

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU**  
**UNIVERZITETA U BEOGRADU - FARMACEUTSKOG FAKULTETA**

Nastavno-naučno veće Farmaceutskog fakulteta, na sednici održanoj 30.1.2020. godine, imenovalo je Komisiju za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom „**Procena učestalosti i prediktora klinički značajnih lek-lek interakcija i njihov uticaj na ishode terapije pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima**“, kandidata magistra farmacije Milene Kovačević, u sastavu:

- Dr sc. Branislava Miljković - mentor rada, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet
- Dr sc. Sandra Vezmar Kovačević - redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet
- Dr sc. Slavica Radovanović – viši naučni saradnik, Klinika za internu medicinu, Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“
- Dr sc. Predrag Stevanović – redovni profesor, Klinika za anesteziologiju sa reanimatologijom, Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

Posle izvršene analize priložene doktorske disertacije, članovi Komisije podnose Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta u Beogradu sledeći:

**I Z V E Š T A J**

**A. SADRŽAJ DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija je napisana na 183 strane kucanog teksta formata A4, fontom *Cambria*, veličine 12 i jednostrukim proredom. Sadrži 64 tabele, 5 slika i 386 literaturnih navoda. Sadržaj teze je izložen u sledećim poglavljima: Uvodna razmatranja (47 strana), Ciljevi istraživanja (1 strana), Metodologija istraživanja (9 strana), Rezultati istraživanja (60 strana), Diskusija (31 strana), Zaključak (4 strane) i Literatura (31 strana). Na početku doktorske disertacije je priložen sažetak/*abstract*, a na kraju se nalaze prilozi (ukupno 6), kratka biografija kandidata, i potpisane izjave kandidata o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije i korišćenju doktorske disertacije.

Poglavlje **Uvodna razmatranja** sastoji se iz tri dela sa osvrtom na (1) kardiovaskularne bolesti (KVB), (2) lek-lek interakcije (LLI), i (3) pojavu neželjenih

dogadjaja na lek kao posledicu LLI. U prvom delu uvoda istaknuti su epidemiološki podaci o prevalenci, stopi mortaliteta i morbiditeta uzrokovanih KVB, kao i opterećenju za zdravstvene sisteme. Predstavljena je klasifikacija KVB prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti Svetske zdravstvene organizacije, i prikazani su faktori rizika za nastanak KVB sa vrednostima pripisivog rizika. Dat je prikaz terapijskih pristupa u lečenju najčešćih KVB, sa tabelarnim predstavljanjem antitrombotičkih sredstava (anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija, ATC klasa B) i lekova koji deluju na kardiovaskularni sistem (ATC klasa C). Uz predstavljenu korist od primene lekova u terapiji ili prevenciji KVB, uz citiranje odgovarajućih literaturnih navoda, istaknuto je da se za primenu lekova u terapiji KVB vezuje i određeni broj terapijskih problema, koji ometaju postizanje željenih terapijskih ishoda. Stoga su u ovom podpoglavlju prikazani najčešći uzroci suboptimalnih ishoda terapije. Kardiovaskularni lekovi predstavljaju najčešće uzročnike neželjenih događaja i neželjenih reakcija na lek (NRL) koji dovode do hospitalizacije pacijenata. Međutim, konkretni podaci o vrsti i zastupljenosti LLI kao uzroka terapijskih problema u populaciji pacijenata sa KVB nisu poznati u dovoljnoj meri, kao ni njihov uticaj na ishode terapije pacijenata. Drugi deo uvoda posvećen je detaljnom pojašnjenju termina LLI, njihove klasifikacije, prikazu mehanizama sa primerima LLI i interakcija lekova sa biohemijskim parametrima, pojašnjenju njihovog kliničkog značaja, opisani su dostupni alati za identifikaciju LLI, kao i načini procene uzročno-posledične veze između LLI i neželjenog događaja. Prikazani su mehanizmi (1) hemijskih i farmaceutskih interakcija, (2) farmakokinetičkih interakcija – sa osvrtom na procese resorpcije, raspodele, metabolizma i izlučivanja leka; (3) farmakodinamskih interakcija – antagonističkih, agonističkih i sinergističkih; i (4) interakcija lekova sa biohemijskim parametrima, prilikom njihovog određivanja iz urina ili krvi. Uz pojašnjenje mehanizma interakcija, predstavljeni su i primeri navedenih klasa interakcija sa očekivanim posledicama. Pored poznavanja mehanizama određene LLI, za potpuno razumevanje kliničkog značaja LLI potrebno je raspolagati informacijama o težini, odnosno ozbiljnosti mogućeg ishoda, podacima o postojanju dokaza o ishodima LLI u bilo kojoj od faza kliničkih istraživanja (I-IV), odnosno o dokumentovanosti LLI, što je pojašnjeno u ovom delu uvoda. Dalje, doktorandkinja je pregledom literature objedinila različite metode za procenu uzročno-posledične veze između LLI i neželjenih ishoda terapije, sa prikazom prednosti i nedostataka osnovnih grupa alata: konsenzus eksperata ili klinički panel, probablističke metode i algoritmi. U okviru ovih razmatranja, dato je pojašnjenje za algoritam *Drug Interaction Probability Scale (DIPS)* koji je korišćen u identifikaciji klinički značajnih LLI u sprovedenom istraživanju. Značajan deo ovog podpoglavlja predstavlja objedinjeni prikaz dostupnih alata za identifikaciju LLI, sa uporednim prikazom podataka od značaja prilikom korišćenja navedenih elektronskih baza (mogućnost pristupa, jednostavnost primene, informacije koje se nalaze u okviru monografije LLI), kao i uporednim prikazom specifičnosti i senzitivnosti različitih baza u identifikaciji klinički značajnih LLI. Sumirajući karakteristike različitih baza podataka, *Lexi-Interact* baza, koja je bila korišćena u okviru ovog doktorskog istraživanja, bila je među najboljima po pitanju relevantnosti, kompletnosti i jednostavnosti korišćenja aplikacija, sa visokom senzitivnošću i specifičnošću. U trećem delu uvodnih razmatranja, pored terminoloških pojašnjenja pojmova u vezi sa bezbednosnim profilom leka, prikazani su epidemiološki podaci neželjenih događaja povezanih sa primenom lekova u zdravstvenim sistemima, njihove posledice u pogledu broja hospitalizacija pacijenata, dužine

bolničkog lečenja i povećanja troškova. U okviru predavljanja faktora rizika koji predisponiraju pacijenta za pojavu neželjenih događaja ili neželjenih reakcija na lek (NRL), istaknut je uticaj LLI. Finalno, opsežnim pregledom literature navedena je prevalenca LLI kao uzroka neželjenih događaja i NRL, koje su mogle biti izbegnute kod pacijenata. Dalje, pacijenti sa KVB imaju povećan rizik od pojave klinički značajnih LLI zbog primene većeg broja lekova u terapiji, propisivanja lekova sa uskom terapijskom širinom, ali i samo prisustvo KVB može biti faktor varijabilnosti u farmakokinetici leka, a posledično i u odgovoru na lek.

**Ciljevi istraživanja** su jasno definisani - određivanje prevalence i detaljnih karakteristika (vrste, nivoa rizika, stepena ozbiljnosti i mehanizama) potencijalnih LLI na prijemu i tokom hospitalizacije pacijenata na odeljenju kardiologije. Dalje, cilj je bila identifikacija subpopulacija pacijenata sa većom prevalencom potencijalnih i klinički značajnih LLI, kao i identifikacija prediktora (demografske i kliničke karakteristike pacijenta, karakteristike terapije, oslabljena funkcija bubrega i jetre) za pojavu potencijalnih i klinički značajnih LLI. Takođe, imajući na umu da su LLI opisane kao uzrok neželjenih ishoda terapije koji se često može izbeći, vršena je procena terapijskih intervencija u cilju smanjenja učestalosti i broja potencijalnih i klinički značajnih LLI, na osnovu podataka iz *Lexi-Interact* baze. Dalje, u cilju procene kliničkog značaja LLI i njihovog uticaja na ishode terapije pacijenata sa KVB, vršeno je ispitivanje povezanosti između očekivanih i stvarnih ishoda LLI; određivanje prevalence, vrste i ishoda klinički značajnih LLI koje se dovode u vezu sa pojavom NRL i hospitalizacijom pacijenata na odeljenju kardiologije. Finalno, cilj jednog dela istraživanja bio je i razvoj skora za predikciju pojave neželjenih događaja na lek usled klinički značajnih LLI u populaciji pacijenata sa KVB. Ciljevi ove doktorske disertacije su realizovani kroz u faze istraživanja.

U poglavlju **Metodologija istraživanja** opisan je dizajn istraživanja, selekcija pacijenata, kriterijumi za isključivanje iz istraživanja, uz navođenje vrste podataka koji su preuzimani iz medicinske dokumentacije pacijenata na prijemu i tokom bolničkog lečenja na odeljenju kardiologije. Prikupljeni su demografski podaci (pol, starost, telesna masa, indeks telesne mase), kliničke karakteristike (dijagnoza, istorija bolesti, razlog hospitalizacije, komorbiditeti), karakteristike terapije (terapija primenjivana pre prijema, uključujući lekove sa režimom izdavanja bez recepta, biljne lekove i dijetetske suplemente; terapija tokom hospitalizacije) kao i ukupna dužina hospitalizacije. Vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, frekvenca rada 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.

Detaljno je prikazan postupak identifikacije potencijalnih LLI korišćenjem *Lexi-Interact* baze podataka, uz pojašnjenje oznaka nivoa rizika. 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 (izbeći primenu), D (izmena terapije) i C (pratiti pacijenta) stepena rizika. Navedeni su podaci koji su preuzimani iz monografije LLI, uz obrazloženje načina njihove primene i tumačenja. Potencijalne LLI identifikovane su u dva posmatrana perioda: analizom istovremeno primenjene terapije pre prijema pacijenta na bolničko lečenje, kao i tokom hospitalizacije. Dalje, opisan je dvostepeni postupak identifikacije klinički značajnih LLI u trenutku prijema pacijenta, koji se zasnivao na (1) primeni *DIPS*, za razlikovanje doprinosa potencijalne LLI specifičnom ishodu terapije pacijenta, u poređenju sa drugim potencijalnim uzrocima. U istraživanju, potencijalne LLI sa procenjenom kauzalnošću sa NRL najmanje kao „moguća“ (*probable*, *DIPS* skor  $\geq 2$ ), razmatrane su na drugom koraku procene povezanosti sa stvarnim ishodom pacijenta. U drugom koraku sprovedena je ponovna procena postojanja uzročno-posledične veze između LLI sa procenjenom vrednošću *DIPS* skora  $\geq 2$ , sa kliničkim ishodima 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).

U nastavku poglavlja, precizirane su i definisane aktivnosti u okviru svake faze istraživanja, uz pojašnjenje procene i odabira veličine uzorka. U delu Statistička obrada podataka, taksativno su navedene korišćene statističke metode, u zavisnosti od prirode podataka, uključujući i parametarske i neparametarske testove. Rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički. 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.*).

U poglavlju **Rezultati istraživanja** prikazani su originalni rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije. Rezultati su prikazani kroz 43 tabele i 2 slike, u okviru tri podpoglavlja koji odgovaraju fazama istraživanja, definisanim i prikazanim u okviru poglavlja Metodologija istraživanja. Na početku su predstavljeni rezultati deskriptivne statistike, sa uvođenjem različitih testova inferencijalne statistike u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja. U 20 tabela sumirani su rezultati dobijeni na uzorku od 527 pacijenata na osnovu podataka u toku bolničkog lečenja, dok se u preostale 23 tabele navode najznačajniji rezultati o potencijalnim i klinički značajnim LLI identifikovanim u trenutku prijema pacijenata na odeljenje kardiologije (351 pacijent).

U poglavlju **Diskusija** predstavljena je uporedna analiza rezultata disertacije sa dostupnim literaturnim podacima. U okviru ovog poglavlja pojašnjena su i ograničenja sprovedene studije, uz navođenje načina za unapređenje budućih istraživanja u ovoj oblasti.

Na kraju doktorske disertacije navedeni su najznačajniji **Zaključci** koji proizilaze iz rezultata istraživanja i njihove analize.

Poglavlje **Literatura** sadrži spisak od 386 referenci koje su korišćene u doktorskoj disertaciji, citiranih vankuverskim stilom.

## **B. OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA**

U okviru prve faze istraživanja koja je bila posvećena identifikaciji i analizi potencijalnih LLI tokom hospitalizacije pacijenata, u analizu je uljučeno 527 pacijenata, prosečne starosti  $69,7 \pm 10,8$  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%). 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%), dok su antiinfektivni lekovi bili zastupljeni u 5,8% primena lekova tokom bolničkog lečenja.

Potencijalno klinički značajne LLI identifikovane su u 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 (5 088, 91%), dok je ozbiljnih bilo 482 (8,6%). 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%). Lekovi su najčešće stupali u potencijalne LLI na nivou metabolizma (50,14%), i to preko CYP3A4 (22,49% u okviru metabolizma) i CYP2C9 (15,84%) izoenzima.

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 (14,27%), dok su dva puta ređe bili uključeni u potencijalne klinički značajne LLI. Veći interagujući potencijal (zastupljenost među interagujućim lekovima > zastupljenosti među primenjenim lekovima) pokazali su lekovi u terapiji kardiovaskularnog i muskuloskeletnog sistema, a potom slede antitrombotički lekovi i lekovi u terapiji bolesti respiratornog sistema.

Najveća zastupljenost među očekivanim neželjenim ishodima 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. U proseku, oboljenja nekog od glavnih organa za eliminaciju leka (bubrega ili jetre) bila su prisutna u oko 12,9% izloženosti LLI, opseg između različitih grupa pacijenata 0-28,2%. Među KVB, pacijenti sa infarktomiokarda u anamnezi imali su najveću

zastupljenost oboljenja eliminacionih organa u odnosu na identifikovane potencijalne LLI (16,1%).

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).

Broj lekova identifikovan je kao značajan prediktor pojave svih klasa LLI. Korišćenjem multivarijatne logističke regresione analize, kao dodatni prediktori identifikovani su ( $p < 0,05$ ): za pojavu X klase LLI- aritmija, amjodaron, ciprofloksacin, kalijum-hlorid i ofloksacin; za pojavu D klase LLI - alopurinol, amjodaron, klopidogrel, diklofenak, ibuprofen, kalijum-hlorid i simvastatin; za pojavu C klase LLI: srčana insuficijencija, hipertenzija, furosemid i izosorbidmononitrat. Starost i pol nisu pokazale statistički značajnu povezanost sa pojavom potencijalnih LLI. Prevalenca X klase LLI bila je značajno veća u subpopulacijama pacijenata sa većim brojem lekova, 7-9 i  $\geq 10$  (odnos prevalenci, *prevalance ratio*, 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  $\geq 7$  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.

Identifikovano je ukupno 16 različitih terapijskih intervencija usmerenih ka prevenciji potencijalnih LLI, a koje se zasnivaju na FK ili FD 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  $H_2$  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. 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 (X: sa 5,69% na 1,52%; D: sa 47,44% na 31,31%), dok je većina pacijenata ostala izložena interakcijama klase C (sa 93,74% na 93,17%). 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.

Druga faza istraživanja uključila je podatke za 351 pacijenta, sa potpunom medicinskom dokumentacijom u trenutku prijema na odeljenje kardiologije. Zastupljenost polova bila je slična (muškarci 51,6%), dok je prosečna starost pacijenata iznosila  $70 \pm 10$  godina. Medijana broja lekova primenjivanih pre prijema u bolnicu iznosila je 6 [interkvartilni opseg, 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 pectoris (11,4%). Primenom *Lexi-Interact* baze podataka u proceni terapije pre prijema, od 5931 parova lekova potencijalne LLI identifikovane su u 1614 (27%). Od identifikovanih LLI, najbrojnije su bile klase C (1460, 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%). Po mehanizmu su najzastupljenije bile FD LLI (1196, 74,10%), FK 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 FK procesa, dominantne su bile LLI na nivou eliminacije (263, 59,77%), dok su na nivou resorpcije bile najređe (12, 2,73%). 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 FK 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. 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 ( $p < 0,05$ ).

Očekivani ishodi potencijalnih LLI bili su: hipotenzija (60,1% svih identifikovanih LLI), uticaj na bubrežnu funkciju (50,4%), povećan rizik od krvarenja (26,5%), bradikardija (25,6%), narušena kontola glikemije (25,4%), smanjenje dejstva leka na kardiovaskularni sistem (25,1%), hiperkalijemija (23,4%), toksičnost digoksina (14,8%), hipokalijemija (6,3%), potom smanjenje antikoagulantnog ili antiagregacionog efekta (4,8%), dok su moguća prolongacija QTc intervala (2,6%) ili atrioventrikularni blok (1,7%) bili znatno ređi.

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 korigovanim odnosom šansi (*adjusted odds ratio*, aOR) od 13,96, ali prilično širokim intervalom pođdanosti (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).

U trećoj fazi istraživanja 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. Parovi lekova koji su stupali u LLI povezane sa NRL detaljno su prikazani u odgovarajućoj tabeli. U LLI koje su bile povezane sa NRL učestvovao je 41 različit lek 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). Posmatrajući mehanizam interakcija, dominantne su bile farmakodinamske interakcije, sa učestalošću od 57,14% (32), potom slede farmakokinetičke sa 26,79% (15), dvostruki mehanizam je bio prisutan u 6 LLI (10,71%), dok je označen kao nepoznat u 3 LLI (5,36%). Farmakodinamske interakcije su skoro u potpunosti uključivale sinergističko ili aditivno delovanje, sa pojačanim efektom leka/lekova, dok je antagonizam bio zabeležen u samo jednom primeru LLI. U osnovi farmakokinetičkih i farmakokinetičko/farmakodinamskih interakcija dominantan je bio proces metaboličke transformacije leka, i to CYP3A4 metaboličkog puta.

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.

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 1,231,63),  $p < 0,001$ . Karakteristike samih LLI, kao što su nivo rizika, ozbiljnost i mehanizam interakcije, bile su značajno povezane sa pojavom neželjenog ishoda LLI u ispitivanoj populaciji. Razvoj skora za predviđanje pojave budućih neželjenih događaja usled kumulativnog rizika od prisutva većeg broja potencijalnih LLI (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. 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. 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. Skor LLI-ND 1 pokazao je nešto bolje parametre specifičnosti i senzitivnosti za odabrane granične vrednosti skora. 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,  $p < 0,001$ .

## **C. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA DOKTORSKE DISERTACIJE SA**

### **PODACIMA IZ LITERATURE**

S obzirom da terapija KVB 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. Savremeni vodiči za terapiju bolesti zasnovani na dokazima (*Evidence Based Medicine*) 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. [1] Uz evidentnu korist dokazanu u većem broju kliničkih studija, za primenu lekova u terapiji KVB vezuje se ipak i određeni broj terapijskih problema. [2, 3] Značajno je istaći da je prisustvo terapijskih problema značajno udruženo sa negativnim kliničkim ishodima kod pacijenata sa KVB. [4, 5] Konkretni podaci o vrsti i zastupljenosti LLI kao uzroka terapijskih problema u populaciji pacijenata sa KVB nisu poznati u dovoljnoj meri, kao ni njihov uticaj na ishode terapije pacijenata. 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. [6, 7] Drugi autori objavili su podatke o prevalenci LLI samo u selektovanim grupama pacijenata sa srčanom insuficijencijom. [8, 9] Međutim, identifikacija, i još značajnije, kvantifikacija rizika i posledica LLI u populaciji pacijenata sa KVB nije okarakterisana u dovoljnoj meri. Nedostatak dokaza o uticaju LLI na bezbednost i/ili efikasnost terapije može dovesti, kako do potcenjivanja, tako i do precenjivanja rizika po pacijenta. [10] 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. U literaturi su prikazani podaci da su LLI bile odgovorne za 16,6-49% slučajeva hospitalizacija uzrokovanih pojavom NRL. [11-14] Potrebno je istaći da je značajan procenat NRL koje su zahtevale hospitalizaciju mogao biti izbegnut, odnosno preveniran; između 20-92%. [15] *Dechanont* i saradnici su kao rezultat meta-analize prijavili medijalnu vrednost prevalencije od 1,1% za hospitalizacije uzrokovane LLI. [11] Međutim, drugi autori ističu da su publikovani rezultati sa nižom prevalencijom klinički značajnih LLI posledica nedostatka razumevanja i prepoznavanja LLI, [10] sa tvrdnjom da stvarni obim štetnih posledica LLI nije ustanovljen. [16, 17]

Prema rezultatima iz disertacije, izloženost potencijalnim LLI kod hospitalizovanih pacijenata sa KVB izuzetno je visoka, sa procenjenom prevalencijom 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%. [18-24] Podaci su prijavljeni iz Austrije, Švajcarske, Holandije, Norveške i Brazila. Prosečan broj potencijalnih LLI po pacijentu bio je značajno viši u prikazanoj disertaciji, u odnosu na druga istraživanja (10,61 prema 1-3), dok je prosečan broj lekova po pacijentu približno isti. [18, 19, 25-27] Osnovni razlog uočenog odstupanja rezultata može se pripisati korišćenju različitih baza podataka za identifikaciju LLI, koje se mogu značajno razlikovati u senzitivnosti i specifičnosti. Bez obzira na razlike u korišćenim alatima 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. [28] Veliki broj studija potvrdio je uticaj broja lekova u terapiji kao najznačajniju karakteristiku povezanu sa pojavom, kako potencijalnih LLI, tako i NRL. [9, 22, 23, 29, 30] U prikazanom doktorskom istraživanju odnos prevalencije (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. 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 disertacije u saglasnosti su sa prethodnim istraživanjima, gde su ACE inhibitori, digoksin, furosemid i spironolakton identifikovani kao prediktori za pojavu LLI. [23, 24, 31-33] Navedeni lekovi su sastavni deo terapije za hroničnu srčanu insuficijenciju, i propisuju se u kombinaciji, zbog čega je polifarmacija često prisutna kod ovih pacijenata. Prema rezultatima prikazanim u doktorskoj disertaciji, 94% pacijenata sa srčanom insuficijencijom primenjivalo je 5 ili više lekova tokom bolničkog lečenja, a čak 41,3% primenjivalo je deset ili više lekova.

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, [23, 34, 35] povezanost ne zadržava statističku značajnost nakon prilagođavanja za broj lekova i druge ometajuće varijable. [22, 29] 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. [22, 35] Detaljnijom analizom karakteristika ispitivane populacije, u studiji *Gagne* i saradnika prosečna starost pacijenata bila je 51 godinu, [35] dok je u istraživanju iz doktorske disertacije 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.

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. [36-38] Upravo su takve kombinacije lekova bile često određene i u doktorskom istraživanju, sa prisustvom u okviru LLI najvišeg nivoa rizika (klase X): 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. [37] Time se može zaključiti da su navedeni lekovi često dovodili do pojave samog neželjenog događaja. U sprovedenoj 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. 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%), [24, 39, 40] dok drugi rezultati ukazuju da je između 22-26% hospitalizacija usled pojave neželjenih događaja u osnovi imalo LLI. [11, 41] 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. [19] Rezultati istraživanja ukazali su na značajan broj potencijalnih LLI gde je bilo istovremeno prisutno oboljenje bubrega i/ili jetre. 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.

Prilikom procene 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. 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. 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 doktorskog istraživanja bili su očekivani. [42, 43] 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. [11, 44, 45] Ova razlika u prikazanim rezultatima u vezi sa interakcijama antitrombotičke terapije može se objasniti metodološkim pristupom istraživanja. Može se očekivati da su pacijenti sa velikim krvarenjem bili sprovedeni kroz urgentni prijem ili u druge ustanove. [46] 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.

Kako je prethodno opisano u literaturi, pacijenti sa KVB su pod povećanim rizikom od nastanka klinički značajnih LLI uopšteno, [47-50] 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 na 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. [10] Dobro je poznato da neželjeni događaji i LLI sa postepenim javljanjem simptoma ili koji su neočekivani, uglavnom ostaju neprepoznati od strane lekara. [10, 51] Istraživanjem u sklopu ove doktorske disertacije 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. [10, 11] 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*).

Interesantan 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 da bude posledica višeg nivoa opreza 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 izbeći korekcijom doze leka pogođenog interakcijom. [52] Rezultati disertacije prikazuju 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, dok je u LLI sa neželjenim ishodom učestvovao 41 različit lek 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. [53, 54] Revijalni rad iz 2014. godine navodi da su lekovi u terapiji KVB bili zastupljeni u proseku u 33,9% hospitalizacija uzrokovanih NRL [IQR 19,9-58,6%], i 42,3% hospitalizacija uzrokovanih 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*). [53]

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. [39] 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 antidepresive; makrolidne antibiotike; lekove za lečenje gihta (inhibitori sinteze mokraćne kiseline); kao i lekove u terapiji benigne hiperplazije prostate (antagonisti alfa-adrenergičkih receptora). 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. [55]

Rezultati doktorske disertacije navode da su lekovi sa dejstvom na kardiovaskularni sistem imali najveću učestalost u okviru klinički značajnih LLI. U okviru te grupe lekova, ACE inhibitori bili su najčešće prisutni, a slede spironolakton, amjodaron i digoksin. 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. [56-58] Međutim, rezultati istraživanja u sklopu izrade disertacije 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. Kako je u zaključcima brojnih studija istaknuto da LLI predstavljaju realan problem u kliničkoj praksi, [59] elektronski dostupne baze podataka

moгу 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*). [60] 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. Međutim, generisanje velikog broja upozorenja o potencijalnim LLI dovelo je do tzv. zamora 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. [61, 62] 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 minornih i/ili LLI umerene ozbiljnosti. [60, 63] Nasuprot tome, podaci iz ovog 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. Očekivano 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, odnosno, vrednost kriterijuma odgovarala je vrednostima OR ili aOR, kao što je preporučeno u literaturi. [64] 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  $\geq 7$  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. 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.

## LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.

41. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 2002;36(9):1331-1336.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):796-807.
46. 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.
47. Faulx MD, Francis GS. Adverse drug reactions in patients with cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol.* 2008;33(12):703-768.
48. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J.* 2013;34(36):2804-2811.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Talbot J, Aronson JK. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions Principles and Practice. 6th ed: Wiley-Blackwell; 2012.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

## **D. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE SASTAVNI DEO**

### **DOKTORSKE DISERTACIJE**

Rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije do sada su objavljeni u tri rada u časopisima koji su na SCI listi (dva rada kategorije M21 i jedan rad kategorije M23), kao i u formi saopštenja na međunarodnim (četiri saopštenja) i domaćim (dva saopštenja) naučnim skupovima štampanih u izvodu. Podaci o publikovanim radovima dati su u nastavku.

#### **Vrhunski međunarodni časopis (M21)**

- **Kovačević M**, Vezmar Kovačević S, Radovanović S, Stevanović P, Miljković 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.
- **Kovačević M**, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Radovanović S, Stevanović 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.

### Međunarodni časopis (M23)

- **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.

### Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu (M34)

- **Kovačević M**, Vezmar Kovačević S, Radovanović S, Stevanović P, Miljković B. Clinically significant drug-drug interactions in cardiovascular dis-eases: comparing the prevalence and prescribing patterns between inpatient and outpatient settings. *14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) „Clinical pharmacology meeting tomorrows health care challanges“*, 29 June–2 July 2019, City Conference Centre, Stockholm, Sweden, The Abstracts, EACPT-1139 *European Journal of Clinical Pharmacology* (2019) 75 (Suppl 1): S38-39.
- **Kovačević M**, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Radovanović S, Stevanović P. The prevalence of potential drug-drug interactions in hospital setting: cardiovascular diseases versus comorbidities. *Pharmacotherapy/ACCP (American College of Clinical Pharmacy) 2017 Virtual Poster Symposium, ACCP (American College of Clinical Pharmacy)*, 37(6), pp. e38 - e38, 0277-0008, DOI: 10.1002/phar.1964, Sjedinjene Američke Države, 17. - 18. maj, 2017.
- **Kovačević M**, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Radovanović S. Predictors of potential clinically significant drug-drug interactions in patients with heart failure. *Pharmacotherapy/ACCP (American College of Clinical Pharmacy) 2016 Virtual Poster Symposium, ACCP (American College of Clinical Pharmacy)*, 36(7), pp. e87 - e87, 0277-0008, DOI: 10.1002/phar.1782, Sjedinjene Američke Države, 18. - 19. maj, 2016.
- **Kovačević M**, Miljković B, Vezmar Kovačević S, Radovanović S. Drug-drug interactions assessment: potential to improve therapy outcomes in elderly Serbian patients with cardiovascular disease. *Pharmacotherapy/ACCP (American College of Clinical Pharmacy) 2015 Virtual Poster Symposium, ACCP (American College of Clinical Pharmacy)*, 35(5), pp. e66 - e66, 0277-0008, DOI: 10.1002/phar.1606, Sjedinjene Američke Države, 18. - 19. maj, 2015.

### Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu (M64)

- **Kovačević M**, Vezmar Kovačević S, Čulafić M, Radovanović S, Stevanović P, Prostran M, Miljković M. Povezanost lek-lek interakcija sa hiper/hipokalijemijom kod hospitalizovanih pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima. *VII Kongres farmaceuta*

*Srbije sa međunarodnim učešćem, Zbornik sažetaka, Beograd, 10. - 14. oktobar, 2018. Arh.farm 2018;68(3):520-521.*

- **Kovačević M.**, Vezmar Kovačević S., Miljković B., Radovanović S., Stevanović P.. Potencijalne interakcije lekova u starijih pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima, *VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Zbornik sažetaka, Savez farmaceutskih udruženja Srbije, pp. 223 - 224, 978-86-918145-0-2, Beograd, 15. - 19. oktobar, 2014.*

## **E. ZAKLJUČAK - OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DOKTORSKE**

### **DISERTACIJE**

Savremeni standardi kvaliteta zdravstvene zaštite naglašavaju značaj bezbednosti pacijenata, tako da pojava neželjenih događaja u vezi sa primenom leka predstavlja javnozdravstveni problem, koji zaokuplja zdravstvene profesionalce, naučnu i istraživačku zajednicu, kao i donosiocce odluka. 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 starijih pacijenata, pacijenata sa oboljenjima bubrega i jetre, različitim komorbiditetima i u prisustvu drugih istovremeno primenjenih lekova.

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, kod starijih pacijenata se može očekivati češća pojava neželjenih događaja ili NRL usled manifestacije farmakodinamskih ili farmakokinetičkih LLI. 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.

Rezultati ove doktorske disertacije daju doprinos ka razumevanju učestalosti, karakteristika i posledica klinički značajnih LLI u populaciji pacijenata sa KVB. Uvidom u najčešće LLI koje se javljaju u ovoj populaciji pacijenata, kao i razumevanjem njihovog mehanizma, mogu se predložiti terapijske intervencije za smanjenje rizika od neželjenih događaja. U potencijalne LLI, pored antitrombotičkih i lekova koji deluju na kardiovaskularni sistem, stupalo je još sedam različitih ATC klasa (lekovi u terapiji bolesti muskuloskeletnog, nervnog, respiratornog i genitourinarnog sistema, kao i antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu, hormoni za sistemsku primenu, antineoplastici i imunomodulatori). Kako je u toku

bolničkog lečenja određena visoka prevalenca potencijalnih LLI najvišeg nivoa rizika (X 5,7%, D 47,4%), integracija elektronske baze za identifikaciju LLI u elektronski zdravstveni sistem može olakšati donošenje odluka u vezi sa terapijom pacijenta, u cilju prospektivnog smanjenja rizika od klinički značajnih posledica neodgovarajućih kombinacija lekova.

Identifikovani su različiti lekovi kao prediktori pojave određenih klasa potencijalnih LLI, što može dati preporuke o mogućim izmenama u terapiji i/ili pojačanom monitoringu pacijenata. Analizom odnosa prevalenci, utvrđeno je da su pacijenti sa srčanom insuficijencijom, aritmijama i infarktomiokarda u anamnezi bili 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. Na osnovu podataka iz *Lexi-Interact* monografija LLI, primena jednostavnih terapijskih intervencija poput zamene jednog leka drugim iz iste farmakoterapijske grupe, ali sa različitim farmakokinetičkim karakteristikama, izmenom puta ili načina primene leka, zapaženo je statistički značajno smanjenje broja i prevalencije potencijalnih LLI najvišeg nivoa rizika (X i D). 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 farmakovigilancu. 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.

Procenom medicinske dokumentacije prilikom prijema pacijenata na odeljenje kardiologije, analizom primenjene terapije i primenom odgovarajućih algoritama, identifikovane su klinički značajne LLI povezane sa pojavom NRL. Prevalenca je određena na 9,69%, što potvrđuje interagujući potencijal lekova u terapiji KVB, ali i čestu pojavu neželjenih dejstava lekova u ispitivanoj populaciji, gde je prethodno pokazano da prisustvo samih KVB može biti značajan faktor varijabilnosti u sistemskoj izloženosti leku i odgovoru na lek. Ukoliko se posmatra broj pacijenata koji su imali bar jednu potencijalnu LLI na prijemu, prevalenca NRL povezanih sa LLI iznosi 11,64%. Značajan rezultat doktorske disertacije ukazuje da, uopšteno, kod jednog od deset pacijenata sa KVB, može biti prisutna LLI koja doprinosi razlogu hospitalizacije. Istraživanjem u okviru ove doktorske disertacije identifikovano je 56 parova lekova za koje je smatrano da su doveli do ili doprineli kliničkim

ishodima dokumentovanim na prijemu pacijenata na bolničko lečenje. 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 nekardiovaskularni događaji bili identifikovani kao posledica 23% LLI. U literaturi se navodi da je jedan od sigurnih načina za unapređenje relevantnosti baza podataka za skrining LLI određivanje učestalosti i kliničkih posledica LLI. 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.

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. Kako je u sklopu doktorske disertacije izvršena interna validacija skora, u daljem istraživanjima potrebno je sprovesti eksternu validaciju, kako bi se unapredila identifikacija pacijenata sa povećanim kumulativnim rizikom od pojave neželjenih događaja usled LLI. Na taj način olakšalo bi se uočavanje pacijenata pod povećanim rizikom, ali posledično i identifikacija i dalje prijavljivanje štetnih posledica LLI, sa detaljnijim rasvetljavanjem odnosa korist/rizik od primene određenih lekova. Rezultatima završnog dela istraživanja ukazano je na generalne preporuke za buduća istraživanja u oblasti LLI, kako bi se unapredila efikasnost elektronskih baza za identifikaciju LLI i stopa prihvatanja alerta za LLI u zdravstvenom informacionom sistemu.

## **F. PROVERA ORIGINALNOSTI DOKTORSKE DISERTACIJE**

Korišćenjem programa iThenticate u Univerzitetnoj biblioteci Svetozar Marković, Beograd završena je provera originalnosti doktorske disertacije. Dobijena vrednost za *Similarity index* iznosi 4% i ovaj stepen podudarnosti posledica je podudarnosti ličnih imena, citata, reči korišćenih u opisu metodologije, naziva lekova, uobičajenih fraza koje se koriste u opisu rezultata istraživanja (npr. Tabela), kao i publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz rezultata ove doktorske disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika.



Shodno tome, može se izvesti zaključak da je priložena doktorska disertacija kandidata mag. farm. Milene Kovačević originalno naučno delo.

## G. MIŠLJENJE I PREDLOG KOMISIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „**Procena učestalosti i prediktora klinički značajnih lek-lek interakcija i njihov uticaj na ishode terapije pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima**“, čija je izrada odobrena na sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka na Univerzitetu u Beogradu održanoj 13.7.2017. godine, kandidata mag. farm. Milene M. Kovačević, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, odgovarajućoj metodologiji prema primenjenom dizajnu studije, iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji, i dobro formulisanim zaključcima, ispunjava sve kriterijume adekvatno napisanog naučnog dela. Može se konstatovati da je kandidat uspešno ostvario postavljene ciljeve, što je potkrepljeno objavljivanjem rezultata disertacije u vrhunskim i časopisu međunarodnog značaja. Komisija, stoga, sa zadovoljstvom predlaže Nastavno-naučnom veću Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta da prihvati pozitivan izveštaj o izrađenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom „Procena učestalosti i prediktora klinički značajnih lek-lek interakcija i njihov uticaj na ishode terapije pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima“, i kandidatu mag. farm. Mileni Kovačević odobri javnu odbranu doktorske disertacije po dobijanju saglasnosti Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Beograd, 28.2.2020. godine

**Članovi Komisije**

---

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

---

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“