

UNIVERZITET U BEOGRADU

FARMACEUTSKI FAKULTET

Milena M. Kovačević

PROCENA UČESTALOSTI I PREDIKTORA
KLINIČKI ZNAČAJNIH LEK-LEK INTERAKCIJA
I NJIHOV UTICAJ NA ISHODE TERAPIJE PACIJENATA
SA KARDIOVASKULARNIM OBOLJENJIMA

doktorska disertacija

Beograd, 2020.

UNIVERZITET U BEOGRADU

FARMACEUTSKI FAKULTET

Milena M. Kovačević

PROCENA UČESTALOSTI I PREDIKTORA
KLINIČKI ZNAČAJNIH LEK-LEK INTERAKCIJA
I NJIHOV UTICAJ NA ISHODE TERAPIJE PACIJENATA
SA KARDIOVASKULARNIM OBOLJENJIMA

doktorska disertacija

Beograd, 2020.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Milena M. Kovačević

ASSESSMENT OF PREVALENCE AND PREDICTORS OF
CLINICALLY SIGNIFICANT DRUG-DRUG INTERACTIONS
AND THEIR IMPACT ON CLINICAL OUTCOMES IN
CARDIOVASCULAR DISEASE PATIENTS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020.

MENTOR

dr sc. Branislava Miljković, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

ČLANOVI KOMISIJE

dr sc. Sandra Vezmar Kovačević, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

dr sc. Slavica Radovanović, viši naučni saradnik
Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“

dr sc. Predrag Stevanović, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“

Datum odbrane: _____

IZJAVE ZAHVALNOSTI

Izrada ove doktorske disertacije realizovana je u okviru projekta osnovnih istraživanja u oblasti medicine broj 175023, pod nazivom „Bazična i kliničko farmakološka istraživanja mehanizama dejstva i interakcija lekova u nervnom i kardiovaskularnom sistemu“, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja.

Doktorska disertacija je urađena na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Univeziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta, pod mentorstvom prof. dr Branislave Miljković. Deo istraživanja je sproveden na Klinici za internu medicinu, Odeljenje kardiologije, Kliničko-bolničkog centra Bežanijska kosa.

Pre svega želim da izrazim duboku zahvalnost i poštovanje mentoru rada prof. dr Branislavi Miljković, na izuzetnoj saradnji, razumevanju i pomoći u svim fazama izrade doktorske disertacije. Njeno iskustvo i podrška tokom istraživanja bila je od neprocenljivog značaja. Zahvaljujem se najtoplije na ukazanom poverenju i prilici da unapredim svoja znanja.

Uz duboko poštovanje, neizmerno se zahvaljujem prof. dr Sandri Vezmar Kovačević, na velikom strpljenju, pomoći i uloženom vremenu u planiranju istraživanja, dragocenim sugestijama u toku obrade i diskusije podataka, kao i na izuzetnoj pomoći koju mi je pružila u realizaciji ove disertacije.

Najtoplije se zahvaljujem dr Slavici Radovanović na ukazanom poverenju, prilici i podršci u toku planiranja istraživanja i prikupljanja podataka, na članstvu u komisiji i dragocenoj pomoći pruženoj tokom izrade ove doktorske disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem prof. dr Predragu Stevanoviću na članstvu u komisiji, značajnoj podršci u sprovođenju istraživanja, ukazanom poverenju koje mi je pruženo u toku izrade doktorske disertacije i na uspešnoj saradnji.

Veliku zahvalnost dugujem Erasmus+ projektu *ReFEEHS (Reinforcement of the Framework for Experiential Education in Healthcare in Serbia)* i rukovodiocu dr Ljiljani Tasić, profesoru Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u penziji, na obezbeđivanju akademske licence za bazu podataka *Lexicomp® Lexi-Interact* koja je korišćena za obradu podataka.

Veliku zahvalnost dugujem svojim kolegama i prijateljima na Farmaceutskom fakultetu, posebno sa Katedre za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, i svim dragim ljudima na pruženoj podršci.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici na bezuslovnoj podršci, razumevanju i ljubavi koju su mi stalno pružali.

Procena učestalosti i prediktora klinički značajnih lek-lek interakcija i njihov uticaj na ishode terapije pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima

Sažetak

Lek-lek interakcije (LLI) su čest uzrok pojave neželjenih ishoda terapije kroz izmenu u efikasnosti ili bezbednosti terapije, a koji se može prevenirati. Posledice LLI nisu dovoljno istražene zbog njihovog neprepoznavanja. Lekovi u terapiji bolesti kardiovaskularnog sistema imaju veliki potencijal za stupanje u LLI, zbog svojih farmakokinetičkih i/ili farmakodinamskih karakteristika. Cilj istraživanja bila je identifikacija potencijalnih i klinički značajnih LLI, procena prevalencije, karakteristika i prediktora u populaciji pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima, kao i njihov uticaj na ishode terapije. Podaci o pacijentima su prikupljeni retrospektivno iz medicinske dokumentacije. Za identifikaciju LLI korišćena je baza *Lexi-Interact*, dok je statistička obrada podataka izvršena u programu *PASW Statistics*. Određena je visoka prevalenca potencijalno relevantnih LLI u populaciji pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima, kako u trenutku prijema pacijenata na odeljenje kardiologije (60,7%), tako i tokom bolničkog lečenja (83,9%). Identifikovane su vrste, mehanizam, nivo rizika i stepen ozbiljnosti potencijalnih i ispoljenih LLI, identifikovani su prediktori za njihovu pojavu, izdvojene su subpopulacije pacijenata sa većom prevalencijom, i ispitano je prisustvo dodatnih faktora rizika koji povećavaju rizik od manifestacije LLI. Procenjena je primena *Lexi-Interact* baze kao alata za identifikaciju LLI i optimizaciju terapije izborom alternativnog leka, a razmotrene su i mogućnosti unapređenja alerta uključivanjem karakteristika pacijenata kao modifikatora rizika. Prevalenca klinički značajnih LLI koje su bile povezane sa pojavom neželjenih reakcija na lek u trenutku hospitalizacije pacijenta iznosila je 9,7%. Razvijen je skor koji predviđa verovatnoću budućeg neželjenog događaja usled prisustva kumulativnog rizika od većeg broja potencijalnih LLI. Identifikacija pacijenata sa većim rizikom od pojave neželjenog događaja može olakšati prepoznavanje LLI i unaprediti primenu elektronskih baza podataka u kliničkoj praksi.

Ključne reči: neželjeni događaj, neželjena reakcija na lek, klinički značaj, lek-lek interakcije, kardiologija, bezbednost terapije, kardiovaskularna oboljenja, *Lexi-Interact*

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Farmakokinetika i klinička farmacija

UDK broj:

Assessment of prevalence and predictors of clinically significant drug-drug interactions and their impact on clinical outcomes in patients with cardiovascular disease

Abstract

Drug-drug interactions (DDIs) represent one of the preventable causes of adverse therapy outcomes, through deteriorated efficacy and safety. The true extent of harm related to DDIs is not well established due to a lack of recognition. Cardiovascular disease (CVD) drugs are prone to interact in adverse way due to their pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, and have been frequently implicated in adverse drug events. The study aimed to identify both potential and clinically significant DDIs, to assess their type, prevalence and predictors, and their impact on therapy outcomes. Data were retrospectively obtained from medical records. *Lexi-Interact* was used as the screening tool for DDIs, and statistics were performed using PASW. We found a high prevalence of potential DDIs in CVD patients: at the admission 60.7% and during hospital stay 83.9%. The study revealed the type, characteristics, risk rating and severity of DDIs; identified patients with higher exposure to DDIs, the predictors for their occurrence, as well as the presence of additional risk factors for DDIs manifestation. We assessed the utility of *Lexi-Interact* database in identifying potentially relevant DDIs, and the possibility of therapy optimization using an alternative drug. Our findings indicate the necessity of including the patients laboratory results or clinical data as DDIs risk modifier, to improve DDIs alert quality. DDI-related adverse drug reactions were found in 9.7% of patients at the admission. Given the high prevalence of CVD, DDI-related harm might be a significant burden worldwide. A prediction tool was developed to identify patients having high cumulative risk for the occurrence of an adverse event due to DDIs. Identification of high-risk patients might ease the recognition of DDI-related harm and improve the use of electronic databases in clinical practice.

Keywords: adverse drug event, adverse drug reactions, clinical significance, drug-drug interactions, cardiology, patient safety, cardiovascular disease, *Lexi-Interact*

Scientific field: Pharmacy

Specific scientific field: Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy

UDC number:

SADRŽAJ

1	UVODNA RAZMATRANJA	1
1.1	Kardiovaskularne bolesti	1
1.1.1	Epidemiološki podaci	1
1.1.2	Faktori rizika	2
1.1.3	Lekovi u terapiji kardiovaskularnih bolesti.....	4
1.1.4	Najčešći uzroci suboptimalnih ishoda terapije	9
1.2	Lek-lek interakcije	11
1.2.1	Definicija.....	11
1.2.2	Klasifikacija	11
1.2.2.1	Hemijske i farmaceutske interakcije	12
1.2.2.2	Farmakokinetičke interakcije.....	13
1.2.2.3	Farmakodinamske interakcije	29
1.2.2.4	Interakcije lekova sa biohemijskim parametrima.....	31
1.2.3	Klinički značaj	34
1.2.4	Alati za identifikaciju lek-lek interakcija	34
1.2.5	Uzročno-posledična veza između lek-lek interakcija i neželjenih ishoda terapije.....	37
1.3	Neželjeni događaji povezani sa primenom lekova	39
1.3.1	Definicije osnovnih pojmova u vezi sa bezbednosnim profilom leka.....	40
1.3.2	Prevalenca neželjenih događaja u zdravstvenim sistemima	43
1.3.3	Faktori rizika	44
1.3.4	Neželjeni događaji uzrokovani lek-lek interakcijama.....	44
2	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	48
3	METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA.....	49
3.1	Pacijenti.....	49
3.2	Identifikacija potencijalnih lek-lek interakcija	51
3.3	Identifikacija klinički značajnih lek-lek interakcija	53
3.4	Faze istraživanja	55
3.5	Veličina uzorka.....	55
3.6	Statistička obrada podataka.....	55
4	REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	58
4.1	Potencijalne lek-lek interakcije identifikovane tokom hospitalizacije pacijenata	59
4.1.1	Karakteristike ispitivane populacije.....	59
4.1.2	Zastupljenost i karakteristike potencijalnih lek-lek interakcija.....	64

4.1.3	Prevalenca potencijalnih lek-lek interakcija	74
4.1.4	Prediktori potencijalnih lek-lek interakcija.....	75
4.1.5	Subpopulacije sa većom prevalencom potencijalnih lek-lek interakcija ...	76
4.1.6	Mogućnost prevencije potencijalnih lek-lek interakcija.....	78
4.2	Procena povezanosti očekivanih ishoda interakcija sa kliničkim i laboratorijskim parametrima.....	81
4.2.1	Karakteristike ispitivane populacije.....	81
4.2.2	Zastupljenost i karakteristike potencijalnih lek-lek interakcija u trenutku prijema.....	83
4.2.3	Mere povezanosti.....	96
4.3	Klinički značajne lek-lek interakcije povezane sa hospitalizacijom pacijenata	102
4.3.1	Prevalenca i karakteristike	104
4.3.2	Prediktori.....	114
4.3.3	Razvoj skora za predviđanje pojave neželjenih događaja povezanih sa lek-lek interakcijama.....	115
5	DISKUSIJA	118
5.1	Potencijalne lek-lek interakcije identifikovane tokom hospitalizacije pacijenata	118
5.2	Procena povezanosti očekivanih ishoda interakcija sa kliničkim i laboratorijskim parametrima.....	131
5.3	Klinički značajne lek-lek interakcije povezane sa hospitalizacijom pacijenata	137
6	ZAKLJUČAK.....	149
7	LITERATURA.....	153
8	PRILOZI.....	184
	Prilog 1. Lista skraćenica i oznaka	184
	Prilog 2. Spisak tabela	187
	Prilog 3. Spisak slika	191
	Prilog 4. Određivanje <i>Charlson Comorbidity Index</i> -a.....	192
	Prilog 5. Izgled monografije lek-lek interakcije prema bazi <i>Lexi-Interact</i>	193
	Prilog 6. <i>Drug Interaction Probability Scale</i>	194
9	BIOGRAFIJA.....	195
10	IZJAVE	196

1 UVODNA RAZMATRANJA

1.1 Kardiovaskularne bolesti

1.1.1 Epidemiološki podaci

Kardiovaskularne bolesti (KVB) zauzimaju vodeće mesto u opterećenju hroničnim nezaraznim bolestima širom sveta i stoga su okarakterisane kao prepreka održivom globalnom razvoju. [1] Prema izveštaju Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2018. godine, KVB sa 17,9 miliona smrtnih ishoda imale su udeo od čak 41% među uzrocima smrtnosti od nezaraznih bolesti, dok su bile zastupljene sa 31% u svim uzrocima smrtnosti. [2] Zbog globalnog rasta, ali i starenja svetske populacije broj smrtnih ishoda usled KVB beleži stalni rast. [3, 4] Smanjenje stope mortaliteta u periodu 1990-2015. godine uočeno je u zemljama sa visokim sociodemografskim indeksom, koje su okarakterisane povoljnim vrednostima parametara dohotka po glavi stanovnika, nivoa obrazovanja i fertiliteta. [5] Navedeno smanjenje mortaliteta u zemljama sa visokim nacionalnim dohotkom objašnjava se primarno boljom kontrolom faktora rizika na populacionom nivou, ali i unapređenjem kvaliteta zdravstvene zaštite. [6, 7] Suprotno, u zemljama sa niskim i srednjim nacionalnim dohotkom primećuje se stalno smanjenje starosne granice kako za oboljevanje od KVB, tako i za prevremenu smrtnost. [6] Ukoliko se nastave postojeći trendovi upotrebe duvana, prevalencije dijabetes melitusa, gojaznosti i hipertenzije, procene su da će porasti i broj prevremenih smrti od KVB do 2025. godine. [8] Autori navode da bi smanjenje prevalencije hipertenzije dovelo da najvećeg smanjenja rizika od prevremene smrtnosti od KVB u svetu, dok je dalje za muškarce navedeno smanjenje konzumacije duvana, a za žene smanjenje prevalencije gojaznosti kao drugi najuticajniji faktor rizika. [8] U svetu jedan od četiri muškaraca i jedna od pet žena imaju povećan krvni pritisak koji se definiše kao vrednost sistolnog i/ili dijastolnog pritiska $\geq 140/90$ mmHg. [2, 9] Prevalenca je veća u zemljama sa niskim i srednjim nacionalnim dohotkom sa oko 28%, dok u zemljama sa visokim nacionalnim dohotkom iznosi 18%. [2]

KVB su, pored visoke stope morbiditeta i mortaliteta, takođe udružene sa visokim troškovima u zdravstvenom sistemu zbog medicinskih troškova i smanjenja radne sposobnosti. [10, 11] Lekovi u terapiji KVB imaju značajan uticaj na ishode terapije i prevenciju budućih kardiovaskularnih događaja. Lekovi koji dovode do snižavanja krvnog pritiska i lipida su među najisplativijim strategijama prema odnosu trošak-efektivnost, mada, uprkos njihovoj dostupnosti, ne postižu se željeni ishodi terapije u pogledu smanjenja mortaliteta od KVB. [12, 13]

Podaci Evropske mreže za bolesti srca (*European Heart Network*) iz 2017. godine navode da su KVB vodeći uzrok smrtnosti i u Evropi, sa 45% svih smrti godišnje, odnosno 3,9 miliona ljudi. Smrtnost je nešto veća u ženskoj populaciji (2,1 milion; 49% uzroka smrti) u poređenju sa muškarcima (1,8 miliona; 40% uzroka smrti). Među KVB, najveća smrtnost potiče od ishemijske bolesti srca i infarkta mozga. [14]

U Srbiji je smrtnost uzrokovana KVB procenjena na 51,8% prema poslednjim publikovanim podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ iz 2018.

godine. Stopa smrtnosti je skoro 2,4 puta veća nego od karcinoma (754,20 prema 316,27 na 100 000 stanovnika). Kod žena je smrtnost izuzetno visoka sa 56,2% uzroka, dok je kod muškaraca nešto niža sa 47,4%. Među prvih pet najčešćih uzroka smrti, čak četiri pripadaju grupi KVB, prema desetoj verziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB): kardiomiopatija (I42) 12,05% svih uzroka smrti, infarkt mozga (I63) 6,10%, zloćudni tumor bronhija i pluća (C34) 5,30%, povišen krvni pritisak (I10) 4,95%, i srčana insuficijencija (I50) 4,29%. [15] Značajno je i opterećenje zdravstvenog sistema naše zemlje KVB, [14] sa stopom bolničkih prijema u muškoj populaciji od 25,42 pacijenta na 1 000 stanovnika, dok je kod žena ta stopa 18,83 na 1 000 stanovnika. [15]

1.1.2 Faktori rizika

KVB označavaju bolesti srca i krvnih sudova, u čijoj je etiopatogenezi najznačajniji uzročnik ateroskleroza. Postoje razlike u grupisanju i navođenju bolesti cirkulatornog sistema između desete (poslednja verzija iz 2016. godine) i jedanaeste verzije (2018. godine) MKB klasifikacije SZO. Značajna izmena u MKB-11 je da su bolesti krvnih sudova mozga izmeštene u grupu bolesti centralnog nervnog sistema. Upporedni prikaz dveju klasifikacija predstavljen je u Tabeli 1.1.

Tabela 1.1 Klasifikacija kardiovaskularnih bolesti prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji
MKB-10 (2016)

MKB-10 (2016)	MKB-11 (2018)
Akutna reumatska groznica (I00-I02)	→ <i>infektivne i parazitarne bolesti</i>
Hronične reumatske bolesti srca (I05-I09)	Hronične reumatske bolesti srca, neklasifikovane (BC20)
Bolesti uzrokovane povišenim krvnim pritiskom (I10-I15)	Bolesti uzrokovane povišenim krvnim pritiskom (BA00-BA04)
Ishemijske bolesti srca (I20-I25)	Ishemijske bolesti srca (BA40-BA60) Bolesti koronarnih arterija (BA80-BA86)
Bolesti srca plućnog porekla i bolesti krvnih sudova pluća (I26-I28)	Bolesti srca plućnog porekla i bolesti krvnih sudova pluća (BB00-BB03)
Druge bolesti srca (I30-I52)	Perikarditis (BB20-BB25) Akutni ili subakutni endokarditis (BB40-BB42) Bolesti srčanih valvula (BB60-BB65, BB70-BB74, BB80-BB84, BC00-BC01) Bolesti miokarda ili srčanih komora (BC40-BC46) Aritmije (BC60-BC91) Srčana insuficijencija (BD10-BD13)
Bolesti krvnih sudova mozga (I60-I69)	→ <i>bolesti centralnog nervnog sistema</i>
Bolesti arterija, malih arterija i kapilara (I70-79)	Bolesti arterija i malih arterija (BD30-BD57)
Bolesti vena, limfnih sudova i limfnih čvorova (I80-I89)	Bolesti vena (BD70-BD75) Bolesti limfnih sudova i limfnih čvorova (BD90-BD93)
Druge i neoznačene bolesti krvotoka (I95-I99)	Hipotenzija (BA20-BA21) Postproceduralni poremećaji cirkulatornog sistema (BE10-BE19, BE1A-BE1F)

MKB –Međunarodna klasifikacija bolesti

Faktori rizika za nastanak KVB veoma su dobro istraženi. Prema podacima opsežne *INTERHEART* studije sprovedene u 52 zemlje, preko 90% pripisivog rizika u izloženoj populaciji za infarkt miokarda opisano je uticajem devet faktora rizika (Tabela 1.2). [16] Pojedinačno, za nastanak prvog infarkta miokarda najveći uticaj pokazan je za dislipidemiju. [16] Za pojavu infarkta mozga (ishemijskog i hemoragijskog) predominantan faktor bila je hipertenzija, što je pokazano u velikoj *INTERSTROKE* studiji na podacima iz 32 zemlje. [17]

Faktori rizika kao individualne karakteristike pacijenta mogu se modifikovati u velikoj meri, što značajno utiče na ishode pacijenta. Intervencije za modifikaciju faktora rizika uključuju bihevioralne (pušenje, ishrana, sadržaj natrijuma u namirnicama, konzumacija alkohola, fizička aktivnost, telesna masa) i terapijske postupke (primena lekova u terapiji dislipidemije, hipertenzije ili dijabetesa), ukoliko promena stila života ne dovede do postizanja željenih vrednosti. [18]

U zemljama sa visokim nacionalnim dohotkom strategije usmerene ka prevenciji i terapiji KVB dovele su do smanjenja stope mortaliteta na polovinu u prethodnih 20-30 godina. Finska i Velika Britanija su postigle željene rezultate u smanjenju prevremenih smrti od KVB usled ojačavanja primarne prevencije i smanjenja konzumacije duvana, dok je u zapadnim zemljama učesnicama *MONICA* studije povoljan rezultat bio posledica sekundarne prevencije i primene farmakološke terapije. [19] Organizacija zdravstvenog sistema u borbi protiv KVB treba da bude takva da pruža usluge visokog prioriteta, odnosno specifičan pristup, za ciljne subpopulacije pacijenata. S obzirom na značajne socijalne i ekonomske razlike, preporuka je da svaka zemlja ima strategiju prilagođenu svojim potrebama i resursima. [19]

Tabela 1.2 Predominantni faktori rizika za nastanak infarkta miokarda i infarkta mozga na osnovu rezultata *INTERHEART* i *INTERSTROKE* studija (preuzeto i prilagođeno iz *Joseph* i sar. [18])

	Infarkt miokarda			Infarkt mozga		
	Rang	OR	PAR	Rang	OR	PAR
ApoB/ApoA1 odnos	1	3,25	49,2	3	1,84	26,8
Pušenje	2	2,87	35,7	7	1,67	12,4
Psihosocijalni faktori *	3	2,67	32,5	6	2,20	17,4
Abdominalna gojaznost	4	1,62	20,1	5	1,44	18,6
Hipertenzija	5	1,91	17,9	1	2,98	47,9
Zdrava ishrana **	6	0,70	13,7	4	0,60	23,2
Fizička aktivnost	7	0,86	12,2	2	0,60	35,8
Dijabetes melitus	8	2,37	9,9	10	1,16	3,9
Konzumacija alkohola	9	0,91	6,7	9	2,09	5,8
Uzroci povezani sa srcem	NP	NP	NP	8	3,17	9,9

APO – apolipoprotein; OR - odnos šansi, *odds ratio*; PAR – pripisivi rizik, *population attributable risk*; * - uticaj delimično potvrđen u prospektivnim studijama; ** - u *INTERHEART* studiji zdrava ishrana praćena je kroz dnevni unos voća i povrća, a u *INTERSTROKE* studiji praćena je korišćenjem alata modifikovani *Alternative Healthy Eating Index*; NP – nije primenjivo

1.1.3 Lekovi u terapiji kardiovaskularnih bolesti

U terapiji bolesti srca i krvnih sudova dostupan je veći broj lekova različitog mehanizma dejstva i farmakološkog efekta, zbog čega je čest obrazac propisivanja većeg broja lekova u cilju postizanja željenog terapijskog odgovora. Primenuju se lekovi iz sledećih grupa: antitrombotička sredstva (antikoagulansi; Tabela 1.3), srčani glikozidi, antiaritmici, vazodilatatori, antiadrenergici, diuretici, blokatori kalcijumskih kanala, blokatori beta-adrenergičkih receptora (beta-blokatori), lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin, i lekovi koji smanjuju nivo holesterola i/ili triglicerida u serumu (Tabela 1.4).

Tabela 1.3 Antitrombotički lekovi u terapiji bolesti kardiovaskularnog sistema

ATC klasa B			
I i II nivo	III nivo	IV nivo	predstavnic
B01 Antitrombotička sredstva (antikoagulansi)	B01A antitrombotička sredstva (antikoagulansi)	B01AA - antagonisti vitamina K	varfarin, acenokumarol
		B01AB - heparinski antikoagulansi	heparin, dalteparin, enoksaparin, nadroparin, antitrombin III, sulodeksid
		B01AC - inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin	klopidogrel, tiklopidin, acetilsalicilna kiselina, eptifibatid, tirofiban, cilostazol, tikagrelor, prasugrel
		B01AD - enzimi (pretežno u akutnim stanjima)	streptokinaza, alteplaza, tenekteplaza
		B01AE - direktni inhibitori trombina	dabigatraneteksilat
		B01AF - direktni inhibitori faktora Xa	apiksaban, rivaroksaban
		B01AX - drugi antitrombotički agensi	fondaparinuks, kaplacizumab

ATC - anatomska-terapijsko-hemijska klasifikacija

Efikasnost navedenih grupa lekova dobro je ispitana u opsežnim kliničkim studijama, a potom je dokazana i efektivnost u realnoj kliničkoj praksi. Pored uticaja pomenutih lekova na kardiovaskularni sistem i prevenciju kardiovaskularnih događaja, sada je već dobro poznato da primena terapije (npr. statina i beta-blokatora) dovodi do značajnog smanjenja mortaliteta. [20-23]

Grupe lekova koje se uobičajeno koriste u terapiji povišenog krvnog pritiska obuhvataju vazodilatatorne lekove, diuretike i lekove koji dejstvom na srce smanjuju minutni volumen: antagoniste renin-angiotenzin sistema, sa ACE inhibitorima i antagonistima receptora tipa 2 za angiotenzin II (AT₂); blokatore kalcijumskih kanala sa dejstvom na krvne sudove i/ili srce; diuretike; beta-blokatore; potom, antagoniste alfa-adrenergičkih receptora koji nisu prvi izbor, ali se primenjuju kao dodatna terapija u slučaju rezistentne hipertenzije;

lekove sa centralnim delovanjem koji takođe nisu lekovi prvog izbora, već se i oni koriste za rezistentnu hipertenziju (izuzev metilope, čija je primena preporučena u trudnoći). [24]

Odabir antihipertenzivne terapije zavisi od starosti pacijenta, prisutnih komorbiditeta, efikasnosti i bezbednosnog profila leka, prihvatljivosti od strane pacijenta i troškova. Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa (*European Society of Cardiology, ESC*) i Evropskog udruženja za hipertenziju (*European Society of Hypertension, ESH*), kao prva linija terapije nekomplikovane hipertenzije, odnosno bez prisutnih KVB, preporučuje se kombinovana terapija različitim farmakološkim grupama lekova u nižim pojedinačnim dozama, kako bi se postigla maksimalna efikasnost uz manji rizik od pojave dozno-zavisnih neželjenih dejstava lekova. Dodatna preporuka odnosi se na izbor fiksne kombinacije lekova, zbog povoljnog uticaja na stepen adherence pacijenta. [25]

Koronarna bolest srca ponekad se opisuje i kao ishemijska bolest srca ili bolest koronarnih arterija, a kao primarna klinička manifestacija javlja se bol u grudima. Kao što je prethodno pomenuto, u etiologiji ovog oboljenja stoji ateroskleroza. Ukoliko je aterosklerotski plak stabilan, a dovodi do značajnog suženja dijametra koronarnih arterija, pacijent oseća simptome pri povećanom fizičkom naporu ili emocionalnom stresu. Navedeni klinički sindrom definiše se kao stabilna angina pectoris, a pojava simptoma je predvidiva. U slučaju kada dođe do rupture nestabilnog aterosklerotskog plaka, pokreće se intrinzički put koagulacione kaskade, uz proces aktivacije trombocita i stvaranja fibrinskih niti, pri čemu može doći do formiranja tromba na mestu povrede krvnog suda. Veličina nastalog tromba, lokacija i vreme tokom kojeg je krvni sud okludiran određuje stepen nekroze i oštećenja miokarda. Akutni koronarni sindrom je urgentno stanje koje zahteva hospitalizaciju pacijenta u cilju dalje evaluacije i zbrinjavanja. Ukoliko nastane potpuna okluzija lumena krvnog suda govori se o akutnom infarktu miokarda, dok se nestabilna angina karakteriše nepotpunom okluzijom krvnog suda. Tretman akutnog koronarnog sindroma razlikuje se u zavisnosti da li se radi o infarktu miokarda sa ili bez elevacije ST segmenta na elektrokardiogramu. Stoga se razlikuju protokoli za zbrinjavanje: STEMI (akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom) i protokol bez-ST elevacije (akutni infarkt miokarda bez ST elevacije, NSTEMI, i nestabilna angina). Od farmakološke terapije, u akutnom ST zbrinjavanju može se primenjivati fibrinolitička terapija, antiagregaciona i/ili antikogulantna terapija. U sekundarnoj prevenciji obavezna je kombinacija beta-blokatora i ACE inhibitora, kao i primena statina i antiagregacione terapije (aspirin; klopidogrel, prasugrel ili tikagrelor; u prvih 12 meseci nakon infarkta primenjuje se dvojna antiagregaciona terapija). Protokol za zbrinjavanje pacijenata sa infaktom miokarda bez ST elevacije ili nestabilnom anginom, sa nižim ili umerenim rizikom, uključuje primenu antiagregacione ili antikoagulantne terapije, primenu antiishemijskih lekova (najčešće beta-blokatora i nitrata) i statina. [24, 26]

Srčana insuficijencija je kompleksno stanje, a često se javlja kao posledica infarkta miokarda. Osnovu terapije čini kombinacija ACE inhibitora i beta-blokatora. Ukoliko simptomi perzistiraju, dodaje se antagonist mineralokortikoidnih receptora (spironolakton), dok se diuretici primenjuju kod simptomatičnih pacijenata za otklanjanje znakova plućne ili sistemske kongestije. Dalje terapijske opcije mogu uključivati primenu sakubitril/valsartana (umesto ACE inhibitora), digoksina, ivabradina ili hidralazina sa nitratima. [26, 27] Primena antikoagulantne terapije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i sinusnim ritmom se ne preporučuje, jer nije pokazano smanjenje mortaliteta ili rehospitalizacija. Sa druge strane, antikoagulacija je

smanjila rizik od nefatalnog moždanog udara, ali je eventualna korist bila nadmašena značajnim povećanjem rizika od ozbiljnog krvarenja. [28]

S obzirom na raznovrsnu etiologiju aritmija, i njihova terapija je veoma kompleksna. Izbor odgovarajućeg antiaritmika (klase I, III; beta-blokatora ili glikozida digitalisa) treba da dovede do kontrole učestalosti i ozbiljnosti aritmija, sa postizanjem sinusnog ritma kada god je to moguće. Usled nepravilnog srčanog rada povećava se rizik od nastanka tromboembolijskih događaja, zbog čega se uz antiaritmike pacijentima propisuje i antikoagulantna terapija, kao što je to slučaj kod atrijalne fibrilacije. Mogu se primenjivati direktni oralni antikoagulansi ili antagonisti vitamina K.

Tabela 1.4 Lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem
ATC klasa C

I i II nivo	III nivo	IV nivo	predstavnici
C01 Lečenje oboljenja srca	C01A srčani glikozidi	C01AA – glikozidi digitalisa	digoksin
	C01B antiaritmici grupa I i III	C01BB – antiaritmici grupe Ib	lidokain
		C01BC - antiaritmici grupe Ic	propafenon, flekainid
		C01BD - antiaritmici grupe III	amjodaron, dronedaron
	C01C stimulansi srčanog rada, isključujući srčane glikozide	C01CA - adrenergici i dopaminergici	izoprenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin, adrenalin
		C01CE – inhibitori fosfodiesteraze	amrinon, milrinon
		C01CX – ostali stimulansi srčanog rada	levosimendan
	C01D vazodilatatori	C01DA - organski nitrati	gliceriltrinitrat, pentaeritritiltetranitrat, izosorbiddinitrat, izosorbidmononitrat
		C01DX - ostali vazodilatatori	molsidomin
	C01E ostali lekovi u terapiji bolesti srca	C01EB – ostali kardiološki lekovi	trimetazidin, ibuprofen (<i>ductus arteriosus</i>), ivabradin, ranolazin
C02 Antihipertenzivi	C02A antiadrenergici centralnog delovanja	C02AB - metildopa	metildopa
		C02AC – antagonisti imidazolinskih receptora	moksonidin, rilmenidin
	C02C antiadrenergici sa perifernim delovanjem	C02CA – antagonisti adrenergičkih receptora	doksazosin, urapidil
C02K ostali antihipertenzivi	C02KX – ostali antihipertenzivi	bosentan, ambrisentan, riociguat	

ATC - anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija

Tabela 1.4 Lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem (nastavak)
ATC klasa C

I i II nivo	III nivo	IV nivo	predstavnic
C03 Diuretici	C03A slabi diuretici, tiazidi	C03AA – tiazidi, monokomponentni	hidrohlorotiazid
	C03B slabi diuretici, isključujući tiazide	C03BA – sulfonamidski diuretici, monokomponentni	indapamid
	C03C snažni diuretici (Henleove petlje)	C03CA - sulfonamidski diuretici, monokomponentni	furosemid, bumetanid, torasemid
	C03D diuretici koji štede kalijum	C03DA – antagonisti aldosterona	spironolakton, eplerenon
	C03E kombinacije diuretika koji štede kalijum sa ostalim diureticima	C03EA – tiazidni i diuretici koji štede kalijum C03EB – sulfonamidski i diuretici koji štede kalijum	amilorid + hidrohlorotiazid; amilorid + metiklotiazid spironolakton + furosemid
C04 Periferni vazodilatatori	C04A periferni vazodilatatori	C04AD – derivati purina	pentoksifilin
		C04AE – ergot alkaloidi	nicogolin
		C04AX – ostali periferni vazodilatatori	deproteinizovani hemodijalizat teleće krvi, hemijski i biološki standardizovan
C05 Vazoprotektivi	C05B antivarikozna sredstva	C05BA – heparin ili heparinoidi za lokalnu primenu	heparin natrijum
		C05BB – sklerozirajuća sredstva za lokalnu injekcionu primenu	polidokanol
		C05BX - ostala sklerozirajuća sredstva	kalcijum dobessilat
	C05C preparati za stabilizaciju kapilara	C05CA - biflavonoidi	diosmin, diosmin + hesperidin, trokserutin
		C05CX – ostala sredstva za stabilizaciju kapilara	ekstrakt semena divljeg kestena, <i>Hippocastani semen</i>
C07 Blokatori beta-adrenergičkih receptora	C07A blokatori beta-adrenergičkih receptora	C07AA - neselektivni	propranolol, sotalol
		C07AB - selektivni	metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol
		C07AG – blokatori alfa- i beta- adrenergičkih receptora	karvedilol, labetalol
	C07B beta-adrenergički blokatori i tiazidi	C07BB - beta-adrenergički blokatori, selektivni, i tiazidi	bisoprolol + hidrohlorotiazid; nebivolol + hidrohlorotiazid
	C07F beta-adrenergički blokatori i drugi antihipertenzivi	C07FB - beta-adrenergički blokatori, selektivni, i blokatori kalcijumskih kanala	bisoprolol + amlodipin

ATC - anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija

Tabela 1.4 Lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem (nastavak)
ATC klasa C

I i II nivo	III nivo	IV nivo	predstavници
C08 Blokatori kalcijumskih kanala	C08C selektivni blokatori, sa pretežno vaskularnim delovanjem	C08CA – derivati dihidropiridina	amlodipin, felodipin, nifedipin, nimodipin, lerkanidipin
	C08D selektivni blokatori, sa direktnim delovanjem na srce	C08DA – derivati fenilalkilamina C08DB – derivati benzotiazepina	verapamil diltiazem
	C08G blokatori kalcijumskih kanala i diuretici	C08GA - blokatori kalcijumskih kanala i diuretici	amlodipin + indapamid
C09 Lekovi koji deluju na renin- angiotenzin sistem	C09A inhibitori ACE, monokomponentni	C09AA - inhibitori ACE, monokomponentni	kaptopril, enalapril, lizinopril, perindopril, ramipril, kvinapril, cilazapril, fosinopril, trandolapril, zofenopril
	C09B inhibitori ACE, kombinacije	C09BA – sa diureticima	+ indapamid ili hidrohloriazid
		C09BB – sa blokatorima kalcijumskih kanala	+ amlodipin ili felodipin ili lerkanidipin ili verapamil
		C09BX – ostale kombinacije	perindopril + amlodipin + indapamid; perindopril + bisoprolol
	C09C antagonisti receptora angiotenzina II, monokomponentni	C09CA - antagonisti receptora angiotenzina II, monokomponentni	losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, olmesartan
C09D antagonisti receptora angiotenzina II, kombinacije	C09DA – sa diureticima	+ hidrohloriazid	
	C09DB – sa derivatima dihidropiridina	+ amlodipin	
	C09DX – druge kombinacije	valsartan + sakubitril	
C10 Sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici)	C10A lekovi koji smanjuju nivo holesterola i triglicerida	C10AA - inhibitori HMG- CoA reduktaze	simvastatin, pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin
		C10AB - fibrati	fenofibrat, ciprofibrat
		C10AC - sekvestranti žučne kiseline	holestiramin, holestipol
		C10AD – nikotinska kiselina i derivati	nikotinska kiselina
		C10AX - ostali lekovi	omega-3 trigliceridi uključujući ostale estere i kiseline, ezetimib, alirokumab, evolokumab
	C10B lekovi koji smanjuju lipide u serumu i kombinacije	C01BA –inhibitori HMG- CoA reduktaze u kombinaciji sa drugim lekovima koji modifikuju lipide u serumu C01BX - inhibitori HMG- CoA reduktaze, ostale kombinacije	rosuvastatin + ezetimib; simvastatin + fenofibrat + amlodipin; + aspirin + ramipril; + amlodipin + perindopril; + valsartan; + perindopril + indapamid

ATC - anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija

Pored lečenja osnovne KVB, za pacijente je značajno da se proceni i godišnji rizik od kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih događaja na osnovu individualnih karakteristika i prisutnih faktora rizika, što može značajno uticati na potrebu za primenom profilaktičkih lekova i finalni izbor terapije. Jasno je iz prikazanih terapijskih opcija da je primena većeg broja lekova nezaobilazan pristup u lečenju KVB.

Prema podacima Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) o prometu i potrošnji lekova u Srbiji iz 2017. godine, ATC klasa C imala je najveći udeo u ukupnom prometu lekova, generišući udeo od 18,42% svih direktnih troškova poreklom od lekova. Antitrombotička sredstva (antikoagulansi; ATC grupa B01) pojedinačno su činili 4,76%, dok su lekovi u terapiji bolesti srca i krvnih sudova zajedno činili 23,18% direktnih troškova za izdvajanje za lekove. Kada se posmatra potrošnja ovih lekova u populaciji pacijenata izražena preko jedinice definisana dnevna doza (DDD)/1 000 stanovnika/dan, lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem imali su najveću zastupljenost: klasa ATC C 624,32, što odgovara vrednosti od 41% dnevne potrošnje svih lekova. Slede lekovi za lečenje bolesti krvi i krvotvornih organa sa 294,20 (19,37%; od čega B01 113,16, odnosno 7,45%), alimentarnog sistema i metabolizma sa 171,91 (11,32%), i u terapiji nervnog sistema 165,29 (10,88%). [29] S obzirom da je DDD statistička jedinica mere upotrebe leka preporučena od strane SZO, čija vrednost predstavlja prosečnu dnevnu dozu za glavnu indikaciju primene leka kod odraslih osoba, broj DDD/1 000 stanovnika na dan omogućava uvid u broj stanovnika (od njih 1 000) koji je koristio posmatrani lek i bio izložen njegovom delovanju tokom jednog dana. Analizom jedinica potrošnje može se proceniti opterećenje populacije Republike Srbije bolestima: u proseku, neki od lekova koji deluje na kardiovaskularni sistem primenjuje 624 pacijenata na 1 000 stanovnika u toku jednog dana, dok antitrombotička sredstva ili antikoagulanse svakodnevno primenjuje 113 pacijenata na 1 000 stanovnika.

1.1.4 Najčešći uzroci suboptimalnih ishoda terapije

S obzirom da postoje dokazi o koristi primene lekova u terapiji KVB, ishodi terapije su ipak ispod očekivanih što se vidi kroz praćenje stopa morbiditeta i mortaliteta. [30] Naime, uz dokazanu korist, za primenu lekova u terapiji KVB vezuje se ipak i određeni broj terapijskih problema. Prema definiciji Evropske mreže za farmaceutsku zdravstvenu zaštitu (*Pharmaceutical Care Network Europe*), terapijski problem se definiše kao bilo koji neželjeni događaj ili okolnost u vezi sa primenom lekova, koji ometaju postizanje željenih terapijskih ishoda. [31] Uopšteno, pojava terapijskih problema kod pacijenata najčešće se i vezuje za lekove u terapiji KVB. [32-34] Kod pacijenata sa KVB takođe je određena visoka prevalenca terapijskih problema, sa opsegom oko 30-80% pacijenata. [35-38] Značajno je istaći da je prisustvo terapijskih problema značajno udruženo sa negativnim kliničkim ishodima kod pacijenata sa KVB. [36, 39]

Jedan od dobro prepoznatih terapijskih problema u praksi koji dovodi do nezadovoljavajuće kontrole KVB, jeste nizak stepen adherence. Prema rezultatima meta-analize, tek oko 60% pacijenata pokazuje zadovoljavajuć stepen adherence. [40] Potom, primeri iz literature navode da se lekovi u terapiji KVB često ne primenjuju u adekvatnoj dozi, odnosno da efikasnost terapije nije zadovoljavajuća; nije adekvatan režim doziranja; učestalost primene; vreme primene terapije u toku dana, kao ni u odnosu na obrok; doza leka nije prilagođena funkciji bubrega pacijenta; dostupni su efikasniji lekovi za lečenje date indikacije;

ne primenjuje se lek koji je potreban u terapiji (najčešće nedostaje aspirin ili statin); ugrožena je bezbednost terapije; stupaju u interakcije sa drugim lekovima, hranom ili dijetetskim suplementima; potrebno je sprovoditi češći monitoring terapije i stanja pacijenta. [32, 35-39, 41] Dalje, zbog visoke prevalencije KVB i time i primene ovih lekova u populaciji, kardiovaskularni lekovi vode na listi jatrogenih uzročnika neželjenih događaja i neželjenih reakcija na lek (NRL) koji dovode do hospitalizacije pacijenata. Rezultati studija su prilično konzistentni i navode antagoniste vitamina K, antiagregacione (antitrombocitne) lekove, digoksin, diuretike, beta-blokatore i ACE inhibitore. [42-45] Među dokumentovanim uzrocima hospitalizacije izazvanim ovim lekovima, najčešći su bili hemoragija, bubrežna insuficijencija i pojava aritmija. [42] *Al Hamid* i saradnici su čak naveli da svaka studija koja je istraživala hospitalizacije uzrokovane NRL, identifikovala je kardiovaskularni lek kao uzročnik (medijana 33,9%, interkvartilni opseg 19,9–58,6% hospitalizacija). [46] Dalje, analizom spontanijih prijava NRL monitoring centru SZO u Upsali, Švedska (*WHO-UMC, VigiBase*), od 1,3 miliona spontanijih prijava, kardiovaskularni lekovi bili su na drugom mestu po učestalosti (13% NRL), nakon lekova u terapiji bolesti centralnog nervnog sistema (16% NRL). [47] U navedenim studijama lekovi u terapiji KVB bili su prijavljeni kao „samostalni“ uzročnici povezani sa negativnim ishodom po pacijenta.

Konkretni podaci o vrsti i zastupljenosti lek-lek interakcija (LLI) kao uzroka terapijskih problema u populaciji pacijenata sa KVB nisu poznati u dovoljnoj meri, kao ni njihov uticaj na ishode terapije pacijenata. Potencijalni ili aktuelni problem LLI nije bio dovoljno istražen do poslednjih godina kada je značajno povećan broj dostupnih alata za njihovu identifikaciju. Dosadašnja istraživanja terapijskih problema ili LLI u populaciji pacijenata sa KVB bila su usmerena ka identifikaciji jatrogenih neželjenih događaja u toku bolničkog lečenja u koronarnim jedinicama, obuhvatajući i dijagnostičke i terapijske procedure, pored lekova. [48, 49] Drugi autori objavili su podatke o prevalenciji LLI samo u selektovanim grupama pacijenata sa srčanom insuficijencijom. [35, 50]

Neprepoznavanje LLI na vreme, bilo potencijalnih, bilo već ispoljenih u vidu pojave neželjenog događaja ili NRL, otežavaju kliničku procenu pacijenta i donošenje odluke o potrebnim izmenama u terapiji. Čest problem u praksi predstavlja tzv. „kaskada propisivanja“, odnosno, znaci i simptomi koji odgovaraju NRL prepoznaju se kao pokazatelji nove bolesti i dovode do uvođenja još jednog, novog leka u terapiju. [51] Obzirom na samu složenost terapije KVB koja uključuje veći broj lekova, primenu lekova uske terapijske širine ili specifičnih farmakokinetičkih karakteristika, prisustvo drugih oboljenja i lekova iz drugih terapijskih grupa može značajno narušiti planirani odnos korist/rizik u populaciji pacijenata sa KVB. Kako je osnovni cilj primene bilo koje medicinske ili farmakoterapijske intervencije dobrobit pacijenta (*do not harm*), morbiditet i mortalitet uzrokovan samom primenom leka (*drug-related harm*) treba biti istražen i opisan u ciljnoj populaciji pacijenata. Prethodno objavljeni literaturni podaci o vrsti i zastupljenosti neželjenih ishoda usled primene lekova uglavnom su obuhvatali različita klinička odeljenja i morbiditete, dajući mogućnost generalizacije podataka, koji se mogu iskoristiti u kreiranju politike zdravstvenog sistema i preusmeravanja resursa. [52] Međutim, identifikacija, i još značajnije, kvantifikacija rizika i posledica LLI u populaciji pacijenata sa KVB nije okarakterisana u dovoljnoj meri.

1.2 Lek-lek interakcije

1.2.1 Definicija

Termin „interakcije lekova“ nije potpuno precizan, pošto može uključivati promenu efekta leka pri istovremenoj primeni sa drugim lekom, biljnim i dijetetskim suplementima, hranom, alkoholom, sastojcima duvanskog dima, pesticidima ili čak medicinskim sredstvom. [53] Dakle, LLI specifično se odnose na istovremenu primenu dva ili više lekova, pri čemu dolazi do kvalitativne ili kvantitativne promene delovanja jednog leka usled prisustva drugog. [51, 53] Ishod može biti ugrožavajući po pacijenta, ukoliko dođe do povećanja toksičnosti jednog leka, ali takođe i izostanak efekta može biti podjednako štetan. U tom slučaju govorimo o klinički značajnim LLI, gde povećanje toksičnosti ili izostanak efekta leka uz štetne posledice po zdravstveno stanje pacijenta zahtevaju pažnju i monitoring od strane zdravstvenog radnika. [54] Ove neželjene i nenamerne interakcije mogu izazvati ozbiljna oštećenja funkcije organa i organskih sistema, dok sa druge strane, u terapiji mnogih stanja i oboljenja primenjuje se princip propisivanja većeg broja lekova u nižim dozama, kako bi se postigao željeni – aditivni ili sinergistički terapijski efekat, sa minimalnim rizikom od pojave dozno-zavisnih NRL. Najbolji primer je propisivanje antihipertenzivnih lekova sa diureticima, pri čemu se postiže željeni antihipertenzivni efekat koji verovatno ne bi mogao biti postignut primenom bilo kog od tih lekova pojedinačno. Takođe, antidoti koji se koriste u terapiji namernih ili nenamernih trovanja predstavljaju korisne primere LLI. [53]

Neophodno je napraviti razliku između potencijalnih i stvarnih LLI. Potencijalne LLI odnose se na situaciju kada se istovremeno primenjuju dva leka za koje se zna da mogu da stupe u interakciju, dok sama manifestacija zavisi od karakteristika pacijenta i ne može se predvideti sa velikom sigurnošću. [54, 55] Kao i za pojavu neželjenih događaja i NRL, individualni faktori varijabilnosti pacijenta utiču na pojavu štetnih posledica LLI. Obe vrste interakcija – štetne i željene – klasifikuju se na isti način, a takođe dele i zajedničke mehanizme koji stoje u osnovi LLI.

1.2.2 Klasifikacija

Svaka monografija LLI sadrži više odeljaka u kojima su date neophodne informacije kako bi zdravstveni profesionalci mogli da procene odnos korist/rizik od primene određene kombinacije lekova, i kako bi mogli da donesu odluku o upravljanju datom LLI u smislu obustave jednog od lekova, korekcije doze ili izbora alternativnog leka. Potrebni podaci koji daju potpun opis određene LLI uključuju: mehanizam, ozbiljnost mogućeg neželjenog ishoda, kao i podatke o postojanju dokaza o ishodima LLI.

Prema mehanizmu razlikujemo:

- hemijske i farmaceutske;
- farmakokinetičke;
- farmakodinamske interakcije; i
- interakcije lekova sa biohemijskim parametrima. [53]

1.2.2.1 Hemijske i farmaceutske interakcije

Hemijske i farmaceutske interakcije obuhvataju fizičke i hemijske inkompatibilije između lekova koji se pripremaju za primenu u istoj boci ili setu za infuziju, ili injekcionom špricu. Pri tome može doći do promene stabilnosti, fizičko-hemijskih osobina leka, a time moguće i do smanjene efikasnosti ili povećane toksičnosti lekova. U Tabeli 1.5 dat je prikaz inkompatibilija preparata lekova namenjenih za parenteralnu primenu. [56]

Napretkom analitičkih metoda detekcije i kvantifikacije, identifikovane su i brojne interakcije aktivnih lekovitih supstanci sa sastojcima ambalaže, plastičnim komponentama uređaja za primenu infuzije, ili pomoćnim supstancama, što je dalje korigovano u farmaceutsko-tehnološkom procesu proizvodnje. Fizičko-hemijske inkompatibilije lekova često se mogu vizuelno uočiti, u vidu pojave zamućenosti, koagulacije, precipitacije, kristalizacije, flokulacije emulzije, promene boje itd., dok u određenim slučajevima to nije moguće zbog niskih koncentracija aktivnih supstanci, zbog čega je potrebno izričito pratiti uputstvo za pripremu i primenu leka prema preporukama proizvođača.

Tabela 1.5 Primeri inkompatibilija preparata lekova namenjenih za parenteralnu primenu

Lek A	Lek B	Ishod
aminofilin	amjodaron	zamućenje, pa formiranje precipitata
	magnezijum-sulfat, vitamin C	zamućenje, formiranje vidljivih čestica i/ili promena boje
	ciprofloksacin, klaritromicin, diazepam	kristalizacija
ceftriakson	kalcijum-hlorid, kalcijum-glukonat, dobutamin, haloperidol, impipenem-cilastatin, pentazocin, vitamin C	zamućenje, formiranje vidljivih čestica i/ili promena boje
	dantrolen, diazepam, labetalol	precipitacija
	sulfametoksazol/trimetoprim	zamućenje i precipitacija
furosemid	amjodaron	mlečna zamućenost
	ciprofloksacin, diazepam, diltiazem	precipitacija
	kaspofungin-acetat	formiranje želatinoznog precipitata
	klaritromicin	trenutno zamućenje i nakon 15 minuta formiranje precipitata
	haloperidol	zamućenje i formiranje vidljivih čestica
	lansoprazol	mikroprecipitacija
	verapamil	zamućenje, formiranje vidljivih čestica i/ili promena boje

1.2.2.2 Farmakokinetičke interakcije

U farmakokinetičkim interakcijama zajedničko je da dolazi do promene koncentracije leka na mestu delovanja, zbog promena koje su se mogle desiti na nivou bilo kog farmakokinetičkog procesa – resorpcije, raspodele, metabolizma ili ekskrecije leka, usled prisustva drugog leka. Teorijski, lakše ih je predvideti poznajući karakteristike lekova, dok stepen i intenzitet u kojem se mogu ispoljiti u kliničkoj praksi prilično varira. Suprotno, za farmakodinamske interakcije koje podrazumevaju promenu u delovanju jednog leka bez izmena u njegovoj farmakokinetici, lakše možemo predvideti u kojoj meri će biti od kliničkog značaja kod pacijenta. [57, 58]

Resorpcija

Najveći broj lekova u terapiji primenjuje se peroralno, sa namenom za sistemsko delovanje nakon procesa resorpcije koji se dominantno dešava u tankom crevu, koje odlikuje velika resorptivna površina i dobra prokrvljenost. S tim u vezi, i najveći broj LLI na nivou resorpcije dešava se upravo u lumenu gastrointestinalnog trakta. Osnovnu razliku treba napraviti između LLI pri kojima dolazi do promene stepena resorpcije, odnosno ukupne količine leka koja dospeva u sistemsku cirkulaciju, i onih pri kojima dolazi do promene u brzini resorpcije leka. Za lekove koji se primenjuju u hroničnoj terapiji, u ponovljenim dozama, promena brzine resorpcije obično nije od velikog značaja, ukoliko stepen resorpcije ostaje nepromenjen (npr. varfarin). Suprotno, lekovi koji se primenjuju u pojedinačnoj dozi, u akutnim stanjima, kada je potrebno brzo dostići visoku koncentraciju leka, smanjenje brzine resorpcije može rezultovati izostankom terapijskog efekta (npr. analgetici). [53]

U nastavku su predstavljeni osnovni mehanizmi LLI na nivou resorpcije:

a) promene u gastrointestinalnom pH

Prolazak lekova kroz mukozne membrane procesom pasivne difuzije zavisi od stepena jonizacije lekovite supstance, odnosno, od odnosa nejonizovanog i jonizovanog oblika leka. Stoga, proces resorpcije primarno zavisi od pKa leka, lipofilnosti leka, kao i pH vrednosti sadržaja u gastrointestinalnom traktu. Zbog toga je resorpcija acetilsalicilne kiseline iz želuca mnogo veća pri nižem pH. Može se očekivati da promene u gastričnom pH usled primene antagonista H₂ receptora ili inhibitora protonske pumpe mogu imati uticaja na proces resorpcije lekova, međutim, u praksi ishod često može biti nepredvidljiv zbog mogućeg učešća većeg broja mehanizama, kao što su heliranje, adsorpcija ili promena motiliteta. Ipak, povećanje pH usled primene antagonista H₂ receptora ili inhibitora protonske pumpe dovodi do klinički značajnog smanjenja resorpcije ketokonazola, zbog čega se savetuje da se antimikotik primenjuje 2 sata pre antagoniste H₂ receptora, dok u slučaju inhibitora protonske pumpe, potrebno je primeniti ketokonazol uz kiselo gazirano piće, što bi trebalo da obezbedi dovoljnu kiselost gastričnog pH za konverziju i resorpciju ketokonazola. Izvojeni primeri prikazani su u Tabeli 1.6.

b) adsorpcija, heliranje i ostali kompleksirajući mehanizmi

Aktivni ugalj namenjen je da deluje kao adsorbens prilikom predoziranja lekovima ili za uklanjanje drugih toksičnih agenasa. Svakako, utiče na smanjenje sistemske izloženosti organizma leku koji se primenjuje u terapijskim dozama. Antacidi takođe mogu adsorbovati veliki broj lekova. Tetraciklini zbog svoje strukture mogu formirati helatne komplekse sa

brojnim dvovalentnim i trovalentnim metalnim jonima, kao što su joni kalcijuma, aluminijuma, bizmuta i gvožđa. Nastali kompleksi se potom teško resorbuju i imaju smanjen antibakterijski efekat. Metalni joni se nalaze u antacidima u značajnoj količini. Razdvajanjem primene leka 2-3 sata u odnosu na primenu antacida može se izbeći neželjena interakcija. Holestiramin, anjonska jonoizmenjivačka smola, koja se koristi za smanjenje nivoa holesterola ili u redukciji pruritusa izazvanog parcijalnom opstrukcijom biijarnog trakta vezivanjem žučnih kiselina i metabolita hosterola u crevu, takođe može da adsorbuje i veliki broj lekova (npr. digoksin, varfarin, levotiroksin). Primeri LLI u čijoj je osnovi proces formiranja helata, kompleksiranja ili adsorpcije, prikazani su dalje u Tabeli 1.6.

c) promene u motilitetu gastrointestinalnog trakta

Antimuskarinski lekovi smanjuju motilitet gastrointestinalnog trakta, i time mogu uticati na resorpciju određenih lekova. Triciklični antidepresivi na ovaj način mogu povećati stepen resorpcije lekova tako što produžavaju vreme potrebno za odvijanje procesa rastvaranja i resorpcije lekova. Međutim, u slučaju levodope, efekat je suprotan jer dolazi do povećane razgradnje levodope zbog metabolizma u mukozi intestinuma. Metoklopramid, kao prokinetik, utiče na ubrzan tranzit lekova kroz gastrointestinalni trakt, i time skraćuje vreme kontakta rastvorenih molekula leka sa površinom epitela, ometajući proces resorpcije.

Tabela 1.6 Primeri farmakokinetičkih lek-lek interakcija na nivou resorpcije [53]

Lek A (lek pogođen interakcijom)	Lek B (lek koji prouzrokuje interakciju)	Ishod
ciklosporin	orlistat	smanjena resorpcija masti iz hrane, a time i lipofilnih lekova
digoksin	metoklopramid	smanjena resorpcija digoksina iz preparata sa odloženim oslobađanjem zbog povećanog motiliteta gastrointestinalnog trakta
digoksin, levotiroksin, varfarin	holestiramin	smanjena resorpcija zbog vezivanja leka za smole
ketokonazol	antacidi, antagonisti H ₂ receptora, inhibitori protonske pumpe	smanjena resorpcija zbog smanjenja rastvorljivosti ketokonazola pri povećanom pH
penicilamin	antacidi (koji sadrže jone aluminijuma i/ili magnezijuma), preparati gvožđa	smanjena resorpcija usled formiranja helatnih kompleksa
metotreksat	neomicin	smanjena resorpcija usled malapsorpcije izazvane neomicinom
hinolonski antibiotici	antacidi (koji sadrže jone aluminijuma i/ili magnezijuma), preparati gvožđa ili cinka	formiranje kompleksa koji se slabo resorbuju
tetraciklini	antacidi (koji sadrže jone aluminijuma, kalcijuma, magnezijuma i/ili bizmuta), preparati gvožđa ili cinka	formiranje slabo rastvorljivih helata

d) indukcija ili inhibicija transportnih proteina

Oralna biološka raspoloživost lekova u velikoj meri određena je (ograničena) aktivnošću transportnih proteina, čija je funkcija da vrte lek koji je prošao pasivnom difuzijom kroz mukozu nazad u lumen gastrointestinalnog trakta. Najpoznatiji protein je P-glikoprotein, transmembranski protein koji funkcioniše po principu efluksne pumpe, a nalazi se na velikom broju mesta u organizmu ispoljavajući zaštitnu ulogu. Digoksin je supstrat za P-glikoprotein, zbog čega može stupati u LLI sa lekovima koji deluju kao induktori ili inhibitori navedenog transportnog proteina. Najznačajniji supstrati, induktori i inhibitori P-glikoproteina prikazani su u Tabeli 1.7.

Tabela 1.7 Najznačajniji supstrati, induktori i inhibitori P-glikoproteina [53]

Supstrati	Induktori	Inhibitori
aliskiren	karbamazepin	amjodaron
kolhicin	rifampicin	azitromicin
digoksin	kantarion	ciklosporin
everolimus	tipranavir	klaritromicin
feksofenadin		dronedaron
loperamid		eritromicin
paklitaksel		itrakonazol
sirolimus		ketokonazol
talinolol		ranolazin
topotekan		ritonavir
		valspodar
		verapamil

e) malapsorpcija izazvana lekovima

Neomicin, peroralno primenjen, može izazvati malapsorpcijski sindrom sličan onom u celijačnoj bolesti. Posledično može doći do smanjenja resorpcije mnogih lekova, poput digoksina i metotreksata. Iako neomicin ima ograničeno indikacijsko područje i primenjuje se peroralno samo u sklopu preoperativnih zahvata na kolonu, ili u slučaju hepatičke kome, navedene karakteristike svakako treba imati na umu prilikom razmatranja terapije pacijenta.

Raspodela

U farmakokinetičkom procesu raspodele dolazi do, u najvećem broju slučajeva, reverzibilnog prelaska leka iz jednog dela organizma u drugi. Lek se cirkulacijom prenosi do perifernih tkiva i organa, gde na osnovu koncentracionog gradijenta napušta intravaskularni prostor. U cirkulaciji lek se nalazi u više oblika, u zavisnosti od fizičko-hemijskih karakteristika. Lekovi hidrofilnih karakteristika najčešće su rastvoreni u plazmatskoj vodi, dok se veći broj lekova reverzibilno vezuje za proteine plazme, i to pretežno albuminsku frakciju. Pored proteina plazme, i transportni proteini imaju značajnu ulogu na raspodelu nekih lekova, pošto u procesu raspodele učestvuju i mehanizmi koji uključuju aktivnost transmembranskih proteina, pored procesa pasivne difuzije i pinocitoze. Od pomenutih transportnih proteina, otkriven je veliki broj anjonskih i katjonskih transportera, dok dominantan značaj u literaturi imaju P-glikoprotein kao efluksni, i OATP1B1 (*Organic Anion Transporting Polypeptides*) kao glavni inluksni protein. Na proces raspodele i vrednost parametra volumena raspodele (volumena distribucije; Vd) leka utiču, dakle, stepen vezivanja za proteine plazme, prokrvljenost, aktivnost transportnih proteina, afinitet leka za tkivo, kao i afinitet tkiva za lek.

Osnovni mehanizmi uključeni u klinički značajne LLI na nivou raspodele uključuju:

a) vezivanje leka za proteine

Kao što je već pomenuto, određeni lekovi mogu u potpunosti biti rastvoreni u plazmatskoj vodi, dok je za veći broj lekova karakteristično da je samo određena frakcija slobodna, dok se preostala količina leka transportuje u obliku kompleksa sa proteinima plazme. Stepem vezivanja za proteine plazme značajno varira između lekova. Dikumarol, varfarin i levotiroksin su primeri sa veoma visokim procentom vezivanja, oko 99%. Lekovi se takođe mogu vezivati i za albumin u intersticijalnom prostoru, a takođe i za proteine u tkivima, kao što je primer vezivanja digoksina za proteine u srčanom mišiću.

Vezivanje lekova za proteine plazme je reverzibilan proces, sa uspostavljanjem ravnoteže između vezanih i nevezanih molekula leka. Nevezana frakcija leka je slobodna za dalju raspodelu i farmakološki je aktivna, dok vezana frakcija predstavlja cirkulišući, ali farmakološki neaktivan „depo“ leka, koji je takođe privremeno zaštićen od procesa metabolizma i ekskrecije, ukoliko je lek niskog ekstrakcionog odnosa. Kako slobodni molekuli leka podležu metabolizmu, tako dolazi do disocijacije novih molekula iz kompleksa sa proteinima plazme koji pokazuju farmakološku aktivnost, pre nego budu dalje eliminisani iz organizma.

U zavisnosti od koncentracije lekova i njihovog relativnog afiniteta za vezna mesta, jedan lek može stupiti u kompeticiju sa drugim i dovesti do njegovog istiskivanja iz kompleksa sa proteinima. Tako istisnut, i sada aktivan lek, prelaskom u plazmatsku tečnost dovodi do porasta slobodne koncentracije leka. Tako na primer, kod leka gde je došlo do smanjenja vezivanja za proteine plazme sa 99% na 95%, dolazi do porasta slobodne koncentracije leka sa 1% na 5% (petostruko povećanje). Na ovaj način, povećanje slobodne i farmakološki aktivne koncentracije značajno je samo za lekove koji se u najvećem delu nalaze u plazmi, dok su manje distribuirani u tkivima. Takvi su lekovi sa malim prividnim vrednostima Vd, kao što je sulfonilurea (tolbutamid 96% vezan, Vd=10 L), oralni antikoagulansi (varfarin 99% vezan, Vd=9 L), i fenitoin (90% vezan, Vd=35 L). Dalje, kod lekova sa niskim ekstrakcionim odnosom, gde se samo mala frakcija leka u potpunosti ukloni iz cirkulacije pri jednom prolasku kroz

eliminacioni organ, tranzitorno povećanje slobodne frakcije leka nije od kliničkog značaja jer će biti efikasno eliminisana iz organizma. Takav je primer varfarina, sulfoniluree, fenitoina, metotreksata i valproinske kiseline, koji imaju visok stepen vezivanja za proteine plazme, ali takođe i nizak hepatički ekstrakcioni odnos. U *in vitro* istraživanjima mnogi lekovi su pokazali karakteristike kompetitivnog vezivanja za proteine plazme, dok u kliničkoj praksi izostaje klinički značaj tih LLI zbog puferovanja efekta u organizmu. Izvodi se zaključak da je značaj LLI na nivou vezivanja leka za proteine plazme prenatlažen, kao i da se veliki klinički značaj može očekivati samo kod intravenski primenjenih lekova sa visokim ekstrakcionim odnosom, kratkog poluvremena eliminacije, brzog farmakološkog dejstva i sa malom terapijskom širinom. Primer leka sa navedenim karakteristikama je lidokain. [59, 60]

Bez obzira na navedeni zaključak, neophodno je poznavati karakteristike lekova u pogledu vezivanja za proteine plazme, zbog postupka terapijskog praćenja leka (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*). Ukoliko je pacijentu koji je na hroničnoj terapiji fenitoinom uveden novi lek koji ima potencijal da ga istisne iz kompleksa sa proteinima plazme, trenutno povećanje slobodne frakcije ulazi u proces metabolizma, tako da vrlo brzo koncentracija slobodnog leka pada na početnu vrednost, dok će ukupna koncentracija leka u plazmi biti smanjena. Ukoliko se u praćenju terapije određuje ukupna koncentracija leka, može se izvesti pogrešan zaključak da je fenitoin subdoziran i da je potrebno povećati dozu leka. Međutim, pošto je koncentracija slobodnog, farmakološki aktivnog leka nepromenjena, povećanje doze može da nosi visok rizik za bezbednost. [53]

a) indukcija ili inhibicija transportnih proteina

Pomenuti P-glikoprotein se nalazi u biološkim membranama na više mesta u organizmu, tako da može uticati na proces resorpcije leka (crevo), raspodele (mozak, limfociti, testisi, placenta) i eliminacije (putem urina ili žuči). Nalazi se i u membrani ćelija kancera, gde je i bio prvi put otkriven i okarakterisan. [61] Za lekove u terapiji kancera, antiretrovirusne lekove, kao i lekove koji imaju slab prolaz kroz krvno-moždanu barijeru, a mesto dejstva je u centralnom nervnom sistemu, veliki značaj u istraživanjima pridaje se identifikaciji jedinjenja koja bi svojom inhibitornom aktivnošću P-glikoproteina povećali prolazak leka do ciljnog mesta dejstva. Primer je valspodar (Tabela 1.7), koji se kao eksperimentalna supstanca koristi u kliničkim studijama da se utvrdi klinički značaj i uticaj na ishode pacijenata sa različitim tipovima karcinoma (ovarijuma, dojke, bubrega, limfoma, leukemije, sarkoma, metastatske bolesti).

Do sada je potvrđen klinički značaj interakcije digoksina, kao supstrata za P-glikoprotein, sa rifampicinom i verapamilom. Rifampicin je induktor P-glikoproteina, odnosno povećava njegovu ekspresiju u ćelijama epitela creva, dovodeći do izbacivanja digoksina u lumen creva, smanjujući stepen resorpcije i biološku raspoloživost. Suprotno, verapamil inhibicijom P-glikoproteina dovodi do povećanja koncentracije digoksina u sistemske cirkulaciji. Slično, ketokonazol dovodi do povećanog prodora ritonavira u cerebrospinalnu tečnost.

Međutim, za navedene interakcije koje uključuju indukciju/inhibiciju P-glikoproteina, može se razmatrati i uzajamni uticaj putem P-glikoproteina i CYP3A4 izoenzima, kao i uticaj genetičkog polimorfizma na interindividualnu ekspresiju P-glikoproteina. Stoga se pojedinačni doprinos same indukcije i inhibicije ne može sa sigurnošću utvrditi. Naime, tkivna distribucija CYP3A4 izoenzima i P-glikoproteina je slična, a takođe postoji i značajno preklapanje među

supstratima, induktorima i inhibitorima za navedene proteine. CYP3A4 i P-glikoprotein deluju na koordinisan način u crevu, tako da P-glikoprotein može uticati na stepen intestinalne metaboličke transformacije leka putem CYP3A4. Predložena je teorija da P-glikoprotein izbacivanjem leka iz epitela creva produžava vreme njegovog boravka u crevu, a time povećava i izloženost leka prema CYP3A4 rezultujući u ekstenzivnom metabolizmu u zidu creva i smanjenju biološke raspoloživosti leka. Ako drugi lek istovremeno inhibira i P-glikoprotein i CYP3A4, povećaće se količina leka koja dospeva nepromenjena u sistemsku cirkulaciju. Pak, uzajamno dejstvo P-glikoproteina i CYP3A4 veruje se da je suprotno u jetri. Na nivou jetre, inhibicijom P-glikoproteina povećava se ulazak leka u hepatocite i stepen metaboličke transformacije leka. Na finalni ishod suspektne LLI u kliničkoj praksi utiče i način primene leka – da li je u pitanju kontinuirana primena ili primena odgovarajućih doza u vremenskim intervalima, pojedinačno ili ponovljeno doziranje, kao i vreme primene. Na primer, Američka uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration, FDA*) u smernicama za planiranje i izvođenje kliničkih studija predlaže razdvajanje primene kandidata koji je supstrat za OATP i CYP izoenzime od primene rifampicina, kao induktora CYP izoenzima, ali inhibitora OATP, kako bi se tačnije procenio efekat indukcije. U navedenom slučaju supstrat za CYP izoenzim i OATP primenio bi se sa vremenom odlaganja u odnosu na rifampicin. [62] Kako bi se razdvojili i objasnili pojedinačni efekti P-glikoproteina i CYP3A4, prihvaćen pristup je da se koriste test jedinjenja koja su supstrati samo za P-glikoprotein, kao što je talinolol, ali se koristi i digoksin, iako u malom procentu ulazi u metabolički put posredovan CYP3A4 izoenzimom. [63]

Metabolizam

Mali broj lekova se eliminiše u nepromenjenom obliku iz organizma putem urina. Preostali lekovi, da bi se mogli izlučiti putem bubrega, potrebno je da u procesu metaboličke biotransformacije pređu u hidrofilniji oblik. Generalno, metabolizam lekova odvija se kroz dve faze. Reakcije I faze nazivaju se reakcijama funkcionalizacije, gde se u polazni molekul leka uvode manje funkcionalne grupe koje ne menjaju značajno polarnost molekula, već obezbeđuju vezna mesta za konjugaciju sa većim polarnim endogenim molekulima, što se odvija reakcijama II faze (konjugacije). Reakcije I faze obuhvataju oksidaciju, redukciju i hidrolizu. Najznačajniji enzimi koji učestvuju u metabolizmu najvećeg broja lekova na tržištu (preko 90%) su izoenzimi CYP450 familije, koji su neophodni za proces oksidacije ksenobiotika. Najznačajniji su izoenzimi CYP3A4, potom CYP2D6 i CYP2C9, a zatim i CYP1A2, CYP2C8 i CYP2C19. U metabolizmu malog broja lekova identifikovano je da učestvuju CYP2B6 i CYP2E1. Od enzima II faze značajni su UDP-glukuroniltransferaza i N-acetiltransferaza. [64]

Kada se procenjuju moguće posledice interakcija, potrebno je imati na umu da se određeni lekovi u terapiji primenjuju u inaktivnom obliku (kao *prodrug*, odnosno prolek), i tek u procesu metabolizma nastaju farmakološki aktivna jedinjenja.

U razmatranju LLI na nivou metabolizma, posebno će biti opisana dešavanja u okviru presistemskog i sistemskog metabolizma lekova:

a) promene u presistemskom metabolizmu

Presistemski ili metabolizam prvog prolaska kroz jetru opisuje fenomen metaboličke biotransformacije peroralno primenjenih lekova, gde lek koji se resorbuje iz tankog creva najpre portalnom cirkulacijom stiže u jetru, a tek se potom donjom šupljom venom sprovodi do srca i biva distribuiran u sistemsku cirkulaciju. U tom procesu, veliki broj visoko lipofilnih

lekova podleže metabolizmu u zidu creva ili u jetri, tako da u sistemsku cirkulaciju dospeva manja količina nepromenjenog leka. LLI na nivou presistemskog metabolizma mogu se javiti zbog promene u protoku krvi kroz jetru, kao i zbog indukcije ili inhibicije CYP450 izoenzima ili drugih enzima koji učestvuju u metabolizmu prvog prolaska.

Postoji veliki broj dokaza da određeni lekovi mogu imati značajan uticaj na stepen presistemskog metabolizma tako što vrše indukciju ili inhibiciju CYP450 izoenzima u zidu creva i/ili u jetri. Inhibicijom presistemskog metabolizma povećava se količina leka koja se resorbuje, odnosno stiže u sistemsku cirkulaciju, međutim, ovaj tip LLI svrstava se u interakcije na nivou metabolizma, a ne procesa resorpcije. Iako spada u lek-hrana interakcije, sok od grejpfruta značajan je inhibitor intestinalnog CYP3A4 izoenzima i pokazano da je u kombinaciji sa takrolimusom dovodi do čak trostrukog povećanja sistemske izloženosti organizma leku, što se reflektuje povećanjem površine ispod krive (PIK) takrolimusa.

b) indukcija enzima

Metabolički put oksidacije putem CYP450 izoenzima je najčešći primer indukcije metabolizma lekova. Rifampicin je najpoznatiji induktor, koji u različitom stepenu utiče na različite izoenzime CYP450 familije. Takođe, pokazano je da indukuje i proces glukuronidacije, kao i aktivnost transportnih proteina. U Tabelama 1.8-1.13 dat je prikaz najznačajnijih supstrata i induktora izoenzima CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1, prema rezultatima kliničkih farmakokinetičkih studija. Intenzitet i trajanje enzimske indukcije zavise od poluvremena eliminacije leka induktora, primenjene doze i biološkog poluvremena odgovarajućeg izoenzima. Za dostizanje potpunog efekta induktora potrebno je u proseku 2-3 nedelje, dok efekat može da bude prisutan i nekoliko nedelja po obustavi induktora. Ovaj mehanizam čest je uzročnik klinički značajnih LLI, a takođe ga mogu prouzrokovati i neki halogenovani insekticidi i duvanski dim. Određeni lekovi imaju karakteristiku autoindukcije, odnosno dovode do indukcije sopstvenog metabolizma, što treba imati u vidu prilikom početne titracije doze ili naknadnih korekcija u režimu doziranja.

U slučaju da se lek supstrat inaktivira u procesu metabolizma, interakcijom se može lako upravljati u smislu povećanja doze leka uz neophodan češći monitoring pacijenta, uz obaveznu redukciju doze po obustavi primene leka induktora. Ukoliko se lek primenjuje kao *prodrug*, može se očekivati pojačan efekat.

c) inhibicija enzima

Inhibicija enzima češće se sreće u kliničkoj praksi i za razliku od procesa indukcije efekat se može brže uočiti, za 2-3 dana od uvođenja inhibitora u terapiju. Isto tako, dolazi brže do kumulacije aktivnog oblika leka i ispoljavanja toksičnosti. Proces indukcije je sporiji jer zahteva povećanu sintezu proteina, dok u slučaju inhibicije lek inhibitor se može direktno vezati za enzim i blokirati njegovu funkciju. Vezivanje inhibitora za enzim može biti reverzibilno ili ireverzibilno. Azoli spadaju u reverzibilne, kompetitivne inhibitore, odnosno takmiče se za isto aktivno mesto kao i supstrat. Postoje i reverzibilni nekompetitivni inhibitori koji se vezuju za alosterno mesto na enzimu, ne sprečavajući vezivanje supstrata za aktivno mesto, ali ometaju funkciju enzima. Makrolidni antibiotici predstavnici su lekova koji se, formiranjem aktivnih intermedijera, ireverzibilno vezuju za enzim, tako da je za enzimsku aktivnost potrebna sinteza novih molekula. Inhibitorski potencijal novih kandidata za lekove ispituje se *in vitro* korišćenjem probnih supstrata. Dalje se klinička relevantnost potvrđuje u kliničkim farmakokinetičkim studijama, takođe koristeći probne supstance kao supstrate za ispitivani izoenzim. Efekat inhibitora izražava se kao snažan, umeren ili slab, prema promenama u vrednostima PIK-a ili klirensa supstrata. Međutim, klinički značaj zavisi od

terapijske širine supstrata. Na primer, čak i slab inhibitor može dovesti do klinički značajnog povećanja koncentracije varfarina, kao leka sa uskom terapijskom širinom, i mogućeg krvarenja. Dok, čak i veliko povećanje sistemske izloženosti omeprazolu pod dejstvom jakog inhibitora, neće imati klinički značaj. U Tabelama 1.8-1.13 dat je prikaz najznačajnijih inhibitora izoenzima CYP1A2 (Tabela 1.8), CYP2C9 (Tabela 1.9), CYP2C19 (Tabela 1.10), CYP2D6 (Tabela 1.11), CYP2E1 (Tabela 1.12), i CYP3A4 (Tabela 1.13) na osnovu dokaza iz kliničkih studija.

Za tačnije predviđanje uticaja indukcije ili inhibicije sistemskog metabolizma na biološku raspoloživost leka, potrebno je poznavati vrednost hepatičkog ekstrakcionog odnosa za određeni lek. Ekstrakcioni odnos pokazuje frakciju leka koje se eliminiše putem jetre pri jednom prolasku kroz taj eliminacioni organ, a određuje se iz koncentracija leka u arterijskoj i venskoj krvi. Razlikuju se tri grupe lekova: sa visokim ($>0,7$), srednjim ($0,3-0,7$) i niskim ($<0,3$) ekstrakcionim odnosom. Na hepatički klirens lekova sa visokim ekstrakcionim odnosom značajno utiče brzina protoka krvi kroz jetru, dok je kod lekova niskog ekstrakcionog odnosa hepatički klirens određen frakcijom nevezanog leka u krvi, kao i vrednošću intrinzičkog klirensa. Intrinzički klirens predstavlja maksimalni metabolički kapacitet jetre da eliminiše lek, bez uticaja ograničavajućih faktora kao što su protok krvi kroz jetru ili vezivanje leka za proteine plazme. [64]

d) genetički faktori

Istraživanja su doprinela otkriću genetičkog polimorfizma kod određenih izoenzima CYP450 familije, što znači da je najmanje 1% populacije nosilac varijantnog gena što za posledicu može imati značajnu varijabilnost u metaboličkom kapacitetu. Najbolji primer je CYP2D6 izoenzim, gde 5-10% Evropljana ima gen sa malom ili nikakvom aktivnošću, zbog prisustva dva nefunkcionalna alela, i koji su okarakterisani kao spori ili slabi metabolizeri (*PM, poor metabolizers*). Najveći procenat populacije 70-80% nosi gen sa dva funkcionalna alela, odnosno pokazuju normalnu enzimsku aktivnost, i definisani su kao normalni ili ekstenzivni metabolizeri (*EM, extensive metabolizers*). Intemedijerni metabolizeri (10-17% Evropske populacije) imaju jedan funkcionalan i jedan nefunkcionalan alel, stoga pokazuju umerenu enzimsku aktivnost (*IM, intermediate metabolizers*). Međutim, 3-5% Evropljana ima više od jednog funkcionalnog gena, što rezultuje u povećanom sadržaju enzima i zbog toga se svrstavaju u ultrabrze metabolizere (*UM, ultrarapid metabolizers*). Za određivanje fenotipa u populaciji, koriste se probne supstance za odgovarajući izoenzim. Na primer, dekstrometorfan se koristi kao probna supstanca za CYP2D6. [53]

Imajući u vidu značajan uticaj genetičkih faktora, jasno je da može postojati velika interindividualna varijabilnost u manifestaciji i intenzitetu LLI. Ukoliko pacijent pripada PM fenotipu, primena inhibitora CYP2D6 neće dovesti do pojave klinički značajnih posledica.

Tabela 1.8 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP1A2 [53]

CYP1A2				
Supstrati	osetljivi	umereno osetljivi	male osetljivosti	neklasifikovani
	alosetron	klozapin	meksiletin	amitriptilin
	kofein	olanzapin		flekainid
	duloksetin	ropivakain		imipramin
	melatonin	teofilin		kломipramin
	takrin			rasagilin
	tizanidin			ropinirol
				zolmitriptan
Induktori	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
		fenitoin		duvanski dim
				fenobarbiton
				rifampicin
				ritonavir
Inhibitori	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
	enoksacin (400 mg dnevno)	ciprofloksacin	cimetidin	aciklovir
	fluvoksamin	enoksacin (100 mg ili 200 mg dnevno)	disulfiram	diltiazem
		kombinovani oralni kontraceptivi	norfloksacin	takrin
		meksiletin	pefloksacin	tiklopidin
		pipemidinska kiselina	propafenon	zileuton
		tiabendazol	verapamil	

Tabela 1.9 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP2C9 [53]

CYP2C9				
Supstrati	osetljivi	umereno osetljivi	male osetljivosti	neklasifikovani
		celekoksib	fenitoin	diklofenak
		glimepirid	flurbiprofen	glibenklamid
		S-varfarin	fluvastatin	gliklazid
			ibuprofen	glipizid
			irbesartan	hlorpropamid
			losartan	tolbutamid
			nateglinid	
Induktori	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
		rifampicin	aprepitant	
Inhibitori	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
		amjodaron	bosentan	
		flukonazol (200 mg i 400 mg dnevno)	flukonazol (100 mg dnevno)	
		mikonazol	fluvastatin (80 mg dnevno)	
		sulfinpirazon	fluvoksamin (150 mg dnevno)	
			sulfinpirazon	
			vorikonazol	
			zafirlukast	

Tabela 1.10 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP2C19 [53]

CYP2C19				
Supstrati	osetljivi	umereno osetljivi	male osetljivosti	neklasifikovani
	omeprazol	citalopram	vilostazol	klopidogrel
		diazepam	fenitoin	
		lansoprazol		
		moklobemid		
		rabeprazol		
Induktori	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
		rifampicin	artemisinin	
Inhibitori	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
	flukonazol (100 mg dnevno)	moklobemid	armodafinil	cimetidin
	fluvoksamin	omeprazol	esomeprazol (30 mg dnevno)	
	tiklopidin	vorikonazol	izonijazid	
			modafinil	
			omeprazol (20 mg dnevno)	

Tabela 1.11 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP2D6 [53]

CYP2D6				
Supstrati	osetljivi	umereno osetljivi	male osetljivosti	neklasifikovani
	atomoksetin	nortriptilin	darifenacin	amitriptilin
	dezipramin	propranolol	duloksetin	donepezil
	dekstrometorfan	tolterodin	flekainid	kломipramin
	metoprolol		galantamin	klozapin
	perfenazin		imipramin	kodein
			karvedilol	risperidon
			meksiletin	tamoksifen
			pindolol	tioridazin
			propafenon	trimipramin
				venlafaksin
Induktori	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
			karbamazepin	
			rifampicin	
Inhibitori	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
	bupropion	duloksetin	amjodaron	hinin
	fluoksetin	propafenon	celekoksib	moklobemid
	hinidin	propoksifen	cimetidin	venlafaksin
	paroksetin	ritonavir (500 mg dva puta dnevno)	citalopram	
	terbinafin		escitalopram	
			ranolazin	
			ritonavir (100 mg dnevno)	
			sertralin	

Tabela 1.12 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP2E1 [53]

CYP2E1				
Supstrati	osetljivi	umereno osetljivi	male osetljivosti	neklasifikovani
	hlorzoksazon			
Induktori	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
		izonijazid		alkohol
Inhibitori	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
	disulfiram	izonijazid		

Tabela 1.13 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP3A4 [53]

CYP3A4 Supstrati osetljivi	umereno osetljivi	male osetljivosti	neklasifikovani	takođe su i induktori ili inhibitori CYP
alfentanil	alprazolam	almotriptan	bromokriptin	amjodaron
budesonid (<i>per os</i>)	atorvastatin	aripiprazol	ciklofosamid	amprenavir
bupiron	bosentan	buprenorfin	ciklosporin	aprepitant
dasatinib	budesonid (inhalaciono)	donepezil	cisaprid	atazanavir
eletriptan	cilostazol	erlotinib	derivati ergot alkaloida	darunavir
eplerenon	deksametazon	fentanil (intravenski)	dizopiramid	diltiazem
felodipin	docetaksel	galantamin	dutasterid	fosamprenavir
flutikazon (intranazalno)	domperidon	gefitinib	irinotekan	fosaprepitant
kvetiapin	eszopiklon	haloperidol	risperidon	indinavir
lerkanidipin	flutikazon (inhalaciono)	imatinib	temsirolimus	itrakonazol
lovastatin	hinidin	lidokain (<i>per os</i>)	toremifen	karbamazepin
maravirok	kabergolin	metadon	vinblastin	nelfinavir
midazolam	lapatinib	reboksetin	vinkristin	rifabutin
salmeterol	loperamid	sibutramin		ritonavir
sildenafil	metiprednizolon	sunitinib		sakvinavir
simvastatin	nilotinib	zolpidem		tipranavir
sirolimus	oksibutinin	zopiklon		vorikonazol
triazolam	pimozid			verapamil
vardenafil	ranolazin			
	solifenacin			
	takrolimus			
	tadalafil			
	tolterodin			
	trazodon			

Tabela 1.13 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP3A4 (nastavak) [53]

CYP3A4				
Induktori				
veoma snažni	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
fenitoin		kantarion	armodafinil	aprepitant
karbamazepin			modafinil	bosentan
rifampicin				efavirenz
				fenobarbiton
				nevirapin
				rifabutin
				rufinamid
CYP3A4				
Inhibitori				
veoma snažni	snažni	umereni	slabi	neklasifikovani
inhibitori HIV proteaze	boceprevir	aprepitant	cimetidin	delavirdin
ketokonazol	itakonazol	diltiazem	fosaprepitant	imatinib
kobistat	klaritromicin	eritromicin	roksitromicin	nelfinavir
ritonavir (100 mg dva puta dnevno)	sakvinavir	flukonazol	sok od grejpfruta	ranolazin
vorikonazol	telaprevir	nefazodon		
	telitromicin	posakonazol		
		verapamil		

Izlučivanje

Sa izuzetkom inhalacionih, najveći broj lekova izlučuje se iz organizma putem urina ili žuči, odnosno fecesa. Prolaskom krvi kroz bubrege, lekovi se dopremaju do glomerula, čiju membranu mogu da prođu samo mali polarni molekuli. Lekovi veće molekulske mase zahtevaju učešće transportnih proteina, koji ih kroz membranu tubula aktivno sekretuju iz krvi u tubulsku tečnost. Pored mehanizama glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije, u formiranju finalnog sastava urina uključen je i proces aktivne i pasivne tubularne reapsorpcije, kada lekovi mogu biti vraćeni u krv. Interakcije lekova na nivou bubrega uključuju mehanizme uticaja na urinarni pH, aktivne transportne sisteme i protok krvi kroz bubrege. Primeri interakcija prikazani su u Tabeli 1.14.

Mehanizmi LLI na nivou izlučivanja uključuju:

a) promena urinarnog pH

Da bi se lek mogao reapsorbovati pasivnim procesom iz tubulske tečnosti, potrebno je da bude u nejonizovanom obliku. Zakišeljavanjem urina povećava se stepen jonizacije slabo baznih lekova (pKa 7,5-10,5), zbog čega je favorizovano njihovo izlučivanje, i suprotno, alkalisanjem urina povećava se stepen jonizacije i izlučivanje slabo kiselih lekova (pKa 3-7,5). S obzirom da je mali broj lekova čiji je dominantan put eliminacije izlučivanje u nepromenjenom obliku putem urina, retki su primeri klinički značajnih LLI sa ovim mehanizmom. Aspirin, primenjen u većim analgetičkim dozama imaće pojačano izlučivanje uz istovremenu primenu antacida koji alkališu urin. Interakcija antacida sa metotreksatom spada u klinički značajne. Svakako, veći je značaj korekcije urinarnog pH u slučaju trovanja lekovima, sa ciljem njihove forsirane diureze i brže eliminacije iz organizma.

b) promene u procesu aktivne tubularne sekrecije

Lekovi se mogu takmičiti za vezivanje za isti transportni protein u membrani tubula, rezultujući u promeni ekskrecije drugog leka. Transporteri preko kojih se odvija proces sekrecije i mehanizam LLI su iz grupe organskih anjonskih transportera ili P-glikoprotein. Pored kompeticije, moguć je mehanizam putem indukcije ili inhibicije transportera. Na nivou bubrega, indukcija P-glikoproteina ima za posledicu povećanje renalnog klirensa leka. Amjodaron i verapamil inhibicijom P-glikoproteina u tubulima smanjuju izlučivanje digoksina i mogu dovesti do njegove toksičnosti.

c) promene u protoku krvi kroz bubreg

Protok je u najvećoj meri određen stvaranjem renalnih vazodilatatornih prostaglandina. Prostaglandini vrše vazodilataciju aferentne arteriole glomerula, povećavajući pritisak u glomerulu i održavajući željenu brzinu glomerularne filtracije (*glomerular filtration rate, GFR*). Zbog toga primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) može značajno smanjiti izlučivanje određenih lekova, dovodeći do toksičnosti, kao što je primer litijuma. Sa druge strane, vazokonstrikcija eferentne arteriole dešava se pod dejstvom angiotenzina II, tako da primena ACE inhibitora, ne samo što može dovesti do kompromitovanja funkcije bubrega kod određenih grupa pacijenata, nego može smanjiti renalni klirens lekova preko smanjenja *GFR*.

d) bilijarno izlučivanje i enterohepatičko kruženje

LLI na nivou transportnih proteina koji učestvuju u izlučivanju žučnih soli nisu još uvek dovoljno ispitane, mada je pokazano da određeni lekovi kao što su ciklosporin, glibenklamid ili bosentan mogu inhibirati efluksnu aktivnost ovih proteina i dovesti doolestaze.

Lekovi se mogu sekretovati u žuč u nepromenjenom obliku ili u obliku glukuronida (veće molekulske mase, koji ne mogu da prođu kroz membranu glomerula). Putem žuči sekretuju se u dvanaestopalačno crevo, potom stižu u tanko crevo, gde se lek može reapsorbovati i opet stići u sistemska cirkulaciju kao farmakološki aktivan. Istovremena primena holestiramina vezuje sekretovan lek, sprečava njegovu reapsorpciju i enterohepatičko kruženje i ubrzava eliminaciju leka iz organizma. U kliničkim studijama uočeno je smanjenje vrednosti PIK mikofenolat-mofetila za 34-39% uz istovremenu primenu smole. [65] Glukuronidi se mogu degradirati dejstvom crevne mikroflore do početnog oblika leka, i takođe podleći procesu ponovne resorpcije. Odnosno, primena antibiotika (penicilina, tetraciklina)

zbog dejstva na crevnu mikrofloru može smanjiti reapsorpciju oralnih hormonskih kontraceptiva i ugroziti efikasnost terapije.

Tabela 1.14 Primeri farmakokinetičkih lek-lek interakcija na nivou izlučivanja putem bubrega [53, 66]

Lek A (lek pogođen interakcijom)	Lek B (lek koji prouzrokuje interakciju)	Ishod
cefalosporini dapson metotreksat penicilini hinolonski antibiotici	probenecid	povećanje serumskih koncentracija lekova; moguća toksičnost
litijum	tiazidni diuretici indapamid	povećanje serumske koncentracije litijuma; moguća toksičnost
litijum	bumetanid furosemid	povećanje ili smanjenje serumske koncentracije litijuma
litijum	aminofilin	smanjenje serumske koncentracije litijuma zbog diuretičkog efekta aminofilina
metotreksat	salicilati i nesteroidni antiinflamatorni lekovi	povećanje serumske koncentracije metotreksata; moguća ozbiljna toksičnost
pramipeksol	cimetidin	povećanje serumske koncentracije

1.2.2.3 Farmakodinamske interakcije

Farmakodinamske interakcije karakterišu se promenom delovanja leka u prisustvu drugog, bez uticaja na koncentraciju leka na mestu delovanja. Interakcije ovog tipa mogu biti direktne, kao posledica kompeticije na receptorskom mestu, ili pak mogu biti indirektno – pojačavajući ili smanjujući efekat jednog leka putem promena u fiziološkim mehanizmima. Dakle, direktne interakcije dešavaju se kada dva leka interaguju bilo na istom mestu (antagonizam ili sinergizam) ili deluju na različitim mestima imajući sličan krajnji ishod. Primeri antagonističkih interakcija su nalokson i opioidi, beta-agonisti i beta-antagonisti. Sa druge strane, anabolički steroidi ili tetraciklini ispoljavaju sinergističko antikoagulantno delovanje sa varfarinom, inhibicijom sinteze vitamin K-zavisnih faktora koagulacije (endogenih ili poreklom iz crevne mikroflore).

Indirektno farmakodinamske interakcije javljaju se kada lek menja farmakološko, terapijsko ili toksično delovanje drugog leka, ali su ta dva efekta nezavisna. Mehanizmi mogu biti različiti, a najbolje se ilustruju na primeru tri različita tipa interakcija sa antikoagulantima. Jedan tip je interakcija sa antiagregacionim lekovima, što rezultuje povećanim rizikom od krvarenja; druga, sa NSAIL, gde može doći do gastrointestinalnog krvarenja iz ulkusa; ili interakcija sa metforminom koji pokazuje efekat ubrzane fibrinolize. Primeri indirektnih

interakcija su takođe i primena antiaritmika klase I i digoksina sa lekovima koji dovode do poremećaja balansa tečnosti i elektrolita, posebno kalijuma (diuretici).

Zbog velike raznovrsnosti mehanizama koji stoje u osnovi farmakodinamskih interakcija, mnogo teže ih je klasifikovati nego što je to slučaj sa farmakokinetičkim. Stoga je prihvaćena klasifikacija prema krajnjem efektu, pa definišemo dve osnovne podvrste farmakodinamskih interakcija: aditivne ili sinergističke, i antagonističke LLI. Kod aditivnih interakcija, ukupan krajnji efekat jednak je zbiru pojedinačnih efekata lekova, dok je kod sinergističkih ukupan efekat pojačan. Primeri farmakodinamskih interakcija dati su u Tabeli 1.15.

Tabela 1.15 Primeri farmakodinamskih lek-lek interakcija

Agonističke i sinergističke interakcije		
Lek A	Lek B	Ishod
ACE inhibitori	diuretici koji štede kalijum	hiperkalijemija
alkohol	antihistaminici	oslabljene psihomotorne sposobnosti, pospanost, smanjena budnost, respiratorna depresija, stupor, koma
antimuskarinici	antipsihotici	povećanje antimuskarinskog efekta i moguće ispoljavanje neželjenih dejstava
anestetici	benzodiazepini	oslabljene psihomotorne sposobnosti, pospanost, smanjena budnost, respiratorna depresija, stupor, koma
amjodaron	citalopram	prolongacija QTc intervala, povećan rizik od nastanka fatalnih aritmija <i>torsade de pointes (TdP)</i>
benzodiazepini	opiodi	oslabljene psihomotorne sposobnosti, pospanost, smanjena budnost, respiratorna depresija, stupor, koma
beta-agonisti	lekovi koji dovode do gubitka kalijuma	hipokalijemija
kotrimoksazol	metotreksat	uticaj na kostnu srž (megaloblastoza) usled udruženog antagonizma folne kiseline
SSRI	triptani	serotoninski sindrom
Antagonističke interakcije		
ACE inhibitori	NSAIL	smanjenje antihipertenzivnog efekta
antikoagulansi	vitamin K	smanjenje antikoagulantnog efekta
antidijabetici	glukokortikoidi	hiperglikemija
antipsihotici (dejstvo na dopaminske receptore)	levodopa	antagonizovanje efekta levodope

SSRI – selektivni inhibitori preuzimanja serotonina; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lek

1.2.2.4 Interakcije lekova sa biohemijskim parametrima

Interakcije lekova sa biohemijskim parametrima predstavljaju zaseban aspekt koji može značajno uticati na bezbednost pacijenta. Ukoliko navedene interakcije nisu prepoznate, rezultati testova bivaju pogrešno tumačeni, što za posledicu može imati odloženo ili pogrešno postavljanje dijagnoze, nepotrebne troškove zbog sprovođenja dodatnih testova ili primene nepotrebni lekova, što može imati štetne efekte po pacijenta. [67] Do sada je u literaturi opisano oko 50 000 različitih interakcija lekova sa biohemijskim parametrima, što dovoljno govori o kompleksnosti i značaju ove teme. [68]

Interakcije ovog tipa mogu se razvrstati u dve osnovne grupe: fiziološke (*in vivo*) i analitičke (*in vitro*). [67]

U fiziološke se ubrajaju očekivani ili manje očekivani efekti leka na vrednost biohemijskih parametara, poput uticaja tiazidnih diuretika na glikemiju ili porast koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Sada je već dobro opisan primer povećanja nivoa hromogranina A, koji može biti indikativan za aktivnost neuroendokrinih tumora, usled primene inhibitora protonske pumpe. [69] Uticaj fizioloških interakcija se može relativno lako predvideti, kako se nalazi opisan u Sažetku karakteristika leka u sklopu navedenih neželjenih dejstava.

Međutim, u savremenim zdravstvenim sistemima možda je značajniji uticaj leka na određivanje koncentracije drugih lekova i/ili metabolita u biološkim uzorcima, kao i određivanje nivoa endogenih jedinjenja u sklopu izvođenja dijagnostičkih testova ili procedura u cilju postavljanja dijagnoze ili praćenja toka bolesti. Do interferencije najčešće dolazi usled sličnosti u strukturi jedinjenja čije se prisustvo ili koncentracija određuju, ili usled interakcije leka sa analitom. Jedan od ekstremnijih primera ovog tipa interakcija odnosi se na merenje koncentracije glukoze test trakama kod pacijenata koji su bili na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi. Korišćene test trake nisu bile dovoljno specifične za detekciju i kvantifikaciju glukoze, te su u interferenciju stupali drugi šećeri, poput ikodekstrina ili maltoze, kao sastojci izotoničnog rastvora za peritonealnu dijalizu. Zbog lažno povišenih rezultata glikemije, usled nepotrebne primene insulina, oko 20% slučajeva završilo je fatalnim ishodom. [70]

Na osnovu pregleda literature, informacije o analitičkim interakcijama, odnosno interferencijama lekova pri određivanju koncentracije drugih lekova ili biohemijskih parametara najčešće nisu dostupne u Sažetku karakteristika leka ili uputstvu za primenu određenog dijagnostičkog testa ili medicinskog sredstva od strane proizvođača, zbog čega se istraživači i kliničari zalažu za formiranje jedinstvene i sveobuhvatne elektronske baze podataka koja bi našla značajno mesto u svakodnevnoj kliničkoj praksi. [71] Pozitivan uticaj na zdravstveni sistem već je pokazan u, za sada, manjem broju studija koje su pratile korisnost određenih baza podataka integrisanih u proces elektronskog propisivanja lekova. Lekari su ocenili ovaj vid podrške kao veoma značajan, dok je u jednom istraživanju čak 74% lekara u određenim situacijama odustalo od traženja daljih dijagnostičkih testova nakon prikaza obaveštenja da određeni lek može da interferira sa vrednošću biohemijskog parametra. [72] Tabele 1.16 i 1.17 prikazuju samo mali broj primera iz grupe analitičkih interferencija (iz urina i krvi kao korišćenih bioloških materijala, respektivno), dok se značajniji uvid o obimnosti ovog problema može videti iz publikacije Yao i saradnika iz 2016. godine. [73]

Tabela 1.16 Primeri analitičkih interakcija lekova sa drugim lekovima ili biohemijskim parametrima pri određivanju iz urina (preuzeto i prilagođeno iz Yao i sar. [73])

Lek	Interferencija sa testom ili analitom	Biološki materijal	Rezultat interakcije	Mehanizam
amoksicilin ampicilin cefazolin cefepim cefotaksim nitrofurantoin	glukoza	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	redukcija jona bakra (Cu^{2+}) iz analita
doksiciklin	kateholamini	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	interferencija sa fluorescentnim esejom
efavirenz	kanabinoidi	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	interferencija sa <i>Multi-Level THC</i> esejom
gabapentin	proteini	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	interferencija sa Amesovim <i>n-Multistix sg dipstick</i> esejom
hlorpromazin prometazin tioridazin	test na trudnoću	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	nije opisano
kaptopril	aceton	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	nije opisano
karbidopa	ketonska tela	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	nije opisano
ofloksacin	opijati	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	interferencija sa enzimskim metodama
pantoprazol	tetrahidrokanabinol	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	nije opisano
rifampicin	opijati	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	interferencija sa <i>KIMS</i> metodom
sertralin	benzodiazepini	urin	lažno pozitivan/povišen rezultat	interferencija sa imunoesejima

Tabela 1.17 Primeri analitičkih interakcija lekova sa drugim lekovima ili biohemijskim parametrima pri određivanju iz krvi (preuzeto i prilagođeno iz Yao i sar. [73])

Lek	Interferencija sa testom ili analitom	Biološki materijal	Rezultat interakcije	Mehanizam
cefadroksil cefazolin cefiksim cefaleksin	direktni <i>Coombs</i> -ov test (za hemolitičku anemiju)	krv	lažno pozitivan/povišen rezultat	nije opisano
ceftriakson cefuroskim	glukoza	krv	lažno negativan/snižen rezultat	interferencija sa gvožđe(III)-cijanidom
fosinopril	digoksin	krv	lažno negativan/snižen rezultat	interferencija sa <i>Digi-Tab®</i> RIA kitom
izosorbidmononitrat nitroglicerol	holesterol	krv	lažno negativan/snižen rezultat	interferencija sa <i>Zlatkis-Zak</i> reakcijom
metildopa	kreatinin	krv	nije opisano	interferencija sa pikratnim jonom u baznim uslovima (<i>Jaffe</i> metoda)
piperacilin natrijum	<i>Aspergillus</i> EIA test	krv	lažno pozitivan/povišen rezultat	ukrštena reakcija
prometazin	test na trudnoću	krv	lažno pozitivan ili lažno negativan	nije opisano
rifampicin	folat i vitamin B	krv	lažno negativan/snižen rezultat	interferencija sa standardnim mikrobiološkim esejima
spironolakton	digoksin	krv	nije opisano	interferencija sa radioimunoesejima
trimetoprim hidrohlorid	kreatinin	krv	lažno pozitivan/povišen rezultat	interferencija sa pikratnim jonom u baznim uslovima (<i>Jaffe</i> metoda)
vigabatrin	AST, ALT	krv	lažno negativan/snižen rezultat	nije opisano

AST - aspartat-aminotrasferaza; ALT – alanin-aminotrasferaza

1.2.3 Klinički značaj

Kao što je prethodno pomenuto, pored poznavanja mehanizma određene LLI, za potpuno razumevanje kliničkog značaja LLI potrebne su i informacije o težini, odnosno ozbiljnosti mogućeg neželjenog ishoda, uz podatke o postojanju dokaza o ishodima LLI dobijenim bilo u fazama I-III kliničkih istraživanja ili u toku postmarketinškog praćenja primene leka. Na osnovu navedenih podataka, LLI se mogu klasifikovati kao [51, 66]:

- Ozbiljne (*major*) – mogu rezultovati smrću, hospitalizacijom, trajnim oštećenjem ili neuspehom terapije.
- Umerene (*moderate*) – mogu izazvati pogoršanje zdravstvenog stanja pacijenta, pa je potrebno primeniti određene medicinske intervencije.
- Minorne (*minor*) – posledice mogu biti neprijatne za pacijenta, ali nema značajnog uticaja na ishod terapije, stoga ni potrebe za medicinskom intervencijom.

Dostupni, publikovani dokazi o interakcijama razmatraju se sa stanovišta broja, kvaliteta i pouzdanosti podataka, i donose preporuke o dokumentovanosti za svaku pojedinačnu LLI. Prema ovim kriterijumima, u monografijama LLI mogu se naći sledeći podaci [51]:

- Utvrđene – u kontrolisanim studijama je dokazano da se LLI manifestuje.
- Verovatne – vrlo je verovatno da se LLI javlja, ali nema kontrolisanih kliničkih studija koje to dokazuju.
- Postoji sumnja da postoje – može se desiti i postoje podaci o tome u vidu prikaza slučaja, ali je potrebno sprovesti kontrolisane kliničke studije.
- Moguće – može se desiti, ali nema dovoljno podataka.
- Malo verovatne – sumnja se da postoji LLI zato što nema dovoljno dokaza da to podrže.

1.2.4 Alati za identifikaciju lek-lek interakcija

Različiti elektronski sistemi (*computerised decision support systems, CDSS; computerised physician order entry, CPOE*), softveri i baze podataka (*Lexi-Interact Online, Drugs.com-Drug Interaction Checker, Micromedex, Epocrates* i dr.) su razvijeni u cilju identifikacije klinički značajnih LLI. S obzirom na rastuću primenu informacionih tehnologija u zdravstvu, elektronske baze podataka imaju primat u odnosu na kompendijume LLI, kao što su *Stockley's Drug Interactions, Drug Interaction Facts* ili *British National Formulary (BNF)*.

Elektronski sistemi u kojima se vrši propisivanje lekova često imaju integrisane alate za identifikaciju LLI čime pružaju mogućnost slanja obaveštenja ili upozorenja (*alert*) lekaru propisivaču. Osnovna ideja i cilj njihovog uvođenja bila je mogućnost da se brzo u realnom vremenu proceni postojanje potencijalnih problema u vezi sa terapijom pacijenta. Uz upozorenje, lekarima propisivačima se često integrisano dostavlja i preporuka o eventualnoj korekciji terapije, u pogledu smanjenja doze, izbora alternativnog leka ili češćeg praćenja pacijenta kroz preporuku ciljanih laboratorijskih ili kliničkih parametara. Međutim, u praksi je pokazano da se veliki broj upozorenja/obaveštenja zanemaruje (čak do 73%), zbog velikog broja generisanih informacija koje ometaju rad lekara ili zbog ciljanih, namernih interakcija.

[74] Informacije se predstavljaju u okviru „iskačućih“ prozora, koje prekidaju proces elektronskog propisivanja terapije. [75] Da bi se nastavio elektronski unos terapije, prozor obaveštenja mora da se isključi, a povremeno se čak od korisnika zahteva i navođenje razloga za ignorisanje određenja preporuke. Zbog zamaranja i prekida procesa rada, vremenom dolazi do sve češćeg ignorisanja alerta od strane lekara, [74, 76] pri čemu nisu retki slučajevi isključivanja i previda veoma bitnih informacija o mogućim ozbiljnim neželjenim događajima. [75] Prepoznavanjem nedostataka navedenih sistema, moguće je i izvršiti unapređenje u njihovom sadržaju i/ili funkcionisanju. Imajući u vidu obim i raznovrsnost potencijalno klinički značajnih LLI, upotreba elektronskih sistema i baza podataka ostaje koristan i neophodan činilac u cilju unapređenja bezbednosti terapije, i njihova primena se preporučuje u kliničkoj praksi. [77-79] U Tabeli 1.18 prikazani su podaci od značaja za elektronske baze podataka koje sadrže informacije o LLI.

Tabela 1.18 Karakteristike elektronskih baza podataka za procenu lek-lek interakcija

Baza	Pristup	Jednostavnost primene	Informacije koje sadrži
Drugs.com	besplatan	padajuća lista lekova	ozbiljnost (<i>major, moderate, minor</i>); opis (mehanizam); upravljanje; reference
Drug Bank	besplatan	samostalan unos imena leka	opis (mehanizam)
Epocrates	besplatan, registracija	padajuća lista lekova	opis (mehanizam); upravljanje
iFacts (Facts and Comparison's Drug Interactions Facts)	komercijalan	padajuća lista lekova	klinički značaj; ozbiljnost (<i>major, moderate, minor</i>); kratak pregled i prikaz objavljenih studija
Lexi-Interact	komercijalan	padajuća lista lekova	nivo rizika (X, D, C, B, A); opis (mehanizam); ozbiljnost (<i>major, moderate, minor</i>); početak efekta; pouzdanost/dokumentovanost; upravljanje; reference
Medscape	besplatan	padajuća lista lekova	kategorija (<i>serious - use alternative, monitor closely, minor</i>); opis (mehanizam); upravljanje
Micromedex (Complete Drug Interactions)	komercijalan	padajuća lista lekova	opis (mehanizam); ozbiljnost (<i>contraindicated, major, moderate, minor</i>); početak efekta; pouzdanost/dokumentovanost; upravljanje
RxList	besplatan	padajuća lista lekova	kategorija (<i>contraindicated, serious, significant, minor</i>); opis (mehanizam); upravljanje
WebMD	besplatan	padajuća lista lekova	kategorija (<i>don't use together, serious, monitor closely, minor</i>); opis (mehanizam); upravljanje

Kvalitet i kvantitet informacija u okviru monografija LLI razlikuju se između baza podataka. Nivo rizika, odnosno stepen ozbiljnosti, a time i preporuke za zdravstvenog profesionalca mogu se razlikovati u zavisnosti od izvora informacija. Pored toga, važna

karakteristika elektronskih baza jesu senzitivnost (mogućnost identifikacije klinički značajnih LLI) i specifičnost (zanemarivanje LLI koje nisu klinički značajne). [80] Nekoliko studija bavilo se poređenjem specifičnosti, senzitivnosti i upotrebne vrednosti baza podataka. Pregled rezultata dat je u Tabeli 1.19. Kao referentni izvor najčešće je korišćen kompendijum *Stockley's Drug Interactions*.

U studiji *Kheshti* i saradnika (2016) *Lexi-Interact* i *Epocrates* bili su ocenjeni kao najtačniji, dok je *iFacts* sadržao najviše podataka o LLI. [81] *Lexi-Interact* i *Micromedex*, respektivno, ocenjeni su kao najbolje baze po pitanju relevantnosti, kompletnosti i jednostavnosti korišćenja aplikacija. Treba napomenuti da su u navedenim studijama baze podataka za identifikaciju LLI testirane prema prisustvu kliničkog farmaceuta uz podršku izvora informacija *Stockley's Drug Interaction*, objavljenih rezultata o LLI u bazama *PubMed*, *Scopus*, i *Google Scholar*. [81] Revijalni rad iz 2015. godine istakao je visoku senzitivnost (87-100%) i specifičnost (80-90%) *Lexi-Interact* baze podataka u identifikaciji LLI, dok je do tada najkorišćenija baza bila *Micromedex*. [82]

Tabela 1.19 Uporedni prikaz elektronskih baza podataka za procenu lek-lek interakcija

Studija	Referentni izvor	Najbolje rangirana baza podataka	Karakteristika
Muhić i sar. (2017) [83]	NRL uzrokovane LLI	<i>Complete Drug Interaction (Micromedex)</i>	senzitivnost 76% specifičnost 98%
		<i>Lexi-Interact</i>	senzitivnost 50% specifičnost 97%
		<i>Drug Interaction Checker (Drugs.com)</i>	senzitivnost 40% specifičnost 99%
Kheshti i sar. (2016) [81]	klinički farmaceut + <i>Stockley's Drug Interaction</i> i <i>PubMed</i> , <i>Scopus</i> , <i>Google Scholar</i>	<i>Lexi-Interact; Epocrates</i>	tačnost
		<i>iFacts; Lexi-Interact</i>	obuhvatnost
		<i>Lexi-Interact; Micromedex</i>	relevantnost, kompletnost i jednostavnost korišćenja
Roblek i sar. (2015) [82]	revijalni rad	<i>Micromedex</i>	najkorišćeniji
		<i>Lexi-Interact</i>	senzitivnost 87-100% specifičnost 80-90%
Reis i sar. (2010) [84]	<i>Stockley's Drug Interactions</i>	<i>Drug-Reax (Micromedex)</i>	senzitivnost 88% specifičnost 91%
		<i>Lexi-Interact</i>	senzitivnost 87% specifičnost 88%
		<i>Drug Interaction Checker (Medscape)</i>	senzitivnost 69% specifičnost 92%
Vonbach i sar. (2008) [85]	<i>Stockley's Drug interactions</i>	<i>Pharmavista</i> ¹	senzitivnost 86%
		<i>Drug Interaction Facts, Lexi-Interact i Drug-Reax (Micromedex)</i>	senzitivnost 71%

¹ Pharmavista® (HCI Solutions, AG, Bern, Switzerland) je alat za identifikaciju LLI zasnovan na korišćenju baze podataka ABDA *interaction database*, na nemačkom jeziku (*ABDATA Pharma-Daten-Service, Eschborn, Germany*; <http://abdata.de/datenangebot/abdadatenbank/interaktionen/>).

Muhič i saradnici su u studiji objavljenoj 2017. godine izvršili ispitivanje senzitivnosti i specifičnosti baza podataka u odnosu na stvarni klinički ishod, odnosno sposobnost da identifikuju LLI koje su dovele do pojave NRL. [83] Istraživanje je sprovedeno na populaciji od 1006 pacijenata, gde je na bolničkom prijemu kod 37 (3,7%) identifikovana verovatna NRL uzrokovana LLI. Baza *Complete Drug Interaction (Micromedex)* pokazala je veću senzitivnost (76%) u odnosu na *Lexi-Interact* (50%) i *Drug Interaction Checker (Drugs.com)* (40%), iako razlike nisu potvrđene statističkom značajnošću. Ispitivane baze podataka nisu se razlikovale u specifičnosti (*Drug Interaction Checker* 99%, *Complete Drug Interaction* 98% i *Lexi-Interact* 97%).

Sumirajući karakteristike elektronskih baza podataka prikazanih u Tabeli 1.19, uočava se da se *Micromedex* i *Lexi-Interact* izdvajaju po kvalitetu, dok su monografije LLI u *Lexi-Interact* bazi ocenjene kao obuhvatnije.

1.2.5 Uzročno-posledična veza između lek-lek interakcija i neželjenih ishoda terapije

Prema rezultatima pretrage dosadašnjih rezultata, može se zaključiti da su oskudni podaci o dostupnim metodama za procenu uzročnosti između LLI i neželjenih, nenameravanih ishoda terapije pacijenata. Međutim, kao osnova najčešće se koriste alati primarno razvijeni za procenu uzročno-posledične veze pojave NRL i određenog, pojedinačnog leka kao uzročnika.

Pomenuti alati mogu se podeliti u tri grupe, zasnovani na konsenzusu eksperata ili kliničkom panelu, probablističke metode i algoritmi. [86]

Klinički ili ekspertski panel razmatra sve dostupne i relevantne podatke o slučaju u cilju donošenja konačnog zaključka o uzročno-posledičnoj vezi. Ovaj dijagnostički proces zasnovan je na kliničkom iskustvu i znanju eksperata, uz ograničenja u vidu subjektivnosti i nedostatka standardizacije i strukturiranosti, zbog čega ga može karakterisati velika varijabilnost i slaba reproducibilnost. [86, 87] Algoritmi sadrže iste kriterijume koji se razmatraju i prilikom kliničke procene, ali su strukturirani, dok se u probablističkim metodama svakom kriterijumu dodeljuje odgovarajući stepen verovatnoće. [87] Većina algoritama je konstruisana u vidu dijagrama toka, gde u slučaju da nedostaje neka informacija pri početku dijagrama, nije moguće u potpunosti proći kroz postavljene kriterijume. Tako se generiše rezultat o neodredivosti uzročno-posledične veze, a algoritam nije bio u potpunosti ni primenjen. [87] Do sada je u literaturi navedeno oko 26 algoritama za procenu uzročno-posledične veze između primene leka i NRL; najveći broj sadrži sledeće zajedničke kriterijume: vremensku povezanost između primene leka i pojave neželjenog događaja; informacije o stanju nakon povlačenja leka (*dechallenge, withdrawal*) ili smanjenja doze (*partial withdrawal*); efekat nakon ponovnog uvođenja leka (*rechallenge*); obrazac odgovora na lek; odsustvo drugih mogućih uzroka; i farmakološki dokaz toksičnosti. [87]

Prisustvo ili odsustvo kriterijuma boduje se na odgovarajući način, tako da se na osnovu ukupnog skora formira procena da li je neželjeni događaj povezan sa primenom leka, odnosno da li je u pitanju NRL određenog stepena verovatnoće (nesumnjiva, verovatna, moguća, nije verovatna, uslovna/neklasifikovana, ne može se proceniti/klasifikovati). [88] U Tabeli 1.20 dat je prikaz nekih algoritama za procenu uzročno-posledične veze između primene leka i suspektne NRL (preuzeto i prilagođeno iz *Varallo* i sar.). [89]

Probabilističke metode zasnovane su na *Bayes*-ovoj teoriji verovatnoće i time daju precizniju procenu verovatnoće NRL i u odsustvu relevantnih informacija. Takođe, rezultat se preciznije prikazuje kao kontinuirana varijabla u vidu verovatnoće ili šansi. Za svaki parametar modela potrebno je navesti distribuciju „prethodne“ verovatnoće, zbog čega ovaj pristup nije ušao u rutinsku upotrebu u praksi. [86] Vrednost „prethodne“ verovatnoće (*prior probability*) uzima se iz rezultata epidemioloških studija, i kombinuje se dalje sa relevantnim podacima iz individualnog slučaja, kako bi se procenila uzročno-posledična veza (*posterior probability*). [90] Uprkos svojim nedostacima, algoritmi su ipak najkorišćenija biomedicinska metodologija za procenu uzročno-posledične veze u centrima za farmakovigilancu, zbog definisane operativne procedure i lake primenljivosti. [91]

Tabela 1.20 Odabrani algoritmi za procenu uzročno-posledične veze između primene leka i pojave neželjenih reakcija na lek

Algoritam	Referenca	Broj kriterijuma	LLI *
<i>Karch i Lasagna</i>	Clin Pharmacol Ther (1977);21:247-254	7	da
<i>Blanc i sar.</i>	Clin Pharmacol Ther (1979);25:493-498	3	da
<i>Kramer i sar.</i>	JAMA (1979);242:623-632	6	da
<i>Naranjo i sar.</i>	Clin Pharmacol Ther (1981);30:239-245	10	da
<i>Jones</i>	Fam Community Health (1982); 5:58-67	4	da
<i>Emanuelli</i>	Drug Inf J (1984);18:303-306	-	-
<i>Mashford</i>	Drug Inf J (1984);18:271-273	3	ne
<i>Kramer i Hutchinson (Yale algoritam)</i>	Drug Inf J (1984);18:283-291	6	da
<i>Begaud</i>	Therapie (1985);40:115-118	-	-
<i>Venulet i sar.</i>	Int J Clin Pharmacol Ther (1986); 24:559-568	-	-
<i>Koh i sar.</i>	Int J Med Inf (2008);77:421-430	8	da
<i>Gallagher i sar.</i>	PLoS One (2011);6(12):e28096	4	ne
<i>WHO-UMC</i>	Dostupno na: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf	4	da

WHO-UMC: Monitoring centar Svetske zdravstvene Organizacije u Upsali

* lek-lek interakcija navedena kao moguć uzrok neželjene reakcije na lek

Iako su LLI bile navođene među kriterijumima kao moguć uzrok pojave NRL (Tabela 1.20), do sada je razvijen samo jedan alat, konkretno za procenu uzročno-posledične veze između LLI i NRL. Pored činjenice da LLI često ostaju neprepoznate u praksi, smatra se i da je nedostatak strukturiranog načina procene uticaja LLI na ishode pacijenata jedan od razloga za prijavljenu nižu prevalencu LLI od stvarne. Algoritam pod nazivom *Drug Interaction Probability Scale (DIPS)* publikovali su *Horn* i saradnici 2007. godine. [92] Razvijen je na osnovu *Naranjo* skale, sa potrebnim modifikacijama da razdvoji uzročno-posledičnu vezu u odnosu na primenu jednog leka ili na prisustvo LLI. Sastoji se od 10 pitanja zatvorenog tipa, sa ponuđenim odgovorima DA/NE, i bodovanjem 0/1 u zavisnosti od pitanja. Detaljan prikaz *DIPS* algoritma

dat je u poglavlju Metodologija istraživanja i Prilogu 6. S obzirom da nije korišćen u velikom broju studija, smatra se da nije dovoljno validiran zbog odsustva povratnih informacija o primenljivosti u praksi i korelaciji sa kliničkim ishodima. Za njegovo efikasno korišćenje i dobijanje tačne procene, potrebno je poznavati karakteristike lekova i/ili mehanizme LLI. [90]

1.3 Neželjeni događaji povezani sa primenom lekova

Od početaka sprovođenja postmarketinških aktivnosti u sklopu farmakovigilance, kada su u njima učestvovali obavezni akteri – regulatorna tela i nosioci dozvole za stavljanje leka u promet, danas je pitanje bezbednosti i pojave neželjenih događaja u vezi sa primenom leka javnozdravstveni problem, koji zaokuplja zdravstvene profesionalce, naučnu i istraživačku zajednicu, ali i donosioce odluka na nacionalnom nivou. [93] Sa paradigmom da se ciklus razvoja leka nikada ne završava, veliki akcenat stavljen je na istraživanje efekata leka u realnoj kliničkoj praksi, kada se lekovi mogu primenjivati u osetljivim populacijama, poput trudnica, dojilja, pedijatrijskoj i gerijatrijskoj populaciji, pacijentima sa oboljenjima bubrega i jetre, različitim komorbiditetima i u prisustvu drugih istovremeno primenjivanih lekova. [94] Rezultati ovih istraživanja uključuju se u Sažetak karakteristika leka, sa detaljnijim obrazloženjem odnosa korist/rizik od njegove primene, u svetlu novih saznanja. U postregistracionoj fazi vrši se praćenje pojave signala, reevaluacija koristi/rizika od primene leka, procena izveštaja o bezbednosti leka, izmena/dopuna informacija o leku, izmena/dopuna procedura za upravljanje rizikom, kao i procena o potrebi sprovođenja novih studija za ispitivanje bezbednosti leka. [95]

Odnos koristi i rizika od primene leka sve je teže proceniti, zbog produženja životnog veka i povećanja zastupljenosti starije populacije (starijih od 65 godina), koja ima veći broj udruženih hroničnih bolesti i potrebu za primenom većeg broja lekova u terapiji. [93] Savremeni vodiči za terapiju bolesti zasnovani na dokazima (*Evidence Based Medicine, EBM*) daju preporuke za terapiju određenog, pojedinačnog stanja ili bolesti, dok razmatranje interakcija novouvedenog leka sa postojećim bolestima ili terapijom predstavlja dodatan izazov za lekara propisivača. [96] Još jedno od ograničenja podataka dostupnih iz faze III kliničkih istraživanja jesu i kontrolisani uslovi izvođenja, odnosno striktno definisanje kriterijuma za uključivanje i isključivanje pacijenata u studiju. Pacijenti sa određenim komorbiditetima i koterapijom često se ne uključuju u studiju zbog kontrolisanja izvora sistematske greške (*bias*), kako bi se što preciznije utvrdila razlika u efikasnosti i bezbednosti ispitivanog i poredbenog leka. Pojava neželjenih događaja u vezi sa primenom leka značajno ometa postizanje bezbednosti, i posledično željenih ishoda terapije kod individualnog pacijenta, ali je takođe povezana i sa generisanjem značajnih troškova u zdravstvenom sistemu. [97, 98] Zbog toga je neophodno postregistraciono istraživanje efekata leka kako bi se identifikovali faktori koji povećavaju rizik od pojave neželjenih događaja i na osnovu toga sprovele potrebne prospektivne mere za smanjenje rizika, sa unapređenjem kliničkih i ekonomskih ishoda.

Osnovna odgovornost svih zdravstvenih profesionalaca je da osiguraju bezbednu primenu lekova. U zavisnosti od pozicije u zdravstvenom sistemu, navedeni zahtev odnosi se na sve zdravstvene radnike koji vrše propisivanje, distribuciju (snabdevanje), primenu (administraciju) leka, praćenje terapije ili savetovanje pacijenta o pravilnoj primeni leka. [24] Postupanje u pogledu propisivanja, primene i monitoringa terapije sprovodi se u skladu sa do

tada poznatim i dostupnim informacijama sadržanim u Sažetku karakteristika leka. Međutim, uzimajući u obzir karakteristike faza kliničkih istraživanja, i time moguće inherentne nedostatke u prikupljanju informacija o bezbednosnom profilu leka, značajna pažnja posvećuje se aktivnom praćenju, naučnom istraživanju i prijavljivanju neželjenih događaja u vezi sa primenom leka u kliničkoj praksi.

Istraživanja imaju za cilj identifikaciju najčešćih neželjenih događaja, klinički značajnih, koji se mogu prevenirati i koji su merljivi. Na taj način planiraju se modeli za prevenciju neželjenih događaja, uz merenje njihove uspešnosti i dalje unapređenje efikasnosti i efektivnosti sprovedenih mera. S obzirom na specifičnosti populacije, sa genetičkog, farmakokinetičkog, farmakodinamskog aspekta, organizacije zdravstvenog sistema i dostupnosti određene terapije, mogu se donositi nacionalne strategije za prevenciju neželjenih događaja, ili pak lokalne, primenjive u odgovarajućoj zdravstvenoj ustanovi. Identifikacijom i postavljanjem prioriteta omogućava se postizanje najvećeg uticaja na smanjenje pojave neželjenih događaja. Implementacijom odgovarajućih strategija očekuje se obezbeđenje bezbednije i kvalitetnije zdravstvene zaštite, smanjenje troškova u zdravstvenom sistemu, i konačno, unapređenje ishoda terapije pacijenata. [99]

Neželjeni događaji mogu se javiti na bilo kom nivou zdravstvene zaštite, a takođe i prilikom prelaska sa jednog nivoa na drugi, zbog neadekvatne razmene informacija među zdravstvenim radnicima [100] ili nerazumevanja od strane pacijenta kako treba da primenjuje terapiju. [101, 102]

Rezultati istraživanja daju nam značajan uvid u zastupljenost ovog problema u različitim zemljama, nivoima zdravstvenog sistema, kao i obrasce propisivanja kao uzročnike pojave problema u vezi sa terapijom. Aktuelizacijom ovog tipa studija omogućeno je i longitudinalno praćenje prevalence neželjenih događaja, odnosno praćenje uspešnosti odgovarajućih strategija i intervencija koje su bile sprovedene u prethodnom periodu. Uprkos intenzivnijem praćenju i zalaganju zdravstvenih profesionalaca u cilju obezbeđenja optimalne farmakoterapije za pacijenta, beleži se rastući trend u pojavi terapijskih problema i neželjenih događaja na svim nivoima zdravstvene zaštite, prvenstveno zbog starenja populacije i primene većeg broja lekova u terapiji. [103-107]

1.3.1 Definicije osnovnih pojmova u vezi sa bezbednosnim profilom leka

Prema definiciji SZO, neželjeni događaj (*adverse event*) predstavlja neželjeno iskustvo koje se dogodilo u periodu primene leka i za koje uzročno-posledična veza sa primenom leka ne mora da bude dokazana. Neželjeno iskustvo je bilo koji nenameravani i neželjeni znak (npr. abnormalni laboratorijski nalaz, simptom ili bolest), vremenski povezan sa primenom leka. [98, 108]

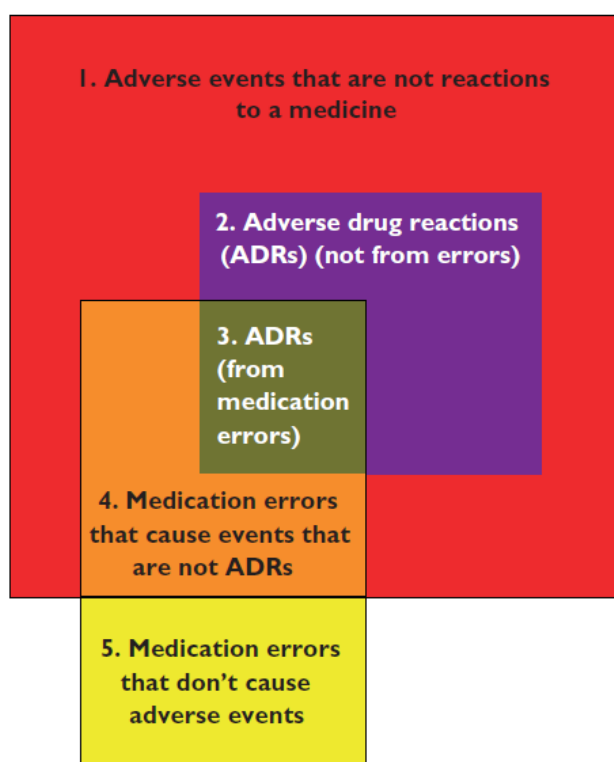
Neželjena reakcija na lek (NRL, *adverse drug reaction*) je svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija koja se pojavila pri primeni uobičajene doze leka kod ljudi (u svrhu lečenja, sprečavanja bolesti, postavljanja dijagnoze, obnove, poboljšanja ili promene fiziološke funkcije), ili pri primeni bilo koje doze leka u toku kliničkog ispitivanja. U opisu NRL bitno je zapaziti da se radi o odgovoru na lek kod pacijenta, gde značajnu ulogu u ispoljavanju mogu imati individualni faktori, i da je u pitanju štetna pojava. [98, 108] Neželjeno dejstvo (*adverse*

drug effect) označava isti fenomen kao i NRL, ali se odnosi na lek. Lek izaziva „neželjeno dejstvo“, dok se kod pacijenta javlja „neželjena reakcija“. [109]

Neočekivana NRL jeste reakcija na lek čija priroda, ozbiljnost ili ishod nisu opisani u Sažetku karakteristika leka, odnosno brošuri za istraživača za lekove koji su u kliničkim ispitivanjima, ili nije očekivana prema karakteristikama leka. [98, 108]

Neželjeni događaj, odnosno NRL karakterišu se kao ozbiljni ukoliko za posledicu imaju: smrt; neposrednu životnu ugroženost; trajno ili teško oštećenje/invalidnost; bolničko lečenje ili produžetak postojećeg bolničkog lečenja; kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju; drugo medicinski značajno stanje koje zahteva intervenciju u cilju sprečavanja trajnog oštećenja/invalidnosti. [98, 108]

Signal predstavlja „informaciju o mogućoj uzročno-posledičnoj vezi između neželjenog događaja i leka, a da povezanost nije prethodno poznata ili nije dovoljno dokumentovana“. Signal se obično generiše na osnovu postojanja više od jedne prijave, u zavisnosti od ozbiljnosti događaja i kvaliteta informacija u sklopu prijave. [98]



Slika 1.1 Dijagram prikaza relacija između termina neželjeni događaj (*adverse event*), neželjena reakcija na lek (*adverse drug reaction*) i medicinska greška (*medication error*) (preuzeto iz Aronson J. K. Medication errors: definitions and classification. [110])

Medicinska greška jeste svaka nenamerna greška u propisivanju, izdavanju ili primeni leka od strane zdravstvenih radnika ili pacijenata. [108] Vezuje se za proces lečenja, odnosno pružanja zdravstvene zaštite, i ne mora nužno da dovede do pojave neželjenog događaja ili NRL. Termin „greška“ označava da je kvalitet procesa (pripreme leka, propisivanja, izdavanja, primene ili praćenja efekata leka) pao ispod određenih, dostižnih zahteva standarda. [110]

Ugrožavanje zdravstvenog stanja pacijenta može nastati i izostankom efekta leka, odnosno usled izostanka koristi od primene leka. [110] Slika 1.1 ilustruje odnos između značenja termina medicinska greška, neželjeno dejstvo i NRL.

NRL, za razliku od neželjenog događaja, karakteriše se sumnjom na postojanje uzročno-posledične veze između primene leka i pojave događaja. Svaka NRL je neželjeni događaj, dok obrnuto ne važi. Da bi se neki događaj definisao kao neželjeni, potrebno je da postoji samo vremenska povezanost sa primenom leka, dok se postojanje uzročno-posledične veze ne razmatra. Međutim, u slučaju spontanog prijavljivanja, koje podrazumeva dobrovoljno prijavljivanje NRL na lekove u prometu ALIMS-u od strane zdravstvenih radnika i pacijenata, svaka prijava prihvata se kao NRL. Svaka spontana prijava poslata od strane zdravstvenog radnika ili pacijenta, kao primarnih izvora, uzima se u razmatranje kao NRL, čak iako povezanost nije poznata ili nije prijavljena od strane podnosioca prijave. Spontana prijava odgovara definiciji NRL, pošto reflektuje sumnju primarnih izvora u postojanje uzročno-posledične veze, osim ukoliko podnosilac prijave posebno ne naglasi u sklopu prijave da isključuje uzročno-posledičnu vezu ili da ne veruje da je događaj povezan sa primenom leka. [111] Prema direktivi Evropske agencije za lekove (*European Medicines Agency, EMA*; DIR 2001/83, verzija 4, 2017) neželjeni događaj ili NRL mogu se desiti u slučaju primene leka u skladu sa dozvolom, odnosno Sažetkom karakteristika leka; u okolnostima primene van dozvole (*off-label* primena, predoziranje, pogrešna primena, zloupotreba i medicinske greške); ili kroz profesionalnu ili sredinsku izloženost. [111] Prema tome, regulatorni stav *EMA* (2017) razlikuje se značajno od onog koji navodi SZO (2002).

Kao što je već navedeno u definiciji neželjenog događaja i NRL prema SZO, [98] isključeni su događaji nakon namernog ili slučajnog trovanja, zloupotrebe leka ili terapijskog neuspeha. Navedene razlike u definiciji NRL prema stavu *EMA*, odnosno SZO, treba uzeti u obzir prilikom razmatranja rezultata istraživanja na temu identifikacije NRL i procene prevalencije, u zavisnosti od primenjene metodologije.

Na primeru Velike Britanije, epidemiološki podaci sa primarnog nivoa zdravstvene zaštite ukazuju da su NRL, koje su se u potpunosti mogle izbeći, za ishod imale 27 362 hospitalizacije, rezultovale u 136 811 bolničkih dana i koštale zdravstveni sistem 83,7 miliona funti, samo na godišnjem nivou. Opterećenje na sekundarnom nivou takođe je znatno: NRL, koje su se u potpunosti mogle izbeći, javile su se kod 41 805 pacijenata u toku hospitalizacije, dok je 14,7% svih prijema u bolnicu bilo posledica NRL. Trećina pacijenata koji su primljeni zbog NRL imala je u proseku 4 dana duži period hospitalizacije, stoga se procenjuje da je ukupan broj bolničkih dana kao posledica NRL 44 815, a materijalni troškovi procenjeni su na 14,8 miliona funti. Svi podaci odnose na se na jednogodišnji period. Dalje, procenjeno je da stopa smrtnosti usled NRL koje se jave u toku boravka pacijenta u bolnici, godišnje iznosi 1 080 slučajeva. [112] U Švedskoj ekonomski uticaj neželjenih događaja na lek, kao direktnih troškova generisanih u zdravstvenom sistemu u vidu dijagnostičkih i terapijskih intervencija, kao i daljeg praćenja pacijenata, procenjen je na 21 milion dolara na 100 000 odraslih stanovnika godišnje. Međutim, iz perspektive društva, odnos direktnih i indirektnih troškova je čak 45:55 u korist indirektnih, zbog smanjene produktivnosti usled odsustva sa radnog mesta ili prouzrokovanog odlaska u invalidsku penziju. [113]

S obzirom da su dostupni podaci o svetskim razmerama materijalnih i humanističkih troškova izazvanim neželjenim događajima, savremeni standardi za kvalitet zdravstvene zaštite u fokus istraživanja i kliničke prakse stavljaju prepoznavanje medicinskih grešaka i implementaciju aktivnosti u cilju sprečavanja njihovog nastanka. [114-116]

1.3.2 Prevalenca neželjenih događaja u zdravstvenim sistemima

Prevalenca neželjenih događaja povezanih sa primenom leka procenjena je na oko 5-41% u toku bolničkog lečenja, [117-119] dok su identifikovani kao razlog hospitalizacije pacijenata u 5-16% slučajeva. [106, 117, 120-122] Kao podatak se navodi i produženje bolničkog lečenja za 1,7-4,6 dana, a time i povećanje direktnih troškova. [123, 124] Lekovi, odnosno grupe lekova koje se najčešće dovode u vezu sa pojavom neželjenih događaja su: lekovi u terapiji centralnog nervnog sistema, lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem, antiagregacioni lekovi i antikoagulansi, antiinflamatorni lekovi i antireumatici, antidijabetici i antiinfektivni lekovi. [125, 126] Najčešći neželjeni događaji koji su uzrokovali hospitalizaciju za navedene grupe lekova bili su, po opadajućem redosledu: gastrointestinalno krvarenje; hipoglikemija sa izmenjenim mentalnim statusom; poremećaj balansa elektrolita ili tečnosti, slabost, letargija; promenjeno stanje svesti; alergijska reakcija. Ne sme se zanemariti ni izostanak terapijskog efekta, što takođe predstavlja uzrok za hospitalizaciju pacijenta. Prevalenca supterapijskog efekta leka, odnosno izostanka terapijskog odgovora, kao kategorije neželjenog događaja, procenjena je na oko 6,4% u velikoj studiji na oko 4 970 pacijenata, dok je među neželjenim događajima relativna zastupljenost iznosila 38,8%. [127] Supterapijski efekat u najvećem broju slučajeva odnosio se na terapiju bolesti centralnog nervnog (oko 30%) i kardiovaskularnog sistema (28%). [127]

Prema literaturnim podacima, značajan procenat neželjenih ishoda vezanih za primenu leka mogao je biti izbegnut, odnosno smatra se preventabilnim. Proporcija neželjenih događaja koja je mogla biti izbegnuta kreće se od 11% do čak 90%. [119, 128-133]

Literaturni podaci navode nešto nižu prevalencu za NRL: identifikovane su kao razlog hospitalizacije kod 2,45-8,7% pacijenata, a mogle su biti prevenirane u 45,1-81,57% slučajeva. [44, 45, 106, 134-136] Lekovi koji se navode kao uzročnici NRL u velikoj meri odgovaraju onima koji se dovode u vezu sa pojavom neželjenih događaja - antiagregacioni lekovi i antikoagulansi, diuretici i analgetici, ali i antineoplastici. Pojedinačno, varfarin je bio najčešće prijavljen lek. [137] Među NRL, prema opadajućoj učestalosti, navode se krvarenja, a potom poremećaji na nivou centralnog nervnog sistema. [137] Bouvy i saradnici pratili su epidemiološke podatke o učestalosti NRL u Evropi, i navode revijalni podatak o prosečnoj prevalenci od 10% u toku hospitalizacije, dok se procenat pacijenata koji je imao barem jednu NRL tokom bolničkog lečenja kretao od 1,7-50,9%. [52] U toku hospitalizacije najčešće prijavljene NRL bile su na nivou gastrointestinalnog trakta, kože, hematološkog sistema, i centralnog nervnog sistema, prema opadajućem redosledu. [138]

Značajno je istaći da su LLI identifikovane u velikom broju studija kao uzrok neželjenih događaja i NRL, zauzimajući značajan udeo u neželjenim ishodima koji su mogli biti izbegnuti kod pacijenata. Procenjeno je da su LLI bile zastupljene u 17% neželjenih događaja kod hospitalizovanih pacijenata, [139] dok među hospitalizacijama izazvanim NRL, imponirane su kao uzrok u 16-59% slučajeva. [79, 140, 141]

1.3.3 Faktori rizika

Dostupni rezultati istraživanja sumiraju faktore rizika koji predisponiraju pacijenta za pojavu neželjenih događaja na lek u pet osnovnih grupa. Navedeni principi, koji se mogu odnositi i na lekove generalno, potvrđeni su u studijama koje su istraživale lekove u terapiji KVB. Značajni faktori rizika obuhvataju:

- karakteristike pacijenta (starost, pol, i dr.),
- karakteristike bolesti (anamneza, komorbiditeti, i dr.),
- karakteristike terapije (prisustvo pet ili više lekova u terapiji - polifarmacija),
- karakteristike zdravstvenog sistema (lekari propisivači), i
- genetički faktori, kao zasebno izdvojena kategorija. [142]

Literaturni podaci navode starost pacijenta, prisustvo većeg broja komorbiditeta i većeg broja lekova u terapiji kao dominantne prediktore pojave neželjenih događaja i NRL koji zahtevaju hospitalizaciju. [44, 106, 122, 143] Neželjeni događaj može se javiti kod bilo kod pacijenta, ali stariji pacijenti (starosti 65 i više godina) imaju veću šansu za manifestaciju neželjenog ishoda. Vulnerabilnost ove populacije objašnjava se većim opterećenjem komorbiditeta, kao i slabljenjem i usporavanjem fizioloških funkcija koje utiču na farmakokinetičke procese i sistemsku izloženost leku, ali se promene dešavaju i na nivou farmakodinamske osetljivosti. [144-146]

Složenost režima doziranja i broj lekova u terapiji ističu se kao najzastupljeniji faktor rizika za pojavu neželjenog događaja ili NRL, što nije slučaj sa brojem oboljenja. Time se direktno implicira uključenost LLI kao značajnog uzroka promene u izloženosti organizma leku ili interferencija na nivou receptorskih mesta i pojave neželjenog ishoda. [120, 142, 147] Međutim, za razliku od polifarmacije, uticaj LLI kvantifikovan je u manjem broju studija. Uticaj faktora rizika izražava se preko odnosa šansi (*odds ratio, OR*), sa publikovanim vrednostima za LLI od 2,07 (95% CI 1,13–3,79), kao nezavisni faktor rizika za pojavu neželjenog događaja, pored prisustva većeg broja lekova u terapiji. [120] Kod starijih pacijenata, štaviše, LLI smatraju se značajnijim faktorom rizika za pojavu neželjenog događaja, nego što je to povećana vrednost serumskog kreatinina, kao pokazatelja oslabljene funkcije bubrega. [148]

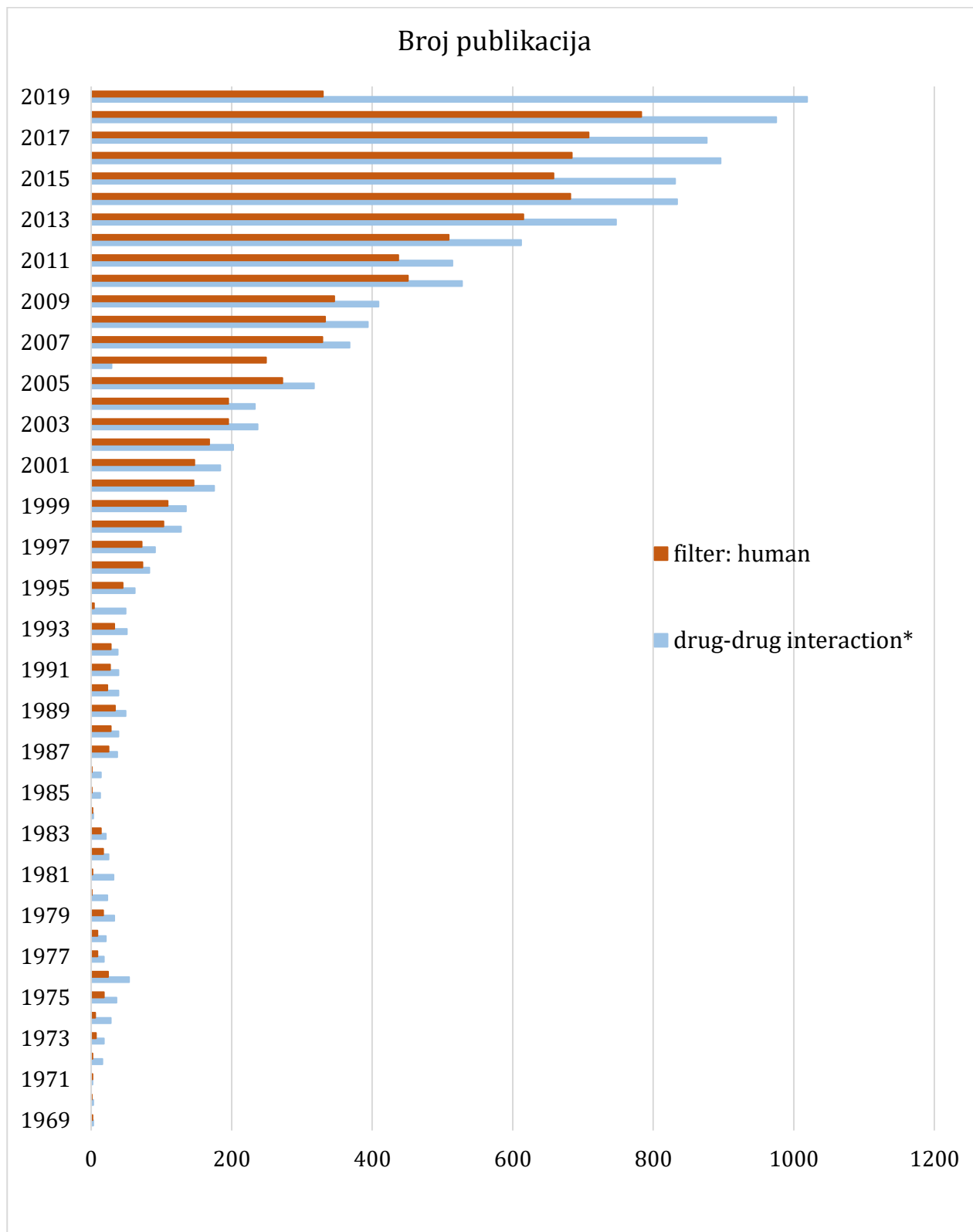
1.3.4 Neželjeni događaji uzrokovani lek-lek interakcijama

Prema *PubMed* bazi podataka, prva publikacija sa ključnom reči „lek-lek interakcije“ datira iz 1969. godine (*Oates JA. Drug-drug interaction. Interference with the delivery of drugs to their sites of action. JAMA. 1969;208(10):1898.*) [149] Broj publikacija beleži stalni rast po godinama, naročito od početka 2000-ih godina, kada počinje razvoj i uvođenje elektronskih sistema za propisivanje lekova i identifikaciju potencijalnih LLI (Slika 1.2). LLI su u fokusu istraživanja u različitim zdravstvenim sistemima, kako u primarnoj, tako i u sekundarnoj i tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti. Problem LLI zaokuplja veliku pažnju istraživača i kliničara, ali je značajan i iz perspektive fondova zdravstvenih sistema, pošto su identifikovane kao uzrok pojave neželjenih događaja i NRL, povezane su sa hospitalizacijama, produžetkom bolničkog boravka i povećanjem troškova u zdravstvenim sistemima. [141, 150-152] Porast prevalence uočen je poslednjih decenija, uzrokovan starenjem populacije i polimorbiditetima, zbog čega je teže ostvariti principe racionalne farmakoterapije kod individualnog pacijenta. [103, 104]

Početak istraživanja LLI vezan je za praćenje i prikazivanje prevalencije potencijalnih LLI, odnosno, beleženje prisustva kombinacija lekova za koje se zna da mogu da stupe u interakciju. Prevalenca potencijalnih interakcija u bolničkim uslovima kreće se u rasponu od 15-66% i, očekivano, direktno je povezana sa brojem prisutnih lekova u terapiji. [128, 153, 154] Potencijalne LLI česte su i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, sa prevalencom 10-63%. [155-157] Kao faktori rizika za pojavu potencijalnih LLI najčešće se navodi veći broj lekova u terapiji, veći broj prisutnih komorbiditeta, veći broj propisivača i starost pacijenta, dok podaci za uticaj pola nisu konzistentni. [155, 158-161] Potencijalne LLI češće se javljaju kod pacijenata sa KVB, pored populacije starijih pacijenata. [154] *Straubhaar* i saradnici ustanovili su da je kod čak 90% pacijenata sa srčanom insuficijencijom u trenutku otpusta iz bolnice bila prisutna potencijalno klinički značajna LLI, dok se kod 36% pacijenata radilo o ozbiljnoj interakciji. [162] Prema literaturnim podacima, broj potencijalnih LLI po pacijentu iznosi 1-3 [139, 153, 163, 164], dok je kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u proseku identifikovano čak 6 potencijalnih LLI. [50] Osnovni razlog primećenih razlika u prevalenci potencijalnih LLI smatra se da potiče od izvora podataka koji je korišćen za identifikaciju interakcija, kao i ispitivane populacije. Takođe, kod pacijenata sa KVB, naročito srčanom insuficijencijom, primećen je značajno veći broj potencijalnih interakcija.

Prikazani rezultati nesumnjivo su posledica polifarmacije, odnosno istovremene primene pet ili više lekova, što je očekivano prema vodičima i smernicama za terapiju KVB. Lekovi su indikovani za lečenje osnovnog stanja ili oboljenja, ali i za primarnu ili sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih događaja. Drugi značajan razlog za visoku prevalencu i broj potencijalnih LLI u populaciji pacijenata sa oboljenjima kardiovaskularnog sistema jeste interagujući potencijal ovih lekova, zbog uske terapijske širine (digoksin, varfarin), namernih farmakodinamskih interakcija u cilju dostizanja željenog antihipertenzivnog efekta, ili karakteristika metaboličkog puta za lekove poput statina, klopidogrela, ili varfarina. Na primer, studija u Irskoj sprovedena na primarnom nivou zdravstvene zaštite, pokazala je da čak 30% pacijenata koji primenjuju statine izloženo potencijalnim LLI. [165]

Kao što je pojašnjeno prilikom predstavljanja mehanizama LLI, brojni faktori pacijenta (starost, funkcija eliminacionih organa, komorbiditeti, genotip) mogu uticati na stvarnu manifestaciju LLI. [54, 55] Stoga, očekivano je da prevalenca stvarnih LLI bude niža od prevalencije potencijalnih. [166] Prisustvo potencijalnih LLI potvrđeno je kao prediktor, odnosno, faktor rizika za pojavu NRL i hospitalizacija uzrokovanih NRL. [138, 167, 168] Pored statističke potvrde, analizom medicinske dokumentacije pacijenata LLI su identifikovane kao čest i značajan uzrok manifestacije neželjenog događaja ili NRL, a koji se može predvideti i prevenirati. U kliničkim studijama utvrđeno je da je 16-59% hospitalizacija evidentiranih kao posledica NRL u stvari uzrokovano LLI. [79, 140, 141] Studije koje su obrađivale podatke o bezbednosti primene lekova kroz spontano prijavljivanje NRL, utvrdile su da je kod 22% pacijenata sa identifikovanim potencijalnim LLI prijavljena odgovarajuća NRL. [166] Podaci iz meta-analize iz 2014. godine ukazuju da su LLI bile uzrok hospitalizacija u 1,1% slučajeva. [79] Međutim, brojni istraživači su saglasni da stvarni uticaj i posledice LLI nisu dokumentovani zbog nerazumevanja i neprepoznavanja istih. [169-171]



Slika 1.2 Prikaz broja publikacija na temu lek-lek interakcija
(izvor: *PubMed*; datum pristupa januar 2020. godine)

Pacijenti sa KVB imaju povećan rizik od pojave klinički značajnih LLI zbog primene većeg broja lekova u terapiji i propisivanja lekova sa uskom terapijskom širinom, kao što su digoksin ili varfarin. [93, 172] Takođe, samo prisustvo KVB može biti faktor varijabilnosti u odgovoru na lek. Pokazano je da ishemijska bolest srca i srčana insuficijencija mogu uticati na oksidativni metabolizam lekova zbog prisutne hipoksije, dok srčana insuficijencija može uticati preko spektra mehanizama. [58, 173] Promena protoka krvi kroz gastrointestinalni trakt, bubrege i jetru može dovesti do promena na nivou resorpcije, presistemskog metabolizma, sistemskog metabolizma ili izlučivanja leka. Intestinalni edem takođe može uticati na proces resorpcije peroralno primenjenih lekova. Prisutni edemi i/ili hipoalbuminemija mogu različito uticati na stepen raspodele lekova, u zavisnosti od hidrofilnih/lipofilnih osobina i stepena vezivanja leka za proteine plazme. [174, 175] Dakle, KVB mogu biti faktor rizika za ispoljavanje neželjenih događaja ili NRL na lekove generalno, ali i samih lekova u terapiji KVB. [176] Određeni kardiovaskularni lekovi visokog ekstrakcionog odnosa u jetri mogu uticajem na minutni volumen da dovedu do promena u hepatičkom klirensu i posledično do pojave nelinearnosti u sopstvenoj farmakokinetici. Sa svakom promenom doze leka može se očekivati postizanje koncentracija leka u plazmi u stanju ravnoteže koje nisu direktno proporcionalne primenjenoj (promenjenoj) dozi. Zbog nelinearnosti koncentracija leka u plazmi i na mestu dejstva ne može se sa sigurnošću predvideti, a time ne može ni odgovor na lek (izostanak efekta ili pojava toksičnosti). [177]

Bez obzira na identifikovane metodološke nedostatke postregistracionih studija, generisanje dokaza o stvarnim posledicama LLI je konsenzusom kliničara i istraživača postavljeno kao imperativ u cilju unapređenja bezbednosti terapije. [178, 179] Nedostatak dokaza o uticaju LLI na bezbednost i/ili efikasnost terapije može dovesti, kako do potcenjivanja, tako i do precenjivanja rizika po pacijenta. [169] Istraživanja su pokazala da su u manjim studijama prijavljene veće stope prevalencije i neželjenih, štetnih ishoda LLI, jer je veličina uzorka omogućila detaljniji pregled medicinske dokumentacije pacijenta i aktivni proces identifikacije LLI. Sa druge strane, velike studije nisu pogodne za takav vid prikupljanja podataka, odnosno, tu se kao razlog hospitalizacije tipično beleže šifre prema MKB-10. U tom slučaju, eventualno može biti navedena pojava NRL, ali bez suspekcije da je u osnovi bila LLI. Tako je poznato da se u većim studijama prijavljuje manji rizik od LLI. Dalje, njihovim uključivanjem u meta-analize sumarno se prijavljuju niže vrednosti prevalencije štetnih posledica LLI. [128, 169]

Zbog velike prevalencije KVB, poznavanje karakteristika klinički značajnih LLI u ovoj brojnoj populaciji pacijenata može dati značajan doprinos zdravstvenim sistemima, uključujući i Republiku Srbiju. Ekstrapolacijom podataka o upotrebi lekova u terapiji KVB na ukupan broj stanovnika, jasno je da je izloženost lekovima za bolesti srca i krvnih sudova velika, i da postoji veliki potencijal za stupanje u LLI i posledično ispoljavanje promena u efikasnosti i bezbednosti terapije. Kardiovaskularni lekovi mogu učestvovati kao lekovi koji izazivaju interakciju ili za koje se očekuje promena efikasnosti ili bezbednosti usled interakcije. Zbog povećane farmakodinamske osetljivosti na nivou receptora i smanjenja funkcije eliminacionih organa, [24] kod starijih pacijenata se može očekivati češća pojava neželjenih događaja ili NRL usled manifestacije farmakodinamskih ili farmakokinetičkih interakcija. Stoga, istovremeno prisustvo više predisponirajućih faktora u ovoj populaciji pacijenata, kao što su polifarmacija, uticaj KVB na farmakokinetičke procese i starost, povećava rizik od pojave klinički značajnih LLI.

Kao preporučena metodologija za identifikaciju i analizu LLI i njihove kliničke značajnosti, što je primenjeno u našoj studiji, u literaturi se navodi pregled medicinske dokumentacije (*patient's chart review*). [171]

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Imajući u vidu sve prethodno iznete podatke, definisani su sledeći ciljevi istraživanja:

- Određivanje prevalencije, vrste, nivoa rizika, stepena ozbiljnosti i mehanizama potencijalnih lek-lek interakcija na prijemu i tokom hospitalizacije pacijenata na odeljenju kardiologije.
- Identifikacija subpopulacija pacijenata sa većom prevalencom potencijalnih i klinički značajnih lek-lek interakcija.
- Identifikacija prediktora (demografske i kliničke karakteristike pacijenta, karakteristike terapije, oslabljena funkcija bubrega i jetre) za pojavu potencijalnih i klinički značajnih lek-lek interakcija.
- Procena terapijskih intervencija u cilju smanjenja učestalosti i broja potencijalnih i klinički značajnih lek-lek interakcija.
- Ispitivanje povezanosti između očekivanih i stvarnih ishoda lek-lek interakcija.
- Određivanje prevalencije, vrste i ishoda klinički značajnih lek-lek interakcija koje se dovode u vezu sa pojavom neželjenih reakcija na lek i hospitalizacijom pacijenata na odeljenju kardiologije.
- Razvoj skora za predikciju pojave neželjenih događaja na lek usled klinički značajnih lek-lek interakcija u populaciji pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima.

3 METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Podaci su prikupljeni na odeljenju kardiologije Kliničko-bolničkog centra „Bežanijska kosa“, Univerzitet u Beogradu-Medicinski fakultet. Protokol ispitivanja je odobren od strane Etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra „Bežanijska kosa“ (odluka broj 222/3) i Etičkog komiteta za biomedicinska istraživanja Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (odluka broj 1027/2).

Sprovedena je opservaciona studija preseka sa retrospektivnim prikupljanjem podataka.

3.1 Pacijenti

U studiju su uključeni pacijenti sukcesivno hospitalizovani na odeljenju kardiologije. Kriterijumi za uključivanje obuhvatali su: pacijenti stariji od 18 godina sa postavljenom dijagnozom kardiovaskularnog oboljenja ili hipertenzije (prema MKB-10); kompletni podaci o kliničkim karakteristikama i terapiji pacijenta pre hospitalizacije i tokom boravka na bolničkom lečenju; dužina bolničkog lečenja najmanje 24 časa; primena više od jednog leka u terapiji (u posmatranim tačkama – na prijemu ili tokom hospitalizacije). Kao hronična terapija dokumentovana je primena lekova najmanje mesec dana pre prijema u bolnicu, dok je za akutnu terapiju (antibiotike i druge antiinfektivne lekove itd.) beleženo tačno vreme uvođenja u terapiju, u odnosu na datum prijema u bolnicu. Kompletni podaci o terapiji uključivali su internacionalni nezaštićeni naziv leka (*International Nonproprietary Name, INN*), put primene i podatke o režimu doziranja (doza, interval doziranja). Za procenu prisustva potencijalnih LLI u toku hospitalizacije, istovremenom primenom lekova, sa farmakokinetičkog i farmakodinamskog aspekta, smatrana je primena u okviru vremenskog prozora od 24 časa.

Kriterijumi za isključivanje obuhvatali su: otpust pacijenta ili prelazak u drugu organizacionu jedinicu/instituciju u toku 24 časa od trenutka hospitalizacije na odeljenju kardiologije Kliničko-bolničkog centra „Bežanijska kosa“; nepotpuni podaci o pacijentu; nepotpuni podaci o terapiji (navođenje farmakoterapijske grupe leka, a ne *INN*); sumnja lekara u stepen adherence, što je navedeno u medicinskoj dokumentaciji sa prijema u bolnicu u sklopu uzimanja anamneze.

Podaci o pacijentima su prikupljeni iz medicinske dokumentacije: demografske karakteristike (pol, starost, telesna masa, indeks telesne mase), patološke karakteristike (dijagnoza i istorija bolesti, razlog hospitalizacije, komorbiditeti), karakteristike terapije (terapija primenjivana pre prijema, uključujući lekove sa režimom izdavanja na recept, bez recepta, biljne lekove i dijetetske suplemente; terapija tokom hospitalizacije), kao i ukupna dužina hospitalizacije. Vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, frekvencija srca, kao i podaci o zabeleženom sinusnom ritmu ili postojanju aritmija preuzeti su iz podataka dokumentovanih na prijemu. Iz laboratorijskih analiza ordiniranih na prijemu/odmah po prijemu, preuzimani su dostupni podaci o vrednostima sledećih parametara: elektroliti - natrijum, kalijum, hloridi, bikarbonati; krvna slika - eritrociti, trombociti, leukociti, hemoglobin,

srednja zapremina eritrocita (*mean cell volume, MCV*), prosečan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (*mean cell hemoglobin, MCH*) i prosečna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (*mean cell hemoglobin concentration, MCHC*); glukoza, glikozilirani hemoglobin (HbA1c); urea, kreatinin; internacionalni normalizovani odnos (*International Normalized Ratio, INR*).

Procena opterećenja komorbiditetima sprovedena je računanjem *Charlson Comorbidity Index-a (CCI)* za svakog pacijenta. [180] *CCI* je inicijalno razvijen kao metod za primenu u prospektivnim istraživanjima, za klasifikaciju oboljenja ili stanja koja mogu uticati na rizik od mortaliteta u toku izvođenja longitudinalnih studija. [181] Vrednost indeksa određuje se na osnovu broja i ozbiljnosti oboljenja, i pokazao je dobre diskriminativne osobine u predviđanju jednogodišnjeg mortaliteta usled prisutne komorbidnosti. Sastoji se iz 17 pitanja, koji se odnose na prisustvo različitih oboljenja – kardiovaskularnog, cerebrovaskularnog, respiratornog ili gastrointestinalnog sistema, oboljenja jetre, bubrega, prisustvo dijabetesa, demencije ili Alchajmerove bolesti, karcinoma ili reumatoloških, odnosno oboljenja vezivnog tkiva. Ponderisana vrednost svakog sabirka definisana je na osnovu jednogodišnjeg relativnog rizika određenog pomoću *hazard* modela (Prilog 4).

Karakteristike pacijenata i terapije predstavljene su kao:

- kvalitativne binarne varijable (pol; pripadnost starijoj populaciji, definisano kao starost ≥ 65 godina; prisutne indikacije; razlog hospitalizacije; lekovi u terapiji; sinusni ritam ili aritmija na prijemu; vrednost laboratorijskih parametara van opsega; visoko opterećenje komorbiditetima, definisano kao *CCI* ≥ 3).
- kvantitativne kontinuirane varijable (starost, telesna masa, indeks telesne mase, vrednost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, frekvenca, vrednosti laboratorijskih parametara).
- kvantitativne ordinalne varijable (dužina hospitalizacije, broj lekova, broj komorbiditeta, vrednost *CCI*).

Karakteristike identifikovanih lek-lek interakcija predstavljene su kao:

- kvalitativne binarne varijable (prisutna barem jedna klinički značajne LLI; prisutna LLI nivoa X; prisutna LLI nivoa D; prisutna LLI nivoa C, pre i posle predloženih intervencija; mehanizam – nepoznat, farmakokinetički/farmakodinamski, farmakokinetički, farmakodinamski; ozbiljnost – ozbiljna, umerena, minorna; dokumentovanost – odlična, dobra, slaba, dokumentovano u Sažetku karakteristika leka, klasifikovani su prema navedenim kategorijama).
- kvantitativne ordinalne varijable (broj klinički značajnih LLI; broj LLI nivoa X; broj LLI nivoa D; broj LLI nivoa C; po pacijentu, pre i posle predloženih intervencija).

3.2 Identifikacija potencijalnih lek-lek interakcija

Identifikacija potencijalnih LLI izvršena je primenom *on-line* dostupne *Lexi-Interact*[®] baze podataka (*Lexicomp Online*[®], *Lexi-Comp, Inc., Hudson, Ohio*). [66] Prema prikazanim rezultatima studija koje su poredile karakteristike i performanse različitih softvera i baza podataka za skrining LLI, *Lexi-Interact* je pokazao visoku senzitivnost (87-100%) i specifičnost (80-97%). [82, 84, 85] U dokumentu *Microsoft*[®] *Office Excel 2010* (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA*) formirana je baza za analizu podataka: navedeni svi parovi lekova, primenjivani u terapiji pre prijema i tokom hospitalizacije za svakog pacijenta, kako bi se procenila zastupljenost potencijalnih LLI u ukupnom broju parova lekova, i izvršila njihova deskriptivna statistika. Pored toga, za svakog pacijenta dokumentovan je broj potencijalnih LLI, a dodatno je i njihova pojava binarno kodirana („1“ prisutna potencijalna LLI).

Svaka monografija LLI u *Lexi-Interact* bazi daje sledeće informacije: naziv lekova ili grupa lekova koji stupaju u interakciju, opis posledica interakcije, podatke o težini interakcije, vreme potrebno za ispoljavanje interakcije, pouzdanost informacija (odlična, dobra, prihvatljiva) sa navedenim referencama, predstavnike navedene grupe lekova koji stupaju u interakciju, kao i preporuke o merama opreza ili intervencijama koje je potrebno sprovesti u cilju ublažavanja mogućih posledica interakcija. Takođe, za svaku od mogućih interakcija označen je rizik, odnosno stepen kliničke značajnosti interakcije. Sve interakcije se označavaju velikim slovima abecede (A, B, C, D, X) i to tako da rastući niz slova odgovara rastu procenjenog rizika.

Potencijalno klinički značajnim smatraju se interakcije X, D i C stepena rizika. Primer monografije LLI prema bazi *Lexi-Interact* prikazan je u Prilogu 5.

Monografije oznaka A i B su od istraživačkog, ali ne i kliničkog značaja. Za kombinacije sa oznakom nivoa rizika A (nema interakcije) podaci su pokazali da ne postoji niti farmakokinetička, niti farmakodinamska interakcija između istovremeno primenjenih lekova. Nivo rizika B (nije potrebna intervencija) označava da podaci ukazuju na postojanje interakcije između lekova, ali nema dokaza bilo kakvog kliničkog značaja, ili su dokazi slabi. Za LLI stepena rizika C (pratiti pacijenta), podaci pokazuju da lekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju, mada korist od istovremene primene najčešće prevazilazi rizik. Potrebno je implementirati odgovarajući plan praćenja pacijenta, kako bi se identifikovali potencijalni neželjeni ishodi terapije. Korekcija režima doziranja jednog ili oba leka može biti potrebna kod manjeg broja pacijenata. Klasa D (izmena terapije) okarakterisana je većim stepenom rizika, tako da je neophodno proceniti da li korist od istovremene primene lekova prevazilazi rizik, na osnovu individualnih karakteristika pacijenta. Specifične aktivnosti moraju se preduzeti kako bi se ostvarila korist od primene i/ili minimizirala toksičnost lekova. Intervencije mogu uključiti intenzivni monitoring pacijenta, empirijsku korekciju režima doziranja, ili izbor alternativnih lekova. Preporuka za X (izbeći primenu) klasu je izbegavanje istovremene primene lekova, s obzirom na to da rizik od istovremene primene prevazilazi korist, a postoje povoljnije terapijske alternative. Ove kombinacije se generalno smatraju kontraindikovanim.

Preuzimanje podataka iz monografije LLI izvršeno je na sledeći način:

1. Beleži se procenjen rizik (A-X), odnosno stepen kliničke značajnosti interakcije (*Risk rating*).
2. Dodatne karakteristike LLI: mehanizam interakcije (farmakokinetičke, farmakodinamske ili farmakokinetičke/farmakodinamske), detaljniji podaci o mehanizmu interakcije (na nivou kog kinetičkog procesa, CYP izoenzim koji učestvuje itd.), težina interakcije ozbiljna/umerena/minorna, očekivano vreme početka interakcije, i relevantnost podataka, dokumentovane su iz dela monografije „Posledice interakcije“ (*Summary*), „Ozbiljnost“ (*Severity*), „Početak“ (*Onset*), „Pouzdanost“ (*Reliability Rating*) i „Diskusija“ (*Discussion*).
3. Faktori (karakteristike pacijenata) koji povećavaju rizik od manifestacije klinički značajnih LLI dokumentovani su iz dela „Zbrinjavanje pacijenta“ (*Patient Management*) i „Diskusija“ (*Discussion*).
4. Potencijalne posledice klinički značajnih interakcija procenjivane se na osnovu podataka iz dela monografije „Posledice interakcije“ (*Summary*), „Zbrinjavanje pacijenta“ (*Patient Management*) i „Diskusija“ (*Discussion*). Izvršena je klasifikacija potencijalnih, očekivanih neželjenih događaja, koji mogu imati uticaja na ishod terapije pacijenata sa KVB, na sledeći način: hipotenzija, bradikardija, uticaj na srčani ritam (QTc prolongacija ili AV blok), moguća toksičnost digoksina, smanjenje efekta kardiovaskularnih lekova (antagonizovanje efekta na krvni pritisak, frekvencu), uticaj na funkciju bubrega, uticaj na nivo serumskog kalijuma, povećan rizik od krvarenja, smanjenje efekta antiagregacionih ili antikoagulantnih lekova, uticaj na kontrolu glukoze u krvi.
5. Predložene intervencije za prevenciju pojave LLI ili minimizaciju rizika, preuzimane su iz dela monografije „Zbrinjavanje pacijenta“ (*Patient Management*), „Predstavnici grupe lekova koji stupaju u interakciju“ (*Interacting Members; Exceptions*) i „Diskusija“ (*Discussion*). Intervencije su bile u skladu sa preporukom za navedeni stepen rizika (X, D ili C), i odgovarale su srednjem nivou pregleda terapije (*level 2, Treatment Review*), [182] pri čemu je predlagan izbor alternativnog leka iz iste grupe, a koji ne stupa u interakciju, alternativnog leka iz iste farmakološke grupe, a sa povoljnijim farmakokinetičkim profilom, ili predlaganje zamene jednog leka drugim, iz druge farmakološke grupe (npr. antagonisti H₂ receptora i inhibitori protonske pumpe), ukoliko prethodne alternative nisu moguće. U slučaju da prema nivou rizika i ozbiljnosti potencijalne LLI nije predviđeno uvođenje izmena u terapiji, evidentirane su karakteristike predloženog plana praćenja pacijenta.

3.3 Identifikacija klinički značajnih lek-lek interakcija

Analizom medicinske dokumentacije sa navedenim kliničkim i laboratorijskim parametrima na prijemu pacijenta na odeljenje kardiologije, kao i navedenim razlogom hospitalizacije, i identifikovanih potencijalnih LLI u terapiji primenivanoj pre hospitalizacije, vršena je procena njihove kliničke značajnosti. Među identifikovanim potencijalnim LLI klasa X, D ili C razmatrano je da li je prisutna interakcija mogla da dovede, doprinese ili da bude udružena sa prijemom pacijenta na bolničko lečenje, usled promena u efikasnosti i/ili bezbednosti terapije.

Procena postojanja uzročno-posledične veze između LLI i pojave neželjenog događaja vršena je dvostepeno:

1. Primenom *Drug Interaction Probability Scale (DIPS)*, koji služi za procenu uzročno-posledične veze između LLI i NRL. [92] Namena *DIPS* skale je da olakša rasuđivanje, odnosno distinkciju doprinosa potencijalne LLI specifičnom ishodu terapije pacijenta, u poređenju sa drugim potencijalnim uzrocima.

Razvijena po uzoru na *Naranjo* skalu, sadrži 10 pitanja zatvorenog tipa, koja se odnose na evaluaciju LLI prema sledećim aspektima: (1) postojanje prethodnih validnih dokaza o LLI kod ljudi; konzistentnost sa poznatim karakteristikama (2) precipitirajućeg leka, odnosno leka koji izaziva interakciju ili (3) leka objekta, odnosno leka pogođenog interakcijom; (4) vremenska povezanost; (5) informacije o stanju pacijenta nakon obustave precipitirajućeg leka (*dechallenge*); (6) informacije o stanju pacijenta nakon ponovnog uvođenja precipitirajućeg leka u terapiju (*rechallenge*); (7) prisustvo alternativnih uzroka; (8) podaci o koncentraciji leka pogođenog interakcijom u krvi ili drugim telesnim tečnostima; (9) drugi objektivni dokazi o leku pogođenom interakcijom, osim koncentracije; (10) da li je došlo do promene u interakciji promenom doze precipitirajućeg leka.

Na svako pitanje odgovara se sa "da," "ne," ili "nepoznato/nije primenjivo", što nosi odgovarajuću kvantitativnu vrednost (-2, -1, 0, 1 ili 2) u zavisnosti od pitanja. Ukupan skor koristi se za procenu verovatnoće da postoji uzročno-posledična veza između LLI i ishoda pacijenta:

- veoma verovatna: *DIPS* >8
- verovatna: *DIPS* 5-8
- moguća: *DIPS* 2-4
- sumnjiva: *DIPS* <2

U našem istraživanju, potencijalne LLI sa procenjenom kauzalnošću najmanje kao „moguća“ (*probable*, *DIPS* skor ≥ 2), razmatrane su na drugom koraku procene povezanosti sa stvarnim ishodom pacijenta.

DIPS skala sa prikazom bodovanja prikazana je u narednoj tabeli (Tabela 3.1), dok je u originalnom obliku (na engleskom jeziku) predstavljena u Prilogu 6.

2. U drugom koraku sprovedena je ponovna procena postojanja uzročno-posledične veze između LLI sa procenjenom vrednošću *DIPS* skora ≥ 2 , sa kliničkim ishodom pacijenata dokumentovanim pri prijemu na bolničko lečenje. Procena je sprovedena nestrukturirano, u formi kliničkog panela koji su činili kardiolog, klinički farmaceut i

doktorand u užoj naučnoj oblasti farmakokinetike i kliničke farmacije. LLI za koje je postojala saglasnost svih panelista da mogu biti povezane sa kliničkim ishodima pacijenta na prijemu, definisane su konačno kao klinički značajne LLI (u daljem tekstu navedene i kao stvarne ili manifestovane).

Tabela 3.1 Prikaz algoritma *Drug Interaction Probability Scale* za procenu uzročno-posledične veze između lek-lek interakcije (LLI) i pojave neželjenog događaja

Pitanje	Odgovor		
	da	ne	nepoznato / nije primenjivo
1. Da li postoje validni dokazi o LLI kod ljudi?	+1	-1	0
2. Da li je posmatrana LLI konzistentna sa poznatim interagujućim karakteristikama leka koji izaziva interakciju?	+1	-1	0
3. Da li je posmatrana LLI konzistentna sa poznatim interagujućim karakteristikama leka koji je pogođen interakcijom?	+1	-1	0
4. Da li je pojava događaja konzistentna sa poznatim ili očekivanim vremenskim tokom početka ili završetka LLI?	+1	-1	0
5. Da li se efekat LLI održao nakon obustave leka koji izaziva interakciju, bez promena u terapiji koje se odnose na lek pogođen interakcijom? (ukoliko nije bilo obustave leka koji izaziva interakciju, zabeležiti odgovor „nepoznato/nije primenjivo“ i preskočiti pitanje broj 6)	+1	-2	0
6. Da li se efekat LLI ponovo javio pri ponovnoj primeni leka koji izaziva interakciju, u prisustvu kontinuirane primene leka pogođenog interakcijom?	+2	-1	0
7. Da li su prisutni drugi mogući razlozi za pojavu događaja? *	-1	+1	0
8. Da li je koncentracija leka pogođenog interakcijom određena u krvi ili drugim telesnim tečnostima u skladu sa očekivanim efektom LLI?	+1	0	0
9. Da li je LLI potvrđena nekim drugim objektivnim nalazom (osim koncentracije iz pitanja broj 8), koji je u skladu sa dejstvom leka pogođenim interakcijom?	+1	0	0
10. Da li je efekat LLI bio izraženiji kada je povećana doza leka koji izaziva interakciju, ili smanjen kada je doza leka koji izaziva interakciju smanjena?	+1	-1	0
veoma verovatna: <i>DIPS</i> >8; verovatna: <i>DIPS</i> 5-8; moguća: <i>DIPS</i> 2-4; nije moguća: <i>DIPS</i> <2			

* razmotriti prisutna oboljenja, druge lekove koji stupaju u interakciju, nizak stepen adherence, faktore rizika (npr. starost, neodgovarajuće doze lekova). Odgovor „ne“ beleži se u slučaju da su dostupne sve potrebne informacije. Ukoliko se sumnja u kompletnost informacija o pacijentu, obeležiti „nepoznato“.

3.4 Faze istraživanja

U sklopu definisanih ciljeva, istraživanje je bila usmereno na dva različita seta podataka: analiza terapije primenjene u toku bolničkog lečenja pacijenata i analiza terapije korišćene pre hospitalizacije pacijenata.

Studija je sprovedena kroz tri osnovne faze, prema rastućem stepenu verovatnoće dobijenih rezultata – od potencijalnih ka manifestovanim LLI:

- (I) analiza potencijalnih LLI u toku hospitalizacije;
- (II) procena prediktivne moći neželjenih ishoda terapije na osnovu prisustva potencijalnih LLI, u trenutku prijema na bolničko lečenje (statistička analiza);
- (III) identifikacija klinički značajnih LLI povezanih sa pojavom NRL i uzrokom hospitalizacije pacijenta, u trenutku prijema na bolničko lečenje (klinička analiza).

Razvoj skora za predikciju pojave neželjenog događaja na lek, usled istovremenog prisustva većeg broja potencijalnih LLI i očekivanog kumulativnog rizika, sproveden je na osnovu rezultata kliničke analize, odnosno nakon identifikacije klinički značajnih LLI.

3.5 Veličina uzorka

Na osnovu literaturnih podataka bila je očekivana visoka prevalenca LLI u populaciji pacijenata sa KVB. Kako je jedan od ciljeva bilo određivanje subpopulacija sa većom prevalencom LLI (sa posebnim interesom ka prisutnim oboljenjima glavnih eliminacionih organa za lek – jetre i bubrega, ali i drugim komorbiditetima) sa ciljem identifikacije posebno rizičnih grupa u kojima se očekuje manifestacija klinički značajnih LLI, planirano je da se u studiju uključi najmanje 500 pacijenata. Na taj način bio bi obuhvaćen najveći broj KVB prema klasifikaciji MKB-10, čak i ređa stanja ili bolesti sa učestalošću oko 1%. Isti kriterijum (prevalenca $\geq 1\%$) je primenjen kako bi se ispitaio i uticaj bolesti drugih sistema organa, analizom terapije najmanje pet pacijenata. Obuhvatom većeg broja pacijenata dobija se heterogeniji uzorak sa aspekta indikacija u okviru KVB, ali i ostalih komorbiditeta, čime bi se smanjio stepen pristrasnosti poreklom od jednocentrične kliničke studije i povećala mogućnost ekstrapolacije i generalizacije rezultata na širu populaciju pacijenata sa KVB.

3.6 Statistička obrada podataka

Deskriptivna i statistička obrada podataka izvršena je na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Korišćen je softver *PASW Statistics*, verzija 18 (*SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.*) i verzija 22 (*IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

Distribucija vrednosti kvantitativnih kontinuiranih varijabli prikazana je preko srednje vrednosti i standardne devijacije (SD), uz ukupan opseg (minimalna-maksimalna vrednost). Kvantitativne ordinalne varijable prikazane su vrednošću medijane uz 25%-75% interkvartilni opseg [interquartile range, IQR] i ukupan opseg (minimalna-maksimalna vrednost). Kvalitativni podaci izraženi su brojem pacijenata uz procenat.

Kolmogorov-Smirnov test korišćen je za procenu normalne distribucije varijabli, uz vizuelnu procenu Q-Q (*quantile-quantile*) grafika. Ukoliko rezidualne vrednosti nisu pokazale normalnu distribuciju u odnosu na regresionu liniju, korišćeni su neparametaraski testovi za analizu podataka.

U zavisnosti od postavljene hipoteze i cilja istraživanja, pojava potencijalnih ili klinički značajnih LLI posmatrana je kao zavisna ili nezavisna varijabla. Prilikom određivanja prevalencije i prediktora LLI, kao i identifikacije subpopulacija sa većom izloženošću interakcijama, LLI su bile analizirane kao zavisna varijabla. Statističkom procenom postojanja povezanosti (asocijacije) potencijalnih LLI sa kliničkim, laboratorijskim parametrima pacijenata ili razlogom hospitalizacije, LLI su figurirale kao nezavisna varijabla.

Zastupljenost potencijalnih ili klinički značajnih LLI u ispitivanoj populaciji pacijenata izražena je prevalencom. Prevalenca se definiše kao proporcija populacije koja ima određenu bolest ili karakteristiku u posmatranom trenutku (*point prevalence*) ili u bilo kom trenutku u toku određenog perioda (*period prevalence*). Računa se kao količnik broja pacijenata sa prisutnom odgovarajućom karakteristikom i ukupnog broja pacijenata, izražen procentualno.

Zastupljenost, odnosno izloženost LLI u odgovarajućim subpopulacijama pacijenata sa izabranim karakteristikama izražena je odnosom prevalenci (*prevalence ratio, PR*). Obrazac za izračunavanje PR dat je u nastavku:

Prisutna LLI

		da	ne
Prisutna odgovarajuća karakteristika pacijenta	da	a	b
	ne	c	d

$$Prevalence\ ratio\ (PR) = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Procena povezanosti između varijabli vršena je primenom sledećih testova:

Chi-square test nezavisnosti ili *Fisher's exact* test za povezanost binarne-binarnе varijable (2x2); testovi simetričnosti *Kendall's tau-b* za povezanost ordinalne-ordinalne varijable sa istim brojem nivoa (npr. 3x3, 5x5) i *Kendall's tau-c* za udruženost binarne-ordinalne varijable (npr 2x3).

Za ispitivanje postojanja razlike u karakteristikama pacijenata između grupa sa i bez identifikovane potencijalne ili stvarne LLI, korišćeni su *Chi-square* test nezavisnosti ili *Fisher's exact* test za binarne varijable, neparametarski *Mann-Whitney U* test za ordinalne i parametarski testovi *Student's t-test* i *ANCOVA* za kontinuirane varijable.

Identifikacija prediktora za pojavu potencijalnih ili klinički značajnih LLI sprovedena je primenom univarijatne ili multivarijatne logističke regresione analize. Rezultati su predstavljeni merama povezanosti kao odnos šansi (*odds ratio, OR*), direktni (*crude OR*, u daljem tekstu *OR*) ili korigovan za odgovarajuće karakteristike pacijenta (*adjusted OR, aOR*).

Ispitivanje postojanja povezanosti između očekivanih ishoda LLI i stvarnih ishoda pacijenata sprovedeno je dvostepeno – primenom *Chi-square* testa nezavisnosti, a potom je predikcija stvarnog ishoda na osnovu očekivanog sprovedena primenom logističke regresione analize. Karakteristike pacijenata i/ili terapije, za koje se očekivalo da mogu biti izvor sistemske greške, odnosno ometajuće varijable (*confounders*), unete su u logistički regresioni model. Rezultati univarijatne ili multivarijatne logističke regresione analize prikazane su uporedno – sa navođenjem *OR* i *aOR*.

Procena uticaja terapijskih intervencija u cilju smanjenja učestalosti i broja potencijalnih i klinički značajnih lek-lek interakcija sprovedena je primenom *McNemar's* testa i *Wilcoxon Sign Rank* testa, respektivno.

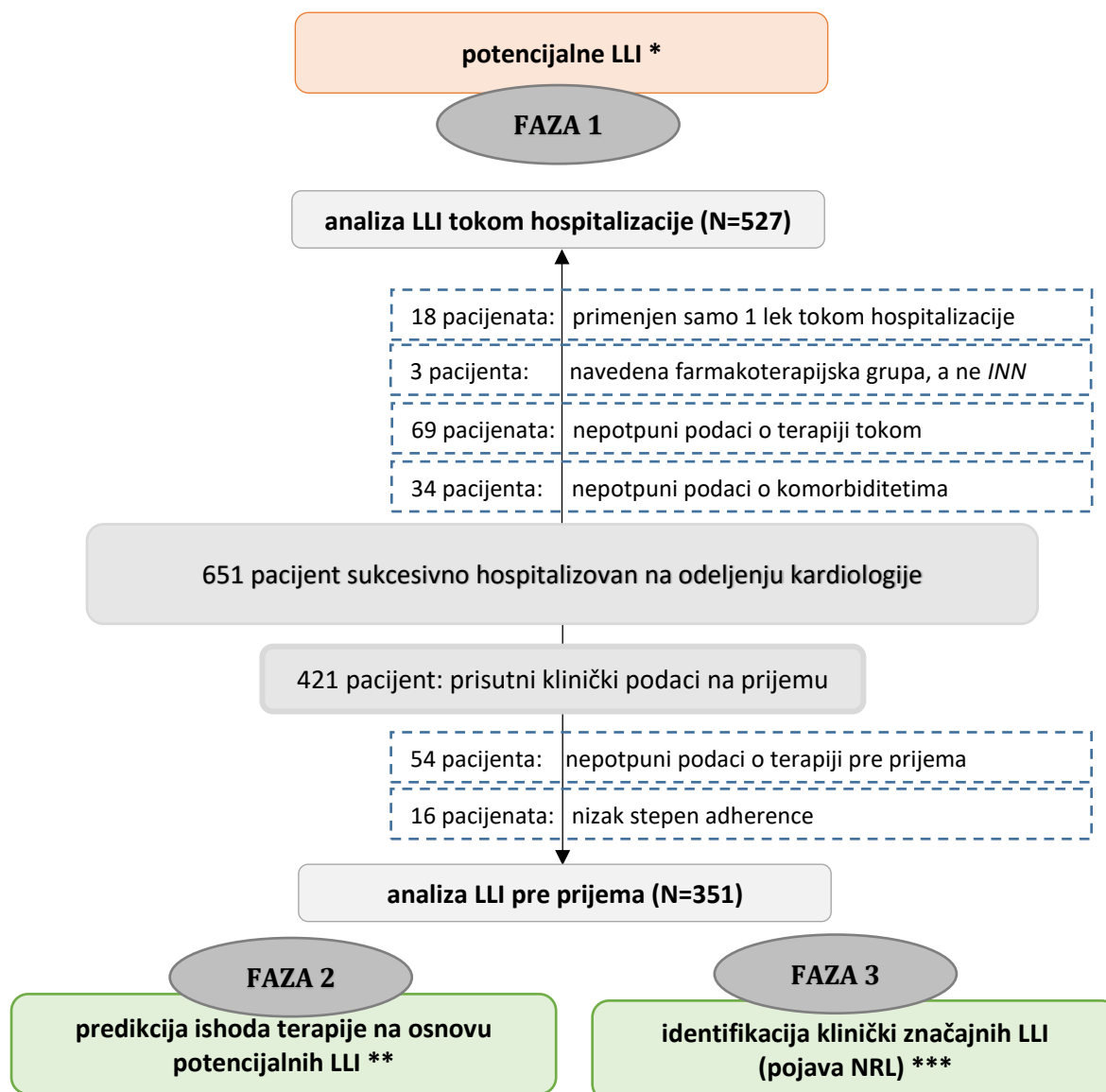
Razvoj skora za predikciju pojave NRL uzrokovane LLI sproveden je na osnovu identifikovanih karakteristika LLI koje su pokazale statističku značajnost i bile zadržane u multivarijatnom logističkom modelu (metod *Enter*). Vrednost eksponenta ($Exp(B)$) uzimana je kao kvantitativna vrednost za datu nezavisnu varijablu (nivo rizika, ozbiljnost, mehanizam) u kalkulaciji ukupnog skora. Razvijena su dva skora, prvi sa uključenim karakteristikama LLI, dok je drugi sadržao karakteristike LLI i broj lekova.

Za procenu prediktivne sposobnosti skora primenjena je *Receiver Operating Characteristic (ROC)* analiza. Performansa skora je definisana kao prihvatljiva kada je površina ispod *ROC* krive (*Area Under the Curve, AUC*; *ROC-PIK*) u opsegu 0,70-0,79, odlična ako je *ROC-PIK*=0,80-0,89, i izvrsna kada je *ROC-PIK* \geq 0,9.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

4 REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Retrospektivno je prikupljena medicinska dokumentacija za ukupno 651 pacijenta koji su bili sukcesivno hospitalizovani na odeljenju kardiologije. Proces odabira pacijenata i uključivanja u analizu prikazan je na Slici 4.1.



Rezultati publikovani u:

* The prevalence and preventability of potentially relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract.* 2017;71(10).

** Potential drug-drug interactions associated with clinical and laboratory findings at hospital admission. *Int J Clin Pharm.* 2019. [Epub ahead of print]

*** Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in cardiovascular disease patients: introduction of a simple prediction tool using electronic screening database items. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(11):1873-1883.

Slika 4.1 Proces odabira pacijenata

4.1 Potencijalne lek-lek interakcije identifikovane tokom hospitalizacije pacijenata

U ovom delu poglavlja prikazani su rezultati prvog dela istraživanja koje se odnosilo na identifikaciju potencijalnih LLI u toku hospitalizacije pacijenata. Prikazane su karakteristike, prevalenca i prediktori za pojavu potencijalnih LLI, kao i mogućnost primene elektronske baze podataka *Lexi-Interact* u cilju smanjenja prevalencije potencijalno klinički značajnih LLI. Bilo je značajno identifikovati subpopulacije pacijenata sa većom prevalencom potencijalno klinički značajnih LLI, kao i prisustvo dodatnih faktora rizika za manifestaciju LLI. Rezultati istraživanja su prikazani i u odgovarajućoj publikaciji (Kovačević i sar., 2017.). [183]

4.1.1 Karakteristike ispitivane populacije

Identifikacija potencijalnih LLI sprovedena je na uzorku od 527 pacijenata tokom bolničkog lečenja na odeljenju kardiologije. Prosečna starost pacijenata bila je $69,7 \pm 10,8$ godina, dok je približno 70% pacijenata bilo starosti 65 godina ili više. Zastupljenost polova bila je nešto veća za muškarce (55,4%). Prosečna dužina hospitalizacije iznosila je 8 dana, dok je najveći broj pacijenata bio na bolničkom lečenju u trajanju do 14 dana (416, 79%). Pet ili više lekova u terapiji imala su 424 pacijenta (80,5%), dok je 10 ili više različitih lekova u toku hospitalizacije primalo 155 pacijenata (29,4%). Podaci o karakteristikama ispitivane grupe prikazani su u Tabeli 4.1.

Tabela 4.1 Karakteristike ispitivane grupe pacijenata u toku hospitalizacije (N=527)

Karakteristika	Broj pacijenata (%) ili Srednja vrednost \pm SD (ukupan opseg) ili Medijana [IQR] (ukupan opseg)
Pol, muški	292 (55,4)
Starost, godine	69,7 \pm 10,8 (21-90)
≥ 65	368 (69,8%)
Dužina hospitalizacije, dani	8 [6-12] (0-54)
0-6	139 (26,4)
7-13	277 (52,6)
14-20	75 (14,2)
21-27	30 (5,7)
≥ 28	6 (1,1)
CCI	3 [2-4] (0-9)
Broj lekova	7 [5-10] (2-25)
2-4	103 (19,5)
5-9	269 (51)
≥ 10	155 (29,4)

CCI - Charlson Comorbidity Index; SD – standardna devijacija; IQR – interkvartilni opseg (interquartile range)

Polifarmacija je bila statistički značajno češća kod starijih pacijenata ($p=0,002$), dok nije bilo razlike u proporcijama u odnosu na pol ($p=0,647$). Povezanost između varijabli sa prisustvom većeg broja lekova u terapiji (≥ 5 ili ≥ 10 lekova) prikazana je u Tabeli 4.2. Što se tiče indikacija, navedene su samo one koje su pokazale statistički značajnu povezanost ($p<0,05$).

Tabela 4.2 Povezanost demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata sa primenom većeg broja lekova u terapiji

	Broj pacijenata (%)		X^2	p vrednost
Karakteristike	Broj lekova			
	<5	≥ 5		
Demografske				
starost ≥ 65 godina	59 (16)	309 (84)	9,567	0,002
starost <65 godina	44 (27,7)	115 (72,3)		
pol, muški	55 (18,8)	237 (81,2)	0,209	0,647
pol, ženski	48 (20,4)	187 (79,6)		
Kliničke				
srčana insuficijencija	14 (6)	221 (94)	49,793	<0,001
angina pectoris	18 (11,6)	137 (88,4)	8,785	0,003
dijabetes melitus	16 (11,3)	126 (88,7)	8,468	0,004
aritmije	36 (14,1)	219 (85,9)	9,254	0,002
bolesti krvi i krvotvornih organa	12 (34,3)	23 (65,7)	5,181	0,023
bolesti bubrega	2 (5,7)	33 (94,3)	4,560 ^a	0,028
CCI			0,290 ^b	<0,001
	Broj lekova			
	<10	≥ 10		
Demografske				
starost ≥ 65 godina	249 (67,7)	119 (32,3)	5,027	0,025
starost <65 godina	123 (77,4)	36 (22,6)		
pol, muški	206 (70,5)	86 (29,5)	0,001	0,982
pol, ženski	166 (70,6)	69 (29,4)		
Kliničke				
srčana insuficijencija	138 (58,7)	97 (41,3)	28,758	<0,001
dijabetes melitus	75 (52,8)	67 (47,2)	29,568	<0,001
infarkt miokarda u anamnezi	32 (57,1)	24 (42,9)	5,456	0,020
prisustvo <i>bypass</i> -a	22 (53,7)	19 (46,3)	6,138	0,013
CCI			0,337 ^a	<0,001

CCI - Charlson Comorbidity Index; X^2 – Pearson's Chi-square; ^a – Fisher's Exact test; ^b – Kendall's tau-c

Pored značajno više primenjenih lekova, stariji pacijentu zahtevali su i duže bolničko lečenje. Rezultati povezanosti karakteristika pacijenata sa odgovarajućom dužinom hospitalizacije prikazani su u Tabeli 4.3. Slično Tabeli 4.2, za indikacije su prikazani samo statistički značajni rezultati ($p < 0,05$).

Tabela 4.3 Povezanost demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata sa dužinom hospitalizacije

	Broj pacijenata (%)		X^2	p vrednost
Karakteristike	Dužina hospitalizacije, dani			
	<7	≥7		
Demografske				
starost ≥65 godina	86 (23,4)	282 (76,6)	5,676	0,017
starost <65 godina	56 (34,6)	106 (65,4)		
pol, muški	92 (31,5)	200 (68,5)	8,878	0,003
pol, ženski	47 (20)	188 (80)		
Kliničke				
srčana insuficijencija	49 (20,9)	186 (79,1)	6,666	0,010
hipertenzija	99 (30,7)	223 (69,3)	8,139	0,004
dislipidemija	18 (42,9)	24 (57,1)	6,389	0,012
	Dužina hospitalizacije, dani			
	<14	≥14		
Demografske				
starost ≥65 godina	280 (76,1)	88 (23,9)	5,961	0,015
starost <65 godina	136 (85,5)	23 (14,5)		
pol, muški	235 (80,5)	57 (19,5)	0,937	0,333
pol, ženski	181 (77)	54 (23)		
Kliničke				
mentalni poremećaji	8 (57,1)	6 (42,9)	4,109	0,043
	Dužina hospitalizacije, dani			
	<21	≥21		
Demografske				
starost ≥65 godina	342 (92,9)	26 (7,1)	0,105	0,746
starost <65 godina	149 (93,7)	10 (6,3)		
pol, muški	277 (94,9)	15 (5,1)	2,953	0,086
pol, ženski	214 (91,1)	21 (8,9)		
Kliničke				
dijabetes melitus	127 (89,4)	15 (10,6)	4,254	0,039
mentalni poremećaji	10 (71,4)	4 (28,6)	10,680 ^a	0,001

X^2 – Pearson's Chi-square; ^a – Fisher's Exact test

Kao najčešći razlog hospitalizacije bila je navedena srčana insuficijencija (210, 39,9%), dok su aritmije bile na drugom mestu po zastupljenosti (97, 18,4%). Detaljniji prikaz kliničkih karakteristika pacijenata sa postavljenim dijagnozama i razlogom hospitalizacije dat je u Tabeli 4.4. Od komorbiditeta, dijabetes melitus je bio najčešći, prisutan kod više od četvrtine pacijenata (142, 26,9%), a potom slede bolesti sistema za disanje (46, 8,7%). Bolesti jetre, infektivne bolesti, endokrine (isključujući dijabetes), mentalni poremećaji i neurodegenerativne bolesti bile su prisutne kod manje od 5% pacijenata.

Tabela 4.4 Kliničke karakteristike ispitivane grupe pacijenata u toku hospitalizacije (N=527)

Razlog hospitalizacije	Broj pacijenata (%)
srčana insuficijencija	210 (39,9)
aritmije	97 (18,4)
hipertenzija	94 (17,8)
angina pectoris	65 (12,3)
kardiomiopatija	18 (3,4)
infarkt miokarda	11 (2,1)
drugi tromboembolijski događaj	10 (1,9)
Dijagnoze postavljene pri otpustu	
hipertenzija	322 (61,1)
aritmije	255 (48,4)
srčana insuficijencija	235 (44,6)
angina pectoris	155 (29,4)
dijabetes melitus	142 (26,9)
infarkt miokarda u anamnezi	56 (10,6)
bolesti sistema za disanje	46 (8,7)
dislipidemija	42 (8)
prisustvo implantata i graftova na krvnim sudovima	41 (7,8)
bolesti krvi i krvotvornih organa	35 (6,6)
bolesti bubrega	35 (6,6)
bolesti sistema za varenje	34 (6,5)
sekvele infarkta mozga	33 (6,3)
bolesti jetre	26 (4,9)
prisustvo <i>pace-maker-a</i>	24 (4,6)
infektivne bolesti	23 (4,4)
bolesti žlezda sa unutrašnjim lučenjem, isključujući dijabetes melitus	21 (4)
mentalni poremećaji	14 (2,7)
neurodegenerativne bolesti	5 (0,9)

Najčešće primenjivani lekovi u toku hospitalizacije bili su u terapiji kardiovaskularnog sistema (53,8%), lekovi za bolesti krvi i krvotvornih organa (14,7%) i za lečenje bolesti digestivnog sistema i metabolizma (14,3%). Karakteristike terapije prema ATC klasifikaciji prikazane su u Tabeli 4.5.

Tabela 4.5 Prikaz zastupljenosti grupa lekova prema anatomsko-terapijsko-hemijskoj (ATC) klasifikaciji primenjenih u toku bolničkog lečenja

ATC klasa	Broj primena lekova	% (n=4 106)
A – alimentarni trakt i metabolizam	586	14,27
B – krv i krvotvorni organi	603	14,69
B01 – antitrombotička sredstva (antikoagulansi)	514	12,52
dalteparin	190	37 ^a
varfarin	113	22 ^a
acenokumarol	83	16,1 ^a
acetilsalicilna kiselina	56	10,9 ^a
klopidogrel	40	7,8 ^a
enoksaparin	27	5,3 ^a
nadroparin	3	0,6 ^a
heparin	2	0,4 ^a
C – kardiovaskularni sistem	2 210	53,82
C01 – srčani glikozidi, antiaritmici IC i III grupe, vazodilatatori	570	25,79 ^b
C02 - antiadrenergici	17	0,77 ^b
C03 - diuretici	640	28,96 ^b
C07 – beta-blokatori	279	12,62 ^b
C08 – blokatori kalcijumskih kanala	142	6,43 ^b
C09 – lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem	454	20,54 ^b
C10 - hipolipemici	108	4,89 ^b
G – genitourinarni sistem	3	0,07
H - hormoni za sistemsku primenu	65	1,58
J - antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	239	5,82
L – antineoplastici i imunomodulatori	1	0,02
M – muskuloskeletni sistem	97	2,36
N – nervni sistem	182	4,43
R – respiratorni sistem	120	2,92
Ukupno	4 106	100

a – procenat računat na n=514 (B01); *b* – procenat računat na n=2 210 (C)

4.1.2 Zastupljenost i karakteristike potencijalnih lek-lek interakcija

Prema ukupnom broju primenjenih lekova u ispitivanoj populaciji u toku bolničkog lečenja (n=4 106), prisustvo potencijalnih LLI testirano je u 17 076 parova lekova. Potencijalno klinički značajne LLI identifikovane su u 5 591 kombinacija lekova, odnosno 32,74% ispitanih parova lekova. Među njima najzastupljenije su bile potencijalne LLI nivoa C (5 055, 90,41%), potom D (494, 8,84%), dok je najniža frekvencija pronađena za X klasu (42, 0,75%). Najveći broj potencijalnih LLI bio je procenjene umerene ozbiljnosti. Detaljan prikaz karakteristika identifikovanih potencijalnih LLI u toku hospitalizacije dat je u Tabeli 4.6.

Tabela 4.6 Karakteristike potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) u toku hospitalizacije

Karakteristika	Broj LLI	% (n=17 076 ^a)	% (n=5 591 ^b)
Nivo rizika			
A	33	0,19	0,59
B	487	2,85	8,71
C	5 055	29,60	90,41
D	494	2,89	8,84
X	42	0,25	0,75
Potencijalno klinički značajne LLI (X+D+C)	5 591	32,74	100
Ozbiljnost			
ozbiljne (<i>major</i>)	482	2,82	8,62
umerene/ozbiljne (<i>moderate/major</i>)	14	0,08	0,25
umerene (<i>moderate</i>)	5 088	29,80	91
minorne (<i>minor</i>)	7	0,04	0,13
Pouzdanost/dokumentovanost			
dobra (<i>good</i>)	3 232	18,93	57,81
slaba (<i>poor</i>)	126	0,74	2,25
odlična (<i>excellent</i>)	317	1,86	5,67
zadovoljavajuća (<i>fair</i>)	1 916	11,22	34,27
Očekivani početak efekta			
odložen	185	1,08	3,31
odložen (bitan redosled)	23	0,13	0,41
trenutan	2	0,01	0,04
trenutan (bitan redosled)	17	0,10	0,30
brz	96	0,56	1,72
brz (bitan redosled)	5	0,03	0,09

^a – ukupan broj ispitanih parova lekova; ^b – broj identifikovanih potencijalno klinički značajnih lek-lek interakcija; A - nema interakcije; B - nije potrebna intervencija; C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu

Monografije za određene LLI navode i specifične faktore pacijenta ili leka pri kojima je povećan rizik od manifestacije LLI, odnosno uslove pri kojima se smatra da će doći do ispoljavanja LLI (*Dependencies*). U našoj populaciji za najveći broj identifikovanih LLI upravo je uslov bila srčana insuficijencija sa smanjenom ejakcionom frakcijom (4,15% u ukupnom broju potencijalnih klinički značajnih LLI). Takođe, u *Lexi-Interact* bazi je za određene parove lekova naveden nivo rizika C, na osnovu publikovanih rezultata studija, dok su u Sažetku karakteristika leka u određenim zemljama (Kanada i Velika Britanija) te kombinacije označene kao kontraindikovane. Detaljniji prikaz faktora koji mogu uticati na ispoljavanje LLI dat je u Tabeli 4.7.

Tabela 4.7 Faktori pacijenta ili leka pri kojima je povećan rizik od ispoljavanja lek-lek interakcija (LLI)

	Broj LLI	% (n=17 076 ^a)	% (n=5 591 ^b)
Uslovi za ispoljavanje			
srčana insuficijencija sa smanjenom ejakcionom frakcijom	232	1,36	4,15
internacionalno označavanje leka *	80	0,47	1,43
put primene	58	0,34	1,04
sistemske	52	0,30	0,93
peroralne	5	0,03	0,09
sublingvalne	1	0,01	0,02
doza	51	0,30	0,91
penicilini u kombinaciji sa inhibitorima beta-laktamaze	13	0,08	0,23
farmaceutski oblik	11	0,06	0,20
prašak ili tablete kalijum-hlorida	10	0,06	0,18
tablete	1	0,01	0,02
genotip za CYP2D6 (PM)	3	0,02	0,05
starost	3	0,02	0,05
hemijski oblik leka (propionat)	1	0,01	0,02

a – ukupan broj ispitanih parova lekova; b – broj identifikovanih potencijalno klinički značajnih lek-lek interakcija; * - prema podacima iz Sažetka karakteristika leka, u nekim zemljama se kombinacija lekova smatra kontraindikovanom; PM – spori metabolizer (*poor metabolizer*)

Oko 80% potencijalno klinički značajnih LLI prema mehanizmu činile su farmakodinamske (FD), dok su promene na nivou farmakokinetike (FK) leka bile uključene u skoro petinu interagujućih kombinacija lekova (FK+FK/FD, 1 085, 19,41%). Od farmakokinetičkih procesa, lekovi su najčešće stupali u potencijalne LLI na nivou metabolizma, i to preko CYP3A4 (22,49% u okviru metabolizma) i CYP2C9 (15,84% u okviru metabolizma) izoenzima. Pojedini mehanizama LLI prikazane su u Tabeli 4.8.

Tabela 4.8 Mehanizmi potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) u toku hospitalizacije

	Broj LLI	% (n=17 076 ^a)	% (n=5 591 ^b)
Mehanizam			
farmaceutske inkompatibilije	1	0,01	0,02
FD	4 462	26,13	79,81
FK	606	3,55	10,84
FK/FD	479	2,81	8,57
nepoznat	43	0,25	0,77
Proces/mehanizam uključen u FK i FK/FD LLI	Broj LLI	% (n=1 085 ^c)	% (n=544 ^d)
resorpcija	32	2,95	
dispozicija, nije precizirano	5	0,46	
vezivanje za proteine plazme	31	2,86	
P-gp, OATPs, OCTs	195	17,97	
metabolizam	544	50,14	
CYP1A2	37	3,41	6,81
CYP3A4	122	11,24	22,49
CYP2C9	86	7,93	15,84
CYP2C19	50	4,61	9,20
CYP2D6	59	5,44	10,90
drugi enzimi/nije naznačeno	129	11,89	23,68
protok krvi kroz jetru	60	5,53	11,07
renalno izlučivanje	135	12,44	
nepoznat	143	13,18	

a – ukupan broj ispitanih parova lekova; *b* – broj potencijalno klinički značajnih lek-lek interakcija; *c* – broj potencijalno klinički značajnih lek-lek interakcija sa farmakokinetičkim mehanizmom; *d* - broj potencijalno klinički značajnih lek-lek interakcija sa farmakokinetičkim mehanizmom na nivou metabolizma; FD – farmakodinamska; FK – farmakokinetička; P-gp - P-glikoprotein; OATP – organski anjonski transporteri (*organic anion transporting polypeptides*); OCT – organski katjonski transporteri (*organic cation transporters*)

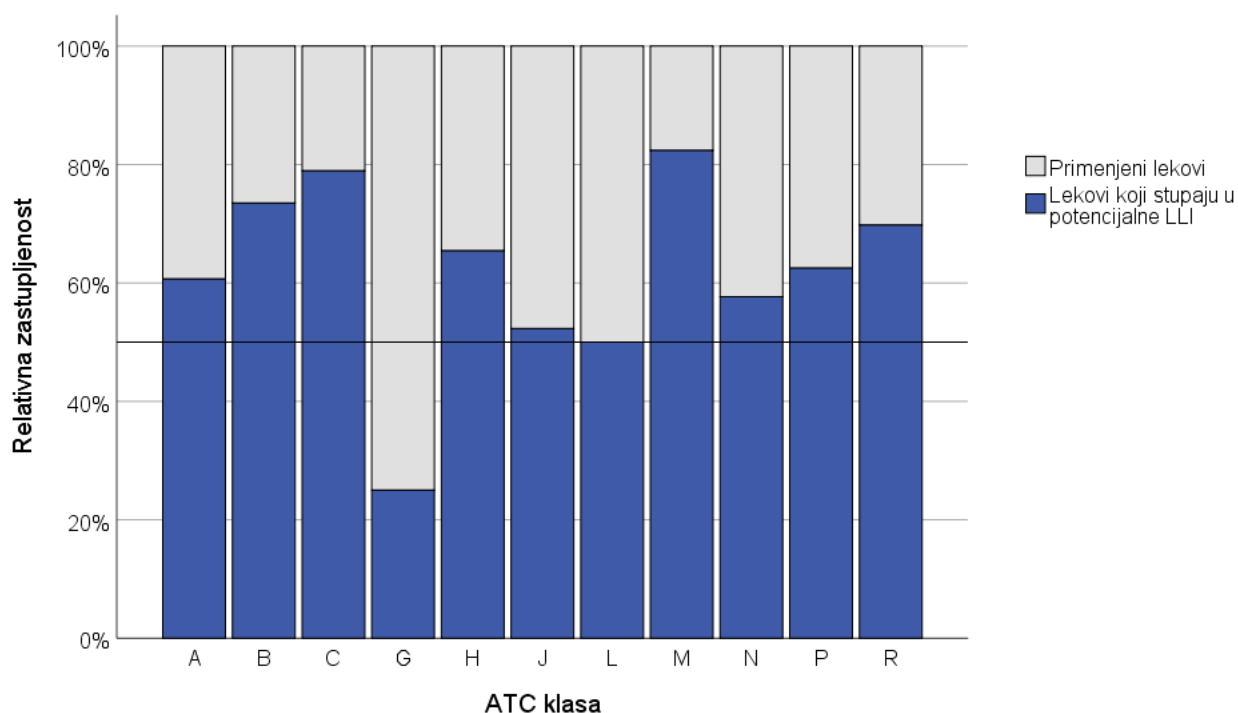
Kardiovaskularni lekovi su bili najzastupljeniji i među potencijalno interagujućim lekovima – u 67,71% potencijalnih LLI nivoa rizika X, D ili C jedan ili oba leka pripadali su ovoj ATC klasi C. Sa druge strane, lekovi za bolesti alimentarnog trakta i metabolizma su bili relativno često primenjivani u toku bolničkog lečenja (Tabela 4.5, 14,27%), dok su dva puta ređe bili uključeni u potencijalne klinički značajne LLI. U Tabeli 4.9 predstavljen je uporedni

prikaz učestalosti primene lekova i stupanja u potencijalne klinički značajne LLI, prema ATC klasifikaciji.

Tabela 4.9 Uporedni prikaz učestalosti primene lekova i stupanja u potencijalne klinički značajne lek-lek interakcije (LLI) u toku hospitalizacije

ATC klasa	Primenjeni lekovi (%)	Lekovi koji stupaju u interakcije (%)
A – alimentarni trakt i metabolizam	14,27	7,40
B – krv i krvotvorni organi	14,69	13,68
C – kardiovaskularni sistem	53,82	67,71
G – genitourinarni sistem	0,07	0,01
H – hormoni za sistemsku primenu	1,58	1,01
J – antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	5,82	2,18
L – antineoplastici i imunomodulatori	0,02	0,01
M – muskuloskeletni sistem	2,36	3,71
N – nervni sistem	4,43	2,03
R – respiratorni sistem	2,92	2,27

Veći interagujući potencijal (zastupljenost među interagujućim lekovima > zastupljenosti među primenjenim lekovima) pokazali su lekovi u terapiji kardiovaskularnog i muskuloskeletnog sistema (grafički prikazano na Slici 4.2).



Slika 4.2 Uporedni prikaz relativne zastupljenosti lekova različitih ATC klasa među primenjenim i interagujućim lekovima

Tabela 4.10 prikazuje uporedno pojedinačne lekove prema *INN*-u, koji su bili najčešće primenjivani u toku bolničkog lečenja i koji su najčešće stupali u potencijalne LLI. Na obe liste vodeća mesta zauzimaju furosemid i spironolakton. Među deset lekova koji su bili najviše primenjivani u toku hospitalizacije, osim lekova ATC klase C, nalaze se i dalteparin, varfarin i pantoprazol, dok se na listi lekova koji najčešće stupaju u interakcije nalaze isključivo lekovi u terapiji KVB (ATC klase B i C).

Tabela 4.10 Uporedni prikaz lekova koji su najčešće bili primenjivani i koji su najčešće stupali u lek-lek interakcije (LLI) tokom bolničkog lečenja

Primenjeni lekovi	%	Lekovi koji stupaju u LLI	%
furosemid	8,16	furosemid	11,27
spironolakton	5,65	spironolakton	9,62
izosorbidmononitrat	5,19	ramipril	5,86
dalteparin	4,63	izosorbidmononitrat	5,53
ramipril	4,29	bisoprolol	4,38
pantoprazol	3,82	dalteparin	3,83
bisoprolol	3,19	fosinopril	3,82
digoksin	3,02	digoksin	3,58
varfarin	2,75	karvedilol	3,39
fosinopril	2,58	varfarin	3,18

Očekivane posledice potencijalnih LLI procenjene su na osnovu Sažetka LLI u okviru *Lexi-Interact* monografije i predstavljene su u Tabeli 4.11. Najveća zastupljenost među očekivanim neželjenim ishodom potencijalnih LLI bila je za uticaj na funkciju kardiovaskularnog sistema (frekvencija srca, ritam ili krvni pritisak) sa 48,5%. Sledi uticaj na funkciju bubrega i/ili nivo serumskog kalijuma sa 22,3%, moguće krvarenje u 9,5% LLI, poremećaj kontrole glikemije u 6,8% i moguća toksičnost digoksina u 4,6% potencijalnih LLI. Ishod „Ostalo“ uključio je veći broj različitih mehanizama – u okviru klase X identifikovani su pojačan antiholinergički efekat, pojačan efekat ili moguća toksičnost salmeterola, kao i pojačana toksičnost NSAIL.

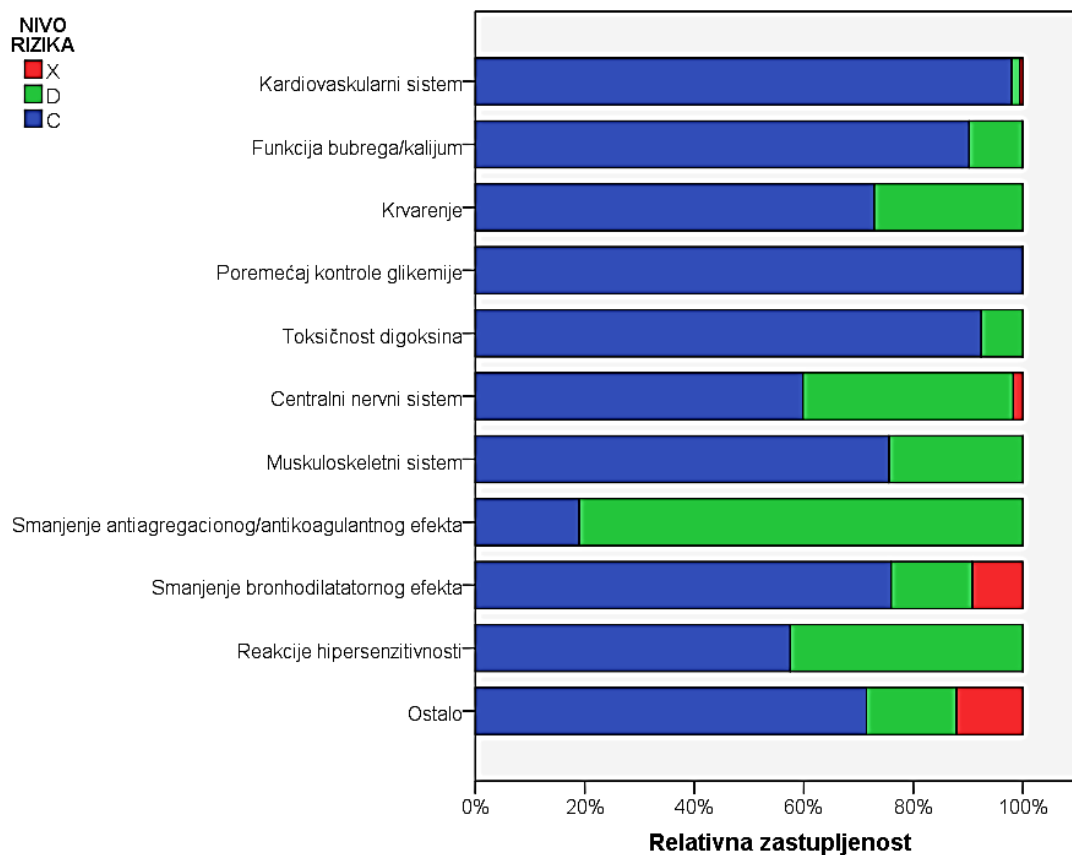
Klasa D obuhvatila je moguće ishode: smanjenje ili izostanak efekta ketokonazola ili hinolonских antibiotika, dok je bila očekivana povećana toksičnost kortikosteroida i ceftriaksona. Smanjenje efikasnosti tramadola, metoklopramida, levotiroksina ili oralnih preparata gvožđa nosilo je manji rizik C.

Tabela 4.11 Očekivani ishodi potencijalnih klinički značajnih lek-lek interakcija (LLI) u toku hospitalizacije

Očekivan ishod	Broj LLI				%
	X	D	C	X+D+C	
Kardiovaskularni sistem	17	43	2 842	2 902	48,5
Funkcija bubrega i/ili nivo kalijuma	1	130	1 200	1 331	22,3
Krvarenje	0	154	413	567	9,5
Poremećaj kontrole glikemije	0	0	406	406	6,8
Toksičnost digoksina	0	21	254	275	4,6
Centralni nervni sistem	2	43	67	112	1,9
Muskuloskeletni sistem	0	23	71	94	1,6
Smanjenje antiagregacionog ili antikoagulantnog efekta	0	47	11	58	1,0
Smanjenje bronhodilatatornog efekta	5	8	41	54	0,9
Reakcije hipersenzitivnosti	0	17	23	40	0,7
Ostalo	17	23	100	140	2,3

C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu

Prikaz relativne zastupljenosti X, D i C nivoa u okviru svakog ishoda, dat je na Slici 4.3. Prema navodima *Lexi-Interact* baze podataka, za klase X i D potrebna je korekcija terapije za najveći broj pacijenata. Relativno učešće X+D interakcija najveće je za očekivani ishod smanjenog antiagregacionog ili antikoagulantnog efekta, a više od 40% je zastupljenost u okviru očekivanog štetnog ishoda na centralni nervni sistem i pojavu reakcija preosetljivosti usled kombinacije lekova. Istovremena primena alopurinola sa ACE inhibitorima označena je većim nivoom rizika D, dok istovremena primena alopurinola sa diureticima Henleove petlje ili tiazidima zahteva samo praćenje pacijenta (C klasa). Dok mehanizam interakcije sa ACE inhibitorima nije u potpunosti razjašnjen, interakcija sa diureticima se dešava na nivou renalne ekskrecije. Istovremena primena diuretika može dovesti do povećanja koncentracije alopurinola, ali i njegovog aktivnog metabolita oksipurinola, zbog čega se savetuje intenzivno praćenje pacijenta (groznica, osip, eozinofilija, ili drugi znaci i simptomi neželjenog događaja ne lek). [66] Obe klase navedenih LLI sa alopurinolom (D i C) označene su kao ozbiljne (*major*).



Slika 4.3 Relativna zastupljenost nivoa rizika X, D i C u očekivanim ishodima potencijalnih lek-lek interakcija (C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu)

U narednoj Tabeli 4.12 prikazane su identifikovane potencijalne LLI klase X, za koje se smatra da rizik od istovremene primene prevazilazi korist. Identifikovane su ukupno 42 LLI, ali ukupno 20 različitih kombinacija lekova koje se mogu podvesti pod 11 grupa.

Tabela 4.12 Prikaz lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika X u toku hospitalizacije

Naziv LLI	Interagujući parovi (broj)	Broj LLI	Sažetak LLI	Mehanizam
amilorid/spironolakton	amilorid+spironolakton (1)	1	moguća ozbiljna hiperkalijemija	FD
amjodaron/azitromicin	amjodaron+azitromicin (2)	2	produženje QTc intervala	FD
amjodaron/propafenon	amjodaron+propafenon (4)	4	amjodaron može pojačati neželjeni/toksični efekat propafenona; kombinacija utiče na promenu provodljivosti i repolarizacije srca; amjodaron može povećati serumsku koncentraciju propafenona	FK/FD, CYP1A2
lekovi sa antiholinergičkim efektom/ipratropijum (inhalaciono)	fenoterol+ipratropijum+haloperidol (2) atropin+fenoterol+ipratropijum (1)	3	ipratropijum (inhalaciono) može pojačati antiholinergički efekat drugih antiholinergika (npr. urinarna retencija, konstipacija, tahikardija, suva usta, itd.)	FD
antipsihotici/metoklopramid	hlorpromazin+metoklopramid (1) haloperidol+metoklopramid (1)	2	metoklopramid može pojačati neželjeni/toksični efekat antipsihotika (npr. ekstrapiramidalni sindrom ili neuroleptički maligni sindrom)	FD
atropin/kalijum-hlorid	atropin+kalijum-hlorid (2)	2	antiholinergici mogu pojačati ulcerogeni potencijal čvrstih oblika kalijum-hlorida za peroralnu primenu	FD
beta2-agonisti/beta-blokatori (neselektivni)	fenoterol+ipratropijum+karvedilol (2) karvedilol+salbutamol (1)	3	neselektivni beta-blokatori mogu smanjiti bronhodilatatorno dejstvo beta2-agonista	FD
lekovi sa najvećim rizikom za QTc prolongaciju/lekovi sa umerenim rizikom za QTc prolongaciju	amjodaron+ciprofloksacin (6) amjodaron+ofloksacin (2) amjodaron+haloperidol (2) ciprofloksacin+escitalopram (1)	11	produženje QTc intervala	FD
NSAIL/ketorolak	ibuprofen+ketorolak (1)	1	ketorolak može pojačati neželjeni/toksični efekat NSAIL	FD
kalijum-hlorid/lekovi sa antiholinergičkim efektom	fenoterol+ipratropijum+kalijum-hlorid (3) haloperidol+ kalijum-hlorid (4) hioscin+ kalijum-hlorid (2) hlorpromazin+ kalijum-hlorid (1)	10	antiholinergici mogu pojačati ulcerogeni potencijal čvrstih oblika kalijum-hlorida za peroralnu primenu	FD
salmeterol/ihibitori CYP3A4 (snažni)	ketokonazol+salmeterol (1)	1	povećana serumska koncentracija salmeterola	FK, CYP3A4

FD – farmakodinamska; FK – farmakokinetička; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lek

U klasi potencijalnih D interakcija, identifikovane su ukupno 62 različite LLI prema naslovu, dok je broj različitih interagujućih kombinacija lekova bio 103. Zbog obimnosti podataka, u nastavku je prikazano deset najčešćih grupa potencijalnih LLI klase D (Tabela 4.13).

Tabela 4.13 Prikaz najčešćih lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika D u toku hospitalizacije

Naziv LLI	Interagujući parovi (broj)	Broj LLI	Sažetak LLI	Mehanizam
diuretici Henleove petlje/ NSAIL	diklofenak+furosemid (33) furosemid+ibuprofen (21) furosemid+metamizol (11)	65	smanjen diuretični efekat; pojačana nefrotoksičnost	FD
amjodaron/antagonisti vitamina K	amjodaron+varfarin (37) amjodaron+acenokumarol (25)	62	povećana koncentracija varfarina; povećan rizik od krvarenja	FK, CYP2C9; predložen i FD
soli kalijuma/diuretici koji štede kalijum	kalijum-hlorid+spironolakton (49) amilorid+kalijum-hlorid (1)	50	povećan rizik od hiperkalijemije	FD, aditivna
antagonisti vitamina K/ NSAIL (neselektivni)	diklofenak+varfarin (14) ibuprofen+varfarin (9) acenokumarol+diklofenak (6) acenokumarol+ibuprofen (6) varfarin+metamizol (4)	39	povećan rizik od krvarenja	FD
klopidogrel/ pantoprazol	klopidogrel+pantoprazol (26)	26	smanjenje koncentracije aktivnog metabolita klopidogrela	FK, CYP2C19
amjodaron/ srčani glikozidi	amjodaron+digoksin (21)	21	povećanje koncentracije digoksina	FK/FD, P-gp, CYP3A4, hipotireoidizam
alopurinol/ACE inhibitori	alopurinol+ramipril (6) alopurinol+fosinopril (5) alopurinol+kaptopril (4) alopurinol+enalapril (2)	17	povećan rizik od nastanka alergijskih ili reakcija preosetljivosti na alopurinol	nepoznat
ACE inhibitori/antagonisti AT₂ receptora	kaptopril+valsartan (5) fosinopril+valsartan (3) ramipril+valsartan (2) fosinopril+telmisartan (2) enalapril+valsartan (1) kaptopril+telmisartan (1) kvinapril+valsartan (1)	15	povećana koncentracija i toksičnost ACE inhibitora	FK/FD, izlučivanje
antagonisti vitamina K/salicilati	acenokumarol+aspirin (10) varfarin+aspirin (5)	15	povećan rizik od krvarenja	FD
derivati teofilina/ hinolonski antibiotici	aminofilin+ciprofloksacin (12)	12	povećanje koncentracije aminofilina; povećan rizik od nastanka konvulzija	FK/FD, CYP1A2, CYP3A4

FD – farmakodinamska; FK – farmakokinetička; P-gp – P-glikoprotein; ACE – angiotenzin-konvertujuć enzim; AT₂ – receptor tipa 2 za angiotenzin II; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lek

U klasi C interakcija najviše je bilo sa aditivnim ili sinergističkim antihipertenzivnim, odnosno hipotenzivnim efektom. Udruženi farmakodinamski efekat očekivan je i na nivou bubrega sa mogućim pojačavanjem nefrotoksičnosti, ili kao povećan rizik od krvarenja usled primene antikoagulantnih i antiagregacionih lekova. Identifikovano je ukupno 152 LLI različitog naslova, a čak 629 različitih parova lekova unutar njih. U Tabeli 4.14 navedene su najčešće potencijalne LLI nivoa rizika C.

Tabela 4.14 Prikaz najčešćih lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika C u toku hospitalizacije

Naziv LLI	Broj LLI	Sažetak LLI	Mehanizam
lekovi sa hipotenzivnim efektom/lekovi sa hipotenzivnim efektom	2 052	pojačan hipotenzivni efekat	FD
ACE inhibitori/diuretici Henleove petlje	275	pojačan hipotenzivni efekat; pojačana nefrotoksičnost ACE inhibitora	FD
ACE inhibitori/diuretici koji štede kalijum	204	pojačan hiperkalijemijski efekat	FD, aditivna
ACE inhibitori/heparini (male molekulske mase)	163	pojačan hiperkalijemijski efekat	FD
antikoagulansi/antikoagulansi antikoagulansi/antitrombocitni lekovi	175	povećan rizik od krvarenja	FD
lekovi sa hipoglikemijskim efektom/diuretici Henleove petlje	91	smanjen terapijski efekat antidiijabetika	FD, antagonistička
digoksin/spironolakton	87	povećana serumska koncentracija digoksina; spironolakton i/ili njegovi metaboliti mogu interferirati prilikom određivanja digoksina korišćenjem imunoeseja, dajući lažno povećane ili lažno snižene vrednosti koncentracija digoksina	FK, eliminacija (nepoznat)

FD – farmakodinamska; FK – farmakokinetička; ACE – angiotenzin-konvertujući enzim

4.1.3 Prevalenca potencijalnih lek-lek interakcija u ispitivanoj populaciji

Identifikovana je visoka prevalenca potencijalnih LLI: 499 pacijenata je imalo bar jednu potencijalno klinički značajnu LLI nivoa rizika X, D ili C (94,69%). Prisustvo X klase identifikovano je kod 30 pacijenata (5,69%), D klase kod 250 pacijenata (47,44%), a C kod 494 pacijenta (93,74%). Zbog identifikovanog ubikvitarnog prisustva C klase LLI, za dalju analizu izvršena je selekcija pacijenata sa prisutne više od dve C interakcije (428, 81,21%). U narednim koracima analize podataka, kao klinički relevantna izloženost potencijalnim LLI smatrano je prisustvo barem jedne X, barem jedne D ili više od dve C klase interakcija. Nakon toga, procenjena prevalenca potencijalnih LLI iznosila je 83,87% (442 pacijenta). U Tabeli 4.15 sumirani su rezultati o prevalenci potencijalnih LLI i medijalnoj vrednosti klasa LLI po pacijentu.

Tabela 4.15 Prevalenca potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) u toku hospitalizacije (N=527)

	Broj pacijenata (%)	Broj LLI po pacijentu, Medijana [IQR] (ukupan opseg)
Nivo rizika LLI		
X	30 (5,69)	0 [-] (0-7)
D	250 (47,44)	0 [0-1] (0-19)
C	494 (93,74)	8 [3-13] (0-50)
C >2	428 (81,21)	
X+D+C	499 (94,69)	9 [3-15] (0-76)
X+D+(C >2)	442 (83,87)	
Istovremeno prisutne LLI		
1 nivo rizika	198 (37,57)	
X	2 (0,38)	
D	12 (2,28)	
C >2	184 (34,91)	
2 nivoa rizika	222 (42,13)	
X+D	0	
X+(C >2)	6 (1,14)	
D+(C >2)	216 (40,99)	
3 nivoa rizika	22 (4,17)	
X+D+(C >2)		

IQR – interkvartilni opseg (*interquartile range*); C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu

4.1.4 Prediktori potencijalnih lek-lek interakcija

U Tabeli 4.16 sumirani su rezultati univarijatne i multivarijatne logističke regresione analize za procenu karakteristika pacijenata ili terapije koji su bili povezani sa pojavom određene klase potencijalnih LLI. Rezultati su predstavljeni kao direktni odnos šansi (OR), i odnos šansi korigovan za broj lekova (aOR). Prikazane vrednosti pokazatelj su udruženosti, a ne uzročno-posledične veze, s obzirom na dizajn sprovedene studije koja predstavlja studiju preseka. U Tabeli 4.16 prikazane su samo nezavisne varijable koje su zadržale statističku značajnost i nakon korekcije brojem lekova. Starost i pol nisu pokazale statistički značajnu povezanost sa pojavom potencijalnih LLI.

Tabela 4.16 Karakteristike pacijenata i terapije koje su bile povezane sa pojavom potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) u toku hospitalizacije

Zavisna varijabla LLI	Nezavisna varijabla	OR (95% CI)	aOR (95% CI)
X	broj lekova	1,29 (1,17-1,43)***	-
	aritmije	2,36 (1,07-5,21)*	2,99 (1,28-6,98)*
	amjodaron	8,44 (3,91-18,24)***	7,95 (3,52-17,97)***
	ciprofloksacin	5,87 (2,57-13,42)***	3,25 (1,35-7,82)**
	kalijum-hlorid	4,56 (2,06-10,08)***	2,92 (1,24-6,87)*
	ofloksacin	5,85 (1,13-30,28)*	6,04 (1,03-35,48)*
D	broj lekova	1,52 (1,41-1,64)***	-
	alopurinol	11,31 (2,61-49,06)**	6,69 (1,31-34,29)*
	amjodaron	4,29 (2,58-7,14)***	4,73 (2,63-8,52)***
	klopidogrel	7,11 (2,93-17,25)***	4,94 (1,92-12,69)**
	diklofenak	15,36 (4,67-50,57)***	10,57 (2,92-38,32)***
	ibuprofen	5,47 (2,22-13,48)***	5,05 (1,80-14,14)**
	kalijum-hlorid	4,59 (2,51-8,39)***	3,99 (1,98-8,07)***
	simvastatin	3,53 (1,83-6,81)***	2,54 (1,21-5,31)*
C >2	broj lekova	3,43 (2,66-4,42)***	-
	srčana insuficijencija	12,85 (6,09-27,12)***	4,91 (1,97-12,24)**
	hipertenzija	1,89 (1,22-2,94)**	3,08 (1,51-6,29)**
	furosemid	11,33 (6,58-19,51)***	3,76 (1,81-7,79)***
	izosorbid-mononitrat	7,81 (3,95-15,42)***	2,59 (1,02-6,56)*

C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu; OR – direktni odnos šansi (*odds ratio*); aOR – korigovani odnos šansi (*adjusted odds ratio*), korigovan brojem lekova; CI – interval pouzdanosti (*confidence interval*); * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

4.1.5 Subpopulacije sa većom prevalencom potencijalnih lek-lek interakcija

Obzirom na identifikovani veliki broj prediktora pojedinačnih klasa LLI, sledeći korak u analizi bila je procena njihovog istovremenog prisustva u ispitivanoj populaciji, odnosno ukupne izloženosti potencijalnim LLI u definisanim podgrupama pacijenata. Tabela 4.17 prikazuje prevalencu potencijalno klinički značajnih LLI u odgovarajućim subpopulacijama pacijenata, u odnosu na prisutne demografske ili kliničke karakteristike pacijenata, kao i karakteristike terapije. Kako je identifikovana visoka prevalenca LLI (čest ishod), predstavljen je odnos prevalenci (*crude prevalence ratio, PR*) kao količnik prevalence LLI u subpopulaciji pacijenata sa i bez određene karakteristike, respektivno.

Prevalenca X LLI bila je značajno veća u subpopulacijama pacijenata sa većim brojem lekova, 7-9 i ≥ 10 (PR 3,07 i 8,13, respektivno), sa indikacijom aritmija (PR 4,27), infekcijom u toku bolničkog lečenja (PR 4,38) ili prisutnom bolešću respiratornog sistema (PR 3,18). Izloženost interakcijama D nivoa bila je veća kod pacijenata sa dužinom hospitalizacije ≥ 7 dana, većim brojem lekova, srčanom insuficijencijom ili infarktom miokarda u anamnezi. Broj lekova pokazao je značajnu povezanost i sa prevalencom C klase LLI, sa PR vrednostima u opsegu 5,76-7,88 u različitim grupama pacijenata. Veća izloženost C LLI bila je i u grupi starijih pacijenata, kao i sa prisutnom indikacijom srčane insuficijencije. Multimorbidnost (*CCI* >3) bila je značajno povezana sa većom izloženošću D i C interakcijama, rezultujući većom prevalencom od 38% i 22%, respektivno.

U drugom delu Tabele 4.17 prikazana je procentualna zastupljenost istovremeno prisutnog oboljenja nekog od glavnih organa za eliminaciju leka. U proseku, oboljenja bubrega ili jetre bila su prisutna u oko 12,9% izloženosti LLI, opseg između grupa 0-28,2%. Među KVB, pacijenti sa infarktom miokarda u anamnezi imali su najveću zastupljenost oboljenja eliminacionih organa u odnosu na identifikovane potencijalne LLI (16,1%).

Tabela 4.17 Prevalenca i odnos prevalenci potencijalno klinički značajnih lek-lek interakcija (LLI) prema karakteristikama pacijenata

Nivo rizika LLI	X		D		C >2		% izloženosti LLI udružen sa oboljenjem bubrega i/ili jetre
	Prevalenca (%)	direktan PR (95% CI)	Prevalenca (%)	direktan PR (95% CI)	Prevalenca (%)	direktan PR (95% CI)	
Starost ≥65 godina	6,3	1,42 (0,62-3,24)	47,6	1,01 (0,83-1,23)	84,2	1,14 (1,03-1,26)*	11
Pol, muški	5,1	0,80 (0,40-1,61)	47,6	1,01 (0,84-1,21)***	81,8	1,05 (0,96-1,14)***	13,6
Dužina hospitalizacije >7 dana	7,2	1,97 (0,89-4,34)	56,7	1,64 (1,33-2,02)***	83,7	1,08 (0,99-1,17)	12,1
CCI >3	4,6	0,74 (0,34-1,62)	58,1	1,38 (1,15-1,64)*	92,5	1,22 (1,14-1,32)***	20,4
Broj lekova							
1-3	1,6	referentna vrednost	3,2	referentna vrednost	12,7	referentna vrednost	18,2
4-6	0,7	0,43 (0,03-6,84)***	26,9	8,47 (2,11-34,01)***	73,1	5,76 (2,99-11,08)***	7,5
7-9	4,9	3,07 (0,39-24,08)***	51,8	16,33 (4,14-64,36)***	97	7,63 (3,99-14,60)***	11,1
≥10	12,9	8,13 (1,11-59,29)***	80	25,20 (6,43-98,78)***	100	7,88 (4,12-15,05)***	13,4
KVB							
angina pektoris	5,2	0,87 (0,40-1,92)	45,2 ^a	0,93 (0,76-1,14)	89	1,14 (1,06-1,23)*	10,7
aritmija	9,4	4,27 (1,77-10,27)***	49,4	1,08 (0,91-1,30)	85,1	1,10 (1,01-1,19)*	9,3
srčana insuficijencija	5,1	0,83 (0,41-1,68)	57,9 ^a	1,48 (1,24-1,77)***	96,6	1,40 (1,29-1,52)***	11,7
infarkt miokarda u anamnezi	1,8	0,29 (0,04-2,09)	57,1 ^a	1,23 (0,96-1,58)***	85,7	1,06 (0,95-1,19)***	16,1
hipertenzija ^a	5,3	0,83 (0,41-1,68)	46,3	0,94 (0,78-1,13)	85,1	1,13 (1,06-1,21)*	13,2
Komorbiditeti							
dijabetes	4,9	0,83 (0,36-1,88)	51,4 ^a	1,12 (0,92-1,36)	85,2	1,07 (0,98-1,16)***	19,4
bolesti krvi ili krvotvornih organa	2,9	0,48 (0,07-3,45)	37,1 ^a	0,77 (0,50-1,20)	71,4	0,87 (0,70-1,08)***	28,2
dislipidemija	2,4	0,39 (0,06-2,85)	42,9 ^a	0,90 (0,62-1,29)	81 ^a	1 (0,86-1,16)	20,8
endokrina oboljenja, isključujući dijabetes	4,8	0,83 (0,12-5,81)	42,9	0,90 (0,54-1,49)	76,2	0,94 (0,73-1,19)***	0
oboljenja gastrointestinalnog trakta	0	-	50 ^a	1,06 (0,75-1,50)	73,5 ^a	0,90 (0,73-1,11)***	26,2
infektivne bolesti	21,7	4,38 (1,85-10,40)*	47,8	1,01 (0,65-1,56)	65,2 ^a	0,80 (0,59-1,08)*	3,2
mentalni poremećaji	0	-	64,3	1,37 (0,92-2,04)	78,6	0,97 (0,73-1,27)***	5
neurodegenerativne bolesti	0	-	60	1,27 (0,62-2,61)	60	0,74 (0,36-1,51)***	0
respiratorne bolesti	15,2	3,18 (1,44-7,01)*	43,5	0,91 (0,65-1,28)	93,5 ^a	1,17 (1,07-1,28)*	11,4

pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu; PR – odnos prevalenci (*prevalence ratio*); CI – interval pouzdanosti (*confidence interval*); a - faktor rizika za nastanak KVB; CCI - *Charlson Comorbidity Index*; a – prevalenca povezana sa polifarmacijom (p<0,05); * - p<0,05; *** - p<0,001 procenjeni *Chi-square* ili *Fisher's exact* testom nezavisnosti

4.1.6 Mogućnost prevencije potencijalnih lek-lek interakcija

Monografije interagujućih parova lekova korišćene su kao izvor podataka za procenu mogućnosti primene elektronske baze podataka *Lexi-Interact* u cilju izbegavanja potencijalno klinički značajnih LLI. Iako je nivo rizika C okarakterisan povoljnijim odnosom korist/rizik i kod većine pacijenata se preporučuje sprovođenje odgovarajućeg plana praćenja kako bi se na vreme uočili neželjeni događaji, u svrhu istraživanja predlagane su terapijske intervencije i za ovu klasu LLI. Cilj ovog dela istraživanja bila je procena korisnosti elektronske baze podataka za skrining LLI u smanjenju ukupne izloženosti potencijalno klinički značajnim LLI. Prevalenca i broj potencijalnih LLI nakon predloženih terapijskih intervencija poređene su sa početnom vrednošću, kako bi se procenio ukupan broj LLI koje su mogle biti izbegnute, a time i potencijalni neželjeni ishod kod određenog broja pacijenata.

Vrste terapijskih intervencija i njihov potencijalni ishod na prevalencu i broj potencijalnih LLI u ispitivanoj populaciji predstavljene su u Tabeli 4.18 i Tabeli 4.19, respektivno. Predlozi za optimizaciju terapije proizilazili su isključivo iz dela monografije LLI koji se odnosi na pojašnjenje koji lekovi iz određene farmakoterapijske grupe stupaju u LLI, a koji su izuzeci zbog svojih farmakokinetičkih i/ili farmakodinamskih karakteristika. U slučaju da izbor alternativnog leka nije mogao da se izvrši iz iste farmakoterapijske grupe, analizirana je mogućnost primene druge slične ili srodne farmakoterapijske grupe. Primer takvih alternativa su antagonisti H₂ receptora i inhibitori protonske pumpe, kao i paracetamol i NSAIL, ukoliko je željeni efekat antipiretički ili analgetički, ali ne i antiinflamatorni.

U Tabeli 4.18 prikazano je ukupno 16 različitih intervencija usmerenih ka prevenciji potencijalnih LLI, a koje se zasnivaju na farmakokinetičkim ili farmakodinamskim karakteristikama lekova, ili su povezane sa putem primene leka.

Preporuke za prevenciju potencijalnih LLI nivoa rizika X i D u 81% LLI uključivale su: primenu paracetamola umesto NSAIL ili alternativnog NSAIL (38%), primenu alternativnog antimikrobnog leka sa manjim potencijalom za prolongaciju QTc intervala (20,4%), primenu antagonista H₂ receptora umesto inhibitora protonske pumpe (8,3%), izbegavanje terapijske duplikacije lekova (7,3%), i primenu alternativnog inhibitora HMG-CoA reduktaze (7%), na osnovu drugog metaboličkog puta, posredstvom drugog izoenzima CYP450 familije.

Tabela 4.18 Preporuke za upravljanje potencijalnim lek-lek interakcijama (LLI) – terapijske intervencije usmerene ka prevenciji interakcija

Terapijske intervencije	Broj LLI		
	X	D	C
alternativni lek iz iste farmakološke grupe ali drugačijih FK karakteristika (beta-blokator, blokator kalcijumskih kanala, ACE inhibitor, antagonista AT ₂ receptora)		9	67
kardioselektivni beta-blokator	5	8	71
alternativni inhibitor HMG-CoA reduktaze		22	6
alternativni antibiotik ili antimikotik	12	52	74
alternativni IPP		6	56
antagonista H ₂ receptora umesto IPP		26	32
IPP umesto antagoniste H ₂ receptora			51
paracetamol umesto NSAIL		86	280
alternativni NSAIL		33	
razmotriti primenu metoklopramida	2	8	4
izbegavanje terapijske duplikacije	1	7	8
razmotriti istovremenu primenu ACE inhibitora i antagoniste AT ₂ receptora		15	
promena puta primene leka	12	1	
peroralna primena leka uz kiseli napitak		1	
razdvojiti vreme primene lekova		4	12
ispiranje seta za infuziju između primene lekova		3	

FK – farmakokinetičke; C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu; AT₂ – receptor tipa 2 za angiotenzin II; HMG-CoA - 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A; H₂ – histaminski receptor tipa 2; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lek; IPP – inhibitor protonске pumpe

Smanjenje broja potencijalnih LLI klasa X, D i C uz predložene izmene u terapiji bilo je visoke statističke značajnosti ($p < 0,001$), iako je za klasu C apsolutno smanjenje broja LLI iznosilo 13%. Prevalenca X i D LLI statistički značajno je smanjena, dok je većina pacijenata ostala izložena interakcijama klase C (Tabela 4.19).

Uz uvid u moguće terapijske intervencije, upravljanje potencijalno klinički značajnim LLI razmatrano je i sa aspekta koje kliničke i/ili laboratorijske parametre je potrebno intenzivnije pratiti kod pacijenta (Tabela 4.20).

Tabela 4.19 Mogućnost prevencije potencijalnih lek-lek interakcija (LLI)

Preventabilnost	Nivo rizika			
	X	D	C	C >2
Broj LLI				
inicijalni broj LLI	42	494	5 055	
revidirani broj LLI nakon intervencija ^a	10***	213***	4394***	
smanjenje broja LLI, Δ (%)	32 (76,19)	281 (56,88)	661 (13,08)	
Prevalenca LLI				
inicijalna prevalenca LLI, broj pacijenata (%)	30 (5,69)	250 (47,44)	494 (93,74)	428 (81,21)
revidirana prevalenca LLI nakon intervencija ^a , broj pacijenata (%)	8 (1,52)***	165 (31,31)***	491 (93,17)	416 (78,94)***
smanjenje prevalencije LLI, Δ	4,17	16,13	0,57	2,28

C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu; a – intervencije prikazane u Tabeli 4.18; Δ – vrednost promene; *** - $p < 0,001$ procenjena *McNemar's* ili *Wilcoxon Sign Rank* testom

U skladu sa preporukama *Lexi-Interact* baze za C interakcije, monitoring pacijenata je u najvećem broju slučajeva (ukupno 3 651 LLI, 83,09%) trebalo da uključi praćenje hemodinamskog statusa, koncentracije elektrolita, samo koncentracije kalijuma ili glukoze u krvi. Navedeni parametri predstavljaju deo rutinskog praćenja pacijenata u toku bolničkog lečenja, dok je za 743 LLI (16,91%) potrebno praćenje kliničkih i/ili laboratorijskih parametara specifičnih za određeni lek pogođen interakcijom koja nije mogla biti izbegnuta, odnosno ne postoji alternativni lek.

Predstavljeno u odnosu na ukupan broj LLI klase C (n=5 055) i broj LLI klase C koje nisu mogle biti izbegnute (n=4 394, Tabela 4.19), preporuke za monitoring imaju različitu zastupljenost, što je prikazano u Tabeli 4.20.

Tabela 4.20 Preporuke za monitoring pacijenata

Klinički i/ili laboratorijski parametri	Broj LLI	Nivo rizika C	
		% izražen na broj LLI	
		ukupno (n=5 055)	nisu mogle biti izbegnute (n=4 394)
koncentracija elektrolita i puls	1 920	37,98	43,70
krvni pritisak i puls	1 000	19,78	22,76
koncentracija elektrolita ili samo kalijuma	472	9,33	10,74
glukoza u krvi	259	5,12	5,89
specifični parametri za lek	743	14,69	16,91

LLI – lek-lek interakcije; C – pratiti pacijenta

4.2 Procena povezanosti očekivanih ishoda interakcija sa kliničkim i laboratorijskim parametrima

Nakon detaljne karakterizacije potencijalnih LLI koje se mogu javiti kod pacijenata sa KVB u toku bolničkog lečenja i procene korisnosti primene elektronskih baza podataka za skrining LLI u prevenciji nastanka LLI, a dalje u cilju integracije tih baza u postojeći elektronski sistem za unos terapije, drugi i treći deo istraživanja u okviru izrade doktorske disertacije bili su posvećeni istraživanju stvarnih ishoda LLI. U tu svrhu korišćen je drugi set podataka o pacijentima – podaci o terapiji primenjivanoj pre prijema u bolnicu analizirani su prema detaljnim kliničkim podacima pacijenta koji su generisani u trenutku prijema ili neposredno nakon prijema (detaljna anamneza, razlog hospitalizacije, klinički parametri, laboratorijski parametri).

Prvi korak analize (druga faza istraživanja) obuhvatio je procenu povezanosti, odnosno asocijacije između očekivanih ishoda LLI na osnovu monografija, odnosno Sažetaka LLI iz *Lexi-Interact* baze podataka, sa kliničkim ishodima pacijenta. Obzirom da se radi o statističkoj analizi podataka i prikazu mera povezanosti, a ne o detaljnoj proceni medicinske dokumentacije pacijenta u cilju identifikacije mogućih neželjenih događaja ili NRL uzrokovanim LLI, rezultati ovog dela istraživanja daju širu sliku obrazaca propisivanja lekova i mogu eventualno generisati određene signale.

Zbog velike brojnosti i detaljno navedenih kliničkih ili laboratorijskih parametara pacijenata, u istraživanju smo se fokusirali na sledeće parametre za koje je smatrano da su od većeg značaja za procenu ishoda terapije KVB: koncentracija elektrolita, posebno koncentracija kalijuma, glukoza u krvi, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), urea, kreatinin, i eritrociti, hemoglobin i trombociti kao surogat markeri krvarenja, pošto vrednosti INR nisu bile rutinski navedene u dokumentaciji svih pacijenata koji su primenjivali oralnu antikoagulantnu terapiju pre prijema u bolnicu. Klinički parametri od interesa bili su vrednost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, frekvencija srca (puls) i ritam srčanog rada (sinusni ili nepravilni ritam).

Prikaz rezultata dat je trostepeno:

1. prikaz vrednosti kliničkih i laboratorijskih vrednosti u odnosu na prisustvo potencijalno klinički značajne LLI (t-test i *Chi-square* test);
2. prikaz vrednosti kliničkih i laboratorijskih vrednosti u odnosu na prisustvo specifične LLI (t-test, ANCOVA);
3. povezanost između specifičnih LLI i vrednosti kliničkih i laboratorijskih parametara van opsega (multivarijatna binarna logistička regresiona analiza).

4.2.1 Karakteristike ispitivane populacije

Kao što je predstavljeno na Slici 4.1, drugi deo istraživanja obuhvatio je ukupno 351 pacijenta sa potpunim kliničkim podacima na prijemu na odeljenje kardiologije, kao i o celokupnoj terapiji primenjivanoj pre prijema u bolnicu. Pacijenti sa sumnjom u stepen adherence bili su isključeni iz analize. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata prikazane su u Tabeli 4.21. Obzirom da se radi o drugom setu podataka (n=351) u odnosu na prvi deo istraživanja (n=527), zastupljenost KVB i komorbiditeta može biti nešto drugačija.

Medijana broja lekova primenjivanih pre prijema u bolnicu iznosila je 6 [IQR 4-8]. Oko 70% pacijenta je u hroničnoj terapiji primenjivalo pet ili više lekova.

Srčana insuficijencija bila je najčešći nalaz u trenutku prijema (40,7%), a zatim su sledile aritmije (16,5%), hipertenzija (12,3%) i angina pektoris (11,4%). Toksičnost lekovima uske terapijske širine prijavljena je kao razlog hospitalizacije četiri pacijenta (digoksin, 2; varfarin, 2). Od prisutnih dodatnih faktora rizika za kardiovaskularne događaje, najčešći je bio dijabetes, sa 28%.

Tabela 4.21 Karakteristike ispitivane grupe pacijenata u trenutku prijema na odeljenje kardiologije (N=351)

Karakteristika	Broj pacijenata (%) ili Srednja vrednost \pm SD (ukupan opseg) ili Medijana [IQR] (ukupan opseg)
Pol, muški	181 (51,6)
Starost, godine	70,03 \pm 10,10 (29-89)
≥ 65	254 (72,4%)
CCI	3 [2-4] (0-8)
Broj lekova	6 [4-8] (1-15)
1-4	109 (31,1)
5-9	211 (60,1)
≥ 10	31 (8,8)
Razlog hospitalizacije	
srčana insuficijencija	143 (40,7)
aritmije	58 (16,5)
hipertenzija	43 (12,3)
angina pektoris	40 (11,4)
tromboembolijski događaji	15 (4,3)
toksičnost digoksina	2 (0,6)
predoziranje varfarinom	2 (0,6)
Prisutni komorbiditeti	
dijabetes melitus	100 (28,5)
dislipidemija	36 (10,3)
bolesti sistema za disanje	30 (8,5)
bolesti bubrega	26 (7,4)
bolesti krvi i krvotvornih organa	23 (6,6)
bolesti sistema za varenje	21 (6)
sekvele infarkta mozga	20 (5,7)
bolesti žlezda sa unutrašnjim lučenjem, isključujući dijabetes melitus	18 (5,1)
mentalni poremećaji	12 (3,4)
bolesti jetre	9 (2,6)
neurodegenerativne bolesti	4 (1,1)

CCI - Charlson Comorbidity Index; SD - standardna devijacija; IQR - interkvartilni opseg (interquartile range)

4.2.2 Zastupljenost i karakteristike potencijalnih lek-lek interakcija u trenutku prijema

Primenom *Lexi-Interact* baze podataka u proceni terapije pre prijema, od 5 931 parova lekova potencijalne LLI identifikovane su u 1 614 (27%). Od identifikovanih LLI, najbrojnije su bile klase C (1 460, 90,46%). D nivo rizika je bio prisutan u 143 kombinacije lekova (8,86%), a X u samo 11 parova lekova (0,68%). LLI bile su procenjene kao ozbiljne u 9,29% (150), dok je najveći broj bio umerene ozbiljnosti (1464, 90,71%). Prikaz prevalencije i broja potencijalnih LLI po pacijentu identifikovanih u trenutku prijema na bolničko lečenje dat je u Tabeli 4.22.

Tabela 4.22 Prevalenca potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) na prijemu

	Broj pacijenata (%)	Broj LLI po pacijentu, Medijana [IQR] (ukupan opseg)
Nivo rizika		
X	7 (2)	0 [-] (0-3)
D	95 (27,1)	0 [0-1] (0-4)
C	289 (82,3)	3 [1-6] (0-27)
C >2	199 (56,7)	
X+D+C	292 (83,2)	3 [1-7] (0-30)
X+D+(C >2)	213 (60,7)	
Istovremeno prisutne LLI		
1 nivo rizika		
X	0	
D	14 (3,99)	
C >2	113 (32,19)	
2 nivoa rizika		
X+D	0	
X+(C >2)	5 (1,42)	
D+(C >2)	79 (22,51)	
3 nivoa rizika		
X+D+(C >2)	2 (0,57)	

IQR – interkvartilni opseg (*interquartile range*); C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu

Po mehanizmu su najzastupljenije bile farmakodinamske LLI (1 196, 74,10%), farmakokinetičke u 254 LLI (15,74%), oba mehanizma su bila u osnovi 100 LLI (6,24%), dok mehanizam nije u potpunosti razjašnjen za 64 LLI (3,97%). Od farmakokinetičkih procesa, dominantne su bile LLI na nivou eliminacije (263, 59,77%), dok su na nivou resorpcije bile najređe (12, 2,73%). Interakcije na nivou transportnih proteina (OATP, P-gp) bile su zastupljene sa 26,14% (115), dok je moguće istiskivanje na nivou vezivanja za proteine plazme bilo očekivano u 15 LLI (3,41%).

U okviru procesa eliminacije, interakcije na nivou metabolizma bile su najbrojnije (170, 69,11%), dok je izlučivanje bilo zastupljeno kao proces u nešto manje od trećine LLI (76, 30,89%). CY3A4 bio je najčešći metabolički put za većinu interagujućih lekova sa rasvetljenim farmakokinetičkim mehanizmom (31 LLI, 18,24% u okviru metabolizma), potom CYP2C9 (14 LLI, 8,24%), CYP2C19 i CYP2D6 podjednako zastupljeni (po 12 LLI, 7,06%), CYP1A2 sa 8 LLI (4,71%), i CYP2C8 sa 2 LLI (1,18%).

Potencijalno klinički relevantnim LLI (X, D ili C >2) bilo je izloženo 213 pacijenata (60,7%), dok je barem jedna LLI klase X, D ili C pronađena kod 292 (83,2%) pacijenta. Više od četvrtine pacijenata (100, 28,5%) imalo je LLI najvišeg rizika (X ili D) koje su zahtevale određene izmene u terapiji.

Pacijenti su na prijemu imali statistički značajno manji broj lekova (medijana 6 vs 7) i manji broj D i C interakcija. Takođe, i prevalenca polifarmacije, izloženosti interakcijama nivoa rizika D, C >2 i ukupno potencijalno klinički značajnim bila je statistički značajno veća u toku hospitalizacije. U Tabeli 4.23 dat je uporedni prikaz prevalencije LLI pre i u toku bolničkog lečenja pacijenata sa KVB.

Tabela 4.23 Uporedni prikaz prevalencije i broja potencijalnih lek-lek interakcija na prijemu i u toku bolničkog lečenja

	Na prijemu	U toku hospitalizacije	p vrednost
Medijana [IQR] (ukupan opseg)			
broj lekova	6 [4-8] (1-15)	7 [5-10] (2-25)	<0,001
broj X	0 [-] (0-3)	0 [-] (0-7)	0,449
broj D	0 [0-1] (0-4)	0 [0-1] (0-19)	<0,001
broj C	3 [1-6] (0-27)	8 [3-13] (0-50)	<0,001
broj X+D+C	3 [1-7] (0-30)	9 [3-15] (0-76)	<0,001
Broj pacijenata (%)			
≥5 lekova	242 (68,9)	424 (80,4)	<0,001
≥10 lekova	31 (8,8)	155 (29,4)	<0,001
X	7 (2)	30 (5,69)	0,263
D	95 (27,1)	250 (47,44)	<0,001
C >2	199 (56,7)	428 (81,21)	<0,001
X+D+C	292 (83,2)	499 (94,69)	<0,001
X+D+(C >2)	213 (60,7)	442 (83,87)	<0,001

C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu; statistička značajnost procenjena *Wilcoxon Sign Rank* i *McNemar's* testom, za broj i prevalencu, respektivno

X interakcije koje su bile prisutne u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, identifikovane u trenutku prijema pacijenata, uključivale su šest različitih vrsta LLI:

- klopidogrel / esomeprazol (broj LLI: 1)
- lekovi sa najvećim rizikom za QTc prolongaciju / lekovi sa umerenim rizikom za QTc prolongaciju (1)
- dugodelujući Beta2-Agonisti / dugodelujući Beta2-Agonisti (1)
- nitroglicerina / lekovi sa antiholinergičkim efektom (1)
- kalijum-hlorid / lekovi sa antiholinergičkim efektom (4)
- tiotropijum / lekovi sa antiholinergičkim efektom; lekovi sa antiholinergičkim efektom / ipratropijum (inhalaciono) (3)

Kao što je pojašnjeno kod karakteristika LLI identifikovanih u toku hospitalizacije, peroralna primena čvrstih farmaceutskih oblika kalijum-hlorida ima ulcerogeni potencijal, koji je povećan u prisustvu antiholinergičkih agenasa usled smanjenja motiliteta gastrointestinalnog trakta. Lekovi sa antiholinergičkim efektima (ipratropijum, tiotropijum) mogu uticati na količinu salive u usnoj duplji i tako izmeniti proces resorpcije nitroglicerina iz sublingvalnih oblika. Očekivani efekat je manji kod oblika rastvora, nego kod sublingvalnih tableta.

Rizična kombinacija lekova sa visokim/umerenim potencijalom za prolongaciju QTc intervala identifikovana je u samo jednom slučaju, a uključivala je istovremenu primenu sotalola i ciprofloksacina. Sažeci karakteristika leka navode da se izbegava istovremena primena formoterola i salmeterola, zbog povećanog rizika od toksičnosti i pojave neželjenih efekata na kardiovaskularni sistem (sinusna tahikardija, depresija ST segmenta).

Esomeprazol je glavni supstrat za CYP2C19 i CYP3A4 i slab inhibitor CYP2C19, dok se aktivacija klopidogrela odigrava primarno preko CYP2C19 metaboličkog puta. U studiji na 160 zdravih dobrovoljaca pokazano je da je površina ispod krive i maksimalna serumska koncentracija aktivnog metabolita klopidogrela bile smanjene u proseku za 16% i 32%, respektivno, pri istovremenoj primeni esomeprazola (40 mg/dan). Esomeprazol i omperazol pokazali su veći uticaj u poređenju sa lansoprazolom i dekslansoprazolom. [184] Rezultati kliničkih studija sa kardiovaskularnim događajem ili mortalitetom kao praćenim ishodom navedene kombinacije lekova nisu konzistentni.

Identifikovane D interakcije delile su u osnovi 41 zajednički mehanizam, od kojih su 2 vrste LLI uključivale biljni lek. Interakcije biljnog leka koji sadrži aktivni sastojak ginka (*Ginkgo biloba*) bile su označene kao ozbiljne u oba slučaja – istovremene primene sa aspirinom i sertralinom, zbog povećanog rizika od krvarenja. Interakcija sa aspirinom bila je prisutna kod dva pacijenta, dok je identifikovan jedan slučaj istovremen primene sa sertralinom. Prikaz LLI nivoa D identifikovanih pre prijema u bolnicu, odnosno prisutnih u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, predstavljen je u Tabeli 4.24. Zastupljenost najčešćih interakcija ove klase razlikuje se u poređenju sa situacijom u toku bolničkog lečenja.

Tabela 4.24 Najčešće lek-lek interakcije (LLI) nivoa rizika D prisutne u terapiji pacijenata pre hospitalizacije

Naziv LLI, predstavnici	Broj LLI	Sažetak LLI	Mehanizam	Preporuka za upravljanje LLI
antagonisti vitamina K/salicilati aspirin+varfarin aspirin+acenokumarol	31	povećan rizik od krvarenja	FD	Intenzivniji monitoring pacijenta (znaci i simptomi, ne INR).
antagonisti vitamina K/amjodaron	20	povećanje koncentracije varfarina ili acenokumarola, povećan rizik od krvarenja	FK (inhibicija metabolizma)/FD (hipertireoidizam se može javiti pri hroničnoj primeni amjodarona, pri čemu se menja osetljivost organizma na varfarin)	Intenzivniji monitoring pacijenta: povećan rizik od krvarenja pri uvođenju amjodarona u terapiju ili povećanja doze, smanjen antikoagulantni efekat pri smanjenju doze ili obustavljanju amjodarona. Zbog dugog poluvremena eliminacije amjodarona, LLI može perzistirati nekoliko dana-nedelja nakon smanjenja doze ili obustave amjodarona. Može se razmotriti empirijsko smanjenje doze varfarina za 30%-50% pri uvođenju amjodarona, uz čest monitoring pacijenta do postizanja željene vrednosti INR.
ACE inhibitori/antagonisti AT₂ receptora	8	povećanje koncentracije ACE inhibitora, povećan rizik od toksičnosti	FK/FD, ekskrecija	Kombinacija se ne preporučuje kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i smanjenom ejectionom frakcijom. U SAD se posebno ne preporučuje primena ramipril+telmisartan, dok su u Kanadi ACE inhibitori + irbesartan/eprosartan kontraindikovani kod pacijenata sa dijabetičnom nefropatijom. Nije poznato da li je bilo koja druga kombinacija bezbednija. Ukoliko se lekovi moraju koristiti istovremeno, potrebno je intenzivnije praćenje pacijenta zbog pojačanog efekta na krvni pritisak, renalnu funkciju i koncentraciju kalijuma.
simvastatin/amjodaron	8	povećanje koncentracije simvastatina	FK (inhibicija CYP3A4)	Primena pravastatina umesto simvastatina; Ukoliko se primenjuje kombinacija, ograničiti dnevnu dozu simvastatina do 20 mg i pratiti pojavu toksičnosti (npr. mialgija, enzimi jetre, rabdomioliza).
simvastatin/amlodipin	8	povećanje koncentracije simvastatina	FK (kompeticija za CYP3A)	Izbegavati istovremenu primenu amlodipina. Ukoliko se primenjuje kombinacija, ograničiti dnevnu dozu simvastatina do 20 mg i pratiti pojavu toksičnosti (npr. miozitis, rabdomioliza).

Tabela 4.24 Najčešće lek-lek interakcije (LLI) nivoa rizika D prisutne u terapiji pacijenata pre hospitalizacije (nastavak)

Naziv LLI, predstavnici	Broj LLI	Sažetak LLI	Mehanizam	Preporuka za upravljanje LLI
srčani glikozidi/amjodaron	7	povećanje koncentracija digoksina	FK (inhibicija P-gp i CYP3A4)/FD (hipotiroidizam izazvan amjodaronom)	Pri započinjanju terapije amjodaronom, smanjiti dozu digoksina za 30%-50% ili povećati interval doziranja. Pratiti koncentraciju digoksina i pojavu toksičnosti (npr. gastrointestinalne simptome, poremećaj vida, aritmije).
klopidogrel/pantoprazol	7	smanjenje koncentracije aktivnog metabolita klopidogrela	FK (CYP2C19)	Mehanizam nije u potpunosti razjašnjen jer je pantoprazol supstrat za CYP2C19, ali najmanje potentan inhibitor CYP2C19 od svih inhibitora protonске pumpe, koji vrši konverziju klopidogrela u aktivni metabolit. Postoje dokazi o pojavi MACE (<i>major adverse cardiovascular events</i>). Razmotriti potrebu za primenom inhibitora protonске pumpe; češći monitoring odgovora na terapiju klopidogrelom. Ukoliko je moguće, primenjivati antacide ili antagoniste H ₂ receptora.
benzodiazepini/derivati teofilina aminofilin+bromazepam aminofilin+diazepam teofilin+diazepam	5	smanjenje koncentracije i efekta benzodiazepina	FK (indukcija metabolizma)/FD (blokada adenozijskih receptora)	Pratiti smanjenje efekta benzodiazepina pri uvođenju ili povećanju doze ksantina, ili povećanje efekta pri obustavi ili smanjenju doze ksantina. Ksantini naročito mogu komplikovati primenu benzodiazepina u intenzivnom lečenju (sedaciji pacijenta).
varfarin/klopidogrel	5	povećan rizik od krvarenja	FD	Intenzivno praćenje znaka i simptoma krvarenja.
alopurinol/ACE inhibitori	4	povećan rizik od pojave alergijskih ili reakcija preosetljivosti na alopurinol	nepoznat	Pratiti pojavu reakcija hipersenzitivnosti najmanje u toku prvih pet nedelja od uvođenja alopurinola. Primena diuretika ili renalna disfunkcija povećavaju rizik.

Tabela 4.24 Najčešće lek-lek interakcije (LLI) nivoa rizika D prisutne u terapiji pacijenata pre hospitalizacije (nastavak)

Naziv LLI, predstavnici	Broj LLI	Sažetak LLI	Mehanizam	Preporuka za upravljanje LLI
supstrati za CYP3A4/induktori CYP3A4 (snažni) amlodipin+fenobarbiton atorvastatin+karbamazepin doksazosin+klaritromicin izosorbidmononitrat+fenobarbiton diazepam+karbamazepin	6	smanjena koncentracija supstrata (amlodipina, atorvastatina, doksazosina, izosorbidmononitrata, diazepama)	FK (CYP3A4)	Informacije u Sažetku karakteristika leka mogu se razlikovati između zemalja (negde mogu biti navedene kao kontraindikacije). Pratiti smanjenje efekta supstrata pri uvođenju ili povećanju doze induktora, ili povećanje efekta pri smanjenju doze induktora ili povlačenju iz terapije. Razmotriti alternativu za dihidropiridinske inhibitore kalcijumskih kanala pri primeni karbamazepina (nimodipin kontraindikovano).
NSAIL (neselektivni)/salicilati aspirin+diklofenak aspirin+meloksikam aspirin+metamizol	3	povećan rizik od krvarenja, smanjenje antiagregacionog efekta aspirina	FK (aspirin istiskuje NSAIL iz kompleksa sa proteinima plazme)/FD	Povećan rizik od krvarenja, pratiti pojavu znaka i simptoma. Ibuprofen i drugi neselektivni NSAIL (reverzibilnom inhibicijom COX-1 enzima) mogu smanjiti kardioprotektivni efekat aspirina. Primena paracetamola umesto NSAIL; razdvajanje vremena primene - ibuprofen primenjivati 30-120 minuta nakon oblika aspirina sa trenutnim oslobađanjem, 2-4 sata nakon primene oblika sa produženim oslobađanjem ili najmanje 8 sati pre primene aspirina.
solii kalijuma/diuretici koji štede kalijum kalijum-hlorid+spironolakton	2	moguća hiperkalijemija	FD	Primena odobrena jedino u slučaju značajne hipokalijemije, i kada je moguće češće praćenje serumske koncentracije kalijuma. Pratiti i pojavu manifestacija hiperkalijemije (npr. slabost mišića, aritmije, bradikardiju). Rizik od hiperkalijemije je dodatno povećan kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, ili koji primenjuju druge lekove koji mogu uticati na nivo kalijuma (ACE inhibitori, antagonisti AT ₂ receptora).
salicilati/preparati koji sadrže list ginka (<i>Ginkgo Biloba</i>) aspirin+preparati koji sadrže list ginka	2	povećan rizik od krvarenja	FD	Pratiti pojavu krvarenja, naročito intrakranijalnog.

Tabela 4.24 Najčešće lek-lek interakcije (LLI) nivoa rizika D prisutne u terapiji pacijenata pre hospitalizacije (nastavak)

Naziv LLI, predstavnici	Broj LLI	Sažetak LLI	Mehanizam	Preporuka za upravljanje LLI
derivati teofilina/beta-blokatori (neselektivni) aminofilin+karvedilol	2	smanjenje bronhodilatatornog efekta	FD	Kardioselektivni beta-blokatori bi bili bolji izbor, mada pri većim dozama i oni mogu antagonizovati bronhodilatatorni efekat aminofilina. Savetuje se praćenje pacijenta pri istovremenoj primeni sa bilo kojim beta-blokatorom. Propranolol može imati dodatni uticaj putem inhibicije metabolizma (verovatno demetilacije) i dovesti do smanjenja klirensa aminofilina.
antagonisti vitamina K/alopurinol	2	povećanje antikoagulantnog efekta	verovatno FK (inhibicija metabolizma varfarina)	Pratiti pojavu krvarenja. Pratiti povećanje protrombinskog vremena i efekta antikoagulanasa pri uvođenju ili povećanju doze alopurinola, i obratno. Smanjenje antikoagulantnog efekta može se javiti pri obustavi alopurinola ili smanjenja doze. Incidenca ovog neželjenog događaja je niska, ali efekat može biti brzo vidljiv u roku od dva dana. Korigovati dozu varfarina prema vrednostima INR.
antagonisti vitamina K/antitiroidni lekovi varfarin+propiltiouracil varfarin+tiamazol	2	smanjenje antikoagulantnog efekta	FD	Antikoagulantni efekat varfarina može biti povećan kod pacijenata sa hipertiroidizmom, i smanjen u hipotireozi, u poređenju sa eutiroidnim pacijentima. Hipertiroidni pacijenti brže metabolišu vitamin-K zavisne faktore koagulacije, nego eutiroidni pacijenti. Pri uvođenju ili povećanju doze antitiroidnih agenasa, sporiji je metabolizam faktora koagulacije, i dolazi do jačeg antagonizovanja efekta varfarina; mogu biti potrebne veće doze varfarina. Suprotno, pri smanjenju doze ili obustavi antitiroidnih lekova, može se očekivati povećan efekat varfarina. Dodatno, propiltiouracil sam je bio udružen sa hipoprotrombinemijom. Praćenje testova funkcije tiroidne žlezde može biti od koristi za planiranje korekcije režima doziranja antikoagulanasa.

FK – farmakokinetičke; FD – farmakodinamske; D – izmena terapije; INR – internacionalni normalizovani odnos; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lek; COX – enzim ciklooksigenaza; ACE – angiotenzin-konvertujući enzim; AT₂ – receptor tipa 2 za angiotenzin II

Zastupljenost interakcija nivoa rizika C pre prijema u bolnicu prezentuje i prevalencu komorbiditeta, kao i obrasce propisivanja kombinovane terapije u populaciji pacijenata sa KVB. Rezultati su predstavljeni u Tabeli 4.25.

Tabela 4.25 Prikaz najčešćih lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika C pre hospitalizacije

Naziv LLI	Broj LLI	Sažetak LLI	Mehanizam
lekovi sa hipotenzivnim efektom/antihipertenzivi	215	pojačan hipotenzivni efekat	FD
ACE inhibitori/salicilati (aspirin ^a)	103	povećan rizik od nefrotoksičnosti, smanjenje efekta ACE inhibitora	FD
antihipertenzivi/molsidomin	102	pojačan hipotenzivni efekat (ortostatska hipotenzija)	FD
antidijabetici/lekovi sa hiperglikemijskim efektom ^b	99	smanjen efekat antidijabetika	FD
ACE inhibitori/diuretici Henleove petlje	94	povećan rizik od nefrotoksičnosti, povećanje hipotenzivnog efekta	FD
ACE inhibitori/tiazidni i tiazidima-slični diuretici	89	povećan rizik od nefrotoksičnosti, povećanje hipotenzivnog efekta	FD
salicilati ^c/diuretici Henleove petlje	66	smanjenje diuretičnog efekta ^c , povećanje koncentracije salicilata	FK (tubularna sekrecija)/FD
ACE inhibitori/diuretici koji štede kalijum	49	povećan rizik od hiperkalijemije	FD
srčani glikozidi/diuretici Henleove petlje	41	povećana toksičnost digoksina	FD (elektroliti)
metformin/ACE inhibitori	40	povećan rizik od toksičnosti metformina (hipoglikemija i laktička acidoza)	FD
lekovi sa hipoglikemijskim efektom/antidijabetici	38	pojačan efekat antidijabetika (kombinacije antidijabetika)	FD
lekovi koji dovode do bradikardije/lekovi koji dovode do bradikardije	33	bradikardija	FD

Tabela 4.25 Prikaz najčešćih lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika C pre hospitalizacije (nastavak)

Naziv LLI	Broj LLI	Sažetak LLI	Mehanizam
digoksin/spironolakton	27	povećana serumska koncentracija digoksina; spironolakton i/ili njegovi metaboliti mogu interferirati prilikom određivanja digoksina korišćenjem imunoeseja, dajući lažno povećane ili lažno snižene vrednosti koncentracija digoksina	FK, eliminacija (nepoznat)
derivati sulfoniluree/beta-blokatori	27	pojačan hipoglikemijski efekat (maskiranje hipoglikemije)	FD

FK – farmakokinetičke; FD – farmakodinamske; C - pratiti pacijenta; ACE – angiotenzin-konvertujući enzim; a - rezultati studija navode postojanje LLI i pri kardiološkim dozama aspirina; b - furosemid, tiazidni diuretici, indapamid; c - smanjenje diuretičnog efekta je pokazano za veće doze aspirina

Očekivani ishodi identifikovanih potencijalnih LLI predstavljeni su u narednoj Tabeli 4.26.

Tabela 4.26 Očekivani ishodi potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) identifikovanih u terapiji pre prijema

Očekivani ishod	Broj pacijenata (%)	Broj LLI po pacijentu, ukupan opseg
Hipotenzija	211 (60,1)	1-19
Uticaj na bubrežnu funkciju	177 (50,4)	1-8
Povećan rizik od krvarenja	93 (26,5)	1-5
Bradikardija	90 (25,6)	1-5
Narušena kontola glikemije	89 (25,4)	1-7
Smanjenje dejstva leka na kardiovaskularni sistem	88 (25,1)	1-4
Hiperkalijemija	82 (23,4)	1-3
Toksičnost digoksina	52 (14,8)	1-4
Hipokalijemija	22 (6,3)	1-3
Smanjenje antikoagulantnog ili antiagregacionog efekta	17 (4,8)	1-2
Prolongacija QTc intervala	9 (2,6)	1-2
Atrioventrikularni blok	6 (1,7)	1

Prevalenca potencijalnih LLI bila je statistički značajno veća kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom kao navedenim razlogom prijema, prisutnim dijabetesom, oboljenjem respiratornog sistema ili oboljenjem krvi ili krvotvornih organa. Pacijenti sa identifikovanom LLI na prijemu bili su stariji, sa većim brojem komorbiditeta i lekova u terapiji. Uporedni prikaz demografskih karakteristika pacijenata i prisutnih komorbiditeta u odnosu na prisustvo LLI dat je u Tabeli 4.27.

Tabela 4.27 Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa identifikovanim potencijalnim lek-lek interakcijama (LLI) u trenutku prijema na odeljenje kardiologije (N=351)

Karakteristika	Potencijalno klinički značajna LLI na prijemu		p vrednost
	da (n=213)	ne (n=138)	
Broj pacijenata (%) ili Srednja vrednost ± SD (ukupan opseg) ili Medijana [IQR] (ukupan opseg)			
Starost, godine	72 ± 10 (29-89)	68 ± 10 (37-88)	<0,001
≥65	168 (79)	86 (62)	<0,001
Pol, muški	123 (58)	58 (42)	0,001
Broj lekova	7 (6-8)	4 (3-5)	<0,001
CCI	3 (2-5)	2 (1-3)	<0,001
Dužina hospitalizacije	8 (6-11)	8 (6-11)	0,755
Komorbiditeta			
dijabetes melitus	78 (37)	22 (16)	<0,001
bolesti sistema za disanje	26 (12)	4 (3)	0,002
bolesti krvi i krvotvornih organa	17 (8)	3 (2)	0,179
dislipidemija	20 (9)	16 (12)	0,383
bolesti žlezda sa unutrašnjim lučenjem (isključujući dijabetes)	9 (4)	9 (7)	0,341
bolesti sistema za varenje	11 (5)	10 (7)	0,422
infektivne bolesti	8 (4)	4 (3)	0,771
bolesti jetre	5 (2)	4 (3)	0,483
mentalni poremećaji	8 (4)	4 (3)	0,771
neurodegenerativne bolesti	3 (1)	1 (1)	0,555
bolesti bubrega	17 (8)	8 (6)	0,610
Razlog hospitalizacije			
angina pectoris	23 (11)	17 (12)	0,696
aritmija	31 (15)	27 (20)	0,064
srčana insuficijencija	106 (50)	37 (27)	<0,001
hipertenzija	23 (11)	20 (15)	0,124
tromboembolijski događaj	7 (3)	8 (6)	0,268
toksičnost digoksina	2 (1)	0	0,520
predoziranje varfarinom	2 (1)	0	0,520

SD – standardna devijacija; IQR – interkvartilni opseg (*interquartile range*); CCI - *Charlson Comorbidity Index*

Vrednost kliničkih parametara van opsega (krvni pritisak, ritam, frekvenca) identifikovana je na prijemu kod 23-53% pacijenata.

Srčana frekvenca bila je iznad 80 otkucaja u minuti kod 186 pacijenata (53%), 131 pacijent (37%) imao je nepravilan srčani ritam, 123 (35%) pacijenta nekontrolisan sistolni, a 81 pacijent (23%) nekontrolisan dijastolni krvni pritisak. Razlike u vrednostima ovih parametara i proporcijama odstupanja od referentnog opsega između grupa pacijenata sa i bez LLI prikazane su u Tabeli 4.28. Statistička značajnost procenjena je t-testom ili *Chi-square* testom za razlike u proporcijama.

Tabela 4.28 Vrednosti kliničkih parametara pacijenata sa identifikovanim potencijalnim lek-lek interakcijama (LLI) u trenutku prijema na odeljenje kardiologije (N=351)

Karakteristika	Potencijalno klinički značajna LLI na prijemu		p vrednost
	da (n=213)	ne (n=138)	
Broj pacijenata (%) ili Srednja vrednost ± SD (ukupan opseg) ili Medijana [IQR] (ukupan opseg)			
Parametar, jedinice			
sistolni krvni pritisak, mmHg	138,83 ± 23,93	140,62 ± 243,25	0,489
ukupan opseg (90-240)			
>140	71 (33)	47 (34)	0,607
<90	4 (2)	1 (1)	0,520
van opsega, ukupno	75 (35)	48 (35)	0,799
dijastolni krvni pritisak, mmHg	83,40 ± 14,14	84,51 ± 13,41	0,465
ukupan opseg (40-140)			
>90	39 (18)	27 (20)	0,769
<60	10 (5)	5 (4)	0,628
van opsega, ukupno	49 (23)	32 (23)	0,968
frekvenca srca, otkucaji/minuti (referentni opseg 60-80/minuti)	87,65 ± 22,88	93,12 ± 26,04	0,039
ukupan opseg (30-180)			
>80	100 (47)	74 (54)	0,222
<60	9 (4)	3 (2)	0,378
van opsega, ukupno	109 (51)	77 (56)	0,397
sinusni ritam	117 (55)	91 (66)	0,115
nepravilni ritam	85 (40)	46 (33)	0,115

SD – standardna devijacija; IQR – interkvartilni opseg (*interquartile range*)

U Tabeli 4.29 prikazane su razlike u vrednostima laboratorijskih parametara i proporcijama odstupanja od referentnog opsega između grupa pacijenata sa i bez LLI. Statistička značajnost procenjena je t-testom ili *Chi-square* testom za razlike u proporcijama.

Tabela 4.29 Vrednosti laboratorijskih parametara pacijenata sa identifikovanim potencijalnim lek-lek interakcijama (LLI) u trenutku prijema na odeljenje kardiologije (N=351)

Karakteristika	Potencijalno klinički značajna LLI na prijemu		p vrednost
	da (n=213)	ne (n=138)	
Broj pacijenata (%) ili Srednja vrednost ± SD (ukupan opseg) ili Medijana [IQR] (ukupan opseg)			
Parametar, referentni opseg i jedinice			
eritrociti, (3,8-6) 10 ¹² /L	4,16 ± 0,71	4,28 ± 0,74	0,134
van opsega	34 (16)	15 (11)	0,172
trombociti, (150-400) 10 ⁹ /L	240,83 ± 81,00	245,96 ± 68,56	0,650
van opsega	17 (8)	7 (5)	0,292
hemoglobin, 115-165 g/L	122,81 ± 22,93	128,97 ± 24,41	0,128
van opsega	39 (18)	16 (12)	0,081
natrijum, 136-149 mmol/L	138,66 ± 3,99	139,76 ± 3,74	0,023
van opsega	16 (8)	6 (4)	0,232
kalijum, 3,8-5,5 mmol/L	4,37 ± 0,68	4,47 ± 0,64	0,524
hiperkalijemija	9 (4)	3 (2)	0,378
hipokalijemija	15 (7)	6 (4)	0,299
van opsega, ukupno	24 (11)	9 (7)	0,137
hloridi, 98-108 mmol/L	101,43 ± 4,67	103,73 ± 3,16	0,004
van opsega	20 (9)	4 (3)	0,018
bikarbonati, 24-32 mmol/L	24,79 ± 3,45	23,82 ± 3,77	0,853
van opsega	36 (17)	23 (17)	0,954
urea, 2,7-8,7 mmol/L	11,58 ± 5,25	12,46 ± 6,39	0,621
van opsega	39 (18)	16 (12)	0,945
serumski kreatinin, žene: 40-88 μmol/L; muškarci: 50-110 μmol/L	139,19 ± 86,68	153,62 ± 106,49	0,527
van opsega	32 (15)	12 (9)	0,084
glukoza u krvi, 3,9-6,3 mmol/L	7,56 ± 3,73	6,78 ± 1,98	0,054
van opsega	49 (23)	26 (19)	0,118
HbA1c, 4,8-6,5%	7,23 ± 1,67	6,68 ± 1,58	0,917
van opsega	50 (23)	22 (16)	0,045

SD – standardna devijacija; IQR – interkvartilni opseg (*interquartile range*); HbA1c – glikozilirani hemoglobin

Prethodne Tabela 4.27, Tabela 4.28 i Tabela 4.29 sumiraju karakteristike pacijenata u odnosu na prisustvo potencijalnih LLI u trenutku prijema, bez korekcije za varijable koje mogu uticati na navedene vrednosti. Zbog toga, rezultate treba posmatrati više sa deskriptivnog aspekta, bez razmatranja uzročno-posledične veze.

Na drugom stepenu obrade podataka, vrednosti kliničkih i laboratorijskih parametara poređene su između grupa sa specifičnom LLI uzimajući u obzir uticaj dodatnih varijabli, kao što su komorbiditeti. Statistička značajnost procenjena je analizom kovarijanse (ANCOVA). Rezultati su prikazani u Tabeli 4.30. Rezultati skrininga pokazali su postojanje razlike u koncentraciji bikarbonata, kalijuma, hemoglobina, nivoa HbA1c, kao i broja eritrocita u odnosu na prisustvo određene LLI. Ukupno, razlike u vrednostima laboratorijskih parametara primećene su kod šest različitih LLI. Razlike u vrednostima elektrolita korigovane su za prisustvo oboljenja bubrega, a razlike u pokazateljima kontrole glikemije korigovane su za prisustvo dijabetesa u anamnezi.

Tabela 4.30 Razlika u vrednostima kliničkih i laboratorijskih parametara predstavljena u odnosu na prisustvo specifičnih lek-lek interakcija (LLI)

LLI Klinički ili laboratorijski parametar	Referentni opseg	Vrednost parametra sa i bez LLI	p vrednost
ACE inhibitori/antagonisti angiotenzinskih AT ₂ receptora			
sistolni krvni pritisak	90-140 mmHg	166 vs 138	<0,001
dijastolni krvni pritisak	60-90 mmHg	99 vs 83	0,05
ACE inhibitori/NSAIL			
^a hloridi	98-108 mmol/L	103,6 vs 101,4	0,003
ACE inhibitori/tiazidni i tiazidima- slični diuretici			
^a kalijum	3,8-5,5 mmol/L	4,8 vs 4,4	0,007
alopurinol/ACE inhibitori			
eritrociti	(3,8-6) 10 ¹² /L	3,2 vs 4,2	<0,001
hemoglobin	115-165 g/L	85,8 vs 122,9	<0,001
alopurinol/diuretici Henleove petlje			
eritrociti	(3,8-6) 10 ¹² /L	3,4 vs 4,2	0,007
hemoglobin	115-165 g/L	88,5 vs 122,9	<0,001
antidijabetici/ lekovi sa hiperglikemijskim efektom			
^a bikarbonati	24-32 mmol/L	23,5 vs 25	0,047
frekvencija rada srca	60-80 o/min	91 vs 82	0,003

ACE – angiotenzin-konvertujući enzim; AT₂ – receptor tipa 2 za angiotenzin II; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lek; o/min – otkucaji u minuti; a – razlika testirana ANCOVA analizom (korigovano za prisustvo oboljenja bubrega)

Tabela 4.30 Razlika u vrednostima kliničkih i laboratorijskih parametara predstavljena u odnosu na prisustvo specifičnih lek-lek interakcija (LLI) (nastavak)

LLI Klinički ili laboratorijski parametar	Referentni opseg	Vrednost parametra sa i bez LLI	p vrednost
antidijabetici/tiazidni i tiazidima-slični diuretici			
^b HbA1c	4,8-6,5%	8,1 vs 7,1	<0,001
antipsihotici [atipični]/ antihipertenzivi			
dijastolni krvni pritisak	60-90 mmHg	89 vs 83	0,009
beta-blokatori/amjodaron			
dijastolni krvni pritisak	60-90 mmHg	77 vs 83	0,047
antihipertenzivi/molsidomin			
sistolni krvni pritisak	90-140 mmHg	146 vs 138	<0,001
dijastolni krvni pritisak	60-90 mmHg	87 vs 82	0,004
antihipertenzivi/pentoksifilin			
^a kalijum	3,8-5,5 mmol/L	3,6 vs 4,4	0,002
^a bikarbonati	24-32 mmol/L	29 vs 25	<0,001
lekovi sa hipotenzivnim efektom/antihipertenzivi			
sistolni krvni pritisak	90-140 mmHg	145 vs 138	0,042
simpatomimetici/simpatomimetici			
frekvencija rada srca	60-80 o/min	93 vs 82	0,049

HbA1c – glikozilirani hemoglobin; o/min – otkucaji u minuti;

a – razlika testirana ANCOVA analizom (korigovano za prisustvo oboljenja bubrega);

b - razlika testirana ANCOVA analizom (korigovano za prisustvo dijabetesa)

4.2.3 Mere povezanosti

Na trećem stepenu statističke obrade podataka korišćena je multivarijatna logistička regresiona analiza, za procenu povezanosti između očekivanih ishoda LLI i stvarnih ishoda pacijenta. Prikaz rezultata objavljen je u odgovarajućoj publikaciji. [185] Klinički ishodi posmatrani su binarno, kao vrednost parametra van referentnog opsega. Primenom multivarijatne analize omogućena je korekcija mera povezanosti za prisustvo ometajućih varijabli, tako da su u Tabeli 4.31-4.34 prikazane vrednosti aOR. U proceni svih parova očekivanih ishoda-stvarnih ishoda rezultati su korigovani za starost, pol, broj lekova i CCI. Dalje su, u zavisnosti od očekivanog ishoda LLI, u logistički model uključivane i varijable poput specifičnih komorbiditeta – bolesti krvi i krvotvornih organa, dijabetesa, oboljenja bubrega, hipertenzija, srčana insuficijencija ili aritmije.

Prvi deo rezultata odnosi se na procenu povezanosti između očekivanog ishoda potencijalne LLI (navedeni u Tabeli 4.26) i stvarnih kliničkih ishoda. Očekivani ishod definisan je na osnovu opisa LLI iz *Lexi-Interact* monografije. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.31 za

povezanost između očekivanog ishoda potencijalne LLI sa vrednostima kliničkih parametara, dok su rezultati za laboratorijske parametre prikazani u Tabeli 4.32.

Procenom povezanosti očekivanih i stvarnih odstupanja kliničkih parametara van postavljenog opsega, očekivana toksičnost digoksina pokazana je kao negativan prediktor bradikardije (<60 otkucaja/minuti). Varijable koje su pokazale statistički značajnu povezanost sa tahikardijom (>80 otkucaja/minuti) bile su očekivana QTc prolongacija, uz korekciju za prisustvo aritmije u anamnezi, sa procenjenim aOR od 13,96, ali prilično širokim intervalom pouzdanosti (95% CI 1,67-86,58). Nepravilan srčani ritam određen na prijemu bio je statistički značajno povezan sa prisustvom kombinacija lekova koje su potencijalno mogle rezultovati smanjenjem dejstva leka na kardiovaskularni sistem (aOR 2,21; 95% CI 1,10-4,46), ili toksičnošću digoksina (aOR 3,07; 95% CI 1,33-7,07). U cilju dalje procene da li prisustvo potencijalnih LLI može biti prediktor stvarnih ishoda terapije, kao nezavisna varijabla ispitivan je i broj LLI određenog očekivanog ishoda, kao mogući pokazatelj kumulativnog štetnog dejstva većeg broja LLI. Rezultati su potvrdili dobijenu statistički značajnu povezanost između tahikardije i očekivane QTc prolongacije, sa vrlo sličnom vrednošću aOR i dalje širokog 95% intervala pouzdanosti. Nepravilan srčani ritam bio je statistički značajno povezan sa tri tipa očekivanih ishoda LLI: bradikardija (aOR 1,69; 95% CI 1,18-2,43), smanjenje dejstva leka na kardiovaskularni sistem, pogođenog interakcijom (aOR 1,85; 95% CI 1,18-2,89) i toksičnost digoksina (aOR 1,66; 95% CI 1,11-2,49).

U okviru procene vrednosti laboratorijskih parametara van referentnog opsega, statistička značajnost dobijena je za broj LLI koje mogu dovesti do gubitka kontrole glikemije sa stvarnom hiperglikemijom (aOR 1,42; 95% CI 1,02-1,97) i brojem LLI sa očekivanim uticajem na bubrežnu funkciju sa utvrđenom hiperkalijemijom na prijemu (aOR 1,70; 95% CI 1,07-2,69).

Drugi deo rezultata odnosi se na procenu udruženosti konkretnih potencijalnih LLI i stvarnih kliničkih ishoda. Tabela 4.33 sumira rezultate za povezanost LLI sa vrednostima kliničkih parametara, dok su rezultati za laboratorijske parametre prikazani u Tabeli 4.34.

Tabela 4.31 Povezanost očekivanih ishoda potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) sa vrednostima kliničkih parametara van referentnog opsega na bolničkom prijemu

Klinički parametar van referentnog opsega	Očekivani ishod LLI			Broj LLI sa očekivanim ishodom	
		aOR (95% CI)	p vrednost	aOR (95% CI)	p vrednost
^b sistolni krvni pritisak <90 mmHg	hipotenzija	0,45 (0,05-3,74)	0,460	0,54 (0,19-1,50)	0,238
^b dijastolni krvni pritisak <60 mmHg	hipotenzija	0,94 (0,29-3,07)	0,922	1,06 (0,86-1,32)	0,567
^c sistolni krvni pritisak >140 mmHg	smanjenje dejstva leka na kardiovaskularni sistem	1,33 (0,74-2,42)	0,341	1,25 (0,85-1,84)	0,266
^c dijastolni krvni pritisak >90 mmHg	smanjenje dejstva leka na kardiovaskularni sistem	1,42 (0,69-2,91)	0,338	1,05 (0,64-1,71)	0,850
^d frekvenca srca <60 o/minuti	AV blok	7,22 (0,66-79,65)	0,106	7,22 (0,66-79,65)	0,106
	bradikardija	1,75 (0,45-6,85)	0,422	1,42 (0,83-2,45)	0,201
	toksičnost digoksina	0,29 (0,08-0,98)	0,047	1,68 (0,88-3,22)	0,116
^e frekvenca srca >80 o/minuti	QTc prolongacija	13,96 (1,67-86,58)	0,015	10,62 (1,33-85,07)	0,026
	smanjenje dejstva leka na kardiovaskularni sistem	1,05 (0,59-1,85)	0,878	1,24 (0,86-1,80)	0,253
^e nepravilan srčani ritam	AV blok	0,92 (0,15-5,65)	0,924	0,92 (0,15-5,65)	0,924
	QTc prolongacija	0,78 (0,13-4,85)	0,787	0,86 (0,26-2,87)	0,811
	bradikardija	1,88 (0,95-3,71)	0,070	1,69 (1,18-2,43)	0,004
	smanjenje dejstva leka na kardiovaskularni sistem	2,21 (1,10-4,46)	0,026	1,85 (1,18-2,89)	0,007
	toksičnost digoksina	3,07 (1,33-7,07)	0,009	1,66 (1,11-2,49)	0,015

aOR – korigovani odnos šansi (*adjusted odds ratio*): korigovan za starost, pol, broj lekova i *Charlson Comorbidity Index*; CI – interval pouzdanosti (*confidence interval*); o/min – broj otkucaja u minuti; AV – atrioventrikularni; b – aOR dodatno korigovan za prisustvo srčane insuficijencije u anamnezi; c - aOR dodatno korigovan za prisustvo hipertenzije u anamnezi; d - aOR dodatno korigovan za prisustvo srčane insuficijencije i aritmije u anamnezi; e - aOR dodatno korigovan za prisustvo aritmije u anamnezi

Tabela 4.32 Povezanost očekivanih ishoda potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) sa vrednostima laboratorijskih parametara van referentnog opsega na bolničkom prijemu

Laboratorijski parametar van referentnog opsega	Očekivani ishod LLI			Broj LLI sa očekivanim ishodom	
		aOR (95% CI)	p vrednost	aOR (95% CI)	p vrednost
^f eritrociti, ispod donje granice opsega	krvarenje	1,40 (0,64-3,04)	0,402	1,04 (0,68-1,59)	0,850
^f hemoglobin, ispod donje granice opsega	krvarenje	1,70 (0,83-3,47)	0,146	1,20 (0,83-1,75)	0,328
^g glukoza u krvi, iznad gornje granice opsega	gubitak kontrole glikemije	1,96 (0,77-4,97)	0,157	1,42 (1,02-1,97)	0,037
^g HbA1c, iznad gornje granice opsega	gubitak kontrole glikemije	1,28 (0,48-3,42)	0,626	1,19 (0,87-1,61)	0,273
^h kalijum, ispod donje granice opsega	uticaj na bubrežnu funkciju	0,96 (0,39-2,36)	0,924	0,91 (0,55-1,51)	0,712
	hipokalijemija	0,58 (0,07-5,24)	0,629	1,28 (0,49-3,38)	0,618
^h kalijum, iznad gornje granice opsega	uticaj na bubrežnu funkciju	1,67 (0,50-5,61)	0,409	1,70 (1,07-2,69)	0,025
	hiperkalijemija	0,97 (0,24-3,98)	0,967	1,55 (0,55-4,32)	0,404
^h urea, iznad gornje granice opsega	uticaj na bubrežnu funkciju	0,73 (0,54-1,17)	0,191	0,78 (0,60-1,02)	0,065
^h serumski kreatinin, iznad gornje granice opsega	uticaj na bubrežnu funkciju	0,80 (0,47-1,37)	0,420	0,82 (0,62-1,09)	0,181

aOR – korigovani odnos šansi (*adjusted odds ratio*): korigovan za starost, pol, broj lekova i *Charlson Comorbidity Index*; CI – interval pouzdanosti (*confidence interval*); HbA1c – glikozilirani hemoglobin; ^f – aOR dodatno korigovan za prisustvo anemije, oboljenja bubrega i srčane insuficijencije u anamnezi; ^g – aOR dodatno korigovan za prisustvo dijabetesa u anamnezi; ^h – aOR dodatno korigovan za prisustvo oboljenja bubrega i srčane insuficijencije u anamnezi

Tabela 4.33 Povezanost lek-lek interakcija (LLI) sa vrednostima kliničkih parametara van referentnog opsega na bolničkom prijemu

Klinički parametar van referentnog opsega LLI	OR	95% CI	p vrednost	aOR	95% CI	p vrednost	% slučajeva ^c
sistolni krvni pritisak >140 mmHg							
antihipertenzivi/molsidomin	1,57	1,08–2,26	0,017	1,46	1,01–2,14	0,048	41,94
lekovi sa hipotenzivnim efektom/antihipertenzivi	1,57	0,89–2,77	0,123	1,82	1,02–3,29	0,047	37,31
sistolni krvni pritisak <90 mmHg							
srčani glikozidi/diuretici Henleove petlje	4,49	1,87–10,78	0,001	3,53	1,41–8,86	0,007	14,29
digoksin/spironolakton	4,52	1,55–13,18	0,06	3,84	1,23–11,98	0,021	14,81
dijastolni krvni pritisak >90 mmHg							
antihipertenzivi/molsidomin	2,03	1,35–3,06	0,001	1,79	1,17–2,73	0,007	25,81
lekovi sa hipotenzivnim efektom/antihipertenzivi	2,09	1,12–3,90	0,021	2,20	1,16–4,19	0,016	16,42
frekvencija >80 otkucaja/minuti							
simpatomimetici/simpatomimetici	5,80	1,69–19,93	0,005	7,87	2,27–27,36	0,001	78,57
frekvencija <60 otkucaja/minuti							
antihipertenzivi/molsidomin	3,62	1,91–6,86	<0,001	3,80	1,96–7,38	<0,001	29,03
digoksin/spironolakton	4,17	1,25–13,98	0,021	3,72	1,08–12,82	0,038	11,11
lekovi sa hipotenzivnim efektom/antihipertenzivi	2,29	1,18–4,42	0,014	2,33	1,19–4,58	0,014	5,97
nepravilan srčani ritam							
^b srčani glikozidi/diuretici Henleove petlje	2,55	1,28–5,09	0,008	2,44	1,21–4,95	0,013	61,90

OR – direktni odnos šansi (*crude odds ratio*); aOR – korigovani odnos šansi (*adjusted odds ratio*): korigovan za starost, pol, broj lekova i *Charlson Comorbidity Index*; CI – interval pouzdanosti (*confidence interval*); b – aOR dodatno korigovan za prisustvo aritmije u anamnezi; c – procenat pacijenata sa prisutnim ishodom, a koji su bili izloženi određenoj lek-lek interakciji

Tabela 4.34 Povezanost lek-lek interakcija (LLI) sa vrednostima laboratorijskih parametara van referentnog opsega na bolničkom prijemu

Laboratorijski parametar van referentnog opsega LLI	OR	95% CI	p vrednost	aOR	95% CI	p vrednost	% slučajeva ^d
eritrociti, ispod donje granice opsega							
^a antihipertenzivi/molsidomin	1,89	1,25–2,86	0,002	3,33	2,06–5,39	<0,001	29,03
hemoglobin, ispod donje granice							
^a antihipertenzivi/molsidomin	1,76	1,18–2,61	0,006	2,58	1,67–3,99	<0,001	32,26
glukoza u krvi, iznad gornje granice							
^b antidijabetici/lekovi sa hiperglikemijskim efektom	2,46	1,12–5,39	0,025	3,00	1,36–6,65	0,007	45,83
hloridi, van opsega							
lekovi sa hipotenzivnim efektom/antihipertenzivi	2,25	1,45–3,48	<0,001	1,93	1,23–3,03	0,004	11,94
diuretici Henleove petlje/beta2-agonisti	3,93	1,55–9,95	0,004	4,08	1,51–11,00	0,006	31,58
kalijum, iznad gornje granice							
^c ACE inhibitori/tiazidni i tiazidima-slični diuretici	3,28	1,46–7,40	0,004	4,43	1,92–10,22	<0,001	5,56
^c antidijabetici/lekovi sa hiperglikemijskim efektom	2,27	1,02–5,05	0,045	2,25	1,01–5,00	0,048	6,25
kalijum, ispod donje granice							
^c antihipertenzivi/pentoksifilin	6,56	2,19–19,66	0,001	6,42	1,99–20,69	0,002	25,00
urea, iznad gornje granice							
^c metformin/ACE inhibitori	0,43	0,23–0,82	0,010	0,47	0,24–0,92	0,027	9,76
serumski kreatinin, iznad gornje granice							
^c ACE inhibitori/diuretici koji štede kalijum	0,47	0,25–0,88	0,019	0,52	0,27–0,97	0,041	16,33
^c ACE inhibitori/tiazidni i tiazidima-slični diuretici	0,43	0,23–0,79	0,007	0,47	0,25–0,88	0,018	13,89
^c antidijabetici/tiazidni i tiazidima-slični diuretici	0,41	0,20–0,86	0,019	0,38	0,18–0,81	0,012	12,50
^c antihipertenzivi/molsidomin	2,31	1,24–4,31	0,009	2,32	1,24–4,36	0,009	22,58

OR – direktni odnos šansi (*crude odds ratio*); aOR – korigovani odnos šansi (*adjusted odds ratio*): korigovan za starost, pol, broj lekova i *Charlson Comorbidity Index*; CI – interval pouzdanosti (*confidence interval*); ACE – angiotenzin-konvertujući enzim; a – aOR dodatno korigovan za prisustvo bolesti krvi i krvotvornih organa u anamnezi; b – aOR dodatno korigovan za prisustvo dijabetesa u anamnezi; c – aOR dodatno korigovan za prisustvo oboljenja bubrega u anamnezi; d - broj pacijenata izložen određenoj lek-lek interakciji i sa prisutnim ishodom/ukupan broj pacijenata izložen određenoj lek-lek interakciji

4.3 Klinički značajne lek-lek interakcije povezane sa hospitalizacijom pacijenata

Rezultati istraživanja prikazani u Poglavlju 4.1 i 4.2 prikazuju podatke o identifikovanim potencijalnim lek-lek interakcijama u terapiji pacijenata pre prijema na bolničko lečenje na odeljenju kardiologije i u toku hospitalizacije. Određena je prevalenca potencijalnih LLI, karakteristike, zastupljenost odgovarajućih nivoa rizika, identifikovane su najčešće LLI, identifikovane karakteristike pacijenata i terapije povezane sa pojavom LLI i procenjeni očekivani neželjeni ishodi. Navedeni rezultati detaljnije pojašnjavaju pitanje LLI i moguće rizike po ishode terapije pacijenata.

Identifikacijom subpopulacija sa većom prevalencom i prediktora za pojavu potencijalnih LLI, moguće je napraviti određenu stratifikaciju ili prioritizaciju pacijenata za koje bi bilo korisno sprovesti pregled terapije u cilju identifikacije LLI najvišeg nivoa rizika i sprovesti terapijske intervencije na osnovu informacija dostupnih u elektronskoj bazi LLI.

Treći i završni deo istraživanja u okviru izrade doktorske disertacije odnosio se na procenu stvarnih posledica i opterećenja po pacijenta i zdravstveni sistem koje proizilazi iz pojave neželjenih događaja, odnosno NRL uzrokovanih LLI. Detaljnom analizom medicinske dokumentacije i kliničkih podataka dokumentovanih na prijemu pacijenata na odeljenje kardiologije, identifikovana je pojava NRL za koje se smatra da su bile povezane sa LLI, a koje su bile uzrok ili su doprinele hospitalizaciji pacijenata. Rezultati su prikazani u odgovarajućoj publikaciji (Kovačević i sar., 2019.) [186] Za analizu je korišćen isti set podataka kao u drugom delu istraživanja, predstavljenom u Poglavlju 4.2 (N=351). Podaci o pacijentima su obuhvatili: podatke o terapiji primenjivanoj pre prijema u bolnicu, detaljne kliničke podatke pacijenata koji su generisani u trenutku prijema ili neposredno nakon prijema (detaljna anamneza, razlog hospitalizacije, klinički parametri, laboratorijski parametri). Kriterijum za isključivanje bila je sumnja u stepen adherence.

Demografske i kliničke karakteristike pacijenata prikazane su u okviru podpoglavlja [4.2.1 Karakteristike ispitivane populacije](#).

U Tabeli 4.35 prikazane su karakteristike ispitivane populacije u odnosu na prisustvo LLI sa neželjenim ishodom. Pacijenti su bili većinom stariji (≥ 65 godina, 254, 72,4%), a ženski pol bio je zastupljen u 48,4% (170).

Tabela 4.35 Prikaz karakteristika ispitivane populacije u odnosu na prisustvo lek-lek interakcija (LLI) koje su povezane sa neželjenim reakcijama na lek (NRL) (N=351)

	NRL povezane sa LLI		p vrednost
	da (n=34)	ne (n=317)	
Broj pacijenata (%) ili Srednja vrednost \pm SD (ukupan opseg) ili Medijana [IQR] (ukupan opseg)			
Pol, ženski	11 (32,35)	157 (49,53)	0,211
Starost, godine	72,18 \pm 11,05 (49-89)	69,80 \pm 9,98 (29-88)	0,194
≥65	24 (70,59)	230 (72,56)	0,807
Broj lekova	8 [6-9,25] (5-15)	6 [4-7] (1-14)	<0,001
≥5	34 (100)	208 (65,62)	<0,001
≥10	8 (23,53)	23 (7,26)	0,005
CCI	3 [2-4,25] (0-6)	3 [2-4] (0-8)	0,346
Dužina hospitalizacije, dani	10,65 \pm 9,59 (2-54)	9,40 \pm 5,73 (1-42)	0,266
Dijagnoze			
srčana insuficijencija	17 (50)	130 (41,01)	0,313
angina pektoris	7 (20,59)	101 (31,86)	0,176
hipertenzija	18 (52,94)	218 (68,77)	0,062
aritmija	20 (58,82)	148 (46,69)	0,178
infarkt miokarda u anamnezi	3 (8,82)	39 (12,30)	0,552
infarkt mozga u anamnezi	3 (8,82)	17 (5,36)	0,427
dijabetes melitus	10 (29,41)	90 (28,39)	0,900
bolesti sistema za disanje	5 (14,71)	25 (7,89)	0,192
endokrine bolesti, isključujući dijabetes	2 (5,88)	16 (5,05)	0,834
bolesti gastrointerstinalnog sistema	3 (8,82)	18 (5,68)	0,442
bolesti bubrega	1 (2,94)	24 (7,57)	0,492
bolesti jetre	0	10 (3,15)	0,607
Vrednost kliničkih parametara na prijemu			
frekvencija rada srca	88,53 \pm 27,7	88,9 \pm 23,9	0,749
sistolni krvni pritisak	132,06 \pm 19,07	140,28 \pm 24,23	0,057
dijastolni krvni pritisak	77,79 \pm 14,57	84,43 \pm 13,79	0,008
Razlog hospitalizacije			
srčana insuficijencija	18 (52,94)	127 (40,06)	0,160
aritmija	7 (20,59)	56 (17,67)	0,692
hipertenzija	1 (2,94)	45 (14,20)	0,065
angina pektoris	0	40 (12,62)	0,021

SD – standardna devijacija; IQR – interkvartilni opseg (*interquartile range*); CCI - *Charlson Comorbidity Index*; NRL – neželjena reakcija na lek

Od identifikovanih potencijalno klinički značajnih LLI nivoa X, D ili C, čije su karakteristike i prevalenca prikazane u okviru podpoglavlja [4.2.2 Zastupljenost i karakteristike potencijalnih lek-lek interakcija u trenutku prijema](#), analizom medicinske dokumentacije na prijemu pacijenata uz primenu *DIPS* skale procenjivano je da li je LLI mogla biti uzrok ili doprineti pojavi NRL. LLI za koje je vrednost *DIPS* skora iznosila ≥ 2 (najmanji stepen uzročno-posledične veze- moguća, „*possible*“), označene su kao moguće neželjene LLI. Na sledećem stepenu procene kliničke značajnosti LLI, klinički panel razmatrao je moguću uzročno-posledičnu vezu LLI sa pojavom neželjenih ishoda terapije koji su mogli rezultovati hospitalizacijom pacijenta. Razmatrano je prisustvo dodatnih faktora rizika koji mogu predisponirati pacijenta za manifestaciju LLI, prisustvo drugih oboljenja, komparativna procena medicinske dokumentacije i kliničkih podataka drugih pacijenata sa istom LLI, kao i sagledavanje terapije tokom hospitalizacije (da li je ta kombinacija lekova zadržana tokom hospitalizacije, ili je obustavljena suspektna LLI). Nakon dvostepenog postupka procene i potvrde određenog stepena uzročno-posledične veze, LLI su okarakterisane kao stvarne, odnosno manifestovane.

4.3.1 Prevalenca i karakteristike

Klinički panel identifikovao je ukupno 56 parova lekova za koje je smatrano da su doveli ili doprineli kliničkim ishodom dokumentovanim na prijemu pacijenata na odeljenje kardiologije. Pojava NRL koje se mogu dovesti u vezu sa prisustvom LLI identifikovana je kod 34 pacijenta, što predstavlja procenjenju prevalencu od 9,69% u ispitivanoj populaciji. Ukoliko se posmatra broj pacijenata koji su imali bar jednu potencijalnu LLI na prijemu (N=292), prevalenca NRL povezanih sa LLI iznosi 11,64%.

Prema podacima *Lexi-Interact* baze, interagujući parovi lekova mogu se grupisati u 30 jedinstvenih vrsta LLI, odnosno 30 različitih naslova monografija, što je prikazano u Tabeli 4.36.

Prema nivou rizika, najveći broj LLI sa neželjenim ishodom pripadao je klasi C (40 LLI, 71,4%), potom klasi D (14 LLI, 25%), dok su samo 2 LLI (3,6%) bile označene najvišim nivoom rizika X.

Ozbiljnost LLI, prema navodima iz *Lexi-Interact* monografije, bila je okarakterisana kao umerena za 35 LLI (62,5%), i ozbiljna za 21 LLI (37,5%). Prema stepenu dokumentovanosti, pouzdanost podataka o nivou rizika i posledicama LLI označena je kao odlična za 7 LLI (12,5%), dobra za 12 (21,43%), i za 37 (66,07%) označena je kao dovoljna na osnovu publikovanih dokaza.

Tabela 4.36 Nazivi monografija identifikovanih lek-lek interakcija (LLI) povezanih sa neželjenim reakcijama na lek

Redni broj	LLI	Učestalost
1.	inhibitori agregacije trombocita/inhibitori agregacije trombocita	2
2.	alopurinol/ACE inhibitori	3
3.	ACE inhibitori/NSAIL	1
4.	ACE inhibitori/diuretici koji štede kalijum	5
5.	lekovi sa antiholinergičkim efektom/lekovi sa antiholinergičkim efektom	1
6.	lekovi sa antiholinergičkim efektom/ipratropijum (inhalaciono); tiotropijum/lekovi sa antiholinergičkim efektom	2
7.	antikoagulansi/inhibitori agregacije trombocita	2
8.	beta-blokatori/amjodaron	1
9.	antihipertenzivi/pentoksifilin	2
10.	blokatori kalcijumskih kanala (dihidropiridinski)/karbamazepin	1
11.	srčani glikozidi/makrolidni antibiotici; supstrat za P-gp/ABCB1/inhibitor P-gp/ABCB1	2
12.	depresori CNS/depresori CNS	1
13.	supstrati za CYP2D6 (visok rizik primene sa inhibitorom)/inhibitor CYP2D6 (snažni)	1
14.	supstrati za CYP3A4 (visok rizik primene sa induktorom)/induktor CYP3A4 (snažni)	2
15.	digoksin/karvedilol	1
16.	digoksin/spironolakton	2
17.	lekovi sa hipotenzivnim efektom/antihipertenzivi; antagonisti alfa1-receptora/beta-blokatori	1
18.	lekovi koji sadrže levodopu/antihipertenzivi	1
19.	diuretici koji štede kalijum/NSAIL	1
20.	propafenon/induktori CYP3A4 (snažni)	1
21.	umereni inhibitori CYP3A4 sa umerenim potencijalom za QTc prolongaciju/antiaritmici klase Ic sa umerenim potencijalom za QTc prolongaciju; supstrat za P-gp/ABCB1/inhibitor P-gp/ABCB1	1
22.	salmeterol/inhibitor CYP3A4 (umereni)	2
23.	modulatori serotonina/antipsihotici	1
24.	simvastatin/amjodaron	2
25.	simpatomimetici/simpatomimetici	9
26.	derivati teofilina/amjodaron	1
27.	derivati teofilina/propafenon	1
28.	antagonisti vitamina K/amjodaron	2
29.	antagonisti vitamina K/inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)	1
30.	antagonisti vitamina K/salicilati	3
	Ukupno	56

ACE – angiotenzin-konvertujuć enzim; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lek; P-gp – P-glikoprotein; ABCB1 – ATP-vezujući kasetni proteini podfamilije B, član 1 (*ATP-Binding Cassette (ABC) transporters B1*); CNS – centralni nervni sistem; HMG-CoA - 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A

Ukupno, u LLI koje su bile povezane sa NRL učestvovao je 41 različit lek (različiti *INN*) iz sedam ATC klasa. Najveća učestalost zapažena je za lekove u terapiji bolesti kardiovaskularnog sistema (ATC klasa C, 46 od 112 članova interagujućih parova), sa najvećom pojedinačnom zastupljenošću ACE inhibitora (10 interagujućih parova). Tabela 4.37 prikazuje lekove uključene u LLI povezane sa NRL.

Tabela 4.37 Lekovi uključeni u lek-lek interakcije (LLI) povezane sa neželjenim reakcijama na lek

ATC klasa	Učestalost (%)
Kardiovaskularni sistem	46 (41,07)
ACE inhibitori	10 (8,93)
antagonisti aldosterona	8 (7,14)
antiaritmici, klasa III	6 (5,36)
srčani glikozidi	5 (4,46)
antiaritmici, klasa Ic	3 (2,68)
alfa- i beta-blokatori	3 (2,68)
inhibitori HMG-CoA reduktaze	3 (2,68)
diuretici Henleove petlje	2 (1,79)
periferni vazodilatatori, derivati purina	2 (1,79)
blokatori kalcijumskih kanala, dihidropiridinski	2 (1,79)
organski nitrati	1 (0,89)
beta-blokatori, selektivni	1 (0,89)
Respiratorni sistem	27 (24,11)
selektivni agonisti beta2 adrenergičkih receptora	15 (13,39)
ksantini	8 (7,14)
antiholinergici, inhalaciono	4 (3,57)
Krv i krvotvorni organi	17 (15,18)
inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin	9 (8,04)
antagonisti vitamina K	8 (7,14)
Nervni sistem	14 (12,50)
barbiturati i derivati	3 (2,68)
antipsihotici	3 (2,68)
analgetici i antipiretici, pirazoloni	2 (1,79)
derivati benzodiazepina	2 (1,79)
antiepileptici, derivati karboksamida	1 (0,89)
antiparkinsonici, dopa i derivati dope	1 (0,89)
selektivni inhibitori preuzimanja serotonina	1 (0,89)
drugi antidepresivi	1 (0,89)
Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	4 (3,57)
makrolidni antibiotici	4 (3,57)
Muskulo-skeletni sistem	3 (2,68)
preparati za lečenje gihta, inhibitori sinteze mokraćne kiseline	3 (2,68)
Genitourinarni sistem i polni hormoni	1 (0,89)
lekovi u terapiji benigne hipertrofije prostate, antagonisti alfa-adrenergičkih receptora	1 (0,89)
Ukupno	112 (100%)

ACE – angiotenzin-konvertujućii enzim; HMG-CoA - 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A

Posmatrajući mehanizam interakcija, dominantne su bile farmakodinamske interakcije, sa učestalošću od 57,14% (n=32), potom slede farmakokinetičke sa 26,79% (n=15), dvostruki mehanizam je bio prisutan u 6 LLI (10,71%), dok je označen kao nepoznat u 3 LLI (5,36%), za interakciju alopurinola sa ACE inhibitorima.

Farmakodinamske interakcije su skoro u potpunosti uključivale sinergističko ili aditivno delovanje, sa pojačanim efektom leka/lekova (n=37), dok je antagonizam bio zabeležen u samo jednom primeru LLI.

U osnovi farmakokinetičkih i farmakokinetičko/farmakodinamskih interakcija dominantan je bio proces metaboličke transformacije leka (n=15), potom slede interakcije na nivou P-gp i metabolizma (n=3), dok je samo jedna interakcija mogla biti objašnjena potencijalnim interagovanjem na nivou P-gp, na osnovu postojećih navoda u dosadašnjoj literaturi. Tačan mehanizam nije bio poznat za 2 LLI, odnosno, nije precizirano na nivou kog farmakokinetičkog procesa se može očekivati promena koncentracije leka pogođenog interakcijom. Dalje, u okviru farmakokinetičkih interakcija na nivou metabolizma, najveća zastupljenost pokazana je za učešće CYP3A4 izoenzima (n=8). Detaljniji prikaz učešća ostalih izoenzima CYP450 familije dat je u Tabeli 4.38.

Tabela 4.38 Mehanizam lek-lek interakcija (LLI) koje su povezane sa neželjenim reakcijama na lek

Mehanizam LLI	Učestalost (% , n=56)
FD	32 (57,14)
FK	15 (26,79)
FK / FD	6 (10,71)
nepoznat	3 (5,36)
Mehanizam u osnovi FD LLI	
aditivni ili sinergistički	37 (66,07)
antagonistički	1 (1,79)
Mehanizam u osnovi FK LLI	
metabolizam	15 (26,79)
P-gp i metabolizam	3 (5,36)
P-gp	1 (1,79)
nepoznat	2 (3,57)
Mehanizam FK LLI na nivou metabolizma	
CYP1A2	1 (1,79)
CYP3A	3 (5,36)
CYP3A4	8 (14,29)
CYP2D6	2 (3,57)
nepoznat	4 (7,14)

FK – farmakokinetičke; FD – farmakodinamske; P-gp – P-glikoprotein

Identifikovane NRL koje su bile povezane sa prisustvom LLI, u najvećem broju slučajeva ispoljavale su se na funkciju srca (23 LLI, 41,07%) – tahikardija ili poremećaj srčanog ritma (20 LLI, 35,7%), a mnogo ređe je bila zabeležena bradikardija (3 LLI, 5,36%). Pojava krvarenja i uticaj na krvni pritisak bili su podjednako zastupljeni (kod 10 LLI, 17,86%), gde je hipotenzija bila češća od hipertenzije (6 LLI, 10,71%, naspram 4 LLI, 7,14%, respektivno). NRL koje nisu obuhvatale kardiovaskularni sistem bile su prisutne kod 23,21% slučajeva LLI, uključujući hiperkalijemiju (6 LLI, 10,71%), snižen broj eritrocita (3 LLI, 5,36%), povećanje nivoa enzima jetre (2 LLI, 3,57%), epigastrični bol (1 LLI, 1,79%) i hipertermiju (1 LLI, 1,79%). Detaljan prikaz NRL povezanih sa LLI dat je u Tabeli 4.39.

Identifikacija prisutva dodatnih faktora rizika za manifestaciju klinički značajnih lek-lek interakcija vršena je na osnovu podataka navedenih u monografiji LLI i medinske dokumentacije pacijenata.

Nakon hospitalizacije, 14 LLI (25%) ostalo je u terapiji bez prilagođavanja doze precipitirajućeg i/ili leka pogođenog interakcijom; doza leka pogođenog interakcijom bila je smanjena samo u jednom primeru LLI (2%), dok je kod 41 LLI (73%) došlo do izmena u terapiji tokom bolničkog lečenja, čime su otklonjene LLI u novim parovima lekova.

Tabela 4.39 Neželjene reakcije na lek (NRL) povezane sa lek-lek interakcijama (LLI) identifikovane u trenutku prijema pacijenata na bolničko lečenje

NRL (broj) LLI	Preporučene intervencije	Mehanizam	Nivo rizika, Ozbiljnost, Pouzdanost	Broj LLI
Frekvencija srca / ritam (23)				
tahikardija, nepravilan ritam				
aminofilin + amjodaron	pratiti pojavu toksičnosti derivata teofilina	FK (metabolizam)	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1
aminofilin + propafenon		FK (metabolizam CYP1A2)		1
aminofilin + fenoterol	pratiti pojačan efekat simpatomimetika (npr., krvni pritisak, srčanu frekvencu)	FD	C, Umerena, Dovoljno dokaza	4
aminofilin + salbutamol				1
aminofilin + salmeterol				1
klaritromicin + digoksin	pratiti povećanje serumske koncentracije i pojavu toksičnosti digoksina	FK (P-gp, metabolizam CYP3A) / FD	C, Umerena, Odlična	1
digoksina + eritromicin				1
eritromicin + salmeterol	pojačano pratiti pojavu neželjenih efekata salmeterola na nivou kardiovaskularnog sistema (npr., povećanje srčane frekvence, produženje QTc intervala)	FK (metabolizam CYP3A4)	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1
eritromicin + propafenon	pratiti produženje QTc intervala i pojavu ventrikularnih aritmija. Pacijenti sa pridruženim faktorima rizika (npr., starost, ženski pol, bradikardija, hipokalijemija, hipomagnezijemija, koronarna bolest, veća koncentracija leka) su pod povećanim rizikom	FK (P-gp, metabolizam CYP3A4) / FD	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1
fenoterol + salbutamol	pratiti pojačan efekat simpatomimetika (npr., krvni pritisak, srčanu frekvencu)	FD	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1
fenoterol + salmeterol				2
flufenazin + hlorpromazin	pratiti pojavu aditivnih antiholinergičkih efekata; pratiti pojavu aditivnih depresornih efekata na nivou CNS-a	FD	C, Umerena, Dobra	1

Tabela 4.39 Neželjene reakcije na lek (NRL) povezane sa lek-lek interakcijama (LLI) identifikovane u trenutku prijema pacijenata na bolničko lečenje (nastavak)

NRL (broj) LLI	Preporučene intervencije	Mehanizam	Nivo rizika, Ozbiljnost, Pouzdanost	Broj LLI
tahikardija, nepravilan ritam				
ipratropijum + tiotropijum	izbegavati istovremenu primenu ipratropijuma sa bilo kojim drugim lekom koji ima antiholinergički efekat. Ukoliko nije moguće izbeći kombinaciju, potreban je pojačan monitoring pacijenta u cilju praćenja pojave toksičnosti antiholinergika (npr., retencija urina, konstipacija, tahikardija, suvoća usta)	FD	X, Ozbiljna, Dovoljno dokaza	2
fenobarbiton + propafenon	praćenje smanjenja ili izostanka efekta propafenona	FK (metabolizam CYP3A4)	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1
salmeterol + verapamil	pojačano pratiti pojavu neželjenih efekata salmeterola na nivou kardiovaskularnog sistema (npr., povećanje srčane frekvence, produženje QTc intervala)	FK (metabolizam CYP3A4)	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1
bradikardija				
amjodaron + karvedilol	pratiti pojačanu pojavu znaka i simptoma bradikardije zbog beta-blokatora; atenolol u manjem stepenu stupa u interakciju sa amjodaronom	FK (metabolizam CYP2D6) / FD	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1
karvediol + digoksin	pratiti pojavu bradikardije ili bloka, kao i potencijalno povećanje serumske koncentracije digoksina	FK (P-gp) / FD	C, Umerena, Odlična	1
digoksin + spironolakton	praćenje znaka i simptoma toksičnosti digoksina. Može biti potrebno određivanje koncentracije digoksina, ali treba uvažiti činjenicu da spironolakton i njegovi metaboliti mogu interferirati prilikom određivanja digoksina korišćenjem većeg broja komercijalno dostupnih imunoeseja.	FK (nepoznat)	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1

Tabela 4.39 Neželjene reakcije na lek (NRL) povezane sa lek-lek interakcijama (LLI) identifikovane u trenutku prijema pacijenata na bolničko lečenje (nastavak)

NRL (broj) LLI	Preporučene intervencije	Mehanizam	Nivo rizika, Ozbiljnost, Pouzdanost	Broj LLI
Krvarenje (10)				
aspirin + antagonista vitamina K	pratiti pojavu znaka i simptoma krvarenja	FD	D, Ozbiljna, Odlična	3
aspirin + klopidogrel			C, Umerena, Dovoljno dokaza	2
klopidogrel + antagonista vitamina K		D, Ozbiljna, Dobra		2
amjodaron + antagonista vitamina K			FK (metabolizam) / FD indirektno	2
simvastatin + varfarin	pratiti pojavu pojačanog efekta antikoagulanasa prilikom uvođenja u terapiju ili u slučaju povećanja doze inhibitora HMG-CoA reduktaze. Može biti potrebno prilagođavanje doze antikoagulanasa-antagonista vitamina K.	FK (metabolizam)	C, Umerena, Dobra	1
Krvni pritisak (10)				
hipertenzija				
amlodipin + karbamazepin	razmotriti primenu alternativnih lekova umesto dihidropiridinskih blokatora kalcijumskih kanala. Pratiti smanjenje terapijskog efekta blokatora kalcijumskih kanala. Može biti potrebna korekcija doze.	FK (metabolizam CYP3A)	D, Ozbiljna, Dovoljno dokaza	1
amlodipin + fenobarbiton	razmotriti primenu alternativnih lekova, kako bi se izbegao terapijski neuspeh supstrata za CYP3A4 (amlodipina i izosorbidmononitrata)			1
izosorbidmononitrat + fenobarbiton				1
enalapril + metamizol	posebna pažnja je neophodna kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, kako bi se izbegle potencijalne neželjene posledice istovremeno primenjenih NSAIL (retencija tečnosti, edemi). Pratiti smanjenje terapijskog efekta ACE inhibitora.	FD	C, Umerena, Odlična	1

Tabela 4.39 Neželjene reakcije na lek (NRL) povezane sa lek-lek interakcijama (LLI) identifikovane u trenutku prijema pacijenata na bolničko lečenje (nastavak)

NRL (broj) LLI	Preporučene intervencije	Mehanizam	Nivo rizika, Ozbiljnost, Pouzdanost	Broj LLI
hipotenzija				
benzerazid/levodopa + furosemid	povećan rizik za pojavu posturalne hipotenzije. Savetovati pacijente kako da minimiziraju rizik od pojave vrtoglavice ili padova.	FD	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1
bromazepam + klonazepam	pratiti pojavu aditivnih depresornih efekata na nivou CNS-a. To obuhvata, ali nije ograničeno na, ataksiju, konfuziju, pospanost, respiratornu depresiju, slabost.	FD	C, Umerena, Dobra	1
karvediol + fluoksetin	razmotriti primenu alternativnih lekova kako bi se izbegla pojava toksičnosti karvedilola. Određene kombinacije su posebno označene kao kontraindikovane od strane proizvođača; potrebno je proveriti Sažetak karakteristika leka.	FK (metabolizam CYP2D6)	D, Umerena, Dovoljno dokaza	1
enalapril + pentoksifilin	pojačano pratiti vrednost krvnog pritiska i informisati pacijenta o mogućem pojačanom efektu kombinacije lekova na smanjenje krvnog pritiska	FD	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1
furosemid + pentoksifilin				1
metoprolol + tamsulosin				1
Hiperkalijemija (6)				
enalapril + spironolakton	pratiti povećanje incidence hiperkalijemije	FD	C, Ozbiljna, Dobra	2
fosinopril + spironolakton				3
metamizol + spironolakton	pojačano pratiti krvni pritisak i koncentraciju kalijuma	FD	C, Ozbiljna, Dovoljno dokaza	1
Snižen broj eritrocita (3)				
alopurinol + kaptopril	ukoliko je alopurinol neophodan u terapiji pacijenta koji primenjuje ACE inhibitor, potrebno je pratiti pojavu reakcija hipersenzitivnosti	nepoznat	D, Ozbiljna, Dovoljno dokaza	1
alopurinol + fosinopril				1
alopurinol + lizinopril				1

Tabela 4.39 Neželjene reakcije na lek (NRL) povezane sa lek-lek interakcijama (LLI) identifikovane u trenutku prijema pacijenata na bolničko lečenje (nastavak)

NRL (broj) LLI	Preporučene intervencije	Mehanizam	Nivo rizika, Ozbiljnost, Pouzdanost	Broj LLI
Povećanje enzima jetra (AST i ALT) (2)				
amjodaron + simvastatin	razmotriti primenu pravastatina umesto simvastatina; ili dozu simvastatina na 20 mg dnevno i pratiti pojavu toksičnosti simvastatina (npr., mijalgija, povećanje nivoa enzima jetre, rabdomioliza)	FK (metabolizam CYP3A4)	D, Ozbiljna, Dobra	2
Epigastrični bol (1)				
digoksin + spironolakton	pojačano praćenje znaka i simptoma toksičnosti digoksina. Može biti potrebno određivanje koncentracije digoksina, ali treba uvažiti činjenicu da spironolakton i njegovi metaboliti mogu interferirati prilikom određivanja digoksina korišćenjem većeg broja komercijalno dostupnih imunoeseja.	FK (nepoznat)	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1
Hipertermija (1)				
klozapin + venlafaksin	pojačano praćenje pojave serotoninske toksičnosti (npr., promene mentalnog statusa, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, neuromuskularna hiperaktivnost) ili neuroleptičkog malignog sindroma (npr., hipertermija, rigiditet mišića, autonomna disfunkcija)	FD	C, Umerena, Dovoljno dokaza	1

FK – farmakokinetički; FD - farmakodinamski; C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći kombinaciju; ACE – angiotenzin-konvertujući enzim; CNS – centralni nervni sistem; HMG-CoA - 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lek; AST – aspartat aminotransferaza; ALT - alanin aminotransferaza; P-gp – P-glikoprotein

4.3.2 Prediktori

Pojava NRL povezanih sa prisustvom LLI nije bila statistički značajno povezana sa starošću, niti polom. Statistička značajnost pokazana je samo za broj lekova prisutnih u terapiji pacijenata pre prijema na bolničko lečenje, sa procenjenom vrednošću OR od 1,42 (95% CI 1,23-1,63), $p < 0,001$. Karakteristike samih LLI, kao što su nivo rizika, ozbiljnost i mehanizam interakcije, bile su značajno povezane sa pojavom neželjenog ishoda LLI u ispitivanoj populaciji. U Tabeli 4.40 prikazane su vrednosti OR i aOR sa 95% intervalima pouzdanosti, za povezanost sa karakteristikama pacijenata, dok su rezultati binarne logističke regresije za povezanost sa karakteristikama LLI kao nezavisnom varijablom prikazani u Tabeli 4.41.

Tabela 4.40 Karakteristike pacijenata povezane sa pojavom klinički značajnih lek-lek interakcija (LLI) koje se dovode u vezu sa hospitalizacijom pacijenata

Karakteristike pacijenata	OR (95% CI)	p vrednost	aOR (95% CI)	p vrednost
Pol, muški	1,59 (0,77-3,27)	0,214	1,21 (0,56-2,61)	0,634
Starost ≥ 65 godina	0,91 (0,42-1,97)	0,807	0,57 (0,24-1,34)	0,195
Broj lekova	1,42 (1,23-1,63)	$< 0,001$	-	
CCI	1,09 (0,88-1,35)	0,424	0,76 (0,58-1,00)	0,052
Dijagnoze				
srčana insuficijencija	1,44 (0,71-2,92)	0,315	0,84 (0,39-1,82)	0,653
<i>angina pectoris</i>	0,55 (0,23-1,32)	0,181	0,36 (0,14-0,91)	0,030
dijabetes melitus	1,05 (0,48-2,29)	0,900	0,63 (0,27-1,47)	0,284
hipertenzija	0,51 (0,25-1,04)	0,065	0,46 (0,21-0,99)	0,047
aritmija	1,63 (0,80-3,34)	0,181	1,63 (0,76-3,49)	0,205
oboljenje respiratornog trakta	2,01 (0,72-5,66)	0,184	1,02 (0,32-3,28)	0,978
Razlog hospitalizacije				
srčana insuficijencija	1,66 (0,81-3,37)	0,164	1,00 (0,46-2,18)	0,993
aritmija	1,19 (0,49-2,88)	0,692	2,10 (0,81-5,46)	0,128
hipertenzija	0,18 (0,02-1,36)	0,096	0,30 (0,04-2,28)	0,243

CCI - Charlson Comorbidity Index; OR – direktni odnos šansi (*crude odds ratio*); aOR – korigovani odnos šansi (*adjusted odds ratio*): korigovan za broj lekova; CI – interval pouzdanosti (*confidence interval*)

Tabela 4.41 Karakteristike klinički značajnih lek-lek interakcija (LLI) koje se dovode u vezu sa hospitalizacijom pacijenata

Karakteristike LLI	OR (95% CI)	p vrednost	aOR (95% CI)	p vrednost
nivo rizika				
X	7,57 (1,62-35,39)	0,010	2,35 (0,41-13,43)	0,338
D	6,13 (2,89-12,98)	<0,001	2,92 (1,24-6,89)	0,015
C	-			
broj C >2	9,17 (2,75-30,59)	<0,001	3,43 (0,90-13,15)	0,072
ozbiljnost				
ozbiljna	3,92 (1,86-8,29)	<0,001	2,69 (1,20-6,02)	0,017
umerena	2,14 (1,04-4,39)	0,038	1,32 (0,62-2,83)	0,476
pouzdanost				
odlična	1,98 (0,64-6,17)	0,239	1,31 (0,40-4,31)	0,656
dobra	1,79 (0,83-3,84)	0,139	1,19 (0,53-2,71)	0,673
dovoljno dokaza	3,46 (1,68-7,11)	0,001	2,82 (1,28-6,23)	0,010
mehanizam				
FK/FD	4,66 (2,24-9,69)	<0,001	3,37 (1,13-10,06)	0,030
FK	4,03 (1,46-11,12)	0,007	2,43 (1,10-5,40)	0,028
FD	3,36 (1,62-6,97)	0,001	2,34 (1,09-5,04)	0,030
prisustvo dodatnih faktora rizika	0,67 (0,08-5,68)	0,711	1,02 (0,09-11,12)	0,987

OR – direktni odnos šansi (*crude odds ratio*); CI – interval pouzdanosti (*confidence interval*); aOR – korigovani odnos šansi (*adjusted odds ratio*): korigovan za broj lekova; FK – farmakokinetički; FD - farmakodinamski; C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći kombinaciju

4.3.3 Razvoj skora za predviđanje pojave neželjenih događaja povezanih sa lek-lek interakcijama

Kvantitativni podaci za vrednost odnosa šansi za odgovarajuće karakteristike pacijenata i/ili LLI, predstavljenih u Tabelama 4.40 i 4.41, korišćeni su kao vrednosti pojedinačnih elemenata (sabiraka) za izračunavanje skora za predviđanje pojave budućih neželjenih događaja usled prisustva potencijalnih LLI (LLI-ND).

Razvoj LLI-ND skora vršen je na istom setu podataka od 351 pacijenta, sa 34 prisutna događaja (pojava NRL povezanih sa LLI), uz internu validaciju primenom ROC analize i određivanjem vrednosti ROC-PIK, uz procenu senzitivnosti i specifičnosti. Testirana su dva LLI-ND skora verovatnoće – LLI-ND 1 samo na osnovu karakteristika LLI, i LLI-ND 2 u čiju je kalkulaciju uključen i broj lekova. Na taj način se procenjuje rizik od manifestacije klinički značajnih LLI, usled istovremenog prisustva više LLI i očekivanog kumulativnog rizika. Prikaz elemenata za izračunavanje oba skora dat je u narednoj Tabeli 4.42.

Tabela 4.42 Izračunavanje vrednosti skora za predviđanje pojave neželjenih događaja povezanih sa lek-lek interakcijama (LLI-ND) na osnovu karakteristika navedenih u *LexiInteract* bazi

	LLI-ND skor verovatnoće	
	LLI-ND 1	LLI-ND 2
Elementi skora	Broj poena	Broj poena
Karakteristike potencijalnih LLI		
Prisustvo/broj		
prisustvo potencijalne LLI nivoa rizika X	2	2
prisustvo potencijalne LLI nivoa rizika D	3	3
prisustvo više od 2 potencijalne LLI nivoa rizika C	3	3
Ozbiljnost		
ozbiljna	3	3
umerene ozbiljnosti	1	1
Mehanizam		
FK/FD	3	3
FK	2	2
FD	2	2
Broj lekova	-	pomnožen faktorom 1,4

FK – farmakokinetički; FD - farmakodinamski; C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći kombinaciju

Ukupno, prediktivna sposobnost LLI-ND 1 i LLI-ND 2 skora u predviđanju pojave neželjenog događaja leka na osnovu karakteristika potencijalnih LLI i broja lekova prisutnih u terapiji pacijenta ocenjena je kao dobra, na osnovu vrednosti površine ispod ROC krive, ROC-PIK, koja je bila u literaturno navedenom opsegu od 0,80-0,89. Za skor LLI-ND 1 ROC analizom određena vrednost ROC-PIK iznosila je 0,800 (95% CI = 0,744-0,856), a za skor LLI-ND 2 ROC-PIK vrednost bila je procenjena na 0,811 (95% CI = 0,750-0,872). Uprkos nešto nižoj vrednosti površine ROC-PIK, skor LLI-ND 1 pokazao je nešto bolje parametre specifičnosti i senzitivnosti za odabrane granične vrednosti skora. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.43.

Tabela 4.43 Prediktivna sposobnost skora za pojavu neželjenih događaja povezanih sa lek-lek interakcijama (LLI-ND)

	LLI-ND skor verovatnoće			
	LLI-ND 1		LLI-ND 2	
NRL povezane sa LLI (klinički panel + DIPS, Horn et al.)				
ROC analiza				
ROC-PIK (95% CI)	0,800 (0,744-0,856)		0,811 (0,750-0,872)	
p vrednost	<0,001		<0,001	
	<i>cut-off</i> vrednost		<i>cut-off</i> vrednost	
	≥ 7 poena	≥ 8 poena	≥ 16 poena	≥ 20 poena
Senzitivnost	76,5%	64,7%	73,5%	61,8%
Specifičnost	77,9%	80,4%	66,9%	83,6%

NRL – neželjena reakcija na lek; DIPS – *Drug Interaction Probability Scale*; ROC – *Receiver Operating Characteristic*; ROC-PIK - površina ispod *ROC* krive; CI – interval pouzdanosti (*confidence interval*)

Vrednost LLI-ND 1 skora statistički se značajno razlikovala između grupa pacijenata sa, odnosno bez prisutne LLI povezane sa NRL: medijana 9 [IQR 7,75-11], u poređenju sa medijanom 6 [IQR 0-7], $p < 0,001$.

Statistička značajnost dobijena je posmatranjem grupa i za medijalnu vrednost LLI-ND 2 skora: medijana 21,60 [IQR 15,80-23,70] kod pacijenata kod kojih je identifikovana LLI povezana sa NRL; medijana 13 [IQR 5,60-18,20] kod pacijenata koji nisu imali prisutnu klinički značajnu LLI, $p < 0,001$.

5 DISKUSIJA

U okviru ovog istraživanja izvršena je detaljna procena vrste, učestalosti, mehanizama, prevalencije i prediktora potencijalnih LLI u toku bolničkog lečenja pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima, kako bi se opisali vodeći izvori njihovog nastanka, i procenila mogućnost prevencije primenom elektronskih baza podataka o LLI.

S obzirom na retrospektivni dizajn studije, analiza uticaja LLI na ishode terapije pacijenata vršena je statističkom i kliničkom procenom podataka pacijenata, na osnovu uzete farmakoanamneze, odnosno farmakološke terapije primenjivane pre prijema na bolničko lečenje, i detaljnih kliničkih podataka generisanih u trenutku hospitalizacije pacijenata na odeljenje kardiologije.

Kao što je prikazano u poglavlju Metodologija, dobijeni rezultati istraživanja mogu se grupisati u tri osnovna segmenta, kako će i biti dalje razmatrani u okviru ovog poglavlja.

5.1 Potencijalne lek-lek interakcije identifikovane tokom hospitalizacije pacijenata

LLI su jedan od najčešćih uzroka problema povezanih sa primenom leka kod hospitalizovanih pacijenata. [187, 188] Prema našim saznanjima, nijedan od elektronskih sistema za skrining potencijalnih LLI nije trenutno inkorporiran u zdravstveni informacijski sistem koji se primenjuje u zdravstvenim ustanovama sekundarnog ili tercijarnog nivoa u Republici Srbiji. Takođe, podaci o opterećenju potencijalnim ili manifestovanim LLI u populaciji pacijenata sa KVB nisu dostupni u velikom broju zemalja, pa ni kod nas.

Prevalenca

Prema našim rezultatima, izloženost potencijalnim LLI kod hospitalizovanih pacijenata sa KVB izuzetno je visoka, sa procenjenom prevalencom od 94,7%. Podaci o prevalenci potencijalnih LLI iz drugih zemalja, generalno kod hospitalizovanih pacijenata, navode nešto nižu zastupljenost, sa opsegom 8,8-87,2%. [139, 153, 187, 189-192] Podaci su prijavljeni iz Austrije, Švajcarske, Holandije, Norveške i Brazila. Prosečan broj potencijalnih LLI po pacijentu bio je značajno viši u našoj studiji, u odnosu na druga istraživanja (10,61 prema 1-3), dok je prosečan broj lekova po pacijentu približno isti. [139, 153, 162-164] Osnovni razlog uočenog odstupanja rezultata može se pripisati korišćenju različitih baza podataka za identifikaciju LLI, koje se mogu značajno razlikovati u senzitivnosti i specifičnosti (prikazano u Tabeli 1.19). Takođe, populacije pacijenata uključenih u istraživanje razlikuju se prema demografskim i kliničkim karakteristikama, što je uz broj lekova, značajan faktor za pojavu potencijalnih LLI. Uz karakteristike ispitivane populacije, u literaturi se navodi da i razlike u obrascima propisivanja lekova mogu biti značajan uzrok razlikovanja rezultata između zemalja. S tim u vezi, naši rezultati najbliži su onima iz istraživanja sprovedenog na Univezitetskoj klinici u Ljubljani, Slovenija (2011). *Lexi-Interact* korišćen je kao baza za identifikaciju potencijalnih LLI, u populaciji 778 pacijenata sa srčanom insuficijencijom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP). *Roblek* i saradnici naveli su da je prilikom otpusta 94,5% pacijenata imalo bar

jednu potencijalnu LLI nivoa rizika C, 30,2% imalo je LLI klase D i 5% najmanje jednu LLI klase X, odnosno, kontraindikovanu kombinaciju lekova. [50] Prevalenca prema klasama u našoj studiji iznosila je: C (93,7%), D (47,4%) i X (5,7%), što je u značajnoj saglasnosti sa prikazanim rezultatima iz Slovenije.

Bez obzira na razlike u korišćenim alatima (softverima, bazama podataka) za identifikaciju LLI, najveća prevalenca potencijalnih LLI na sekundarnom/tercijarnom nivou zdravstvene zaštite prijavljena je upravo kod pacijenata sa bolestima srca, pored populacije starijih pacijenata, prema navodima revijalnog rada koji je uključio 47 originalnih, primarnih izvora. [154]

Prediktori

Veliki broj studija potvrdio je uticaj broja lekova u terapiji kao najznačajniju karakteristiku povezanu sa pojavom, kako potencijalnih LLI, tako i NRL. [50, 103, 190, 191, 193] U našoj studiji PR za izloženost potencijalno relevantnim LLI iznosio je 3,07-25,20 u grupama sa većim brojem lekova, u poređenju sa referentnom grupom sa 1-3 leka u terapiji. Najveća vrednost PR pokazana je za izloženost potencijalnim LLI klase D, u odnosu na broj lekova (Tabela 4.17).

Zbog potvrđenog značajnog uticaja broja lekova ($p < 0,001$ za sve klase LLI), karakteristike pacijenata dalje su ispitivane uz istovremeno posmatranje broja lekova. Klasa X bila je statistički značajno češća kod pacijenata sa aritmijama, infekcijom ili oboljenjem respiratornog trakta, nezavisno od broja lekova. Dalje, izloženost potencijalnim LLI klase D ili dvema ili više LLI klase C bila je značajno veća u grupi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i multimorbiditetima, mada je pokazana statistički značajna povezanost između prisustva srčane insuficijencije u anamnezi i polifarmacije. Dobijeni rezultati u saglasnosti su sa prethodnim istraživanjima, gde su ACE inhibitori, digoksin, furosemid i spironolakton identifikovani kao prediktori za pojavu LLI. [191, 192, 194-196] Navedeni lekovi su sastavni deo terapije za hroničnu srčanu insuficijenciju, i propisuju se u kombinaciji, zbog čega je polifarmacija često prisutna kod ovih pacijenata. U našoj studiji, 94% pacijenata sa srčanom insuficijencijom primenjivalo je 5 ili više lekova tokom bolničkog lečenja, a čak 41,3% primenjivalo je deset ili više lekova (Tabela 4.2).

Za razliku od uticaja broja lekova kao nezavisne varijable na pojavu potencijalnih LLI, rezultati studija za povezanost same starosti i LLI nisu konzistentni. Dok neke studije navode veću izloženost kod starijih pacijenata, [191, 197, 198] povezanost ne zadržava statističku značajnost nakon prilagođavanja za broj lekova i druge ometajuće varijable. [103, 190] Pokazatelji za uticaj pola takođe su različiti. Istraživačke grupe *Gagne* i *Moura* sa saradnicima identifikovale su muški pol kao značajan prediktor za pojavu potencijalnih LLI. [190, 198] Međutim, detaljnijom analizom karakteristika ispitivane populacije, u studiji *Gagne* i saradnika prosečna starost pacijenata bila je 51 godinu, [198] dok je u našoj grupi iznosila približno 70 godina. Poznato je da se starenjem gube razlike između polova u stopi oboljevanja od KVB, zbog fizioloških promena. Takođe, ne postoje ni značajne razlike u propisivanju lekova u terapiji KVB prema polu (osim žena u reproduktivnom periodu). S obzirom da se broj lekova nije statistički značajno razlikovao u grupi muškarac i žena, pol nije pokazao uticaj u ovom delu istraživanja na pojavu potencijalnih LLI.

Lekovi koji stupaju u interakcije

U našoj studiji najveći broj potencijalnih LLI poticao je od istovremene primene većeg broja lekova sa antihipertenzivnim efektom, što je generisalo veliki broj farmakodinamskih LLI nivoa rizika C. Kao što je prikazano u Tabeli 4.10, među deset najčešćih lekova koji su stupali u interakcije, čak osam pripada ATC klasi C i imaju antihipertenzivni efekat. Sa tog aspekta, naši rezultati su uporedivi sa podacima dobijenim na odeljenjima interne medicine, [191, 192] što potvrđuje veliko opterećenje KVB u svetu. [199]

Furosemid je pokazao veliki interagujući potencijal u našoj studiji: bio je primenjen kod čak 331 pacijenta (62,81%) barem jednom u toku bolničkog lečenja, a bio je uključen u 26,43% potencijalnih LLI nivoa rizika X, D ili C. Stupa u LLI sa velikim brojem lekova: istovremena primena sa NSAIL (diklofenak, ibuprofen ili metamizol) okarakterisana je nivoom rizika D, zbog nastanka ili potenciranja nefrotoksičnosti. Pored toga, pacijenti sa srčanom insuficijencijom ili cirozom jetre mogu biti osetljiviji na nastanak promena u balansu tečnosti, kada ne bi trebalo istovremeno primenjivati NSAIL. Opisani su slučajevi pacijenata sa srčanom insuficijencijom kod kojih je došlo do antagonizovanja diuretičnog efekta furosemida prilikom istovremene primene ibuprofena, naproksena ili piroksikama, [200-202] dok su slabiji antidiuretični efekat pokazali flurbiprofen, ketoprofen ili ketorolak. [66, 203-205] Potrebno je i praćenje pacijenata u cilju pravovremene identifikacije pojave akutne bubrežne insuficijencije usled ove kombinacije lekova, naročito ako se istovremeno primenjuju i ACE inhibitori ili antagonisti AT₂ receptora. [66, 206-209] Što se tiče LLI furosemida klase C, identifikovano je čak 1 312 ovih LLI prilikom primene sa alopurinolom, antihipertenzivima, glikozidima digitalisa, hipoglikemicima, salicilatima ili sistemskim kortikosteroidima.

Dobijeni podaci o potencijalnim LLI povezanim sa primenom furosemida, ali i ostalih lekova uključenih u LLI višeg nivoa rizika (X i D), konzistentni su sa rezultatima drugih studija sprovedenim u bolničkom/kliničkom okruženju. [139, 189-192, 194-196, 210, 211] U ispitivanoj populaciji među interagujućim grupama lekova, najveću zastupljenost imali su, očekivano, lekovi ATC klase C (67,71%), potom B (13,68%), a za njima slede klasa A (7,40%), M (3,71%), R (2,27%) i J (2,18%). Procenom relativnog odnosa zastupljenosti u terapiji pacijenata tokom bolničkog lečenja i zastupljenosti lekova među identifikovanim parovima LLI, najveći interagujući potencijal pokazan je za lekove ATC klase C i klase M, dok je taj odnos bio približno isti za antitrombotičke lekove klase B (Slika 4.2). Interagujući potencijal navedenih klasa lekova potvrđen je i u realnoj kliničkoj praksi. *Al Hamid* i saradnici su u revijalnom radu iz 2013. godine, doneli zaključak na osnovu 45 originalnih studija da su upravo lekovi u terapiji KVB, antinfektivni, antikancerski lekovi, antidijabetici i antiinflamatorni lekovi/analgetici najčešći uzrok hospitalizacija pacijenata usled pojave NRL, neželjenog događaja ili drugog terapijskog problema. [46]

Broj i vrsta lekova u terapiji koji pripadaju grupama sa dejstvom na kardiovaskularni sistem, antitrombotičkim ili antiinfektivnim lekovima, konzistentno se navode u literaturi kao prediktori pojave NRL i neželjenih događaja. [77, 188, 212] Upravo su takve kombinacije bile često prisutne u okviru klase X LLI: ATC klasa A+B (20,8%), ATC klasa C+J (20,8%). Prevalenca potencijalnih X LLI iznosila je skoro 6%, a D LLI nešto više od 47%, što predstavlja razlog za zabrinutost, s obzirom da je pokazano da su upravo lekovi ATC klasa B i C bili češće primenjivani kod pacijenata koji su imali manifestovanu NRL, u poređenju sa pacijentima sa potencijalnim

neželjenim događajima. [188] Time se može zaključiti da su navedeni lekovi često doveli do pojave samog neželjenog događaja. Stoga se može očekivati i veća verovatnoća za pojavu neželjenih događaja u našoj ispitivanoj grupi pacijenata, usled prisustva potencijalnih LLI, zbog velike zastupljenosti lekova ovih grupa i njihovog interagujućeg potencijala evidentiranog u praksi. U našoj studiji, očekuje se da se neželjeni ishodi LLI dominantno ispolje na nivou kardiovaskularnog sistema, na bubrežnu funkciju i/ili nivo serumskog kalijuma, krvarenje i pojavu toksičnosti digoksina (Tabela 4.11).

Međutim, pored ATC klasa B i C, i za druge lekove identifikovane kao učesnike potencijalnih LLI u našoj studiji, kao što su ciprofloksacin, makrolidni antibiotici i beta-agonisti, nađena je potvrda u rezultatima drugih studija. [192, 194] Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu brojali su 239 primena lekova u toku hospitalizacije, sa zastupljenošću od 2,18% od svih lekova koji su stupali u LLI. Iako sama učestalost može delovati kao redak i manje značajan rezultat, treba sagledati individualne karakteristike lekova i rizik od njihove primene. U našoj populaciji najveću učestalost pojavljivanja u okviru kombinacije lekova u terapiji KVB sa antiinfektivnim lekovima (C+) imala je koterapija amjodaronom i ciprofloksacinom, označena kao ozbiljna i dobre pouzdanosti na osnovu dokaza iz kliničkih studija. Mogućnost produženja QTc intervala dodatno je povećana u slučaju prisutnog oboljenja srca, što je visoko prevalentan faktor rizika u našoj ispitivanoj grupi. [213] Navedena kombinacija lekova nosi veći rizik od istovremene primene, nego što je očekivana korist terapije, tako da se preporučuje primena alternativnih antibiotika. Sa druge strane, primena ceftriaksona nije bila povezana sa pojavom, kako C, tako ni ostalih klasa potencijalno relevantnih LLI, sa samo 24 zabeležene potencijalne LLI. Pored ciprofloksacina, i ofloksacin je imao značajan interagujući potencijal. Pored uticaja na produženje QTc intervala, hinolonski antibiotici stupaju i u farmakokinetičke LLI posredstvom snažne inhibicije CYP450 izoenzima. LLI ciprofloksacina i ofloksacina pripadaju klasama X (moguća prolongacija QTc intervala) i D (sa aminofilinom, povećan rizik od pojave konvulzija), zbog čega svakako zahtevaju pažnju i intervenciju zdravstvenog radnika.

Skoro trećina svih potencijalnih LLI najvećeg nivoa rizika X (13 od 40 LLI) odnosila se na istovremenu primenu lekova koji mogu dovesti do produženja QTc intervala. Najbrojnija kombinacija lekova uključivala je amjodaron sa antibioticima (azitromicin, ciprofloksacin, ofloksacin), dok su dve LLI bile rezultat primene amjodarona i haloperidola, a ciprofloksacin i escitalopram identifikovani su u terapiji samo jednog pacijenta. Produženje QTc intervala (QT korigovan za srčanu frekvencu) može biti kongenitalno ili stečeno. Vrednosti QTc intervala >500 ms povezane su sa povećanim rizikom od nastanka *torsade de pointes (TdP)*, retkog ali fatalnog poremećaja srčanog ritma. [214] Ne vodi svako produženje QTc intervala do pojave navedene ventrikularne aritmije, ali je pridružen 2-3 puta veći rizik od njihovog nastanka. [215] Sa druge strane, kod svakog pacijenta sa *TdP* nađeno je produženje QTc intervala, zbog čega predstavlja dijagnostički kriterijum za *TdP*. [216, 217]

Najčešći uzrok stečene QTc prolongacije je upravo jatrogene prirode, odnosno izazvan lekovima. [218] Lista lekova uključuje antiaritmike, zbog dobro poznatog proaritmogenog delovanja, ali i veliki broj različitih lekova koji ne deluju na kardiovaskularni sistem, [219-222] a dokazan je i povećan rizik usled prisutnih farmakokinetičkih ili farmakodinamskih LLI. [223-225] Svi primeri potencijalnih LLI u našoj studiju u osnovi su imali farmakodinamski mehanizam. Istraživanja koja su uključivala pacijente sa produženjem QTc intervala, kao uzročnike su navodila upravo antiaritmike, antipsihotike, antiemetike i antibiotike, što je vrlo slično našim nalazima. [222, 223]

Međutim, podaci o povezanosti farmakodinamskih LLI sa ishodom u vidu QTc prolongacije su u koliziji. Dok je u određenom broju studija identifikovan povećan rizik od nastanka QTc prolongacije i *TdP* pri istovremenoj primeni dva ili više lekova sa potencijalom za QTc produženje, [226-228] druge nisu potvrdile korelaciju između broja lekova sa AZCERT² liste i stepena QTc prolongacije. [229-231] Ipak, i u slučaju odsustva statističke značajnosti, autori navode da prolongacija QTc intervala zavisi od kombinacije primenjenih lekova, kao i sistemske izloženosti leku individualnog pacijenta. [229] Identifikovane potencijalne LLI u našoj studiji mogu imati klinički značaj, s obzirom da su kombinacije amjodarona sa ciprofloksacinom, ofloksacinom, haloperidolom, metoklopramidom, salmeterolom, sulfametoksazolom/trimetoprimom, odnosno ciprofloksacina i escitaloprama, opisane u literaturi da značajno povećavaju rizik od ozbiljne toksičnosti, uključujući *TdP* ili druge značajne tipove ventrikularnih tahiaritmija. [213, 232, 233] *Lexi-Interact*, kao i drugi izvori, kao dodatne faktore rizika navode starost pacijenta, ženski pol, bradikardiju, hipokalijemiju, hipomagnezijemiju, oboljenja srca i više plazma koncentracije lekova koji produžavaju QTc interval. [66, 213]

U grupi X LLI, zabeležena je i primena neselektivnih beta-blokatora uz beta-agoniste kod pacijenata sa hroničnim oboljenjima respiratornog trakta, konkretno karvedilol kod tri pacijenta. U Sažecima karakteristika leka različitih proizvođača (izvor: sajt ALIMS), kao kontraindikacija za primenu karvedilola navedena je bronhijalna astma, dok se prisutvo HOBP vodi različito, kao kontraindikacija ili mera opreza. Naime, navodi se da karvedilol treba s oprezom primenjivati kod pacijenata sa hroničnom opastruktivnom bolešću pluća, sa bronhospastičnom komponentom koji ne dobijaju oralne ili inhalacione lekove, i to samo ukoliko potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik. Kod pacijenata koji su skloni bronhospazmu, kao rezultat mogućeg povećanja otpora u disajnim putevima može doći do respiratornog distress sindroma. Pacijente treba pažljivo pratiti na početku primene karvedilola i uzlazne titracije leka, a dozu treba smanjiti ukoliko se tokom terapije primete bilo kakvi znaci bronhospazma. *Kotlyar* i saradnici navode da je karvedilol pokazao dobru podnošljivost kod 84% pacijenata sa HOBP, dok je samo 50% pacijenata sa astmom tolerisalo primenu ovog leka u terapiji srčane insuficijencije. [234] Podaci o primeni neselektivnih beta-blokatora kod pacijenata sa astmom i/ili HOBP kreću se u rasponu 1,2-9%. [234-236] Primena karvedilola i drugih neselektivnih beta-blokatora bila je značajno povezana sa egzacerbacijama astme i posledično hospitalizacijom. [235, 236] Meta-analiza iz 2016. godine pokazala je da je čak i okularna primena neselektivnih beta-blokatora imala značajan efekat kod pacijenata sa astmom. Prosečno smanjenje forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi iznosilo je 10,9% (95% CI -14,9 do -6,9), dok je smanjenje od čak $\geq 20\%$ bilo zabeleženo kod svakog trećeg pacijenta sa astmom. [237] Međutim, druge studije pokazale su evidentne razlike u forsiranom ekspiratornom volumenu u prvoj sekundi i kod pacijenata sa HOBP u zavisnosti od primenjivanog leka – najniža vrednost bila je zabeležena za karvedilol, a najviša za beta1-selektivni bisoprolol, uz korekciju za primenjenu dozu. [238, 239]

Zanimljivi podaci o poznavanju i stavovima lekara različitih specijalnosti o propisivanju neselektivnih beta-blokatora kod pacijenata sa astmom ili HOBP dobijeni su na uzorku od 153 propisivača (299 pacijenata) iz Holandije. [240] U intervjuu je učestvovalo 64

² AZCERT - *The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics*; objavljuju i ažuriraju *CredibleMeds* bazu podataka sa listom lekova koji produžavaju QTc interval

lekara opšte medicine, 45 oftalmologa, 24 kardiologa i 20 lekara drugih specijalnosti (neurolozi, psihijatri, specijalisti interne medicine). Oko 70% ispitanika izjasnilo se da je bilo upoznato sa navedenom lek-bolest interakcijom, ali 37% nije smatralo da je postojanje astme/HOBP bilo relevantan komorbiditet. Stratificirano prema specijalnostima, oko 64% oftalmologa nije smatralo da su navedeni komorbiditeti bili relevantni (najvećim delom jer nisu videli klinički značajne posledice u svojoj praksi), kao i 39% lekara opšte medicine, dok je takav stav imalo 36% kardiologa. U ukupnom uzorku ispitanika, 25% je smatralo da nemaju na raspolaganju alternativni lek za neselektivni beta-blokator. Dalje, najveći broj kardiologa (29%) potvrdio je da je pacijent prethodno bio na terapiji selektivnim beta-blokatorom, dok je 18% lekara drugih specijalnosti (neurolozi, psihijatri) navelo da nisu bili upoznati sa prisustvom oboljenja respiratornog trakta u anamnezi prilikom propisivanja neselektivnog beta-blokatora, zbog nepotpune i nedostupne medicinske dokumentacije.

Upravo, pokazano je da je veći broj propisivača razlog nastanka većeg broja LLI. [241, 242] Kada pacijent ima više različitih oboljenja i zahteva specijalističko-konsultativne preglede od strane lekara različitih specijalnosti, značajno se usložnjava terapijski režim pacijenta, uz posledično povećanu izloženost LLI sa potencijalno štetnim posledicama. [243] Zbog nedostatka podataka, nepotpune ili nedostupne medicinske dokumentacije pacijenta, kao i zbog fokusiranja zdravstvenog profesionalca na dijagnostiku i terapiju bolesti iz svoje uže oblasti specijalizacije, često se nenamerno propisuju neadekvatne kombinacije lekova, uz pojavu neželjenih događaja na lek. [244, 245] S obzirom na brz napredak u oblasti biomedicinskih nauka i generisanja velikog broja novih saznanja i dokaza o bolestima i lekovima, primena elektronskih sistema podrške u propisivanju lekova i proceni potencijalnih LLI može biti od velike koristi u svakodnevnoj praksi.

Dobro je poznato da je peroralna primena čvrstih oblika kalijum-hlorida povezana sa pojavom erozija, ulceracija i striktura, uključujući i gornje i donje delove gastrointestinalnog trakta. [246-255] Reference datiraju od 1970. godine, pa sve do 2018. godine. Incidenca erozija ili ulceracija bila je manja prilikom primene farmaceutskih oblika koji su sadržali mikroinkapsulirani kalijum-hlorid, [256] dok se navedeni događaji nisu javljali prilikom primene tečnih oblika za peroralnu primenu. [251] Lezije su bile većeg stepena ozbiljnosti ili učestalosti u slučaju da je kod pacijenata/ispitanika bilo prisutno stanje smanjenog motiliteta želuca (npr., starost, dijabetes, hipotireoidizam, operacija želuca). [251]

Usporeno gastrično pražnjenje može nastati i kao posledica primene lekova sa antiholinergičkim efektima. U našoj studiji kod deset pacijenata primenjivan je kalijum-hlorid, u različitim kombinacijama – sa ipratropijumom (inhalaciono), haloperidolom, hioscinom ili hlorpromazinom. U slučaju prisustva nekog od dodatnih faktora rizika – lokalnih, funkcionalnih ili mehaničkih poremećaja gastrointestinalnog trakta, kod kardiovaskularnih oboljenja, ili kod produžene primene antiholinergika, zahtevaju se posebne mere opreza prilikom primene kalijum-hlorida *per os*. Preporuka je data za zdravstvene radnike da ukoliko se jave simptomi ili znaci koji ukazuju na ulceracije ili opstrukcije u gastrointestinalnom traktu odmah treba prekinuti terapiju kalijumom. [257]

U okviru nivoa rizika D, zabeležen je veći broj različitih kombinacija lekova. Najveću učestalost iz kategorije ATC B+C imale su koterapija antagonista vitamina K i amjodarona, kao i spironolaktone sa kalijum-hloridom. Obe LLI označene su kao ozbiljne, odloženog početka dejstva, što može imati značajne posledice po ishode terapije pacijenta nakon otpusta iz bolnice, kada se očekuje ređi kontakt sa zdravstvenim profesionalcima. Kombinacija amjodarona sa varfarinom svakako se ne može izbeći, naprotiv, obavezna je naročito kod atrijalne fibrilacije,

međutim, uticaj amjodarona na koncentraciju antagonista vitamina K i njihov efekat ne sme se prevideti. Preporuka je da se stanje pacijenta i INR vrednost pojačano prate prilikom uvođenja/povećanja doze amjodarona ili isključivanja iz terapije, odnosno smanjenja doze amjodarona. Imajući u vidu da se prilikom uvođenja amjodarona u terapiju inicijalne stabilizacije primenjuje deeskalacioni režim doziranja, sa 200 mg tri puta na dan tokom prve nedelje, potom 200 mg dva puta dnevno naredne nedelje, a uobičajena doza održavanja iznosi 200 mg na dan ili manje. Tokom tog perioda, ali i duže, može se očekivati smanjenje potreba i dnevne doze vitamin K antagonista za održavanje INR vrednosti u željenom opsegu. S obzirom da amjodaron ima dugo poluvreme eliminacije (oko 50 dana), ispoljavanje LLI može se očekivati nekoliko dana ili nedelja nakon bilo koje promene u režimu doziranja amjodarona. [258]

Prema *Lexi-Interact* monografiji, navodi se da je primena kalijum-hlorida uz spironolakton ili amilorid indikovana samo u slučaju izražene hipokalijemije, i kada je moguće vršiti češći monitoring nivoa kalijuma. Efekat na povećanje nivoa kalijuma je aditivan. Rizik je označen nivoom D, LLI kategorisana je kao ozbiljna i sa odloženim početkom, a bilo joj je izloženo 50 pacijenata u toku hospitalizacije. (Tabela 4.13). U literaturi je dostupan veći broj studija koje dokazuju povećan rizik od nastanka hiperkalijemije usled suplementacije kalijumom i primene diuretika koji štede kalijum, pojedinačno ili primenjenih u kombinaciji. *Crop* i saradnici su na uzorku od 1 178 bolničkih pacijenata u toku tromesečnog praćenja identifikovali da je kod 16% pacijenata inicijalno sa hipokalijemijom došlo do nastanka hiperkalijemije u nastavku lečenja, nakon primene suplementacije kalijumom. [259] Dakle, čak i u uslovima intenzivnog monitoringa serumskog kalijuma u bolničkim uslovima, javilo se ovo neželjeno dejstvo.

Značaj spironolaktona u terapiji srčane insuficijencije pokazan je u *RALES* studiji sa relativnim smanjenjem rizika od mortaliteta od 30% i smanjenjem rizika od ponovne hospitalizacije za 35% nakon 24-mesečnog praćenja, u poređenju sa placebo grupom³. Takođe, zapažena su i značajna poboljšanja u simptomima pacijenata, procenjeno prema *NYHA* (*New York Heart Association*) klasifikaciji funkcionalnog statusa. Pojava hiperkalijemije bila je zabeležena kod 2% pacijenata uključenih u studiju, koji su primenjivali spironolakton. [260] Ohrabrujući rezultati ove duplo-slepe studije sprovedene na populaciji od 1663 pacijenta iz 195 centara i 15 zemalja, publikovane 1999. godine, dovele su do značajnog porasta u propisivanju i korišćenju spironolaktona u kliničkoj praksi. Međutim, neposredno nakon toga zabeležen je značajan porast stope morbiditeta i mortaliteta povezanog sa hiperkalijemijom. [261, 262] Na primer, u Kanadi je zabeležen porast broja propisivanja spironolaktona sa 34/1 000 pacijenata u 1994. godini, na 149/1 000 pacijenata 2001. godine. Stopa hospitalizacija zbog hiperkalijemije porasla je sa 2,4/1 000 pacijenata (1994. godine) na 11/1 000 pacijenata (2001), $p < 0,001$. [262] Što se tiče podataka o bezbednosti spironolaktona u populaciji pacijenata sa hipertenzijom (bez srčane insuficijencije), lek je procenjen kao bezbedan, mada je intenzivnije praćenje koncentracije kalijuma neophodno kod starijih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i/ili dijabetesom, dok se isključuje istovremena primena NSAIL, suplemenata kalijuma, a preporučuje se primena nižih doza spironolaktona. [261, 263]

³ Osnovna terapija uključivala je ACE inhibitore i diuretike Henleove petlje; bila je dozvoljena i primena glikozida digitalisa i vazodilatatora, dok je primena diuretika koji štede kalijum bio kriterijum za isključivanje pacijenata. U slučaju nastanka hipokalijemije (koncentracija kalijuma $< 3,5$ mmol/L) bila je dozvoljena peroralna primena suplemenata kalijuma.

Kako navedena LLI ima odložen početak dejstva, može se očekivati prenos rizika od pojave hiperkalijemije na primarni nivo zdravstvene zaštite kod određenog broja pacijenata, zbog čega treba sprovoditi intenzivan monitoring ove vulnerabilne grupe pacijenata nakon otpusta iz bolnice. Rezultati populacionih studija iz primarne zdravstvene zaštite upravo pokazuju značajnu pojavu hiperkalijemije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Istraživači iz Danske su prijavili stopu incidence hiperkalijemije od čak 39% u kohorti od 31 649 pacijenata. Značajni faktori rizika za pojavu hiperkalijemije uključili su hroničnu bubrežnu insuficijenciju (PR 1,46; 95% CI 1,43-1,49), dijabetes melitus (PR 1,38; 95% CI 1,32-1,45), i primena spironolaktona (PR 1,48; 95% CI 1,42-1,54). [264] Takođe, pacijenti sa srčanom insuficijencijom i hiperkalijemijom imali su 2,75 puta veću šansu za hospitalizaciju, a čak 3,39 veću smrtnost u toku 6 meseci od pojave hiperkalijemije, u poređenju sa pacijentima sa srčanom insuficijencijom sa kalijumom u opsegu. [264]

Ista grupa autora procenjivala je prisustvo hiperkalijemije kod pacijenata sa dijabetesom (n=68 601, 16%), a kao nezavisne varijable ispitivane su prisustvo hronične bubrežne insuficijencije, srčane insuficijencije, primena ACE inhibitora, spironolaktona ili suplemenata kalijuma. Zanimljivo, pokazano je da je primena spironolaktona imala najveći pojedinačni uticaj na povećan nivo kalijuma (PR 2,68; 95% CI 2,48-2,88), dok je za primenu suplemenata kalijuma PR iznosio 1,59 (95% CI 1,52-1,67). [265] Pokazatelji iz bolničkog sektora u Kanadi navode da je kod 18% pacijenata koji su imali propisan spironolakton na otpusnoj listi, nivo kalijuma bio povišen (>5 mmol/L) u toku hospitalizacije, dok je kod 23% pacijenata bila propisana kombinacija spironolaktona i suplemenata kalijuma, namenjena za primenu u kućnim uslovima. Ispitivana grupa obuhvatila je pacijente hospitalizovane zbog srčane insuficijencije. [266]

Zaključci brojnih studija naglašavaju potrebu za intenzivnim praćenjem pacijenata na terapiji spironolaktonom, naročito u prisustvu identifikovanih faktora rizika – starosti ≥ 65 godina, dijabetesa i bubrežne insuficijencije, a istovremena primena suplemenata kalijuma značajno utiče na povećanje rizika od hiperkalijemije i stoga se ne preporučuje. [267-270] Podaci iz Amerike navode da je procena funkcije bubrega ili kalijuma izvršena kod samo tri četvrtine pacijenata na terapiji spironolaktonom u toku 13-mesečnog praćenja ambulantnih pacijenata. [271]

Primena elektronskih baza za skrining potencijalnih LLI može biti korisna i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao podsetnik za potrebu češćeg monitoringa u prisustvu određenih oboljenja ili koterapije. Dodatno, iz navedenih kvantifikovanih procena rizika od prisustva individualnih nezavisnih varijabli, jasno je da njihov istovremen uticaj može imati fatalne posledice po pacijenta. Takođe, u budućem razvoju baza za skrining LLI, prisutni udruženi faktori rizika mogu biti važan modifikator nivoa rizika koji se dodeljuje određenoj kombinaciji lekova, i prikazuje lekaru propisivaču kroz određenu formu unutar zdravstvenog informacionog sistema, što može značajno uticati na prihvatanje sugestija ka intervencijama u terapiji.

Očekivani ishodi i preventabilnost potencijalnih lek-lek interakcija

Klinički značaj LLI predmet je diskusije već duži niz godina. Određeni broj autora zaključio je da relativno mali broj identifikovanih potencijalnih LLI rezultuje neželjenim događajem (0,1-5,6%), [128, 192, 272] dok drugi rezultati ukazuju da je između 22-26% hospitalizacija usled pojave neželjenih događaja u osnovi imalo LLI. [79, 151] Međutim, ističe se da je prevalenca klinički značajnih LLI potcenjena, jer u velikom broju slučajeva veza između neželjenog događaja i LLI ostaje neprepoznata, najviše zbog činjenice da se simptomi neželjenog događaja pripisuju samoj bolesti. [153]

Ispitivanu populaciju u našoj studiji dominantno su činili stariji pacijenti, što ih čini osetljivijima za samu manifestaciju LLI, zbog fizioloških promena organizma uzrokovanih starenjem koje se mogu reflektovati na promenu u farmakokinetici i/ili farmakodinamici lekova. [273] Kao što je prethodno pomenuto, stariji pacijenti sa multimorbiditetima imaju u terapiji propisan veći broj lekova, svaki preporučen prema specifičnom kliničkom vodiču za dijagnozu/terapiju odeređenog stanja ili bolesti, u skladu sa medicinom zasnovanom na dokazima, dok ukupna kombinacija lekova može biti štetna po pacijenta. [274-277] Iza prisutnih komorbiditeta, starost pacijenta je drugi najčešći kriterijum za isključivanje pacijenata u brojnim kliničkim studijama. [275] Takođe, poznat je podatak da same KVB povećavaju rizik od ispoljavanja NRL, kao što je slučaj sa smanjenjem renalne i hepatičke perfuzije u slučaju srčane insuficijencije, što može uticati na eliminaciju leka, a zabeleženo je i smanjenje kapaciteta oksidativnih metaboličkih reakcija zbog prisutne hipoksije u ishemijskoj bolesti srca i srčanoj insuficijenciji. [58, 173] Detaljniji osvrt na značaj KVB kao faktora varijabilnosti u farmakokinetici lekova dat je u okviru Uvodnih razmatranja.

Rezultati istraživanja ukazali su na značajan broj potencijalnih LLI gde je bilo istovremeno prisutno oboljenje bubrega i/ili jetre (Tabela 4.17). U proseku, oboljenje glavnih eliminacionih organa za lek bilo je prisutno u 12,9% izloženosti potencijalnim LLI, dok je opseg obuhvatao 0-28,2%. Najviše vrednosti zabeležene su kod pacijenata sa bolestima krvi i krvotvornih organa (28,2%), oboljenjima gastrointestinalnog trakta (26,2%), dislipidemijom (20,8%), i multimorbiditetima ($CCI > 3$, 20,4%). U okviru potencijalnih LLI prema grupama KVB, smanjena funkcija eliminacionih organa bila je najzastupljenija kod pacijenata sa infarktom miokarda u anamnezi i srčanom insuficijencijom, gde je 16,1% i 11,7% potencijalnih LLI bilo istovremeno udruženo sa prisutnim faktorima rizika, respektivno. Kako mali procenat NRL čine idiosinkratske reakcije, najveći deo može se predvideti na osnovu karakteristika leka/lekova, a time i izbeći. Ključno je poznavati mehanizam uključen u LLI, kako bi se mogao predvideti i prevenirati mogući ishod terapije.

Prema rezultatima našeg istraživanja, očekivani neželjeni ishodi potencijalnih LLI uključuju: primarno kardiovaskularni sistem (48,5%), mada treba uzeti u obzir da je većina LLI bila klase C (2 842 od ukupno 2 902 LLI); funkcija bubrega i/ili nivo serumskog kalijuma (22,3%); krvarenje (9,5%); poremećaj kontrole glikemije (6,8%); toksičnost digoksina (4,6%); dejstvo na nivou centralnog nervnog sistema (1,9%); muskuloskeletni sistem (1,6%); dok je smanjenje antikoagulantnog ili antiagregacionog efekta bilo očekivano u 1% LLI. Međutim, pored prikazanih apsolutnih procentualnih vrednosti, od značaja je i razmatranje relativnog učešća LLI različitih nivoa rizika (X, D ili C). Kao što je prikazano na Slici 4.3, relativno učešće LLI visokog nivoa rizika (X+D), koje zahtevaju intervenciju zdravstvenog profesionalca, bilo je najveće za očekivani ishod smanjenog antiagregacionog ili antikoagulantnog efekta, a 40% je

procenjena zastupljenost u okviru očekivanog štetnog efekta na nivou centralnog nervnog sistema i pojave reakcija hipersenzitivnosti. Od LLI koje su nosile povećan rizik od krvarenja ili smanjenje bronhodilatatornog efekta, 20-30% pripadalo je većem nivou rizika.

Na nivou kardiovaskularnog sistema, 60 od 2 902 LLI (oko 2%) pripadalo je klasama X i D. Većina LLI poticala je od istovremene primene većeg broja lekova sa očekivanim aditivnim ili sinergističkim efektom na kardiovaskularni sistem. U toku bolničkog lečenja, stanje pacijenta i parametri, poput krvnog pritiska, frekvence, srčanog ritma, nivoa kalijuma, i slično, prate se svakodnevno tokom vizita, a po potrebi i češće. Međutim, u slučaju LLI koje se generišu u toku bolničkog lečenja usled izmena u terapiji pacijenta, sa pretpostavkom da će pacijent biti otpušten na kućno lečenje sa novom terapijom, a koje imaju odložen početak dejstva, može doći do značajnog transfera rizika u primarnu zdravstvenu zaštitu, gde briga o pacijentu nije tako intenzivna. Antihipertenzivni lekovi nose značajan rizik od padova kod starijih pacijenata, usled ortostatske hipotenzije. [278] Značaj i rizik od moguće prolongacije QTc intervala detaljno je razmotren prethodno u okviru ovog poglavlja. Pacijent može biti trenutno stabilizovan u bolničkim uslovima, međutim, poremećaj elektrolita, slabljenje bubrežne funkcije ili pogoršanje kontrole KVB u periodu nakon otpusta, može precipitirati nastanak fatalnih ventrikularnih aritmija. [213]

Kako je broj LLI identifikovan kao značajan prediktor pojave neželjenih događaja (OR 1,33), [164] i čest su uzrok pojave uopšteno terapijskih problema u različitim zemljama i kliničkim okruženjima, [187, 279-281] data je preporuka za zdravstvene profesionalce da je potrebno „tragati“ i identifikovati probleme u vezi sa primenom leka, korišćenjem baza podataka i softvera za skrining potencijalnih LLI. [282] Iako su poznati brojni faktori rizika koji utiču na to da li će se potencijalna LLI i ispoljiti, postoji značajna varijabilnost između pacijenata. [194] Svakako, LLI su uzrok neželjenih događaja i NRL, u manjoj ili većoj meri, te su okarakterisane kao uzrok koji je predvidiv i koji se može prevenirati, [283] što je od velikog značaja za zdravstvene sisteme. Prema savremenim standardima za kvalitet zdravstvene zaštite, značajnim propustom se smatra ukoliko zdravstveni profesionalac ne razmotri potencijalne LLI u terapiji pacijenta i izloži ga riziku na taj način. [116] Najjednostavniji način za upravljanje potencijalnim LLI jeste upravo izbegavanje određene kombinacije lekova, što je preporučena strategija, [284] međutim, jasno je da stepen implementacije može značajno varirati. Ukoliko nije moguće izbeći LLI, sledeća preporuka glasi da se smanji doza leka čija se promena efekta očekuje, pre uvođenja leka koji izaziva interakciju, i lek koji izaziva interakciju treba postepeno uvoditi u terapiju. [87]

Na osnovu podataka iz *Lexi-Interact* monografija, predloženo je 16 različitih intervencija za smanjenje broja i/ili izloženosti potencijalnim LLI, na osnovu farmakokinetičkih ili farmakodinamskih karakteristika lekova, kao i puta ili načina primene (Tabela 4.18). Iako se za LLI nivoa rizika C savetuje pojačan monitoring pacijenta, efekat mogućih intervencija procenjen je na broj/izloženost LLI svih nivoa rizika, kako bi se procenila mogućnost primene ovog elektronskog alata kao strategije za minimizaciju rizika.

Za LLI najvišeg nivoa rizika X, gde rizik prevazilazi korist od primene određene kombinacije lekova na osnovu dostupnih dokaza, i visokog nivoa rizika D, gde je neophodna detaljna procena da li korist prevazilazi rizik kod individualnog pacijenta, neophodna je modifikacija terapije pacijenta i primena alternativnog leka/lekova. Ukupno pet preporuka je bilo dato za prevenciju čak 81% svih LLI klase X i D: primena paracetamola umesto NSAIL ili

primena alternativnog NSAIL (38%), alternativni antiinfektivni lek (20,4%), antagonist H₂ receptora umesto inhibitora protonske pumpe (8,3%), izbegavanje duplikacije lekova (7,3%), i alternativni inhibitor HMG-CoA reduktaze (7%). Uticaj statina bio je očekivan na pojačan efekat varfarina. Studije su pokazale porast INR vrednosti za oko 27% kod prethodno stabilnih pacijenata nakon uvođenja simvastatina. [285] Značajan efekat zabeležen je i za rosuvastatin (porast INR sa 2-3 na vrednost >4); [286] za pravastatin se navodi umeren efekat, ali ne veći nego za simvastatin; [287] dok se atorvastatin smatra najboljim izborom u ovom slučaju jer nije dovodio do promena u vrednostima INR. [66, 288]

Zanimljivi su rezultati studija koje su pratile pojavu krvarenja u gastrointestinalnom traktu ili hospitalizacije usled krvarenja (gastrointestinalno, intrakranijalno ili bilo koje drugo *major* krvarenje) kao *end-point*, međutim, treba razmotriti detaljno dizajn i protokol studije, i u skladu sa tim tumačiti rezultate. Naime, kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji statinima, a nakon toga iniciran varfarin, nije pokazana veća stopa hospitalizacija usled krvarenja. [289] Rezultati mogu biti posledica titracije doze varfarina prema INR vrednostima, u odnosu na inicijalno stanje inhibicije CYP izoenzima statinima. [290] Međutim, u studiji nije vršena procena eventualne razlike u dnevnoj dozi varfarina između poredbenih grupa (samo varfarin ili varfarin+statini). [289] Sa druge strane, studije koje su pratile pacijente na hroničnoj terapiji varfarinom, nakon uvođenja fibrata ili statina zabeležile su povećanje šansi za nastanak gastrointestinalnog krvarenja. [291]

Predložene intervencije dovele su do smanjenja ukupnog broja potencijalnih LLI svih nivoa rizika ($p < 0,001$), a i do smanjenja prevalencije, odnosno broja pacijenata izloženim LLI visokog nivoa rizika X i D ($p < 0,001$), što je prikazano u Tabeli 4.19. Smanjenje je bilo najveće u broju X LLI (oko 76%), potom D LLI (oko 57%) i na kraju C LLI (13%). Smanjenje prevalencije je takođe bilo najznačajnije za X LLI (sa 5,7% na 1,5%), potom D (47,4% na 31,3%), dok je prevalenca C LLI ostala skoro nepromenjena (sa 93,74% na 93,17%), što nije neočekivano s obzirom na dominaciju lekova ATC klase C koji stupaju u brojne farmakodinamske interakcije. Kada se pogleda izloženost trima ili više C interakcija, vidi se statistički značajno smanjenje, ali ne i suštinsko (sa 81,2% na 79%). Pored lekova koji deluju na kardiovaskularni sistem, faktor koji u najvećoj meri utiče na revidirane rezultate o prevalenci C LLI je činjenica da se u malom broju kombinacija preporučuje primena alternativnih lekova (13% LLI), već se savetuje pojačano praćenje stanja pacijenata (72% LLI).

Preporuke za monitoring pacijenata u cilju identifikacije stvarne pojave neželjenih ishoda LLI odnosile su se na: praćenje elektrolita i frekvence/pulsa (1 920 LLI, 37,98%), krvnog pritiska i frekvence/pulsa (1 000, 19,78%), koncentracije elektrolita ili samo kalijuma (472, 9,33%) i glikemije (259, 5,12%), što se može smatrati delom rutinskog praćenja pacijenata u toku bolničkog lečenja i lako je izvodljivo (Tabela 4.20). Što se tiče praćenja specifičnih parametara za lek, ukazala se potreba za njima u 14,69% LLI koje su mogle biti izbegnute intervencijama u terapiji, dok u grupi LLI koje nisu mogle biti izbegnute taj procenat iznosi 16,9%. U poređni prikaz u odnosu na početni i revidirani broj LLI dat je sa ciljem mogućeg farmakoekonomskog razmatranja isplativosti različitih intervencija (procena i/ili promena terapije nasuprot troškovima praćenja pacijenta – kliničkih i/ili laboratorijskih parametara) u daljim istraživanjima.

Dostupan je veći broj dokaza na temu uticaja intervencija kliničkih farmaceutičkih, samostalno ili zajedno sa primenom određenih elektronskih sistema koji generišu upozorenja

o prisutnim LLI (*alerts*), na smanjenje broja i/ili izloženosti klinički značajnim LLI. [164, 292, 293] Smanjenje broja LLI, kao i predložene intervencije farmaceuta razlikuju se između istraživanja u zavisnosti od kliničkih karakteristika grupe. Na odeljenjima intenzivne nege zabeleženo je smanjenje izloženosti klinički značajnim LLI za čak 65%, dok je stopa prihvatanja intervencija iznosila oko 81% na odeljenju intenzivne nege gerijatrijskih pacijenata. [164] Dalje, druga studija pokazala je smanjenje broja LLI za oko 50% na odeljenjima interne medicine, a smanjenje broja ozbiljnih LLI iznosilo je 81%. [163] S obzirom na retrospektivni dizajn u našoj studiji, predložene intervencije bile su usmerene ka onima za koje se očekuje veći stepen prihvatanja od strane propisivača, tako da se oko 74% intervencija odnosilo na primenu alternativnog leka, a u 7% se radilo o prekidu primena leka zbog prisustva terapijske duplikacije. Primera radi, na odeljenju gerijatrije najčešće intervencije odnosile su se na promenu doze (35%), prekid primene leka (18%), primenu alternativnog leka (14%) i promenu farmaceutskog oblika leka (9%). [281] Na odeljenju intenzivne nege, najčešće intervencije bile su primena alternativnog leka, korekcija režima doziranja i prekid primene leka, respektivno. [294]

Posebnu pažnju potrebno je usmeriti ka pacijentima sa oslabljenom bubrežnom ili hepatičkom funkcijom, gde se očekuje povećanje sistemske izloženosti leku koji izaziva ili je pogođen interakcijom, što dodatno povećava rizik za ispoljavanje klinički značajnih ishoda LLI.

Procenat istovremene izloženosti nije bio zanemarljiv u našoj studiji – kod čak jedne od osam potencijalnih LLI bilo je prisutno oboljenje jednog od glavnih eliminacionih organa. Ukoliko postoji mogućnost da se određeni sistem za identifikaciju potencijalnih LLI integriše u zdravstveni informacioni sistem, značajno poboljšanje relevantnosti generisanih upozorenja može se postići povezivanjem podataka sa vrednostima laboratorijskih parametara pacijenata, kao što su glikemija i nivo kalijuma. Takođe, bitno je razmotriti i farmakokinetičke karakteristike lekova koji stupaju u LLI, u smislu glavnog puta eliminacije. Povezivanjem podataka sa pokazateljima funkcije bubrega (serumski kreatinin, procenjena vrednost *GFR*) i jetre (*AST*, *ALT*), kao intrinzičkim karakteristikama pacijenta koje mogu uticati na individualni odnos korist/rizik, može se modifikovati stepen rizika i upozorenja koje se prikazuje lekaru propisivaču.

Sumirano, u prvoj fazi istraživanja identifikovani su prediktori za pojavu potencijalno relevantnih LLI, odnosno identifikovane su subpopulacije pacijenata sa primarno KVB sa većom izloženošću određenom tipu LLI.

LLI najvišeg nivoa rizika X bile su udružene sa prisustvom sledećih lekova u terapiji: amjodaron, kalijum-hlorid, ciprofloksacin i ofloksacin. Nivo rizika D bio je udružen sa propisivanjem: amjodarona, kalijum-hlorida, klopidogrela, simvastatina, ali i alopurinola, diklofenaka i ibuprofena. Veliki udeo u LLI nivoa rizika C poticao je od primene furosemida (Tabele 4.14 i 4.16). Navedeni rezultati su potvrđeni određivanjem odnosa prevalenci (Tabela 4.17), gde je najveća prevalenca X LLI ustanovljena kod pacijenata sa prisutnom infekcijom u toku bolničkog lečenja (21,7%), potom slede bolesti respiratornog trakta (15,2%), dok među KVB prednjači prisustvo aritmija sa 9,4% izloženošću pacijenata X klasi LLI. Prisustvo aritmija ili oboljenja respiratornog trakta bilo je udruženo sa četiri puta većom prevalencom kombinacija lekova koje se smatraju kontraindikovanim (statistički značajan rezultat). LLI visokog nivoa rizika D bile su statistički značajno češće kod multimorbidnih pacijenata (*CCI* >3; 58,1%; PR 1,38), sa srčanom insuficijencijom (57,9%; PR 1,48), i infarktom miokarda u

anamnezi (57,1%; PR 1,23). Dalje, čak 64,3% pacijenata sa mentalnim poremećajem i 60% pacijenata sa neurodegenerativnim oboljenjem imalo je LLI klase D, što nije odgovaralo nivou statističke značajnosti $p < 0,05$, verovatno zbog niske prevalencije navedenih oboljenja u ispitivanom uzorku (2,7% i 0,9%, respektivno).

Ono što je zajedničko za LLI svih nivoa rizika jeste ubedljiv i značajan uticaj broja lekova ($p < 0,001$); sa povećanjem broja lekova u rasponu 4-6, 7-9 i ≥ 10 prevalencija X LLI raste od 0,7%, preko 4,9% do 12,9%. Takođe, i PR beleži rast od 0,43, preko 3,07 do 8,13 u grupi ekscesivne polifarmacije sa deset ili više lekova u terapiji. U klasi D LLI uticaj broja lekova takođe je bio visoke statističke značajnosti ($p < 0,001$), sa prevalencijom u rasponu 26,9% - 51,8% - 80% za navedene grupe pacijenata prema broju lekova (prikazano kroz PR: 8,47 - 16,33 - 25,20, respektivno). Prevalencija D LLI u referentnoj grupi sa 1-3 leka iznosila je samo 3,2%. Uticaj broja lekova bio je statistički značajan ($p < 0,001$) i u grupi C LLI, mada porast prevalencije nije toliko izražen kao kod drugih klasa LLI: kod pacijenata sa 1-3 leka u terapiji, prevalencija je iznosila 12,7%, dok je već u grupi sa 4-6 lekova porast prevalencije bio veći od 60% (prevalencija 73,1%). Prevalencija je iznosila 97% sa prisutnih 7-9 lekova u terapiji, a u slučaju deset ili više lekova primenjenih u toku bolničkog lečenja, kod svih pacijenata (100%) je identifikovana barem jedna LLI nivoa rizika C.

Prikazani rezultati imaju funkciju da predoče zastupljenost i vrste potencijalno relevantnih LLI u populaciji pacijenata sa KVB, posmatrano u periodu hospitalizacije. Jasno je da su pacijenti sa srčanom insuficijencijom, aritmijama i infarktom miokarda u anamnezi najviše izloženi LLI, zbog primene samih lekova u terapiji KVB koji imaju izražen interagujući potencijal i/ili usku terapijsku širinu. Međutim, identifikovani su i drugi lekovi kao česti učesnici LLI – lekovi u terapiji gihta, muskuloskeletnog sistema, antipsihotici, antiemetici i antiinfektivni lekovi. S obzirom na kompleksnost zdravstvene zaštite koja se pruža pacijentima na odeljenju kardiologije, kao i većeg broja dijagnostičko-terapijskih procedura, jasno je da je potrebna podrška zdravstvenim profesionalcima u vidu dostupnog, relevantnog izvora informacija o LLI.

Tokom lečenja u ustanovama sekundarnog/tercijarnog nivoa, zbog dostupnosti i povezanosti lekara različitih specijalnosti, konsultacije u vezi sa potrebnim izmenama u terapiji i njenom usaglašavanju lakše je i efikasnije izvesti u tom okruženju, nego što je to slučaj na primarnom nivou zdravstvene zaštite. S tim u vezi, u zavisnosti od toga da li se novi lek uvodi u toku bolničkog lečenja sa kraćim trajanjem terapije (koja će se planirano završiti tokom boravka pacijenta na odeljenju) baza za skrining LLI može dati veoma korisne informacije o potrebnom načinu praćenja pacijenta kako bi se utvrdila eventualna pojava neželjenog ishoda terapije i prijava Nacionalnom centru za farmakovigilancu⁴. Drugo, zdravstveni profesionalci treba da budu upoznati sa postojanjem LLI da bi se njen rezultat uvrstio u diferencijalnu dijagnozu, ili kako bi promena stanja pacijenta bila jasnija. Ukoliko se uvodi lek sa namerom da ostane u hroničnoj terapiji pacijenta i nakon otpusta, a stupa u potencijalno klinički značajne LLI nivoa X ili D, usaglašavanje terapije pacijenta treba izvršiti pre otpusta, kako se rizik ne bi preneo (i uvećao) na primarnom nivou zdravstvene zaštite, kada nije moguća tako brza i pravovremena reakcija. Primera radi, pokazano je da je kod 9,5% pacijenata došlo do pojave NRL u toku jednog meseca od otpusta pacijenata sa bolničkog lečenja na klinici za internu medicinu u Hrvatskoj, a uzrok je bila LLI. [295]

⁴ Nacionalni centar za farmakovigilancu (NCF) Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije

5.2 Procena povezanosti očekivanih ishoda interakcija sa kliničkim i laboratorijskim parametrima

Kao što je navedeno u okviru uvodnih razmatranja, podaci iz literature konzistentno prijavljuju lekove u terapiji KVB kao najčešće prediktore neželjenih događaja i NRL, u različitim, heterogenim grupama pacijenata. [42-45] Prevalenca neželjenih događaja ili NRL praćena je uglavnom prilikom hitnog prijema pacijenata. Kao najčešći uglavnom su identifikovani pojedinačni lekovi u terapiji KVB, dovodeći do krvarenja, akutne bubrežne insuficijencije ili aritmija. [42] Takođe, lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem zabeleženi su kao druga najčešća grupa lekova prema broju spontano prijavljenih NRL, prema podacima SZO. [47]

Kroz analizu dostupnih literaturnih podataka, stečen je uvid u nedostatak pokazatelja za obim, odnosno prevalencu terapijskih problema u populaciji pacijenata sa KVB. Sa jedne strane, postoji značajan broj studija koje su dokazale prisutvo lekova u terapiji KVB kao uzročnika terapijskih problema širom sveta, a sa druge strane u populaciji pacijenata sa KVB se kao uzroci suboptimalnih ishoda terapije navode aderenza i dostupnost lekova u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji. [30, 40, 296] Zbog svega navedenog, cilj drugog dela istraživanja bila je procena povezanosti potencijalnih LLI, kao mogućeg uzroka terapijskih problema iz domena efikasnosti ili bezbednosti, sa vrednošću kliničkih ili laboratorijskih parametara van opsega. Odstupanja navedenih parametara mogu se tumačiti kao pokazatelji mogućih kliničkih ishoda, primenom statističkih metoda za kontrolu ometajućih varijabli. Dalje, takav način analize potencijalnih ishoda daje mogućnost identifikacije većeg broja LLI koje mogu imati klinički značajne posledice. Pri tom se misli na neželjene ishode manjeg stepena ozbiljnosti, koji ne izazivaju životno ugrožavajuća stanja i ne zahtevaju hitan prijem, što je do sada bio najčešći način istraživanja štetnih posledica LLI.

Za tu svrhu korišćen je set podataka o pacijentima u trenutku prijema na odeljenje kardiologije, kada se vrši detaljan klinički pregled pacijenta. Na raspolaganju su bili navodi o vrednostima krvnog pritiska, frekvenci, zabeleženom ritmu, odnosno poremećajima ritma, kao i vrednosti laboratorijskih parametara na osnovu uzetih uzoraka krvi neposredno nakon hospitalizacije pacijenta.

Prevalenca

Prevalenca potencijalnih LLI određenih na prijemu iznosila je: nivo rizika X 2%, nivo rizika D 27%, barem jednu LLI nivoa rizika C imalo je 82% pacijenata, a potencijalnu klinički relevantnu izloženost (X, D ili više od 2 C), imalo je 61% pacijenata. Broj potencijalnih LLI, kao i prevalenca D i C bila je statistički značajno manja na prijemu, u poređenju sa daljim tokom hospitalizacije. Uočeno je povećanje prevalence X LLI sa 2% na 5,7%, što nije potvrđeno statističkom značajnošću ($p=0,263$).

Povezanost kliničkih i laboratorijskih parametara sa očekivanim ishodom potencijalnih lek-lek interakcija

Kada se posmatra povezanost očekivanih ishoda LLI i stvarnih odstupanja kliničkih parametara van postavljenog opsega, očekivana QTc prolongacija, uz korekciju za prisustvo aritmije u anamnezi, pokazala je statistički značajnu povezanost sa tahikardijom (>80 otkucaja/minuti) (aOR 13,96; 95% CI 1,67-86,58). Zbog širokih intervala pouzdanosti ne može se sa većom sigurnošću tvrditi moguća povezanost. Kako je navedeno u poglavlju Rezultati, na prijemu je uočena LLI klase X koja je uključivala primenu sotalola sa ciprofloksacinom, kao kombinaciju lekova sa visokim/umerenim rizikom za produženje QTc intervala. Širok interval pouzdanosti ipak ukazuje na značajnu varijabilnost u potencijalnom ishodu koterapije, što je i pojašnjeno u literaturi. Kao dodatni faktori rizika navode se starost pacijenta, ženski pol, bradikardija, poremećaji elektrolita, oboljenja srca i više plazma koncentracije lekova koji produžavaju QTc interval. [213] Serije slučajeva potvrđuju uticaj navedenih faktora rizika na pojavu QTc prolongacije uz primenu sotalola, [297] a publikovane su i studije slučaja sa pojavom *TdP* pri primeni sotalola sa ciprofloksacinom. [298, 299] U drugoj kohortnoj studiji identifikovano je da su potencijalne farmakodinamske LLI bile zastupljene u 59% pacijenata sa QTc prolongacijom. [300]

Dalje, nepravilan srčani ritam određen na prijemu bio je statistički značajno povezan sa prisustvom kombinacija lekova koje su potencijalno mogle rezultovati smanjenjem dejstva leka na kardiovaskularni sistem (aOR 2,21; 95% CI 1,10-4,46), ili toksičnošću digoksina (aOR 3,07; 95% CI 1,33-7,07). Rezultati testova povezanosti broja LLI sa očekivanim ishodom kao nezavisnom varijablom, zadržali su statističku značajnost, dok se statistički značajnim pojavio i rezultat u vezi sa brojem LLI koje mogu dovesti do bradikardije (Tabela 4.31). Konačno, nepravilan srčani ritam bio je statistički značajno povezan sa tri tipa očekivanih ishoda LLI: bradikardija (aOR 1,69; 95% CI 1,18-2,43), smanjenje dejstva leka na kardiovaskularni sistem, pogođenog interakcijom (aOR 1,85; 95% CI 1,18-2,89) i toksičnost digoksina (aOR 1,66; 95% CI 1,11-2,49). Sa svakom novom potencijalnom LLI koja može dovesti do toksičnosti digoksina, šansa za prisustvo nepravilnog srčanog rada povećava se u proseku za 66%. Potrebno je istaći da se dobijena vrednost OR ne tumači striktno kao dokaz uzročnosti. Prikazana vrednost OR može ukazati na vrste aritmije koje zahtevaju intenzivniju terapiju, pa se pored digoksina koriste i drugi lekovi koji mogu delovati na srčani ritam (npr., amjodaron+digoksin, identifikovano kod 7 pacijenata u studiji). Međutim, pacijenti koji primenjuju digoksin kao lek uske terapijske širine, zahtevaju poseban oprez i praćenje faktora rizika koji mogu povećati njegovu toksičnost, a ponekad je indikovano i određivanje serumske koncentracije leka (TDM). Naročito je značajno pratiti pacijente koji istovremeno primenjuju lekove koji utiču na koncentracije elektrolita ili bubrežnu funkciju, pošto se digoksin dominantno izlučuje nepromenjen preko bubrega (60-75% primenjene doze). Iako su serumske koncentracije digoksina dobar prediktor verovatnoće pojave toksičnosti, nekoliko stanja može povećati osetljivost na efekte digoksina. [301, 302] Stoga, pacijenti mogu razviti toksičnost iako su im serumske koncentracije leka u okviru terapijske širine. [302]

U okviru procene vrednosti laboratorijskih parametara van referentnog opsega (Tabela 4.32), statistička značajnost dobijena je za broj LLI koje mogu dovesti do gubitka kontrole glikemije sa stvarnom hiperglikemijom (aOR 1,42; 95% CI 1,02-1,97) i brojem LLI sa očekivanim uticajem na bubrežnu funkciju sa utvrđenom hiperkalijemijom na prijemu (aOR

1,70; 95% CI 1,07-2,69). Opet, rezultati mogu ukazivati na pacijente koji za kontrolu dijabetesa primenjuju veći broj antidijabetika, a uz prisustvo KVB, generiše se značajan broj LLI nivoa C, što je prikazano u Tabeli 4.25. Kao lekovi sa mogućim hiperglikemijskim efektom identifikovani su furosemid, tiazidni diuretici i indapamid. Međutim, drugi nalaz studije može biti značajniji – kod pacijenata sa lošijom kontrolom dijabetesa veće je prisustvo LLI sa mogućim efektom na slabljenje bubrežne funkcije, što može povećati rizik od laktičke acidoze prilikom primene metformina.

Povezanost kliničkih i laboratorijskih parametara sa potencijalnim lek-lek interakcijama

Drugi deo rezultata odnosi se na procenu povezanosti konkretnih potencijalnih LLI i stvarnih kliničkih ishoda. Identifikovano je ukupno 12 različitih potencijalnih LLI koje su pokazale statistički značajnu povezanost sa vrednostima kliničkih ili laboratorijskih parametara van referentnog opsega (Tabela 4.33 i Tabela 4.34).

Slično rezultatima dobijenim u toku hospitalizacije, dominantno učešće u identifikovanim potencijalnim LLI imali su lekovi sa efektom na kardiovaskularni sistem. Imajući u vidu analiziranu populaciju i prethodno dostupne podatke o zastupljenosti lekova u terapiji KVB u neželjenim događajima, rezultati našeg istraživanja bili su očekivani. [295, 303] Međutim, po pitanju konkretnih LLI identifikovanih u trenutku prijema, drugi autori navode primenu digoksina sa diureticima, i aspirin u kombinaciji sa antikoagulantnim ili antiagregacionim lekovima kao najčešće klinički značajne LLI povezane sa hospitalizacijom pacijenata. [79, 166, 304] Ova značajna diskrepanca u našim rezultatima u vezi sa interakcijama antitrombotičke terapije može se objasniti postavkom i dizajnom studije. Može se očekivati da su pacijenti sa velikim krvarenjem bili sprovedeni kroz urgentni prijem ili u druge ustanove. [305]

Posmatranjem kliničkih parametara, identifikovano je učešće 5 različitih potencijalnih LLI, sa ukupno 11 različitih kombinacija LLI-klinički parametar. Odnosno, ista LLI pokazala je statistički značajnu povezanost sa većim brojem različitih kliničkih parametara. Na primer, kombinacija lekova sa antihipertenzivnim delovanjem i molsidomina pokazala je statistički značajnu povezanost sa vrednostima sistolnog krvnog pritiska >140 mm Hg, dijastolnog pritiska >90 mm Hg, a takođe i frekvencom <60 otkucaja u minuti. Isti obrasci povezanosti pokazani su i za kombinacije lekova sa aditivnim ili sinergističkim hipotenzivnim dejstvom. Primena digoksina sa diureticima Henleove petlje bila je udružena sa hipotenzijom (vrednostima sistolnog krvnog pritiska <90 mm Hg), kao i nepravilnim srčanim radom. Primena digoksina sa spironolaktonom bila je 3-4 puta češća kod pacijenata sa hipotenzijom ili bradikardijom na prijemu, što može odgovarati slici dekompenzovane srčane insuficijencije. Stoga, prikazane rezultate treba sagledavati u svetlu obrazaca propisivanja lekova koje se tipično primenjuju u terapiji KVB.

Kombinacija lekova sa antihipertenzivnim delovanjem čini osnovu terapije u našoj ispitivanoj populaciji. Kontrola sistolnog krvnog pritiska nije bila postignuta kod 35% pacijenata, gde je 34% imalo povišen sistolni pritisak. Vrednost dijastolnog pritiska bila je van opsega kod 23% pacijenata, a 19% imalo je povišen pritisak. Možemo prepoznati terapijske opcije za ozbiljnije slučajeve hipertenzije, sa ciljanim propisivanjem lekova sa očekivanim aditivnim ili sinergističkim dejstvom na kardiovaskularni sistem (npr., lekovi za snižavanje

krvnog pritiska sa molsidominom). Za ove identifikovane LLI možemo zaključiti da nisu dovele do neželjenog efekta u vidu hipotenzije zahvaljujući pažljivoj i postepenoj titraciji doze lekova. Međutim, analizom objavljenih rezultata uviđa se da lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem uglavnom dovode do jatrogenih neželjenih događaja koji se uglavnom prijavljuju kao fiziološke manifestacije prilikom poseta lekaru. [306]

Dalje, frekvenca >90 otkucaja u minuti identifikovana je kod pacijenata koji su primenjivali dva simpatomimetika pre prijema u bolnicu. Meta-analiza navodi da beta2-agonisti povećavaju rizik od kardiovaskularnih događaja, sa rizikom za sinusnu tahikardiju procenjenim na 3,06 (95% CI 1,70-5,50), u studijama sa dužim praćenjem pacijenata. Takođe je prijavljeno da je primena pojedinačne doze beta2-agoniste dovela do povećanja frekvence srca za 9,12 otkucaja u minuti (95% CI 5,32-12,92), u poređenju sa placebo. [307] Suprotno, duplo-slepa studija koja je uključila 16 485 pacijenata sa umerenom do teškom HOBP, koji su imali pridruženu KVB ili su imali povećan rizik za nastanak KVB, pokazala je sličnu incidencu aritmija, hipertenzije, srčane insuficijencije i ishemijske bolesti srca kod pacijenata na terapiji flutikazonom, vilanterolom, njihovom kombinacijom ili placebo. [308] U pomenutoj studiji 71% pacijenata imalo je pridruženu KVB, što može biti donekle komparabilno sa našom studijom. Međutim, *Brook* i saradnici procenjivali su efekat primene samo jednog beta2-agoniste, ali ne i njihovu kombinaciju.

Devet različitih LLI pokazalo je statistički značajnu povezanost sa vrednostima laboratorijskih parametara van opsega, dok je prikazano 13 različitih kombinacija LLI-laboratorijski parametar. Potencijalne LLI bile su povezane sa odstupanjima vrednosti parametara u krvnoj slici (hemoglobin, broj eritrocita), metaboličkim parametrima (glikemija), poremećajem elektrolita (hloridi, kalijum) i parametrima funkcije bubrega (urea, kreatinin) (Tabela 4.34).

Pacijenti koji su primenjivali lekove sa antihipertenzivnim efektom u kombinaciji sa pentoksifilinom značajno češće su imali hipokalijemiju na prijemu, nakon korekcije za potencijalno ometajuće varijable. Zbog neočekivanog rezultata, pristupili smo detaljnijoj analizi medicinske dokumentacije pacijenata, gde je utvrđeno da su lekovi učesnici bili amjodaron, levodopa, bisoprolol, enalapril, furosemid, spironolakton i tamsulosin. Jasno je da neki navedeni lekovi sa liste ne utiču na smanjenje nivoa kalijuma, a očekivana hipotenzija u kombinaciji sa pentoksifilinom može dovesti do smanjenja *GFR* i više je za očekivati da se može javiti hiperkalijemija. U literaturi je opisano da se kod manjeg broja pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom može javiti i hipokalijemija, ali uzrok se vezuje za gastrointestinalni gubitak kalijuma usled dijareje ili povraćanja, malnutricije ili ukoliko je pacijent na hemodijalizi, što nije bio slučaj kod pacijenata uključenih u našu studiju. [309, 310] Sažetak karakteristika leka takođe ne navodi uticaj pentoksifilina na nivo kalijuma. Rezultati kliničkih studija ukazuju na pozitivne efekte pentoksifilina na poboljšanje bubrežne funkcije kod pacijenata sa oboljenjem bubrega u dijabetesu, smanjujući albuminuriju i proteinuriju. [311] Takođe, pokazao je poboljšanje markera inflamacije, fibroze i oksidativnog stresa kod pacijenata sa dijabetesom. [312-316] U hroničnim oboljenjima bubrega pokazano je da dovodi do smanjenja markera, kako glomerulskog, tako i tubulo-intersticijskog oštećenja. [317] Mogući mehanizam delovanja na homeostazu natrijuma i/ili kalijuma nije prikazan u rezultatima kliničkih studija, mada je na animalnom modelu dijabetičnog oštećenja bubrega doveo do smanjenja retencije natrijuma. [318] Jedno od mogućih objašnjenja rezultata naše studije može se odnositi na

pridrţavanje pacijenata dijete sa smanjenim sadrţajem kalijuma, što nije bio dostupan podatak u okviru uzimanja anamneze na prijemu. Svakako, veće epidemiološke studije praćenja primene pentoksifilina i njegovog uticaja na parametre funkcije bubrega mogu biti od značaja za detaljnije sagledavanje dejstva leka, kako i praćenje mogućih LLI.

Pacijenti koji su primenjivali ACE inhibitore sa tiazidnim ili diureticima sličnim tiazidima, imali su 4,43 puta češću hiperkalijemiju na prijemu, nakon korekcije za prisustvo ometajućih varijabli. Navedena kombinacija lekova jeste preporučena u terapiji hipertenzije, zbog očekivanog manjeg uticaja tiazida na homeostazu kalijuma. Stoga, ni ovaj rezultat ne ukazuje na potencijalno štetan efekat same potencijalne LLI, već ukazuje na potrebu pažljivijeg praćenja pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. *Chang* i saradnici ukazali su da je primena ACE inhibitora bila udružena sa povećanjem rizika od hiperkalijemije od 54%, dok su diuretici Henleove petlje/tiazidi bili povezani sa smanjenjem istog rizika za 40%. [319] Dalje, naši rezultati ukazuju na značaj povezivanja elektronskih sistema za identifikaciju LLI sa podacima o laboratorijskim parametrima pacijenta, kao modifikatorima rizika, o čemu je bilo detaljnije diskutovano u okviru podpoglavlja 5.1. U obimnoj holandskoj studiji koja je sprovedena na grupi od 719 022 pacijenta koji su primenjivali lekove u hroničnoj terapiji u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kod 9% pacijenata u ukupnoj populaciji, a 36,7% pacijenata koji su imali potencijalnu LLI, bio je traţen barem jedan test za određivanje laboratorijskog parametra koji bi ukazao na klinički značaj potencijalne LLI. U 42% slučajeva lekar je naloţio praćenje funkcije bubrega, kalijuma u 20%, INR vrednosti u 13% i glikemije u 9,5% slučajeva. [320]

Drugo, antidijabetici su stupali u veliki broj interakcija sa lekovima u terapiji KVB, dajući veliki broj potencijalnih LLI nivoa rizika C u našem istraţivanju. Rezultati ANCOVA analize pokazali su da su pacijenti sa dijabetesom, koji su bili izloţeni potencijalno klinički značajnim LLI na prijemu imali veću vrednost HbA1c $7,23 \pm 1,67\%$, u poređenju sa $6,68 \pm 1,58\%$ kod pacijenata bez prisutne LLI (Tabela 4.29). Navedeni rezultati u koliziji su sa drugim studijama, gde je hipoglikemija bila najčešći neţeljeni ishod pripisiv lekovima sa dejstvom na endokrini sistem, kod starijih pacijenata. [126] U našoj studiji primenjen je uniformni opseg za HbA1c $>6,5\%$ kao pokazatelj kontrole glikemije, dok je poţeljno korišćenje vrednosti koje su prilagođene očekivanoj duţini ţivota i drugim karakteristikama pacijenata. [45] Kako bi se sigurnije utvrdio uticaj LLI na postizanje terapijskih ciljeva u dijabetesu, potrebno je sprovesti istraţivanje sa primenom dizajna kojim se omogućava korekcija varijabli za primenjene doze lekova i ozbiljnost/duţinu trajanja dijabetesa. Generalno, pacijenti ukljućeni u našu studiju imali su loše kontrolisan dijabetes, njih oko 20%, što predstavlja značajan rizik i opterećenje po buduće kardiovaskularne događaje. Dobijeni rezultati ukazuju na potrebu redovnijeg i intenzivnijeg praćenja ove grupe pacijenata, ukljućujući i prijavljivanje neţeljenih dejstava, poput izostanka efekta terapije, od strane zdravstvenih profesionalaca. Podaci koji se prikupljaju kroz aktivnosti farmakovigilance, kao i istraţivanja LLI, korišćiće se i za unapređenje baza podataka o LLI.

Sa druge strane, pozitivni nalazi studije se odnose na bezbednu primenu metformina u kombinaciji sa ACE inhibitorima, pošto je aOR za navedenu LLI iznosio 0,47 (95% CI 0,24-0,92) za vrednost uree iznad gornje granice opsega. *Lexi-Interact* opisuje ovu LLI kao farmakodinamsku, sa oprezom od nastanka laktičke acidoze usled potencijalnog smanjenja *GFR* dejstvom ACE inhibitora na vazodilataciju eferentne arteriole glomerula. U literaturi je opisano nekoliko slučajeva pacijenata koji su razvili laktičku acidozu tokom terapije metforminom i ACE

inhibitorom, [321-324] mada se navodi da je u većem broju slučajeva mogao biti značajan doprinos i drugih faktora. [66] Pregledom podataka iz kliničkih studija koje su ispitivale farmakokinetičke karakteristike metformina, kao značajne navode se interakcije sa diureticima Henleove petlje, NSAIL, ACE inhibitorima, ciklosporinom ili aminoglikozidnim antibioticima, koji mogu uticati na slabljenje bubrežne funkcije pacijenta ili se mogu takmičiti sa metforminom na nivou renalne ekskrecije, i time uticati na promenu koncentracije metformina, njegovog farmakološkog dejstva ili pojavu neželjenih događaja. [325] Prema *Lexi-Interact* bazi, mehanizam LLI metformina sa ACE inhibitorima nije potpuno jasan. Postavlja se pitanje da li je u osnovi povećanje koncentracije metformina usled smanjenja bubrežne funkcije, a time i ekskrecije leka, ili ACE inhibitori mogu povećati rizik od laktičke acidoze nekim drugim mehanizmom. Interesantno je da su neke studije zaključile da ACE inhibitori mogu povećati osetljivost organizma na insulin. [326, 327]

Dalje, primena diuretika može se smatrati relativno efikasnom u ispitivanoj populaciji pacijenata, u zavisnosti od prisustva i/ili stepena oslabljene bubrežne funkcije. Kombinacije ACE inhibitora sa diureticima koji štede kalijum (amilorid, triamteren, spironolakton) ili sa tiazidima bile su povezane sa vrednošću serumskog kreatinina u referentnom opsegu u odnosu na pol. Vrednosti aOR kretale su se u rasponu 0,38-0,52, za udruženost primene diuretika i povišenih vrednosti kreatinina. Međutim, 8 od 49 pacijenata koji su primenjivali ACE inhibitor sa diuretikom koji štedi kalijum, imalo je povišene vrednosti serumskog kreatinina, što može posledično povećati rizik od hiperkalijemije. Takođe, 5 od 36 pacijenata na kombinaciji ACE inhibitora sa tiazidnim diuretikom imalo je povišenu koncentraciju serumskog kreatinina, dok su 2 pacijenta imala i hiperkalijemiju prijavljenu u trenutku hospitalizacije (Tabela 4.34).

Najveća učestalost pojavljivanja među LLI koje su bile povezane sa vrednostima kliničkih ili laboratorijskih parametara van opsega utvrđena je za primenu lekova sa antihipertenzivnim delovanjem u kombinaciji sa molsidominom. Kao što je prethodno objašnjeno, udruženost sa povišenim vrednostima sistolnog i dijastolnog pritiska pre se može tumačiti kao terapijska opcija za rezistentnije slučajeve hipertenzije, iako je molsidomin indikovano za profilaksu anginoznih napada prema podacima iz Sažetka karakteristika leka. Kao donor azot-monoksida i vazodilatator, pokazao je dobre rezultate u prevenciji cerebralnog vazospazma i neurološkog deficita u studijama novijeg datuma. [328] Međutim, statistički značajna povezanost pokazana je i sa sniženim brojem eritrocita, sniženom vrednošću hemoglobina, kao i povećanom vrednošću serumskog kreatinina, uz korekciju za prisutno oboljenje bubrega i srčanu insuficijenciju, kao moguće ometajuće varijable za navedene parametre (anemija hroničnih bolesti, slabljenje funkcije bubrega). [329]

Pristupom *VigiAccess* bazi SZO sa evidencijom prijavljenih NRL, od ukupno 1 167 prijavljenih NRL na molsidomin, 81 neželjeno dejstvo odnosilo se na krv i limfni sistem (oko 7%), sa anemijom prijavljenom u 10 slučajeva (0,9%). Neželjena dejstva u vidu poremećaja funkcije bubrega i urinarnog sistema prijavljena su za 38 pacijenata (3,3%), gde su se 24 prijave NRL odnosile na smanjenje bubrežne funkcije (2%). [330] Najveći broj prijave zabeležen je sa teritorije Evrope (82%), odnosio se na pacijente starosti ≥ 75 godina (37%), dok su muškarci bili neznatno više zastupljeni (51%). Neželjena dejstva molsidomina na nivou bubrega verovatno mogu biti potencirana drugim lekom koji deluje na kardiovaskularni sistem, a utiče i na funkciju bubrega, kao što su ACE inhibitori. Kako se molsidomin dominantno metaboliše, dispozicija leka se ne menja značajno u oboljenjima bubrega, dok prisustvo oboljenja jetre značajno povećava sistemsku izloženost leku i poluvreme eliminacije. [331] Stoga se zaključuje

da se navedena potencijalna LLI sa lekovima koji snižavaju krvni pritisak svrstava u grupu farmakodinamskih, sa verovatnim zajedničkim delovanjem na pojavu NRL. Neželjena dejstva na nivou krvnog i limfnog sistema ne mogu se detaljnije objasniti na osnovu statistički dobijenih rezultata. Potvrda ili odbacivanje navedenih rezultata moraju se sprovesti na osnovu obimnijih, multicentričnih studija.

5.3 Klinički značajne lek-lek interakcije povezane sa hospitalizacijom pacijenata

Istraživanja neželjenih događaja i NRL usled prisustva LLI vrše se ne samo u cilju procene humanističkih ishoda, poput uticaja na efikasnost i/ili bezbednost terapije i posledice po ishode terapije pacijenta, već i sa ciljem smanjenja značajnih troškova koji nastaju u zdravstvenom sistemu. [97, 332] U literaturi su prikazani podaci da su LLI bile odgovorne za 16,6-49% slučajeva hospitalizacija uzrokovanih pojavom NRL, [79, 137, 141, 333] dok je istraživanje sprovedeno u univerzitetnoj bolnici u Barseloni prijavilo učešće LLI u 44% smrtnih slučajeva u grupi pacijenata sa mortalitetom izazvanim lekovima. [334] Potrebno je istaći da je značajan procenat NRL koje su zahtevale hospitalizaciju mogao biti izbegnut, odnosno preveniran; između 20-92%. [135] *Dechanont* i saradnici su kao rezultat meta-analize prijavili medijalnu vrednost prevalencije od 1,1% za hospitalizacije uzrokovane LLI. [79]

Međutim, drugi autori ističu da su publikovani rezultati sa nižom prevalencijom klinički značajnih LLI posledica nedostatka razumevanja i prepoznavanja LLI, [169] sa tvrdnjom da stvarni obim štetnih posledica LLI nije ustanovljen. [170, 171] Kao što je navedeno u uvodu, istraživači i zdravstveni profesionalci slažu se sa inicijativom da je potrebno vršiti istraživanja i prikupljanje dokaza o uticaju LLI, kako bi se postigla veća bezbednost u primeni terapije. [178, 179]

Kako je detaljno objašnjeno u okviru uvodnih razmatranja, pacijenti sa KVB su pod povećanim rizikom od nastanka klinički značajnih LLI uopšteno, [58, 173-175] a i sami lekovi u terapiji KVB često uzrokuju hospitalizacije pacijenata usled ispoljavanja neželjenih događaja i NRL. Međutim, u literaturi nisu dostupni podaci o učestalosti javljanja NRL usled LLI u populaciji pacijenata sa primarno KVB, i njihovom zastupljenošću u okviru broja prijema na bolničko lečenje. Stoga je primarni cilj završne, III faze istraživanja bila procena učestalosti NRL povezanih sa LLI kao razloga hospitalizacije pacijenata na odeljenje kardiologije.

S obzirom da su identifikovane poteškoće u utvrđivanju obima posledica LLI, prevashodno vezane za metodološke aspekte, najveći broj istraživanja baziran je na identifikaciju LLI sa naglim, intenzivnim, ozbiljnim i jasnim manifestacijama, koje se uglavnom uočavaju pri urgentnom prijemu pacijenata. Neželjeni događaj se u tom slučaju pripisuje leku koji je poslednji uveden u terapiju, zbog očekivane vremenske povezanosti, dok se pojava LLI često ne razmatra, i stoga ostaje nezabeležena. [169] Dobro je poznato da neželjeni događaji i LLI sa postepenim javljanjem simptoma ili koji su neočekivani, uglavnom ostaju neprepoznati od strane lekara. [126, 169]

Kako se simptomi i znaci KVB mogu u značajnoj meri poklapati sa potencijalnim neželjenim efektima terapije, jedna od ideja istraživanja bila je da se izvrši detaljna analiza medicinske dokumentacije pacijenata u trenutku prijema na bolničko lečenje, kada se sprovodi detaljan klinički pregled pacijenta sa fokusom na kardiološkom aspektu, a takođe su dostupni

podaci o rezultatima laboratorijskih analiza neposredno po prijemu pacijenta. Na taj način mogao bi se sagledati širi spektar štetnih ishoda LLI, od manje ka većoj ozbiljnosti, sa tačnijim podacima o prevalenci klinički značajnih LLI. Takođe, uz hipotezu da KVB mogu biti značajan faktor farmakokinetičke varijabilnosti, sa uticajem na sistemsku izloženost leku, urađeno je poređenje dobijenih rezultata sa nalazima drugih studija sprovedenih u drugačijem kliničkom okruženju.

Prevalenca

U našem istraživanju utvrđena je prevalenca od 9,69% bolničkih prijema povezanih sa pojavom NRL povezanih sa suspektnim LLI. Klinički značajne posledice LLI javile su se primarno na nivou kardiovaskularnog sistema (41%), sa tahikardijom ili poremećajem srčanog ritma u 36% slučajeva, dok se bradikardija javila u nešto manje od 5% slučajeva, u okviru ove grupe NRL. Potom, krvarenje i efekat na krvni pritisak bili su podjednako zastupljeni, sa oko 18%, a dejstva koja nisu bila u vezi sa kardiovaskularnim sistemom, odnosno, ispoljila su se na nivou ostalih organa ili sistema, činila su 23% posledica LLI.

U studijama sprovedenim u drugačijem kliničkom okruženju, ne obuhvatajući samo odeljenje kardiologije, najčešće su bili prijavljeni krvarenje u gastrointestinalnom traktu (33-40%), hiper- ili hipotenzija (18%) i poremećaj srčanog ritma (18-30%), kao posledica LLI. [79, 169] Kao što je pojašnjeno i tokom diskusije rezultata u vezi sa potencijalnim LLI, razlike u prikazanim rezultatima za krvarenja mogu se objasniti dizajnom studije i ispitivanom populacijom. Može se očekivati da su pacijenti sa ozbiljnim (*major*) ili gastrointestinalnim krvarenjem bili zbrinuti kroz urgentni prijem ili na odeljenje gastroenterologije, dok smo se u studiji fokusirali samo na prijeme na odeljenje kardiologije, što može biti uzrok greške poreklom od odabira pacijenata (*selection bias*).

Karakteristike pacijenata

Pacijenti sa ispoljenom klinički značajnom LLI imali su statistički značajno veći broj lekova (medijana 8 vs 6, $p < 0,001$), ali nisu bili značajno stariji (72 vs 70 godina, $p = 0,194$), niti sa statistički značajnom većom morbidnošću (medijana *CCI* iznosi 3 u obe grupe, $p = 0,346$). Dalje, od ukupno 34 pacijenta sa LLI, samo trećinu činile su žene ($n = 11$, $p = 0,211$). Takođe, prema rezultatima binarne logističke regresije ne uviđa se statistički značajan uticaj prisutnih KVB ili drugih oboljenja kao prediktora pojave klinički značajnih LLI, što može ukazati na povećanu varijabilnost u ispoljavanju NRL kod pacijenata sa prisutnim KVB. U literaturi je kvantifikovan uticaj KVB kao faktora farmakokinetičke varijabilnosti lekova, nezavisno od prisustva drugih faktora rizika sa uticajem na eliminaciju leka ili podnošljivost terapije. [58, 173]

Zanimljiv je podatak da je zastupljenost prisutnog oboljenja bubrega ili jetre u anamnezi bila veća u grupi pacijenata bez NRL kao neželjenog ishoda LLI. Takav rezultat može reflektovati povećan oprez lekara prilikom propisivanja lekova ovim pacijentima, kako su oboljenja eliminacionih organa nesumnjivo vezana za pojavu NRL. U tom slučaju, potreba za uvođenjem dodatnog leka u postojeću terapiju i/ili prilagođavanje doze ili režima doziranja detaljnije se procenjuje, kako bi se smanjio rizik po pacijenta. Imajući u vidu da je najveći broj

prijavljenih NRL tipa A (*augmented*), odnosno, da su dozno-zavisne, očekuje se da se mogu izbjeći korekcijom doze leka pogođenog interakcijom. [87]

Identifikovane lek-lek interakcije

Zanimljivo je da je prema nivou rizika najveći broj LLI sa neželjenim ishodom pripadao klasi C (71,4%), potom klasi D (25%), dok su samo 2 LLI (3,6%) bile označene najvišim nivoom rizika X. Nešto više od trećine LLI bile su ozbiljne (*major*), dok je oko 68% imalo oznaku umerene ozbiljnosti prema navodima iz *Lexi-Interact* monografije. Interagujući parovi lekova mogu se grupisati u 30 jedinstvenih vrsta LLI, odnosno 30 različitih naslova monografija (Tabela 4.36), dok je u LLI sa neželjenim ishodom učestvovao 41 različit lek (različiti *INN*) iz sedam ATC klasa. Najveća učestalost zapažena je za lekove u terapiji bolesti kardiovaskularnog sistema (ATC klasa C, 46 od 112 članova interagujućih parova, 41%).

Dobijeni podaci odgovaraju prethodno publikovanim rezultatima, sa najvećim brojem lekova u terapiji KVB kao uzročnika NRL i klinički značajnih LLI, dobijenih na osnovu epidemioloških studija ili kroz sistem spontanog prijavljivanja NRL. [46, 335] Revijalni rad iz 2014. godine navodi da su lekovi u terapiji KVB bili zastupljeni u proseku u 33,9% hospitalizacija uzrokovanim NRL [IQR 19,9-58,6%], i 42,3% hospitalizacija uzrokovanim neželjenom događajem [IQR 30-72,2%], što je posledica velike zastupljenosti KVB u svetu, ali i interagujućeg potencijala ove grupe lekova u kliničkoj praksi (*real-world setting*). [46]

Posmatrajući samo pacijente sa KVB, u literaturi su dostupni podaci o prevalenci NRL u toku bolničkog lečenja. *Mugoša* i saradnici su prijavili učestalost NRL od 34% u populaciji od 200 pacijenata zbrinutih u Centru za kardiologiju (2015, Crna Gora). [336] *Mateti* i saradnici su odredili incidencu klinički značajnih LLI na odeljenju kardiologije od oko 15%. [337] Različito, *Fanikos* i saradnici su prijavili učestalost od 1,9 neželjenih događaja na 100 prijema pacijenata sa KVB, a tek polovina od njih bile su NRL sa dokazanom kauzalnošću sa lekom. [338] Navedene razlike mogu se lako objasniti primenjenom metodologijom: u studiji *Fanikos* i saradnika neželjeni događaji i NRL bili su spontano prijavljeni od strane zdravstvenih radnika, dok su *Mugoša* i saradnici sprovodili aktivan proces identifikacije NRL kroz tri faze prikupljanja dodatnih podataka od pacijenata. U literaturi je potvrđeno da se prijavljuju veće stope neželjenih događaja ili NRL ukoliko se koristi strategija aktivnog prikupljanja podataka, za razliku od spontanog prijavljivanja. [128]

Pored lekova u terapiji KVB, sa većim brojem predstavnika (ATC klase B i C): antiagregacioni lekovi, antikoagulansi, diuretici koji štede kalijum, diuretici Henleove petlje, ACE inhibitori, antiaritmici, posebno digoksin, beta-blokatori, blokatori kalcijumskih kanala, statini, periferni vazodilatatori, organski nitrati i lekovi drugih ATC klasa (R, N, J, M i G) stupali su u LLI sa klinički značajnim posledicama. Lekovi u terapiji respiratornog sistema bili su najzastupljeniji od ne-kardiovaskularnih lekova sa 24%, potom slede lekovi u terapiji bolesti centralnog nervnog sistema sa 12,5%, antiinfektivni oko 3,6%, lekovi u terapiji bolesti muskuloskeletnog sistema 2,7%, i lekovi u terapiji genitourinarnog trakta/polni hormoni sa 0,9%. Ne-kardiovaskularni lekovi uključivali su sledeće farmakološke grupe: barbiturate i njihove derivate, antipsihotike, analgetike i antipiretike (pirazolone), derivate benzodiazepina, antiepileptike (derivati karboksamida), antiparkinsonike (dopa i derivati dope), selektivne inhibitore preuzimanja serotonina (*SSRI*), druge antidepressive; makrolidne antibiotike; lekove

za lečenje gihta (inhibitori sinteze mokraćne kiseline); kao i lekove u terapiji benigne hiperplazije prostate (antagonisti alfa-adrenergičkih receptora).

Od 56 klinički značajnih LLI, 23 su uključivale međusobne kombinacije lekova iz klasa ATC B ili C (41%); dok su 33 uključivale kombinacije lekova ATC klasa B ili C sa ne-kardiovaskularnim, ili kombinacije unutar ne-kardiovaskularnih klasa (59%). Lekari sa specijalizacijom iz oblasti kardiologije nesumnjivo su upoznati sa detaljnim karakteristikama lekova za terapiju KVB, kao i očekivanim efektima prilikom njihove primene u određenim kombinacijama. Međutim, lekovi iz drugih terapijskih oblasti, kao što su neurološka oboljenja, mentalni poremećaji, oboljenja respiratornog ili urogenitalnog trakta mogu imati specifične farmakokinetičke ili farmakodinamske karakteristike, koje mogu uticati i na kardiovaskularni sistem. Zbog raznovrsnosti lekova uključenih u klinički značajne LLI, uočava se jasna potreba za korišćenjem elektronskih baza podataka za procenu LLI, kao sistema podrške u veoma zahtevnom svakodnevnom radu zdravstvenih profesionalaca. Potvrđeno je da potencijalne LLI nastaju mnogo češće kao rezultat propisivanja lekova od strane većeg broja lekara, nego u slučaju kada jedan lekar ordinira veći broj lekova. [339]

Kao što je prikazano, lekovi sa dejstvom na kardiovaskularni sistem imali su najveću učestalost u okviru klinički značajnih LLI. U okviru te grupe lekova, ACE inhibitori bili su najčešće prisutni (10 LLI), a slede spironolakton (8), amjodaron (6) i digoksin (5). Prediktori hospitalizacija usled neželjenih događaja ili NRL, koji se konzistentno navode u većini studija uključuju antiagregacione lekove, antikoagulanse, digoksin, diuretike, beta-blokatore i ACE inhibitore. [42-44] Međutim, rezultati našeg istraživanja koji postavljaju lekove u terapiji oboljenja respiratornog trakta na drugo mesto po učestalosti, dok se antiagregacioni i antikoagulantni lekovi nalaze na trećem mestu, donekle se razlikuju u odnosu na dostupne literaturne podatke.

Ipak, uticaj aminofilina i dugodelujućih beta2-agonista na KVB ishode još uvek zaokuplja značajnu pažnju u istraživanjima. Dok su *Salpeter* i kolege prikazali da primena beta-agonista povećava rizik za sinusnu tahikardiju (relativni rizik RR 3,06), [307] rezultati *Andreas* i saradnika ukazuju na odsustvo bilo kakvih klinički relevantnih neželjenih dejstava beta-agonista na krvni pritisak ili frekvencu. [340] Proporcija pacijenata sa aritmijama u studiji *Andreas* i njegove istraživačke grupe iznosila je 9,1-13,6%, dok je u našoj populaciji sa LLI to čak 58,8%. Dalje, značajno je istaći da su gorenavedene studije istraživale primenu samo jednog beta2-agoniste, dok se u našoj studiji može očekivati aditivni ili sinergistički uticaj na funkciju srca sa istovremeno primenjenim aminofilinom, ili drugim dugodelujućim beta2-agonistom.

Identifikovali smo i istovremenu primenu ipratropijuma i tiotropijuma (putem inhalacije) kao jedan od razloga tahikardije. Na navedenu LLI upozorava Sažetak karakteristika leka sa antiholinergičkim dejstvom, a dodeljen joj je nivo rizika X prema bazi *Lexi-Interact*. *Suissa* i saradnici procenjivali su bezbednost terapije prilikom dodavanja drugog dugodelujućeg bronhodilatatora na postojeću terapiju dugodelujućim beta2-agonistom ili antiholinergikom u velikoj kohorti pacijenata sa HOBP. Ustanovili su da dodavanje dugodelujućeg bronhodilatatora, u poređenju sa postojećom monoterapijom, nije bilo udruženo sa povećanim rizikom od akutnog infarkta miokarda (*hazard ratio*, HR 1,12; 95% CI 0,92-1,36), infarkta mozga (HR 0,87; 95% CI 0,69-1,10) ili aritmija (HR 1,05; 95% CI 0,81-1,36), ali je rizik bio povećan za nastanak srčane insuficijencije (HR 1,16; 95% CI 1,03-1,30) u toku jednogodišnjeg praćenja i uz korekciju za prisutne KVB i primenjenu terapiju. [341]

Naglašavamo, navedena studija je pratila kombinaciju dugodelujućeg antiholinergika i dugodelujućeg beta2-agoniste. Prema našim saznanjima, efekat istovremene primene dva antiholinergika kod pacijenata sa HOBP i KVB nije prikazan u dosadašnjoj literaturi; kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije uglavnom su podrazumevali prisutni poremećaj funkcije kardiovaskularnog sistema. [342] Trenutna preporuka je da treba izbegavati istovremenu primenu sa bilo kojim drugim lekom koji ima antiholinergičko dejstvo. Ukoliko se proceni da se kombinacija lekova ne može izbeći, potrebno je intenzivno praćenje pacijenta kako bi se uočila toksičnost usled antiholinergika (npr., retencija urina, konstipacija, tahikardija, suvoća usta, itd.). [66]

Sledeća značajna grupa lekova koja je stupala u klinički značajne, ali i u potencijalne LLI, kako na prijemu, tako i u toku bolničkog lečenja, bili su makrolidni antibiotici. Klaritromicin i eritromicin stupali su u klinički značajne LLI sa digoksinom, propafenonom ili salmeterolom, sa uočenim uticajem na srčanu frekvencu ili ritam. U osnovi njihovih LLI sa antiaritmiciama uključen je dvojni farmakokinetički/farmakodinamski mehanizam.

U kohorti 154 058 pacijenata sa srčanom insuficijencijom, početak primene klaritromicina 7, 14 i 30 dana pre trenutka uključivanja pacijenta u analizu (*index date*) bio je udružen sa 4,36, 5,07 i 2,98 puta povećanim rizikom od hospitalizacije usled intoksikacije digoksinom, respektivno. [343] Farmakokinetički mehanizam uključuje snažnu inhibiciju CYP3A i P-glikoproteina klaritromicinom, čiji je digoksin supstrat. [66]

Farmakodinamski deo LLI odnosi se na efekat makrolidnih antibiotika da mogu prouzrokovati aritmije usled produženja QTc intervala. [344] Rizik od pojave ventrikularnih aritmija od primene klaritromicina povećan je kod pacijenata sa ishemijskom, koronarnom bolešću srca zbog intrinzičkog opterećenja povećanim proaritmogenim rizikom. [344, 345] Zanimljivo je da je kod svih pacijenata sa korišćenim makrolidom došlo do izmena u terapiji nakon prijema na bolničko lečenje, sa konverzijom na ceftriakson. S obzirom na retrospektivni dizajn studije nije moguće navesti tačan razlog za korekciju terapije, ali može se odnositi na prepoznavanje povećanog rizika od primene makrolida, od strane ordinirajućeg kardiologa.

Pored navedenih bronhodilatatora i antibiotika, u klinički značajne LLI stupali su i antiepileptici, antidepresivi, antipsihotici, levodopa/benzerazid, benzodiazepini, tamsulosin, alopurinol i NSAIL.

Karbamazepin i fenobarbiton, kao induktori mogu ubrzati metabolizam amlodipina i izosorbidmononitrata, rezultujući smanjenim antihipertenzivnim efektom u našoj studiji (zabeležen povišen krvni pritisak na prijemu). Grupe autora *Bruun* i *Brodie* identifikovali su LLI između antiepileptika, induktora enzima (karbamazepin, fenitoin ili fenobarbiton) sa dihidropiridinskim antagonistima kalcijumskih kanala, verapamilom, statinima i varfarinom kao najčešće klinički značajne LLI u pacijenata sa epilepsijom. [346, 347]

Dalje, identifikovali smo hipotenzivni efekat povezan sa primenom levodope/benzerazida sa furosemidom, potom bromazepamom sa klonazepamom, metoprololom sa tamsulosinom, i karvedilolom sa fluoksetinom.

Istraživanje koje je pratilo kardiovaskularne efekte levodope kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću navodi rezultat da je peroralna primena 200 mg levodope/50 mg benzerazida dovela do značajnog pada srednjeg arterijskog pritiska (-15%, $p < 0,001$). [348] Studija je uključila 17 pacijenata sa blagim do umerenim stepenom Parkinsonove bolesti (prosečna starost 64,5 godine). Međutim, kriterijumi za isključivanje odnosili su se na prisustvo

KVB ($NYHA >1$, umerena do teška hipertenzija, aritmija), dijabetesa, oboljenja respiratornog trakta, primenu duvana ili koterapije koja potencijalno može da utiče na testove kardiovaskularne funkcije, a takođe su iz terapije isključeni svi vazoaktivni lekovi, najmanje u trajanju od 5 poluvremena eliminacije pre uključivanja pacijenta u studiju (*washout* period). Zbog navedenih kriterijuma za isključivanje pacijenata iz studije *Noack* i saradnika, mogu se očekivati značajnije posledice u populaciji pacijenata sa KVB, naročito uz primenu lekova koji utiču na vaskularnu rezistenciju i beta-receptore u srcu. Dodatno, stariji pacijenti na polifarmaciji, naročito oni koji primenjuju diuretike ili psihotropne lekove, imaju veću šansu za pojavu ortostatske hipotenzije. [349]

Potvrđeno je u većem broju studija da je izloženost benzodiazepinima povezana sa povećanim rizikom od padova kod starijih pacijenata. [350] Međutim, kao glavni mehanizam odgovoran za povećanje rizika od pada jeste izazivanje mišićne relaksacije i ataksije. [351] U slučaju kombinacije dva predstavnika benzodiazepina, kao što je identifikovano u našoj studiji, potrebno je dodatno istražiti da li preklapajući sedativni efekti na nivou centralnog nervnog sistema mogu uticati na vrednost krvnog pritiska kod pacijenata sa KVB i/ili starijih pacijenata.

Tamsulosin je prema mehanizmu dejstva antagonist alfa1-adrenoreceptora, sa visokom selektivnošću prema receptorima u tkivu prostate, dok pokazuje minimalan afinitet za receptore u krvnim sudovima. Zbog toga, nije pokazan klinički značajan pad krvnog pritiska kod pacijenata sa simptomima donjeg urinarnog trakta usled benigne hiperplazije prostate. [352] U tri randomizovane kontrolisane studije, tamsulosin nije pokazao uticaj na krvni pritisak kada je bio istovremeno primenjen sa atenololom, enalaprilom ili nifedipinom. [353]

Hipotenzija na prijemu bila je zabeležena i kod pacijentkinje (58 godina) koja je primenjivala karvedilol i fluoksetin. Mehanizam LLI uključuje inhibiciju CYP2D6 izoenzima snažnim inhibitorom fluoksetinom, sa očekivanim povećanjem koncentracije karvedilola u plazmi i povećanom sistemskom izloženosti. Podaci iz literature nisu dostupni u tolikom broju za interakcije karvedilola sa fluoksetinom/paroksetinom, dok je klinički značaj interakcije metoprolola sa fluoksetinom/paroksetinom dokazan u većem broju studija, pri čemu oba predstavnika *SSRI* spadaju u snažne inhibitore. Navedena razlika može se objasniti većom osetljivošću metoprolola kao supstrata (Tabela 1.11). Prema trenutno važećim preporukama, doza metoprolola se koriguje u zavisnosti od fenotipa pacijenta, dok za sada nema podataka za prilagođavanje doze karvedilola. [354] Međutim, opisane su razlike u odgovoru na metoprolol i karvedilol u zavisnosti od prisutnog fenotipa pacijenata (PM ili UM). [355, 356]

Analizom dostupnih rezultata za karvedilol, najveći broj poticao je iz studija na zdravim ispitanicima, dok je uticaj fluoksetina na farmakokinetiku karvedilola kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom praćen u nekolicini studija. Uprkos dokazanom uticaju polimorfizma CYP2D6 [357] i paroksetina [358] na koncentracije i PIK karvedilola kod zdravih ispitanika, nije pokazan značajan uticaj na farmakodinamske parametre (krvni pritisak, frekvenca, P-R interval). Inhibicija paroksetinom pokazala je stereoselektivnost, odnosno, manji uticaj na metabolizam S(-) enantiomera. Povećanje PIK R(+)-karvedilola iznosilo je 2,5 puta, dok je PIK S(-)-karvedilola povećano za 90%. Međutim, pokazana je izražena interindividualna varijabilnost u vrednostima farmakokinetičkih parametara karvedilola i stepenu ispoljene LLI: individualni porast PIK iznosio je 0-571%, porast RS odnosa od -8% do 108%, u grupi 12 zdravih ispitanika uz primenjen *cross-over* dizajn. [358]

Navedena istraživanja sprovedena su u populaciji Koreje ili Sjedinjenih Američkih država, što je od izuzetnog značaja prilikom razmatranja rezultata, s obzirom na različitu zastupljenost genotipa/fenotipa u posmatranim populacijama. *Gaedigk* i saradnici su u svom

revijalnom radu prijavili značajne varijacije u zastupljenosti alela humanog gena koji kodira sintezu CYP2D6 izoenzima i fenotipa između devet glavnih etničkih grupa. PM fenotip je zastupljen između 0,4-5,4% (*activity score*, AS=0), IM (AS=0,5) između 0,4-11%, EM (AS=1; 1,5; ili 2) između 67-90%, dok samo 1-21% svetske populacije ima UM fenotip (AS>2). [359] Prema publikaciji *Bradford* iz 2002. godine, procena je da je zastupljenost funkcionalnih alela kod Evropljana oko 71%, dok je u azijskoj populaciji oko 50%. [360] *PharmGKB*⁵ baza podataka za populaciju Evropljana daje detaljnije podatke: frekvencija alela sa odsustvom funkcije CYP2D6 izoenzima iznosi 25,47%, frekvencija alela sa smanjenom funkcijom izoenzima 14,67%, sa normalnom funkcijom 56,14% i povećanom funkcijom 1,73%.

Prikupljanjem podataka o mogućoj interakciji karvedilola sa fluoksetinom kod pacijenata sa nekom od KVB, pronađena je studija *Graff* i saradnika (Severna Karolina), koja je obuhvatila samo deset pacijenata sa srčanom insuficijencijom, ali uz primenjen *cross-over* dizajn za smanjenje interindividualne varijabilnosti. Pri primeni fluoksetina u dozi 20 mg, što je bio slučaj i u našoj studiji, zabeležen je porast PIK od 77% za R(+) enantiomer (statistički značajno). Povećanje PIK S(-) enantiomera iznosilo je 35%, što nije bilo statistički značajno. Smanjenje vrednosti klirensa iznosilo je 55% za R(+) enantiomer, i 44% za S(-) enantiomer, obe promene označene su kao statistički značajne. Studija je potvrdila stereoselektivnu inhibiciju kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, što je pokazano i kod zdravih ispitanika. Nije pokazana statistički značajna razlika u pojavi neželjenih događaja, vrednostima krvnog pritiska ili frekvence, što bi možda bilo pokazano u studiji sa većim brojem ispitanika. Zaključak autora okarakterisao je navedenu LLI malim kliničkim značajem. [361]

Detaljnijim razmatranjem karakteristika karvedilola zaključujemo da je teško imati jasnu sliku o uticaju inhibicije CYP2D6 na farmakodinamske parametre, posebno u odsustvu podataka iz većih kliničkih studija. Karvedilol predstavlja racemsku smešu R(+) i S(-) enantiomera, pri čemu su ekvipotentni kao antagonisti za alfa1-receptore, dok samo S(-) deluje kao neselektivni antagonist beta-adrenergičkih receptora. Na taj način S(-) enantiomer sprečava nastanak refleksne tahikardije kao odgovora na vazodilataciju. CYP2D6 je glavni metabolički enzim za konverziju karvedilola do 4'-hidroksifenil i 5'-hidroksifenil metabolita. Metabolit 4'-hidroksifenil-karvedilol je 13 puta potentniji u blokadi beta-receptora od polaznog leka, dok 5'-hidroksifenil-karvedilol zadržava polovinu potentnosti karvedilola. [362] Koncentracije R(+)-karvedilola 2-3 puta su veće kod pacijenata PM fenotipa, dok su koncentracije S(-)-karvedilola bile povećane za samo 20-25%. S(-) enantiomer se u većoj meri metaboliše putem CYP2C9, koji katalizuje O-demetilaciju karvedilola. Zbog suprotnog delovanja inhibitora CYP2D6 na koncentraciju S(-)-karvedilola i njegovog aktivnog metabolita 4'-hidroksifenil-karvedilola, a time i efekta na blokadu beta-receptora, mogu se očekivati suprotstavljeni rezultati u različitim studijama, ili čak bez značajne promene u vrednostima farmakodinamskih parametara. Dodatni faktor koji otežava donošenje konačnog zaključka, jeste ispoljena stereoselektivnost supstrata i u procesu metabolizma prvog prolaska, gde su uočene 2-3 puta veće inicijalne koncentracije R(+) enantiomera u krvi u odnosu na S(-) enantiomer. [363]

Izneti rezultati mogu ukazati na potrebu dodatnog istraživanja LLI karvedilola ili metoprolola u kombinaciji sa fluoksetinom ili paroksetinom, s obzirom da depresija nije tako redak pratilac KVB. Kako je srčana insuficijencija identifikovana kao značajan faktor farmakokinetičke varijabilnosti karvedilola, [364] sa smanjenom vrednošću klirensa kod ovih pacijenata, istovremeno prisustvo snažnog CYP2D6 inhibitora moglo bi imati određene

⁵ The Pharmacogenomics Knowledgebase, <https://www.pharmgkb.org/>

posledice. Tačan pokazatelj prisustva ili odsustva kliničkog značaja LLI trebalo bi ispitati u našoj populaciji i zbog opisanog uticaja polimorfizma, ali jasno, na većem broju pacijenata.

Kombinacija lekova koja je ipak češća u populaciji pacijenata sa KVB, a povezana je sa pojavom hiperkalijemije je primena ACE inhibitora i spironolaktona. Kako je detaljno opisano u prvom segmentu diskusije, i ACE inhibitori i spironolakton pojedinačno imaju značajan potencijal za izazivanje hiperkalijemije. [264-266, 319] Rizik je veći kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, dijabetesom ili bubrežnom insuficijencijom, [267-270] zbog čega naglašavamo potrebu za intenzivnijim praćenjem primene ovih lekova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i edukaciju pacijenata.

Abbas i saradnici su korišćenjem baze podataka koja uključuje 30% populacije Nemačke, identifikovali oko 1,5 miliona pacijenata sa srčanom insuficijencijom na terapiji ACE inhibitorima i utvrdili učestalost i prediktore hiperkalijemije. Rizik od hiperkalijemije bio je značajno udružen sa primenom spironolaktona (OR 13,59; 95% CI 11,63-15,88) kod svih pacijenata sa dijagnozom srčane insuficijencije, a u grupi sa definisanom *NYHA* klasom, rizik je iznosio 11,05 (95% CI 8,67-14,08). U subpopulaciji sa navedenom *NYHA* klasom, veće vrednosti procenjenog rizika primećene su pri terapiji kraćeg trajanja (OR 13,00; 95% CI 9,82-17,21), dok je odnos šansi za hiperkalijemiju pri dugotrajnijoj primeni spironolaktona uz ACE inhibitore iznosio 9,12 (95% CI 6,78-12,26). [365] Autori naglašavaju da je rizik od pojave hiperkalijemije pri ovoj kombinaciji lekova mnogo veći u stvarnoj kliničkoj praksi, nego što je procenjen u kliničkim studijama. Podaci iz Amerike navode da je samo kod $\frac{3}{4}$ pacijenata na terapiji spironolaktonom dat nalog za laboratorijsko određivanje koncentracije kalijuma. [271] Slično istraživanje u Srbiji nije sprovedeno.

Pored kombinacije spironolaktona sa ACE inhibitorima (5 LLI), hiperkalijemija je bila povezana i sa primenom spironolaktona sa metamizolom u jednom slučaju. Metamizol je derivat pirazolona koji spada u grupu nenarkotičkih analgetika, a poseduje i antipiretičko, spazmolitičko i slabo antiinflamatorno dejstvo. Iako nije svrstan u grupu NSAIL prema ATC klasifikaciji, ispoljava dejstvo na bubrege istim mehanizmom kao NSAIL, inhibicijom sinteze prostaglandina koji dilatiraju aferentnu arteriolu. [366, 367] Zbog toga mehanizam LLI sa ACE inhibitorima, kao i očekivane posledice mogu odgovarati onima pri primeni NSAIL, kako stoji i u *Lexi-Interact* bazi. Ishod se dominantno očekuje na nivou bubrega, dovodeći do slabljenja funkcije bubrega, odnosno smanjenja *GFR*. U literaturi je do sada opisano svega 24 slučaja sa pojavom akutne bubrežne insuficijencije, koja je bila reverzibilna nakon obustave leka. Podaci o LLI sa ACE inhibitorima nisu dostupni u literaturi, kao ni uticaj metamizola na nivo kalijuma, uključujući i Sažetak karakteristika leka. Rizik prijavljen za istovremenu primenu NSAIL sa ACE inhibitorima, [207-209, 368] ne može se ekstrapolisati na metamizol. Revijani rad i meta-analiza, kao i skorašnji izveštaj o reviziji odnosa korist/rizik od strane *EMA*, fokusirani su na prikaz učestalosti agranulocitoze i bezbednost prilikom upotrebe u trudnoći i tokom perioda dojenja, bez uočenog signala koji bi mogao ukazivati na hiperkalijemiju. [366, 369, 370]

Identifikovane LLI manje kliničke značajnosti odnose se na kombinaciju amjodarona i simvastatina, gde je zabeleženo blago povećanje nivoa enzima jetre kod dva pacijenta (određivani su samo AST i ALT). Rezultati su iznosili: AST 72 IJ/L, ALT 54 IJ/L (muškarac, 62 godine), i AST 89 IJ/L i AST 81 IJ/L (muškarac, 65 godina); ni u jednom slučaju nije bilo prisutno stanje/oboljenje jetre u anamnezi, niti prijavljena upotreba alkohola. Usled inhibicije CYP3A4 metaboličkog puta, u literaturi je potvrđeno povećanje koncentracije i sistemske izloženosti simvastatinu. Kod zdravih ispitanika pokazan je porast PIK za 73%, maksimalne koncentracije u krvi za 100%, i produženje poluvremena eliminacije za 48%, dok primena amjodarona nije

rezultovala u značajnoj promeni farmakokinetičkih parametara pravastatina. [371] Iz baze FDA spontanih prijava neželjenih događaja u vezi sa statinima, u 1% prijava za simvastatin bio je prisutan i primenjen amjodaron, dok je ovaj antiaritmik bio zastupljen u 0,7% prijava za atorvastatin i 0,4% prijava za pravastatin. Razlika u učestalosti između pacijenata sa simvastatinom i pravastatinom smatra se statistički značajnom. Od ukupnog broja prijavljenih neželjenih događaja, 77% se odnosilo na miotoksičnost, a većinom su to bili stariji pacijenti muškog pola. [372] Smatra se da kombinacija amjodarona i simvastatina ima nepovoljan korist/rizik odnos, naročito kod starijih pacijenata, tako da se preporučuje ili ograničenje doze simvastatina na 20 mg dnevno, ili primena pravastatina kao alternativnog leka koji ne ulazi u metabolički put posredovanim CYP3A4 izoenzimom. [66, 373-375]

Zanimljiv je i slučaj prijavljene tegobe pacijenta u vidu bola u stomaku, mada nije navedena prethodna značajna patologija na nivou gastrointestinalnog trakta u medicinskoj dokumentaciji. Nivo kalijuma bio je u referentnom opsegu, a u pitanju je bio stariji muškarac. Suspektna je bila LLI između digoksina i spironolaktona, sa aditivnim dejstvom na navedene simptome, jer je za oba leka prijavljeno neželjeno dejstvo na nivou gastrointestinalnog sistema. Za digoksin su u Sažetku karakteristika leka navedeni mučnina, povraćanje, dijareja kao česte NRL, dok su intestinalna ishemija ili intestinalna nekroza veoma retke. U Sažetku karakteristika spironolaktona navodi se mučnina kao česta, a gastrointestinalni poremećaji uopšteno su označeni kao nepoznate učestalosti na osnovu dostupnih podataka. Rezultati epidemioloških studija ukazuju da spironolakton može da dovede do erozije jednjaka ili želuca, ali i nastanka ulkusa sa ili bez krvarenja. [376] Nakon prijema pacijenta na odeljenje obustavljena su oba leka, što može ukazati na sumnju lekara u pojavu NRL. Dodatno, spironolakton može stupiti i u farmakokinetičke LLI, povećavajući toksičnost digoksina. Njegov značajan uticaj na vrednost klirensa digoksina pokazan je u populacionim farmakokinetičkim studijama u populaciji starijih pacijenata. [377]

Razvoj i značaj skora za predviđanje neželjenih događaja uzrokovanih lek-lek interakcijama

Kako je u zaključcima brojnih studija istaknuto da LLI predstavljaju realan problem u kliničkoj praksi, [378] elektronski dostupne baze podataka mogu biti lako primenjive za skrining LLI, omogućujući brzu procenu potencijalnih problema u terapiji pacijenta. Glavna strategija za smanjenje broja interagujućih kombinacija lekova sa potencijalno štetnim efektom, jeste prezentovanje upozorenja u okviru platforme zdravstvenog informacionog sistema, koji prekidaju/ometaju dalje elektronsko propisivanje leka (*interruptive alerts*). [75] Da bi lekar potvrdio unos, potrebno je zatvoriti prozor upozorenja i/ili dati određenu povratnu informaciju zašto se odlučio za lek koji stupa u potencijalnu LLI. Pružanje povratne informacije je značajno zbog vođenja detaljne dokumentacije o pacijentu, a takođe zbog analize i daljeg unapređenja integrisanih baza podataka o LLI, kao i njihovog prilagođavanja u okviru kliničkog okruženja u kojem se koriste.

Kao što je već rečeno, generisanje velikog broja upozorenja o potencijalnim LLI dovelo je do tzv. zamora (*alert fatigue*) i ignorisanja/isključivanja velikog broja alerta od strane propisivača po automatizmu. Problemi sa isključivanjem alerta dobro su opisani u literaturi, s obzirom na relativno kratak period njihovog korišćenja u praksi. Prijavljene stope isključivanja

idu do 72,8%, a nije redak slučaj previda upozorenja o ozbiljnim neželjenim događajima. [74, 76]

Kako bi se unapredila efikasnost i svrha korišćenja alerta, korisnici su jednoglasno naveli smanjenje ukupnog broja potencijalnih LLI koje se prikazuju u toku procesa propisivanja terapije, kroz smanjenje broja minoranih i/ili LLI umerene ozbiljnosti. [75, 379, 380] Nasuprot tome, podaci iz našeg istraživanja ukazuju da je najveći broj LLI sa očekivanim neželjenim ishodom bilo klase C (71%), okarakterisane sa najnižim nivoom rizika od klinički značajnih LLI, za koje se očekuje da budu zanemarene u najvećem broju alerta. Dalje, LLI su bile kategorisane kao ozbiljne u 38% kombinacija lekova, dok je većina (62%) bila umerene ozbiljnosti. Uzimajući u obzir visoku prevalencu potencijalno klinički značajnih LLI od 83%, potreban je drugačiji pristup ka optimizaciji alerta za LLI u populaciji pacijenata sa KVB.

U skladu sa prethodno iznetim argumentima, sekundarni cilj istraživanja predstavljao je razvoj skora verovatnoće za pojavu neželjenog ishoda LLI (LLI-ND), uzimajući u obzir kumulativni rizik od prisustva većeg broja LLI nivoa rizika X, D i C, što nije prikazano u postojećoj literaturi. Postulirano je da bi se na takav način alerti prikazivali samo za pacijente visokog ukupnog rizika poreklom od LLI, sa očekivanim povećanjem njihove iskoristljivosti i benefita u kliničkoj praksi. Elementi, odnosno sabirci skora odgovaraju već postojećim indikatorima karakteristika LLI u *Lexi-Interact* bazi, kako bi se olakšala buduća integracija u zdravstveni informacioni sistem (*add-on*), a potom i validacija i primena u kliničkim uslovima.

Vrednost koja je dodeljivana elementima skora odgovarala je rezultatima univarijatne i multivarijatne logističke regresione analize (Tabela 4.41), odnosno, vrednost kriterijuma odgovarala je vrednostima OR ili aOR, kao što je preporučeno u literaturi. [381]

Iako je broj lekova bio nezavisan faktor rizika za manifestaciju klinički značajnih LLI, bolji rezultati interne validacije dobijeni su za skor LLI-ND 1 (*cut-off* vrednost ≥ 7 poena), koji u svom zbiru nije uključivao dodatno i broj lekova korigovan faktorom. Statistički značajno veće vrednosti medijane za skor LLI-ND 1 i LLI-ND 2 bile su prisutne kod pacijenata sa manifestovanom NRL povezanom sa LLI, ukazujući na mogući aditivni ili sinergistički rizik usled prisustva višestrukih LLI, za pojavu klinički manifestnog neželjenog događaja, odnosno štetnog ishoda.

Značajna prednost *Lexi-Interact* baze podataka je u navođenju lekova koji stupaju u LLI, kao i lekova predstavnika određene farmakoterapijske grupe koji ne stupaju u LLI, pružajući mogućnost da se optimizuje terapija pacijenta kroz izbor bezbednije kombinacije lekova, i time izbegavanje klinički značajnih LLI.

Neosporno, detaljna analiza medicinske dokumentacije pacijenta u cilju traganja za dokazima i pojavi stvarnih LLI predstavlja značajno radno opterećenje za kliničare. [382] To je jedan od osnovnih razloga koji se navode zašto su ishodi LLI i dalje neistraženi i neprijavljeni. Danas su razvijene različite strategije za analizu podataka (*data mining*), koje se koriste sa ciljem identifikacije NRL i NRL uzrokovanih LLI, kako bi se odredilo njihovo stvarno opterećenje u zdravstvenim sistemima. [383-385] Validacija LLI-ND skora verovatnoće je sigurno potrebna u većoj populaciji pacijenata, mada, ideja o stratifikovanju pacijenata prema riziku poreklom od LLI može olakšati buduća istraživanja, kao i primenu u kliničkoj praksi.

Rezultatima ovog završnog dela istraživanja ukazali smo na generalne preporuke za buduća istraživanja u oblasti LLI, kako bi se unapredila efikasnost i stopa prihvatanja alerta za LLI. Prema navodima *Tilson* i saradnika, jedan od sigurnih načina za unapređenje relevantnosti baza podataka za skrining LLI je svakako određivanje frekvence i kliničkih posledica LLI. [386] U skladu sa time, najveći doprinos našeg istraživanja ogleda se u identifikaciji klinički značajnih LLI koje su povezane sa hospitalizacijom pacijenata usled ispoljavanja NRL, u populaciji pacijenata sa KVB. Prikupljeni su detaljni klinički podaci u trenutku prijema, a takođe i tokom bolničkog lečenja na odeljenju kardiologije, što je omogućilo sveobuhvatnu i detaljnu analizu klinički značajnih LLI sa štetnim ishodom. Kao što je detaljno diskutovano, neke identifikovane LLI su česte u opštoj populaciji sa dostupnim dokazima o njihovoj učestalosti i posledicama, dok su određene LLI evidentno imale potencijal da se manifestuju kod pacijenata sa prisutnom KVB kao dodatnim faktorom rizika.

Ograničenja studije

Jedno od značajnih ograničenja studije je monocentričnost, što ograničava ekstrapolaciju dobijenih rezultata na širu razmeru populacije Srbije sa KVB, koji zahtevaju intenzivniju zdravstvenu zaštitu ili pružanje zdravstvenih usluga višeg nivoa kompetencija ili veće specifičnosti u ustanovama sekundarnog/tercijarnog nivoa. Takođe, praćenje mogućih posledica potencijalnih LLI, kao ni procena koristi/korisnosti baza podataka za identifikaciju LLI nije bila moguća, s obzirom na retrospektivni dizajn.

Rezultati su generisani na osnovu jedne baze podataka o interakcijama, *Lexi-Interact*, koja jeste inicijalno izabrana i navedena protokolom studije kao alat, na osnovu do tada dostupnih pozitivnih rezultata o pokazanoj specifičnosti i senzitivnosti, ali nije bila validirana na populaciji Srbije sa posebnim karakteristikama u vidu dostupnih lekova na tržištu, endemskih oboljenja ili genetičkog polimorfizma, kao faktora rizika za manifestaciju neželjenih ishoda LLI. Međutim, osnovna prednost druge faze studije ogleda se u proceni potencijalnih ishoda LLI, koji su manjeg intenziteta i stepena ozbiljnosti, odnosno nisu zahtevali urgentan prijem pacijenata zbog životno ugrožavajućeg ili značajno ometajućeg stanja pacijenta. Ideja za ovaj deo istraživanja potekla je od namere da se identifikuju kombinacije lekova koje su udružene sa određenim odstupanjima laboratorijskih parametara, naročito u vezi sa pokazateljima bubrežne funkcije, kako bi se procenila adekvatnost takvog propisivanja. Takođe, cilj je bio da se identifikuju mogući signali, koji mogu ukazivati na potencijalne ishode LLI, što bi upućivalo na određeni pravac budućih istraživanja.

Ograničenje studije, pored retrospektivnog dizajna, odnosi se i na relativno mali broj pacijenata uključenih u ovaj deo istraživanja ($n=351$). Primenjen je dizajn studije preseka, procenjujući stepen povezanosti između varijabli u jednoj tački. Istraživanja LLI prilično su zahtevna, kako sa akademskog, tako i kliničkog aspekta. Predloženi dizajn za što tačnije određivanje efekta LLI uključuje *case-crossover* dizajn, ali sa kratkim periodom opservacije, kako bi se postigao što veći stepen kontrole pristrasnosti ili sistemske greške, uključujući i greške koje potiču od dužine trajanja studije, kao i vremenskog prozora praćenja pacijenata (*immortal time bias*). [178] Takođe, kriterijum za isključivanje pacijenata iz analize bila je sumnja u stepen adherence, koju je beležio lekar u slobodnoj formi u trenutku prijema. Stepene adherence nesumnjivo utiče na ishode terapije, tako da bi trebalo uključiti i taj aspekt kao kontinuiranu/ordinalnu varijablu u analizu uticaja LLI.

Potrebno je u dalja istraživanja uključiti veći broj pacijenata, kako bi se omogućila generalizacija rezultata i unapređenje proaktivnih mera za upravljanje/smanjenje rizika od pojave neželjenih ishoda terapije uzrokovanih LLI. LLI nisu prijavljene u dovoljnoj meri u populaciji pacijenata sa KVB; nesumnjivo, zbog prisustva većeg broja lekova u terapiji i karakteristika lekova koji se primenjuju u lečenju KVB, očekuje se veći rizik za ispoljavanje klinički značajnih LLI. Nedostatak podataka u ovoj oblasti može lako rezultovati, kako potcenjivanjem, tako i precenjivanjem kliničkih posledica LLI. [169] Stoga, rezultate naše studije treba interpretirati uz oprez zbog male veličine uzorka.

Prepoznato je u okviru dosadašnjih istraživanja, da je u studijama sa većim brojem pacijenata prijavljena manja incidenca, dok su studije sa manjom veličinom uzorka navodile veću incidencu neželjenih ishoda LLI. Dalje, rezultati studija manjeg obima imaju veću standardnu grešku, sa češćom pojavom odstupanja (*outliers*) ka višim vrednostima, pogrešno prikazujući veću incidencu. Sa druge strane, u manjim studijama moguće je izvršiti detaljniji pregled medicinske dokumentacije pacijenta, zbog čega je veća verovatnoća da su neželjeni ishodi LLI bili uočeni u većoj meri, što odgovara našoj studiji. Analogno, ovi argumenti ukazuju da rezultati o zastupljenosti klinički značajnih LLI dobijeni u studijama sa većim brojem pacijenata, zapravo predstavljaju podcenjenu vrednost stvarnog rizika. [169]

Potvrđeno je da se veća učestalost neželjenih događaja prijavljuje kada je korišćena aktivna strategija identifikacije u okviru metodologije istraživanja, što je takođe bio slučaj u našoj studiji, u poređenju sa spontanim prijavljivanjem. [128]

Navodi se još jedna značajna karakteristika primenjene metodologije koja može uticati na rezultate – u prospektivnim studijama, gde je moguć bliži kontakt sa pacijentima, a time i detaljnije i tačnije prikupljanje informacija, uviđaju se više vrednosti prevalence ili incidence neželjenih ishoda LLI. [46, 141]

6 ZAKLJUČAK

Na osnovu prikazanih rezultata istraživanja u okviru doktorske disertacije mogu se izdvojiti sledeći zaključci:

U toku hospitalizacije:

- Ukupna prevalenca potencijalno klinički značajnih LLI interakcija procenjena je na 94,7% tokom hospitalizacije, od kojih su dominantno bile prisutne LLI nivoa rizika C (potreban monitoring pacijenta) sa 93,7%, dok su nivoa D (izmena terapije) bile prisutne kod 47,4%, a nivoa X (izbeći primenu) kod 5,7% pacijenata. S obzirom na izuzetno visoku prevalencu C LLI, što nije bilo informativno, niti pogodno za dalju analizu, klinički relevantnom izloženocu smatrano je prisustvo >2 C LLI (prevalenca 81,2%), dok je ukupna prevalenca potencijalno relevantnih LLI ostala visoka 83,9%.
- Od identifikovanih potencijalnih LLI, 91% je bilo umerene ozbiljnosti (*moderate*), ozbiljne su bile zastupljene u 8,65% (*major*), a umerene/ozbiljne u 0,25%. Farmakodinamski mehanizam bio je primarno zastupljen u osnovi LLI (80%). U okviru farmakokinetičkih LLI (20%), lekovi su najčešće stupali u interakcije na nivou metabolizma, i to preko CYP3A4 izoenzima (22,5% u okviru metabolizma).
- U LLI najčešće su stupali lekovi ATC klase C (67,7%), potom B (13,7%) i A (7,4%), dok je ukupno identifikovano sedam različitih ATC klasa, uključujući i lekove u terapiji bolesti muskuloskeletnog sistema (M), nervnog (N), respiratornog (R), genitourinarnog (G), antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu (J), hormoni za sistemsku primenu (H), antineoplastici i imunomodulatori (L). Na listi pojedinačnih lekova koji su najčešće stupali u LLI, prvih deset najzastupljenijih lekova čine upravo lekovi u terapiji KVB (ATC klase B i C), što pokazuje njihov veliki interagujući potencijal.
- Broj lekova identifikovan je kao značajan prediktor pojave svih klasa LLI: sa svakim povećanjem broja lekova za 1, šansa za pojavu X LLI povećava se za 29%, za pojavu D LLI iznosi 52%, dok je postignuto trostruko povećanje u izloženosti LLI klase C.
- Dodatni prediktori bili su:
 - za pojavu X: aritmija, amjodaron, ciprofloksacin, kalijum-hlorid i ofloksacin;
 - za pojavu D: alopurinol, amjodaron, klopidogrel, diklofenak, ibuprofen, kalijum-hlorid i simvastatin;
 - za pojavu C: srčana insuficijencija, hipertenzija, furosemid i izosorbidmononitrat.
- Prevalenca X LLI bila je značajno veća u subpopulacijama pacijenata sa većim brojem lekova, 7-9 i ≥ 10 (PR 3,07 i 8,13, respektivno), sa indikacijom aritmija (PR 4,27), infekcijom u toku bolničkog lečenja (PR 4,38) ili prisutnom bolešću respiratornog sistema (PR 3,18). Izloženost interakcijama D nivoa bila je veća kod pacijenata sa dužinom hospitalizacije ≥ 7 dana, većim brojem lekova, srčanom insuficijencijom ili infarktom miokarda u anamnezi. Broj lekova pokazao je značajnu povezanost i sa prevalencom C klase LLI, sa PR vrednostima u opsegu 5,76-7,88 u različitim grupama pacijenata. Veća izloženost C LLI bila je i u grupi starijih pacijenata, kao i sa prisutnom

indikacijom srčane insuficijencije. Multimorbidnost ($CCI > 3$) bila je značajno povezana sa većom izloženosti D i C interakcijama, rezultujući većom prevalencom od 38% i 22%, respektivno.

- Očekivani ishod LLI dominantno je bio na nivou kardiovaskularnog sistema (48,5%), uticaj na funkciju bubrega (22,3%), krvarenje (9,5%), poremećaj kontrole glikemije (6,8%) i očekivana toksičnost digoksina (4,6%).
- Identifikovano je prisustvo dodatnih faktora rizika od ispoljavanja LLI: prisustvo srčane insuficijencije sa smanjenom ejakcionom frakcijom, put primene leka, doza, farmaceutski oblik, hemijski oblik leka i starost pacijenta.
- Dodatno, oboljenja bubrega ili jetre bila su prisutna, u proseku, u 12,9% izloženosti LLI, opseg između posmatranih grupa pacijenata 0-28,2%. Među KVB, pacijenti sa infarktom miokarda u anamnezi imali su najveću zastupljenost oboljenja eliminacionih organa u odnosu na identifikovane potencijalne LLI (16,1%).
- Na osnovu podataka iz *Lexi-Interact* monografija, predloženo je 16 različitih intervencija za smanjenje broja i/ili izloženosti potencijalnim LLI, na osnovu farmakokinetičkih ili farmakodinamskih karakteristika lekova, kao i puta ili načina primene.
- Ukupno pet preporuka je bilo dato za prevenciju čak 81% svih LLI klase X i D: primena paracetamola umesto NSAIL ili primena alternativnog NSAIL (38%), alternativni antiinfektivni lek (20,4%), antagonist H_2 receptora umesto inhibitora protonske pumpe (8,3%), izbegavanje duplikacije lekova (7,3%), i alternativni inhibitor HMG-CoA reduktaze (7%).
- Predložene intervencije dovele su do smanjenja ukupnog broja potencijalnih LLI svih nivoa rizika ($p < 0,001$), a i do smanjenja prevalence, odnosno broja pacijenata izloženim LLI visokog nivoa rizika X i D ($p < 0,001$). Smanjenje je bilo najveće u broju X LLI (oko 76%), potom D LLI (oko 57%) i na kraju C LLI (13%). Smanjenje prevalence je takođe bilo najznačajnije za X LLI (sa 5,7% na 1,5%), potom D (47,4% na 31,3%), dok je prevalenca C LLI ostala skoro nepromenjena (sa 93,74% na 93,17%).
- Pacijenti sa KVB, naročito srčanom insuficijencijom, aritmijama i infarktom miokarda u anamnezi, su značajno izloženi potencijalnim LLI. Pored lekova u terapiji KVB, identifikovani su i drugi lekovi kao česti učesnici LLI – lekovi u terapiji gihta, muskuloskeletnog sistema, antipsihotici, antiemetici i antiinfektivni lekovi, što ukazuje na potrebu korišćenja relevantnog izvora informacija o LLI u cilju optimizacije terapije pacijenta.

U trenutku prijema na odeljenje kardiologije:*Potencijalne lek-lek interakcije*

- Prevalenca potencijalnih LLI određenih na prijemu iznosila je: nivo rizika X 2%, nivo rizika D 27%, barem jednu LLI nivoa rizika C imalo je 82% pacijenata, a potencijalnu klinički relevantnu izloženost (X, D ili više od 2 C), imalo je 61% pacijenata.
- Slično rezultatima dobijenim u toku hospitalizacije, dominantno učešće u identifikovanim potencijalnim LLI imali su lekovi sa efektom na kardiovaskularni sistem.
- Broj potencijalnih LLI, kao i prevalenca D i C LLI bila je statistički značajno manja na prijemu, u poređenju sa daljim tokom hospitalizacije, što je u najvećoj meri povezano sa manjim brojem lekova. Medijana broja lekova iznosila je 6 na prijemu [IQR 4-8], dok je u toku hospitalizacije bila 7 [IQR 5-10], $p < 0,001$. Izloženost X LLI povećana je sa 2% na 5,7% u toku hospitalizacije, ali rezultat nije potvrđen statističkom značajnošću.
- U pogledu procene ishoda LLI, hipotenzija je bila očekivana kod 60,1% pacijenata, uticaj na bubrežnu funkciju kod 50,4%, povećan rizik od krvarenja kod 26,5%, bradikardija 25,6%, narušena kontrola glikemije kod 25,4%, hiperkalijemija kod 23,4%, hipokalijemija kod 6,3%, a produženje QTc intervala kod 2,6% pacijenata (zbog preklapajućih efekata LLI, i prisustva većeg broja različitih LLI kod istog pacijenta, zbir ne odgovara 100%).
- Analizom povezanosti između očekivanih ishoda LLI i vrednosti kliničkih ili laboratorijskih parametara van referentnog opsega, identifikovano je 12 različitih LLI.
- Potencijalne LLI bile su povezane sa odstupanjima vrednosti parametara u krvnoj slici (eritrociti, hemoglobin), metaboličkim parametrima (glikemija), poremećajem elektrolita (hloridi, kalijum) i parametrima funkcije bubrega (urea, kreatinin). Pokazana je statistički značajna povezanost i sa neadekvatnom kontrolom sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, kao i poremećajima srčanog ritma.

Identifikacija neželjenih reakcija na lek uzrokovanih lek-lek interakcijama

- Identifikovano je ukupno 56 parova lekova za koje je smatrano da su doveli ili doprineli kliničkim ishodima dokumentovanim na prijemu pacijenata na odeljenje kardiologije.
- Pojava NRL koje se mogu dovesti u vezu sa prisustvom LLI identifikovana je kod 34 pacijenta, što predstavlja procenjenu prevalencu od 9,69% u ispitivanoj populaciji. Ukoliko se posmatra broj pacijenata koji su imali bar jednu potencijalnu LLI na prijemu, prevalenca NRL povezanih sa LLI iznosi 11,64%. Uopšteno, kod jednog od deset pacijenata sa KVB, može biti prisutna LLI koja doprinosi razlogu hospitalizacije.

-
- Klinički značajne LLI uticale su primarno na funkciju srca (41%), sledili su ih krvarenje i uticaj na krvni pritisak koji su bili podjednako zastupljeni (17,9%), dok su ne-kardiovaskularni događaji bili identifikovani kao posledica 23% LLI. Nakon hospitalizacije, kod 73% identifikovanih kombinacija lekova došlo je do izmena u terapiji.
 - Na uzorku od 351 pacijenta razvijen je skor (LLI-ND) za procenu rizika od pojave budućih neželjenih događaja na lek, kao manifestacije klinički značajnih LLI, usled istovremenog prisustva više LLI i očekivanog kumulativnog rizika. U kalkulaciju skora uvrštene su karakteristike LLI (nivo rizika, ozbiljnost i mehanizam interakcije; LLI-ND 1), kao i broj lekova (dodatno za LLI-ND 2). Oba testirana skora pokazali su dobru prediktivnu sposobnost prema literaturno dostupnim kriterijumima, dok je skor LLI-ND 1 pokazao bolje parametre specifičnosti (77,9%) i senzitivnosti (76,5%) za odabranu graničnu vrednost od 7, u poređenju sa skorom LLI-ND 2 (specifičnost 66,9%, senzitivnost 73,5%, granična vrednost od 16 poena).

7 LITERATURA

1. Clark H. NCDs: a challenge to sustainable human development. *Lancet*. 2013;381(9866):510-511.
2. World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases country profiles. 2018. [cited January 21st 2020]. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>.
3. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-1341.
4. O'Rourke K, VanderZanden A, Shepard D, Leach-Kemon K, for the Institute for Health Metrics and Evaluation. Cardiovascular Disease Worldwide, 1990-2013. *JAMA*. 2015;314(18):1905.
5. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25.
6. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667-1678.
7. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-2398.
8. Roth GA, Nguyen G, Forouzanfar MH, Mokdad AH, Naghavi M, Murray CJ. Estimates of global and regional premature cardiovascular mortality in 2025. *Circulation*. 2015;132(13):1270-1282.
9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
10. Nichols GA, Bell TJ, Pedula KL, O'Keeffe-Rosetti M. Medical care costs among patients with established cardiovascular disease. *Am J Manag Care*. 2010;16(3):e86-e93.
11. Lakic D, Tasic L, Kos M. Economic burden of cardiovascular diseases in Serbia. *Vojnosanit Pregl*. 2014;71(2):137-143.
12. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. 2018. [cited December 21st 2019]. Available from: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf.

13. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.
14. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. 2017. [cited December 21st 2019]. Available from: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.
15. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2018. 2019. [cited December 21st 2019]. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2017v026.pdf>.
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
17. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-775.
18. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res*. 2017;121(6):677-694.
19. Leong DP, Joseph PG, McKee M, Anand SS, Teo KK, Schwalm JD, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 2: Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2017;121(6):695-710.
20. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondesert B, et al. Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC Heart Fail*. 2017;5(2):99-106.
21. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol*. 2017;228:4-10.
22. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK, et al. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(13):1431-1441.
23. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316(19):2008-2024.
24. Whittlesea C, Hodson K. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 6th ed: Elsevier Limited; 2019.

25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018;27(6):314-340.
26. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
28. Beggs SAS, Rorth R, Gardner RS, McMurray JJV. Anticoagulation therapy in heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105(17):1325-1334.
29. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2017. godini. 2018. [cited December 21st 2019]. Available from: https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2019/07/092_13_01575_2019_5_002_1_pdf.pdf.
30. Bansilal S, Castellano JM, Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2015;201 Suppl 1:S1-7.
31. Pharmaceutical Care Network Europe. The PCNE Classification V 9.0. 2019. [cited December 18th 2019]. Available from: https://www.pcne.org/upload/files/334_PCNE_classification_V9-0.pdf.
32. Al-Taani GM, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Aldeyab MA. Which drugs cause treatment-related problems? Analysis of 10,672 problems within the outpatient setting. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2273-2281.
33. Kempen TGH, van de Steeg-van Gompel CH, Hoogland P, Liu Y, Bouvy ML. Large scale implementation of clinical medication reviews in Dutch community pharmacies: drug-related problems and interventions. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):630-635.
34. Wang HY, Yeh MK, Ho CH, Hu MK, Huang YB. Cross-sectional investigation of drug-related problems among adults in a medical center outpatient clinic: application of virtual medicine records in the cloud. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(1):71-80.
35. Urbina O, Ferrandez O, Luque S, Grau S, Mojal S, Pellicer R, et al. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:9-15.

36. Niquille A, Bugnon O. Relationship between drug-related problems and health outcomes: a cross-sectional study among cardiovascular patients. *Pharm World Sci*. 2010;32(4):512-519.
37. Truong TTA, Phan NK, Vo QV, Diep HG, Vuong HTK, Le TV, et al. Drug-related problems in prescribing for coronary artery diseases in Vietnam: cross-sectional study. *Trop Med Int Health*. 2019;24(11):1335-1340.
38. Abu Farha R, Basheti I, Abu Al Ruz H, Alsaleh A, AbuRuz S. Assessment of drug-related problems and their impact on blood pressure control in patients with hypertension. *Eur J Hosp Pharm*. 2016;23(3):126-130.
39. Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Manges MA, Bayes-Genis A. Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure (HF) outpatients: impact of a pharmacist in a multidisciplinary HF clinic. *J Card Fail*. 2011;17(3):217-223.
40. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940-2948.
41. Viprey M, Jeannin R, Piriou V, Chevalier P, Michel C, Aulagner G, et al. Prevalence of drug-related problems associated with direct oral anticoagulants in hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(1):58-63.
42. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(6):819-832.
43. Lin CW, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Potentially high-risk medication categories and unplanned hospitalizations: a case-time-control study. *Sci Rep*. 2017;7:41035.
44. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions—a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(4):385-398.
45. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759-770.
46. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):202-217.
47. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Holme Hansen E. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to Vigibase. *Drug Saf*. 2012;35(12):1171-1182.
48. Rahim SA, Mody A, Pickering J, Devereaux PJ, Yusuf S. Iatrogenic adverse events in the coronary care unit. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(5):437-442.

49. Devi P, Kamath DY, Anthony N, Santosh S, Dias B. Patterns, predictors and preventability of adverse drug reactions in the coronary care unit of a tertiary care hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(4):427-433.
50. Roblek T, Trobec K, Mrhar A, Lainscak M. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci*. 2014;10(5):920-932.
51. Vezmar Kovačević S, Miljković B. Klinička farmacija u teoriji i praksi. Beograd: Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet; 2018.
52. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437-453.
53. Preston C, Baxter K. Stockley's Drug Interactions. 10th ed. London: Pharmaceutical Press; 2013.
54. Scheife RT, Hines LE, Boyce RD, Chung SP, Momper JD, Sommer CD, et al. Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug Saf*. 2015;38(2):197-206.
55. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(6):364-377.
56. Trissel LA. Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database, Lexicomp®. [cited December 19th 2019]. Available from: <https://online.lexi.com/lco/action/ivcompatibility/trissels>.
57. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(33-34):546-555; quiz 556.
58. Faulx MD, Francis GS. Adverse drug reactions in patients with cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(12):703-768.
59. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(3):115-121.
60. Sansom LN, Evans AM. What is the true clinical significance of plasma protein binding displacement interactions? *Drug Saf*. 1995;12(4):227-233.
61. Bradley G, Ling V. P-glycoprotein, multidrug resistance and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev*. 1994;13(2):223-233.
62. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. Guidance for Industry. 2017. [cited November 14th 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-interaction-studies-study-design-data-analysis-and-clinical-implications-guidance>.

63. Akamine Y, Yasui-Furukori N, Uno T. Drug-Drug Interactions of P-gp Substrates Unrelated to CYP Metabolism. *Curr Drug Metab.* 2019;20(2):124-129.
64. Pokrajac M, Vučićević K, Miljković B. Farmakokinetika. Beograd: Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet; 2019.
65. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34(6):429-455.
66. Lexi-Interact® [Internet]. Lexicomp Online®. Lexi-Comp, Inc., Hudson, Ohio. Available from: <https://online.lexi.com/lco/action/login>.
67. van Balveren JA, Verboeket-van de Venne W, Erdem-Eraslan L, de Graaf AJ, Loot AE, Musson REA, et al. Diagnostic error as a result of drug-laboratory test interactions. *Diagnosis (Berl).* 2019;6(1):69-71.
68. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. 5th ed. Washington: American Association of Clinical Chemistry; 2000.
69. Vlasveld LT, van 't Wout J, Castel A. False elevation of chromogranin A due to proton pump inhibitors. *Neth J Med.* 2011;69(4):207.
70. Frias JP, Lim CG, Ellison JM, Montandon CM. Review of adverse events associated with false glucose readings measured by GDH-PQQ-based glucose test strips in the presence of interfering sugars. *Diabetes Care.* 2010;33(4):728-729.
71. van Balveren JA, Verboeket-van de Venne W, Erdem-Eraslan L, de Graaf AJ, Loot AE, Musson REA, et al. Impact of interactions between drugs and laboratory test results on diagnostic test interpretation - a systematic review. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(12):2004-2009.
72. Kailajarvi M, Takala T, Gronroos P, Tryding N, Viikari J, Irjala K, et al. Reminders of drug effects on laboratory test results. *Clin Chem.* 2000;46(9):1395-1400.
73. Yao H, Rayburn ER, Shi Q, Gao L, Hu W, Li H. FDA-approved drugs that interfere with laboratory tests: A systematic search of US drug labels. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(1):1-17.
74. Ahn EK, Cho SY, Shin D, Jang C, Park RW. Differences of Reasons for Alert Overrides on Contraindicated Co-prescriptions by Admitting Department. *Healthc Inform Res.* 2014;20(4):280-287.
75. Schreiber R, Gregoire JA, Shaha JE, Shaha SH. Think time: A novel approach to analysis of clinicians' behavior after reduction of drug-drug interaction alerts. *Int J Med Inform.* 2017;97:59-67.
76. Bryant AD, Fletcher GS, Payne TH. Drug interaction alert override rates in the Meaningful Use era: no evidence of progress. *Appl Clin Inform.* 2014;5(3):802-813.

77. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM, Group HS. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1890-1896.
78. Bucsa C, Farcas A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, et al. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med.* 2013;24(1):27-33.
79. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(5):489-497.
80. Pejčić A. Interakcije između lekova kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom u zavisnosti od faze lečenja [Doktorska disertacija]: Univerzitet u Kragujevcu; 2018.
81. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(4):257-263.
82. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):131-142.
83. Muhic N, Mrhar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(7):875-882.
84. Reis AM, Cassiani SH. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci.* 2010;32(6):822-828.
85. Vonbach P, Dubied A, Krahenbuhl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci.* 2008;30(4):367-374.
86. Mascolo A, Scavone C, Sessa M, di Mauro G, Cimmaruta D, Orlando V, et al. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. *Pharmacol Res.* 2017;123:122-129.
87. Talbot J, Aronson JK. *Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions Principles and Practice.* 6th ed: Wiley-Blackwell; 2012.
88. World Health Organisation - Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC). The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [cited August 12th 2019]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf.
89. Varallo FR, Planeta CS, Herdeiro MT, Mastroianni PC. Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171470.

90. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
91. Theophile H, Arimone Y, Miremont-Salame G, Moore N, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre. *Drug Saf.* 2010;33(11):1045-1054.
92. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):674-680.
93. Alshammari TM. Drug safety: The concept, inception and its importance in patients' health. *Saudi Pharm J.* 2016;24(4):405-412.
94. Suvarna V. Phase IV of Drug Development. *Perspect Clin Res.* 2010;1(2):57-60.
95. European Medicines Agency (EMA). Guide to information on human medicines evaluated by EMA. 2017. [cited December 18th 2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-information-human-medicines-evaluated-european-medicines-agency-what-agency-publishes-when_en.pdf.
96. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ.* 2015;350:h949.
97. Shamliyan TA, Kane RL. Drug-Related Harms in Hospitalized Medicare Beneficiaries: Results From the Healthcare Cost and Utilization Project, 2000-2008. *J Patient Saf.* 2016;12(2):89-107.
98. World Health Organisation (WHO). Safety of medicine: a guide to detecting and reporting adverse drug reaction. 2002. [cited December 12th 2019]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
99. U.S. Department of Health and Human Services. Office of Disease Prevention and Health Promotion. National Action Plan for Adverse Drug Event Prevention. 2014. [cited December 18th 2019]. Available from: <https://health.gov/hcq/pdfs/ade-action-plan-508c.pdf>.
100. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA.* 2007;297(8):831-841.
101. Lindquist LA, Go L, Fleisher J, Jain N, Friesema E, Baker DW. Relationship of health literacy to intentional and unintentional non-adherence of hospital discharge medications. *J Gen Intern Med.* 2012;27(2):173-178.

102. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med.* 2006;166(5):565-571.
103. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74.
104. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(12):643-653.
105. Nicolas A, Eickhoff C, Griese N, Schulz M. Drug-related problems in prescribed medicines in Germany at the time of dispensing. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(3):476-482.
106. Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, Dhital R, Bharati R. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(6):635-641.
107. Scripcaru G, Mateus C, Nunes C. Adverse drug events-Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178626.
108. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). Farmakovigilanca. [cited December 18th 2019]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/>.
109. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf.* 2005;28(10):851-870.
110. Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):599-604.
111. European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Annex I - Definitions (Rev 4) 2017. [cited December 18th 2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf.
112. Elliott RA, Camacho E, Campbell F, Jankovic D, St James MM, Kaltenthaler E, et al. Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England 2018. [cited December 21st 2019]. Available from: <https://www.bpsassessment.com/wp-content/themes/bpspsa/assets/Downloads/1.%20Prevalence%20and%20economic%20burden%20of%20medication%20errors%20in%20the%20NHS%20in%20England.pdf>.
113. Gyllensten H, Hakkarainen KM, Hagg S, Carlsten A, Petzold M, Rehnberg C, et al. Economic impact of adverse drug events--a retrospective population-based cohort study of 4970 adults. *PLoS One.* 2014;9(3):e92061.

114. The Lancet Editorial. Medical errors in the USA: human or systemic? *Lancet*. 2011;377(9774):1289.
115. Roughead EE, Semple SJ, Rosenfeld E. The extent of medication errors and adverse drug reactions throughout the patient journey in acute care in Australia. *Int J Evid Based Healthc*. 2016;14(3):113-122.
116. Kohn L CJ, Donaldson M, Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
117. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:134.
118. Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf*. 2010;33(3):233-244.
119. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2009;25 Suppl 3:S360-372.
120. Sevilla-Sanchez D, Molist-Brunet N, Amblas-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, Codina-Jane C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):79-89.
121. Damen NL, Baines R, Wagner C, Langelaan M. Medication-related adverse events during hospitalization: a retrospective patient record review study in The Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(1):32-39.
122. Phillips AL, Nigro O, Macolino KA, Scarborough KC, Doecke CJ, Angley MT, et al. Hospital admissions caused by adverse drug events: an Australian prospective study. *Aust Health Rev*. 2014;38(1):51-57.
123. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997;277(4):307-311.
124. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277(4):301-306.
125. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):285-291.

126. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002-2012.
127. Hakkarainen KM, Gyllenstein H, Jonsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M, Hagg S. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events - a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(1):170-183.
128. Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krahenbuhl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf*. 2007;30(5):379-407.
129. Tache SV, Sonnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):977-989.
130. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 2002;36(7-8):1238-1248.
131. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(17):1750-1759.
132. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*. 2007;41(9):1411-1426.
133. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hagg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions--a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):e33236.
134. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017-1025.
135. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf*. 2016;39(9):847-857.
136. Geer MI, Koul PA, Tanki SA, Shah MY. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016;81:323-334.
137. Benard-Laribiere A, Miremont-Salame G, Perault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F, Emir Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(1):106-111.
138. Sanchez Munoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernandez Capitan Mdel C, Pacheco N, Vicente L, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1257-1264.

139. Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy*. 2014;34(3):213-219.
140. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2):e4439.
141. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-19.
142. Zhou L, Rupa AP. Categorization and association analysis of risk factors for adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(4):389-404.
143. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7-8):1161-1168.
144. Klopotoska JE, Wierenga PC, Smorenburg SM, Stuijt CC, Arisz L, Kuks PF, et al. Recognition of adverse drug events in older hospitalized medical patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(1):75-85.
145. de Boer M, Boeker EB, Ramrattan MA, Kiewiet JJ, Dijkgraaf MG, Boermeester MA, et al. Adverse drug events in surgical patients: an observational multicentre study. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(5):744-752.
146. Holbeach E, Yates P. Prescribing in the elderly. *Aust Fam Physician*. 2010;39(10):728-733.
147. Thuermann PA, Windecker R, Steffen J, Schaefer M, Tenter U, Reese E, et al. Detection of adverse drug reactions in a neurological department: comparison between intensified surveillance and a computer-assisted approach. *Drug Saf*. 2002;25(10):713-724.
148. Chen YC, Fan JS, Chen MH, Hsu TF, Huang HH, Cheng KW, et al. Risk factors associated with adverse drug events among older adults in emergency department. *Eur J Intern Med*. 2014;25(1):49-55.
149. Oates JA. Drug-drug interaction. Interference with the delivery of drugs to their sites of action. *JAMA*. 1969;208(10):1898.
150. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003;289(13):1652-1658.
151. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*. 2002;36(9):1331-1336.

152. Strandell J, Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Swedish FIXrD-dID. Drug-drug interactions - a preventable patient safety issue? *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(1):144-146.
153. Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(23-24):733-741.
154. Espinosa-Bosch M, Santos-Ramos B, Gil-Navarro MV, Santos-Rubio MD, Marin-Gil R, Villacorta-Linaza P. Prevalence of drug interactions in hospital healthcare. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(6):807-817.
155. Obreli Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni Ade O, et al. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the brazilian primary public health system. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(2):344-354.
156. Teixeira JJ, Crozatti MT, dos Santos CA, Romano-Lieber NS. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PLoS One*. 2012;7(10):e47062.
157. Toivo TM, Mikkola JA, Laine K, Airaksinen M. Identifying high risk medications causing potential drug-drug interactions in outpatients: A prescription database study based on an online surveillance system. *Res Social Adm Pharm*. 2016;12(4):559-568.
158. Obreli Neto PR, Nobili A, de Lyra DP, Jr., Pilger D, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(2):332-343.
159. Shetty V, Chowta MN, Chowta KN, Shenoy A, Kamath A, Kamath P. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions with Medications Prescribed to Geriatric Patients in a Tertiary Care Hospital. *J Aging Res*. 2018;2018:5728957.
160. Popovic B, Quadranti NR, Matanovic SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, et al. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):737-744.
161. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14(6):572-580.
162. Straubhaar B, Krahenbuhl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf*. 2006;29(1):79-90.
163. Moura CS, Prado NM, Belo NO, Acurcio FA. Evaluation of drug-drug interaction screening software combined with pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(4):547-552.

164. Cornu P, Steurbaut S, Sostaric S, Mrhar A, Dupont AG. Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):519-525.
165. Heerey A, Barry M, Ryan M, Kelly A. The potential for drug interactions with statin therapy in Ireland. *Ir J Med Sci*. 2000;169(3):176-179.
166. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):83-94.
167. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2079-2086.
168. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Paziienza AM, Pepe G, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008;31(6):545-556.
169. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(6):641-651.
170. Hines LE, Murphy JE, Grizzle AJ, Malone DC. Critical issues associated with drug-drug interactions: highlights of a multistakeholder conference. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(10):941-946.
171. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(1):15-27.
172. Fettah H, Moutaouakkil Y, Sefrioui MR, Moukafih B, Bousliman Y, Bennana A, et al. Detection and analysis of drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in the Mohammed V Military Teaching Hospital in Morocco. *Pan Afr Med J*. 2018;29:225.
173. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2804-2811.
174. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 1, drugs administered intravenously). *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(3):169-185.
175. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 2, drugs administered orally). *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(12):1083-1114.
176. El Desoky ES, Derendorf H, Klotz U. Variability in response to cardiovascular drugs. *Curr Clin Pharmacol*. 2006;1(1):35-46.

177. Hocht C, Bertera FM, Mayer MA, Taira CA. Issues in drug metabolism of major antihypertensive drugs: beta-blockers, calcium channel antagonists and angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(2):199-211.
178. Bykov K, Gagne JJ. Generating Evidence of Clinical Outcomes of Drug-Drug Interactions. *Drug Saf.* 2017;40(2):101-103.
179. Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L, Empey P, Boyce RD, Hochheiser H. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;17(1):21.
180. Charlson ME, Foley WT. Charlson Comorbidity Index, Chart review version. [cited December 18th 2019]. Available from: <https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=8o6FpyC8s9w%3D&tabid=290>.
181. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383.
182. NHS Brent Clinical Commissioning Group. Medicines Optimisation: Clinical Medication Review A Practice Guide 2014. [cited November 21st 2019]. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/08/Brent-CCG-Medication-Review-Practice-Guide-2014.pdf>.
183. Kovacevic M, Vezmar Kovacevic S, Miljkovic B, Radovanovic S, Stevanovic P. The prevalence and preventability of potentially relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract.* 2017;71(10). doi: 10.1111/ijcp.13005.
184. Frelinger AL, 3rd, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, Nigam A, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(14):1304-1311.
185. Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Radovanović S, Stevanović P, Miljković B. Potential drug-drug interactions associated with clinical and laboratory findings at hospital admission. *Int J Clin Pharm.* 2019. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s11096-019-00951-y.
186. Kovacevic M, Vezmar Kovacevic S, Radovanovic S, Stevanovic P, Miljkovic B. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in cardiovascular disease patients: introduction of a simple prediction tool using electronic screening database items. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(11):1873-1883.
187. Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *Eur J Intern Med.* 2015;26(6):399-406.

188. Dequito AB, Mol Peter GM, van Doormaal JE, Zaal RJ, van den Bemt PM, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf.* 2011;34(11):1089-1100.
189. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(9):651-658.
190. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12(3):266-272.
191. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci.* 2006;9(3):427-433.
192. 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(11):773-778.
193. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):808-817.
194. Vonbach P, Dubied A, Krahenbuhl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med.* 2008;19(6):413-420.
195. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Saf.* 2010;33(10):879-888.
196. Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, et al. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med.* 2014;25(9):843-846.
197. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Junior DP, Pilger D, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(12):1667-1676.
198. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(2):141-151.
199. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases. 2014. [cited December 21st 2019]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf?sequence=1.

200. Laiwah AC, Mactier RA. Antagonistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on frusemide-induced diuresis in cardiac failure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6293):714.
201. Goodenough GK, Lutz LJ. Hyponatremic hypervolemia caused by a drug--drug interaction mistaken for syndrome of inappropriate ADH. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36(3):285-286.
202. Baker DE. Piroxicam--furosemide drug interaction. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988;22(6):505-506.
203. Wa TC, Lawson M, Jackson SH, Hitoglou-Makedou A, Turner P. Interaction of ketoprofen and frusemide in man. *Postgrad Med J*. 1991;67(789):655-658.
204. Food and Drug Administration (FDA). Roche Laboratories Inc. Toradol (ketorolac) [prescribing information]. 2013. [cited December 22nd 2019]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/019645s019lbl.pdf.
205. Calin A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and frusemide-induced diuresis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6297):988-989.
206. Camin RM, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: "The Triple Whammy". *Nefrologia*. 2015;35(2):197-206.
207. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88(2):396-403.
208. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, et al. More on the "Triple Whammy": antihypertensive drugs, non-steroidal anti-inflammatory agents and acute kidney injury - a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Ren Fail*. 2014;36(7):1166-1168.
209. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525.
210. Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(7):1043-1050.
211. Gschwind L, Rollason V, Lovis C, Boehlen F, Bonnabry P, Dayer P, et al. Identification and weighting of the most critical "real-life" drug-drug interactions with acenocoumarol in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):617-627.
212. van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci*. 2000;22(2):62-66.

213. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(1):25-39.
214. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(1):48-57.
215. Cohagan B, Brandis D. Torsade de Pointes. 2019. [cited January 12th 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459388/>.
216. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1013-1022.
217. Savic N, Gojkovic-Bukarica L. [Long QT syndrome: genetic implications and drug influence]. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(4):308-312.
218. Ambhore A, Teo SG, Bin Omar AR, Poh KK. Importance of QT interval in clinical practice. *Singapore Med J*. 2014;55(12):607-611; quiz 612.
219. Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):420-427.
220. The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT). CredibleMeds® [Internet]. [cited January 13th 2020]. Available from: <https://crediblemeds.org/>.
221. Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds.org: What does it offer? *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(2):94-99.
222. Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, Pappas LK, Gavrielatos G, Alexanian IP, et al. Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(4):208-212.
223. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care*. 2013;28(3):243-249.
224. Fernandes FM, da Silva Paulino AM, Sedda BC, da Silva EP, Martins RR, Oliveira AG. Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units. *Saudi Pharm J*. 2019;27(2):229-234.
225. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*. 2012;20(6):402-408.
226. Smithburger PL, Seybert AL, Armahizer MJ, Kane-Gill SL. QT prolongation in the intensive care unit: commonly used medications and the impact of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(5):699-712.

-
227. Heemskerk CPM, Pereboom M, van Stralen K, Berger FA, van den Bemt P, Kuijper AFM, et al. Risk factors for QTc interval prolongation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(2):183-191.
228. van der Sijs H, Kowlesar R, Klootwijk AP, Nelwan SP, Vulto AG, van Gelder T. Clinically relevant QTc prolongation due to overridden drug-drug interaction alerts: a retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(3):347-354.
229. Meid AD, Bighelli I, Machler S, Mikus G, Carra G, Castellazzi M, et al. Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(12):251-264.
230. Riad FS, Davis AM, Moranville MP, Beshai JF. Drug-Induced QTc Prolongation. *Am J Cardiol*. 2017;119(2):280-283.
231. Niemeijer MN, van den Berg ME, Leening MJ, Hofman A, Franco OH, Deckers JW, et al. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990-2010 in a general middle-aged and elderly population: The Rotterdam Study. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):123-129.
232. Beitland S, Platou ES, Sunde K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(3):266-272.
233. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(1):16-23.
234. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(12):1290-1295.
235. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med*. 2017;15(1):18.
236. Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, Asche CV, Oberg B, Samuelson WM. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2007;27(5):684-690.
237. Morales DR, Dreischulte T, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):814-822.
238. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellekjaer S, Coleman CF, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1780-1787.

239. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med.* 2011;105 Suppl 1:S44-49.
240. Kuipers E, Wensing M, De Smet P, Teichert M. Considerations of prescribers and pharmacists for the use of non-selective beta-blockers in asthma and COPD patients: An explorative study. *J Eval Clin Pract.* 2018;24(2):396-402.
241. Sutherland JJ, Daly TM, Liu X, Goldstein K, Johnston JA, Ryan TP. Co-prescription trends in a large cohort of subjects predict substantial drug-drug interactions. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118991.
242. Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract.* 2008;14(1):23-29.
243. Tragni E, Casula M, Pieri V, Favato G, Marcobelli A, Trotta MG, et al. Prevalence of the prescription of potentially interacting drugs. *PLoS One.* 2013;8(10):e78827.
244. Bowlin SJ, Xia F, Wang W, Robinson KD, Stanek EJ. Twelve-month frequency of drug-metabolizing enzyme and transporter-based drug-drug interaction potential in patients receiving oral enzyme-targeted kinase inhibitor antineoplastic agents. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(2):139-148.
245. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ.* 1996;154(8):1177-1184.
246. Hainsworth AJ, Gatenby PA. Oral potassium supplementation in surgical patients. *Int J Surg.* 2008;6(4):287-288.
247. Lambert JR, Newman A. Ulceration and stricture of the esophagus due to oral potassium chloride (slow release tablet) therapy. *Am J Gastroenterol.* 1980;73(6):508-511.
248. Lubbe WF, Cadogan ES, Kannemeyer AH. Oesophageal ulceration due to slow-release potassium in the presence of left atrial enlargement. *N Z Med J.* 1979;90(647):377-379.
249. Leijonmarck CE, Raf L. Ulceration of the small intestine due to slow-release potassium chloride tablets. *Acta Chir Scand.* 1985;151(3):273-278.
250. McLoughlin JC. Effects on upper gastrointestinal mucosa of three delivery systems of potassium as supplement to frusemide administration. *J R Soc Med.* 1985;78(6):459-462.
251. McMahan FG, Ryan JR, Akdamar K, Ertan A. Effect of potassium chloride supplements on upper gastrointestinal mucosa. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35(6):852-855.
252. Pemberton J. Oesophageal obstruction and ulceration caused by oral potassium therapy. *Br Heart J.* 1970;32(2):267-268.

-
253. Rosenthal T, Adar R, Militianu J, Deutsch V. Esophageal ulceration and oral potassium chloride ingestion. *Chest*. 1974;65(4):463-465.
254. Stanley AJ, Eade OE, Hardwick D. Oesophageal ulceration secondary to potassium tablets. *Scott Med J*. 1994;39(4):118-119.
255. Maesaka K, Tsujii Y, Shinzaki S, Yoshii S, Hayashi Y, Iijima H, et al. Successful treatment of drug-induced esophageal ulcer in a patient with chronic heart failure: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13380.
256. Sinar DR, Bozyski EM, Blackshear JL. Effects of oral potassium supplements on upper gastrointestinal mucosa: multicenter clinical comparison of three formulations and placebo. *Clin Ther*. 1986;8(2):157-163.
257. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). UFAR D.O.O. Kalijum-hlorid, prašak za oralni rastvor [sažetak karakteristika leka]. [cited December 19th 2019]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=391576>.
258. electronic Medicines Compendium (EMC). Accord Healthcare Limited. Amiodarone [Summary of Products Characteristics]. [cited January 12th 2020]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6019/smpc>.
259. Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3471-3477.
260. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717.
261. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariti M, Greco C, et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol*. 2015;200:25-29.
262. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004;351(6):543-551.
263. Marrs JC. Spironolactone management of resistant hypertension. *Ann Pharmacother*. 2010;44(11):1762-1769.
264. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Garcia-Sanchez R, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated Potassium Levels in Patients With Congestive Heart Failure: Occurrence, Risk Factors, and Clinical Outcomes: A Danish Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11). pii: e008912.

-
265. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Adelborg K, Svensson E, Hasvold P, Palaka E, et al. Hyperkalaemia in people with diabetes: occurrence, risk factors and outcomes in a Danish population-based cohort study. *Diabet Med*. 2018;35(8):1051-1060.
266. Ko DT, Juurlink DN, Mamdani MM, You JJ, Wang JT, Donovan LR, et al. Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a population-based study. *J Card Fail*. 2006;12(3):205-210.
267. Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2004;148(6):971-978.
268. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail*. 2004;10(4):297-303.
269. Wozakowska-Kaplon B, Janowska-Molenda I. Iatrogenic hyperkalemia as a serious problem in therapy of cardiovascular diseases in elderly patients. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119(3):141-147.
270. Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, Claggett B, Fleg J, Lewis EF, et al. Incident Hyperkalemia, Hypokalemia, and Clinical Outcomes During Spironolactone Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Analysis of the TOPCAT Trial. *J Card Fail*. 2018;24(5):313-320.
271. Raebel MA, McClure DL, Chan KA, Simon SR, Feldstein AC, Lafata JE, et al. Laboratory evaluation of potassium and creatinine among ambulatory patients prescribed spironolactone: are we monitoring for hyperkalemia? *Ann Pharmacother*. 2007;41(2):193-200.
272. Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients--frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(9):675-681.
273. Shi S, Morike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(2):183-199.
274. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43.
275. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA*. 2007;297(11):1233-1240.
276. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005;294(6):716-724.

277. van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*. 2006;367(9510):550-551.
278. Tinetti ME, Han L, Lee DS, McAvay GJ, Peduzzi P, Gross CP, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):588-595.
279. Delpeuch A, Leveque D, Gourieux B, Herbrecht R. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. *Anticancer Res*. 2015;35(1):457-460.
280. Lenssen R, Heidenreich A, Schulz JB, Trautwein C, Fitzner C, Jaehde U, et al. Analysis of drug-related problems in three departments of a German University hospital. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(1):119-126.
281. Somers A, Robays H, De Paepe P, Van Maele G, Perehudoff K, Petrovic M. Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgian university hospital. *Clin Interv Aging*. 2013;8:703-709.
282. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(2):133-143.
283. Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG, Stremmel W, et al. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):665-672.
284. Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(4):533-544.
285. Hickmott H, Wynne H, Kamali F. The effect of simvastatin co-medication on warfarin anticoagulation response and dose requirements. *Thromb Haemost*. 2003;89(5):949-950.
286. Food and Drug Administration (FDA). AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Crestor (rosuvastatin calcium) [package insert]. [cited December 20th 2019]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021366s016lbl.pdf.
287. Lin JC, Ito MK, Stolley SN, Morreale AP, Marcus DB. The effect of converting from pravastatin to simvastatin on the pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(1):86-90.
288. Stern R, Abel R, Gibson GL, Besserer J. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(11):1062-1064.
289. Korhonen MJ, Tiittanen P, Kastarinen H, Helin-Salmivaara A, Hauta-Aho M, Rikala M, et al. Statins do not Increase the Rate of Bleeding Among Warfarin Users. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(2):195-201.

290. Shaik AN, Bohnert T, Williams DA, Gan LL, LeDuc BW. Mechanism of Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Statins. *J Pharm Sci.* 2016;105(6):1976-1986.
291. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Yang YX, Hennessy S. Fibrate/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk. *Am J Med.* 2010;123(2):151-157.
292. Rivkin A, Yin H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *J Crit Care.* 2011;26(1):104 e101-106.
293. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):955-964.
294. Hasan SS, Lim KN, Anwar M, Sathvik BS, Ahmadi K, Yuan AW, et al. Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J.* 2012;53(8):526-531.
295. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(9):1717-1724.
296. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125(9):882-887 e881.
297. Tan HH, Hsu LF, Kam RM, Chua T, Teo WS. A case series of sotalol-induced torsade de pointes in patients with atrial fibrillation--a tale with a twist. *Ann Acad Med Singapore.* 2003;32(3):403-407.
298. Devaux F, Fillet M, Krzesinski F. [Torsade de pointe resulting from a drug interaction between sotalol and ciprofloxacin]. *Rev Med Liege.* 2019;74(7-8):382-387.
299. Keivanidou A, Arnaoutoglou C, Krommydas A, Papanikolaou G, Tsiptses K, Chrisopoulos C, et al. Ciprofloxacin induced acquired long QT syndrome in a patient under class III antiarrhythmic therapy. *Cardiol J.* 2009;16(2):172-174.
300. Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, Marshall V, Camm AJ, Shakir SAW. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open.* 2017;7(10):e016627.
301. Abad-Santos F, Carcas AJ, Ibanez C, Frias J. Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. *Ther Drug Monit.* 2000;22(2):163-168.
302. Yang EH, Shah S, Criley JM. Digitalis toxicity: a fading but crucial complication to recognize. *Am J Med.* 2012;125(4):337-343.

303. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, Williams SD, Metcalfe D, Noyce PR, et al. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):827-837.
304. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):796-807.
305. Marino A, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, Bini G, Calsolaro V, Mantarro S, et al. Expected and actual adverse drug-drug interactions in elderly patients accessing the emergency department: data from the ANCESTRAL-ED study. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(sup2):45-50.
306. Wilbur K, Hazi H, El-Bedawi A. Drug-Related Hospital Visits and Admissions Associated with Laboratory or Physiologic Abnormalities-A Systematic-Review. *PLoS One*. 2013;8(6):e66803.
307. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125(6):2309-2321.
308. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Denvir MA, et al. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart*. 2017;103(19):1536-1542.
309. Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purif*. 2017;43(1-3):179-188.
310. Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(5):315-318.
311. Shan D, Wu HM, Yuan QY, Li J, Zhou RL, Liu GJ. Pentoxifylline for diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 (2):CD006800.
312. Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia J. Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2119-2126.
313. Lin SL, Chen YM, Chiang WC, Wu KD, Tsai TJ. Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: a 12-month randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):464-474.
314. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Quiroga B, Verdalles U, Barraca D, Yuste C, et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory parameters in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *J Nephrol*. 2012;25(6):969-975.
315. Rodriguez-Moran M, Gonzalez-Gonzalez G, Bermudez-Barba MV, Medina de la Garza CE, Tamez-Perez HE, Martinez-Martinez FJ, et al. Effects of pentoxifylline on the urinary protein excretion profile of type 2 diabetic patients with microproteinuria: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Clin Nephrol*. 2006;66(1):3-10.

316. Maiti R, Agrawal NK, Dash D, Pandey BL. Effect of Pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Vascul Pharmacol.* 2007;47(2-3):118-124.
317. Navarro-Gonzalez JF, Muros M, Mora-Fernandez C, Herrera H, Meneses B, Garcia J. Pentoxifylline for renoprotection in diabetic nephropathy: the PREDIAN study. Rationale and basal results. *J Diabetes Complications.* 2011;25(5):314-319.
318. DiPetrillo K, Gesek FA. Pentoxifylline ameliorates renal tumor necrosis factor expression, sodium retention, and renal hypertrophy in diabetic rats. *Am J Nephrol.* 2004;24(3):352-359.
319. Chang AR, Sang Y, Leddy J, Yahya T, Kirchner HL, Inker LA, et al. Antihypertensive Medications and the Prevalence of Hyperkalemia in a Large Health System. *Hypertension.* 2016;67(6):1181-1188.
320. Geerts AF, De Koning FH, De Smet PA, Van Solinge WW, Egberts TC. Laboratory tests in the clinical risk management of potential drug-drug interactions: a cross-sectional study using drug-dispensing data from 100 Dutch community pharmacies. *Drug Saf.* 2009;32(12):1189-1197.
321. al-Jebawi AF, Lassman MN, Abourizk NN. Lactic acidosis with therapeutic metformin blood level in a low-risk diabetic patient. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1364-1365.
322. Franzetti I, Paolo D, Marco G, Emanuela M, Elisabetta Z, Renato U. Possible synergistic effect of metformin and enalapril on the development of hyperkaliemic lactic acidosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;38(3):173-176.
323. Galea M, Jelacin N, Bramham K, White I. Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose. *Br J Anaesth.* 2007;98(2):213-215.
324. Plumb B, Parker A, Wong P. Feeling blue with metformin-associated lactic acidosis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
325. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci.* 2012;33(6):312-322.
326. Tezcan H, Yavuz D, Toprak A, Akpınar I, Koc M, Deyneli O, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and insulin sensitivity in hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003;4(2):119-123.
327. Rave K, Flesch S, Kuhn-Velten WN, Hompesch BC, Heinemann L, Heise T. Enhancement of blood glucose lowering effect of a sulfonylurea when coadministered with an ACE inhibitor: results of a glucose-clamp study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(5):459-464.

328. Ehlert A, Schmidt C, Wolfer J, Manthei G, Jacobs AH, Bruning R, et al. Molsidomine for the prevention of vasospasm-related delayed ischemic neurological deficits and delayed brain infarction and the improvement of clinical outcome after subarachnoid hemorrhage: a single-center clinical observational study. *J Neurosurg.* 2016;124(1):51-58.
329. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113(20):2454-2461.
330. World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC). VigiAccess. [cited December 21st 2019]. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>.
331. Rosenkranz B, Winkelmann BR, Parnham MJ. Clinical pharmacokinetics of molsidomine. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30(5):372-384.
332. 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;8:413-426.
333. Pedros C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):219-226.
334. Montane E, Arellano AL, Sanz Y, Roca J, Farre M. Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(3):542-552.
335. Letinier L, Cossin S, Mansiaux Y, Arnaud M, Salvo F, Bezin J, et al. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results From the DRUG-Drug Interaction Prevalence Study. *Front Pharmacol.* 2019;10:265.
336. Mugoša S, Bukumirić Z, Kovačević A, Bošković A, Protić D, Todorović Z. Adverse drug reactions in hospitalized cardiac patients: characteristics and risk factors. *Vojnosanit Pregled.* 2015;72(11):975-981.
337. Mateti U, Rajakannan T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy S, Ramachandran P. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients. *J Young Pharm.* 2011;3(4):329-333.
338. Fanikos J, Cina JL, Baroletti S, Fiumara K, Matta L, Goldhaber SZ. Adverse drug events in hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1465-1469.
339. Andersson ML, Bottiger Y, Kockum H, Eiermann B. High Prevalence of Drug-Drug Interactions in Primary Health Care is Caused by Prescriptions from other Healthcare Units. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;122(5):512-516.
340. Andreas S, Bothner U, Trampisch M, Haensel M, Buhl R, Alter P. Effect of long-acting beta2-agonists olodaterol and formoterol on heart rate and blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;52:1-6.

341. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
342. Cole JM, Sheehan AH, Jordan JK. Concomitant use of ipratropium and tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother*. 2012;46(12):1717-1721.
343. Chan AL, Wang MT, Su CY, Tsai FH. Risk of digoxin intoxication caused by clarithromycin-digoxin interactions in heart failure patients: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(12):1237-1243.
344. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, Tang K, Zeng WT, et al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(20):2173-2184.
345. Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2017;40(8):663-677.
346. Bruun E, Virta LJ, Kalviainen R, Keranen T. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;73:71-76.
347. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013;54(1):11-27.
348. Noack C, Schroeder C, Heusser K, Lipp A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(8):815-818.
349. Goswami N, Blaber AP, Hinghofer-Szalkay H, Montani JP. Orthostatic Intolerance in Older Persons: Etiology and Countermeasures. *Front Physiol*. 2017;8:803.
350. Diaz-Gutierrez MJ, Martinez-Cengotitabengoa M, Saez de Adana E, Cano AI, Martinez-Cengotitabengoa MT, Besga A, et al. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. *Maturitas*. 2017;101:17-22.
351. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallee M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(10):89.
352. Michel MC, Bressel HU, Goepel M, Rubben H. A 6-month large-scale study into the safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(6):609-614.
353. Lowe FC. Coadministration of tamsulosin and three antihypertensive agents in patients with benign prostatic hyperplasia: pharmacodynamic effect. *Clin Ther*. 1997;19(4):730-742.
354. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther*. 2013;17(3):165-184.

355. Lymperopoulos A, McCrink KA, Brill A. Impact of CYP2D6 Genetic Variation on the Response of the Cardiovascular Patient to Carvedilol and Metoprolol. *Curr Drug Metab.* 2015;17(1):30-36.
356. Giessmann T, Modess C, Hecker U, Zschesche M, Dazert P, Kunert-Keil C, et al. CYP2D6 genotype and induction of intestinal drug transporters by rifampin predict presystemic clearance of carvedilol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(3):213-222.
357. Jung E, Ryu S, Park Z, Lee JG, Yi JY, Seo DW, et al. Influence of CYP2D6 Polymorphism on the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characteristics of Carvedilol in Healthy Korean Volunteers. *J Korean Med Sci.* 2018;33(27):e182.
358. Stout SM, Nielsen J, Bleske BE, Shea M, Brook R, Kerber K, et al. The impact of paroxetine coadministration on stereospecific carvedilol pharmacokinetics. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(4):373-379.
359. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med.* 2017;19(1):69-76.
360. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics.* 2002;3(2):229-243.
361. Graff DW, Williamson KM, Pieper JA, Carson SW, Adams KF, Jr., Cascio WE, et al. Effect of fluoxetine on carvedilol pharmacokinetics, CYP2D6 activity, and autonomic balance in heart failure patients. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(1):97-106.
362. Furman B. Carvedilol. Reference Module in Biomedical Sciences: Elsevier; 2018.
363. Food and Drug Administration (FDA). GlaxoSmithKline. Coreg (carvedilol) [prescribing information]. 2005. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020297s013lbl.pdf.
364. Horiuchi I, Nozawa T, Fujii N, Inoue H, Honda M, Shimizu T, et al. Pharmacokinetics of R- and S-carvedilol in routinely treated Japanese patients with heart failure. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(5):976-980.
365. Abbas S, Ihle P, Harder S, Schubert I. Risk of hyperkalemia and combined use of spironolactone and long-term ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker therapy in heart failure using real-life data: a population- and insurance-based cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(4):406-413.
366. Kotter T, da Costa BR, Fassler M, Blozik E, Linde K, Juni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122918.
367. Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. *Ren Fail.* 2011;33(5):544-547.

368. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, et al. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014;28(2):230-235.
369. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):459-477.
370. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Metamizole. 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf.
371. Becquemont L, Neuvonen M, Verstuyft C, Jaillon P, Letierce A, Neuvonen PJ, et al. Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(5):679-684.
372. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse events with concomitant amiodarone and statin therapy. *Prev Cardiol*. 2005;8(2):95-97.
373. Karimi S, Hough A, Beckey C, Parra D. Results of a safety initiative for patients on concomitant amiodarone and simvastatin therapy in a Veterans Affairs medical center. *J Manag Care Pharm*. 2010;16(7):472-481.
374. Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC, Zabriskie D. Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2006;40(4):753-757.
375. Gillett RC, Jr., Norrell A. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. *Am Fam Physician*. 2011;83(6):711-716.
376. Verhamme K, Mosis G, Dieleman J, Stricker B, Sturkenboom M. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ*. 2006;333(7563):330.
377. Chen R, Zou SL, Wang ML, Jiang Y, Xue H, Qian CY, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2013;38(2):115-121.
378. Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf*. 2010;33(8):667-675.
379. Page N, Baysari MT, Westbrook JI. A systematic review of the effectiveness of interruptive medication prescribing alerts in hospital CPOE systems to change prescriber behavior and improve patient safety. *Int J Med Inform*. 2017;105:22-30.
380. Payne TH, Hines LE, Chan RC, Hartman S, Kapusnik-Uner J, Russ AL, et al. Recommendations to improve the usability of drug-drug interaction clinical decision support alerts. *J Am Med Inform Assoc*. 2015;22(6):1243-1250.

-
381. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions -the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging*. 2016;11:497-505.
 382. Zhou S, Kang H, Yao B, Gong Y. An automated pipeline for analyzing medication event reports in clinical settings. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2018;18(Suppl 5):113.
 383. Ventola CL. Big Data and Pharmacovigilance: Data Mining for Adverse Drug Events and Interactions. *P T*. 2018;43(6):340-351.
 384. Iyer SV, Harpaz R, LePendu P, Bauer-Mehren A, Shah NH. Mining clinical text for signals of adverse drug-drug interactions. *J Am Med Inform Assoc*. 2014;21(2):353-362.
 385. Iyer SV, Lependu P, Harpaz R, Bauer-Mehren A, Shah NH. Learning signals of adverse drug-drug interactions from the unstructured text of electronic health records. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2013;2013:98.
 386. Tilson H, Hines LE, McEvoy G, Weinstein DM, Hansten PD, Matuszewski K, et al. Recommendations for selecting drug-drug interactions for clinical decision support. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73(8):576-585.

8 PRILOZI

Prilog 1. Lista skraćenica i oznaka

A	<i>Lexi-Interact</i> nivo rizika lek-lek interakcije, nema interakcije
ABCB1	ATP-vezujući kasetni proteini podfamilije B, član 1 (<i>ATP-Binding Cassette (ABC) transporters B1</i>)
ACE	angiotenzin-konvertujući enzim
ALIMS	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
aOR	korigovani (<i>adjusted</i>) odnos šansi
ApoA1	apolipoprotein A1
ApoB	apolipoprotein B
AS	odnos metaboličke aktivnosti (<i>activity score</i>)
AT ₂	receptor tipa 2 za angiotenzin II
ATC	anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija
AZCERT	<i>Arizona Center for Education and Research</i>
B	<i>Lexi-Interact</i> nivo rizika lek-lek interakcije, nije potrebna intervencija
C	<i>Lexi-Interact</i> nivo rizika lek-lek interakcije, pratiti pacijenta
CCI	<i>Charlson-ov indeks komorbiditeta (Charlson Comorbidity Index)</i>
CI	interval pouzdanosti (<i>confidence interval</i>)
COX	enzim ciklooksigenaza
<i>crude OR</i>	direktni odnos šansi
CYP450	citohrom-P-450 familija enzima
D	<i>Lexi-Interact</i> nivo rizika lek-lek interakcije, razmotriti izmenu terapije
DIPS	skala za procenu uzročno-posledične veze između lek-lek interakcije i pojave neželjenog događaja (<i>Drug Interaction Probability Scale</i>)
EM	normalni metabolizer (<i>extensive metabolizer</i>)
EMA	Evropska agencija za lekove (<i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Evropsko udruženje kardiologa (<i>European Society of Cardiology</i>)
ESH	Evropsko udruženje za hipertenziju (<i>European Society of Hypertension</i>)
FD	farmakodinamija

FDA	Američka uprava za hranu i lekove (<i>Food and Drug Administration</i>)
FK	farmakokinetika
GFR	brzina glomerularne filtracije (<i>glomerular filtration rate</i>)
H ₂	histaminski receptori tipa 2
HbA1c	glikozilirani hemoglobin
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A
HOBP	hronična opstruktivna bolest pluća
HR	odnos rizika (<i>hazard ratio</i>)
IM	intermedijerni metabolizer (<i>intermediate metabolizer</i>)
INN	nezaštićeni, generički naziv leka (<i>international nonproprietary name</i>)
INR	internacionalni normalizovani odnos (<i>international normalized ratio</i>)
IPP	inhibitor protonске pumpe
IQR	interkvartilni opseg (<i>interquartile range</i>)
KCl	kalijum-hlorid
KVB	kardiovaskularna bolest
LLI	lek-lek interakcije
LLI-ND	neželjeni događaj povezan sa lek-lek interakcijama
MACE	ozbiljni trombotski kardiovaskularni neželjeni događaji (<i>Major adverse cardiac events</i>)
MCH	srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (<i>mean cell hemoglobin</i>)
MCHC	srednja koncentracija hemoglobina u eritrocitima (<i>mean cell hemoglobin concentration</i>)
MCV	srednji volumen eritrocita (<i>mean cell volume</i>)
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
NP	nije primenjivo
NRL	neželjena reakcija na lek
NSAIL	nesteroidni antiinflamatorni lek
NSTEMI	akutni infarkt miokarda bez ST elevacije
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OATP1B1	organski anjonski transporter familije 1B1 (<i>organic anion transporter</i>)

OCT	organski katjonski transporter (<i>organic cation transporters</i>)
OR	odnos šansi (<i>odds ratio</i>)
PCNE	Evropska mreža za farmaceutsku zdravstvenu zaštitu (<i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>)
P-gp	P-glikoprotein
PharmGKB	baza podataka o farmakogenomici (<i>Pharmacogenomics Knowledgebase</i>)
PIK	površina ispod krive zavisnosti koncentracije leka/metabolita u funkciji vremena (<i>Area Under the Curve</i>)
PM	spori metabolizer (<i>poor metabolizer</i>)
PR	odnos prevalenci (<i>prevalence ratio</i>)
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROC-PIK	površina ispod ROC krive
RS	odnos koncentracija R(+) i S(-) enantiomera
SD	standardna devijacija
STEMI	akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom
SSRI	selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (<i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>)
SZO	Svetska zdravstvena organizacija (<i>World Health Organization</i>)
TDM	terapijsko praćenje lekova (<i>therapeutic drug monitoring</i>)
TNF	faktor nekroze tumora (<i>tumor necrosis factor</i>)
UM	ultrabrzi metabolizer (<i>ultrarapid metabolizer</i>)
Vd	volumen distribucije
WHO-UMC	Monitoring centar Svetske zdravstvene Organizacije u Upsali (<i>Uppsala Monitoring Centre</i>)
X	<i>Lexi-Interact</i> nivo rizika lek-lek interakcije, izbeći primenu

Prilog 2. Spisak tabela

Tabela 1.1 Klasifikacija kardiovaskularnih bolesti prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji	-	2
Tabela 1.2 Predominantni faktori rizika za nastanak infarkta miokarda i infarkta mozga na osnovu rezultata <i>INTERHEART</i> i <i>INTERSTROKE</i> studija	-	3
Tabela 1.3 Antitrombotički lekovi u terapiji bolesti kardiovaskularnog sistema	-	4
Tabela 1.4 Lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem	-	6-8
Tabela 1.5 Primeri inkompatibilija preparata lekova namenjenih za parenteralnu primenu	-	12
Tabela 1.6 Primeri farmakokinetičkih lek-lek interakcija na nivou resorpcije	-	14
Tabela 1.7 Najznačajniji supstrati, induktori i inhibitori P-glikoproteina	-	15
Tabela 1.8 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP1A2	-	21
Tabela 1.9 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP2C9	-	22
Tabela 1.10 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP2C19	-	23
Tabela 1.11 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP2D6	-	24
Tabela 1.12 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP2E1	-	25
Tabela 1.13 Prikaz najznačajnijih supstrata, induktora i inhibitora izoenzima CYP3A4	-	26-27
Tabela 1.14 Primeri farmakokinetičkih lek-lek interakcija na nivou izlučivanja putem bubrega	-	29
Tabela 1.15 Primeri farmakodinamskih lek-lek interakcija	-	30
Tabela 1.16 Primeri analitičkih interakcija lekova sa drugim lekovima ili biohemijskim parametrima pri određivanju iz urina	-	32
Tabela 1.17 Primeri analitičkih interakcija lekova sa drugim lekovima ili biohemijskim parametrima pri određivanju iz krvi	-	33

Tabela 1.18 Karakteristike elektronskih baza podataka za procenu lek-lek interakcija	-	35
Tabela 1.19 Uporedni prikaz elektronskih baza podataka za procenu lek-lek interakcija	-	36
Tabela 1.20 Odabrani algoritmi za procenu uzročno-posledične veze između primene leka i pojave neželjenih reakcija na lek	-	38
Tabela 3.1 Prikaz algoritma <i>Drug Interaction Probability Scale</i> za procenu uzročno-posledične veze između lek-lek interakcije (LLI) i pojave neželjenog događaja	-	54
Tabela 4.1 Karakteristike ispitivane grupe pacijenata u toku hospitalizacije (N=527)	-	59
Tabela 4.2 Povezanost demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata sa primenom većeg broja lekova u terapiji	-	60
Tabela 4.3 Povezanost demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata sa dužinom hospitalizacije	-	61
Tabela 4.4 Kliničke karakteristike ispitivane grupe pacijenata u toku hospitalizacije (N=527)	-	62
Tabela 4.5 Prikaz zastupljenosti grupa lekova prema anatomsko-terapijsko-hemijskoj (ATC) klasifikaciji primenjenih u toku bolničkog lečenja	-	63
Tabela 4.6 Karakteristike potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) u toku hospitalizacije	-	64
Tabela 4.7 Faktori pacijenta ili leka pri kojima je povećan rizik od ispoljavanja lek-lek interakcija (LLI)	-	65
Tabela 4.8 Mehanizmi potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) u toku hospitalizacije	-	66
Tabela 4.9 Uporedni prikaz učestalosti primene lekova i stupanja u potencijalne klinički značajne lek-lek interakcije (LLI) u toku hospitalizacije	-	67
Tabela 4.10 Uporedni prikaz lekova koji su najčešće bili primenjivani i koji su najčešće stupali u lek-lek interakcije (LLI) tokom bolničkog lečenja	-	68
Tabela 4.11 Očekivani ishodi potencijalnih klinički značajnih lek-lek interakcija (LLI) u toku hospitalizacije	-	69
Tabela 4.12 Prikaz lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika X u toku hospitalizacije	-	71
Tabela 4.13 Prikaz najčešćih lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika D u toku hospitalizacije	-	72

Tabela 4.14 Prikaz najčešćih lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika C u toku hospitalizacije	-	73
Tabela 4.15 Prevalenca potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) u toku hospitalizacije (N=527)	-	74
Tabela 4.16 Karakteristike pacijenata i terapije koje su bile povezane sa pojavom potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) u toku hospitalizacije	-	75
Tabela 4.17 Prevalenca i odnos prevalenci potencijalno klinički značajnih lek-lek interakcija (LLI) prema karakteristikama pacijenata	-	77
Tabela 4.18 Preporuke za upravljanje potencijalnim lek-lek interakcijama (LLI) – terapijske intervencije usmerene ka prevenciji interakcija	-	79
Tabela 4.19 Mogućnost prevencije potencijalnih lek-lek interakcija (LLI)	-	80
Tabela 4.20 Preporuke za monitoring pacijenata	-	80
Tabela 4.21 Karakteristike ispitivane grupe pacijenata u trenutku prijema na odeljenje kardiologije (N=351)	-	82
Tabela 4.22 Prevalenca potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) na prijemu	-	83
Tabela 4.23 Uporedni prikaz prevalencije i broja potencijalnih lek-lek interakcija na prijemu i u toku bolničkog lečenja	-	84
Tabela 4.24 Najčešće lek-lek interakcije (LLI) nivoa rizika D prisutne u terapiji pacijenata pre hospitalizacije	-	86-89
Tabela 4.25 Prikaz najčešćih lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika C pre hospitalizacije	-	90-91
Tabela 4.26 Očekivani ishodi potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) identifikovanih u terapiji pre prijema	-	91
Tabela 4.27 Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa identifikovanim potencijalnim lek-lek interakcijama (LLI) u trenutku prijema na odeljenje kardiologije (N=351)	-	92
Tabela 4.28 Vrednosti kliničkih parametara pacijenata sa identifikovanim potencijalnim lek-lek interakcijama (LLI) u trenutku prijema na odeljenje kardiologije (N=351)	-	93
Tabela 4.29 Vrednosti laboratorijskih parametara pacijenata sa identifikovanim potencijalnim lek-lek interakcijama (LLI) u trenutku prijema na odeljenje kardiologije (N=351)	-	94
Tabela 4.30 Razlika u vrednostima kliničkih i laboratorijskih parametara predstavljena u odnosu na prisustvo specifičnih lek-lek interakcija (LLI)	-	95-96

Tabela 4.31 Povezanost očekivanih ishoda potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) sa vrednostima kliničkih parametara van referentnog opsega na bolničkom prijemu	-	98
Tabela 4.32 Povezanost očekivanih ishoda potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) sa vrednostima laboratorijskih parametara van referentnog opsega na bolničkom prijemu	-	99
Tabela 4.33 Povezanost lek-lek interakcija (LLI) sa vrednostima kliničkih parametara van referentnog opsega na bolničkom prijemu	-	100
Tabela 4.34 Povezanost lek-lek interakcija (LLI) sa vrednostima laboratorijskih parametara van referentnog opsega na bolničkom prijemu	-	101
Tabela 4.35 Prikaz karakteristika ispitivane populacije u odnosu na prisustvo lek-lek interakcija (LLI) koje su povezane sa neželjenim reakcijama na lek (NRL) (N=351)	-	103
Tabela 4.36 Nazivi monografija identifikovanih lek-lek interakcija (LLI) povezanih sa neželjenim reakcijama na lek	-	105
Tabela 4.37 Lekovi uključeni u lek-lek interakcije (LLI) povezane sa neželjenim reakcijama na lek	-	106
Tabela 4.38 Mehanizam lek-lek interakcija (LLI) koje su povezane sa neželjenim reakcijama na lek	-	107
Tabela 4.39 Neželjene reakcije na lek (NRL) povezane sa lek-lek interakcijama (LLI) identifikovane u trenutku prijema pacijenata na bolničko lečenje	-	109-113
Tabela 4.40 Karakteristike pacijenata povezane sa pojavom klinički značajnih lek-lek interakcija (LLI) koje se dovode u vezu sa hospitalizacijom pacijenata	-	114
Tabela 4.41 Karakteristike klinički značajnih lek-lek interakcija (LLI) koje se dovode u vezu sa hospitalizacijom pacijenata	-	115
Tabela 4.42 Izračunavanje vrednosti skora za predviđanje pojave neželjenih događaja povezanih sa lek-lek interakcijama (LLI-ND) na osnovu karakteristika navedenih u LexiInteract bazi	-	116
Tabela 4.43 Prediktivna sposobnost skora za pojavu neželjenih događaja povezanih sa lek-lek interakcijama (LLI-ND)	-	117

Prilog 3. Spisak slika

Slika 1.1 Dijagram prikaza relacija između termina neželjeni događaj (<i>adverse event</i>), neželjena reakcija na lek (<i>adverse drug reaction</i>) i medicinska greška (<i>medication error</i>)	-	41
Slika 1.2 Prikaz broja publikacija na temu lek-lek interakcija (izvor: <i>PubMed</i> ; datum pristupa januar 2020. godine)	-	46
Slika 4.1 Proces odabira pacijenata	-	58
Slika 4.2 Uporedni prikaz relativne zastupljenosti lekova različitih ATC klasa među primenjenim i interagujućim lekovima	-	67
Slika 4.3 Relativna zastupljenost nivoa rizika X, D i C u očekivanim ishodima potencijalnih lek-lek interakcija	-	70

Prilog 4. Određivanje *Charlson Comorbidity Index-a*

	Condition	Variable name	Points*	Notes
1.	Myocardial infarction	MI	1	
2.	Congestive heart failure	CHF	1	
3.	Peripheral vascular disease	PVD	1	
4.	Cerebrovascular disease or transient ischemic disease	CVA	1	CVA only
5.	Hemiplegia	PLEGIA	2	If hemiplegia, do not count CVA separately
6.	Pulmonary disease/asthma	COPD	1	
7.	Diabetes	DM	1	DM only
8.	Diabetes with end organ damage	DMENDORGAN	2	If end organ damage, do not count DM separately
9.	Renal disease	RENAL	2	
10.	Mild liver disease	MILDLIVER	1	
11.	Severe liver disease	SEVERELIVER	3	
12.	Gastric or peptic ulcer	ULCER	1	
13.	Cancer (lymphoma, leukemia, solid tumor)	CANCER	2	Nonmetastatic cancer only
14.	Metastatic solid tumor	METASTASES	6	If metastatic, do not count cancer separately
15.	Dementia or Alzheimer's	DEMENTIA	1	
16.	Rheumatic or connective tissue disease	RHEUMATIC	1	
17.	HIV or AIDS	HIV	6	

*conditions with a 1-year relative risk (calculated from the proportional hazards model):

- $\geq 1.2 < 1.5$ were assigned a weight of 1;
- $1.5 < 2.5$ a weight of 2;
- $\geq 2.5 < 3.5$ a weight of 3;
- and those two conditions with weights of 6 or more were assigned a weight of 6.

Prilog 5. Izgled monografije lek-lek interakcije prema bazi *Lexi-Interact*

Primer: metoklopramid + sertralin

Interaction Analysis	Interaction Monograph
<p>Title Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / Metoclopramide</p> <p>Risk Rating D: Consider therapy modification</p> <p>Summary Metoclopramide may enhance the adverse/toxic effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Severity Moderate Reliability Rating Fair: Reported in the prescribing information</p> <p>Patient Management Seek alternatives to this combination when possible. Monitor patients receiving metoclopramide with selective serotonin reuptake inhibitors for signs of extrapyramidal symptoms, neuroleptic malignant syndrome, and serotonin syndrome.</p> <p>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Interacting Members Citalopram; Dapoxetine; Escitalopram; FLUoxetine; Fluvoxamine; PARoxetine; Sertraline; Vilazodone; Vortioxetine</p> <p>Discussion The use of metoclopramide in combination with other agents associated with development of neuroleptic malignant syndrome or extrapyramidal reactions such as tardive dyskinesia should be avoided per metoclopramide prescribing information.¹ Additionally, there may be some increased risk of serotonin syndrome with combined therapy with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) based on one case report.² In this case, a 72 year old patient who had been taking sertraline for more than 1 year experienced signs and symptoms of serotonin syndrome within hours of a single metoclopramide dose. A second case report of serotonin syndrome with this combination has been published but is only available in French.³</p> <p>Dopaminergic activity within the nigrostriatal pathway (at dopamine D1 receptors) and striatopallidal pathway (at dopamine D2 receptors) regulates output from the basal ganglia which controls movement.⁴ Metoclopramide inhibits central D2 receptors, which may cause an imbalance in dopaminergic activity between the nigrostriatal and striatopallidal pathways leading to movement-related side effects.⁵ Other medications that inhibit central dopaminergic activity either directly (e.g. antipsychotics) or indirectly (e.g. serotonergic antidepressants) may increase the likelihood of serious movement-related side effects in patients receiving metoclopramide. The pathophysiology of neuroleptic malignant syndrome is poorly understood, but the syndrome is associated with many of the same drugs (e.g. antipsychotics, serotonergic antidepressants) as extrapyramidal side effects and similar precautions regarding the use of multiple associated agents should be taken.^{1,6} An increase in serotonin syndrome with the combination of SSRIs and metoclopramide may be the result of dopaminergic and/or serotonergic actions of metoclopramide in combination with serotonergic effects of SSRIs.²</p> <p>Footnotes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metozolv ODT (metoclopramide HCl) [prescribing information]. Morrisville, NC: Salix Pharmaceuticals, Inc.; September 2011. 2. Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction. <i>Ann Pharmacother.</i> 2002;36(1):67-71. [PubMed 11816261] 3. Vandemergel X, Beukinga I, Neve P. Serotonin syndrome secondary to the use of sertraline and metoclopramide. <i>Rev Med Brux.</i> 2000;21(3):161-163. [French]. [PubMed 10925598] 4. Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. <i>Trends Neurosci.</i> 2000;23(Suppl):S64-70. [PubMed 11052222] 5. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010;31(1):11-19. [PubMed 19886950] 6. Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. <i>Ann Pharmacother.</i> 2008;42(9):1290-1297. [PubMed 18628446] 	

Prilog 6. Drug Interaction Probability Scale

za procenu uzročno-posledične veze između lek-lek interakcije i pojave neželjenog događaja

Questions	Yes	No	Unk or NA
1. Are there previous <i>credible</i> reports of this interaction in humans?	+1	-1	0
2. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of precipitant drug?	+1	-1	0
3. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of object drug?	+1	-1	0
4. Is the event consistent with the known or reasonable time course of the interaction (onset and/or offset)?	+1	-1	0
5. Did the interaction remit upon dechallenge of the precipitant drug with no change in the object drug? (if no dechallenge, use Unknown or NA and skip Question 6)	+1	-2	0
6. Did the interaction reappear when the <i>precipitant</i> drug was readministered in the presence of continued use of object drug?	+2	-1	0
7. Are there reasonable alternative causes for the event? *	-1	+1	0
8. Was the object drug detected in the blood or other fluids in concentrations consistent with the proposed interaction?	+1	0	0
9. Was the drug interaction confirmed by any objective evidence consistent with the effects on the object drug (other than drug concentrations from question 8)?	+1	0	0
10. Was the interaction greater when the precipitant drug dose was increased or less when the precipitant drug dose was decreased?	+1	-1	0

Unk – unknown; NA – not applicable; Object drug = Drug affected by the interaction; Precipitant drug = Drug that causes the interaction.

*Consider clinical conditions, other interacting drugs, lack of adherence, risk factors (eg, age, inappropriate doses of object drug). A NO answer presumes that enough information was presented so that one would expect any alternative causes to be mentioned. When in doubt, use Unknown or NA designation.

Total score: ___ Highly Probable: >8
 Probable: 5–8
 Possible: 2–4
 Doubtful: <2

9 BIOGRAFIJA

Milena Kovačević rođena je 1988. godine u Gospiću. Završila je Devetu beogradsku gimnaziju „Mihailo Petrović-Alas“, prirodno-matematički smer. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2006/07. godine, a diplomirala 2011. godine sa prosečnom ocenom 9,59. Jednogodišnji pripravnički staž obavila je u Apotekarskoj ustanovi „Beograd“ i apoteci Kliničko-bolničkog centra Zemun tokom 2011-2012. godine. Naredne godine je položila stručni ispit za farmaceute u Ministarstvu zdravlja Republike Srbije. Doktorske akademske studije - modul farmakokinetika i klinička farmacija upisala je školske 2011/12. godine na Farmaceutskom fakultetu, Univerzitet u Beogradu. Na istom fakultetu završila je akademsku specijalizaciju Farmaceutska zdravstvena zaštita.

Na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu zaposlena je od 2012. godine, gde učestvuje u pripremi i izvođenju praktične nastave.

Bila je uključena u realizaciju sledećih projekata: „*EDQM (The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare)* – Ispitivanje indikatora Farmaceutske zdravstvene zaštite“ (2013-2014); *Reinforcement of the Framework for Experiential Education in Healthcare in Serbia (ReFEEHS)*, kofinansiran od strane Erasmus+ programa KA2 (2015-2018); projekat osnovnih istraživanja Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, pod nazivom Bazična i kliničko-farmakološka istraživanja mehanizma dejstva i interakcija lekova u nervnom i kardiovaskularnom sistemu (2018-).

Boravila je na usavršavanju iz oblasti farmakoepidemiologije i bezbednosti lekova na Univerzitetu u Utrehtu, Holandija (2018). Član je Evropske asocijacije za kliničku farmakologiju i terapiju (*EACPT*) i Međunarodnog udruženja za farmakoepidemiologiju (*ISPE*).

Do sada je objavila 9 radova u međunarodnim časopisima i ukupno 16 saopštenja.

10 IZJAVE

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Милена М. Ковачевић

Број индекса 11/2011

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Процена учесталости и предиктора клинички значајних лек-лек интеракција и њихов утицај на исходе терапије пацијената са кардиоваскуларним обољењима

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, _____

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Милена М. Ковачевић

Број индекса 11/2011

Студијски програм Фармакокинетика и клиничка фармација

Наслов рада Процена учесталости и предиктора клинички значајних лек-лек интеракција и њихов утицај на исходе терапије пацијената са кардиоваскуларним обољењима

Ментор проф. др Бранислава Миљковић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, _____

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Процена учесталости и предиктора клинички значајних лек-лек интеракција и њихов утицај на исходе терапије пацијената са кардиоваскуларним обољењима

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве.)

Потпис аутора

У Београду, _____

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално– без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.