Journal of Birjand University of Medical Sciences

Birjand University of Medical Sciences

Original Article

Prevalence of drug interactions and its related factors in patients with epilepsy referred to Razi Hospital in Birjand

Azin Seifi[1], Kobra Naseri[2], Abbas Ali Ramazani[3], Melika Ramezani[4], Razieh Avan[5]*,

ABSTRACT

Background and Aims: Epilepsy is the most common chronic neurological disorder, with approximately 80% of people suffering from epilepsy in developing countries. Due to the importance of drug interactions among antiepileptic drugs, this study aimed to determine the prevalence of drug interactions between antiepileptic drugs and other drugs, as well as associated factors.

Materials and Methods: In this descriptive-analytical study, 300 patients with epilepsy referring to Razi Hospital in Birjand in 2020 were studied. The patients receiving at least two drugs were included in the study. Drug interactions were evaluated in Lexicomp® software. The data was entered into SPSS19 software. The Chi-square, Fisher's tests, and logistic regression were used for data analysis.

Results: The results showed that 154 patients (51%) were women in this study. The mean age of the patients was 45.12±16.20 years. 220 (73.3%) had drug interactions, and 111 (50.5%) had polypharmacy. The number of 1,147 drugs were prescribed, and 939 drug interactions were reported, of which 680 (72.4%) were moderate type C, 94 (10%) were major type D, 97 (10.3%) were major type C, 45 (4.8%) were moderate type D, and 23 (2.4%) were mild type B. The variables of occupation, type of epilepsy, medical history, education level, and age were effective in drug interactions of the patient.

Conclusion: This study showed the importance of awareness of drug interactions in patients with epilepsy. The presence of a clinical pharmacist can be effective in preventing such interactions in hospitalized patients.

Keywords: Antiepileptic drugs, Drug interactions, Epilepsy, Polypharmacy

Citation: Seifi A, Naseri K, Ramazani AA, Ramezani M, Avan R. [Prevalence of drug interactions and its related factors in patients with epilepsy referred to Razi Hospital in Birjand]. J Birjand Univ Med Sci. 2024; 31(4): 282-292. [Persian]

DOI 10.61186/JBUMS.31.4.282

Received: September 2, 2024 **Accepted:** January 4, 2025

[1] Medical Student, Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[2] Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[3] Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Health, Social Determinants of Health Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[4] Pharmacy Student, Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[5] Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

***Corresponding author:** Clinical Pharmacist Specialist, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
Tel: +985632381925 E-mail: avanr91@gmail.com

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]

مقاله اصیل پژوهشی

شیوع تداخلات دارویی و عوامل مرتبط با آن در بیماران مبتلا به صرع مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی بیرجند

آذین سیفی [۱]، کبری ناصری [۲]، عباسعلی رمضانی [۳]، ملیکا رمضانی [۴]، راضیه آوان [۵]*

چکیده

زمینه و هدف: صرع شایع‌ترین اختلال عصبی مزمن است که تقریباً ۸۰٪ افرادی که از صرع رنج می‌برند از کشورهای در حال توسعه هستند. به دلیل اهمیت تداخلات دارویی داروهای ضدصرع، این مطالعه به منظور تعیین شیوع تداخلات دارویی میان داروهای ضدصرع و سایر داروهای مصرفی و عوامل مرتبط انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی ۳۰۰ بیمار مبتلا به صرع مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی بیرجند طی سال ۱۳۹۹ مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران دریافت‌کننده حداقل دو دارو وارد مطالعه شدند. تداخلات داروهای مصرفی در نرم‌افزار lexicomp® مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS19 وارد شد. از آزمون کای دو و تست فیشر و رگرسیون لجستیک برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که در این مطالعه ۱۵۴نفر (۵۱٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران ۱۶/۲۰±۴۵/۱۲ سال بود که ۲۲۰ نفر (۷۳/۳ ٪) تداخل دارویی داشته و ۱۱۱ نفر (۵۰/۵٪) پلی‌فارماسی داشتند. ۱۱۴۷ دارو تجویز و ۹۳۹ تداخل دارویی گزارش شد که ۶۸۰ مورد (۷۲/۴ ٪) آن تداخل نوع C متوسط، ۹۴ (۱۰ ٪) مورد D ماژور، ۹۷ (۱۰/۳ ٪) مورد C ماژور، ۴۵ (۴/۸ ٪) مورد D متوسط و ۲۳ مورد (۲/۴٪) B خفیف بودند. متغیرهای شغل، نوع صرع، سابقه پزشکی، سطح تحصیلات و سن بر تداخلات دارویی بیماران مؤثر بودند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه اهمیت آگاهی از تداخلات دارویی در بیماران مبتلا به صرع را نشان می‌دهد. همچنین حضور داروساز بالینی در پیشگیری از بروز چنین تداخلاتی در بیماران بستری می‌تواند مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: داروهای ضدصرع، تداخلات دارویی، صرع، پلی‌فارماسی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۴۰۳؛ ۳۱ (۴): ۲۹۲-۲۸۲.

دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۲ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۵

[۱] دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۲] گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۳] گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۴] دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۵] گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

***نویسنده مسئول:** متخصص داروسازی بالینی، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

آدرس: بیرجند- بلوار غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده داروسازی

تلفن: ۰۵۶۳۲۳۸۱۹۲۵ پست الکترونیکی:avanr91@gmail.com

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]

مقدمه

صرع شایع‌ترین اختلال عصبی مزمن در سراسر جهان است که در هر سنی می‌تواند افراد را تحت تأثیر قرار داده و توزیع جهانی دارد؛ اما تقریباً ۸۰٪ افرادی که از صرع رنج می‌برند از کشورهای در حال توسعه هستند (۱, ۲). مدیریت درمان صرع معمولاً شامل استفاده طولانی‌مدت از داروهای ضدصرع است و درصد قابل توجهی از بیماران برای کنترل تشنج‌های خود به پلی‌تراپی احتیاج دارند (۳). استفاده از چندین داروی ضد صرع به‌طور همزمان می تواند باعث عوارض جانبی و تداخل دارویی از جمله القا آنزیم یا مهار آن یا اثرات اقتصادی–اجتماعی دیگری شود که شدت تشنج را افزایش داده و تأثیر منفی می‌گذارد (۴, ۵). همچنین بیماران مبتلا به صرع در معرض سایر بیماری‌ها از جمله بیماری‌های روانپزشکی، درد و طیفی از بیماری‌های قلبی، دستگاه گوارش و تنفسی هستند که اغلب نیاز به دارودرمانی طولانی‌مدت با وجود پتانسیل تداخلات دارویی دارند (۶). تداخلات دارویی در دو گروه فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک دسته بندی می‌شوند. در مورد داروهای ضدصرع، تداخلات فارماکوکینتیک بیشتر قابل توجه هستند، اما تداخلات فارماکودینامیکی شامل قدرت متقابل اثرات دارویی در محل عمل نیز مهم است. تاکنون مهم‌ترین اثر تداخل فارماکوکینتیک مربوط به ایزوآنزیم‌های سیتوکروم p450 در متابولیسم کبدی است. در میان ضدصرع‌های قدیمی از جمله کاربامازپین، فنی توئین، فنوباربیتال و پریمیدون باعث تحریک فعالیت چندین آنزیم درگیر در متابولیسم دارو می‌شوند و منجر به کاهش غلظت پلاسما و کاهش اثر دارویی داروها می‌شوند (به‌عنوان مثال تیاگابین، والپروئیک اسید، لاموتریژین و توپیرامات). در مقابل، ضدصرع‌های جدید مانند گاباپنتین، لاموتریژین، لوتیراستام، تیاگابین، توپیرامات، ویگاباترین و زونیسامید متابولیسم سایر داروهای ضد صرع را القا نمی‌کنند. در یکی از مطالعات انجام شده ۴۰٪ بیماران تحت مطالعه که از داروهای غیر از ضدصرع استفاده کردند تداخلات دارویی سطح شدید و متوسط داشتند. بیشترین تداخلات ماژور شامل اتینیل استرادیول/استرادیول– والپروات/اکسکاربازپین/کاربامازپین، سرترالین–کاربامازپین و سیمواستاتین–کاربامازپین بودند. نتیجه مطالعه نشان داد که مصرف همزمان چند دارو در میان مبتلایان به صرع شایع است (۴۰٪) (۶). از سوی دیگر، مدیریت پیشگیری از بارداری در زنان مبتلا به صرع به دلیل عوارض و خطرات بالقوه ای که می تواند برای مادر و جنین در صورت عدم موفقیت پیشگیری از بارداری یا مدیریت صرع رخ دهد، بسیار مهم است (۷). ضدبارداری‌های خوراکی استروئیدی ترکیبی (OCPs[1]) در ۱۷٪ از زنان در سنین باروری مبتلا به صرع تجویز می‌شود (۸). داروهای ضدصرع مانند فنوباربیتال، کاربامازپین، فنی‌توئین، فلبامات، توپیرامات، پریمیدون و اکسکاربازپین عمدتاً توسط سیستم آنزیمی CYP3A4 متابولیزه می‌شوند که آنزیم اصلی متابولیزه‌کردن استروژن و پروژسترون می‌باشد. القای سیستم CYP3A4 متابولیسم هر دو جزء استروژن و پروژسترون OCPها را افزایش می‌دهد و میزان فراهمی زیستی آن‌ها را کاهش می‌دهد (۹, ۱۰). همچنین قرار گرفتن در معرض تداخلات دارویی با مسائلی از جمله افزایش عوارض جانبی و کیفیت زندگی مرتبط با سلامت همراه می باشد (۱۱). طبق یک مطالعه مروری سیستماتیک هزینه عوارض جانبی دارویی بیماران سرپایی ۷۰۲/۲۱ تا ۴۰۲۷۳/۰۸ یورو و در بیماران بستری ۹۴۳/۴۰ تا ۷۱۹۲/۳۶ یورو برآورد شده است (۱۲). باتوجه به این نتایج داروسازان بالینی می‌توانند نقش مهمی در جلوگیری از تداخلات دارو–دارو در بیماران بستری ایفا کنند و باعث کاهش عوارض دارویی شوند. مطالعات اندکی در زمینه بروز تداخلات دارویی در بیماران بستری در بخش نورولوژی در ایران انجام گرفته است و هیچ مطالعه‌ای در زمینه تداخلات دارویی در میان بیماران مبتلا به صرع در ایران صورت نگرفته است (۱۳). با توجه به اهمیت تداخلات دارویی در میان داروهای ضدصرع این مطالعه به منظور تعیین شیوع تداخلات دارویی میان داروهای ضدصرع و سایر داروهای مصرفی و عوامل مرتبط با آن در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی بیرجند در سال ۱۳۹۹ طراحی و انجام شد.

[1] Oral contraceptive

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]

روش تحقیق

مطالعه حاضر پس از تصویب در شورای پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با کد IR.BUMS.REC.1400.169 آغاز شد. در این مطالعه توصیفی- تحلیلی از نوع مقطعی، ۳۰۰ بیمار مبتلا به صرع مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی بیرجند دریافت کننده حداقل دو دارو طی سال ۱۳۹۹ مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی بیماران مبتلا به صرع بستری در بخش اعصاب بیمارستان رازی (مراجعه محقق به صورت روزانه در طول هفته) با استفاده از روش نمونه‌گیری غیراحتمالی از بین بیماران مراجعه‌کننده طی سال ۱۳۹۹ مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، بیماری زمینه‌ای، سطح تحصیلات، شغل، میزان بروز پلی‌فارماسی (مصرف بیش از ۵ دارو)، سابقه پزشکی، نوع صرع، میانگین تعداد صرع در طی ۶ ماه گذشته، طول مدت ابتلا به صرع، نوع و تعداد داروی ضدصرع مصرفی و نوع و تعداد سایر داروهای مصرفی از طریق مصاحبه تلفنی و مراجعه به پرونده بیماران استخراج و در یک فرم اطلاعاتی جمع‌آوری شد. تداخلات داروهای مصرفی بیماران بر اساس نرم‌افزار lexicomp 2021 version 7.0.3 مورد ارزیابی قرار گرفت. این نرم‌افزار نوع تداخلات دارویی را در ۵ سطح A (عدم تداخل شناخته شده)، B (عدم نیاز به تغییر دارو)، C (مانیتورینگ درمان)، D (نیاز به تغییر درمان) و X (منع مصرف) و همچنین شدت (Severity) تداخل را به صورت Major، Moderate و Minor در اختیار می‌گذارد. سپس داده‌های بیماران بر اساس وقوع تداخلات دارو-دارو (یا DDI[1]) به دو گروه تقسیم شدند: آن دسته از بیمارانی که یک یا چند DDI دارند و بیمارانی که DDI ندارند. این دو گروه از بیماران از لحاظ سن، جنس، بیماری زمینه‌ای، تعداد داروهای مصرفی غیر از داروهای ضدصرع و تعداد داروهای ضدصرع مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS19 انجام شد. شاخص‌های توصیفی شامل میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد گزارش شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و تست دقیق فیشر استفاده گردید و برای بررسی عوامل مؤثر بر تداخلات دارویی از رگرسیون لجستیک استفاده شد و تجزیه و تحلیل‌های انجام شده در سطح معناداری (α=۰/۰۵) انجام گرفت. باتوجه به نوع مطالعه زیان یا آسیب خاصی متوجه بیماران نبود. هیچ‌گونه اقدام بالینی خاصی روی بیماران صورت نگرفت و نیز هیچ هزینه‌ای به بیماران تحمیل نشد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۱۶/۲۰±۴۵/۱۲ سال بود و ۱۵۴ نفر (۵۱٪) زن و ۱۴۶ نفر (۴۹٪) مرد بودند که ۷۰ نفر (۲۳/۳٪) کارمند، ۶۳ نفر (۲۱٪) خانه دار و ۵۸ نفر (۱۹/۳٪) دانشجو بودند. ۱۱۵نفر (۳۸/۳٪) لیسانس، ۵۶ نفر (۱۸/۷٪) دیپلم و ۴۹ نفر (۱۶/۳٪) فوق‌لیسانس بودند. همچنین میانگین تعداد ابتلا به صرع در ۶ ماه گذشته بیماران ۲/۵۳±۴/۰۶ و میانگین مدت ابتلا به صرع ۹۶/۹۱±۹/۷ سال بود. سه داروی شایع ضدصرع مصرفی در مطالعه حاضر به ترتیب کاربامازپین (۲۴٪)، گاباپنتین (۲۳٪) و فنوباربیتال (۱۶٪) بودد.

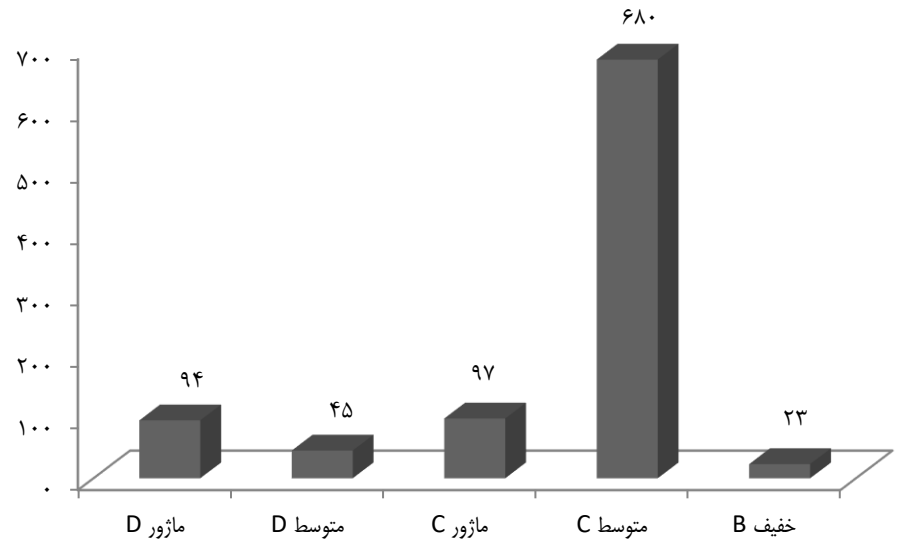
نتایج همچنین نشان داد که ۲۲۰ نفر (۷۳/۳٪) تداخل دارویی داشته و ۸۰ نفر (۲۶/۷٪) تداخل دارویی نداشتند. در بیماران دارای تداخل دارویی ۱۱۱ نفر (۵۰/۵٪) پلی‌فارماسی داشته و ۱۰۹ نفر (۴۹٪/۵) پلی‌فارماسی نداشتند. تداخلات داروهای مصرفی بیماران بر اساس نرم‌افزار lexicomp 2021 version 7.0.3 بررسی شد که در نمودار ۱ نشان داده می‌شود.

نتایج نمودار یک نشان داد که تعداد ۶۸۰ مورد (۷۲/۴ ٪) دارای تداخل دارویی C متوسط، ۹۴ مورد (۱۰ ٪) دارای تداخل دارویی D ماژور، ۹۷ مورد (۱۰/۳ ٪) دارای تداخل دارویی C ماژور، ۴۵ مورد (۴/۸ ٪) دارای تداخل دارویی D متوسط و ۲۳ مورد (۲/۴٪) دارای تداخل دارویی نوع B خفیف بودند.

همچنین در افراد دارای تداخل دارویی، ۱۷۲ نفر (۷۸/۲ ٪) شدت تداخل متوسط، ۴۳ نفر (۱۹/۵ ٪) شدید و ۵ نفر (۲/۳ ٪) خفیف را گزارش دادند.

[1] Drug–drug interactions

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]



نمودار ۱- توزیع فراوانی نوع تداخلات دارویی در بیماران مورد مطالعه

جدول ۱- مقایسه میانگین سن، مدت زمان ابتلا به صرع و تعداد صرع در ٦ ماه گذشته بر حسب تداخل دارویی در بیماران مبتلا به صرع تحت مطالعه

تداخل دارویی / متغیر	دارد انحراف معیار±میانگین	ندارد انحراف معیار±میانگین	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۴۴/۶۰±۱۷/۱۷	۴۶/۵۵±۱۳/۱۷	t=۱/۰۴ , P=۰/۳۶
مدت زمان ابتلا به صرع (سال)	۱۲/۵۸±۷/۶۳	۲/۶۸±۱/۶۵	t=۱۱/۴۲ , P<۰/۰۰۱
تعداد صرع در ٦ ماه گذشته	۵/۳۳±۲/۲۵	۲/۶۰±۱/۱۹	t=۱۳/۵۳ , P<۰/۰۰۱

نتایج جدول یک نشان داد که میانگین سن در گروه تداخل دارویی ۱۷/۱۷±۴۴/۶۰ سال بود. نتایج آزمون تی‌مستقل تفاوت معناداری در سن دو گروه نشان نداد (P=۰/۳۶). میانگین مدت زمان ابتلا به صرع و میانگین تعداد صرع در ۶ ماه گذشته در افراد دارای تداخل دارویی به‌طور معناداری بیشتر بود (P<۰/۰۰۱).

نتایج جدول ۲ نشان داد که در افراد دارای تداخل دارویی ۱۱۸ نفر (۵۳/۶ ٪) زن و ۱۰۲نفر (۴۶/۶ ٪) مرد بودند. نتایج آزمون کای دو نشان داد که توزیع فراوانی تداخل دارویی بین مردان و زنان اختلاف معناداری نداشت (P=۰/۲۳). مقایسه توزیع فراوانی تداخل دارویی بر حسب سابقه پزشکی (بستری/جراحی) (جدول ۲) نشان داد که در افراد دارای سابقه پزشکی تداخل دارویی بیشتر از عدم تداخل دارویی بود (P=۰/۰۰۲). همچنین مقایسه توزیع فراوانی تداخل دارویی بر حسب بیماری زمینه‌ای نشان داد که در افراد دارای بیماری زمینه‌ای تداخل دارویی بیشتر از عدم تداخل دارویی می‌باشد (P<۰/۰۰۱). همچنین نتایج نشان داد که تفاوت معناداری بین فراوانی تداخل دارویی با نوع صرع وجود دارد (P<۰/۰۰۱). تداخل دارویی در صرع پارشیال ساده بیشتر از ژنرالیزه تونیک-کلونیک است (جدول ۲).

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]

جدول ۲- مقایسه توزیع فراوانی تداخل دارویی بر حسب جنسیت، سابقه پزشکی، بیماری زمینه ای و نوع صرع در بیماران مبتلا به صرع تحت مطالعه

تداخل دارویی / متغیر	دارد (درصد)فراوانی	ندارد (درصد)فراوانی	سطح معنی داری
جنسیت			
مرد	۱۰۲(۴۶/۴)	۴۴(۵۵)	χ2=۱/۴۳ P=۰/۲۳
زن	۱۱۸(۵۳/۶)	۳۶(۴۵)	
جمع	۲۲۰(۱۰۰)	۸۰(۱۰۰)	
سابقه پزشکی			
دارد	۹۱(۴۱/۴)	۱۷(۲۱/۳)	χ2=۹/۴۵ P=۰/۰۰۲
ندارد	۱۲۹(۵۸/۶)	۶۳(۷۸/۸)	
جمع	۲۲۰(۱۰۰)	۸۰(۱۰۰)	
بیماری زمینه ای			
دارد	۶۸(۳۰/۹)	۰(۰)	P<۰/۰۰۱
ندارد	۱۵۲(۶۹/۱)	۸۰(۱۰۰)	
جمع	۲۲۰(۱۰۰)	۸۰(۱۰۰)	
نوع صرع			
ژنرالیزه تونیک-کلونیک	۸۸(۴۰)	۷(۸/۸)	χ2=۲۵/۴۲ P <۰/۰۰۱
پارشیال ساده	۱۳۲(۶۰)	۷۳(۹۱/۳)	
جمع	۲۲۰(۱۰۰)	۸۰(۱۰۰)	

مقایسه توزیع فراوانی تداخل دارویی بر حسب تعداد داروی ضدصرع مصرفی نشان داد که فراوانی داروی ضدصرع بر حسب تداخلات دارویی اختلاف معناداری داشتند (P<۰/۰۰۱). همچنین فراوانی داروهای مصرفی (غیر از داروهای ضدصرع) در افراد دارای تداخل دارویی بدین صورت بود که ۵۰ نفر (۲۲/۷٪) دو دارو و ۴۱ نفر (۱۸٪/۶) یک دارو مصرف می کردند. نتایج آزمون دقیق فیشر نشان داد که بین تعداد سایر داروهای مصرفی بیماران و بروز تداخل دارویی تفاوت معناداری وجود دارد (P<۰/۰۰۱).

نتایج جدول ۳ نشان داد که شایع‌ترین تداخل دسته D ماژور بین کاربامازپین و لاموتریژین (۴۰/۴ ٪) و والپروات و لاموتریژین (۲۹/۸ ٪) بود. شایع‌ترین تداخل دسته C ماژور بین فنوباربیتال و کاربامازپین (۵۱/۵ ٪) و کاربامازپین و توپیرامات (۴۶/۴ ٪) بود (جدول ۴).

نتایج جدول ۵ نشان داد که متغیرهای شغل، نوع صرع، سابقه پزشکی، سطح تحصیلات و سن بر تداخلات دارویی بیماران مبتلا به صرع تحت مطالعه مؤثر بودند و فراوانی شانس تداخل دارویی در افراد دارای سابقه پزشکی ۲/۶۱ برابر بیشتر از افراد بدون سابقه پزشکی بود (P=۰/۰۰۷). فراوانی شانس تداخلات دارویی در نوع صرع پارشیال ۱۰/۵۵۷ برابر بیشتر از صرع تونیک-کلونیک ژنرالیزه بود (P=۰/۰۰۱). فراوانی شانس تداخل دارویی در افراد دارای شغل آزاد ۲۳ درصد و افراد بیکار ۱۰ درصد نسبت به افراد کارمند کاهش معنادار داشت (P<۰/۰۵). فراوانی شانس تداخل دارویی در افراد با سطح تحصیلات بی‌سواد ۹/۱۰ برابر و سطح تحصیلات ابتدایی ۹/۷۵ برابر و در افراد دارای سطح تحصیلات فوق‌لیسانس ۹/۱۴ برابر نسبت به افراد دارای تحصیلات لیسانس بود (P<۰/۰۵). به ازای هر ۵ سال افزایش سن در افراد مورد مطالعه شانس تداخل دارویی به میزان ۱۹ درصد کاهش می‌یافت (P<۰/۰۵).

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]

جدول۳- انواع تداخلات شایع دسته D ماژور بین داروهای مصرفی (ضدصرع و سایر داروها) بیماران مبتلا به صرع

مکانیسم تداخل	(درصد) تعداد	داروهای با تداخلات
کاربامازپین باعث افزایش عوارض لاموتریژین می‌شود و سطح سرمی لاموتریژین را نیز کاهش می‌دهد.	۳۸(۴۰/۴)	کاربامازپین و لاموتریژین
توپیرامات باعث افزایش عوارض لاموتریژین می‌شود.	۲۶(۲۷/۶)	توپیرامات و لاموتریژین
والپروات باعث افزایش عوارض و افزایش سطح سرمی لاموتریژین می‌شود.	۲۸(۲۹/۸)	والپروات و لاموتریژین
کاربامازپین باعث کاهش غلظت سرمی وارفارین می‌شود.	۱(۱/۱۰)	کاربامازپین و وارفارین
آسپرین باعث افزایش عوارض توپیرامات می‌شود.	۱(۱/۱۰)	آسپرین و توپیرامات

جدول ٤- انواع تداخلات شایع دسته C ماژور بین داروهای مصرفی (ضد صرع و سایر داروها) بیماران مبتلا به صرع

مکانیسم تداخل	(درصد) تعداد	داروهای با تداخلات
کاربامازپین باعث کاهش غلظت سرمی توپیرامات می‌شود.	۴۵(۴۶/۴)	کاربامازپین و توپیرامات
فنوباربیتال باعث کاهش غلظت سرمی کاربامازپین می‌شود.	۵۰(۵۱/۵)	فنوباربیتال و کاربامازپین
فنی توئین باعث کاهش غلظت سرمی کاربامازپین می‌شود و کاربامازپین باعث کاهش غلظت سرمی فنی توئین می‌شود.	۲(۲/۱)	فنی توئین و کاربامازپین

جدول ۵- برآورد ضرایب رگرسیون عوامل مؤثر بر تداخلات دارویی بیماران تحت مطالعه

متغیر	خطای معیار	نسبت شانس	سطح معنی‌داری	(فاصله اطمینان ۹۵٪)
نوع صرع پارشیال	۰/۴۸۶	۱۰/۵۵۷	۰/۰۰۱	۴/۰۷۴-۲۷/۳۵۸
داشتن سابقه پزشکی	۰/۳۵۸	۲/۶۱۷	۰/۰۰۷	۱/۲۹۹-۵/۲۷۴
شغل آزاد	۰/۵۷۸	۰/۲۳۴	۰/۰۱۲	۰/۰۷۶-۰/۷۲۷
شغل بیکار	۰/۷۶۰	۰/۱۰۱	۰/۰۰۳	۰/۰۲۳-۰/۴۴۹
تحصیلات بی سواد	۱/۱۲۷	۹/۱۰۶	۰/۰۵	۱/۰۰۱-۸۲/۸۶۶
تحصیلات ابتدایی	۰/۸۰۶	۹/۷۵۴	۰/۰۰۵	۲/۰۰۸-۴۷/۳۸۳
تحصیلات فوق لیسانس	۰/۷۵۰	۹/۱۴۱	۰/۰۰۳	۲/۱۰۴-۳۹/۷۱۷
افزایش سن ۵ سال	۰/۰۶۸	۰/۸۰۹	۰/۰۰۲	۰/۷۰۸-۰/۹۲۵

بحث

در این مطالعه ۷۳/۳٪ بیماران تداخل دارویی را تجربه کردند که از این میان بیشترین میزان تداخلات مرتبط به دسته C وD بوده است. در مطالعه‌ای که به بررسی ۵۸۹ بیمار نورولوژیک بستری در بیمارستان پرداخته شده بود، در طول مدت مطالعه، ۳۷۴۸ دارو تجویز و ۴۵۳۹ تداخل دارویی (۴۱۱۸ مورد تداخل نوع C، ۴۰۳ مورد تداخل نوع D و ۱۸ مورد تداخل X) دیده شد. نتایج حاصل نشان داد ۹۰/۷٪ از تداخلات از دسته C بودند که با نتایج مطالعه ما شباهت دارد (۱۳). اگرچه در مطالعه ما بر خلاف مطالعه آن‌ها تداخل X دیده نشد که می تواند ناشی از تفاوت حجم نمونه و بیماران مورد بررسی باشد. در مطالعه دیگری که بر روی تداخلات دارو-دارو در بین کودکان بستری‌شده تحت درمان دارویی مزمن ضدصرع انجام شد، در ۴۱/۷٪ از بستری-های مرتبط با تجویز یک داروی ضد صرع تداخل دارویی گزارش شد که ۲۱/۷٪ آن جزو دسته شدید (شامل موارد منع مصرف و ماژور)

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]

بودند (۱۴). در این مطالعه شدت تداخلات دارویی بر اساس نرم‌افزاری به نام Micromedex گزارش شده بود که تداخلات دارویی در آن به صورت دیگری تعریف شده است. همچنین در مطالعه دیگری، تداخلات دارویی احتمالی را بر اساس نرم‌افزار Micromedex در بیماران مبتلا به صرع بررسی کردند. در این مطالعه از میان ۲۶۵ بیمار که از داروهایی غیر از (AED[1]) استفاده می کردند، تداخلات ماژور بین AED و غیر AED در ۳۱ بیمار (۱۱/۷٪) دیده شد و تداخلات متوسط در ۴۹ بیمار دیگر (۱۸/۴٪) مشاهده شد (۶). در مطالعه دیگری شدت تداخل دارویی بر اساس نرم‌افزار Micromedex، در ۱/۳٪ موارد منع مصرف، ۲۱/۳٪ افراد ماژور، ۴۴/۳٪ افراد متوسط و در ۱۷/۸٪ افراد خفیف گزارش شده بود (۱۵). در مطالعه ای که بر روی ۵۰۰ بیمار ترخیص شده از بیمارستان انجام شد؛ تداخلات دارویی براساس نسخه بیماران ترخیص‌شده مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه شدت تداخل دارویی در ۱۲/۲٪ بیماران به‌صورت ماژور، ۶۹/۹٪ بیماران متوسط و همچنین در۱۷/۹٪ موارد خفیف بود (۱۶). یک مطالعه به بررسی تداخلات دارویی در ۴۰۵ بیمار سرطانی پرداخته بود که برای این منظور از نرم‌افزار تداخل دارویی Facts استفاده شده بود. شدت تداخل دارویی در این مطالعه ۷۷٪ بیماران متوسط، ۱۴٪ خفیف و ۹٪ ماژور بود (۱۷). علت تفاوت در نتایج به تفاوت در نوع بیماری، نوع نرم‌افزار استفاده شده و همچنین نحوه بستری یا ترخیص بیماران تحت مطالعه می‌باشد.

از دیگر نتایج مطالعه ما این بود که ۵۰/۵٪ از بیماران دارای تداخل دارویی، پلی فارماسی داشتند. در یک مطالعه که بر روی ۲۰۱۴۶ بیمار مبتلا به صرع انجام شده بود، در ۴۷٪ از افراد پلی‌فارماسی گزارش شد که با مطالعه حاضر مشابهت دارد (۱۸).

در مطالعه حاضر، متغیرهای شغل، نوع صرع، سابقه پزشکی، سطح تحصیلات و سن بر تداخلات دارویی بیماران مبتلا به صرع تحت مطالعه مؤثر بودند. در مطالعه‌ای به بررسی میزان بروز تداخل احتمالی دارو و عوامل مرتبط با آن در بیماران نورولوژیک بستری در دو بیمارستان آموزشی نمازی شیراز پرداخته شد. فراوانی تداخل دارویی بالقوه با بیماری غیرعروقی، تعداد داروهای تجویز شده و طول مدت بستری به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. خطر بروز تداخل دارویی بالقوه در بیمارانی که بیش از پنج دارو دریافت می‌کردند، ۶/۹۱ برابر بیشتر از بیماران دریافت‌کننده کمتر از پنج دارو بود. اختلالات غیرعروقی خطر تداخل دارویی را ۱/۶۴ برابر در مقایسه با اختلالات عروقی افزایش داد. بیمارانی که بیش از پنج روز بستری شده بودند، تداخلات دارویی ۱/۷۵ برابر بیشتر از سایر بیماران بود (۱۳). در مطالعه دیگری، تعداد کل داروهای مصرفی (نسبت شانس: ۱/۲۶) و استفاده از داروهای ضدصرع القاکننده آنزیمی (نسبت شانس: ۲/۷۸)، پیش گویی کننده‌های مستقل بروز تداخلات ماژور یا متوسط بین داروهای ضدصرع و داروهای غیرضدصرع بودند (۶).

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه ما میانگین سنی در دو گروه تداخل و عدم تداخل دارویی اختلاف معناداری با یکدیگر نداشت (p =۰/۳۶). در مطالعه‌ای، ۶۶۳ بیمار مبتلا به صرع را مورد بررسی قرار دادند. در گروه تداخل دارویی میانه سنی ۴۳ سال و در گروه عدم تداخل دارویی برابر با ۳۹ سال بود. نتایج نشان دهنده عدم تفاوت سنی در دو گروه بود که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد (۶). در مطالعه حاضر بر اساس مدل رگرسیون، به‌ازای هر ۵ سال افزایش سن در افراد مورد مطالعه شانس تداخل دارویی به میزان ۱۹ درصد کاهش یافت. برخلاف مطالعه ما، در مطالعه دیگری هیچ ارتباطی بین سن و تداخل دارویی بالقوه گزارش نشد (۱۳). علت تفاوت به نوع ارزیابی تداخلات دارویی برمی‌گردد؛ به‌طوری که در مطالعه ای، تداخلات دارویی نوع D و X به عنوان تداخلات دارویی بالقوه (PDDI[2]) در نظر گرفته شدند (۱۳). در یک مطالعه دیگر، تداخلات دارو–دارو در ۴۰۰ بیمار بستری در بخش داخلی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، برخلاف مطالعه ما ارتباط معنی‌داری بین بروز تداخلات دارویی بالقوه با سن بیماران ۶۰ سال یا بیشتر وجود داشت (۱۵). علت تفاوت نتایج به بخش‌های مورد بررسی و جمعیت مورد مطالعه برمی گردد. براساس نتایج حاصل از مطالعه ما در افراد دارای تداخل دارویی ۵۳/۶٪ زن و ۴۶/۶٪ مرد بودند. نتایج نشان داد که توزیع فراوانی تداخل دارویی بین مردان و زنان اختلاف معناداری نداشتند. همچنین بین جنسیت و تداخل دارویی بر اساس مدل رگرسیون لجستیک اختلاف معناداری

[1] Antiepileptic drug
[2] Potential drug-drug interaction

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]

دیده نشد. مشابه مطالعه ما، در مطالعه‌ای جنسیت بیماران تأثیر معنی‌داری بر تداخلات دارویی بالقوه نداشت (p=۰/۴۴) (۱۳).

در مطالعه حاضر، ۶۰٪ از بیماران صرع پارشیال ساده و ۴۰٪ بیماران صرع ژنرالیزه تونیک–کلونیک داشتند. در مطالعه‌ای آینده‌نگر که به جمع‌آوری داده‌های مربوط به درمان‌های AED و غیرAED در بیماران مبتلا به صرع پرداخته بود، نتایج نشان داد که ۷۰ درصد از بیماران صرع کانونی داشتند. همچنین در ۱۱ درصد از بیماران نوع صرع مشخص نشده بود و حدود ۵۰٪ از بیماران مبتلا به صرع مقاوم به درمان بودند (۱۹). در مطالعه دیگری نیز ۷۵/۶٪ بیماران مبتلا به صرع فوکال، ۲۱/۴٪ صرع ژنرالیزه، ۱/۷٪ افراد هر دو نوع صرع ژنرالیزه و فوکال و ۱/۳٪ افراد نیز نوع صرع ناشناخته داشتند (۶). تمامی این مطالعات تا حدود زیادی با مطالعه ما همخوانی دارند. نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد خطر بروز تداخلات دارویی در نوع صرع پارشیال ۱۰/۵۵۷ برابر بیشتر از صرع تونیک–کلونیک ژنرالیزه بود. در مطالعه دیگری، در گروه تداخل دارویی ۱۱/۲٪ صرع ژنرالیزه، ۸۳/۸٪ افراد صرع فوکال و ۱/۳٪ افراد هر دو نوع صرع ژنرالیزه و فوکال را داشتند. در ۳/۷٪ افراد نیز نوع صرع ناشناخته بود. برخلاف مطالعه ما، بین انواع صرع در دو گروه اختلاف معناداری دیده نشد (۶).

در مطالعه ما، سه داروی شایع ضدصرع مصرفی به ترتیب کاربامازپین (۲۴٪)، گاباپنتین (۲۳٪) و فنوباربیتال (۱۶٪) بودند. در مطالعه‌ای، ۶۶۳ بیمار مبتلا به صرع مراجعه‌کننده به کلینیک سرپایی مورد بررسی قرار گرفت. چهار داروی شایع ضدصرع مصرفی در بیماران شامل والپروات، لوتیراستام، لاموتریژین و کاربامازپین بودند (۶). در مطالعه دیگری که بر روی ۴۹۵۵ فرد مبتلا به صرع انجام شد، بیشترین داروی مصرفی در افراد مصرف کننده داروهای ضدصرع قدیمی و جدید به ترتیب فنی توئین (۴۶/۵٪) و لوتیراستام (۳۵/۷٪) بودند (۲۰). یکی از علل تفاوت این مطالعات با مطالعه حاضر تفاوت جمعیت‌های مورد مطالعه و حجم نمونه می‌باشد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که شایع‌ترین تداخل دسته D ماژور بین کاربامازپین و لاموتریژین (۴۰/۴٪) و والپروات و لاموتریژین (۲۹٪/۸) بود. شایع‌ترین تداخل دسته C ماژور بین فنوباربیتال و کاربامازپین (۵۱/۵٪) و کاربامازپین و توپیرامات (۴۶/۴ ٪) بود. در مطالعه‌ای که به بررسی میزان بروز تداخل احتمالی دارو و عوامل مرتبط با آن در بیماران نورولوژیک بستری در دو بیمارستان آموزشی نمازی شیراز پرداختند، تداخلات دارویی نوع D و X به عنوان تداخلات دارویی بالقوه در نظر گرفته شده بود. شایع‌ترین تداخل دارویی C، D و X به ترتیب بین هپارین و آسپرین (۲۳/۴۰٪)، وارفارین و آسپرین (۱۶/۳۰٪) و امپرازول و کلوپیدوگرل (۰/۶۰٪) یافت شد (۱۳).

یافته های مطالعه دیگری نیز بیانگر این بود که شایع‌ترین تداخلات شامل اتینیل استرادیول/استرادیول–والپروات/اکسکاربازپین/کاربامازپین (۱۴ جفت)، سرترالین–کاربامازپین (۵ جفت)، سیمواستاتین–کاربامازپین (۴ جفت) و الانزاپین–کاربامازپین (۲ جفت) می باشد (۶). علت تفاوت نتایج بین مطالعات مختلف به تفاوت در نوع داروهای مصرفی بیماران بر می‌گردد.

از نقاط قوت این مطالعه می توان به حجم نمونه قابل قبول و اولین مطالعه در زمینه تداخلات دارویی در بیماران مبتلا به صرع اشاره کرد. مهم‌ترین محدودیت مطالعه ناقص بودن پرونده اطلاعات بیماران مورد مطالعه بود که به طور کامل تکمیل نشده بود که با تماس تلفنی با بیماران اطلاعات لازم تکمیل گردید.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که با توجه به شیوع بالای تداخلات دارویی و پلی‌فارماسی در بیماران مبتلا به صرع، آگاهی پزشکان و بیماران از بروز تداخلات و پیامدهای آن ضروری به نظر می‌رسد. همچنین حضور داروساز بالینی می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از بروز تداخلات دارو–دارو در بیماران بستری ایفا کند. اگرچه همه تداخلات دارویی بالقوه به عنوان تداخلات واقعی نشان داده نمی‌شوند؛ اما شیوع بالای تداخلات دارویی بالقوه می‌تواند زنگ خطری برای بروز تداخلات دارویی واقعی در بیماران باشد. لذا نیازمند توجه بیشتر تیم پزشکی به این موضوع جهت اقدامات پیشگیرانه می‌باشد. همچنین مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر برای روشن شدن رابطه بین وقوع تداخلات دارویی بالقوه و پیامدهای بالینی مرتبط و عوارض

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]

جانبی داروهای ضد صرع ضروری به نظر می‌رسد.

تقدیر و تشکّر

این مقاله حاصل پایان نامه در مقطع پزشکی عمومی با کد ۴۵۶۰۵۳ می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر پس از تأیید شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با کد IR.BUMS.REC.1400.169 انجام شد.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بیرجند انجام گرفته است.

مشارکت نویسندگان

آذین سیفی در ایده اولیه، نگارش پروپوزال، جمع آوری داده‌ها و نگارش مقاله همکاری داشته است.

کبری ناصری در ایده اولیه، تصحیح پروپوزال و تصحیح مقاله همکاری داشته است.

عباسعلی رمضانی در تجزیه و تحلیل داده‌ها و تصحیح مقاله همکاری داشته است.

ملیکا رمضانی در طراحی مطالعه و نگارش مقاله همکاری داشته است.

راضیه آوان در ایده اولیه، طراحی مطالعه، نگارش و تصحیح مقاله و نظارت بر مطالعه همکاری داشته است.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Kvalsund MP, Birbeck GL. Epilepsy care challenges in developing countries. Curr Opin Neurol. 2012;25(2):179-86. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328350baf8
2. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology. 2020;54(2):185-91. DOI: 10.1159/000503831
3. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. JAMA Neurol. 2018;75(3):279-86. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949
4. Dwivedi R, Tiwari P, Pahuja M, Dada R, Tripathi M. Anti-seizure medications and quality of life in person with epilepsy. Heliyon. 2022;8(10). DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11073
5. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, et al. The pharmacoresistant epilepsy: an overview on existant and new emerging therapies. Front Neurol. 2021; 12: 674483. DOI: 10.3389/fneur.2021.674483
6. Bosak M, Słowik A, Iwańska A, Lipińska M, Turaj W. Co-medication and potential drug interactions among patients with epilepsy. Seizure. 2019; 66: 47-52. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.01.014
7. Reimers A. Contraception for women with epilepsy: counseling, choices, and concerns. Open Access J Contracept. 2016; 7: 69-76. DOI: 10.2147/OAJC.S85541
8. Hebbar S. Epilepsy and oral hormonal contraception-Indian perspective. Int J Pharm Pharm Sci. 2017; 9(3): 1-6. DOI: 10.22159/ijpps.2017v9i3.16540
9. Parekh K, Kravets HD, Spiegel R. Special Considerations in the Management of Women with Epilepsy in Reproductive Years. J Pers Med. 2022; 12(1): 88. DOI: 10.3390/jpm12010088
10. SHARMA B, SAKSHI P. Interactions Between Anti-Epileptic Drugs and Contraceptives: A Review. Int Healthc Res J. 2021; 5(1): RV14-RV18. DOI: 10.26440/IHRJ/0501.04409

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]

11. Hughes JE, Bennett KE, Cahir C. Drug-Drug Interactions and Their Association with Adverse Health Outcomes in the Older Community-Dwelling Population: A Prospective Cohort Study. Clin. Drug Investig. 2024; 44(6): 439-53. DOI: 10.1007/s40261-024-01369-9

12. Batel Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. Clinicoecon Outcomes Res. 2016; 8: 413-26. DOI: 10.2147/CEOR.S115689

13. Namazi S, Pourhatami S, Borhani-Haghighi A, Roosta S. Incidence of potential drug-drug interaction and related factors in hospitalized neurological patients in two Iranian teaching hospitals.Iran J Med Sci. 2014; 39(6): 515-21. PMCID: PMC4242985. PMID: 25429173

14. Lebowitz MB, Olson KL, Burns M, Harper MB, Bourgeois F. Drug-drug interactions among hospitalized children receiving chronic antiepileptic drug therapy. Hosp Pediatr. 2016; 6(5): 282-9. DOI: 10.1542/hpeds.2015-0249

15. Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Khan MI, Arsalan H, Javaid A, et al. Potential drug–drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. Int J Clin Pharm. 2013; 35(3): 455-62. DOI: 10.1007/s11096-013-9764-1

16. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug–drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 58(1): 773-8. DOI: 10.1007/s00228-002-0557-z

17. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2007; 99(8): 592-600. DOI: 10.1093/jnci/djk130

18. Terman SW, Aubert CE, Hill CE, Maust DT, Betjemann JP, Boyd CM, et al. Polypharmacy in patients with epilepsy: a nationally representative cross-sectional study. Epilepsy Behav. 2020; 111: 107261. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107261

19. Eyal S, Rasaby S, Ekstein D. Concomitant therapy in people with epilepsy: potential drug–drug interactions and patient awareness. Epilepsy Behav. 2014; 31: 369-76. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.09.041

20. Dickson M, Bramley TJ, Kozma C, Doshi D, Rupnow MF. Potential drug–drug interactions with antiepileptic drugs in Medicaid recipients. Am J Health Syst Pharm. 2008; 65(18): 1720-6. DOI: 10.2146/ajhp070508

[DOI: 10.61186/JBUMS.31.4.282]