfarin	C	7	3553	1,97

5. Cefaleksin (J01DB01)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
A10BA02	Metformin	C	1	836	1,20

6. Cefiksim (J01DD08)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
B01AA03	Varfarin	C	30	5799	5,17
B01AA07	Acenokumarol	C	3	5799	0,52

7. Ciprozil (J01DC10)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
B01AA07	Acenokumarol	C	2	6798	0,29
B01AA03	Varfarin	C	2	6798	0,29

8. Cefitibuten (J01DD14)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
B01AA03	Varfarin	C	14	3859	3,63
A02BA02	Ranitidin	B	13	3859	3,37
A12AA04	Kalcijev karbonat	B	10	3859	2,59
B01AA07	Acenokumarol	C	3	3859	0,78
A02BA03	Famotidin	B	1	3859	0,26

9. Cefuroksim (J01DC02)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
A02BA02	Ranitidin	C	39	15494	2,52
B01AA03	Varfarin	C	32	15494	2,07
A12AA04	Kalcijev karbonat	D	29	15494	1,87
B01AA07	Acenokumarol	C	3	15494	0,19

10. Ciprofloksacin (J01MA02)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
M01AB05	Diklofenak	C	1875	62176	30,16
M01AE02	Naproksen	C	1238	62176	19,91
M01AE03	Ketoprofen	C	591	62176	9,51
J02AC01	Flukonazol	B	569	62176	9,15
C10AA05	Atorvastatin	C	442	62176	7,11
N05BA08	Bromazepam	D	432	62176	6,95
H02AB04	Metilprednizolon	C	400	62176	6,43
J01FA10	Azitromicin	B	395	62176	6,35
C07AG02	Karvedilol	C	385	62176	6,19
J01EE01	Sulfametoksazol in trimetoprim	B	343	62176	5,52
C03BA11	Indapamid	B	327	62176	5,26
A12AA04	Kalcijev karbonat	D	260	62176	4,18
N05BA01	Diazepam	B	259	62176	4,17
B01AA03	Varfarin	C	249	62176	4,00
B03AA07	Železov (II) sulfat	D	211	62176	3,39
R01AD09	Mometazon	C	186	62176	2,99
N06AB10	Escitalopram	D	184	62176	2,96
M01AE01	Ibuprofen	C	159	62176	2,56
C09BA04	Perindopril in diuretiki	B	144	62176	2,32
N06AB06	Sertralin	B	126	62176	2,03
C01BD01	Amiodaron	D	116	62176	1,87
M01AC06	Meloksikam	C	113	62176	1,75
R03AK07	Formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	B	109	62176	1,75
D07AC01	Betametazon	C	99	62176	1,59
A10BB09	Gliklazid	C	94	62176	1,51
J01MA06	Norfloksacin	B	92	62176	1,48
N05AX08	Risperidon	C	92	62176	1,48
A03FA03	Domperidon	C	88	62176	1,42
C04AD03	Pentoksifilin	C	87	62176	1,40
N06AB05	Paroksetin	B	86	62176	1,38
C07AA05	Propranolol	D	86	62176	1,38
R03DA04	Teofilin	D	85	62176	1,37
A10BB12	Glimepirid	C	83	62176	1,33
R01AD08	Flutikazon	C	80	62176	1,29
A10AD05	Insulin aspart	C	80	62176	1,29
M01AB08	Etodolak	C	79	62176	1,27
R03BA05	Flutikazon	C	79	62176	1,27
B01AC30	Kombinacije	C	79	62176	1,27
M03BX02	Tizanidin	X	77	62176	1,24
C08DA01	Verapamil	C	72	62176	1,16

N03AF01	Karbamazepin	C	70	62176	1,13
N06AB04	Citalopram	D	67	62176	1,08
D07XC01	Betametazon	C	65	62176	1,05
G04BD08	Solifenacin	B	65	62176	1,05
B01AA07	Acenokumarol	C	56	62176	0,90
D07AB02	Hidrokortizonbutirat	C	53	62176	0,85
J01FA09	Klaritromicin	C	51	62176	0,82
C09BB10	Trandolapril in verapamil	C	46	62176	0,74
A10BB07	Glipizid	C	42	62176	0,68
A10AB05	Insulin aspart	C	42	62176	0,68
J04AB02	Rifampicin	C	41	62176	0,66
N05AH04	Kvetiapin	D	37	62176	0,60
A10BD02	Metformin in sulfonamidi	C	37	62176	0,60
C01BC03	Propafenon	C	36	62176	0,58
N05AD01	Haloperidol	C	33	62176	0,53
N06AA09	Amitriptilin	B	32	62176	0,51
R01AD05	Budezonid	C	32	62176	0,51
N06AX21	Duloksetin	D	32	62176	0,51
D07CC01	Betametazon in antibiotiki	C	28	62176	0,45
L04AD01	Ciklosporin	B	25	62176	0,40
A10BB01	Glibenklamid	C	24	62176	0,39
N06AX11	Mirtazapin	D	24	62176	0,39
N05AH03	Olanzapin	D	24	62176	0,39
L04AA06	Mikofenolna kislina	C	23	62176	0,37
M02AA15	Diklofenak	C	22	62176	0,35
A10AE04	Insulin glargin	C	21	62176	0,34
A10AB04	Insulin lispro	C	20	62176	0,32
N06AB03	Fluoksetin	B	19	62176	0,31
A04AA02	Granisetron	C	19	62176	0,31
J02AC02	Itrakonazol	C	19	62176	0,31
A10AD04	Insulin lispro	C	18	62176	0,29
J01MA14	Moksifloksacin	C	18	62176	0,29
R03BA02	Budezonid	C	17	62176	0,27
L02BA01	Tamoksifen	C	17	62176	0,27
A10AE05	Insulin detemir	C	14	62176	0,23
V03AE02	Sevelamer	D	14	62176	0,23
N06AX16	Venlafaksin	B	13	62176	0,21
J01FA01	Eritromicin	C	12	62176	0,19
N06DA04	Galantamin	B	12	62176	0,19
H02AB09	Hidrokortizon	C	12	62176	0,19
L01BA01	Metotreksat	C	12	62176	0,19
N02BE51	Paracetamol, kombinacije brez psiholeptikov	C	12	62176	0,19
A02BX02	Sukralfat	D	12	62176	0,19
R03AC13	Formoterol	B	11	62176	0,18
A07EA06	Budezonid	C	10	62176	0,16
C07AA07	Sotalol	D	10	62176	0,16
N06AA21	Maprotilin	B	9	62176	0,14
N04BB01	Amantadin	B	7	62176	0,11
R03DA05	Aminofilin	D	7	62176	0,11
R03BA07	Mometazon	C	7	62176	0,11
J04AM02	Rifampicin in izoniazid	C	7	62176	0,11
N05AH02	Klozapin	D	6	62176	0,10
N05AA02	Levomepromazin	B	5	62176	0,08
S01ED02	Betaksolol	D	4	62176	0,06

M01AH01	Celekoksib	C	4	62176	0,06
C02LA51	Reserpin in diuretiki, kombinacije z drugimi zdravili	C	4	62176	0,06
L04AD02	Takrolimus	C	4	62176	0,06
A02AB01	Aluminijev hidroksid	D	3	62176	0,05
N05AX12	Aripiprazol	C	3	62176	0,05
N03AB02	Fenitoin	C	3	62176	0,05
L02BB01	Flutamid	D	3	62176	0,05
J01MA12	Levofloksacin	C	3	62176	0,05
N04BD02	Razagilin	D	3	62176	0,05
J01FA06	Roksitromicin	C	3	62176	0,05
N06AA12	Doksepin	B	2	62176	0,03
A02BA03	Famotidin	B	2	62176	0,03
G04BE09	Vardenafil	B	2	62176	0,03
J02AC03	Vorikonazol	C	2	62176	0,03
J05AE08	Atazanavir	B	1	62176	0,02
L01XE03	Erlotinib	C	1	62176	0,02
A10AB06	Insulin glulizin	C	1	62176	0,02
N06AA04	Klomipramin	C	1	62176	0,02
N05AN01	Litij	B	1	62176	0,02
J05AE06	Lopinavir	C	1	62176	0,02
N07BC02	Metadon	C	1	62176	0,02
A02AD01	Običajne kombinacije soli	D	1	62176	0,02
H01BB02	Oksitocin	B	1	62176	0,02
A04AA01	Ondansetron	C	1	62176	0,02
N04BC04	Ropinirol	D	1	62176	0,02

11. Doksiciklin (J01AA02)

ATCkmed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
G03HB01	Ciproteron in estrogen	B	41	10908	3,76
J01CR02	Amoksisicilin in zaviralci laktamaz beta	D	40	10908	3,67
G03AA10	Gestoden in estrogen	B	37	10908	3,39
J01CA04	Amoksisicilin	D	33	10908	3,03
G03AA12	Drospirenon in estrogen	B	25	10908	2,29
A12AA04	Kalcijev karbonat	D	19	10908	1,74
N03AF01	Karbamazepin	D	13	10908	1,19
J01CE02	Fenoksimetilpenicilin	D	12	10908	1,10
G03AA13	Norelgestromin in estrogen	B	11	10908	1,01
B03AA07	Železov (II) sulfat	D	9	10908	0,83
G03AA07	Levonorgestrel in estrogen	B	8	10908	0,73
G03AA11	Norgestimatin in estrogen	B	8	10908	0,73
B01AA03	Varfarin	C	6	10908	0,55
B01AA07	Acenokumarol	C	4	10908	0,37
G03FB01	Norgestrel in estrogen	B	3	10908	0,28
D10BA01	Izotretinoin	X	2	10908	0,18
A02BX02	Sukralfat	D	2	10908	0,18
D05BB02	Acitretin	X	1	10908	0,09
A02AB01	Aluminijev hidroksid	D	1	10908	0,09
N05AX12	Aripiprazol	C	1	10908	0,09
L01BA01	Metotreksat	C	1	10908	0,09

12. Eritromicin (J01FA01)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
R06AX13	Loratadin	C	13	941	13,82
J01MA02	Ciprofloksacin	C	12	941	12,75
P01AB01	Metronidazol	C	9	941	9,56
A02BA02	Ranitidin	C	9	941	9,56
N05BA01	Diazepam	D	7	941	7,44
R06AE07	Cetirizin	C	6	941	6,38
N02AX52	Tramadol, kombinacije	C	6	941	6,38
N05BA08	Bromazepam	D	5	941	5,31
R06AX27	Desloratadin	C	5	941	5,31
N02CC06	Eletriptan	D	5	941	5,31
N06AB10	Escitalopram	X	5	941	5,31
J01EE01	Sulfametoksazol in trimetoprim	C	5	941	5,31
C08CA01	Amlodipin	D	4	941	4,25
C10AA05	Atorvastatin	D	4	941	4,25
R06AX26	Feksofenadin	C	4	941	4,25
R03AK07	Formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C	4	941	4,25
C03BA11	Indapamid	C	4	941	4,25
J01FF01	Klindamicin	X	4	941	4,25
R03AK06	Salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C	4	941	4,25
R03DA04	Teofilin	D	4	941	4,25
J01FA10	Azitiromicin	C	3	941	3,19
G03HB01	Ciproteron in estrogen	C	3	941	3,19
C02CA04	Doksazosin	C	3	941	3,19
J02AC01	Flukonazol	D	3	941	3,19
C07AG02	Karvedilol	C	3	941	3,19
H01BB02	Oksitocin	C	3	941	3,19
N05CF02	Zolpidem	C	3	941	3,19
N05BA12	Alprazolam	D	2	941	2,13
D07AC01	Betametazon	D	2	941	2,13
D07XC01	Betametazon	D	2	941	2,13
N02AB03	Fentanil	D	2	941	2,13
C01DA14	Izosorbidmononitrat	C	2	941	2,13
J01FA09	Klaritromicin	D	2	941	2,13
N05CD08	Midazolam	D	2	941	2,13
C08CA05	Nifedipin	D	2	941	2,13
C10AA01	Simvastatin	X	2	941	2,13
N02AX02	Tramadol	C	2	941	2,13
B01AA07	Acenokumarol	C	1	941	1,06
A02AB01	Aluminijev hidroksid	B	1	941	1,06
C01BD01	Amiodaron	X	1	941	1,06
D07CC01	Betametazon in antibiotiki	D	1	941	1,06
C07AB07	Bisoprolol	C	1	941	1,06
R03BA02	Budezoid	D	1	941	1,06
R03BA05	Flutikazon	C	1	941	1,06
R03AC13	Formoterol	C	1	941	1,06
N05AD01	Haloperidol	D	1	941	1,06
A12AA04	Kalcijev karbonat	B	1	941	1,06
G01AA10	Klindamicin	X	1	941	1,06

B01AC04	Klopidogrel	C	1	941	1,06
H02AB04	Metilprednizolon	D	1	941	1,06
J01MA06	Norfloksacin	C	1	941	1,06
C09BA04	Perindopril in diuretiki	C	1	941	1,06
C10AA03	Pravastatin	C	1	941	1,06
N06AB06	Sertralin	C	1	941	1,06
C07AA07	Sotalol	X	1	941	1,06
N03AG01	Valprojska kislina	D	1	941	1,06
R03DC01	Zafirlukast	C	1	941	1,06

13. Fenoksimetilpenicilin (J01CE02)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
G03AA10	Gestoden in estrogen	B	186	162271	1,15
B01AA03	Varfarin	C	133	162271	0,82
D06AX01	Fusidna kislina	D	119	162271	0,73
G03AA12	Drospirenol in estrogen	B	61	162271	0,38
G03HB01	Ciproteron in estrogen	B	51	162271	0,31
G03AA07	Levonorgestrel in estrogen	B	38	162271	0,23
G03AA11	Norgestimat in estrogen	B	25	162271	0,15
J01AA02	Doksiciklin	D	12	162271	0,07
L01BA01	Metotreksat	C	7	162271	0,04
B01AA07	Acenokumarol	C	6	162271	0,04
G03AA09	Dezogestrel in estrogen	B	2	162271	0,01
G03AB03	Levonorgestrel in estrogen	B	2	162271	0,01
L04AA06	Mikofenolna kislina	C	2	162271	0,01

14. Fusidna kislina (D06AX01)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
J01CR02	Amoksicilin in zaviralci laktamaz beta	D	206	5314	38,77
J01CE02	Fenoksimetilpenicilin	D	119	5314	22,39
J01CA04	Amoksicilin	D	85	5314	16,00
C10AA01	Simvastatin	X	35	5314	6,59
C10AA05	Atorvastatin	X	29	5314	5,46
J01CF02	Kloksacilin	D	11	5314	2,07
C10AA07	Rosuvastatin	X	8	5314	1,51
C10AA03	Pravastatin	X	4	5314	0,75
C10AA04	Fluvastatin	X	2	5314	0,38
C10AA02	Lovastatin	X	2	5314	0,38
C10BA02	Simvastatin in ezetimib	X	1	5314	0,19

15. Gentamicin (J01GB03)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
M01AB05	Diklofenak	C	1	6	0,17

16. Izoniazid (J04AC01)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
H02AB04	Metilprednizolon	C	39	162	240,74
A12AA04	Kalcijev karbonat	D	13	162	80,25
C07AG02	Karvedilol	C	6	162	37,04
N02BE01	Paracetamol	C	6	162	37,04
J04AM02	Rifampicin in izoniazid	C	2	162	12,35
L02BA01	Tamoksifen	D	2	162	12,35
N05BA12	Alprazolam	C	1	162	6,17
N05BA08	Bromazepam	C	1	162	6,17
N06AX11	Mirtazapin	C	1	162	6,17
J04AB02	Rifampicin	C	1	162	6,17
N06AB06	Sertralin	C	1	162	6,17

17. Klaritromicin (J01FA09)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
A02BC01	Omeprazol	B	4020	46932	85,66
P01AB01	Metronidazol	C	3945	46932	84,06
R03BA05	Flutikazon	X	536	46932	11,42
R06AX13	Loratadin	C	527	46932	11,23
R03AK06	Salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	X	371	46932	7,91
N05CF02	Zolpidem	D	364	46932	7,76
R01AD08	Flutikazon	C	342	46932	7,27
N05BA08	Bromazepam	B	331	46932	7,05
C10AA05	Atorvastatin	D	327	46932	6,97
N02AX52	Tramadol, kombinacije	D	319	46932	6,80
C03BA11	Indapamid	C	318	46932	6,78
R06AE07	Cetirizin	C	316	46932	6,73
N05BA12	Alprazolam	D	308	46932	6,56
C07AB07	Bisoprolol	D	303	46932	6,46
R03AK07	Formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C	287	46932	6,12
C10AA01	Simvastatin	X	276	46932	5,88
H02AB04	Metilprednizolon	D	263	46932	5,60
C08CA01	Amlodipin	D	251	46932	5,35
R06AX27	Desloratadin	C	241	46932	5,14
C07AG02	Karvedilol	C	227	46932	4,84
A02BA02	Ranitidin	C	210	46932	4,47
N02AX02	Tramadol	D	183	46932	3,90
C09BA04	Perindopril in diuretiki	C	154	46932	3,28
N06AB10	Escitalopram	X	137	46932	2,92
N05BA01	Diazepam	D	135	46932	2,88
G04CA02	Tamsulozin	X	134	46932	2,86
C02CA04	Doksazosin	D	128	46932	2,73
R03DA04	Teofilin	D	127	46932	2,71
R06AX26	Feksofenadin	C	126	46932	2,68
N06AB06	Sertralin	C	122	46932	2,60
A12AA04	Kalcijev karbonat	B	120	46932	2,56
G01AF02	Klotrimazol	D	107	46932	2,28

B01AA03	Varfarin	C	102	46932	2,17
C08CA09	Lacidipin	D	99	46932	2,11
R01AD05	Budezonid	D	96	46932	2,05
D07XC01	Betametazon	D	93	46932	1,98
A03FA03	Domperidon	D	74	46932	1,58
J01FA10	Azitromicin	C	73	46932	1,56
N06AB05	Paroksetin	C	69	46932	1,47
C08CA05	Nifedipin	D	61	46932	1,30
C01DA14	Izosorbidmononitrat	D	60	46932	1,28
R03BA02	Budezonid	D	56	46932	1,19
D07AC01	Betametazon	D	54	46932	1,15
J02AC01	Flukonazol	D	54	46932	1,15
J01MA02	Ciprofloksacin	C	51	46932	1,09
C08DA01	Verapamil	D	48	46932	1,02
R03BA07	Mometazon	C	47	46932	1,00
C09BB10	Trandolapril in verapamil	D	47	46932	1,00
N06AB04	Citalopram	X	46	46932	0,98
J01EE01	Sulfametoksazol in trimetoprim	C	44	46932	0,94
M03BX02	Tizanidin	C	42	46932	0,89
N05CD08	Midazolam	D	36	46932	0,77
N03AF01	Karbamazepin	D	31	46932	0,66
B01AC04	Klopidogrel	C	30	46932	0,64
N05AH04	Kvetiapin	X	29	46932	0,62
D11AX15	Pimekrolimus	C	29	46932	0,62
G03CA03	Estradiol	C	28	46932	0,60
G04CB02	Dutasterid	C	25	46932	0,53
A07DA03	Loperamid	C	25	46932	0,53
C10AA03	Pravastatin	C	25	46932	0,53
A10BB07	Glipizid	C	24	46932	0,51
R03AC12	Salmeterol	X	24	46932	0,51
R03BA08	Ciklesonid	C	22	46932	0,47
C01BD01	Amiodaron	X	19	46932	0,40
N06AB03	Fluoksetin	C	19	46932	0,40
N05CD01	Flurazepam	D	19	46932	0,40
C01BC03	Propafenon	D	19	46932	0,40
N05AX08	Risperidon	D	19	46932	0,40
N06AA21	Maprotilin	C	18	46932	0,38
A11CC04	Kalcitriol	D	16	46932	0,34
N06AA09	Amitriptilin	C	15	46932	0,32
C07BB07	Bisoprolol in tiazidi	D	15	46932	0,32
G03HB01	Ciproteron in estrogen	D	15	46932	0,32
N02CC06	Eletriptan	D	15	46932	0,32
A10BD02	Metformin in sulfonamidi	C	15	46932	0,32
C10AA02	Lovastatin	X	14	46932	0,30
N06AX11	Mirtazapin	D	14	46932	0,30
L02BA01	Tamoksifen	D	14	46932	0,30
N06AX16	Venlafaksin	D	14	46932	0,30
N03AG01	Valprojska kislina	D	13	46932	0,28
N02AB03	Fentanil	D	12	46932	0,26
R03AC13	Formoterol	C	12	46932	0,26
R01BA52	Psevdofedrin, kombinacije	C	12	46932	0,26
A10BB01	Glibenklamid	C	11	46932	0,23
L01BA01	Metotreksat	C	11	46932	0,23
A10BX02	Repaglinid	C	11	46932	0,23
C07AA07	Sotalol	X	11	46932	0,23

D07CC01	Betametazon in antibiotiki	D	10	46932	0,21
S01EC04	Brinzolamid	C	10	46932	0,21
C08DB01	Diltiazem	D	10	46932	0,21
J02AC02	Itrakonazol	D	10	46932	0,21
R03DA05	Aminofilin	D	9	46932	0,19
G04BD10	Darifenacin	D	9	46932	0,19
H02AB09	Hidrokortizon	D	9	46932	0,19
J01MA06	Norfloksacin	C	9	46932	0,19
G04BD08	Solifenacin	D	9	46932	0,19
J01MA14	Moksifloksacin	D	8	46932	0,17
G04BE03	Sildenafil	D	8	46932	0,17
N03AE01	Klonazepam	D	7	46932	0,15
N02AA05	Oksikodon	D	7	46932	0,15
G04BD07	Tolterodin	D	7	46932	0,15
B01AA07	Acenokumarol	C	6	46932	0,13
A02BA03	Famotidin	C	6	46932	0,13
N05CD02	Nitrazepam	D	6	46932	0,13
N05AD01	Haloperidol	D	5	46932	0,11
G04BE09	Vardenafil	D	5	46932	0,11
J05AE10	Darunavir	D	4	46932	0,09
N03AA03	Primidon	D	4	46932	0,09
C10BA02	Simvastatin in ezetimib	X	4	46932	0,09
N06DA04	Galantamin	C	3	46932	0,06
N05AH02	Klozapin	D	3	46932	0,06
J05AE03	Ritonavir	D	3	46932	0,06
N05AX12	Aripiprazol	D	2	46932	0,04
L02BB03	Bikalutamid	C	2	46932	0,04
A07EA06	Budezonid	D	2	46932	0,04
L04AD01	Ciklosporin	C	2	46932	0,04
G03HA01	Ciproteron	D	2	46932	0,04
N02CA01	Dihidroergotamin	X	2	46932	0,04
J01FA01	Eritromicin	D	2	46932	0,04
N06AA04	Klomipramin	C	2	46932	0,04
J01MA12	Levofloksacin	D	2	46932	0,04
N05AA02	Levomepromazin	C	2	46932	0,04
N05AN01	Litij	C	2	46932	0,04
C08CA08	Nitrendipin	D	2	46932	0,04
N05AX13	Paliperidon	X	2	46932	0,04
J04AB02	Rifampicin	D	2	46932	0,04
J04AM02	Rifampicin in izoniazid	D	2	46932	0,04
G04BE08	Tadalafil	D	2	46932	0,04
A04AD12	Aprepitant	D	1	46932	0,02
G02CB01	Bromokriptin	D	1	46932	0,02
N06AA12	Doksepin	C	1	46932	0,02
N03AA02	Fenobarbital	D	1	46932	0,02
A04AA02	Granisetron	D	1	46932	0,02
N05BA09	Klobazam	D	1	46932	0,02

18. Klindamicin (G01AA10)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
J01FA01	Eritromicin	X	4	9018	0,44

19. Klindamicin (J01FF01)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
J01FA01	Eritromicin	X	4	28481	0,14
L04AA06	Mikofenolna kislina	C	2	28481	0,07

20. Kloksacilin (J01CF02)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
D06AX01	Fusidna kislina	D	11	3168	3,47
G03AA10	Gestoden in estrogen	B	8	3168	2,53
B01AA03	Varfarin	C	8	3168	2,53
G03AA12	Drospirenol in estrogen	B	2	3168	0,63
G03AA07	Levonorgestrel in estrogen	B	2	3168	0,63
B01AA07	Acenokumarol	C	1	3168	0,32
G03AA11	Norgestimol in estrogen	B	1	3168	0,32

21. Levofloksacin (J01MA12)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
M01AB05	Diklofenak	C	24	943	25,45
H02AB04	Metilprednizolon	C	18	943	19,09
B01AA03	Varfarin	C	11	943	11,66
M01AE02	Naprosen	C	9	943	9,54
C01BD01	Amiodaron	X	7	943	7,42
R03AK07	Formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C	7	943	7,42
M01AE03	Ketoprofen	C	7	943	7,42
A12AA04	Kalcijev karbonat	D	6	943	6,36
J01FA10	Azitromicin	C	5	943	5,30
N06AB06	Sertralin	C	5	943	5,30
R01AD05	Budezolid	C	4	943	4,24
N06AB10	Escitalopram	X	4	943	4,24
C03BA11	Indapamid	C	4	943	4,24
J01EE01	Sulfametoksazol in trimetoprim	C	4	943	4,24
J01MA02	Ciprofloksacin	C	3	943	3,18
N06AB04	Citalopram	X	3	943	3,18
J02AC01	Flukonazol	C	3	943	3,18
R03BA05	Flutikazon	C	3	943	3,18
A10AD05	Insulin aspart	C	3	943	3,18
M01AC06	Meloksikam	C	3	943	3,18
C01BC03	Propafenon	D	3	943	3,18
G04BD08	Solifenacin	C	3	943	3,18
R03AC13	Formoterol	C	2	943	2,12
A10BB09	Gliklazid	C	2	943	2,12
A10BB12	Glimepirid	C	2	943	2,12
D07AB02	Hidrokortizonbutirat	C	2	943	2,12
M01AE01	Ibuprofen	C	2	943	2,12
A10AB05	Insulin aspart	C	2	943	2,12
J01FA09	Klaritromicin	D	2	943	2,12

A10BD02	Metformin in sulfonamidi	C	2	943	2,12
N05AX08	Risperidon	D	2	943	2,12
A02AB01	Aluminijev hidroksid	D	1	943	1,06
D07AC01	Betametazon	C	1	943	1,06
R03BA02	Budezonid	C	1	943	1,06
M01AH01	Celekoksib	C	1	943	1,06
R01AD08	Flutikazon	C	1	943	1,06
H02AB09	Hidrokortizon	C	1	943	1,06
A10AE05	Insulin detemir	C	1	943	1,06
N05AH04	Kvetiapin	X	1	943	1,06
R01AD09	Mometazon	C	1	943	1,06
R03BA07	Mometazon	C	1	943	1,06
J01MA06	Norfloksacin	C	1	943	1,06
C09BA04	Perindopril in diuretiki	C	1	943	1,06
L02BA01	Tamoksifen	C	1	943	1,06
M03BX02	Tizanidin	C	1	943	1,06

22. Linezolid (J01XX08)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
C03CA01	Furosemid	C	4	76	52,63
N02AX52	Tramadol, kombinacije	D	4	76	52,63
C07AG02	Karvedilol	C	3	76	39,47
C08CA01	Amlodipin	C	2	76	26,32
C02CA04	Doksazosin	C	2	76	26,32
J04AB02	Rifampicin	B	2	76	26,32
C09AA02	Enalapril	C	1	76	13,16
N02AB03	Fentanil	X	1	76	13,16
A10AD04	Insulin lispro	C	1	76	13,16
A03FA01	Metoklopramid	C	1	76	13,16
C03DA01	Spirolakton	C	1	76	13,16

23. Metronidazol (D06BX01)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
P02CA01	Mebendazol	D	2	10133	0,20

24. Metronidazol (P01AB01)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
J01FA09	Klaritromicin	C	3945	30271	130,32
N02AX52	Tramadol, kombinacije	C	717	30271	23,69
N02AX02	Tramadol	C	187	30271	6,18
N05BA08	Bromazepam	A	148	30271	4,89
N05CF02	Zolpidem	C	137	30271	4,53
C07AB07	Bisoprolol	C	129	30271	4,26
C10AA05	Atorvastatin	C	105	30271	3,47
N05BA12	Alprazolam	C	102	30271	3,37
G03HB01	Ciproteron in estrogen	C	86	30271	2,84
C08CA01	Amlodipin	C	76	30271	2,51

N06AB10	Escitalopram	C	66	30271	2,18
C10AA01	Simvastatin	C	64	30271	2,11
N05BA01	Diazepam	C	58	30271	1,92
G04CA02	Tamsulozin	C	45	30271	1,49
A03FA03	Domperidon	C	42	30271	1,39
C08CA09	Lacidipin	C	34	30271	1,12
B01AA03	Varfarin	D	33	30271	1,09
C02CA04	Doksazosin	C	32	30271	1,06
C08CA05	Nifedipin	C	28	30271	0,92
R03AK06	Salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C	23	30271	0,76
N06AB04	Citalopram	C	18	30271	0,59
N05BA06	Lorazepam	A	18	30271	0,59
C08DA01	Verapamil	C	16	30271	0,53
N02AB03	Fentanil	D	15	30271	0,50
N06AX16	Venlafaksin	C	15	30271	0,50
N05CD01	Flurazepam	C	14	30271	0,46
R03BA05	Flutikazon	C	14	30271	0,46
N05CD08	Midazolam	C	13	30271	0,43
C09BB10	Trandolapril in verapamil	C	13	30271	0,43
N05BA04	Oksazepam	A	12	30271	0,40
P02CA01	Mebendazol	D	11	30271	0,36
G02AB01	Metilergometrin	C	11	30271	0,36
N05CD02	Nitrazepam	A	11	30271	0,36
G04BD08	Solifenacin	C	11	30271	0,36
A07EA06	Budezonid	D	10	30271	0,33
G04CB02	Dutasterid	B	10	30271	0,33
N02AA05	Oksikodon	C	10	30271	0,33
J01FA01	Eritromicin	C	9	30271	0,30
C01DA14	Izosorbidmononitrat	C	9	30271	0,30
N03AF01	Karbamazepin	C	9	30271	0,30
A11CC04	Kalcitriol	C	8	30271	0,26
N05AH04	Kvetiapin	C	8	30271	0,26
C01BD01	Amiodaron	C	7	30271	0,23
D11AX15	Pimekrolimus	C	7	30271	0,23
C01BC03	Propafenon	C	7	30271	0,23
G04BE03	Sildenafil	C	7	30271	0,23
C07BB07	Bisoprolol in tiazidi	C	6	30271	0,20
R03BA02	Budezonid	D	6	30271	0,20
N06AX11	Mirtazapin	C	6	30271	0,20
A10BX02	Repaglinid	C	6	30271	0,20
L02BA01	Tamoksifen	C	6	30271	0,20
N02AE01	Buprenorfin	C	5	30271	0,17
N02CC06	Eletriptan	C	5	30271	0,17
N05AD01	Haloperidol	C	5	30271	0,17
R03DA04	Teofilin	C	5	30271	0,17
N05AX12	Aripiprazol	C	3	30271	0,10
R03BA08	Ciklesonid	C	3	30271	0,10
C08DB01	Diltiazem	C	3	30271	0,10
C10AA02	Lovastatin	C	3	30271	0,10
C10BA02	Simvastatin in ezetimib	C	3	30271	0,10
L04AD01	Ciklosporin	C	2	30271	0,07
G04BD10	Darifenacin	C	2	30271	0,07
N03AA02	Fenobarbital	C	2	30271	0,07
J05AE08	Atazanavir	C	1	30271	0,03
G02CB01	Bromokriptin	C	1	30271	0,03

G03HA01	Ciproteron	C	1	30271	0,03
L01XE03	Erlotinib	C	1	30271	0,03
L04AA06	Mikofenolna kislina	C	1	30271	0,03
C08CA06	Nimodipin	C	1	30271	0,03
C08CA08	Nitrendipin	C	1	30271	0,03
R03AC12	Salmeterol	C	1	30271	0,03
G04BE08	Tadalafil	C	1	30271	0,03
L04AD02	Takrolimus	C	1	30271	0,03
G04BD07	Tolterodin	C	1	30271	0,03
G04BE09	Vardenafil	C	1	30271	0,03

25. Moksifloksacin (J01MA14)

ATCkmed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
M01AB05	Diklofenak	C	269	11262	23,89
H02AB04	Metilprednizolon	C	243	11262	21,58
R03AK07	Formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C	207	11262	18,38
R01AD09	Mometazon	C	206	11262	18,29
M01AE02	Naproksen	C	168	11262	14,92
B01AA03	Varfarin	C	79	11262	7,01
C03BA11	Indapamid	C	77	11262	6,84
R03BA05	Flutikazon	C	75	11262	6,66
R01AD08	Flutikazon	C	64	11262	5,68
M01AE03	Ketoprofen	C	61	11262	5,42
A12AA04	Kalcijev karbonat	D	56	11262	4,97
N06AB10	Escitalopram	X	30	11262	2,66
N06AB06	Sertralin	C	30	11262	2,66
J01FA10	Azitromicin	C	27	11262	2,40
N05AX08	Risperidon	D	27	11262	2,40
M01AE01	Ibuprofen	C	24	11262	2,13
M01AC06	Meloksikam	C	23	11262	2,04
J02AC01	Flukonazol	C	22	11262	1,95
C09BA04	Perindopril in diuretiki	C	22	11262	1,95
B03AA07	Železov (II) sulfat	D	21	11262	1,86
J01EE01	Sulfametoksazol in trimetoprim	C	21	11262	1,86
C01BD01	Amiodaron	X	18	11262	1,60
D07XC01	Betametazon	C	18	11262	1,60
J01MA02	Ciprofloksacin	C	18	11262	1,60
A10BB12	Glimepirid	C	18	11262	1,60
A10BD02	Metformin in sulfonamidi	C	17	11262	1,51
A10AD05	Insulin aspart	C	16	11262	1,42
D07AB02	Hidrokortizonbutirat	C	15	11262	1,33
M03BX02	Tizanidin	C	15	11262	1,33
D07AC01	Betametazon	C	14	11262	1,24
M01AB08	Etodolak	C	13	11262	1,15
R03AC13	Formoterol	C	13	11262	1,15
R03BA07	Mometazon	C	13	11262	1,15
R01AD05	Budezoid	C	12	11262	1,07
A10BB09	Gliklazid	C	12	11262	1,07
A03FA03	Domperidon	D	11	11262	0,98
C01BC03	Propafenon	D	11	11262	0,98
N06AB04	Citalopram	X	10	11262	0,89

N05AH04	Kvetiapin	X	10	11262	0,89
N06AB05	Paroksetin	C	10	11262	0,89
A10BB01	Glibenklamid	C	9	11262	0,80
J01FA09	Klaritromicin	D	8	11262	0,71
N05AD01	Haloperidol	D	7	11262	0,62
A10AB05	Insulin aspart	C	7	11262	0,62
A10AD04	Insulin lispro	C	7	11262	0,62
R03BA02	Budezonid	C	6	11262	0,53
A10BB07	Glipizid	C	6	11262	0,53
D07CC01	Betametazon in antibiotiki	C	4	11262	0,36
H02AB09	Hidrokortizon	C	4	11262	0,36
A10AE04	Insulin glargin	C	4	11262	0,36
B01AA07	Acenokumarol	C	3	11262	0,27
N06AA09	Amitriptilin	C	3	11262	0,27
N06AB03	Fluoksetin	C	3	11262	0,27
N06DA04	Galantamin	C	3	11262	0,27
N05AH02	Klozapin	D	3	11262	0,27
L04AA06	Mikofenolna kislina	C	3	11262	0,27
J01MA06	Norfloksacin	C	3	11262	0,27
A10AB04	Insulin lispro	C	2	11262	0,18
J02AC02	Itrakonazol	C	2	11262	0,18
V03AE02	Sevelamer	D	2	11262	0,18
G04BD08	Solifenacin	C	2	11262	0,18
C07AA07	Sotalol	X	2	11262	0,18
N06AX16	Venlafaksin	C	2	11262	0,18
N04BB01	Amantadin	C	1	11262	0,09
L01XE06	Dasatinib	C	1	11262	0,09
H02AB02	Deksametazon	C	1	11262	0,09
A02BA03	Famotidin	C	1	11262	0,09
N05AN01	Litij	C	1	11262	0,09
N06AA21	Maprotilin	C	1	11262	0,09
M01AX01	Nabumeton	C	1	11262	0,09
L02BA01	Tamoksifen	C	1	11262	0,09
G04BE09	Vardenafil	C	1	11262	0,09

26. Norfloksacin (J01MA06)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
M01AB05	Diklofenak	C	645	18648	34,59
M01AE02	Naproksen	C	386	18648	20,70
N05CF02	Zolpidem	C	307	18648	16,46
C10AA05	Atorvastatin	C	273	18648	14,64
N05BA08	Bromazepam	D	271	18648	14,53
C10AA01	Simvastatin	C	254	18648	13,62
N02AX52	Tramadol, kombinacije	C	250	18648	13,42
N05BA12	Alprazolam	C	218	18648	11,69
G04CA02	Tamsulozin	C	214	18648	11,48
C07AB07	Bisoprolol	C	212	18648	11,37
C03BA11	Indapamid	B	210	18648	11,26
N02AX02	Tramadol	C	205	18648	10,99
C08CA01	Amlodipin	C	189	18648	10,14
J01FA10	Azitromicin	B	153	18648	8,20
M01AE03	Ketoprofen	C	152	18648	8,15
A12AA04	Kalcijev karbonat	D	126	18648	6,76
C02CA04	Doksazosin	C	108	18648	5,79

N05BA01	Diazepam	C	101	18648	5,42
N06AB06	Sertralin	B	100	18648	5,36
J01EE01	Sulfametoksazol in trimetoprim	B	97	18648	5,20
J01MA02	Ciprofloksacin	B	92	18648	4,93
N06AB10	Escitalopram	D	88	18648	4,72
C09BA04	Perindopril in diuretiki	B	83	18648	4,45
B01AA03	Varfarin	C	82	18648	4,40
M01AC06	Meloksikam	C	78	18648	4,18
G04BD08	Solifenacin	C	72	18648	3,86
J02AC01	Flukonazol	B	67	18648	3,59
C08CA05	Nifedipin	C	66	18648	3,54
B03AA07	Železov (II) sulfat	D	65	18648	3,49
C08DA01	Verapamil	C	63	18648	3,38
C08CA09	Lacidipin	C	60	18648	3,22
R01AD09	Mometazon	C	60	18648	3,22
M01AE01	Ibuprofen	C	56	18648	3,00
H02AB04	Metilprednizolon	C	56	18648	3,00
C01DA14	Izosorbidmononitrat	C	54	18648	2,90
M03BX02	Tizanidin	D	45	18648	2,41
M01AB08	Etodolak	C	44	18648	2,36
A10BB12	Glimepirid	C	42	18648	2,25
D07XC01	Betametazon	C	41	18648	2,20
A03FA03	Domperidon	C	41	18648	2,20
N06AB04	Citalopram	D	38	18648	2,04
G04BD10	Darifenacin	C	37	18648	1,98
A10BB09	Gliklazid	C	37	18648	1,98
R03AK06	Salmeterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C	36	18648	1,93
N06AB05	Paroksetin	B	35	18648	1,88
G04CB02	Dutasterid	B	34	18648	1,82
D07AC01	Betametazon	C	33	18648	1,77
N02AB03	Fentanil	D	33	18648	1,77
R03BA05	Flutikazon	C	33	18648	1,77
N05CD08	Midazolam	C	33	18648	1,77
C07AA05	Propranolol	D	32	18648	1,72
N05CD01	Flurazepam	C	29	18648	1,56
D07AB02	Hidrokortizonbutirat	C	29	18648	1,56
A11CC04	Kalcitriol	C	29	18648	1,56
G04BD07	Tolterodin	C	29	18648	1,56
C01BC03	Propafenon	C	27	18648	1,45
R03AK07	Formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	B	25	18648	1,34
N05AX08	Risperidon	C	25	18648	1,34
N06AA09	Amitriptilin	B	23	18648	1,23
C10AA02	Lovastatin	C	23	18648	1,23
C09BB10	Trandolapril in verapamil	C	23	18648	1,23
C08DB01	Diltiazem	C	21	18648	1,13
C01BD01	Amiodaron	D	16	18648	0,86
N03AF01	Karbamazepin	C	16	18648	0,86
N05AH04	Kvetiapin	D	16	18648	0,86
A10BD02	Metformin in sulfonamidi	C	16	18648	0,86
N05AH03	Olanzapin	D	16	18648	0,86
N06AX21	Duloksetin	D	15	18648	0,80

R01AD08	Flutikazon	C	15	18648	0,80
N02AA05	Oksikodon	C	15	18648	0,80
L02BA01	Tamoksifen	C	15	18648	0,80
G03HB01	Ciproteron in estrogen	C	14	18648	0,75
A10AD05	Insulin aspart	C	14	18648	0,75
L04AD01	Ciklosporin	C	13	18648	0,70
A10BB07	Glipizid	C	13	18648	0,70
C07AA07	Sotalol	D	13	18648	0,70
R03DA04	Teofilin	D	13	18648	0,70
A10BB01	Glibenklamid	C	12	18648	0,64
N06AX16	Venlafaksin	C	12	18648	0,64
M02AA15	Diklofenak	C	11	18648	0,59
N06AA21	Maprotilin	B	10	18648	0,54
C07BB07	Bisoprolol in tiazidi	C	9	18648	0,48
J01FA09	Klaritromicin	C	9	18648	0,48
G03HA01	Ciproteron	C	8	18648	0,43
N05AD01	Haloperidol	C	8	18648	0,43
N05AH02	Klozapin	D	8	18648	0,43
N06AX11	Mirtazapin	D	7	18648	0,38
R03AC12	Salmeterol	C	7	18648	0,38
C10BA02	Simvastatin in ezetimib	C	7	18648	0,38
R03BA02	Budezonid	C	6	18648	0,32
A02BA03	Famotidin	B	6	18648	0,32
N06DA04	Galantamin	B	6	18648	0,32
N03AE01	Klonazepam	C	6	18648	0,32
L04AA06	Mikofenolna kislina	C	6	18648	0,32
D11AX15	Pimekrolimus	C	6	18648	0,32
B01AA07	Acenokumarol	C	5	18648	0,27
S01ED02	Betaksolol	D	5	18648	0,27
D07CC01	Betametazon in antibiotiki	C	5	18648	0,27
R01AD05	Budezonid	C	5	18648	0,27
N02CC06	Eletriptan	C	5	18648	0,27
N06AB03	Fluoksetin	B	5	18648	0,27
A10AD04	Insulin lispro	C	5	18648	0,27
J02AC02	Itrakonazol	B	5	18648	0,27
C08CA06	Nimodipin	C	5	18648	0,27
N04BB01	Amantadin	B	4	18648	0,21
H02AB09	Hidrokortizon	C	4	18648	0,21
A10AE04	Insulin glargin	C	4	18648	0,21
A10AB04	Insulin lispro	C	4	18648	0,21
R03BA07	Mometazon	C	4	18648	0,21
A10BX02	Repaglinid	C	4	18648	0,21
N02CA01	Dihidroergotamin	C	3	18648	0,16
A10AE05	Insulin detemir	C	3	18648	0,16
J01MA14	Moksifloksacin	C	3	18648	0,16
C08CA08	Nitrendipin	C	3	18648	0,16
L04AD02	Takrolimus	C	3	18648	0,16
G02CB01	Bromokriptin	C	2	18648	0,11
N02AE01	Buprenorfin	C	2	18648	0,11
R06AA02	Difenhidramin	B	2	18648	0,11
C04AE01	Ergoloidijev mesilat (zmes hidrogeniranih alkaloidov ergot)	C	2	18648	0,11
R03AC13	Formoterol	B	2	18648	0,11
A10AB05	Insulin aspart	C	2	18648	0,11
N05AA02	Levomepromazin	B	2	18648	0,11
A04AA01	Ondansetron	C	2	18648	0,11

N04BC04	Ropinirol	D	2	18648	0,11
A07EA06	Budezonid	C	1	18648	0,05
R03BA08	Ciklesonid	C	1	18648	0,05
H02AB02	Deksametazon	C	1	18648	0,05
N06AA12	Doksepin	B	1	18648	0,05
J01FA01	Eritromicin	C	1	18648	0,05
L02BB01	Flutamid	D	1	18648	0,05
L01XE01	Imatinib	C	1	18648	0,05
J01MA12	Levofloksacin	C	1	18648	0,05
N05AN01	Litij	B	1	18648	0,05
M01AX01	Nabumeton	C	1	18648	0,05
A02AD01	Običajne kombinacije soli	D	1	18648	0,05
N02BE51	Paracetamol, kombinacije brez psiholeptikov	C	1	18648	0,05
N04BD02	Razagilin	D	1	18648	0,05
G04BE03	Sildenafil	C	1	18648	0,05
A02BX02	Sukralfat	D	1	18648	0,05
N07BA03	Vareniklin	C	1	18648	0,05

27. Oksitetraciklin (J01AA06)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
G03HB01	Ciproteron in estrogen	B	1	39	25,64

28. Rifampicin (J04AB02)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
J01MA02	Ciprofloksacin	C	41	168	244,05
M01AB05	Diklofenak	C	5	168	29,76
N02AX52	Tramadol, kombinacije	C	5	168	29,76
A02BC01	Omeprazol	X	4	168	23,81
J01EE01	Sulfametoksazol in trimetoprim	C	3	168	17,86
B01AA03	Varfarin	C	3	168	17,86
C07AB07	Bisoprolol	C	2	168	11,90
A02BC05	Esomeprazol	X	2	168	11,90
J01FA09	Klaritromicin	D	2	168	11,90
J01XX08	Linezolid	B	2	168	11,90
A02BC02	Pantoprazol	C	2	168	11,90
N02BE01	Paracetamol	C	2	168	11,90
A10BX02	Repaglinid	C	2	168	11,90
N05AX08	Risperidon	C	2	168	11,90
N02AX02	Tramadol	C	2	168	11,90
N05CF02	Zolpidem	C	2	168	11,90
C01BD01	Amiodaron	C	1	168	5,95
C08CA01	Amlodipin	D	1	168	5,95
N05BA08	Bromazepam	D	1	168	5,95
C08DB01	Diltiazem	D	1	168	5,95
C02CA04	Doksazosin	C	1	168	5,95
N06AX21	Duloksetin	C	1	168	5,95
D07AB02	Hidrokortizonbutirat	C	1	168	5,95
J04AC01	Izoniazid	C	1	168	5,95

C07AG02	Karvedilol	C	1	168	5,95
C08CA09	Lacidipin	D	1	168	5,95
R06AX13	Loratadin	C	1	168	5,95
N02AA01	Morfin	C	1	168	5,95
H03AA01	Natrijev levotiroksinat	C	1	168	5,95
N05CD02	Nitrazepam	D	1	168	5,95
N02AA05	Oksikodon	C	1	168	5,95
G04BE03	Sildenafil	C	1	168	5,95
C10AA01	Simvastatin	D	1	168	5,95
G04CA02	Tamsulozin	C	1	168	5,95

29. Rifampicin in izoniazid (J04AM02)

ATCkomed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
A02BC01	Omeprazol	X	35	1210	28,93
A02BC02	Pantoprazol	C	24	1210	19,83
H02AB04	Metilprednizolon	C	21	1210	17,36
A02BC05	Esomeprazol	X	19	1210	15,70
N02BE01	Paracetamol	C	10	1210	8,26
N02AX52	Tramadol, kombinacije	C	8	1210	6,61
J01MA02	Ciprofloksacin	C	7	1210	5,79
N02AX02	Tramadol	C	7	1210	5,79
B01AA03	Varfarin	C	7	1210	5,79
C10AA05	Atorvastatin	D	6	1210	4,96
A12AA04	Kalcijev karbonat	D	6	1210	4,96
L04AD02	Takrolimus	D	6	1210	4,96
N05CF02	Zolpidem	C	6	1210	4,96
C08CA01	Amlodipin	D	5	1210	4,13
M01AB05	Diklofenak	C	5	1210	4,13
R06AX26	Feksofenadin	C	5	1210	4,13
A11CC04	Kalcitriol	C	5	1210	4,13
C08CA09	Lacidipin	D	5	1210	4,13
N02AB03	Fentanil	C	4	1210	3,31
C09CA01	Losartan	C	4	1210	3,31
N05BA12	Alprazolam	D	3	1210	2,48
N05BA08	Bromazepam	D	3	1210	2,48
C02CA04	Doksazosin	C	3	1210	2,48
G03AA12	Drospirenon in estrogen	D	3	1210	2,48
H02AB09	Hidrokortizon	C	3	1210	2,48
H03AA01	Natrijev levotiroksinat	C	3	1210	2,48
C10AA01	Simvastatin	D	3	1210	2,48
G04CA02	Tamsulozin	C	3	1210	2,48
C08DA01	Verapamil	D	3	1210	2,48
B01AA07	Acenokumarol	C	2	1210	1,65
C07AB07	Bisoprolol	C	2	1210	1,65
L01AA01	Ciklofosamid	C	2	1210	1,65
N05BA01	Diazepam	D	2	1210	1,65
C08DB01	Diltiazem	D	2	1210	1,65
J04AC01	Izoniazid	C	2	1210	1,65
N03AF01	Karbamazepin	D	2	1210	1,65
C07AG02	Karvedilol	C	2	1210	1,65
J01FA09	Klaritromicin	D	2	1210	1,65
A02BC03	Lansoprazol	C	2	1210	1,65
C09DA01	Losartan in diuretiki	C	2	1210	1,65
A10BD02	Metformin in	C	2	1210	1,65

	sulfonamidi				
L04AA06	Mikofenolna kislina	X	2	1210	1,65
N06AB05	Paroksetin	C	2	1210	1,65
J01EE01	Sulfametoksazol in trimetoprim	C	2	1210	1,65
C03CA04	Torasemid	C	2	1210	1,65
M01AH01	Celekoksib	C	1	1210	0,83
G03HB01	Ciproteron in estrogen	C	1	1210	0,83
N06AB04	Citalopram	D	1	1210	0,83
C03DA04	Eplerenon	C	1	1210	0,83
J02AC01	Flukonazol	C	1	1210	0,83
N05AD01	Haloperidol	C	1	1210	0,83
C01DA14	Izosorbidmononitrat	C	1	1210	0,83
B01AC04	Klopidogrel	C	1	1210	0,83
G03AA07	Levonorgestrel in estrogen	D	1	1210	0,83
R06AX13	Loratadin	C	1	1210	0,83
N05CD08	Midazolam	D	1	1210	0,83
R03DC03	Montelukast	C	1	1210	0,83
N02AA01	Morfin	C	1	1210	0,83
C08CA05	Nifedipin	D	1	1210	0,83
G03AA11	Norgestimat in estrogen	D	1	1210	0,83
N02AA05	Oksikodon	C	1	1210	0,83
N05AH03	Olanzapin	C	1	1210	0,83
J02AC04	Posokonazol	D	1	1210	0,83
A02BA02	Ranitidin	C	1	1210	0,83
N05AX08	Risperidon	C	1	1210	0,83
N06AB06	Sertralin	C	1	1210	0,83
R03DA04	Teofilin	C	1	1210	0,83
D01BA02	Terbinafin	C	1	1210	0,83
S01ED51	Timolol, kombinacije	C	1	1210	0,83
C09BB10	Trandolapril in verapamil	D	1	1210	0,83

30. Roksitromicin (J01FA06)

ATCkmed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
R03AK07	Formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	C	19	1708	11,12
J02AC01	Flukonazol	C	10	1708	5,85
C03BA11	Indapamid	C	10	1708	5,85
N06AB06	Sertralin	C	10	1708	5,85
N06AB10	Escitalopram	X	9	1708	5,27
C09BA04	Perindopril in diuretiki	C	6	1708	3,51
J01FA10	Azitromicin	C	4	1708	2,34
N05AX08	Risperidon	D	4	1708	2,34
N06AA09	Amitriptilin	C	3	1708	1,76
J01MA02	Ciprofloksacin	C	3	1708	1,76
A03FA03	Domperidon	D	3	1708	1,76
R03AC13	Formoterol	C	3	1708	1,76
N06AB04	Citalopram	X	2	1708	1,17
J02AC02	Itrakonazol	C	2	1708	1,17
G04BD08	Solifenacin	C	2	1708	1,17
C07AA07	Sotalol	X	2	1708	1,17
C01BD01	Amiodaron	X	1	1708	0,59

N05AD01	Haloperidol	D	1	1708	0,59
N06AA04	Klomipramin	C	1	1708	0,59
N06AB05	Paroksetin	C	1	1708	0,59
M03BX02	Tizanidin	C	1	1708	0,59
G04BE09	Vardenafil	C	1	1708	0,59
B01AA03	Varfarin	C	1	1708	0,59

31. Sulfametoksazol in trimetoprim (J01EE01)

ATCkmed	komed	tip interakcije	število interakcij	število izdanih receptov za PMZ v letu 2008	število interakcij na 1000 izdanih receptov za PMZ
A02BC01	Omeprazol	C	3086	120170	25,68
C09AA02	Enalapril	C	1720	120170	14,31
C09AA05	Ramipril	C	1181	120170	9,83
C03BA11	Indapamid	B	1136	120170	9,45
C09AA04	Perindopril	C	1050	120170	8,74
C09BA02	Enalapril in diuretiki	C	807	120170	6,72
C07AG02	Karvedilol	C	783	120170	6,52
N06AB10	Escitalopram	D	499	120170	4,15
C09CA01	Losartan	C	478	120170	3,98
C09DA01	Losartan in diuretiki	C	439	120170	3,65
C09BA04	Perindopril in diuretiki	C	406	120170	3,38
N06AB06	Sertralin	B	406	120170	3,38
C10AA04	Fluvastatin	C	357	120170	2,97
J01MA02	Ciprofloksacin	B	343	120170	2,85
B01AA03	Varfarin	D	336	120170	2,80
J01FA10	Azitromicin	B	328	120170	2,73
J02AC01	Flukonazol	D	311	120170	2,59
C03DA01	Spirolakton	C	266	120170	2,21
C09AA10	Trandolapril	C	262	120170	2,18
C09BA05	Ramipril in diuretiki	C	259	120170	2,16
C09CA07	Telmisartan	C	235	120170	1,96
C09CA03	Valsartan	C	233	120170	1,94
L04AD01	Ciklosporin	C	230	120170	1,91
A03FA03	Domperidon	C	228	120170	1,90
N06AB05	Paroksetin	B	227	120170	1,89
M03BX02	Tizanidin	B	206	120170	1,71
C09AA09	Fozinopril	C	200	120170	1,66
A10BB09	Gliklazid	C	191	120170	1,59
A10BB12	Glimepirid	C	190	120170	1,58
R03DC03	Montelukast	C	161	120170	1,34
N06AB04	Citalopram	D	141	120170	1,17
C09DA03	Valsartan in diuretiki	C	141	120170	1,17
C09CA04	Irbesartan	C	137	120170	1,14
N03AF01	Karbamazepin	C	124	120170	1,03
R03AK07	Formoterol in druge učinkovine za obstruktivne pljučne bolezni	B	123	120170	1,02
C09BB10	Trandolapril in verapamil	C	118	120170	0,98
N05AX08	Risperidon	C	117	120170	0,97
N06AA09	Amitriptilin	B	106	120170	0,88
C09DA07	Telmisartan in diuretiki	C	103	120170	0,86
J01MA06	Norfloksacin	B	97	120170	0,81
C01BD01	Amiodaron	D	94	120170	0,78
C09DA04	Irbesartan in diuretiki	C	93	120170	0,77

A10BD02	Metformin in sulfonamidi	C	91	120170	0,76
G04BD08	Solifenacin	B	91	120170	0,76
N05AH04	Kvetiapin	D	86	120170	0,72
C09AA03	Lizinopril	C	86	120170	0,72
C01BC03	Propafenon	C	84	120170	0,70
C09CA06	Kandesartan	C	79	120170	0,66
A10BB07	Glipizid	C	78	120170	0,65
C10AB05	Fenofibrat	B	71	120170	0,59
L01BA01	Metotreksat	D	59	120170	0,49
N06AX16	Venlafaksin	B	56	120170	0,47
A10BB01	Glibenklamid	C	55	120170	0,46
N06AB03	Fluoksetin	B	52	120170	0,43
L04AX01	Azatioprin	C	48	120170	0,40
C09BA09	Fozinopril in diuretiki	C	45	120170	0,37
J02AC02	Itrakonazol	B	45	120170	0,37
J01FA09	Klaritromicin	C	44	120170	0,37
L02BA01	Tamoksifen	B	43	120170	0,36
L01BB02	Merkaptopurin	C	42	120170	0,35
N06AA21	Maprotilin	B	40	120170	0,33
N05AD01	Haloperidol	C	38	120170	0,32
A10BX02	Repaglinid	C	38	120170	0,32
A04AA02	Granisetron	C	35	120170	0,29
J05AR02	Lamivudin in abakavir	C	35	120170	0,29
N06DX01	Memantin	C	34	120170	0,28
C09AA01	Kaptopril	C	32	120170	0,27
C07AA07	Sotalol	D	29	120170	0,24
L04AD02	Takrolimus	B	24	120170	0,20
A02BA03	Famotidin	B	23	120170	0,19
J01MA14	Moksifloksacin	C	21	120170	0,17
C09AA08	Cilazapril	C	20	120170	0,17
N05AH02	Klozapin	C	20	120170	0,17
N06DA04	Galantamin	B	17	120170	0,14
C10AB04	Gemfibrozil	D	17	120170	0,14
B01AA07	Acenokumarol	D	16	120170	0,13
N04BB01	Amantadin	C	13	120170	0,11
M01AH01	Celekoksib	C	12	120170	0,10
N05AA02	Levomepromazin	B	12	120170	0,10
N03AA03	Primidon	C	11	120170	0,09
N06AA12	Doksepin	B	8	120170	0,07
J05AR01	Zidovudin in lamivudin	C	8	120170	0,07
R03AC13	Formoterol	B	6	120170	0,05
L04AA13	Leflunomid	C	6	120170	0,05
J02AC03	Vorikonazol	C	6	120170	0,05
J01FA01	Eritromicin	C	5	120170	0,04
N06AA04	Klomipramin	B	5	120170	0,04
J05AE03	Ritonavir	B	5	120170	0,04
R03DC01	Zafirlukast	C	5	120170	0,04
L01BC06	Kapicitabin	D	4	120170	0,03
J01MA12	Levofloksacin	C	4	120170	0,03
N05AN01	Litij	B	4	120170	0,03
A10BG02	Roziglitazon	C	4	120170	0,03
N05AE04	Ziprasidon	D	4	120170	0,03
J05AG03	Efavirenz	C	3	120170	0,02
J05AF05	Lamivudin	C	3	120170	0,02
J04AB02	Rifampicin	C	3	120170	0,02
N05AF01	Flupentiksol	D	2	120170	0,02
J04AM02	Rifampicin in izoniazid	C	2	120170	0,02

G04BE09	Vardenafil	B	2	120170	0,02
N07BA03	Vareniklin	C	2	120170	0,02
J05AE08	Atazanavir	B	1	120170	0,01
H02AB02	Deksametazon	C	1	120170	0,01
R06AA02	Difenhidramin	B	1	120170	0,01
N03AB02	Fenitoin	C	1	120170	0,01
N03AA02	Fenobarbital	C	1	120170	0,01
N07BC02	Metadon	C	1	120170	0,01
H01BB02	Oksitocin	B	1	120170	0,01
A04AA01	Ondansetron	C	1	120170	0,01
N05AF05	Zuklopentiksol	D	1	120170	0,01