



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Дејан З. Алексић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК
НЕПОЖЕЉНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ЛЕКОВА
КОД ПАЦИЈЕНАТА У НЕУРОЛОШКОЈ ЈЕДИНИЦИ ИНТЕНЗИВНЕ НЕГЕ**

Докторска дисертација

Ментор: Доц. др Срђан Стефановић

Крагујевац, 2019.

САЖЕТАК

Увод: Клинички релевантне потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) сматрају се нежељеним реакцијама на лек које се могу спречити. Циљ ове студије био је да утврди учесталост ПИЛ код пацијената са акутним можданим ударом (АМУ) и истражи факторе ризика, односно протективне факторе који имају значајан утицај на појаву контраиндикованих ПИЛ.

Материјал и метод: Спроведена је опсервациона ретроспективна студија са усађеном *case-control* студијом међу пацијентима који су лечени од АМУ у неуролошкој јединици интензивне неге (НЈИН). ПИЛ су идентификоване коришћењем *Micromedex*® софтвера. На основу постојања или непостојања контраиндикованих ПИЛ, учесници су подељени у групу случајева и контролну групу у све три различите студијске популације (акутни исхемијски мождани удар (АИМУ), интрацеребрална хеморагија (ИЦХ) и субарахноидална хеморагија (САХ). Спроведене су и две квалитативне методе: интервју методом фокус групе и делфи процес.

Резултати: Укупно је анализирано 832 пацијента. Сви пацијенти са АИМУ су били изложени најмање једној ПИЛ, док је учесталост идентичне појаве забележена код 98,2% пацијената са ИЦХ, односно код 92,3% са САХ. Аспирин, диклофенак и варфарин били су најчешћи лекови укључени у ПИЛ. Цефтриаксон/соли калцијума, кеторолак/аспирин и метоклопрамид/рисперидон су биле најчешће контраиндиковане ПИЛ. Број лекова ($OR=1,20$, 95% CI 1,12-1,29) и примена антипсихотика (најчешће рисперидона) ($OR=3,01$, 95% CI 1,59-5,71) у терапији значајно је повећала вероватноћу ПИЛ код АИМУ, а број фармаколошко-хемијских подгрупа ($OR=1,19$, 95% CI 1,05-1,35), и примена антикоагулантне терапије (нискомолекуларни хепарин и варфарин) ($OR=7,40$, CI 1,12-48,96) код пацијената са ИЦХ. Интервју методом фокус групе је показао да је решење за слабо познавање проблема ПИЛ код неуролога континуирана медицинска едукација свих актера који учествују у прописивању терапије и о *online* идентификаторима за ПИЛ и њихово рутинско коришћење код пацијената са АМУ. Стручњаци у делфи процесу су се сложили да је потребно дефинисати препоруке у виду водича медицине засноване на доказима о ПИЛ код оболелих од АМУ.

Закључци: Ово истраживање указује да су пацијенти са АМУ веома често изложени потенцијално озбиљним интеракцијама лекова. Потпуну пажњу, са становишта

превенције, треба посветити додавању сваког новог лека у терапији, посебно када се неуролози одлуче да пропишу антипсихотике код АИМУ, односно анткоагулантну медикаментозну терапију код болесника са ИЦХ. Чланови фокус групе су се сложили да би увођење програма електронског прописивања у ЈНИН са алармом који у току прописивања и уношења лекова упозорава на ПИЛ био један од начина да се смањи учесталост ПИЛ. Стручњаци из делфи процеса су постигли концензус д дефинисању препорука/водича медицине засноване на доказима о ПИЛ код оболелих од АИМУ.

Кључне речи: *online* идентификатори, *Micromedex*, потенцијалне интеракције лекова, акутни мождани удар, фактори ризика, рисперидон

ABSTRACT

Introduction: Clinically relevant potential drug-drug interactions (pDDI) are considered to be preventable adverse drug reactions (ADR). The aim of this study was to determine the incidence of pDDI in patients with stroke and to investigate significant risk factors associated with the occurrence of contraindicated pDDI.

Material and method: This observational retrospective cohort and nested case-control study was carried out among patients treated for stroke in the Neurological Intensive Care Unit (NICU). pDDIs were identified using Micromedex® software. Based on the presence or absence of contraindicated pDDI, participants were divided into cases and controls group in all three different study populations (acute ischemic stroke (AIS), intracerebral hemorrhage (ICH) and subarachnoid hemorrhage (SAH)). Two qualitative methods were also implemented: focus group and delphi process.

Results: A total of 832 patients were analyzed. All study patients with AIS were exposed to at least one pDDI, while the incidence of identical occurrence was observed in 98.2% of patients with ICH and 92.3% with SAH. Aspirin, diclofenac and warfarin were the most common drugs included in pDDI. Ceftriaxone/calcium salts, ketorolac/aspirin, and metoclopramide/risperidone were identified as the most commonly contraindicated pDDIs. The number of drugs ($OR=1,20$, 95% CI 1,12-1,2) and the use of antipsychotics (most risperidone) ($OR=3,01$, 95% CI 1,59-5,71) in therapy significantly increased the likelihood of contraindicated pDDI in AIS, and the number of pharmacological-chemical subgroups ($OR=1,19$, 95% CI 1,05-1,35), and the use of anticoagulant therapy (low-molecular-weight heparin and warfarin) ($OR=7,40$, 95% CI 1,12-48,96) in patients with ICH. A focus group interview showed that addressing the poor knowledge of neurologists about pDDIs and utility of drug interaction software required the implementation of continuing medical education programs with the involvement of all healthcare professionals involved in prescribing therapy, as well as the routine use of online available tools for checking pDDIs in clinical practice. The experts in the delphi process agreed that it is necessary to define recommendations in the form of a “evidence based” medicine guideline on pDDI in patients with stroke.

Conclusions: This research point out that patients with stroke are often exposed to pDDIs. Full precautions from a prevention standpoint should be devoted to the addition of any new drug to therapy, especially when neurologists decide to prescribe antipsychotics, such as risperidone in

patients with AIS, as well as anticoagulant therapy (low molecular weight heparin) and warfarin). in patients with ICH. Focus group members agreed that introducing an electronic prescribing program into the NICU with an alarm that warns about pDDIs while prescribing and introducing new drug would be one way to reduce the incidence of pDDIs. Experts from the delphi process have reached a consensus in defining the recommendation/guidelines of evidence based medicine of pDDIs in patients with AIS.

Keywords: online checkers, Micromedex, potential drug-drug interactions, stroke, risk factors, risperidone

САДРЖАЈ

1. Увод	11
1.1 Мождани удар	11
1.1.1 Дефиниција и класификација	11
1.1.2 Епидемиологија	11
1.1.3 Фактори ризика	12
1.1.4 Коморбидитети	12
1.1.5 Дијагноза	13
1.1.5.1 Акутни исхемијски možдани удар	13
1.1.5.2 Интрацеребрална хеморагија	13
1.1.5.3 Субарахноидална хеморагија	14
1.1.6 Терапија	14
1.1.6.1 Акутни исхемијски možдани удар	14
1.1.6.2 Интрацеребрална хеморагија	16
1.1.6.3 Субарахноидална хеморагија	17
1.2 Потенцијалне интеракције лекова	17
1.2.1 Дефиниција	17
1.2.2 Историјат	18
1.2.3 Значај	19
1.2.4 Учесталост и најчешће потенцијалне интеракције лекова теракција лекова у различитим клиничким окружењима.....	20
1.3. Улога интервјуа методом фокус групе у управљању потенцијалним интеракцијама лекова	23
1.4 Улога делфи технике у управљању потенцијалним интеракцијама лекова	25
1.5 Потенцијалне интеракције лекова код неуролошких болесника	26
1.5.1 Потенцијалне интеракције лекова код оболелих од možданог удара	27
1.6 Клинички значај, механизам настанка и препоруке за потенцијалне интеракције лекова код болесника са АИМУ	28
1.7 Фактори ризика за потенцијалне интеракције лекове у различитим клиничким окружењима	30
2. Циљеви истраживања	31

3. Материјал и методе	33
3.1 Квантитативна метода	33
3.1.1 Врста студије	33
3.1.2 Популација која се истраживала	33
3.1.3 Узорковање и груписање	36
3.1.4 Варијабле које су мерене у студији	37
3.1.5 Снага студије и величина узорка	38
3.1.6 Статистичка обрада података	39
3.2 Квалитативне методе	40
3.2.1 Интервју методом фокус групе	40
3.2.1.1 Карактеристике спроведене фокус групе	41
3.2.1.2 Испитаници	41
3.2.1.3 Спровођење фокусгрупног интервјуа	41
3.2.1.4 Транскрипција и анализа фокусгрупног интервјуа	42
3.2.2 Делфи техника	42
3.2.2.1 Испитаници	43
3.2.2.2 Кругови испитивања и анализа	43
4. Резултати	46
4.1 Резултати селекционог процеса	46
4.2 Акутни исхемијски мождани удар	47
4.2.1 Основне карактеристике испитаника	47
4.2.2 Потенцијалне интеракције лекова	51
4.2.3 Контраиндиковане потенцијалне интеракције лекова	56
4.3 Интрацеребрална хеморагија	59
4.3.1 Основне карактеристике испитаника	59
4.3.2 Потенцијалне интеракције лекова	62
4.3.3 Контраиндиковане потенцијалне интеракције лекова	68
4.4 Субарахноидална хеморагија	71
4.4.1 Основне карактеристике испитаника	71
4.4.2 Потенцијалне интеракције лекова	74
4.4.3 Контраиндиковане потенцијалне интеракције лекова	78
4.5 Резултати интервјуа методом фокус групе.....	82

4.6 Резултати делфи процеса	87
5. Дискусија	89
5.1 Учесталост потенцијалних интеракција лекова	91
5.2 Тежина и научна заснованост потенцијалних интеракција лекова	93
5.3 Најчешће контраиндиковане потенцијалне интеракције лекова	94
5.4 Најчешће тешке потенцијалне интеракције лекова код možданог удара	95
5.5 Фактори ризика за потенцијалне интеракције лекова	98
5.6 Будућност у истраживању потенцијалних интеракција лекова	106
5.7 Ограничења студије	106
6. Закључак	108
7. Литература	111

СКРАЋЕНИЦЕ

АИМУ-акутни исхемијски мождани удар
АСЕ- angiotensin converting enzyme
АIDS- Acquired immunodeficiency syndrome
АМУ-акутни мождани удар
аРТТ- activated partial thromboplastin time
АТС-anatomical therapeutic classification
АФ-fibrillatio atriORum, атријална фибрилација
CCI-Charlson comorbidity index
CD-compact disc
СУР3А4- Cytochrome P450 3A4
ДМ-diabetes mellitus
DOAC-direct ORal anticoagulants
ЕКГ-електрокардиографија
ZHIAS- Zurich Interaction System
ИЦХ-интрацеребрална хеморагија
INR-International NORmalised Ratio
ЈИН-јединица интензивне неге
ЈМУ-јединица за мождани удар
ЈНИН-јединица неуролошке интензивне неге
КТ-компјутеризована томографија
КМЕ-континуирана медицинска едукација
LDL- low density lipoprotein
MARS- Mobile App Rating Scale
MMSE-mini-mental status examination
МОА-моноамино оксидаза
MP-магнетна резонанца
NIHSS-National Institutes of Health Stroke Scale
NOAC-novel ORal anticoagulants
НСАИЛ-нестероидни антиинфламаторни лекови
ОАК-орална антикоагулантна терапија

OR-odds ratio

ПИЛ-потенцијалне интеракције лекова

PT-prothrombin time

ПЗЗ-примарна здравствена заштита

rtPA-рекомбинантног ткивног активатора плазминогена

САД-Сједињене Америчке Државе

САХ-субарахноидална хеморагија

SFINX- Swedish, Finnish, Interaction X-referencing

SWOG- Southwest Oncology Group

УЦ-ургентни центар

ХОБП-хронична опструктивна болест плућа

HMG-CoA-3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А редуктаза

ХТА-hipertensio arterialis

1. УВОД

1.1 МОЖДАНИ УДАР

1.1.1 ДЕФИНИЦИЈА И КЛАСИФИКАЦИЈА

Акутни мождани удар (АМУ) је фокални или глобални поремећај мождане функције који нагло настаје као последица смањене мождане циркулације крви и недовољне количине кисеоника и хранљивих материја (глукозе) за метаболичке потребе нервних ћелија [1]. АМУ, као ургентно неуролошко стање, захтева збрињавање пацијента у неуролошкој амбуланти Ургентног центра (УЦ) и хоспитализацију у јединици неуролошке интензивне неге (ЈНИН) [2]. АМУ се дели на (1) акутни исхемијски мождани удар (АИМУ) (75-80%) који је последица оклузије крвног суда, услед атеросклерозе великих артерија, кардиоемболизације или због оклузије малих артерија (лакунарни инфаркти) и на (2) акутни хеморагијски мождани удар (20-25% болесника), тј. интрацеребралну (ИЦХ) и субарахноидалну хеморагију (САХ) [3]. ИЦХ настаје као последица пуцања малих пенетрирајућих артерија, најчешће као последица дуготрајне артеријске хипертензије (ХТА) [4], док је САХ најчешће последица руптуре анеуризме веће артерије [5].

1.1.2 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Инциденција АМУ износи у просеку 258 (60-504) нових случајева на 100.000 становника годишње, са већом инциденцијом у неразвијеним државама. Просечна преваленција АМУ је око 500 (81-1187) оболелих на 100.000 становника. Морталитет варира од 27 до 264 смртних случајева на 100.000 становника годишње. Највећи степен морталитета је присутан у првих месец дана болести и износи у просеку око 20% [6]. Жене чине 43% оболелих од АМУ, али се на њих односи чак 62% смртних случајева [7].

У Србији је АМУ водећи узрок смрти код жена (20,8% свих смрти) и други узрок код мушкараца (15,5%). Стопа смртности, за године живота прилагођена, у Србији је 2000.године износила 122,6/100.000 [8]. Показано је 2002.године да је АМУ први узрок смртности у хоспиталним условима у Србији [9]. Оба болест представља и велико материјално оптерећење за друштвену заједницу, јер трошкови лечења једног болесника (рачунајући хоспитализацију, рехабилитацију, одсуствовање са посла) износе од 59.800 до 230.000 \$ [7].

Стандардизована стопа инциденције хеморагијског АМУ је 48,41 на 100 000 људи-година [10]. Инциденција ИЦХ је у просеку 24,6 на 100 000 људи-година, с тим да расте са годинама старости [11] и већа је код мушкараца [12]. Учесталост смртних исхода од ИЦХ износи 30-48% у државама средњег и ниског степена развоја и знатно је виша него у развијеним државама [13].

Инциденција САХ је око 9 случајева на 100 000 људи-година [14], док се смртност креће од 25% до 30% [13,15].

1.1.3 ФАКТОРИ РИЗИКА

Фактори ризика за АИМУ су: (1) непромењиви као што су пол, старост, етничка и расна припадност и генетско оптерећење, (2) фактори на које можемо утицати и то добро документовани фактори ризика (ХТА, дијабетес мелитус (ДМ) и поремећаји гликорегулације, пушење цигарета, дислипидемија, фибрилација преткомора (атријална фибрилација, АФ) и други кардиолошки поремећаји) и потенцијални фактори који су мање добро документовани (гојазност, физичка неактивност, начин исхране, злоупотреба алкохола, хиперхомоцистеинемија, супституциона терапија хормонима, употреба оралних контрацептива) [16].

Фактори ризика за ИЦХ јесу (1) непромењиви: старије животно доба, мушки пол, раса, церебрална амилоидна ангиопатија, церебрална микрокрварења, хронична бубрежна слабост; (2) промењиви: ХТА, пушење, коришћење алкохола у великим количинама, ниске вредности липопротеина ниске молекулске тежине (*LDL*) и холестерола, антикоагулантна и антиагрегациона терапија, симпатикомиметици (кокаин, амфетамин, хероин) [17].

Најважнији непромењиви фактор ризика за САХ је генетско оптерећење, док су промењиви фактори ризика пушење (бивши и садашњи пушачи), ХТА, коришћење алкохола у великим количинама [18].

1.1.4 КОМОРБИДИТЕТИ

Најчешћи коморбидитети код пацијената са АИМУ јесу ХТА, ДМ, дислипидемија, АФ, кардиомиопатија, срчана слабост и други кардиолошки поремећаји [16].

Charlson comorbidity index (CCI), као показатељ 10-огодишњег ризика од смртног исхода код пацијената са удруженим болестима показује јасно лошији исход код случајева

са ИЦХ и са већим бројем коморбидитета. Најчешћи коморбидитети код ИЦХ, исказани овим индексом, јесу цереброваскуларне болести (23,5%), ДМ (19,8%), хронична болест плућа (11,1%), средње тешка и тешка хронична бубрежна слабост (10,7%) и деменција (10,3%) [19].

Најчешћи коморбидитети код САХ су ХТА (69%), хиперхолестеролемија (23,2%), хипотиреоза (19,7%), депресија (16,3%) и ДМ (13,8%) [20].

1.1.5 ДИЈАГНОЗА

1.1.5.1 АКУТНИ ИСХЕМИЈСКИ МОЖДАНИ УДАР

Врло је важно пажљиво и детаљно узети анамнестичке и хетероанамнестичке податке и неуролошким прегледом утврдити степен неуролошког дефицита. У циљу допунског испитивања раде се лабораторијске анализе крви и урина. Примена неуровизуелизационе технике је неопходна да би се направила разлика између АИМУ и хеморагичног АМУ, тако да је код свих болесника са сумњом на АИМУ индикована хитна компјутеризована томографија (КТ) мозга. Код свих болесника је потребно урадити преглед крвних судова врата (ултразвучни преглед крвних судова врата је најчешће коришћена техника, а могуће је применити и транскранијални доплер крвних судова, КТ или МР ангиографију, дигиталну субтракциону ангиографију). Електрокардиографија (ЕКГ) је обавезна дијагностичка процедура, а у пажљиво одабраној скупини пацијената и холтер ЕКГ. Код малог процента пацијената са нејасном етиологијом потребно је спровести и детаљно циљано испитивање на ретке узроке АИМУ [21,22].

1.1.5.2 ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЈА

Дијагноза ИЦХ се поставља на основу анамнестичких података, неуролошког прегледа и КТ мозга без контраста. КТ због своје високе сензитивности и специфичности може показати величину и локацију хематома, али и присуство *mass* ефекта, хидроцефалус и ране знаке можданог укљештења [4,22].

1.1.5.3 СУБАРАХНОИДАЛНА ХЕМОРАГИЈА

Дијагноза САХ се поставља на основу анамнезе и неуролошког прегледа и КТ мозга без контраста. Ако је налаз на КТ мозга уредан, а и даље постоји основана клиничка сумња да се ради о САХ примењује се лумбална пункција којом се доказује присуство крви у субарахноидалном простору. КТ и МР ангиографија су веома сензитивне методе у откривању анеуризме код сумње на анеуризматску САХ. У откривању и праћењу вазоспазма користан је транскранијални доплер, КТ са перфузијом, МР ангиографија и перфузија/дифузија секвенце [5,22].

1.1.6 ТЕРАПИЈА

1.1.6.1 АКУТНИ ИСХЕМИЈСКИ МОЖДАНИ УДАР

Интравенска тромболитичка терапија

Код пацијента са АИМУ унутар прва 4,5 сата од почетка болести индикована је примена рекомбинантног ткивног активатора плазминогена (*rtPA*) у дози од 0,9 mg/kg (максимална доза од 90 mg). Индикована је код свих пацијената старијих од 18 година унутар прва 3 сата од почетка тегоба. Лечење *rtPA* у временском периоду од 3 до 4,5 сата препоручује се за пацијенте старости ≤ 80 година, без историје ДМ и претходног АМУ, чији је *NIHS* скор ≤ 25 , који не узимају оралну антикоагулантну (ОАК) терапију и који су без исхемијске лезије која укључује више од једне трећине територије средње мождане артерије. Терапија се може применити ако се крвни притисак може безбедно снизити (до $<185/110$ mmHg) са антихипертензивним лековима и ако су почетне вредности гликемије преко 2,8 mmol/L. Ова терапија се препоручује и пацијентима који су пре АИМУ користили антиагрегациону терапију (чак и комбинацију апсирин и клопидогрела) на основу доказа да корист примене надмашује могући благо повећани ризик од симптоматске ИЦХ. Пацијенти са завршним стадијумом хроничне бубрежне слабости на хемодијализи и повишеним активираним парцијалним тромбопластинским временом (*aPTT*), могу имати повећан ризик за хеморагијске компликације [21,23-25].

Механичка тромбектомија

Механичка тромбектомија, поред интравенске тромболитичке терапије, препоручује се за лечење болесника са АИМУ који је последица оклузије велике артерије, до 6 сати након почетка симптома. Ова интервенција не би требало да спречи почетак давања тромболитичке терапије где је то индиковано, као што ни тромболитичка терапија не треба да одлаже механичку тромбектомију. Ако је тромболитичка терапија контраиндикована (нпр. код пацијената који користе у терапији варфарин и *INR* је у терапијском опсегу), механичка тромбектомија се препоручује као третман прве линије код оклузије великих крвних судова [25,26]. У специфичној подгрупи пацијената чије су тегобе почеле у периоду између 6 и 24 часа пре доласка у здравствену установу, а код којих се уз помоћ специјалних секвенци на МР покаже разлика између тешког клиничког неуролошког дефицита и волумена мозга са смањеном перфузијом ефикасност механичке тромбектомије је показана и у овом продуженом временском периоду [27].

Секундарна превенција

Под секундарном превенцијом АИМУ подразумевамо примену мера након АИМУ у циљу спречавања понављања АИМУ. Око 70% пацијената са АИМУ су хипертоничари. Препорука је да се вредности крвног притиска одржавају испод 140/90 *mmHg*. Не постоје најјасније смернице у погледу оптималног избора тачно одређеног антихипертензивног лека или комбинације, али подаци говоре да треба користити диуретике или комбинацију диуретика и инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима (*ACE*) [28]. Препорука је да се примене статини код пацијената који су имали АИМУ атеросклеротског порекла, са нагласком на снижење *LDL* на вредности испод 2,6 *mmol/L* [29]. Висока преваленција ДМ (25% до 45%) је јако важан фактор ризика за поновљени АИМУ. Саветује се наставак антидијабетесне терапије код свих оболелих од ДМ, док се код пацијената са инсулинском резистенцијом, тј. преддијабетесним стањем препоручује промена начина живота, дијета и физичка активност и редовне контроле да би се спречио развој ДМ [30]. Релативни ризик од АИМУ, инфаркта срца или смрти је мањи за 22% захваљујући примени антиагрегационе терапије [31]. Антиагрегациона терапија је индикована код болесника са АИМУ који није последица кардиоемболизације и то се препоручује аспирин (50-325 mg

дневно), комбинација аспирина и дипиридамола од 200 mg два пута дневно или клопидогрел 75 mg дневно [29]. За превенцију поновљеног АИМУ код АФ је најбитнија примена ОАК, јер су истраживања показала ефикасност у односу на моно- или двојну антиагрегациону терапију [32]. Употреба нових, директних (*non-vitamin K*) оралних антикоагуласа (*NOAC, DOAC*) као што је дабигатран, ривароксабан, апиксабан и едоксабан проширила је маневарски простор лекара код ове скупине пацијената који су до тада само добијали варфарин (који захтева редовну контролу *INR*-а са циљним вредностима 2,0-3,0) [33]. Код пацијената са АФ, који из било којег разлога не могу примати ОАК, треба прописати аспирин у монотерапији или разумно може бити да се дода и клопидогрел. У акутном збриљавању пацијената са АИМУ који су у терапији имали ОАК препоручује се прекид ове терапије и увођење терапије са нискомолекуларним хепарином, због ризика од хеморагијске трансформације исхемијске лезије, на око 14 дана, када се може размотрити поновно увођење ОАК [29].

1.1.6.2 ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЈА

Терапија ИЦХ подразумева мере ургентног збриљавања пацијента и консултацију специјалисте неурохирургије због доношења одлуке о хируршком лечењу. Ако неурохируршка интервенција није индикована пацијент се лечи у ЈНИН где се примењује симптоматска терапија. Антиедематозна терапија подразумева примену 20% манитола или хипертоних раствора натријум-хлорида (код великог хематома, možданог едема, повишеног интракранијалног притиска, почетних знакова možданог укљештења). Индиковано је снижавање ХТА, до испод 140/90 *mmHg* (применом лабеталола или хидралазина), реверзија коагулопатије (витамин К, концентрат протромбинског комплекса и свежа смрзнута плазма код крварења узрокованог варфарином; идаруцизунам код дабигатрана; медицински угаљ, концентрат протромбинског комплекса код ривароксабана, апиксабана, едоксабана). Гликемију треба држати у вредностима између 5,5 и 8,3 *mmol/L*, и треба регулисати телесну температуру. Као профилаксу дубоке венске тромбозе код пацијената са стабилним хематомом примена хепарина или нискомолекуларног хепарина се може започети 48 часова након пријема у болницу [4].

1.1.6.3 СУБАРАХНОИДАЛНА ХЕМОРАГИЈА

Након постављања дијагнозе САХ потребно је консултовати специјалисту неурохирургије ради одлуке о хируршком збрињавању пацијента. Ако није индикована хируршка интервенција симптоматска терапија одређеног процента пацијената са САХ се спроводи у ЈНИН. Превенција поновног крварења подразумева контролу крвног притиска (одржавати испод 160 *mmHg*) најбоље применом лабеталола и адекватну аналгезију и седацију пацијента (метамизол или парацетамол). Превенција вазоспазма подразумева примену нимодипина, 0.2 *mg/ml* при брзини од 10 *ml/h*, или оралну терапију 60 *mg/4h*. Класичан концепт 3Х терапије за развијени вазоспазам (хиперволемија, хипертензија, хемодилуција) сада почиње да се мења и да хиперволемија место препушта стању нормоволемије [5].

1.2 ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА

1.2.1 ДЕФИНИЦИЈА

Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) су интеракције које се дешавају између два лека унутар једног организма са могућим утицајем на клиничке ефекте једног и/или оба лека. Ефекат ПИЛ може бити смањење или повећање ефикасности једног или оба лека или промена безбедносног профила једног од лекова [34]. Клинички значај непожељних ПИЛ се огледа највише у њиховој могућности да се испоље нежељеним догађајима у вези са применом лекова и наводи се да могу бити одговорне за 10-17% ових реакција [35]. Нежељени ефекти који су последица ПИЛ се могу превенирати спречавањем ПИЛ и због тога се ови нежељени догађаји у вези са лековима у највећем проценту случајева могу превенирати. Спречавање ПИЛ и нежељених догађаја у вези са њима је значајан фактор превенције морбидитета и mortalитета узрокованих ПИЛ-а а, самим тим и смртог исхода који може бити са таквом појавом повезан [34].

1.2. 2 ИСТОРИЈАТ

Први објављени подаци о интеракцијама лекова потичу из шездесетих година XX века када су објављени прикази случајева хипертензивне кризе код пацијената који су за депресију користили инхибиторе моноамино оксидазе (МАО) и у исхрани користили одређене врсте сирева [36]. Анализе на животињским моделима су показале да те врсте сирева садрже велику концентрацију биогеног амина тирамина који има хипертензивни ефекат и да МАО инхибитори успоравају метаболизам тирамина на нивоу гастроинтестиналног такта и тако значајно повећавају ризик од таквог нежељеног дејства [37]. Први међународни симпозијум о интеракцијама лекова одржан је у Лондону 1965. године када је објављен и први ревијални рад о интеракцијама МАО инхибитора [38]. Убрзо је објављен и рад о механизмима интеракције где је објашњено да се интеракције могу десити у виду повећања или смањења ефикасности ензима који су укључени у метаболизам лекова [39].

У почетку су уџбеници, монографије и друге штампане публикације биле једина литература о интеракцијама лекова. Први компјутерски систем за откривање интеракција лекова потиче из 1972.године који је коришћен у појединим научним центрима [40]. Због тога су у широј употреби још увек били водичи за интеракције у штампаној форми. Тако се у раду о историји интеракција лекова наводи да се у Гилмановој књизи *The Pharmacological Basis of Therapeutics* [41] из 1985.године налази 1700 страна додатка о интеракцијама лекова [42]. Захваљујући развоју технологије базе лекова и интеракције између тих лекова постају део преносиве базе података (CD) те тако бивају коришћене у већем броју истраживачких центара. Развојем интернета створила се могућност да базе података о интеракцијама лекова знатно лакше доспевају до свих заинтересованих корисника.

Truven Health Analytics, део *IBM Watson Health* корпорације развио је бројне корисне алате за истраживања из области медицине у претходних 40 година [43]. Тако је развијен и *IBM Micromedex* и постао веома валидан извор података о ПИЛ који је развојем технике мобилних телефона постао доступан и као мобилна апликација, од 2016 године [44]. Поређење овог програма као извора података, са другим изворима (*Lexi-Interact*, *iFacts*, *Medscape*, *Eprocrates*) показало је да *Micromedex* има највећу специфичност (0,78) и да је на другом месту према укупном скору у који су ушли елементи тачности (стварно

позитивни, лажно позитивни, стварно негативни, лажно негативни, позитивна и негативна предиктивна вредност) и свеобухватности (тежина ПИЛ, почетак, механизам, ниво, мере, дискусија, референце, заснованост, ефекат, повезани лекови) [45]. Студије су показале и да је *Micromedex* најчешће коришћена електронска база података за идентификацију ПИЛ [46,47]. Студија која је анализирала 23 доступне мобилне апликације за ПИЛ које су у широкој употреби је показао да је просечна оцена за све апликације 3,23/5 (према њиховом дефинисаном скору (*Mobile App Rating Scale-MARS*) који је обухватао 23 ставке са могућим оценама од 1 до 5) [48]. *Micromedex* дели ПИЛ према тежини на контраиндиковане (контраиндикована комбинација лекова за истовремену употребу), тешке (комбинација лекова која може угрозити живот), средње тешке (комбинација лекова која може имати за последицу погоршање стања болесника) благе (интеракција са ограниченим клиничким ефектима) и непознате ПИЛ [44]. Други програм по учесталости коришћења је *Drug Interaction Facts software* који дели ПИЛ према тежини на тешке (животно угрожавајуће), средње тешке (погоршање стања пацијента) и благе (мали ефекат) [49]. На трећем месту по коришћењу је био *Lexi-Comp drug interaction* програм који ПИЛ према тежини класификује на сличан начин (мада је опис другачији) и то на тешке (резултат интеракције може довести од смрти, хоспитализације, повреде са последицама или неефикасности терапије), средње тешке (резултат интеракције може захтевати медицинску интервенцију) и благе (у већини случајева ефекат се може толерисати) [50].

Значајан проблем у актуелном истраживању ПИЛ је постојање великог броја различитих извора информација о ПИЛ и непостојање обједињеног *online* извора који је свима лако доступан што би значајно побољшало изучавање у овом веома комплексном пољу савремене фармакотерапије [51].

1.2.3 ЗНАЧАЈ

Схватање значаја интеракција лекова се значајно променило у последњих 5 деценија. Студија из 1974. године наводи да постоји опасност да лекари постану толико оптерећени интеракцијама лекова и чак погођени новим поремећајем названим "синдромом интеракције лекова-анксиозност". Аутор наводи да лекари у веома развијеној форми овог синдрома развијају „терапеутску парализу“ која може бити прилично штетна за пацијента јер му не прописују адекватну терапију. Овим радом аутор је желео да скрене пажњу на то

да је мали проценат ПИЛ клинички значајан и да су дотадашњи подаци најмање били засновани на истраживањима на људима [52]. Са друге стране, бројне студије публиковане током последњих деценија, су показале њихов реалан значај на нивоу појединца, здравствене установе и целе државе. Једна студија је утврдила повезаност присуства ≥ 3 ПИЛ по пацијенту са смртношћу хоспитализованих пацијената старијих од 60 година [53]. Истраживања су показала и велики економски значај ПИЛ, јер ПИЛ преко директних или индиректних последица до којих доводе могу дати економске трошкове [54,55]. Због тога су истраживачи саветовали да лекари треба да се упознају са ПИЛ лекова које најчешће користи у свакодневnoj пракси са посебном пажњом на ПИЛ лекова уске терапијске ширине и да треба да буду упознати са разним помоћним средствима за теоријско описивање и евидентирање ПИЛ као што су таблице, графици или рачунарски програми и, кад год је могуће, приликом прописивања лекова треба изабрати лек који унутар своје терапијске групе има најмањи потенцијал за интеракције [56].

1.2.4 УЧЕСТАЛОСТ И НАЈЧЕШЋЕ ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА У РАЗЛИЧИТИМ КЛИНИЧКИМ ОКРУЖЕЊИМА

ПИЛ код пацијената у УЦ: Потенцијал за интеракције постојао је код 16-31,1% пацијената [57,58], док је коришћењем *Micromedexa* учесталост ПИЛ варирала од 5,4% до 62% [59,60,61]. Контраиндиковане ПИЛ забележене су код 0,7%, и тешке ПИЛ код 18,2% пацијената [61]. Најчешће ПИЛ су биле фуросемид/дигоксин, аспирин/бета блокатори и аспирин/инсулин [58], односно *АСЕ* инхибитори/диуретици, бета блокатори/антидијабетици и фуросемид/аспирин [62].

ПИЛ код пацијената хоспитализованих у јединици интензивне неге (ЈИН): У ЈИН учесталост ПИЛ се кретала од 57,7% до 89% [63-68]. Најчешће ПИЛ код ове популације пацијената јесу ПИЛ које обухватају антиагрегациону терапију: аспирин са клопидогрелом, *АСЕ* инхибиторима, нискомолекуларним хепарином, бета блокаторима, затим клопидогрел са инхибиторима протонске пумпе и ПИЛ антибиотика (цефтриаксон/калцијум, изонијазид/рифампицин) [65,68,69].

ПИЛ код кардиолошких болесника: Кардиолошки пацијенти су због примене лекова за бројне коморбидитете, због распрострањености кардиоваскуларних болести и повезаности са АИМУ битна популација пацијената која је у значајној мери изложена

ПИЛ. Резултати истраживања су показала учесталост ПИЛ од 30,67% до 91,1% пацијената (70-72). Најчешће комбинације лекова на које треба обратити пажњу јесу аспирин са хепарином, варфарином и клопидогрелом, спиронолактон са дигоксином и рамиприлом, клопидогрел са инхибиторима протонске пумпе, карведилол/салбутамол и аторвастатин/омепразол [71,73].

ПИЛ код пацијената хоспитализованим у општим болницама: У овој групи јако хетерогених студија резултати учесталости ПИЛ су се кретали између 17% и 100% [74-84], са контраиндикованим ПИЛ код 9,2% пацијената [84]. Студије које су навеле и учествовање у истраживању неуролошких болесника показале су учесталост ПИЛ од 52,8% (17% болесника са АИМУ) преко 65% (18% са АИМУ) до 78,2% (2,8% неуролошких болесника) [85-87] и у тим студијама је 1,3% пацијената имало контраиндиковане и 21,3% тешке ПИЛ [86]. Најчешће ПИЛ код ових пацијената су обухватале антиагрегациону, антикоагулантну и антибиотску терапију, АСЕ инхибиторе, диуретике, бета блокаторе, калцијумске антагонисте, дигоксин, статине, НСАИЛ, инхибиторе протонске пумпе [76,78,79,83,84]. У истраживању на онколошким пацијентима терцијарног нивоа су доминантно биле присутне ПИЛ које садрже лекове из Н групе према АТС класификацији и то: лоразепам/морфин, халоперидол/метоклопрамид, мидазолам/морфин [88].

ПИЛ код пацијената са хроничном слабошћу бубрега: Досадашња истраживања су показала високу учесталост ПИЛ код пацијената са хроничном бубрежном слабошћу. Учесталост ПИЛ се кретала од 74,9% до 95,9% [89-93]. Најчешће ПИЛ биле су калцијум-карбонат са амлодипином и аспирином [92]. Међу контраиндикованим ПИЛ забележене су најчешће цефтриаксон и препарати калцијума, док су најчешће тешке ПИЛ биле ципрофлоксацин, моксифлоксацин са метронидазолом и амлодипин/карбамазепин [91].

ПИЛ код болесника са инсуфицијенцијом јетре: Код 21,5% пацијената са цирозом забележена је најмање једна ПИЛ и код 12,9% пацијената нежељени догађај повезан са лековима, што је указало да је у овој скупини пацијената висок степен повезаности ПИЛ и реалних клиничких нежељених догађаја [94].

ПИЛ код оболелих од ДМ: Код пацијената на оралној антидијабетесној терапији више од четвртине пацијената (26,7%) користи ≥ 5 лекова у истом дану. Најчешће ПИЛ које обухватају оралну антидијабетесну терапију биле су са диуретикама, АСЕ инхибиторима, статинима и кортикостероидима [95].

ПИЛ код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа (ХОБП): Код ових пацијената је показан мањи просечан број ПИЛ ($6,5 \pm 5,7$) на пријему него на отпусту ($7,2 \pm 5,6$). Повећана је учесталост ПИЛ које су иначе ретке, и то комбинација β -блокатора и β_2 агониста [96]. Још су *Egger* и сарадници закључили да да је учесталост ПИЛ на отпусту за 34% већа него на пријему [97]. Додатне анализе су показале учесталост ПИЛ на пријему од 60-68,5%, а на отпусту пораст на 69,1 и 88% [98,99], као и пораст преваленције тешких ПИЛ са 18,9% на 24,2%, али и да је шанса за смртни исход више него дупло већа након 3 месеца код оних пацијената који су били изложени најмање два тешким ПИЛ ($OR=2,62$ (1,00-6,68)) [99].

ПИЛ код пацијената који користе статине: Ретроспективно истраживање на 203.646 амбулантних болесника старих ≥ 50 година, од којих је 29.367 примало статине је показало да су лекови за које је познато да имају потенцијално клинички значајне интеракције са статинима прописане код 4,6% пацијената. Лекови који су најчешће примењивани са симвастатином су били варфарин и амиодарон, а са аторвастатином етиленестрадиол и дигоксин [100].

ПИЛ у домовима за стара лица: Старија лица од 65 година који живе у установама за туђу помоћ су били део истраживања где је коришћен северноевропски софтвер *Swedish, Finnish, Interaction X-referencing (SFINX)*. Укључено је 1327 корисника и код 5,9% су откривене ПИЛ. Фактори ризика су били већи број лекова и дијагноза артритиса. Најчешће ПИЛ које су детектоване јесу биле калијум/амилорид, калијум/спиронолактон и блокатори калцијумских канала/бета блокатори [101]. Следећим истраживањем на бројнијој сличној популацији анализа је показала да је 34% учесника било изложено ПИЛ и то је најчешћа ПИЛ била НСАИЛ/антихипертензивни [102].

ПИЛ код психијатријских болесника: Психијатријски лекови су у групи лекова са великим потенцијалом за интеракције. У једном истраживању спроведеном у психијатријској клиници које је обихватило и хоспитализоване и амбулантне пацијенте коришћен је *Micromedex* и фреквенца ПИЛ је била 81,8%. Код 6,02% пацијената су откривене контраиндиковане ПИЛ, и то хлорпромазин/тиоридазин [103]. Контрадикторни су подаци о учесталости ПИЛ код пацијената са схизофренијом. Када се примени *Drugs.com* програм долазимо до закључка о високој учесталости ПИЛ код ових пацијената (86/126) и да је најчешћа ПИЛ халоперидол/биперидон [104]. Много веће истраживање ПИЛ код 27 909 пацијената са схизофренијом је показало значајно мању учесталост ПИЛ

(23%). Пацијенти са рисперидоном су били у највећем ризику од ПИЛ, затим са оланзапином, кветиапином и клозапином [105].

1.3. УЛОГА ИНТЕРВЈУА МЕТОДОМ ФОКУС ГРУПЕ У УПРАВЉАЊУ ПОТЕНЦИЈАЛНИМ ИНТЕРАКЦИЈАМА ЛЕКОВА

Интервју методом фокус групе се примењује у вези са ситуацијама у медицини које нису довољно јасне и када нема научно постигнутог договора о некој клинички важној теми и тада има за циљ да учесници фокус групе изнесу своје ставове и мишљења који би допринели разјашњењу теме и доношењу будућих практично примењивих решења [106,107]. Истраживање мишљења и ставова специјалиста интерне медицине и породичне медицине у примарној здравственој заштити (ПЗЗ) о упозорењима за интеракције лекова приликом електронског прописивања лекова показало је да око 40% учесника често или готово увек занемарују ова упозорења. Константовали су да су упозорења сувише осетљива и врло често без, према њиховом мишљењу, клиничког значаја [108]. Главна тема фокус група лекара спроведена у УЦ је била „ограничити посао на овде и сада“ под којом су се развиле основне теме разговора са фокусом на способност лекара да се усредсреде на акутни проблем због којег се пацијент јавио у УЦ и да стања која нису ургентна буду остављена на решавање другим лекарима, на доношење одлуке у условима мале количине битних информација о пацијенту и на могућност лекара у УЦ да добију повратну информацију о стању пацијента које су прегледали и којима су ординирали терапију [109]. Пацијенти старији од 65 година били су испитаници фокус групе који су испољили страх због примене великог броја лекова свакога дана због тога што су били свесни о непостојању довољно научних информација о истовременом ефекту великог броја лекова на старији организам [110]. Интервју методом фокус групе који се бавио ПИЛ у ЈИН са лекарима и фармацеутима показао је да су се, од 53 парова лекова, фармацеути изјаснили за 29 да су релевантни за ПИЛ, а лекари интензивисти за 16. Због ове значајне разлике у ставовима, закључак је био да се креирају базе података о лековима са информацијама о доказима и значају ПИЛ у ЈИН [111]. У фокус групи су испитивани и ставови пацијената о мерама квалитета рада апотека и скоро сви пацијенти су изјавили да разумеју меру превенције интеракције лекова (што значи да апотека неће издати пацијенту два лека који заједно примењени могу да му нанесу штету). Свим учесницима фокус групе

је на првом месту био тај критеријум приликом одабира апотеке у којој ће подићи лек и због које би променили апотеку ако та мера не би постојала [112,113]. Пацијенти очекују и од стране лекара и од стране фармацеута проверу постојања интеракција између лекова који су им прописани и издати [114]. Са друге стране пацијенти су исказали страх да претерано сумњање на интеракције лекова може водити ка искључивању из терапије лека који је битан за њихово лечење. Изнети су ставови о постепеном укидању лекова за које се сумња да су у процесу интеракције, па чак и ако је интеракција довела до клинички значајног ефекта, тако што би се прво покушало са укидањем једног лека са надом да ће нежељени клинички ефекат нестати [115]. Фокус група у три болнице је спроведена са циљем испитивања на који начин лекари одлучују коју ће антикоагулантну терапију прописати. У питању су била 4 антикоагулантна лека: варфарин и 3 *NOAC*-а, дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Резултати фокус групе су показали да су сви ови лекови у оптицају и није се издвојио ниједан, упкос томе што су константовали значај интеракција варфарина у одлучивању [116]. Управљање интеракцијама лекова је сложен посао који мора да узме у обзир факторе који се односе на пацијенте као што су перцепција ризика, страх, прихватање несигурности, отвореност према променама, спремност за ризик, поверење у здравствену делатност, финансијско оптерећење, здравствено стање, искуство и знање. Пацијентови ставови су променљиви под утицајем нових информација и просец руковођења је последица комбинације већег броја различитих фактора и коначна препорука једног истраживања било је прилагођено пружање информација и индивидуално саветовање за активно укључивање пацијената у доношење одлука о ПИЛ [117]. Пацијенти учесници истраживања су показали увид у то да истовремена примена неких лекова може променити њихову ефикасност и исказали су поверење својим лекарима као извору информација о интеракцијама. Ипак, критиковали су поједине своје лекаре због недовољно времена утрошеног на разговор или зато што су заборавили да разговарају о могућим интеракцијама. Закључак је био да интеракције лекова треба укључити у сажетак карактеристика лека како би корисници могли сами да погледају и донесу одлуке у вези са својим прописаним лековима [118].

1.4 УЛОГА ДЕЛФИ ТЕХНИКЕ У УПРАВЉАЊУ ПОТЕНЦИЈАЛНИМ ИНТЕРАКЦИЈАМА ЛЕКОВА

Делфи техника је метод консензуса стручњака који се користи у истраживањима која су усмерена на проналажење решења за постојеће проблеме, стварање идеја или одређивање приоритета. Она користи упитник од више корака који се шаље путем електронске поште са индивидуалним повратним информацијама, како би се утврдио консензус веће групе експерата. Недостатак делфи методе јесте што може трајати дуже времена, поготово ако је потребан већи број кругова дописивања [119]. Циљ једне од првих студија која је користила делфи технику у вези са ПИЛ је био направити списак клинички важних интеракција лекова који ће се вероватно наћи у сетовима апотекама и детектовати компјутеризованим системом апотеке. Експерти (2 лекара, 2 клиничка фармацеута и експерт за интеракције лекова) су прво извршили анализу литературе која говори о интеракцијама лекова и из ње је издвојено 56 значајних интеракција лекова које су онда разматране од стране стручњака и изабрано је најважнијих 28 парова лекова [120]. Од стране фармацеута у другом делфи процесу су донете следеће препоруке о управљању интеракцијама: „замор сигнала“, који се јавља због честих упозорења електронског система треба смањити путем бележења интеракција на основу трајања терапије; софтверска предузећа треба више да помогну фармацеутима у конфигурисању програма и да им пруже боље информације о доступним опцијама; основне базе података морају бити брже ажуриране; лекови који се не узимају на рецепт треба да буду регистровани у записнику пацијента од стране фармацеута; прехранбени додаци би требало укључити у програм за интеракције и знање фармацеута у вези са интеракцијама треба побољшати [121]. Једно од истраживање је спроведено и на пацијентима који су били на палијативној нези где је урађена анализа ПИЛ и након тога је спроведена делфи техника. Резултати првог дела истраживања су показали да су код 16% пацијената били прописани лекови неадекватни у односу на очекивану дужину живота, и то на првом месту статини. Примењена су 3 круга са 10 учесника (7 фармацеута и 3 специјалисте за палијативну негу) који су закључили да би укидање лекова који нису неопходни превенирало 31 ПИЛ [122]. У делфи процесу су учествовали студијски координатори и студијске сестре (n=180) из клиничких студија за испитивање нових лекова против карцинома, компаније *SWOG cancer research network* која је један од пионира клиничког испитивања антиканцерских

лекова [123]. Већина студијских центара (51%) је изјавило да је провера постојања ПИЛ урађена само приликом анализе укључујућих и искључујућих критеријума, према протоколу, на почетку клиничке студије. Координатори за клиничка истраживања (56%) и студијске сестре (45%) су вршили проверу постојања ПИЛ, док истраживање ПИЛ од стране фармацеута није била актуелна пракса, најчешће због неукључивања фармацеута у клиничка истраживања [124].

1.5 ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА КОД НЕУРОЛОШКИХ БОЛЕСНИКА

Резултати малог броја истраживања о учесталости и факторима ризика за ПИЛ у овој скупини пацијената су веома хетерогени. Дуго времена се зна да су антиепилептици посебно битни лекови за интеракције и да су пацијенти са епилепсијом подложни ПИЛ јер је неким од њих за успешну контролу напада потребан већи број антиепилептика. Једна од најзначајнијих ПИЛ између два антиепилептика је интеракција ламотригина и валпроата, која представља фармакокинетичку интеракцију на нивоу инхибиције метаболизма у јетри. Велики проценат фармакокинетичких ПИЛ последица је метаболичких процеса у јетри и конвенционални антиепилептици који индукују ензиме јетре као што су фенитоин, фенобарбитон и карбамазепин могу убрзати метаболизам лекова као што су ламотригин, топирамат, орални контрацептиви, антидепресиви и варфарин. Са друге стране, соли валпроата инхибирају метаболизам фенобарбитона, ламотригина и карбамазепина, циметидин инхибира метаболизам фенитоина и карбамазепина и еритромицин инхибира метаболизам карбамазепина [125]. У истраживању са 150 ратних ветерана где су најчешће дијагнозе биле епилепсија, хронична главобоља, хроничан бол и повреде кичмене мождине, а најчешће прописивани лекови антиепилептици, антидепресиви, антихипертензивни и антипсихотици укупно 1239 ПИЛ су детектоване код 148/150 пацијената и то најчешће средње тешке (92,7%) и тешке (49,3% пацијената) ПИЛ [126]. Анализа ПИЛ код групе од 71 пацијента оболелих од епилепсије уз помоћ програма *Micromedex* показало је да су антипсихотици, инхибитори преузимања серотонина (*SSRI*) и статини најчешће заступљени у ПИЛ са антиепилептицима [127]. Ретроспективно истраживање које је урађено на 263 пацијента, старим 65 и више година, који су посетили УЦ и као дијагнозу имали синкопу (72%) или стање слично синкопи (28%) показало је да су, од 196 пацијената са више од једног лека, код 128 (65%) биле

присутне ПИЛ. Показано је постојање корелације између броја ПИЛ и броја прописаних лекова. У групи пацијената са 2-3 лека њих 16% је имало ПИЛ, у групи са 4-7 лекова 37% и ако су узимали ≥ 8 лекова учесталост ПИЛ је била 83% [128]. У Мексику је спроведено истраживање на пацијентима који су смештени у установама за дементне особе и *Micromedex* је показао да су ПИЛ биле присутне код 107 (59,10%) пацијената и то контраиндиковане ПИЛ код 64 (59,81%) пацијента. Највише коришћени лекови су били лекови против деменције, антидепресиви, антипсихотици и седативи. Три најчешће ПИЛ су биле циталопрам/антиагрегациона терапија, клопидогрел/омепразол и клопидогрел/аспирин [129]. У истраживању у које су били укључени сви хоспитализовани неуролошки пацијенти током једне године коришћен је систем за проверавање ПИЛ *CDSS MediQ* и након тога добијене ПИЛ су рекласификоване додатим програмом који се зове *Zurich Interaction System (ZHIAS)*. У анализу ПИЛ укључено је 484 пацијента (42,6% је имало АИМУ, 13,8% инфламаторне и демијелинизирајуће болести, 9,3% епилепсију, 8,1% главобољу, 7% поремећаје виших когнитивних функција). Детектовано је 8 контраиндикованих ПИЛ. Класе лекова које су најчешће биле клинички значајне у ПИЛ су антиконвулзиви, кардиоваскуларни лекови, антидепресиви, анксиолитици и седативи, аналгетици и антипсихотици [130]. Двомесечна ретроспективна студија на 79 неуролошких пацијената анализирао је ПИЛ на отпусту. То су били пацијенти доминантно са АИМУ и са хеморагијским АМУ док су најчешће присутни коморбидитети били ХТА, дислипидемија и ДМ. ХТА и ДМ су били чешћи у групи пацијената са ПИЛ којих је било код 72% пацијената [131].

1.5.1 ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА КОД ОБОЛЕЛИХ ОД МОЖДАНОГ УДАРА

Мали је број истраживања који је за циљ имао ПИЛ код оболелих од АМУ. Једна од студија је процењивала ризик од АИМУ код пацијената који су користили антипсихотике најмање месец дана пре АИМУ. Резултати су показали да је повећан ризик од АИМУ код употребе рисперидона и кветиапина [132]. Истраживање ПИЛ код оболелих од АМУ у четворомесечном периоду уз *Micromedex* програм код 190 са АИМУ и код 10 хоспитализованих пацијената са хеморагијским АМУ показало је учесталост ПИЛ од 89,5%. Лекови који су највише били укључени у ПИЛ су аспирин, клопидогрел,

антихипертензиви и статини. Најчешће клинички значајне ПИЛ су биле амлодипин/клопидогрел, аспирин/клопидогрел и амлодипин/аспирин [133]. Истраживање које је спроведено на пацијентима са АМУ урађено је на 146 пацијената (74,7% са АИМУ) на пријему у болницу. Најчешћи коморбидитети су били ХТА, дислипидемија, ДМ, АФ и инфаркт миокарда. Откривено је укупно 582 ПИЛ, од чега су пацијенти са АИМУ били изложени 111, а са хеморагијским АМУ 38 различитих ПИЛ. Забележене су 149 озбиљне (контраиндиковане и тешке) ПИЛ и код 61% пацијента је забележена бар једна ПИЛ ове врсте. Озбиљних ПИЛ је више било међу онима са поновљеним, него првим АИМУ (74% према 50%) Најчешће ПИЛ су биле клопидогрел/статини, клопидогрел/инхибитори протонске пумпе, а код 6 пацијената са хеморагијским АМУ су забележили ПИЛ између антиагрегационе, антикоагуланте терапије и *SSRI* које повећавају ризик од крварења [134].

1.6. КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ, МЕХАНИЗАМ НАСТАНКА И ПРЕПОРУКЕ ЗА ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА КОД БОЛЕСНИКА СА АИМУ

До сада описане најчешће ПИЛ које обухватају лекове који се често примењују код пацијената са АИМУ имају различите клинички значај, механизме настанка и носе одређене препоруке за свакодневну клиничку праксу.

Када су у питању интеракције аспирина и варфарина важно је поменути да је у студији на здравим испитаницима 75 mg аспирина дневно удвостручило губитак крви из желудачне слузнице, док истовремена примена варфарина није даље повећала крварење [135]. Код пацијената са АФ кумулативна инциденција крварења након 3 године се није разликовала код оних који су примали аспирин/варфарин од оне забележене код монотерапије овим лековима [136]. У мета-анализи рандомизираних, контролисаних студија примена варфарина и аспирина од 80 mg до 325 mg дневно је била повезана са 2,5 пута повећаним ризиком од великог крварења, у поређењу са самим аспирином, иако је стварна учесталост била ниска (1,5% у односу на 0,6%). Број пацијената потребан за лечење који је узроковао једно велико крварење је био 100, док је број пацијената које треба лечити да би се избегао један велики нежељени догађај (АИМУ, инфаркт миокарда или смрт) био 33 [137,138]. Аспирин има ефекат на желудачну слузницу у виду иритације и може изазвати гастроинтестинално крварење, чак и у дозама од 75 mg дневно, и такође

смањује агрегацију тромбоцита и продужава време крварења. Докази указују на то да је аспирин/варфарин комбинација још увек повезана са повећаним ризиком од крварења, са релативно малим апсолутним ризиком. У одређеним групама пацијената, као што су они са механичким срчаним залиском корист од комбиноване употребе превазилази повећани ризик од крварења. У другим индикацијама за варфарин недостају поуздани докази о безбедности за истовремену примену [139]. Преглед осталих потенцијално клинички значајних интеракција лекова налази се у табели 1.

Табела 1. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова који се често прописују пацијентима са акутним можданим ударом

Лек 1	Лек 2	Потенцијална непожељна интеракција	Механизам интеракције	Препорука
Аспирин	Бета блокатори [140-142]	<антихипертензивног дејства бета блокатора <ефикасности карведилола код срчане инсуфицијенције	непознат	недовољни докази
Аспирин	Клопидогрел [143,144]	повећана учесталост крварења опасног по живот	утицај на агрегацију тромбоцита индуковану колагеном	праћење пацијента
Аспирин	ACE инхибитори [34,145,146]	<антихипертензивни ефекат еналаприла	инхибиција синтезе простагландина посредована аспирином може смањити ефекат ACE инхибитора	нису неопходне посебне мере код малих доза аспирина
Аспирин	Хепарин [147]	благо повећање ризика од озбиљног крварења	аспирин инхибира агрегацију тромбоцита и продужава време крварења	праћење знакова крварења
ACE инхибитори	Калијум [34,148]	Хиперкалијемија	ACE инхибитори одржавају ниво К стабилним	пратити ниво калијума
ACE инхибитори	Диуретици [34,149,150]	"хипотензија прве дозе" и акутна бубрежна слабост	хиповолемија посредована диуретцима пре увођења ACE инхибитора	пратити ниво урее и креатинина
Диуретици	Дигоксин [34,151,152]	токсичност дигоксина	токсичност посредована хипокалијемијом изазваном диуретцима	пратити ниво калијума
Статини	Варфарин [34,153-155]	росувастатин повећава ефекат варфарина, остали статини минималан исти ефекат	непознат	појачана контрола код росувастатина
Симвастатин	Амиодарон [156,157]	миопатија и рабдомиолиза	амиодарон инхибише изоензиме CYP450	симвастатин ≤20 mg
Статини	Дигоксин [34,158-160]	повећања серумског нивоа дигоксина	инхибиторних ефеката статина на P-гликопротеин	није клинички значајна код већине пацијената

1.7 ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА У РАЗЛИЧИТИМ КЛИНИЧКИМ ОКРУЖЕЊИМА

Најчешћи фактор ризика за ПИЛ у УЦ био је број прописаних лекова [57,59,62,161] и показано је да се учесталост ПИЛ креће од 5,6% до 13% код пацијената који узимају 2 и од 82% до 100% код пацијената који узимају ≥ 7 лекова [57,161].

Фактори ризика за ПИЛ у ЈИН су били број прописаних лекова, дужина хоспитализације, године старости пацијената, женски пол, коморбидитети, цена лечења [63,69,162,163]. Једна студија је показала и повезаност већег броја лекова са смртношћу [162]. Око пола као фактора ризика постоје недоследности јер је друга студија показала већу учесталост ПИЛ код мушкараца [164].

Фактори ризика за ПИЛ код кардиолошких пацијената били су број прописаних лекова, дужина хоспитализације, године старости и мушки пол [70-72].

Године старости, женски пол, број прописаних лекова, трајање хоспитализације, присуство коморбидитета, одређене класе лекова су показани фактори ризика у општим болницама [83,84,86,165,166].

Фактори ризика код ХБИ су били број лекова, гојазност, ХТА, ДМ и узнапредовала фаза ове болести [89,90].

Резултати у домовима за стара лица су показали да сваки нови прописани лек повећава вероватноћу за ПИЛ за 35-40% док је претходни боравак у хоспиталним условима повећавао вероватноћу изложености ПИЛ за 49-84% [102].

Фактори ризика за ПИЛ код пацијената са АИМУ нису довољно испитани и није конзистентно утврђен њихов релативни значај, те су због тога и били тема овог оригиналног истраживања.

2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

Основни циљ квантитативног дела истраживања је био да у групи пацијената са акутним можданим ударом (АМУ) (код акутног исхемијског можданог удара (АИМУ), интрацеребралне хеморагије (ИЦХ) и субарахноидалне хеморагије (САХ)) који су лечени у јединици неуролошке интензивне неге (ЈНИН) истражи потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) уз помоћ *Micromedex® online* проверавача интеракција и да утврди значајне факторе ризика за контраиндиковане ПИЛ. У складу са тим, дефинисани су примарни циљеви истраживања:

1. Утврдити учесталост, тежину и научну заснованост ПИЛ у ЈНИН.
2. Испитати да ли су старији пацијенти у већем ризику од изложености ПИЛ, односно и да ли су и пацијенти са хроничном слабошћу бубрега и/или инсуфицијенцијом јетре у већем ризику за изложеност ПИЛ.
3. Истражити утицај броја прописаних лекова током хоспитализације на број ПИЛ, које анатомско-терапијско-хемијске (АТС) групе лекова (гледајући анатомски ниво класификације) и најчешће терапијске групе лекова у комбинацији са другим групама су најчешће укључени у ПИЛ.
4. Истражити да ли је дужа хоспитализација у ЈНИН повезана са већом учесталошћу ПИЛ.
5. Испитати да ли су пацијенти са већим броја дијагноза у већем ризику од изложености ПИЛ.
6. Проценити клинички значај ПИЛ пацијената са АМУ у ЈНИН.

Квантитативни део истраживања не може да пружи одговоре на сва питања која су од интереса и да једну тему анализира из свих пожељних углова. Због тога су циљеви квалитативног дела истраживања (фокусгрупног интервјуа) спроведеног са доносиоцима одлука у лечењу пацијената са АМУ били следећи:

1. Анализа упознавања и схватања озбиљности проблема ПИЛ код пацијената у ЈНИН.
2. Утврдити степен знања и информисаности о *online* проверавачима за ПИЛ.
3. Анализа искуства са непожељним ПИЛ код пацијената са АМУ у ЈНИН.
4. Анализа разлога недовољне упознатости са ПИЛ код пацијената са АМУ у ЈНИН.

5. Утврдити мере побољшања стања у подручју непожељних ПИЛ код пацијената са АМУ у ЈНИН.

Делфи техника је коришћена као трећа метода са циљем да допуни резултате, са учешћем стручњака за лечење АИМУ из Републике Србије и региона. Доносиоци одлука у највећим здравственим установама могу дати релевантне искуствене информације и практично примењиве предлоге, па су стога, циљеви овог дела истраживања били следећи:

1. Утврдити значај ПИЛ код пацијената са АИМУ.
2. Испитивање користи од употребе познавања интернет *online* идентификатора за ПИЛ у свакодневној неуролошкој пракси код АИМУ.
3. Утврдити мере подизања нивоа знања и свести код неуролога о постојању ПИЛ код пацијената са АИМУ.
4. Дефинисати релевантне потенцијалне факторе ризика, из угла здравствених професионалаца, велике изложености ПИЛ код пацијената са АИМУ и значај тих фактора.
5. Утврдити подгрупе пацијената са АИМУ које су у посебном ризику од ПИЛ.
6. Дефинисати одређене коморбидите код пацијената са АИМУ који се могу повезати са ризиком од изложености ПИЛ.
7. Установити значај одређених група лекова који имају посебно велику учесталост у ПИЛ.
8. Анализа личних искустава учесника делфи методе са ПИЛ код пацијената са АИМУ у ЈНИН.
9. Установити које се мере могу предузети на нивоу појединца и сваке ЈНИН у свакодневној пракси да би се смањила изложеност ПИЛ код пацијената са АИМУ.
10. Установити које се мере могу предузети на нивоу Републике Србије у ЈНИН да би се у свакодневној пракси смањила изложеност ПИЛ код пацијената са АИМУ.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Ово клиничко истраживање је спроведено по методи триангулације-комбинације три различите методе, које омогућују различите увиде у исти проблем. Применили смо комбинацију једне квантитативне методе и друге две методе (интервју методом фокус групе и делфи технику) које су квалитативне природе.

3.1 КВАНТИТАТИВНА МЕТОДА

3.1.1 Врста студије

Спроведена је опсервациона, ретроспективна кохорта са *nested* (усађеном) студијом типа случај-контрола („*nested case-control*“).

3.1.2 Популација која се истраживала

У истраживање су били укључени пацијенти којима је постављена дијагноза акутног можданог удара (АМУ) (акутни исхемијски мождани удар (АИМУ), интрацеребрална хеморагија (ИЦХ) и субарахноидална хеморагија (САХ)) према дијагностичким критеријума у складу са Националним водичем за исхемијски мождани удар Републике Србије из 2012.године, док је дијагноза ИЦХ и САХ постављена на основу клиничке слике, неуролошког прегледа и налаза компјутеризоване томографије (КТ) мозга [21]. У истраживање су били укључени пацијенти чија је завршна дијагноза обухватала следеће шифре према десетој Међународној класификацији болести (МКБ-10): акутни исхемијски мождани удар I63.0-I63.5, I63.8 и I63.9; интрацеребрална хеморагија I61.0-I61.9; субарахноидална хеморагија I60.0-I60.9 [22].

Пацијенти су лечени у периоду између 01.01.2012. и 31.12.2014.године у јединици интензивне неуролошке неге (ЈНИН) у цереброваскуларном одељењу (ЦВО) у Клиници за неурологију Клиничког центра у Крагујевцу. ЦВО садржи 18 постеља и у овом одељењу се хоспитализују пацијенти са клиничком сликом тешког АМУ и пацијенти оболели од других неуролошких болести који захтевају стални мониторинг виталних функција и који су потенцијално респираторно угрожени.

Подаци о пацијентима су прикупљени ретроспективно, детаљном анализом историја болести након завршеног лечења и отпуста пацијента или након смртог исхода. Издвојене су историје болести оних пацијената који су испуњавали укључујуће критеријуме, а нису узете у анализу историје болести пацијената који су задовољавали било који од искључујућих критеријума.

Подаци из историја болести су записани у посебан неструктурирани образац формиран за потребе овог истраживања који се састојао из два засебна дела. Први део је садржао демографске карактеристике (пол и године старости) и клиничке карактеристике пацијената (превод са другог одељења у ЦВО, дијагнозе на пријему, поновљени мождани удар, укупан број дана хоспитализације, исход хоспитализације, отпусне дијагнозе), виталне параметре пацијената мерене током лечења (сistolни крвни притисак, фреквенца срчаног рада, телесна температура, диуреза) и лабораторијске/биохемијске параметре венске крви (број еритроцита, леукоцита, тромбоцита и концентрацију урее, креатинина, гликемије, калијума, натријума, хемоглобина, хематокрита). Све вредности виталних и лабораторијских биохемијских параметара који су измерени у току хоспитализације су евидентиране и након тога су прорачунате просечне вредности ових параметара за сваког пацијента и тако добијене вредности су коришћене за даљу обраду. У образац су унети присутни коморбидитети и након тога је извршена анализа оптерећености удруженим хроничним болестима и ризика од смртог исхода пацијената са АМУ коришћењем *Charlson comorbidity index (CCI) online* проверача (<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>) [167,168]. Из историја болести је урађена анализа присуства следећих коморбидитета: дијабетес мелитус (ДМ), инсуфицијенција јетре, малигна болест, *AIDS*, хронична бубрежна слабост, хронична срчана слабост, инфаркт миокарда, хронична опструктивна болест плућа (ХОБП), периферна васкуларна болест, деменција, хемиплегија, болест везивног ткива, улкусна болест. За сваког пацијента је израчунат *CCI*, са и без утицаја година старости. Прикупљени су и подаци о другим коморбидитетима који не улазе у процену поменутог скорa: артеријска хипертензија (ХТА), фибрилација преткомора (АФ), кардиомиопатија, запаљење плућа током хоспитализације, анемија на пријему, делиријум у току хоспитализације, епилептични напад (и дијагноза епилепсије преморбидно) током хоспитализације, кома као почетна клиничка презентација АМУ. Пацијенти у студији који нису као једну од пријемних дијагноза имали ДМ су подељени у две групе: који су имали/нису имали повишене вредности гликемије током

хоспитализације која је захтевала примену инсулинске терапије. Испитаници који нису као једну од пријемних дијагноза имали хроничну бубрежну слабост су подељени у две групе на основу тога да ли су према вредностима клиренса креатинина имали акутно бубрежно попуштање током хоспитализације или нису имали. Брзина гломеруларне филтрације (БГФ) је израчуната на основу *Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) online* калкулатора [169] који од података користи вредности креатинина (узета је највиша вредност током хоспитализације), пол, расу и године старости. Пацијенти у студији су на основу тога да ли су током хоспитализације имали/нису имали бар једном измерену вредност телесне температуре вишу од 38°C подељени у две групе (фебрилни/афебрилни).

Други део обрасца је садржао информације о свим прописаним лековима у току хоспитализације према дану хоспитализације на основу којег су издвојени подаци као што су укупан број различитих прописаних лекова за конкомитантну употребу у току хоспитализације, различите АТС групе лекова и њихов укупан број.

Полифармација се дефинише као ≥ 5 лекова које пацијент истовремено прима током хоспитализације. На основу тог параметра пацијенте смо поделили у три групе (група 1: 2-4 лека; група 2: 5-8 лекова; група 3: ≥ 9 лекова).

На основу прописаних лекова издвојени су пацијенти који јесу/нису у својој терапији имали следеће терапијске групе: антибиотици, антипсихотици, антидепресиви, двојна антиагрегациона терапија, антикоагулантна терапија (нискомолекуларни хепарин са и без преласка на оралну антикоагулантну терапију), инхибитори *HMG-CoA* редуктазе (статици), антидијабетици.

Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) су израчунате уз помоћ *online* програма који се зове *Micromedex® 2.0* [44]. Процес је поразумевао да се за сваког пацијента за сваки дан хоспитализације у програм унесу прописани лекови и након тога из свих добијених парова лекова који улазе у интеракције издвојене су и табеларно приказане све контраиндиковане, тешке, средње тешке и благе ПИЛ. Такође је извршена анализа ПИЛ према њиховој научној заснованости. „Одлична“ научна заснованост значи да су контролисане студије јасно установиле постојање интеракције. „Добра“ научна заснованост означава да документација снажно сугерише да интеракција постоји, али недостају добро контролисане студије. И „правична“ научна заснованост подразумева да је расположива документација неадекватна, у смислу литерарних недостатака када је реч о

чврстим доказима о постојању ПИЛ, али фармаколошка разматрања наводе на сумњу на постојање интеракције или је документација добра за фармаколошки сличан лек [44]. У свим категоријама ПИЛ, и према тежини и научној заснованости, издвојене су најчешће интеракције. Такође су издвојени појединачни лекови који су најчешће били укључени у ПИЛ.

Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета Клиничког центра Крагујевац (одлука број 01/8745 од 09.09.2013.године за период од 01.01.2011-31.12.2012. и амандман одлука број 01/2975 од 22.04.2014. за продужење времена за ретроспективну случај-контрола студију за период од 01.01.2013. до 31.12.2014). Студија је изведена уз поштовање начела Хелсиншке декларације о заштити права испитаника, и у складу са принципима Добре клиничке праксе и Добре праксе научно-истраживачког рада.

3.1.3 Узорковање и груписање

У истраживање су укључени пацијенти старији од 18 година, оба пола, који су током хоспитализације примали најмање два лека, који су лечени најмање 7 дана у ЦВО и за које су постојали сви подаци о примењеној терапији у току хоспитализације.

Из студије су искључени пацијенти који су имали само један прописан лек за свакодневну употребу, били хоспитализовани краће од 7 дана и који су у ЈНИН били хоспитализовани због неке друге неуролошке дијагнозе (метастатске болести мозга, акутне инфламаторне демиелинизационе полинеуропатије, респираторног погоршања код осталих неуролошких болести, пацијенти са недостајућим подацима у расположивој медицинској документацији релевантној за ово истраживање,...). Издвојене су све главне отпусне дијагнозе које нису АМУ и избројани пацијенти. За сваку појединачну дијагнозу којој је припадало ≥ 5 пацијената избројано је колики број пацијената има ту дијагнозу, док су сви остали пацијенти са припадајућим дијагнозама сврстани у групу „остале дијагнозе“.

Пацијенте са дијагнозом АИМУ, којих је било 696, смо након идентификованих ПИЛ; поделити у две групе: случајеве (пацијенти са контраиндикованим ПИЛ) и контроле. Из контролне групе смо коришћењем функције *randbetween* у *excel* програму издвојили 4 контролне групе које су садржале пацијенте мечоване по полу и годинама старости (± 3 године) у односу на групу случајева (за сваки случај 4 контроле) . Случајеви ($n=111$) су били пацијенти са најмање једном контраиндикованом ПИЛ, која је

детектована уз помоћ програма *Micromedex*® 2.0, а контролну групу ($n=444$) су представљали пацијенти којима су прописани лекови који нису били изложени контраиндикованим ПИЛ.

Због значајно мањег броја пацијената са ИЦХ ($n=110$) и САХ ($n=26$) студија случај-контрола спроведена је без рандомизације и мечовања пацијената према полу и годинама старости. Тако су пацијенти са ИЦХ подељени у групу случајева (пацијенти са ИЦХ који су били изложени контраиндикованим ПИЛ) којих је било 22 (20%) и у контролну групу (који нису били изложени) и њих је било 88 (80%). Пацијенти са САХ су подељени у групу случајева (пацијенти са САХ који су били изложени контраиндикованим ПИЛ) којих је било 8 (30,8%) и у контролну групу и њих је било 18 (69,2%).

За све три групе пацијената (АИМУ, ИЦХ, САХ) коришћене су исте варијабле (зависна, независне и збуњујуће) у квантитативном делу истраживања.

3.1.4 Варијабле које су мерене у студији

Зависна варијабла (исход) била је присуство контраиндиковане ПИЛ коју је идентификовао програм *Micromedex*® 2.0, као дихотомна категоријска варијабла.

Ово клиничко истраживање се бавило следећим факторима ризика за изложеност контраиндикованим ПИЛ које представљају независне (узрочне) варијабле:

- 1) Пол, категоријска варијабла са две категорије: мушки и женски пол.
- 2) Број дијагноза, евидентирана као континуална варијабла.
- 3) Утицај коморбидитета који су представљени као *CCI*, евидентирана као ординална варијабла.
- 4) Други коморбидитети: а) ХТА, б) АФ, в) анемија, г) запаљење плућа, д) делиријум, њ) епилепсија, е) кома. Категоријске варијабле са две категорије: присутно и одсутно.
- 5) Фебрилност (повишење телесне температуре на $\geq 38^{\circ}\text{C}$) бар једном током хоспитализације. Категоријска варијабла са две категорије: присутно и одсутно.
- 6) Примена инсулинске терапије, тј. акутни поремећај гликорегулације током АМУ: категоријска варијабла са две категорије: присутно и одсутно.
- 7) Број прописаних лекова. Континуална варијабла.
- 8) Полифармација. Категоријска варијабла са 3 категорије: 0-4, 5-8 и ≥ 9 лекова.

9) Ординирана одређена група лекова у току хоспитализације: а) двојна антиагрегациона терапија, б) антибиотици, в) антикоагулантна терапија, г) антидепресиви, д) антипсихотици, њ) статини, е) инсулинска терапија. Категоријске варијабле са две категорије: ординирани и нису ординирани.

10) Прописане одређене АТС групе лекова. Категоријске варијабле са две категорије: прописане и нису прописане.

Утицај ових потенцијалних фактора ризика је прилагођен за утицај потенцијално збуњујућих варијабли као што су:

- 1) Године старости пацијената. Континуална варијабла.
- 2) Број дијагноза. Континуална варијабла.
- 3) Превод из другог одељења у ЦВО. Категоријска варијабла са две категорије: преведени и нису преведени.
- 4) Лабораторијски параметри. Континуална варијабла.
- 5) Трајање хоспитализације. Континуална варијабла.
- 6) Поновљени АМУ. Категоријска варијабла са две категорије: присутно и одсутно.
- 7) Брзина гломеруларне филтрације. Континуална варијабла.
- 8) Тежина ПИЛ: тешке, средње тешке и благе ПИЛ. Свака категорија ПИЛ према тежини је категоријска варијабла са две категорије: присутне и нису присутне.
- 9) Научна заснованост ПИЛ: „одлична“, „добра“ и „правична“ ПИЛ. Свака категорија ПИЛ према научној заснованости је категоријска варијабла са две категорије: присутне и нису присутне.

3.1.5 Снага студије и величина узорка

При коришћењу хи-квадрат теста, величина узорка, када се тражи разлика у заступљености једне од вредности дихотоме варијабле (већи-мањи број лекова, дужа-краћа хоспитализација, мушки-женски пол) између две групе (група 1-има ПИЛ лекова, група 2 – нема ПИЛ) рачуна се преко формуле $n=K \times \frac{[P_1(1-P_1)+P_2(1-P_2)]}{(P_1-P_2)^2}$ [170].

Према резултатима *Lima* и сарадника [63], од 102 пацијента који су испунили критеријуме за укучивање у студију, у групи случајева (са непожељним интеракцијама) је било 59, а у контролној (без интеракција лекова) 43 пацијента. У групи случајева 38 од 59

пацијената било је прописано више од 9 лекова (број 9 је изабран од стране аутора студије као арбитарни број лекова), тј. 64% пацијената (што нам даје вредност $p1$ од 0,64), а у контролној групи 21 од укупно 43 пацијента узимао је већи број лекова од броја 9, тј. 48% (што нам даје вредност $p2$ од 0,48). Заменом вредности K (која се читава из табеле и за студију снаге 80% и вероватноћу грешке грешке првог степена од 5% ($\alpha=0,05$) износи 7,8) [170], $p1$ и $p2$ у формули за израчунавање величине узорка, добили смо да је укупна величина узорка за дистрибуцију испитаника према поредбеним групама у односу 1:1, $n=146$. У циљу ојачања студије смо формирали четвороструку већу контролну групу од групе случајева.

3.1.6 Статистичка обрада података

Дескриптивни статистички подаци су изражени у аритметичким срединама са стандардном девијацијом и медијаном са интеркварталним рангом (IQR 25-75) за континуиране варијабле, на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста који је коришћен да би се проверила нормалност расподеле нумеричких резултата. Категоријске варијабле су приказане као апсолутна и релативна учесталост (број, односна процентуална заступљеност испитаника са одређеном категоријом). Значајност разлике између групе случајева и контролне групе за параметарске континуалне варијабле испитана је независним *Studentov-им T*-тестом, а за непараметарске варијабле *Mann-Whitney U* тестом и *Kruskal-Wallis*-овим тестом. Поређења између категоријских варијабли су урађена коришћењем хи-квадрат теста (χ^2). Код табеле 2x2 узета је вредност Јејтсове (*Yates*) корекције за хи-квадрат тест. За малу учесталост појединих категорија коришћен је *Fisherov* тест стварне вероватноће. За анализу смера и јачине повезаности две варијабле коришћен је *Pirsonov* или *Spirmanov* коефицијент. Вредност $p<0,05$ је сматрана статистички значајном. Утицај потенцијалних фактора ризика и протективних фактора тј. збуњујућих и независних варијабли на дихотомни исход (присутне/нису присутне контраиндиковане ПИЛ) израчунат је уз помоћ униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије (БЛР). Јачина повезаности је изражена вредностима сировог и прилагођеног *odds ratio (OR)* са припадајућим 95% интервалом поверења (95% *CI*). На клинички значајну повезаност узрока и исхода су указивали вредности *OR* са 95% *CI* који није обухватао јединицу. Све статистичке анализе су урађене у компјутерском програму

SPSS, верзија 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, US). Резултати истраживања су приказани текстуално, табеларно и графички.

3.2 КВАЛИТАТИВНЕ МЕТОДЕ

3.2.1 ИНТЕРВЈУ МЕТОДОМ ФОКУС ГРУПЕ

Интервју методом фокус групе је квалитативна истраживачка техника која подразумева групни разговор учесника сличних по неким карактеристикама или искуствима о одређеним питањима релевантним за истраживачки проблем [107,171,172]. Улога фокусгрупног интервјуа јесте утврдити ставове и искуства учесника о задатој теми које није могуће утврдити неком другом методом квантитативног или квалитативног истраживања [106]. Сматра се да је зачетник фокусгрупног интервјуа Роберт Мертон који је прва истраживања на овај начин спровео у периоду између два светска рата [173].

У извођењу фокусгрупног интервјуа важну улогу има модератор за којег је пожељно да поседује искуство у групној дискусији, да користи претходно осмишљена питања и успостави повољно и стимулативно окружење за групни разговор. Модератор фокусгрупног интервјуа на почетку разговора наводи разлоге састанка и суштину интервјуа. Асистент модератора је задужен за адекватно техничко спровођење састанка, освежење учесника, распоред седења, хватање белешки током разговора, аудио-снимање интервјуа и не учествује у дискусији. Окружење у којем се спроводи састанак фокусгрупног интервјуа је од великог значаја и односи се на место где се интервју одржава и на број учесника фокусгрупног интервјуа. Окружење треба да буде удобно и учесницима треба да буде омогућено седење за округлим столом [107,174,175]. Испитаници који учествују у фокусгрупном интервјуу треба да буду пажљиво одабрани. Њихов број уобичајено варира од 5 до 9. Треба да буду довољно сличних карактеристика и сличних искустава у вези са темом фокусгрупног интервјуа да би лако међусобно комуницирали [176]. Од карактеристика испитаника, вештине модератора и окружења у којем се организује интервју зависи степен међусобне повезаности чланова фокус групе, степен њихове сарадње и квалитет обављеног разговора [106,107].

3.2.1.1 Карактеристике спроведене фокус групе

У овом истраживању је спроведена тзв. примењена (циљ је био доношење практичних одлука) и клиничка фокус група (откривање мотива, предиспозиција, пристрасности, предрасуда и анализирање понашање која воде према неком одређеном исходу, у овом случају изложености пацијената потенцијалним интеракцијама лекова код неуролога, клиничких фармаколога и фармацеута).

3.2.1.2 Испитаници

Састанку фокусгрупног интервјуа присуствовали су сви позвани учесници, укупно 7. Међу члановима фокус групе била су 2 клиничка фармаколога, од којих један редовни и други ванредни професор клиничке фармакологије Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (КФ1, КФ2). Остали чланови су били 3 неуролога, од тога један ванредни професор неурологије и други асистент на предмету неурологија на Факултету медицинских наука. Сва три неуролога су за стално запошљени лекари специјалисти на Клиници за неурологију Клиничког центра Крагујевац (Н1, Н2, Н3). Преостали чланови су били специјалиста клиничке фармације који ради у Централној апотеци Клиничког центра у Крагујевцу (Ф) и висока струковна медицинска сестра са Клинике за неурологију (С).

3.2.1.3 Спровођење фокусгрупног интервјуа

У Клиничком центру Крагујевац у Служби за клиничку фармакологију дана 10.04.2018. године у 13 часова је одржан састанак чланова фокус групе чија је тема била „Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) код пацијената у јединици неуролошке интензивне неге (ЈНИН)“. Састанак је трајао 29 минута.

Састанак фокус групе је вођен од стране искусног модератора, редовног професора клиничке фармакологије у сарадњи са асистентом модератора, доктором медицине, докторандом у области неуронаука и специјализантом неурологије. Према претходно утврђеном плану састанка фокус групе сви чланови су обавештени да ће састанак бити

забележен аудиоснимањем и да је анонимност учесника у писаном извештају загарантована.

3.2.1.4 Транскрипција и анализа фокусгрупног интервјуа

Након прикупљених података у форми аудио записа извршена је транскрипција фокусгрупног интервјуа којом је добијено 13 страна А4 формата куцаног текста. Процес транскрипције трајао је око 6 часова. Након тога је текст анализиран. У току пажљиве анализе фокусгрупног интервјуа закључено је да су добијени одговори на претходно планирана питања која су постављена од стране модератора. Питања и на њих добијени одговори су груписани у три тематске целине које су представљале логично смислене теме разговора. Унутар прве тематске целине постојала су три питања, унутар друге целине низ примера и у склопу треће целине низ решења.

3.2.2 ДЕЛФИ ТЕХНИКА

Квалитативни делфи метод је широко прихваћен и коришћен за постизање сагласности међу стручњацима на задату тему. Делфи метод подразумева комуникацију писменим путем са стручњацима у датој области од интереса. Унапред осмишљени упитник отворене форме се шаље електронским путем на *email* адресе претходно одабраним стручњацима. Након процеса слања електронских писама очекује се одговор учесника у истраживању у наредном периоду од око 2 недеље. Када пристигну одговори из завршеног првог круга истраживања врши се анализа одговора која подразумева да се на свако постављено питање формира зајединички закључак који може бити сагласност свих стручњака или може садржати супростављене ставове. Од пристиглих одговора се формира други упитник који представља сумацију одговора из првог упитника. Истим експертима се онда поново шаље упитник где они имају увид у заједничке ставове и мишљења свих експерата из првог круга испитивања, али и мишљења која нису сагласна са већином. На тај начин могуће је да и своје закључке и одговоре из првог круга коригују, ако за то увиде потребу. Тако се делфи процесом постиже или се тежи да се постигне што већи степен слагања међу експертима о појединим темама из области истраживања. Након другог круга одговора (некада је потребно и више кругова) доносе се закључци о

постигнутим слагањима и о темама за које постоје супростављена мишљења. На тај начин се истраживање и завршава. Резултати делфи методе могу бити нове идеје, ставови, предлози и решења на задати проблем, али такође и нова поља за истраживања, поготово у оквиру тема где концензус мишљења стручњака из области истраживања није постигнут [177,178].

3.2.2.1 Испитаници

У први круг испитивања питања електронском поштом су послата неуролозима специјализованим за лечење АИМУ ($n=19$), при чему је укључено 4 неуролога запошљена на Клиници за неурологију Клиничког центра Србије у Београду; 5 неуролога запошљено на Клиници за неурологију Клиничког центра Војводине у Новом Саду; 6 неуролога запошљено на Клиници за неурологију Клиничког центра Ниш у Нишу; 4 неуролога запошљена на Клиници за неурологију Универзитетског клиничког центра Републике Српске у Бања Луци. Поред тога, питања су послата и стручњацима из области фармакотерапије, и то: двома клиничким фармаколозима Службе за клиничку фармакологију Клиничког центра Крагујевац.

3.2.2.2 Кругови испитивања и анализа делфи технике

Питања која су стручњацима за фармакотерапију (клиничким фармаколозима) и стручњацима за дијагностику и лечење АИМУ (неуролозима) постављена у првом кругу делфи методе су била следећа:

1. Да ли сматрате да су потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) значајне код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)? Због чега?
2. Да ли сте чули/користили или Вам није познато постојање интернет *online* проверавача за ПИЛ? Сматрате ли корисним постојање таквих проверавача у свакодневной пракси?
3. Које мере сматрате да се могу предузети да би се подигао ниво знања и свести код неуролога о постојању ПИЛ код пацијената са АИМУ?
4. Које је Ваше мишљење о факторима који би могли бити важни за велику изложеност пацијентима са АИМУ потенцијалним интеракцијама лекова? Набројите што више релевантних фактора и образложите њихов утицај на ову тему.

5. Сматрате ли да су неке подгрупе пацијената са АИМУ посебно у ризику да буду изложене потенцијалним интеракцијама лекова? Које су то групе и због чега су оне у већем ризику?
6. Да ли су пацијенти са одређеним коморбидитетима у већем ризику од изложености потенцијалним интеракцијама лекова и због чега ако јесу?
7. Сматрате ли да одређене групе лекова имају посебно велику учесталост у потенцијалним интеракцијама лекова? Које би то групе биле и због чега?
8. Да ли сте имали нека искуства са интеракцијама лекова у неуролошкој јединици интензивне неге (ЈНИН) и са којим лековима?
9. Које се мере могу предузети на нивоу појединца и сваке неуролошке јединице интензивне неге (ЈНИН) у свакодневној пракси да би се смањила изложеност потенцијалним интеракцијама лекова пацијената са АИМУ?
10. Које се мере могу предузети на нивоу Републике Србије у неуролошким јединицама интензивне неге (ЈНИН) да би се у свакодневној пракси смањила изложеност пацијената са АИМУ потенцијалним интеракцијама лекова?

Након 2 недеље непристизања одговара електронском поштом сматрали смо да испитаници не желе да учествују у истраживању. Укупно 7 испитаника се одазвало позиву и написало своје одговоре на горе наведена питања и то су били: 1 клинички фармаколог Клиничког центра Крагујевац, и 6 неуролога (1 неуролог из Клинике за неурологију Клиничког центра Србије, 3 неуролога из Ургентног центра Клиничког центра Србије и по један неуролог из Клиничког центра Војводине и Клиничког центра Ниш).

Након пристизања одговора извршено је детаљна анализа свих одговора. За свако појединачно питање направљена је сумација, тј. збир одговора. Сумација одговора је представљала све одговоре који су учесници понудили за свако појединачно питање. Напослетку је направљен закључак који је представљао сумацију свих одговора на сва питања. Сумација у виду закључка послата је на *email* испитаницима који су одговорили на електронску преписку у првом кругу. Испитаницима је саветовано да критички приступе сумарном закључку и да се изјасне да ли се са њим слажу. У случају да се са неким од закључака не слажу саветовано им је да изнесу и образложе своје мишљење. Сви испитаници који су одговорили у првом кругу истраживања, њих седморо, одговорили су на електронску преписку и у другом кругу истраживања. Након пристизања одговора из другог круга преписке извршена је сумација свих закључака око којих су се

сви учесници сложили, издвојене су теме око којих не постоји коцензус и тако су формиран резултати овог дела истраживања.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. РЕЗУЛТАТИ СЕЛЕКЦИОНОГ ПРОЦЕСА

Прегледано је укупно 1472 историје болести при чему је из истраживања искључено укупно 640 пацијената и то највише због дужине хоспитализације краће од 7 дана (412 (64,37%)), због друге дијагнозе (185 (28,91%) пацијената) и најмање пацијента због оба критеријума (43 (6,72%)). Није било пацијената који су током хоспитализацији имали прописан само један лек.

Број искључених пацијената из студије се смањивао током посматраног временског периода (235 (36,72%) је искључено 2012.године, 225 (35,16%) 2013.године и 180 (28,12%) пацијената 2014. године). У истраживање је коначно укључено 832 испитаника.

Највећи проценат искључених пацијената из студије је у ЈНИН имао епилепсију, малигну болест и деменцију (табела 2).

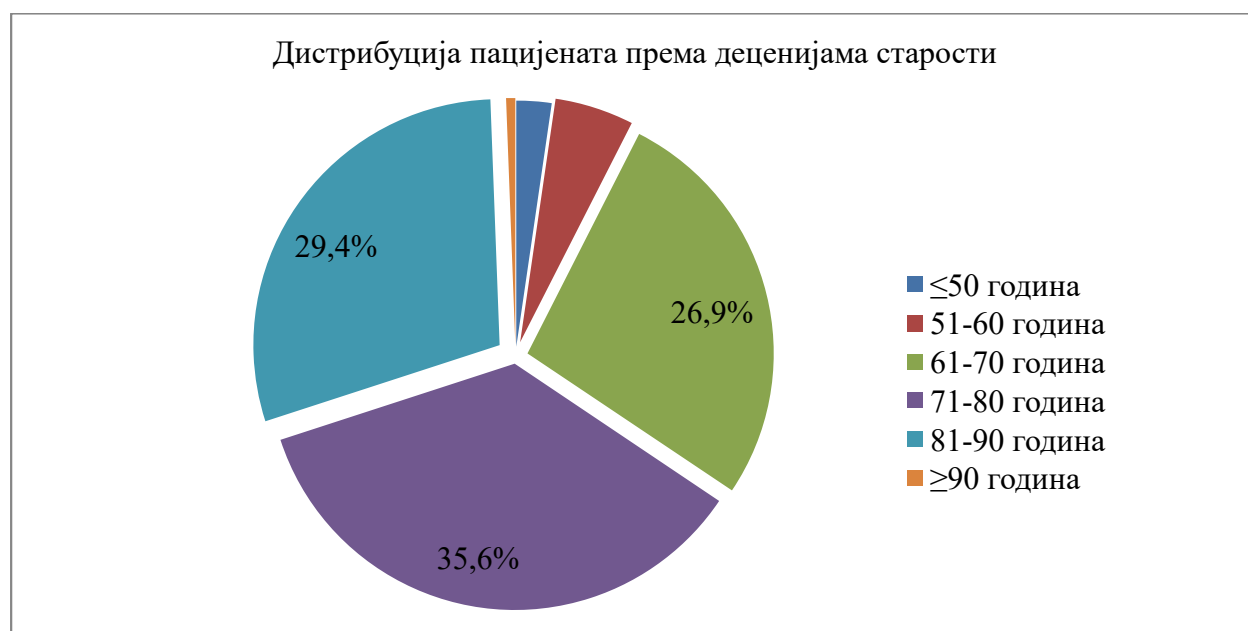
Табела 2. Пацијенти искључени из истраживања са приказом дијагнозе и бројем (%) пацијената

Дијагноза	Број пацијената (%)
1. Епилепсија	36 (20)
2. Малигна болест	36 (20)
3. Деменција	18 (10)
4. Хипертензивна енцефалопатија	11 (6,11)
5. Душевни поремећај узрокован оштећењем и дисфункцијом мозга и болешћу тела	10 (5,56)
6. Запаљенске болести централног нервног система	7 (3,89)
7. Менингеом	6 (3,33)
8. Паркинсонизам	6 (3,33)
9. Метаболичка енцефалопатија	5 (2,78)
10. <i>Guillan-Barreov</i> синдром	5 (2, 78)
11. Остале дијагнозе	45 (25)
Укупно	185 (100)

4.2 АКУТНИ ИСХЕМИЈСКИ МОЖДАНИ УДАР (АИМУ)

4.2.1 Основне карактеристике испитаника

Укупно 696 пацијената са АИМУ је укључено у студију. У овом узорку пацијената било је више жена (53,4%), него мушкараца (46,6%) са медијаном старости која је била 77,00 година ($IQR=70-82$). У узорку је било 85,6% пацијената који су имали ≥ 65 година. У графикону 1 приказана је старосна дистрибуција пацијената са АИМУ према деценијама старости, уз напомену да је највећи број пацијената припадао старосној групи 71-80 година живота).



Графикон 1. Старосна дистрибуција пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ) према деценијама старости

Постојала је разлика у годинама старости пацијената према дијагнози (АИМУ, $n=696$, интрацеребрална хеморагија $n=107$, субарахноидална хеморагија $n=25$), јер су пацијенти са АИМУ имали већу медијану година старости (77,00)($IQR=70-82$) од остале две групе пацијената (69,00 ($IQR=60-78$), односно 63,00 ($IQR=55,5-75,5$)) ($\chi^2=52,807$, $p=0,000$).

Поновљени АИМУ је забележен код 84 (12,1%) пацијената (графикон 2), и то је чешће био случај код мушкараца (13,6%) него код жена (10,8%).



Графикон 2. Заступљеност првог и поновљеног акутног исхемијског можданог удара (АИМУ)

Повишену телесну температуру изнад $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ имало је 213 (30,6%) пацијената бар једног дана током хоспитализације. Просечне вредности систолног крвног притиска током читаве хоспитализације су биле преко 130 mmHg код 494 (71,3%) пацијената. Подаци о диурези пацијената са АИМУ су следећи: минимална је била $600,00\text{ ml}$, максимална $3550,00\text{ ml}$, просечно $2181,38\pm 297,87\text{ ml}$.

Код 248 пацијената (35,6%) дошло је до смртног исхода током хоспитализације. Исход хоспитализације код преосталих пацијената био је следећи: отпуст на кућно лечење ноћан је код 421 (60,5%) пацијената у студији, превод у стационарно одељење Ургентног центра (УЦ) Клиничког центра Крагујевац код 5 (0,7%), превод на неко друго одељење код једног испитаника (0,1%) и превод у Центар за рехабилитацију Клиничког центра Крагујевац код 21 пацијента (3,0%).

У табели 3 су приказани медијана и интерквартални ранг (*IQR*) основних лабораторијских параметара у кохорти пацијената са АИМУ према полу.

Табела 3. Основни лабораторијски параметри код мушкараца и жена са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

Параметар	Мушкарци медијана (<i>IQR</i>)	Жене медијана (<i>IQR</i>)
Број леукоцита ($10^9/L$)	9,97 (8,29-12,62)	10,33 (8,09-13,00)
Број еритроцита ($10^{12}/L$)	4,41 (3,98-4,80)	4,28 (3,90-4,61)
Број тромбоцита ($10^9/L$)	215,40 (171,60-264,33)	208 (168,00-260,41)
Хемоглобин g/L	133,33 (122,00-143,67)	126 (116,00-137,95)
Хематокрит L/L	0,398 (0,365-0,433)	0,385 (0,349-0,414)
Калијум ($mmol/L$)	4,00 (3,8-4,32)	3,85 (3,60-4,12)
Натријум ($mmol/L$)	139,50 (13,00-142,40)	140,20 (138,00-143,50)
Уреа ($mmol/L$)	7,70 (5,23-11,50)	7,91 (5,56-11,95)
Серумски креатинин ($\mu mol/L$)	92,00 (74,80-121,33)	77,50 (64,60-106,78)

У табели 4 и 5 су приказане клиничке карактеристике свих пацијената са АИМУ са освртом на факторе ризика за АИМУ, коморбидитете и карактеристике прописане терапије током хоспитализације.

Дистрибуција одређених карактеристика се разликовала између мушкараца и жена. Хипертензија (ХТА) је била чешћа код жена (80,9%) него код мушкараца (70,7%) ($p < 0,05$) као и атријална фибрилација (АФ) која је дијагностикована код 41,7% жена и код 23,1% мушкараца ($p < 0,01$).

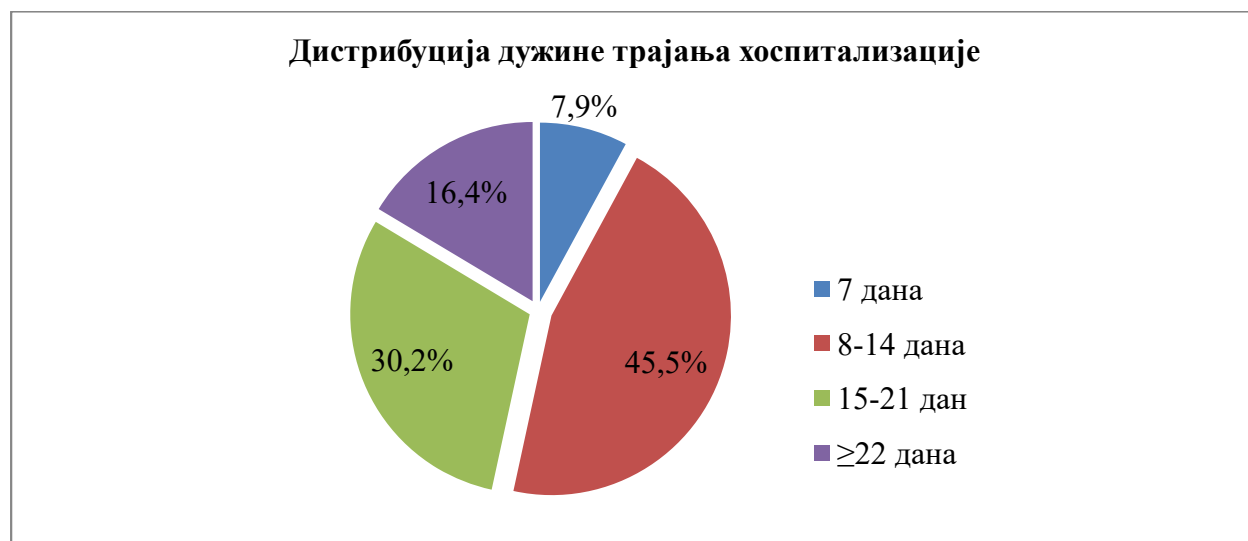
Табела 4. Основне карактеристике хоспитализације, фактора ризика и коморбидитета пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

Карактеристика	Вредност <i>n</i> (%)
Карактеристике хоспитализације	
Број дијагноза	Медијана: 5,00 <i>IQR</i> : 4-6
Дужина хоспитализације (у данима)	Медијана: 14,00 <i>IQR</i> : 10-19
Превод са другог одељења	2 (0,28)
Карактеристике фактора ризика и коморбидитета	
Хипертензија	530 (76,1)
Кардиомиопатија	283 (40,7)
Фибрилација преткомора	230 (33,0)
Дијабетес мелитус 2	205 (29,5)
Хронична бубрежна слабост	124 (17,8)
Деменција	26 (3,7)
Акутни поремећај регулације гликемије	225 (45,9)
Акутни поремећај бубрежне функције	253 (44,7)
Брзина гломеруларне филтрације (ml/min/1,73m ²)	Медијана: 57,00 <i>IQR</i> : 35,75-77
Пнеумонија	66 (9,5)
Делиријум	65 (9,3)
Епилепсија	65 (9,3)
Анемија	37 (5,3)
Хронична опструктивна болест плућа	34 (4,9)
Кома	31 (4,5)
Цироза јетре	2 (0,28)
<i>Charlson Comorbidity Index (CCI)</i> прилагођен на године старости (са утицајем година)	Медијана: 6,00 <i>IQR</i> : 5-8
<i>Charlson Comorbidity Index (CCI)</i> (без утицаја година)	Медијана: 3,00 <i>IQR</i> : 2-5

Табела 5. Карактеристике прописане терапије код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

Карактеристике прописане терапије	
Карактеристика	Вредност <i>n</i> (%)
Број прописаних лекова	Медијана: 17,00 <i>IQR</i> : 14-20
Број анатомских подгрупа лекова према <i>АТС</i> класификацији	Медијана: 6,00 <i>IQR</i> : 5-6
Полифармација	5-8 лекова: 1,4 ≥9 лекова: 98,6
Антибиотици	552 (79,3)
Антипсихотици	141 (20,3)
Антидепресиви	29 (4,2)
Инхибитори <i>HMG-CoA</i> редуктазе (статици)	149 (21,4)
Двојна антиагрегациона терапија	148 (21,3)
Антикоагулантна терапија	422 (60,7)
Нискомолекуларни хепарин без преласка на оралну антикоагулантну терапију	360 (51,8)
Нискомолекуларни хепарин са преласком на оралну антикоагулантну терапију	51 (7,3)

Анализа дужине хоспитализације изражена у броју седмица лежања је показала да је код највећег процента пацијената са АИМУ дужина хоспитализације трајала између 1-2 седмице (8-14 дана), док је код 46,6% трајала дуже од 2 недеље (графикон 3).



Графикон 3. Дистрибуција дужине трајања хоспитализације код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ) према броју седмица

4.2.2 Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ)

Сви пацијенти са АИМУ су били изоложени најмање једној ПИЛ. Медијана броја ПИЛ била је 13 ($IQR=9-19$) (минимум 1, максимум 66 ПИЛ). Укупно 10368 ПИЛ је забележено у целокупном узорку пацијената укључујући све дане хоспитализације. Тачно 561 различита комбинација лекова је забележена код ових болесника, с тим да је 170 ПИЛ (30,30%) било присутно код само једног пацијента, 73 (13,01%) код 2 и 30 (5,35%) код 3 пацијента.

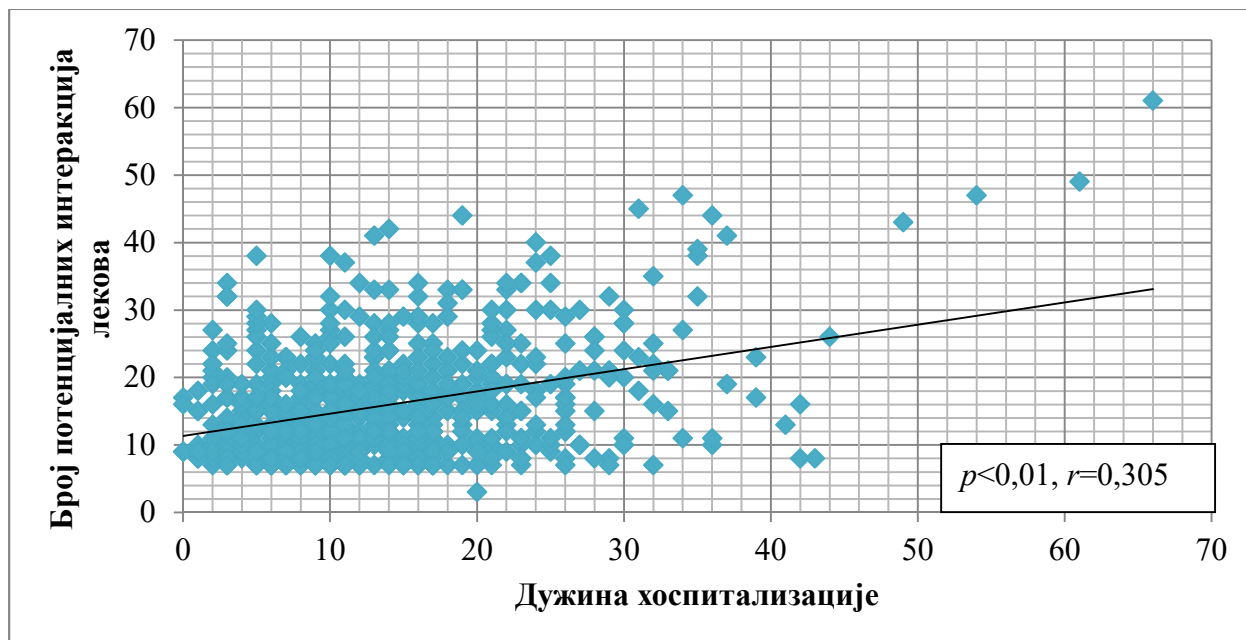
Лекови из Ц групе (лекови који делују на кардиоваскуларни систем) према анатомско-терапијско-хемијској (АТС) класификацији су најчешћи лекови у забележеним ПИЛ (35,12%), на другом месту су били лекови из Н групе (делују на нервни систем) (14,56%) и Б групе (крв и крвотворни органи)(14,19% укупних ПИЛ).

У табели 6 су приказане основне карактеристике ПИЛ (тежина и научна заснованост) код пацијената са АИМУ.

Табела 6. Учесталост потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) према тежини и научној заснованости код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

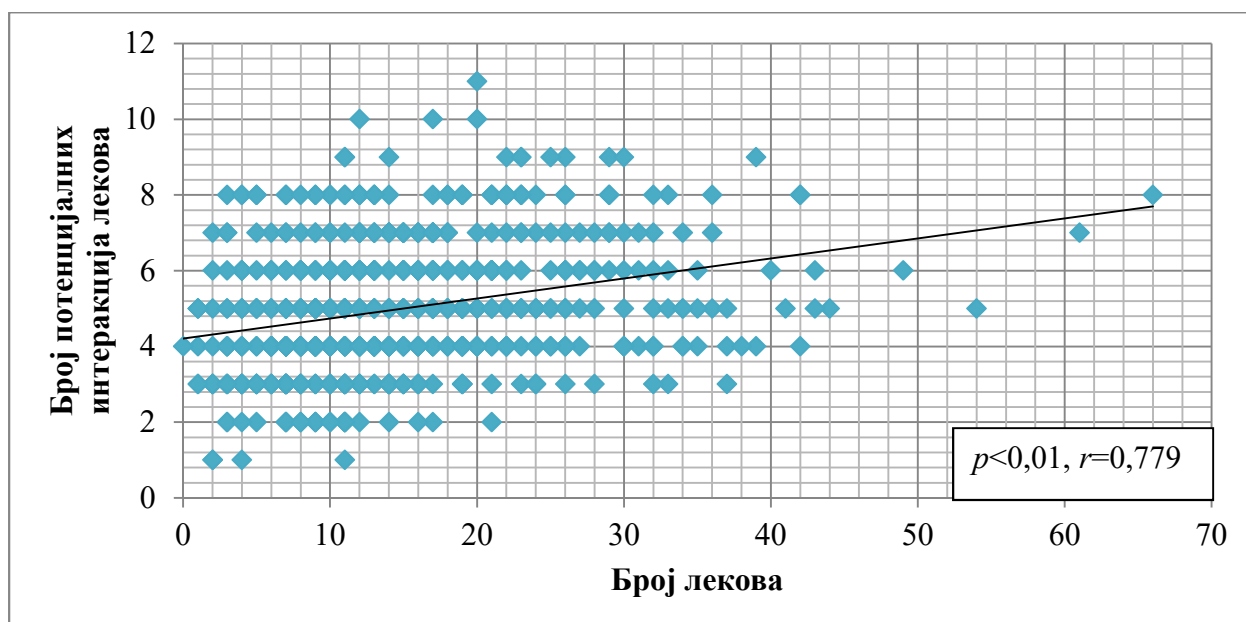
ПИЛ	Медијана: 13,00 $IQR: 9-19$
Тежина ПИЛ	<i>n</i> (%) пацијената
Контраиндиковане ПИЛ	111 (16,0)
Тешке ПИЛ	680 (97,8)
Средње тешке ПИЛ	671 (96,5)
Благе ПИЛ	571 (82,2)
Научна заснованост ПИЛ	<i>n</i> (%) пацијената
Одлична научна заснованост ПИЛ	643 (92,5)
Добра научна заснованост ПИЛ	669 (96,3)
Правична научна заснованост ПИЛ	680 (97,8)

Позитивна, али умерена, статистички високо значајна корелација је уочена између укупног броја ПИЛ и дужине хоспитализације код пацијената са АИМУ, што је приказано на графикону 4.



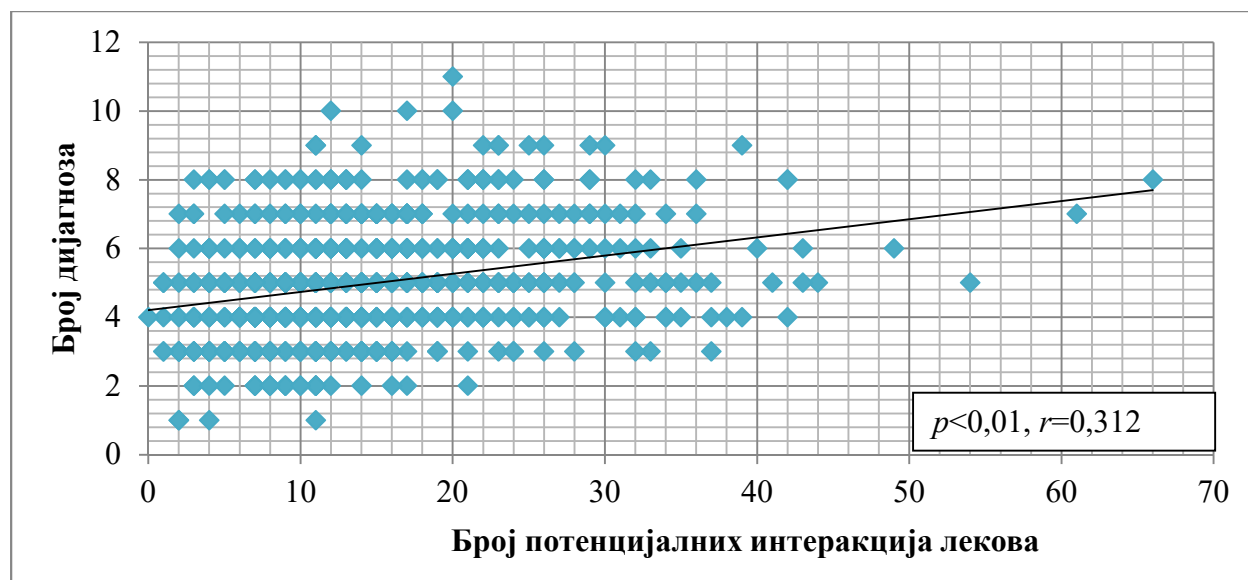
Графикон 4. Корелација између броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) и дужине хоспитализације болесника са акутним исхемијским možданим ударом (АИМУ)

Уочена је позитивна, јака, статистички високо значајна корелација између укупног броја ПИЛ и укупног броја прописаних лекова код оболелих од АИМУ (графикон 5).



Графикон 5. Корелација између броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) и броја прописаних лекова код пацијената са акутним исхемијским možданим ударом (АИМУ)

Постојала је позитивна и умерена, статистички високо значајна корелација између укупног броја ПИЛ и броја дијагноза код АИМУ (графикон 6).



Графикон 6. Корелација укупног броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) и броја дијагноза код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

У табели 7 су приказане карактеристике идентификованих ПИЛ, према тежини и научној заснованости, код пацијената са АИМУ.

Табела 7. Основне карактеристика потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

Карактеристике ПИЛ	n (%) ПИЛ
Тежина ПИЛ	
Контраиндиковане ПИЛ	15 (2,68)
Тешке ПИЛ	278 (49,55)
Средње тешке ПИЛ	241 (42,96)
Благе ПИЛ	27 (4,81)
Укупно	561 (100)
Научна заснованост ПИЛ	
Одлична научна заснованост ПИЛ	68 (12,12)
Добра научна заснованост ПИЛ	225 (40,11)
Правична научна заснованост ПИЛ	268 (47,77)
Укупно	561 (100)

У табели 8 су приказане све контраиндиковане ПИЛ и најчешће тешке, средње тешке, благе ПИЛ код пацијената са АИМУ.

Табела 8. Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) према тежини код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

Редни број	Лек 1	Лек 2	Научна заснованост	Број (%) пацијената
Контраиндиковане ПИЛ				
1	Цефтриаксон	Рингеров раствор	Добра	47 (6,75)
2	Кеторолак	Аспирин	Правична	27 (3,88)
3	Метоклопрамид	Рисперидон	Правична	16 (2,30)
4	Цефтриаксон	Калцијум глуконат	Добра	13 (1,87)
5	Кеторолак	Диклофенак	Правична	6 (0,86)
6	Рингеров раствор	Атропин	Правична	3 (0,43)
7	Кларитромицин	Симвастатин	Добра	2 (0,28)
8	Флуконазол	Амиодарон	Правична	2 (0,28)
9	Калијум-хлорид	Атропин	Правична	2 (0,28)
10	Калијум-хлорид	Амантадин	Правична	1 (0,14)
11	Кеторолак	Ибупрофен	Правична	1 (0,14)
12	Кеторолак	Пентоксифилин	Правична	1 (0,14)
13	Метоклопрамид	Хлорпромазин	Правична	1 (0,14)
14	Метоклопрамид	Флуоксетин	Правична	1 (0,14)
15	Метоклопрамид	Тразодон	Правична	1 (0,14)
Тешке ПИЛ				
1	Аспирин	Диклофенак	Правична	385 (55,32)
2	Диклофенак	Фуросемид	Добра	270 (38,79)
3	Аспирин	Фуросемид	Добра	283 (40,66)
4	Диклофенак	Еноксапарин	Добра	194 (28,16)
5	Клопидогрел	Диклофенак	Правична	150 (21,55)
Средње тешке ПИЛ				
1	Аспирин	Биспролол	Добра	242 (34,77)
2	Биспролол	Диклофенак	Добра	199 (28,29)
3	Аспирин	Рамиприл	Правична	159 (22,84)
4	Диклофенак	Еналаприл	Одлична	121 (17,38)
5	Диклофенак	Рамиприл	Одлична	136 (19,50)
Благе ПИЛ				
1	Аспирин	Ранитидин	Одлична	499 (71,69)
2	Аминофилин	Ранитидин	Добра	189 (27,15)
3	Аминофилин	Фуросемид	Правична	158 (22,70)

Најчешће ПИЛ према научној заснованости код пацијената са АИМУ су приказане у табели 9. Аспирин-ранитидин (71,69%), аспирин-фуросемид (40,66%) и аспирин-диклофенак (55,32%) су три најчешће ПИЛ према наведеним категоријама (табела 9).

Табела 9. Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) према научној заснованости код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

Лек 1	Лек 2	Тежина	Број и проценат (%) пацијената
Одлична научна заснованост			
Аспирин	Ранитидин	Блага	499 (71,69)
Аспирин	Еналаприл	Средње тешка	137 (19,68)
Диклофенак	Рамиприл	Средње тешка	136 (19,50)
Диклофенак	Еналаприл	Средње тешка	121 (17,38)
Ципрофлоксацин	Диклофенак	Средње тешка	112 (16,09)
Добра научна заснованост			
Аспирин	Фуросемид	Тешка	283 (40,66)
Диклофенак	Фуросемид	Тешка	270 (38,79)
Аспирин	Бисопролол	Средње тешка	242 (34,77)
Бисопролол	Диклофенак	Средње тешка	199 (28,29)
Диклофенак	Еноксапарин	Тешка	194 (28,16)
Аминофилин	Ранитидин	Блага	189 (27,15)
Правична научна заснованост			
Аспирин	Диклофенак	Тешка	385 (55,32)
Аспирин	Рамиприл	Средње тешка	159 (22,84)
Аминофилин	Фуросемид	Блага	158 (22,70)
Аспирин	Клопидогрел	Тешка	151 (21,69)
Клопидогрел	Диклофенак	Тешка	150 (21,55)

Најчешћи лекови који су били присутни у паровима ПИЛ код пацијената са АИМУ табеларно су приказани у табели 10 и то су били аспирин, диклофенак и варфарин (учешће сваког појединачног лека у броју различитих ПИЛ са АТС групом којој припада и који је то проценат од укупног броја ПИЛ).

Табела 10. Најчешћи лекови у паровима потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) код пацијената са акутним исхемијским možданим ударом (АИМУ)

Број	Лек	АТС група	Број различитих ПИЛ	% укупног броја ПИЛ
1	Аспирин	Б	45	8,02
2	Диклофенак	М	42	7,49
3	Варфарин	Б	39	7,14
4	Дигоксин	Ц	36	6,59
5	Амиодарон	Ц	35	6,24
6	Кеторолак	М	29	5,17
7	Аминофилин	Р	25	4,58
8	Ципрофлоксацин	Ј	25	4,58
9	Клопидогрел	Б	23	4,21
10	Фосиноприл	Ц	21	3,85
11	Инсулин	А	21	3,85
12	Левифлоксацин	Ј	21	3,85

4.2.3 Контраиндиковане ПИЛ

Постојала је статистички значајна разлика у броју пацијената са АИМУ који су били изложени контраиндикованим ПИЛ према години лечења. Од 2012-2014.године њихов проценат се више него дуплирао (10,4%; 15,4%; 23,1%) што је достигло статистичку значајност, ($\chi^2=0,140$, $p=0,001$).

Постојала је статистички значајна разлика у просечном броју леукоцита пацијената са контраиндикованим ПИЛ ($11,97 \pm 0,449 \cdot 10^9/L$) и без њих ($10,71 \pm 0,159 \cdot 10^9/L$) ($U=26195$; $z=-3,00$; $p=0,003$) и у просечној вредности натријума пацијената са контраиндикованим ПИЛ ($142,12 \pm 4,942 \text{ mmol/L}$) и без ових ПИЛ ($140,72 \pm 5,252 \text{ mmol/L}$) ($U=25665$; $z=-3,457$; $p=0,001$).

Смртни исход је забележен чешће у групи пацијената са контраиндикованим ПИЛ него у групи болесника без ових ПИЛ (43.2% према 32.4%, $\chi^2=4.121$, $p=0.022$).

У табели 11 су приказане основне демографске и клиничке карактеристике групе случајева (пацијенти са контраиндикованим ПИЛ) и контролне групе (пацијенти без контраиндикованих ПИЛ) мечоване према полу и годинама старости.

Табела 11. Демографске и клиничке карактеристике група испитаника

	Случајеви <i>n</i> =111 (25%)	Контроле <i>n</i> =444 (75%)	Вредност теста и <i>p</i>	Сирови <i>OR</i> са 95% интервалом поверења
Мушки пол Женски пол	54 (48,6%) 57 (51,4%)	216 (48,6%) 228 (51,4%)	$\chi^2=0,000, p=1,000$	<i>OR</i> =1,000 (0,660-1,516)
Старост (године) Медијана (<i>IQR</i>)	74,00 (68-81)	76,00 (71-81)	$U=22750, Z=-1,253$ $p=0,210$	<i>OR</i> =0,980 (0,958-1,004)
Старији од 65 година	95 (85,6%)	389 (87,6%)	$\chi^2=0,171, p=0,567$	<i>OR</i> =0,839 (0,461-1,530)
Поновљени мождани удар	16 (14,4%)	53 (11,9%)	$\chi^2=0,299, p=0,479$	<i>OR</i> =1,243 (0,680-2,269)
Хипертензија	92 (82,9%)	335 (75,5)	$\chi^2=2,362, p=0,096$	<i>OR</i> =1,575 (0,919-2,701)
Кардиомиопатија	42 (37,8%)	172 (38,7%)	$\chi^2=0,004, p=0,862$	<i>OR</i> =0,963 (0,627-1,477)
Фибрилација преткомора	32 (28,8%)	152 (34,2%)	$\chi^2=0,940, p=0,279$	<i>OR</i> =0,778 (0,494-1,227)
Повишена телесна температура	45 (40,5%)	127 (28,6%)	$\chi^2=5,371, p=0,015^*$	<i>OR</i> =1,702 (1,106-2,619)
Дијабетес мелитус 2	43 (38,7%)	130 (29,3%)	$\chi^2=3,276, p=0,054$	<i>OR</i> =1,527 (0,990 -2,355)
Акутни поремећај регулације гликемије	39 (57,4%)	131 (41,7%)	$\chi^2=4,916, p=0,019^*$	<i>OR</i> =1,879 (1,105-3,139)
Хронична бубрежна инсуфицијенција	26 (23,4%)	73 (16,4%)	$\chi^2=2,496, p=0,086$	<i>OR</i> =1,555 (0,937-2,578)
Акутни поремећај бубрежне функције	45 (54,2%)	161 (43,9%)	$\chi^2=2,518, p=0,087$	<i>OR</i> =1,515 (0,939-2,445)
Пнеумонија	13 (11,7%)	39 (8,8%)	$\chi^2=0,585, p=0,344$	<i>OR</i> =1,378 (0,708-2,680)
Делиријум	11 (9,9%)	42 (9,5%)	$\chi^2=0,000, p=0,885$	<i>OR</i> =1,053 (0,523-2,118)
Епилепсија	15 (13,5%)	36 (8,1%)	$\chi^2=2,495, p=0,078$	<i>OR</i> =1,771 (0,932-3,365)
Анемија	9 (8,1%)	21 (4,7%)	$\chi^2=1,376, p=0,159$	<i>OR</i> =1,777 (0,790-3,996)
Хронична опструктивна болест плућа	4 (3,6%)	23 (5,2%)	$\chi^2=0,197, p=0,490$	<i>OR</i> =0,684 (0,232-2,021)
Кома	8 (7,2%)	16 (3,6%)	$\chi^2=1,984, p=0,095$	<i>OR</i> =2,078 (0,866-4,987)
Деменција	5 (4,5%)	19 (4,3%)	$\chi^2=0,000, p=0,917$	<i>OR</i> =1,055 (0,385-2,891)
<i>CCI</i> прилагођен на године (са утицајем) Медијана (<i>IQR</i>)	7,00 (5-8)	6,00 (5-8)	$U=31523,500, Z=-0,464$ $p=0,643$	<i>OR</i> = 1,020 (0,924-1,126)
<i>CCI</i> (без утицаја година) Медијана (<i>IQR</i>)	4,00 (2-5)	3,00 (2-4)	$U=22382,500, Z=-1,518$ $p=0,129$	<i>OR</i> =1,093 (0,975-1,226)
Број дијагноза Медијана (<i>IQR</i>)	5,00 (4-7)	5,00 (4-6)	$U=18333,000, Z=-4,251$ $p=0,000^*$	<i>OR</i> =1,304 (1,150 -1,479)
Дужина хоспитализације (у данима) Медијана (<i>IQR</i>)	17,00 (12-24)	13,00 (10-18)	$U=17539,500, Z=-4,708$ $p<0,001^*$	<i>OR</i> =1,056 (1,031 -1,081)
Број прописаних лекова Медијана (<i>IQR</i>)	21,00 (18-25)	16,00 (13-19)	$U=11573,000, Z=-8,664$ $p<0,001^*$	<i>OR</i> =1,184 (1,136 -1,233)

Табела 11. (наставак) Демографске и клиничке карактеристике групе испитаника

	Случајеви <i>n</i> =111 (25%)	Контроле <i>n</i> =444 (75%)	Вредност теста и <i>p</i>	Сирови <i>OR</i> са 95% интервалом поверења
Инхибитори <i>HMG-CoA</i> редуктазе (статици)	23 (20,7%)	99 (22,3%)	$\chi^2=0,053$ $p=0,720$	<i>OR</i> =0,911 (0,547-1,518)
Антикоагулантна терапија	68 (61,3%)	262 (59%)	$\chi^2=0,105$ $p=0,666$	<i>OR</i> =1,099 (0,717-1,682)
Двојна антиагрегациона терапија	35 (31,5%)	92 (20,7%)	$\chi^2=5,285$ $p=0,015^*$	<i>OR</i> =0,568 (0,358-0,900)
Антибиотици	105 (94,6%)	338 (76,1%)	$\chi^2=17,674$ $p<0,001^*$	<i>OR</i> =5,488 (2,343-12,855)
Антипсихотици	38 (34,2%)	86 (19,4%)	$\chi^2=10,468$ $p=0,001^*$	<i>OR</i> =2,167 (1,372 -3,423)
Антидепресиви	7 (6,3%)	18 (4,1%)	$\chi^2=0,589$ $p=0,306$	<i>OR</i> =1,593 (0,648-3,914)
Тешке ПИЛ	110 (99,1%)	432 (97,3%)	$\chi^2=0,596$ $p=0,262$	<i>OR</i> =3,056 (0,393 -23,752)
Средње тешке ПИЛ	110 (99,1%)	426 (95,9%)	$\chi^2=1,802$ $p=0,102$	<i>OR</i> =4,648 (0,614-35,197)
Благе ПИЛ	93 (83,8%)	368 (82,9%)	$\chi^2=0,007$ $p=0,821$	<i>OR</i> =1,067 (0,608-1,872)
Одлична научна заснованост ПИЛ	104 (93,7%)	411 (92,6%)	$\chi^2=0,042$ $p=0,682$	<i>OR</i> =1,193 (0,513-2,773)
Добра научна заснованост ПИЛ	110 (99,1%)	423 (95,3%)	$\chi^2=2,488$ $p=0,064$	<i>OR</i> =5,461 (0,727-41,044)
Правична научна заснованост ПИЛ	110 (99,1%)	426 (98,2%)	$\chi^2=0,064$ $p=0,501$	<i>OR</i> =2,018 (0,250 -16,308)

Посматрајући сирови *OR* као значајни фактори ризика за контраиндиковане ПИЛ су се издвојили повишена телесна температура, акутни поремећај гликорегулације, двојна антиагрегациона терапија, антибиотици, антипсихотици, дужина хоспитализације и број прописаних лекова. Међутим, након кориговања за вредности збуњујућих и других независних варијабли, у погледу значајне повезаности са опсервираним исходом издвојили су се примена антипсихотика и број прописаних лекова (табела 12).

Табела 12. Фактори ризика повезани са контраиндикованим потенцијалним интеракцијама лекова (ПИЛ) код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

	Сирови OR са 95% интервалом поверења	Прилагођени OR са 95% интервалом поверења
Повишена телесна температура	OR=1,702 (1,106-2,619) <i>p</i> =0,016*	OR=0,942 (0,776-1,143) <i>p</i> =0,544
Акутни поремећај регулације гликемије	OR=1,879 (1,105-3,139) <i>p</i> =0,020*	OR=0,956 (0,491-1,862-) <i>p</i> =0,895
Двојна антиагрегациона терапија	OR=0,568 (0,358-0,900) <i>p</i> =0,016*	OR=0,600 (0,308-1,172) <i>p</i> =0,135
Антибиотици	OR=5,488 (2,343-12,855) <i>p</i> <0,001*	OR=1,403 (0,484-4,068) <i>p</i> =0,532
Антипсихотици	OR=2,167 (1,372 -3,423) <i>p</i> <0,001*	OR=3,010 (1,587-5,711) <i>p</i> <0,001*
CCI (без утицаја година)	OR=1,093 (0,975-1,226) <i>p</i> =0,128	OR=0,940 (0,776-1,139) <i>p</i> =0,528
Дужина хоспитализације	OR=1,056 (1,031 -1,081) <i>p</i> <0,001*	OR=0,984 (0,946-1,023) <i>p</i> =0,408
Број прописаних лекова	OR=1,184 (1,136 -1,233) <i>p</i> <0,001*	OR=1,202 (1,120-1,290) <i>p</i> <0,001*

Антипсихотици који су наши пацијенти примали су били халоперидол, респеридон и клозапин и сва три лека су улазила у ПИЛ. Највише различитих ПИЛ је забележено код респеридона (са 17 различитих лекова, код највећег броја пацијената са ранитидинином, валпроатима, амиодароном и левофлорксацином) затим код халоперидола и клозапина (са по 8 различитих ПИЛ).

4.3.ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЈА (ИЦХ)

4.3.1 Основне карактеристике испитаника

ИЦХ је забележена код 110 пацијената, 65 (59,1%) мушкараца и 45 (40,9%) жена. Мушкарци су били у просеку млађи (медијана 64,00 (*IQR*=58-77)) него жене (медијана 73,00 (*IQR*=65-79,75)) док је медијана старости целог узорка пацијената са ИЦХ, била 69,00 (*IQR*=60-78). У групи старијих од 65 година било је 65 (59,1%) пацијената.

Код 6 пацијената (5,5%) ово је био поновљени мождани удар.

Повишену телесну температуру изнад 38,0 °C имало је 46 (41,8%) пацијената бар једном током хоспитализације. Просечне вредности систолног крвног притиска током читаве хоспитализације су биле преко 130 *mmHg* код 95 (86,4%) пацијената. Подаци о диурези пацијената са ИЦХ су следећи: минимална је била 600,00 *ml*, максимална 3550,00 *ml*, просечно 2181,37±297,87 *ml*.

Код 35 болесника (31,82%) хоспитализација је завршена смртним исходом. Исход хоспитализације код преосталих пацијената био је следећи: отпуст на кућно лечење забележен је код 69 (62,7%) пацијената у истраживању, превод у стационарно одељење УЦ Клиничког центра Крагујевац код 2 (1,82%), превод на неко друго одељење код 2 (1,82%) и превод у Центар за рехабилитацију Клиничког центра Крагујевац код 4 пацијента (3,64%).

У табели 13 су приказане медијана и вредности интеркварталног ранга (*IQR*) вредности лабораторијских параметара које су рађене током хоспитализације.

Табела 13. Лабораторијски параметри код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Параметар	Мушкарци (медијана/ <i>IQR</i>)	Жене (медијана/ <i>IQR</i>)
Број леукоцита ($10^9/L$)	11,78 (9,15-13,66)	9,30 (8,11-10,82)
Број еритроцита ($10^{12}/L$)	4,51 (4,12-4,96)	4,25 (3,99-4,56)
Број тромбоцита ($10^9/L$)	216,75 (185,92-264,53)	212,89 (173,63-236,15)
Хемоглобин <i>g/L</i>	138,50 (120,00-149,39)	131,80 (122,56-137,00)
Хематокрит <i>L/L</i>	0,413 (0,388-0,446)	0,388-0,446/0,392 (0,365-0,416)
Калијум (<i>mmol/L</i>)	3,87 (3,61-4,14)	3,86 (3,68-4,00)
Натријум (<i>mmol/L</i>)	138,50 (136,65-144,00)	139,80 (137,40-142,17)
Уреа (<i>mmol/L</i>)	6,22 (4,85-9,38)	6,83 (5,21-9,08)
Серумски креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	76,00 (67,37-99,25)	71,40 (62,02-84,60)

У табели 14 и 15 су приказане основне карактеристике хоспитализације, фактора ризика, коморбидитета и прописаних лекова током хоспитализације пацијената са ИЦХ.

Табела 14. Карактеристике хоспитализације, фактора ризика и коморбидитета код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Карактеристика	Вредност <i>n</i> (%)
Карактеристике хоспитализације	
Број дијагноза	Медијана: 4,00 <i>IQR</i> : 3-5
Дужина хоспитализације (у данима)	Медијана: 18,00 <i>IQR</i> : 13-25
Карактеристике фактора ризика и коморбидитета	
Хипертензија	96 (87,3)
Кардиомиопатија	31 (28,2)
Фибрилација преткомора	14 (12,7)
Дијабетес мелитус 2	26 (23,6)
Хронична бубрежна слабост	6 (5,5)
Деменција	1 (0,9)
Акутни поремећај регулације гликемије	35 (35,5)
Акутни поремећај бубрежне функције	34 (30,9)
Брзина гломеруларне филтрације (<i>ml/min/1,73m²</i>)	Медијана: 69,00 <i>IQR</i> : 49-89
Пнумонија	8 (7,3)
Делиријум	12 (10,9)
Епилепсија	11 (9,9)
Анемија	3 (2,7)
Хронична опструктивна болест плућа	5 (4,5)
Кома	5 (4,5)
Цироза јетре	0
<i>CCI</i> прилагођен на године старости (са утицајем година)	Медијана: 5,00 <i>IQR</i> : 4-6
<i>CCI</i> (без утицаја година)	Медијана: 3 <i>IQR</i> : 1-4

Табела 15. Основне карактеристике прописане терапије код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Карактеристике прописане терапије	
Карактеристика	Вредност n (%)
Број прописаних лекова	Медијана: 16,50 <i>IQR</i> : 13-19,25
Број фармаколошко-хемијских подгрупа лекова према <i>АТС</i> класификацији	Медијана: 15,50 <i>IQR</i> : 13-19
Полифармација	5-8 лекова: 3 (2,7) ≥9 лекова: 107(97,3)
Антибиотици	96 (87,3)
Антипсихотици	21 (19,1)
Инхибитори <i>HMG-CoA</i> редуктазе (статини)	17 (15,5)
Антикоагулантна терапија	7 (6,4)
Нискомолекуларни хепарин без преласка на оралну антикоагулантну терапију	5 (4,5)
Двојна антиагрегациона терапија	3 (2,7)
Антидепресиви	2 (1,8)
Нискомолекуларни хепарин са преласком на оралну антикоагулантну терапију	1 (0,9)

4.3.2 Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ)

Код пацијената са ИЦХ ПИЛ су забележене код 108 (98,2%) пацијената бар током једног дана хоспитализације. Медијана броја различитих ПИЛ код ових пацијената била је 8,00 (*IQR*=4,75-13)(минимум 0, максимум 30).

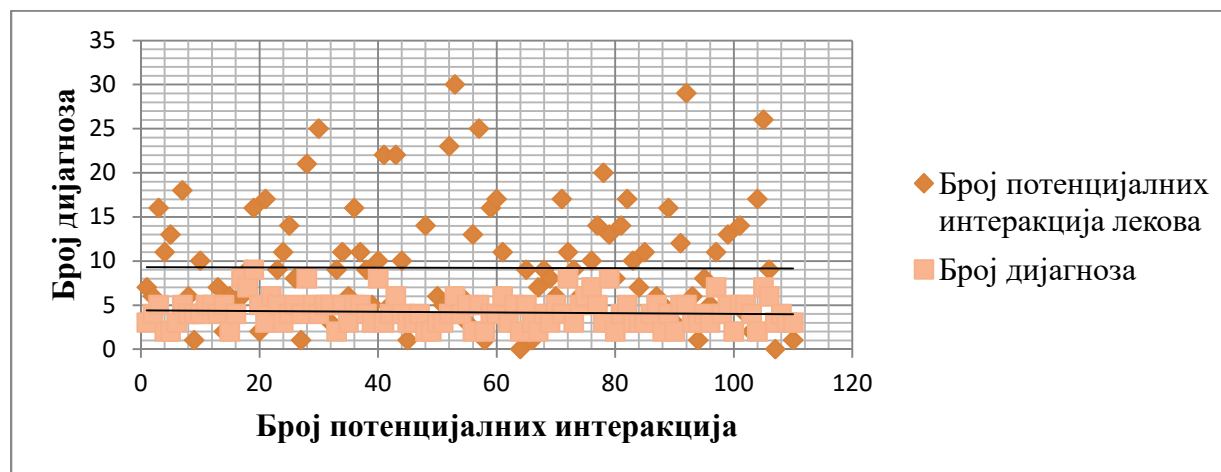
У овој групи пацијената забележене су укупно 258 различитих ПИЛ, укупно 1016 ПИЛ у целокупном узорку за све дане хоспитализације, с тим да је 125 (46,51%) ПИЛ било забележено само код једног пацијента, 43 (16,67%) код 2 и 27 (10,46%) код 3 пацијента.

У табели 16 су приказане основне карактеристике ПИЛ (тежина и научна заснованост) код пацијената са ИЦХ.

Табела 16: Учесталост потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) према тежини и научној заснованости код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

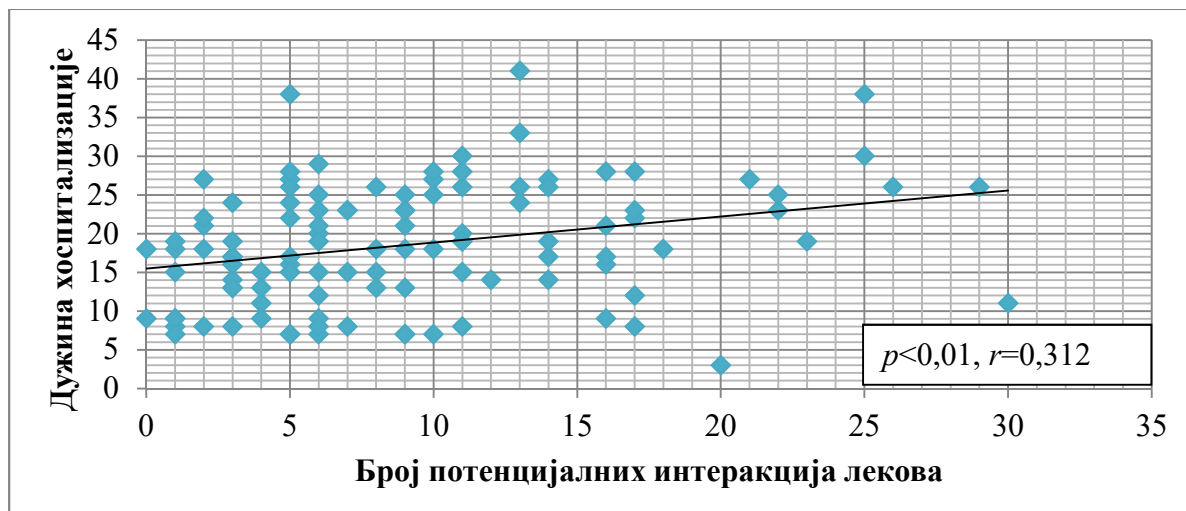
Карактеристика ПИЛ	
Тежина ПИЛ	<i>n</i> (%) пацијената
Контраиндиковане ПИЛ	22 (20,0)
Тешке ПИЛ	100 (90,9)
Средње тешке ПИЛ	100 (90,9)
Благе ПИЛ	39 (35,5)
Научна заснованост ПИЛ	
Научна заснованост ПИЛ	<i>n</i> (%) пацијената
Одлична научна заснованост ПИЛ	86 (78,2)
Добра научна заснованост ПИЛ	100 (90,9)
Правична научна заснованост ПИЛ	82 (74,5)

Показана је статистички високо значајна, позитивна, умерена корелација између укупног броја ПИЛ и броја дијагноза ($p < 0,01$, $r = 0,314$) код оболелих од ИЦХ (графикон 7).



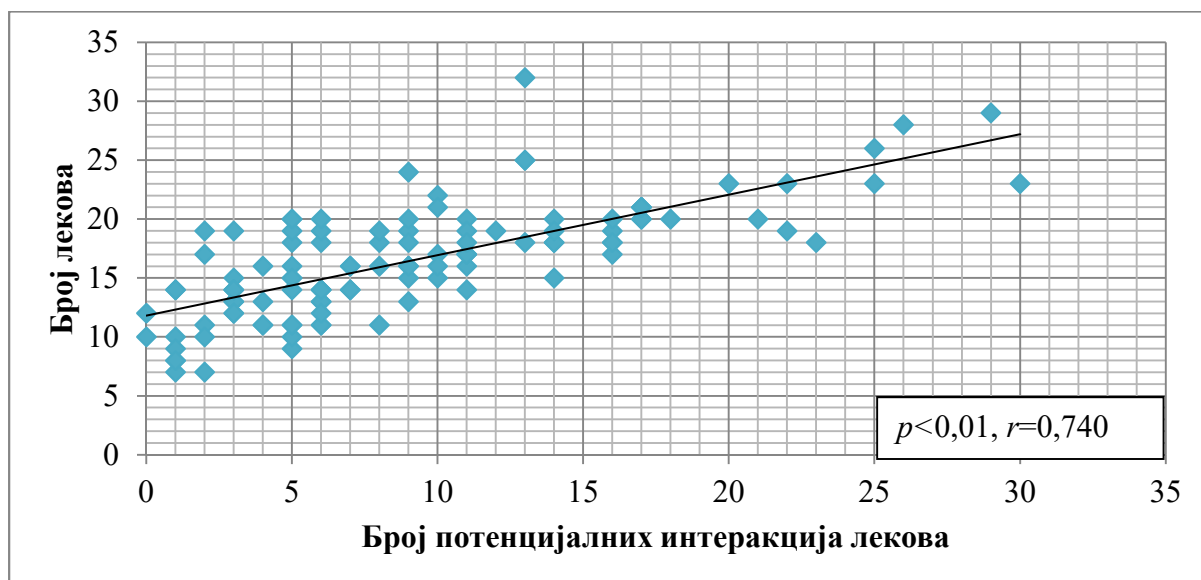
Графикон 7. Корелација између укупног броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) и броја дијагноза код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Постојала је статистички високо значајна, позитивна, умерена корелација између укупног броја ПИЛ и дужине хоспитализације (графикон 8).



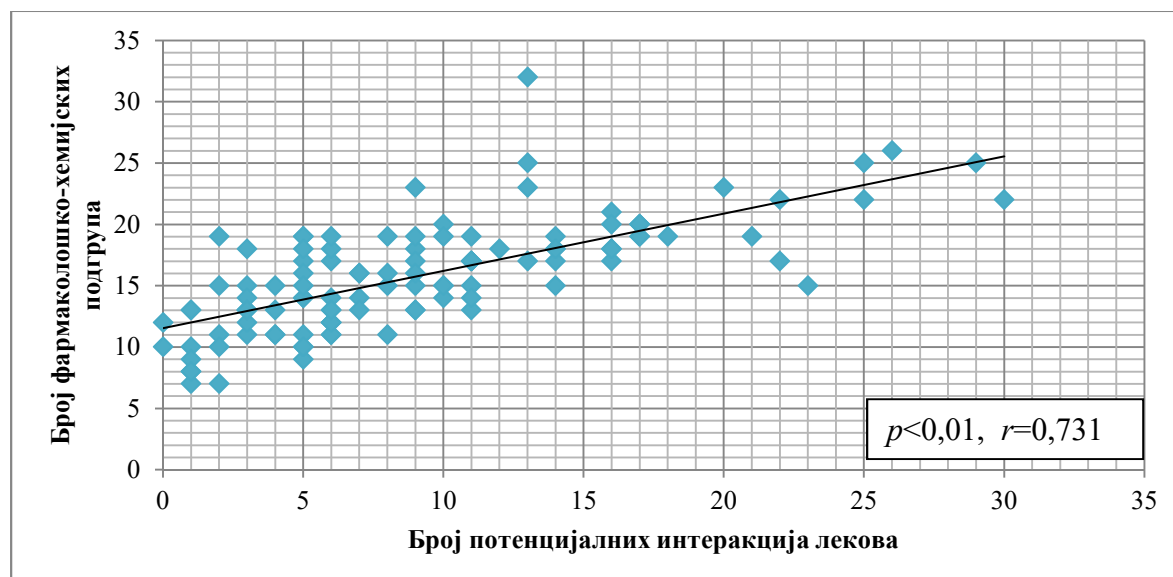
Графикон 8. Корелација између укупног броја ПИЛ и дужине хоспитализације код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Студија је указала на јаку, позитивну, статистички високо значајну корелацију између укупног броја ПИЛ и броја лекова код болесника са ИЦХ (графикон 9).



Графикон 9. Корелација између укупног броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) и броја лекова код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Јака, позитивна, статистички високо значајна корелација укупног броја ПИЛ са бројем фармаколошко-хемијских подгрупа показана је на графикону 10.



Графикон 10. Корелација укупног броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) и броја фармаколошко-хемијских подгрупа лекова код болесника са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

У табели 17 су приказане карактеристике ПИЛ (тежина и научна заснованост) код пацијената са ИЦХ (са бројем и процентом пацијената код којих су присутне ПИЛ из одређене категорије).

Табела 17. Карактеристике потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Карактеристике ПИЛ	n (%) ПИЛ
Тежина ПИЛ	
Контраиндиковане ПИЛ	5 (1,94)
Тешке ПИЛ	126 (48,84)
Средње тешке ПИЛ	120 (46,51)
Благе ПИЛ	7 (2,71)
Укупно	258 (100)
Научна заснованост ПИЛ	
Одлична научна заснованост ПИЛ	42 (16,28)
Добра научна заснованост ПИЛ	107 (41,47)
Правична научна заснованост ПИЛ	109 (42,25)
Укупно	258 (100)

У табели 18 се налазе све контраиндиковане и најчешће тешке, средње тешке и благе ПИЛ код пацијената са ИЦХ.

Табела 18. Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) према тежини код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Лек 1.	Лек 2.	Научна заснованост	Број и проценат (%) пацијената
Контраиндиковане ПИЛ			
Цефтриаксон	Рингеров раствор	Добра	7 (6,36)
Метоклопрамид	Рисперидон	Правична	5 (4,54)
Кеторолак	Диклофенак	Правична	4 (3,64)
Кеторолак	Аспирин	Правична	3 (2,73)
Цефтриаксон	Калцијум глуконат	Добра	2 (1,82)
Тешке ПИЛ			
Диклофенак	Фуросемид	Добра	41 (37,27)
Фосиноприл	Калијум-хлорид	Добра	25 (22,73)
Еналаприл	Калијум-хлорид	Добра	24 (21,82)
Калијум-хлорид	Рамиприл	Добра	17 (15,45)
Диклофенак	Хидрохлоротиазид	Добра	12 (10,91)
Средње тешке ПИЛ			
Бисопролол	Диклофенак	Добра	29 (26,36)
Диклофенак	Еналаприл	Одлична	29 (26,36)
Еналаприл	Фуросемид	Добра	26 (23,64)
Диклофенак	Фосиноприл	Одлична	24 (21,82)
Фосиноприл	Фуросемид	Добра	22 (20)
Благе ПИЛ			
Аминофилин	Ранитидин	Добра	16 (14,54)
Аспирин	Ранитидин	Одлична	16 (14,54)
Аминофилин	Фуросемид	Правична	14 (12,73)

Лекови из Ц групе према АТС класификацији су најчешћи лекови у забележеним ПИЛ (42,25%), на другом месту су били лекови из Н групе (12,01%) и на трећем из Ј групе (антиинфективни лекови за системску примену)(11,24% укупних ПИЛ).

Подела ПИЛ према научној заснованости (одлична, добра, правична) код пацијената са ИЦХ и најчешће ПИЛ према категоријама су приказане у табели 19.

Диклофенак/еналаприл (26,36%), диклофенак/фуросемид (37,27) и аминофилин/фуросемид (12,73%) су три најчешће ПИЛ у одговарајућим припадајућим категоријама (табела 19).

Табела 19. Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) према научној заснованости код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Лек 1	Лек 2	Тежина ПИЛ	Број (%)
Одлична научна заснованост			
Диклофенак	Еналаприл	Средње тешка	29 (26,36)
Диклофенак	Фосиноприл	Средње тешка	24 (21,82)
Аспирин	Ранитидин	Блага	16 (14,54)
Ципрофлоксацин	Диклофенак	Средње тешка	14 (12,73)
Добра научна заснованост			
Диклофенак	Фуросемид	Тешка	41 (37,27)
Бисопролол	Диклофенак	Средње тешка	29 (26,36)
Еналаприл	Фуросемид	Средње тешка	26 (23,64)
Фосиноприл	Калијум-хлорид	Тешка	25 (22,73)
Еналаприл	Калијум-хлорид	Тешка	24 (21,82)
Фосиноприл	Фуросемид	Средње тешка	22 (20,00)
Правична научна заснованост			
Аминофилин	Фуросемид	Блага	14 (12,73)
Диклофенак	Дигоксин	Тешка	10 (9,09)
Амиодарон	Ранитидин	Тешка	9 (8,18)
Аспирин	Диклофенак	Тешка	8 (7,27)
Дигоксин	Фуросемид	Средње тешка	8 (7,27)

У следећој табели 20 су приказани лекови који су најчешће заступљени у потенцијалним интеракцијама лекова код пацијената са ИЦХ. Најчешћи су у ПИЛ били заступљени диклофенак, дигоксин и кеторолак (табела 20).

Табела 20. Најчешћи лекови у паровима потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Број	Лек	АТС група	Број различитих ПИЛ	% укупног броја ПИЛ
1	Диклофенак	М	30	11,63
2	Дигоксин	Ц	21	8,14
3	Кеторолак	М	21	8,14
4	Аспирин	Б	20	7,75
5	Фосиноприл	Ц	15	5,81
6	Рингеров раствор	Б	15	5,81
7	Ципрофлоксацин	Ј	14	5,43
8	Еналаприл	Ц	14	5,43
9	Фуросемид	Ц	14	5,43
10	Инсулин	А	14	5,43

4.3.3 Контраиндиковане ПИЛ

С обзиром на релативно мали број пацијената у групи са ИЦХ који је био изложен контраиндикованим ПИЛ ($n=20$), није рађено мечовање пацијената према полу и старости већ је анализа урађена на целокупном узорку пацијената.

Није постојала статистички значајна разлика пацијената у ове две групе према годинама старости ($p=0,517$) ни према полу ($p=0,057$).

У табели 21 су приказани демографске и клиничке карактеристике групе случајева (пацијенти са контраиндикованим ПИЛ) и контролне групе (пацијенти без контраиндикованих ПИЛ).

Табела 21. Демографске и клиничке карактеристике случајева и контрола са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Демографске и клиничке карактеристике	Случајеви ($n=22$)	Контрола ($n=88$)	Тест и p вредност	Сирови OR са 95% интервалом поверења
Године старости Медијана (IQR)	66,5 (57-78,25)	69,00 (60,5-78,5)	$U=851,000$ $Z=-0,648$ $p=0,517$	$OR=0,990$ (0,951-1,030)
Број дијагноза Медијана (IQR)	4,00 (3-5,25)	4,00 (3-5)	$U=876,000$ $Z=-0,703$ $p=0,482$	$OR=1,107$ (0,830-1,477)
Дужина хоспитализације Медијана (IQR)	24,00 (12-27)	18,00 (13-23)	$U=762,000$ $Z=-1,541$ $p=0,123$	$OR=1,067$ (1,003-1,136) $p=0,041^*$
Поновљени мождани удар ^a	1 (4,5)	5 (5,7)	$\chi^2=0,000$ $p=0,834$	$OR=0,790$ (0,088-7,132)
Хипертензија	19 (86,4)	77 (87,5)	$\chi^2=0,000$ $p=0,886$	$OR=0,905$ (0,229-3,567)
Кардиомиопатија	8 (36,4)	23 (26,1)	$\chi^2=0,474$ $p=0,340$	$OR=1,615$ (0,600-4,347)
Фибрилација преткомора ^a	3 (13,6)	11 (12,5)	$\chi^2=0,000$ $p=0,886$	$OR=1,105$ (0,280-4,357)
Дијабетес мелитус 2	6 (27,3)	20 (22,7)	$\chi^2=0,028$ $p=0,654$	$OR=1,275$ (0,441-3,689)
Анемија ^a	1 (4,5)	2 (2,3)	$\chi^2=0,000$ $p=0,558$	$OR=2,048$ (0,177-23,667)
Деменција ^a	1 (4,5)	0	$\chi^2=0,568$ $p=0,045^*$	0
Акутни поремећај регулације гликемије	7 (47,1)	32 (43,8)	$\chi^2=0,000$ $p=0,811$	$OR=0,875$ (0,292-2,620)

^aброј пацијената је био <5 у најмање једној групи

Табела 21 (наставак): Демографске и клиничке карактеристике случајева и контрола код болесника са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

Демографске и клиничке карактеристике	Случајеви (n=22)	Контрола (n=88)	Тест и p вредност	Сирови OR са 95% интервалом поверења
Хронична бубрежна инсуфицијенција ^a	1 (4,5)	5 (5,7)	$\chi^2=0,000$ $p=0,834$	OR=0,790 (0,088-7,132)
Акутни поремећај бубрежне функције	9 (42,9)	25 (31,2)	$\chi^2=0,551$ $p=0,316$	OR=1,650 (0,616-4,419)
Брзина гломеруларне филтрације ml/min/1,73m ²) Медијана (IQR)	66,50 (48,75-96,50)	69,00 (48,5-88,5)	U=928,500 Z=-0,050 $p=0,960$	OR=1,001 (0,985-1,016)
Пнеумонија ^a	3 (13,6)	5 (5,7)	$\chi^2=0,682$ $p=0,199$	OR=2,624 (0,576-11,932)
Епилепсија ^a	2 (9,1)	9 (10,2)	$\chi^2=0,000$ $p=0,874$	OR=0,878 (0,176-4,386)
Делиријум ^a	3 (13,6)	9 (10,2)	$\chi^2=0,006$ $p=0,646$	OR=1,386 (0,342-5,617)
Хронична опструктивна болест плућа ^a	2 (9,1)	3 (3,4)	$\chi^2=0,327$ $p=0,252$	OR=2,833 (0,444-18,097)
Кома ^a	2 (9,1)	3 (3,4)	$\chi^2=0,327$ $p=0,252$	OR=2,833 (0,444-18,097)
Повишена телесна температура	12 (54,5)	34 (38,6)	$\chi^2=1,235$ $p=0,176$	OR=1,906 (0,743-4,891)
CCI (са утицајем година) Медијана (IQR)	5,00 (IQR: 4-6)	5,00 (4-6)	U=914,000 Z=-0,409 $p=0,682$	OR=0,941 (0,750-1,182)
CCI (без утицаја година) Медијана (IQR)	2,50 (1-4)	3,00 (1-3,75)	U=936,500 Z=-0,242 $p=0,809$	OR=1,053 (0,801-1,385)

^aброј пацијената је био <5 у најмање једној групи

У табели 22 су приказане карактеристике прописане терапије и ПИЛ у групи случајева и контролној групи код пацијената са ИЦХ.

Табела 22. Карактеристике прописане терапије и потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) у испитиваним групама код пацијената са интрацеребралном хеморагијом

Терапијске карактеристике	Случајеви (n=22)	Контрола (n=88)	Тест и p вредност	Сирови OR са 95% интервалом поверења
Антибиотици	20 (90,9)	76 (86,4)	$\chi^2=0,046$ $p=0,567$	OR=1,579 (0,327-7,634)
Антипсихотици	7 (31,8)	14 (15,9)	$\chi^2=1,946$ $p=0,089$	OR=2,467 (0,852-7,145)
Антидепресиви ^a	0	2 (2,3)	$\chi^2=0,000$ $p=0,475$	0
Инхибитори НМГ-СоА редуктазе (статици) ^a	0	17 (19,3)	$\chi^2=3,657$ $p=0,025^*$	0
Антикоагулантна терапија ^a	5 (22,7)	2 (2,3)	$\chi^2=9,163$ $p=0,000^*$	OR=12,647 (2,264-70,654)
Нискомолекуларни хепарин без преласка на оралну антикоагулантну терапију ^a	4 (18,2)	1 (1,1)	$\chi^2=16,118$ $p=0,000^*$	0
Нискомолекуларни хепарин са преласком на оралну антикоагулантну терапију ^a	1 (4,5)	0		
Двојна антиагрегациона терапија ^a	2 (9,1)	1 (1,1)	$\chi^2=1,735$ $p=0,040^*$	OR=8,700 (0,751-100,735) $p=0,083$
Број прописаних лекова Медијана (IQR)	19,50 (16,75-23,00)	16 (13-19)	$U=523,500$ $Z=-3,331$ $p=0,001^*$	OR=1,211 (1,079-1,360)
Број фармаколошко-хемијских подгрупа лекова према АТС класификацији Медијана (IQR)	19,00 (15-22,25)	15,00 (12,25-18,00)	$U=534,500$ $Z=-3,251$ $p=0,001^*$	OR=1,233 (1,089-1,397)
Полифармација ^a	≥9 лекова: 22 (100)	5-8 лекова: 3 (3,4) ≥9 лекова: 85 (96,6)	$U=935,000$ $Z=-0,874$ $p=0,382$	0
Тешке ПИЛ	21 (95,5)	79 (89,8%)	$\chi^2=0,172$ $p=0,407$	OR=2,392 (0,287-19,957)
Средње тешке ПИЛ	21 (95,5)	79 (89,8)	$\chi^2=0,172$ $p=0,407$	OR=2,392 (0,287-19,957)
Благе ПИЛ	10 (45,5)	29 (33,0)	$\chi^2=0,718$ $p=0,273$	OR=1,695 (0,656-4,382)
Одлична научна заснованост ПИЛ	18 (81,8)	68 (77,3)	$\chi^2=0,030$ $p=0,644$	OR=1,324 (0,402-4,362)
Добра научна заснованост ПИЛ	21 (95,5)	79 (89,8)	$\chi^2=0,172$ $p=0,407$	OR=2,392 (0,287-19,957)
Правична научна заснованост ПИЛ	19 (86,4)	63 (71,6)	$\chi^2=1,321$ $p=0,155$	OR=2,513 (0,683-9,248)

^a број пацијената је био <5 у најмање једној групи

У табели 23 су приказани сирови и прилагођени OR са 95% интервалом поверења где се могу видети фактори ризика повезани са контраиндикованим ПИЛ у групи пацијената

са ИЦХ. Као значајни фактори су се издвојили број фармаколошко-хемијских подгрупа лекова према АТС класификацији ($OR=1,192$ (1,052-1,351)) и антикоагулантна терапија ($OR=7,400$ (1,119-48,962)).

Табела 23. Фактори ризика повезани са контраиндикованим потенцијалним интеракцијама лекова (ПИЛ) код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

	Сирови OR са 95% интервалом поверења	Прилагођени OR са 95% интервалом поверења
Дужина хоспитализације (у данима)	$OR=1,067$ (1,003-1,136) $p=0,041^*$	$OR=1,028$ (0,956-1,107)
Број прописаних лекова	$OR=1,211$ (1,079-1,360)	$OR=0,971$ (0,528-1,789)
Број фармаколошко-хемијских подгрупа лекова према АТС класификацији	$OR=1,233$ (1,089-1,397)	$OR=1,192^*$ (1,052-1,351)
Антикоагулантна терапија	$OR=12,647$ (2,264-70,654)	$OR=7,400^*$ (1,119-48,962)

4.4 СУБАРАХНОИДАЛНА ХЕМОРАГИЈА (САХ)

4.4.1 Основне карактеристике испитаника

Укупно 26 пацијената је имало дијагнозу субрахноидалне хеморагије (САХ), медијана старости била је 63 ($IQR=55,5-75,5$) године. Према полу пацијенти са САХ су били 53,8% мушкарци и 46,2% жене. Млађих од 65 година било је 15 пацијената (60%) и 11 (40%) старијих од 65 година.

САХ је код једног пацијента (3,8%) мушког пола био поновљени мождани удар јер је раније овај пацијент имао АИМУ.

Повишену телесну температуру изнад 38,0 °C имало је 8 (30,8%) пацијената бар једном током хоспитализације. Просечне вредности систолног крвног притиска током читаве хоспитализације су биле преко 130 *mmHg* код 14 (53,8%) пацијената. Подаци о диурези пацијената са САХ су следећи: минимална је била 1000,00 *ml*, максимална 3014,29 *ml*, просечно 2254,74±358,77 *ml*.

Код 19 пацијената (73,1%) забележен је повољан исход хоспитализације и отпуштени су на кућно лечење, док је код 26,9% исход хоспитализације био неповољан.

Код 3 (11.5%) пацијента хоспитализација се завршила смртних исходом, док су 4 (15,38%) пацијента због погоршања општег стања преведена на стационарно одељење УЦ Клиничког центра Крагујевац.

У табели 24 су приказани медијана и вредности интеркварталног ранга за најчешће лабораторијске вредности које су рађене током хоспитализације према полу пацијената. Вредности се односе на просечне вредности свих измерених у току хоспитализације код пацијената са САХ.

Табела 24. Лабораторијски параметри код мушкараца и жена са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Параметар	Мушкарци медијана (<i>IQR</i>)	Жене медијана (<i>IQR</i>)
Број леукоцита ($10^9/L$)	9,49 (8,20-11,61)	11,00 (7,90-11,76)
Број еритроцита ($10^{12}/L$)	4,17 (3,55-4,60)	4,29 (3,39/4,51)
Број тромбоцита ($10^9/L$)	237,18 (183,58-309,35)	220,13 (200,00-321,89)
Хемоглобин <i>g/L</i>	132,08 (110,02-143,15)	128,38 (117,04-139,75)
Хематокрит <i>L/L</i>	0,387 (0,334-0,421)	0,370 (0,333-0,404)
Калијум (<i>mmol/L</i>)	3,91 (3,56-4,30)	3,95 (3,72-4,23)
Натријум (<i>mmol/L</i>)	138,25 (136,61-139,58)	137,13 (135,08-138,75)
Уреа (<i>mmol/L</i>)	4,65 (3,38-7,88)	4,15 (3,70-6,02)
Серумски креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	66,29 (58,41-80,93)	53,00 (49,35-68,42)

У табели 25 и 26 су приказане основне карактеристике хоспитализације, коморбидитета и прописаних лекова током хоспитализације пацијената са САХ.

Табела 25. Основне карактеристике хоспитализације, фактора ризика и коморбидитета код испитаника са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Карактеристика	Вредност <i>n</i> (%)
Карактеристике хоспитализације	
Број дијагноза	Медијана 3.00 <i>IQR</i> : 2-6
Дужина хоспитализације (у данима)	Медијана 17.50 <i>IQR</i> : 12.25-21
Карактеристике фактора ризика и коморбидитета	
Хипертензија	15 (57,7)
Кардиомиопатија	5 (19,2)
Фибрилација преткомора	1 (3,8)
Дијабетес мелитус 2	4 (15,4)
Хронична бубрежна слабост	0
Деменција	0
Акутни поремећај регулације гликемије	11 (42,3)
Акутни поремећај бубрежне функције	3 (11,5)
Брзина гломеруларне филтрације (ml/min/1,73m ²)	Медијана: 87 <i>IQR</i> : 71-105
Пнеумонија	3 (11,5)
Делиријум	0
Епилепсија	2 (7,7)
Анемија	0
Хронична опструктивна болест плућа	1 (3,8)
Кома	2 (7,7)
Цироза јетре	0
<i>CCI</i> прилагођен на године старости (са утицајем година)	Медијана: 4 <i>IQR</i> : 3-4,25
<i>CCI</i> (без утицаја година)	Медијана: 2 <i>IQR</i> : 1-3

Табела 26. Основне карактеристике прописане терапије код испитаника са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Карактеристике прописане терапије	
Карактеристика	Вредност <i>n</i> (%)
Антибиотици	23 (88,5)
Антипсихотици	5 (19,2)
Инхибитори НМГ-СоА редуктазе (статици)	2 (7,7)
Антидепресиви	1 (3,8)
Антикоагулантна терапија	1 (3,8)
Нискомолекуларни хепарин без преласка на оралну антикоагулантну терапију	1 (3,8)
Двојна антиагрегациона терапија	0
Број прописаних лекова	Медијана: 14,5 <i>IQR</i> : 12-18
Број фармаколошко-хемијских подгрупа лекова према АТС класификацији	Медијана: 14,5 <i>IQR</i> : 12-18
Полифармација	5-8 лекова: 1 (3,8) ≥9 лекова: 25 (96,2)

4.4.2 Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ)

ПИЛ код пацијената са САХ забележене су код 24 пацијента (92,3%) бар током једног дана хоспитализације. Медијана броја различитих ПИЛ код ових пацијената била је 6 (*IQR*=2-8). У овој групи пацијената забележене је укупно 106 различитих ПИЛ, од тога је 68 (64,15%) забележено код само једног пацијента. У табели 27 су приказане основне карактеристике ПИЛ, код ових пацијената, класификоване према тежини и научној заснованости.

Табела 27. Учесталост потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) према тежини и научној заснованости код пацијената са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Карактеристике ПИЛ	
Тежина ПИЛ	<i>n</i> (%) пацијената
Контраиндиковане ПИЛ	8 (30,8)
Тешке ПИЛ	22 (84,6)
Средње тешке ПИЛ	22 (84,6)
Благе ПИЛ	10 (38,5)
Научна заснованост ПИЛ	<i>n</i> (%) пацијената
Одлична научна заснованост ПИЛ	15 (57,7)
Добра научна заснованост ПИЛ	23 (88,5)
Правична научна заснованост ПИЛ	18 (69,2)

Између групе млађих и старијих од 65 година није било разлике у просечном броју ПИЛ, јер је у групи млађих од 65 просечан број ПИЛ био 7,47 ($\pm 6,88$), а код старијих од 65 година 6,60 ($\pm 5,58$) ($U=66,000$, $Z=-0,505$, $p=0,643$).

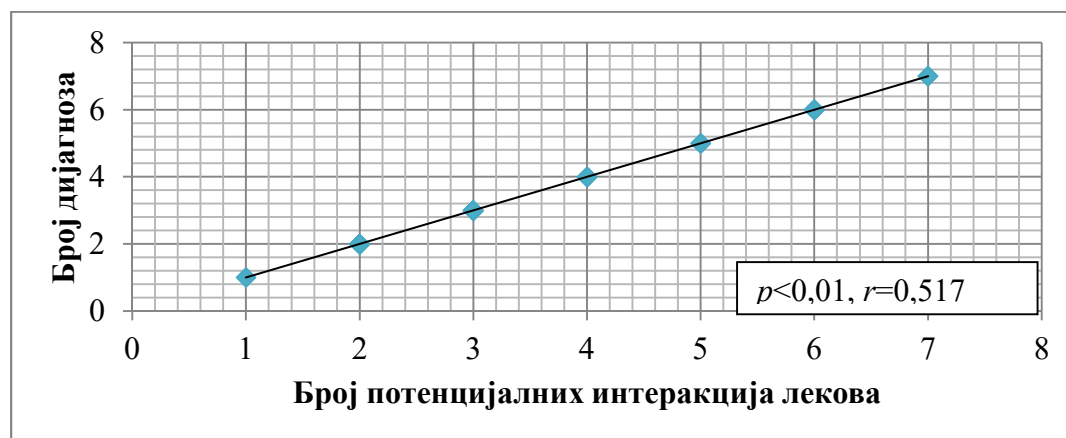
Потврђена је позитивна корелација укупног броја ПИЛ и просечне вредности гликемије код пацијената са САХ ($p=0,021$, $r=0,451$).

У табели 28 су приказане карактеристике откривених ПИЛ код пацијената са САХ.

Табела 28. Основне карактеристика потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) код пацијената са субарахноидалном хеморагијом (САХ) (тежина и заснованост)

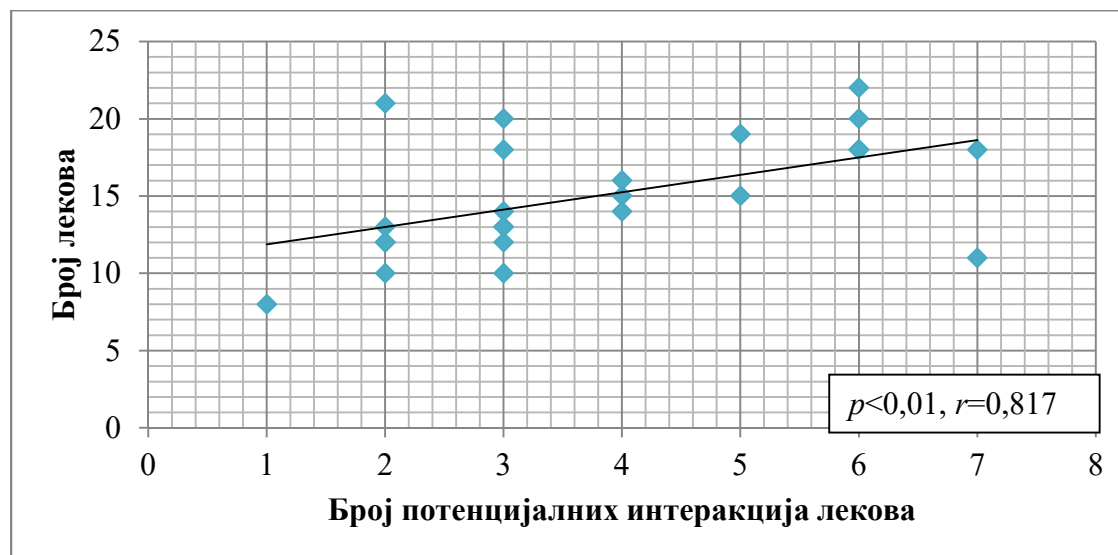
Карактеристике ПИЛ	
Тежина ПИЛ	<i>n</i> (%) ПИЛ
Контраиндиковане ПИЛ	5 (4,72)
Тешке ПИЛ	52 (49,06)
Средње тешке ПИЛ	43 (40,57)
Благе ПИЛ	6 (5,66)
Укупно	106 (100)
Научна заснованост ПИЛ	
	<i>n</i> (%) ПИЛ
Одлична научна заснованост ПИЛ	13 (12,26)
Добра научна заснованост ПИЛ	47 (44,34)
Правична научна заснованост ПИЛ	46 (43,40)
Укупно	106 (100)

Утврђена је јака, статистички високо значајна, позитивна корелација између укупног броја ПИЛ и броја дијагноза код оболелих од САХ (графикон 11).



Графикон 11. Корелација између укупног броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) и броја дијагноза код болесника са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Резултати су указали на позитивну, јаку, високо значајну корелацију између укупног броја ПИЛ и укупног броја прописаних лекова код пацијената са САХ (графикон 12).



Графикон 12. Корелација између укупног броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) и броја лекова код пацијената са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Лекови из Ц групе према АТС класификацији су најчешћи лекови у забележеним ПИЛ (32,07%), на другом месту су били лекови из Н групе (16,04%) и на треће месту из М групе (мишићно-коштани систем)(13,21% укупних ПИЛ) код пацијената са САХ.

У табели 29 су приказане све контраиндиковане ПИЛ и остале најчешће ПИЛ класификоване према тежини код болесника са САХ, док су у табели 29 приказане најчешће ПИЛ код пацијената са САХ према научној заснованости.

Табела 29. Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) према тежини код пацијената са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Лек 1.	Лек 2.	Научна заснованост	Број и проценат (%) пацијената
Контраиндиковане ПИЛ			
Цефтриаксон	Рингеров раствор	Добра	4 (18,18)
Метоклопрамид	Рисперидон	Правична	2 (9,09)
Цефтриаксон	Калцијум глуконат	Добра	1 (4,54)
Кларитромицин	Нимодипин	Правична	1 (4,54)
Кеторолак	Диклофенак	Правична	1 (4,54)
Тешке ПИЛ			
Диклофенак	Фуросемид	Добра	6 (27,27)
Калијум-хлорид	Рамиприл	Добра	4 (18,18)
Рамиприл	Рингеров раствор	Добра	4 (18,18)
Средње тешке ПИЛ			
Рисперидон	Ранитидин	Добра	14 (53,85)
Ципрофлоксацин	Диклофенак	Одлична	5 (22,73)
Рамиприл	Хидрохлоротиазид	Правична	5 (22,73)
Бисопролол	Диклофенак	Добра	4 (18,18)
Диклофенак	Фенофарбитон	Правична	4 (18,18)
Фуросемид	Рамиприл	Добра	4 (18,18)
Благе ПИЛ			
Аминофилин	Ранитидин	Добра	6 (27,27)
Аспирин	Ранитидин	Одлична	3 (13,64)

Табела 30. Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) према научној заснованости код пацијената са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Лек 1.	Лек 2.	Тежина	Број и проценат (%) пацијената
Одлична научна заснованост			
Ципрофлоксацин	Диклофенак	Средње тешка	5 (22,73)
Аспирин	Ранитидин	Блага	3 (13,64)
Диклофенак	Фосиноприл	Средње тешка	3 (13,64)
Диклофенак	Рамиприл	Средње тешка	3 (13,64)
Добра научна заснованост			
Рисперидон	Ранитидин	Средње тешка	14 (53,85)
Аминофилин	Ранитидин	Блага	6 (27,27)
Диклофенак	Фуросемид	Тешка	6 (27,27)
Фуросемид	Рамиприл	Средње тешка	4 (18,18)
Калијум-хлорид	Рамиприл	Тешка	4 (18,18)
Рамиприл	Рингеров раствор	Тешка	4 (18,18)
Правична научна заснованост ПИЛ			
Рамиприл	Хидрохлоротиазид	Средње тешка	5 (22,73)
Диклофенак	Фенобарбитон	Средње тешка	4 (18,18)
Дексаметазон	Нимодимип	Тешка	3 (13,64)
Лоразепам	Трамадол	Тешка	3 (13,64)

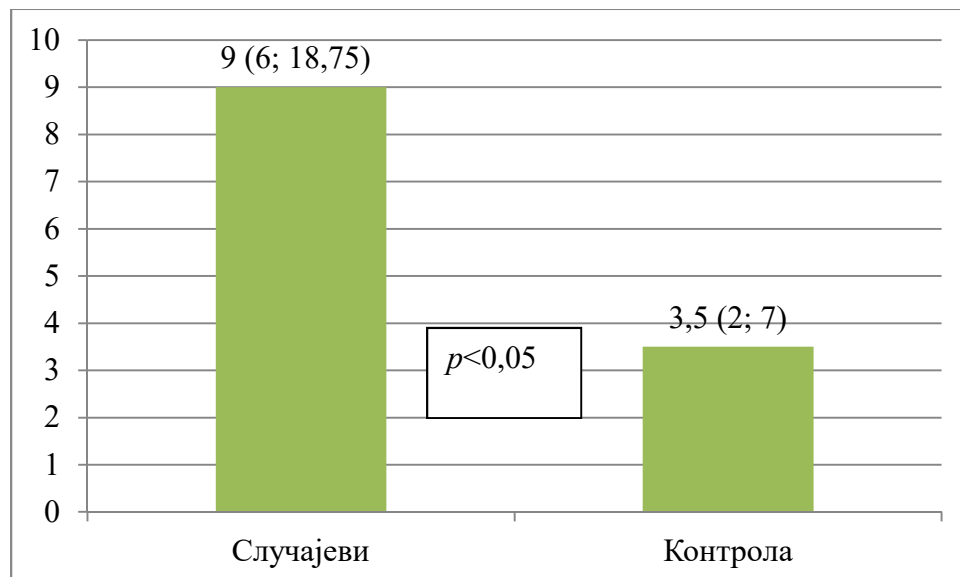
Најчешћи лекови у паровима ПИЛ код пацијената са САХ су приказани у табели 31, и то су били диклофенак, рамиприл и Рингеров раствор (учешће сваког појединачног лека у броју различитих ПИЛ и АТС група којој лек припада и који је то проценат од укупног броја ПИЛ).

Табела 31. Најчешћи лекови у паровима потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) код пацијената са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Број	Лек	АТС група	Број различитих ПИЛ	% укупног броја ПИЛ
1	Диклофенак	М	20	18,87
2	Рамиприл	Ц	11	10,38
3	Рингеров раствор	Б	10	9,43
4	Аспирин	Б	9	8,49
5	Левифлоксацин	Ј	9	8,49
6	Фуросемид	Ц	8	7,55
7	Аминофилин	Р	7	6,60
8	Бисопролол	Ц	7	6,60
9	Кеторолак	М	7	6,60
10	Амиодарон	Ц	6	5,66
11	Ципрофлоксацин	Ј	6	5,66

4.4.3. Контраиндиковане потенцијалне интеракције лекова

У групи пацијената са САХ који су млађи од 65 година 33,3% је било изложено контраиндикованим ПИЛ, док је у групи старијих од 65 година било 30%, што није било статистички значајно различито ($\phi=-0,035$, $p=0,861$). Један пацијент (3,8%) био је изложена двома различитим контраиндикованим ПИЛ, док су осталих 7 (26,92%) пацијената били изложени једној контраиндикованој ПИЛ. Постојао је статистички значајно већи просечан број ПИЛ у групи случајева него у контролној групи код пацијената са САХ ($U=35,000$, $Z=-2,078$, $p=0,041$) (графикон 13).



Графикон 13. Медијане укупног броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) код пацијената који су били и који нису били изложени контраиндикованим ПИЛ.

Постојала је статистички значајна већа диуреза код пацијената са контраиндикованим ПИЛ ($2451,88 \pm 254,73 \text{ ml}$) у односу на контролну групу ($2167,12 \pm 368,10 \text{ ml}$) ($U=27$; $Z=-2,502$; $p=0,011$).

Није било статистички значајне разлике у проценту смртних исхода ($p=0,919$, $\chi^2=0,000$) између групе са контраиндикованим ПИЛ где је забележен један смртни исход (12,5%) и без њих где су забележена два смртна исхода (11,1%).

Није постојала статистички значајна разлика пацијената у ове две групе према годинама старости ($p=0,669$) ни према полу ($p=1,000$).

У табели 32 су приказани основне демографске и клиничке разлике између групе случајева (пацијенти са САХ који су били изложени контраиндикованим ПИЛ) и контролне групе (пацијенти са САХ који нису били изложени контраиндикованим ПИЛ) као и резултати статистичких тестова поређења ових група и сирови OR са 95% интервалом поверења који указују на факторе ризика за изложеност пацијената са САХ контраиндикованим ПИЛ.

Табела 32. Карактеристике прописане терапије и потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) у испитиваним групама код пацијената са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Демографске и клиничке карактеристике	Случајеви (n=8)	Контрола (n=18)	Тест и p вредност	Сирови OR са 95% интервалом поверења
Године старости Медијана (IQR)	63,00 (58-74,25)	59,00 (55-75,5)	U=60,000 Z=-0,468 p=0,669	OR=1,016 (0,945-1,093)
Број дијагноза Медијана (IQR)	3,5 (3-6)	3 (2-5,25)	U=57,000 Z=-0,851 p=0,429	OR=1,209 (0,750-1,950)
Дужина хоспитализације (у данима) Медијана (IQR)	18,50 (11,75-24,75)	16,50 (11,75-20,25)	U=55,500 Z=-0,919 p=0,367	OR=1,075 (0,960-1,204)
Поновљени možдани удар ^a	0	1 (5,6)	$\chi^2=0,000$ p=0,497	0
Хипертензија ^a	6 (75)	9 (50)	$\chi^2=0,579$ p=0,234	OR=3,000 (0,473-19,039)
Кардиомиопатија ^a	1 (12,5)	4 (22,2)	$\chi^2=0,337$ p=0,562	OR=0,500 (0,047-5,358)
Фибрилација преткомора ^a	1 (12,5)	0	$\chi^2=0,181$ p=0,126	0
Дијабетес мелитус 2 ^a	3 (37,5)	1 (5,6)	$\chi^2=2,234$ p=0,037*	OR=10,200 (0,860-120,963) p=0,066
Акутни поремећај регулације гликемије ^a	2 (40)	9 (52,9)	$\chi^2=0,259$ p=0,611	OR=0,593 (0,078-4,498)
Акутни поремећај бубрежне функције ^a	0	3 (16,7)	$\chi^2=0,368$ p=0,205	0
Брзина гломеруларне филтрације (ml/min/1,73m ²) Медијана (IQR)	96,50 (82,50-109,50)	76 (67,50-96,50)	U=32,000 Z=-2,099 p=0,037*	OR=1,054 (0,999-1,112)
Пнумонија ^a	3 (37,5)	0	$\chi^2=4,399$ p=0,006*	0
Епилепсија ^a	1 (12,5)	1 (5,6)	$\chi^2=0,000$ p=0,540	OR=2,429 (0,133-44,501)
Хронична опструктивна болест плућа ^a	0	1 (5,6)	$\chi^2=0,000$ p=0,497	0
Кома ^a	0	2 (11,1)	$\chi^2=0,034$ p=0,326	0
Повишена телесна температура ^a	3 (37,5)	5 (27,8)	$\chi^2=0,001$ p=0,620	OR=1,560 (0,267-9,106)
Charlson Comorbidity Index прилагођен на године старости (са утицајем година) Медијана (IQR)	4 (3-4,75)	4 (2,75-4,25)	U=65,000 Z=-0,689 p=0,724	OR=1,072 (0,613-1,875)
Charlson Comorbidity Index (без утицаја година) Медијана (IQR)	1,5 (1-3)	2 (1-3)	U=71,500 Z=-0,030 p=0,978	OR=0,984 (0,403-2,405)

^a-најмање једна група има вредност <5

Табела 32. (наставак) Карактеристике прописане терапије и потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) у испитиваним групама код пацијената са субарахноидалном хеморагијом (САХ)

Терапијске карактеристике	Случајеви (n=8)	Контрола (n=18)	Тест и p вредност	Сирови OR са 95% интервалом поверења
Антибиотици ^a	8 (100)	15 (83,3)	$\chi^2=0,317$ $p=0,220$	0
Антипсихотици ^a	2 (25,0)	3 (16,7)	$\chi^2=0,000$ $p=0,619$	OR=1,667 (0,220-12,617)
Антидепресиви ^a	0	1 (5,6)	$\chi^2=0,000$ $p=0,497$	0
Инхибитори HMG-CoA редуктазе (статици) ^a	1 (12,5)	1 (5,6)	$\chi^2=0,000$ $p=0,540$	OR=0,550 (0,133-44,501)
Антикоагулантна терапија ^a	0	1 (5,6)	$\chi^2=0,000$ $p=0,497$	0
Нискомолекуларни хепарин без преласка на оралну антикоагулантну терапију ^a	0	1 (5,6)	$\chi^2=0,000$ $p=0,497$	0
Број прописаних лекова Медијана (IQR)	18,00 (13,25-19,50)	13,50 (11,75-18,00)	$U=42,000$ $Z=-1,678$ $p=0,201$	OR=1,221 (0,952-1,567)
Број фармаколошко-хемијских подгрупа лекова према АТЦ класификацији Медијана (IQR)	17,50 (13,25-18,75)	13,00 (10,75-16,00)	$U=39,500$ $Z=-1,815$ $p=0,070$	OR=1,223 (0,957-1,563)
Полифармација ^a	≥ 9 лекова: 8 (100)	5-8 лекова: 1 (5,6) ≥ 9 лекова: 17 (94,4)	$U=68,000$ $Z=-0,667$ $p=0,849$	0
Тешке ПИЛ ^a	7 (87,5)	15 (83,3)	$\chi^2=0,000$ $p=0,786$	OR=1,400 (0,123-15,974)
Средње тешке ПИЛ ^a	8 (100,0)	14 (77,8)	$\chi^2=0,741$ $p=0,147$	0
Благе ПИЛ ^a	4 (50,0)	6 (33,3)	$\chi^2=0,173$ $p=0,420$	OR=2,000 (0,366-10,919)
Одлична научна заснованост ПИЛ ^a	5 (62,5)	10 (55,6)	$\chi^2=0,000$ $p=0,741$	OR=1,333 (0,242-7,348)
Добра научна заснованост ПИЛ ^a	8(100)	15 (83,3)	$\chi^2=0,317$ $p=0,220$	0
Правична научна заснованост ПИЛ ^a	7 (87,5)	11 (61,1)	$\chi^2=0,784$ $p=0,178$	OR=4,455 (0,447-44,413)

^a-најмање једна група има вредност <5

Иако су се у прелиминарној статистичкој анализи издвојили фактор ДМ2 ($\chi^2=2,234$, $p=0,037$) и брзина гломеруларне филтрације ($U=32,000$, $Z=-2,099$, $p=0,037$), у накнадним анализама, због малог броја пацијената, није потврђен утицај ових фактора за ПИЛ код болесника са САХ.

4.5 РЕЗУЛТАТИ ИНТЕРВЈУА МЕТОДОМ ФОКУС ГРУПЕ

Анализом текста који је добијен транскрипцијом аудио снимка говора чланова фокус групе добијене су три целине унутар којих су чланови истраживања исказали своје мишљење, ставове, предлоге и решења.

Прва тематска целина се односила на уопштено познавање и схватање проблема ПИЛ код пацијената у ЈНИН, на информисаност о *online* проверавачима за ПИЛ којима је могуће издвојити ПИЛ које су пацијенту прописане као и на искуство са непожељним интеракцијама лекова. Друга тематска целина фокусгрупног интервјуа се односила на откривање разлога недовољне упознатости са непожељним ПИЛ код пацијената у ЈНИН и са *online* проверавачима за ПИЛ. Трећа тематска целина фокусгрупног интервјуа се бавила могућностима унапређења знања о интеракцијама лекова, откривања ПИЛ код пацијената у ЈНИН и другим практично примењивим поступцима који би за циљ имали бољи увид у проблем ПИЛ код пацијената са АМУ.

Прва тематска целина:

1. Познавање и схватање озбиљности проблема непожељних ПИЛ код пацијената у ЈНИН

Сви чланови фокус групе су се изјаснили да су ПИЛ озбиљан проблем. Клинички фармаколози и фармацеут су исказали значајан степен теоријског познавања ове области клиничке фармакологије, док неуролози сматрају да се о овом проблему сада значајно више мисли него ранијих година.

Н1: „И чини ми се да смо ми интеракција постали свеснији у последње време, у последњих 5, 6 до 10 година, док се раније о томе, такорећи, уопште није мислило.“

2. Информисаност о *online* проверавачима за ПИЛ

Постоји разлика у информисаности и знању о *online* проверавачима за ПИЛ између чланова фокус групе. Клинички фармаколози и фармацеут су информисани о њиховом постојању, поседују искуство у коришћењу и имају знање о предностима и манана

проверавача интеракција. Сматрају да је проверавање ПИЛ и доношење одлуке након утврђивања њиховог постојања додатна услуга, посебно код нестабилних пацијената.

КФ 1: „Мислим да је то сложена услуга, врло софистицирана, која је у свеобухватном начину разматрања тешко изводљива са аспекта лекара клиничара имајући у виду комплексност материје.“

Са друге стране, неуролози и неуролошка сестра су исказали непознавање тог аспекта проблема интеракција лекова. Сви су се сложили да је једна од мана проверавача интеракција лекова, што омета њихову ширу употребу, то што не постоје на српском језику.

3. Искуства са непожељним интеракцијама лекова

Неуролози су истакли групе лекова за које знају да чешће ступају у интеракције са другим лековима. Међу тим групама лекова сви чланови фокус групе су се сложили о интеракцијама у којима учествују антиепилептици.

Н1: „Ја рецимо знам да смо ми водили рачуна о антиепилептицима, зато што један може да утиче на други, зато што други лекови могу да утичу на антиепилептике, а с обзиром да је то једна веома осетљива област неурологије где и мала промена концентрације лека може да доведе до напада, ту смо водили рачуна.“

Истакнут је пример интеракције између ламотригина и валпроичне киселине који се догодио пре око 20 година на одељењу неурологије о којем су старији чланови фокус групе директно били упознати, а млађи чланови групе су чули за овај пример ПИЛ која се клинички испољила. Ради се о пацијенту код којег је након увођења ламиктала у терапију, а који је већ у терапији имао валпроичну киселину дошло до појаве *Steven-Johnson*-овог синдрома. Такође, неуролози су истакли познавање ПИЛ антикоагулантних лекова који се у значајној мери прописују код пацијената са АИМУ у ЈНИН, са чим су се сложили сви остали чланови.

Н2: „И у последње време водимо рачуна о варфарину/амиодарону и о дабигатрану/верапамилу.“

Друга тематска целина:

Анализа разлога недовољне упознатости са ПИЛ код пацијената у ЈНИН

Неуролози сматрају да нема потцињивања проблема интеракција лекова међу неуролозима, како присутних у фокус групи тако и међу њиховим колегама и да став да интеракције лекова нису значајан проблем не постоји међу неуролозима.

Н1: „Ја мислим да сви схватају да су интеракције лекова значајне.“

Истакнути су разлози непознавања постојања *online* проверавача за ПИЛ међу неуролозима. У току свог специјалистичког школовања као ни у свом свакодневном лекарском послу неуролози се нису сусретали са проверавачима за ПИЛ и за пацијенте хоспитализоване у ЈНИН не врши се рутинска провера постојања ПИЛ уз помоћ *online* проверавача. Као најбитнији разлог недовољног познавања интеракција лекова истиче се недовољна едукација међу неуролозима и неуролошким сестрама о тој теми. У току здравствене специјализације из области неурологије не постоји едукација о ПИЛ.

Н1: „Не, не тога није било уопште кад сам ја била на специјализацији.“

Такође нису присуствовали едукацији о интеракцијама лекова ни у току свог дотадашњег рада као лекара специјалиста неурологије.

Један од разлога недовољног размишљања и знања о ПИЛ неуролози су истакли и јако тешко доказивање и интеракције лекова која се клинички испољила. Као пример је наведена интеракција варфарина и амиодарона која се може манифестовати продужењем *INR*-а, али да је само продужење *INR*-а недовољно јак доказ да се интеракција заиста десила.

Клинички фармаколози истичу да сагледавање интеракција за једног сложеног пацијента захтева најмање 20-ак до 30-ак минута. Неуролози наводе комплексност проблема интеракција лекова у њиховој свакодневној пракси.

Н3: „Проблем би био да стално размишљамо о времену уношења лека, начину уношења лека, кад интеракција настаје, како се излучују лекови, о коморбидитетима, тако да је то за нас баш захтевно.“

Ф: „Мислим да су интеракције лекова један аспект фармацеутске праксе који има потенцијал који се код нас не практикује из познатих разлога, недовољног кадра.“

Неуролошка сестра истакла је проблем инкомпатибилности лекова, тј. примене лекова у исто време у истом растварачу, инфузионом раствору или на истом месту приликом примене лекова који не би требало да се примањују на тај начин.

Трећа тематска целина:

Могућности побољшања стања у подручју непожељних ПИЛ код пацијената у ЈНИН

У току састанка фокус групе истакнуто је неколико решења која би могла да побољшају стање у вези са ПИЛ код пацијената у ЈНИН.

Први предлог јесте додатна едукација свих неуролога и неуролошких сестара у Клиници за неурологију о проблему интеракција лекова и њиховом значају за свакодневну фармакотерапијску праксу. Едукација би обухватила и упознавање са *online* доступним проверавачима за ПИЛ. Након тога би уследила друга фаза, фаза рутинског коришћења *online* проверавача за ПИЛ у свакодневној пракси од стране неуролошких сестара, лекара на специјализацији и неуролога на Клиници за неурологију. Коришћење *online* проверавача за ПИЛ од стране сестара и лекара на специјализацији би имало за циљ да када се у *online* проверавачу за ПИЛ појави потенцијално непожељна интеракција неуролошка сестра или лекар на специјализацији обавести лекара неуролога који би даље донео клиничку одлуку о комбинацији прописаних лекова. Другу фазу би пратила и анализа откривених ПИЛ ради сагледавања тренутног стања. Након неког времена (неколико месеци) рутинског коришћења проверавача за ПИЛ била би спроведена поновна анализа присуства ПИЛ. На тај начин би могла да се уради евалуација спроведених мера и да се види да ли је дошло до смањивања учесталости ПИЛ код пацијената у ЈНИН.

Следећи предлог побољшања стања јесте да се у ЈНИН на видна места окаче табеле са најчешћим ПИЛ код ових пацијената, са циљем подсећања лекара неуролога и неуролошких сестара и превенције прописивања тих комбинација лекова.

Такође, један од начина да се подигне свест о ПИЛ, али и побољша знање јесте прављење мини-водича или брошуре од стране клиничких фармаколога о најчешћим и потенцијално најопаснијим интеракцијама лекова у овој популацији пацијената.

Истанути су и одређени проблеми у вези са предлогом да се свакодневно рутински користе *online* проверавачи за ПИЛ у ЈНИН. Неуролози сматрају да је време главни

проблем у постизању овог циља. На другом месту су истакли комплексност целог проблема потенцијалних интеракција лекова и доношења одлуке кад информацију о ПИЛ добију и да то превазилази ширину њиховог специјалистичког образовања. Са друге стране предлог да то обављају фармацеути је такође тешко изводљив због недовољног кадра. Сви неуролози су се сложили да је коришћење *online* проверача за ПИЛ, сагледавање целокупног пацијента са свим коморбидитетима и након тога доношење клиничке одлуке додатна сложена услуга која би захтевала укљученост клиничког фармаколога. Клинички фармаколози сматрају да би рутинско сагледавање најчешћих интеракција лекова који обухватају антиепилептике и антикоагулантну терапију могло да се обави од стране неуролога, а да је за сагледавање ПИЛ сваког клинички нестабилног пацијента била неопходна консултација клиничког фармаколога.

Фармацеут сматра добрим решењем увођење програма електронског прописивања лекова. У току самог прописивања и уношења лекова у електронски систем, појављивао би се аларм који упозорава на ПИЛ. Тренутно активан здравствени информациони систем (ЗИС) у Клиничком центру Крагујевац нема софтверских могућности да за унете лекове покаже упозорење, али то је један од начина на који би у будућности могло да се поправи стање на пољу ПИЛ.

Ф: „Мислим да треба уложити у развој, да сигурно треба уложити у информационе системе, односно у нове алате које у нашем ЗИС-у сада не постоје.“

Као крајње будуће решење за проблем ПИЛ клинички фармаколози сматрају да би била вештачка интелигенција:

КФ1: „А мислим да је будућност, генерално, то је далеко, није сада, али будућност ће бити у вештачкој интелигенцији, која ће моћи да сагледа толико информација које ту постоје, које сада човек не може све да сагледа.“

И за проблем инкомпатибилности изнети су предлози који би могли позитивно да утичу на сестринску праксу у овој области. На првом месту је истакнута потреба за едукацијом медицинских сестара на Клиници за неурологију на ову тему. Едукација би подразумевала организовано предавање на којем би се изнеле информације о инкомпатибилностима за које сада постоје научно утемељени подаци. Други предлог је да се направи подсетник у виду табеле у која би садржала информације о инкомпатибилностима које су најчешће у свакодневној пракси код неуролошких пацијената и које би требало да

знају све медицинске сестре и која би била истакнута на видним местима на Клиници за неурологију.

4.6 РЕЗУЛТАТИ ДЕЛФИ ПРОЦЕСА

ПИЛ код болесника са АИМУ који се лече у ЈНИН су значајне због тога што су ови болесници „вулнерабилна популација“ која је оболела од „тешког, животну угрожавајућег обољења“ код којег ПИЛ могу довести до „декомпензације клиничког/неуролошког стања“ и тако утицати на „исход лечења“ ових болесника.

Познавање интернет *online* проверавача за ПИЛ је делимично и недовољно детаљно познато у узорку испитаника неуролога, док са друге стране, клинички фармаколози користе у свом свакодневном раду провераваче и познају постојање више врста истих (*Medscape, Micromedex*) као и друге извора знања о ПИЛ као што је штампана литература. Коришћење *online* проверавача у свакодневној пракси је корисно, иако је од стране клиничког фармаколога скренута пажња да подаци о ПИЛ нису увек и потпуно поуздани и дат савет да их треба проверити из осталих извора литературе о интеракцијама.

Основна мера подизања нивоа знања и свести код неуролога о постојању ПИЛ код пацијената са АИМУ је едукација о ПИЛ. Предложено је више нивоа на које мере едукације могу бити усмерене, и то од мере која подразумева „обавезно познавање ПИЛ дефинисано курикулумом интегрисаних студија и здравствених специјализација“, преко „инсистирања руководиоца интензивне неге да се пре увођења терапије размишља о ПИЛ са нарочитом опоменом за младе лекаре“ до мере увођења „клиничког фармаколога у свакодневни рад болница“ који ће се бринути о ПИЛ уместо неуролога, као и „рационализација прописивања лекова, избегавање лекова за које се зна да немају доказану клиничку ефикасност, корекција доза лекова које ступају у интеракције...“.

Фактори који би могли бити важни за велику изложеност пацијената са АИМУ потенцијалним интеракцијама лекова истакнути од ове групе су старија животна доб, нарушеност адаптационо компензаторних механизма организма, могућа смањена функција јетре и бубрега, бројни коморбидитети, полифармација, одређене групе лекова који примају пацијенти са АИМУ као што је антикоагулантна терапија, антибиотици и бројне компликације током лечења код ове групе пацијената. Неколико подгрупа пацијената са АИМУ су у посебном ризику од ПИЛ: старији пацијенти, пацијенти са

већим бројем коморбидитета, политерапијом, компромитованом функцијом кардиоваскуларног система, метаболичким дистрес синдромима, патологијом хепатобилијарног и реналног система, са АФ, септичним синдромима, и аутоимуним болестима. Пацијенти са одређеним коморбидитетима су у већем ризику од изложености ПИЛ због тога што сви коморбидитети захтевају додатно прописивање терапије и онда је пацијент са политерапијом изложен већем ризику од ПИЛ.

Групе лекова и поједини лекови који имају посебно велику учесталост у ПИЛ јесу индуктори ензима јетре, хемостатски препарати, неуролептици, антиепилептици, антибиотици, антеагрегациони лекови, антимиотици, НСАИЛ, кардиотонични гликозиди, амјодарон, аминофилин.

Половина испитаника није могла да се сети неке интеракције лекова у неуролошкој јединици интензивне неге („без непосредног личног искуства“). Преостали су навели следеће примере: варфарин и барбитурати, инхибитори преузимања серотонина (*SSRI*) и НСАИЛ.

Мере које се могу предузети на нивоу појединца и сваке ЈНИН у свакодневној пракси да би се смањила изложеност потенцијалним интеракцијама лекова пацијената са АИМУ јесу едукација о ПИЛ на свим нивоима школовања лекара, од интегрисаних студија, преко специјалистичких студија и након тога кроз дефинисање препорука/водича „evidence based“ медицине или концензуса експерата о најчешћим ПИЛ у овој популацији пацијената. Такође је предложена помоћ клиничких фармаколога и *online* проверавача за ПИЛ уз свакодневно праћење болесника и рационализацију прописивања лекова уопште код ових пацијената.

Мере могу се предузети на нивоу Републике Србије у ЈНИН да би се у свакодневној пракси смањила изложеност пацијената са АИМУ потенцијалним интеракцијама лекова јесу увођење интернет *online* проверавача интеракција лекова у свакодневну клиничку праксу у ЈНИН, формирање тима експерата који би путем разних метода едукације (нпр. штампаног материјала) предаставио клинички најзначајније ПИЛ и континуирана медицинска едукација лекара о овом проблему.

5. ДИСКУСИЈА

У нашем испитивању код пацијената са АИМУ су доминирали пацијенти старији од 65 година, у групи са ИЦХ су били у просеку млађи и, најмлађи пацијенти су били у групи са САХ. Значајан проценат пацијената је имао бројне коморбидитете и факторе ризика. Забележена је висока учесталост хипертензије (ХТА), кардиомиопатије, атријалне фибрилације (АФ) и дијабетес мелитуса (ДМ). Код пацијената у току хоспитализације су се развиле компликације у виду акутног поремећаја гликорегулације, акутног поремећаја бубрежне функције и повишене телесне температуре. Пацијенти су примали велики број лекова по дану хоспитализације и код већине пацијената је била ординирана антибиотска терапија, док је значајан проценат примао антикоагулантну терапију, статине и двојну антиагрегациону терапију. Антипсихотици су били прописани код петине пацијената. Скоро половина пацијената са АИМУ је лечена дуже од 2 недеље у јединици неуролошке интензивне неге (ЈНИН).

Забележена је веома висока изложеност пацијената из све три групе потенцијалним интеракцијама лекова. Тешке ПИЛ су биле забележене код од 84,6% са САХ до 97,8% са АИМУ, док су контраиндиковане ПИЛ биле код 16,0% код АИМУ до 30,8% пацијената са САХ.

Код пацијената са АИМУ је уочена корелација између укупног броја ПИЛ и дужине хоспитализације, укупног броја прописаних лекова, и броја дијагноза, док је код ИЦХ показана корелација између укупног броја ПИЛ и броја дијагноза, дужине хоспитализације и фармаколошко-хемијских подгрупа, а код САХ између укупног броја ПИЛ и броја дијагноза, броја прописаних лекова и просечне вредности гликемије. Цефтриаксон/соли калцијума је била најчешћа контраиндикована ПИЛ у све три групе пацијената, затим кеторолак/аспирин код АИМУ, метоклопрамид/рисперидон у све три групе, и кеторолак/диклофен код ИЦХ. Најчешће тешке ПИЛ су биле аспирин/диклофенак код АИМУ, диклофенак/фуросемид код свих група, аспирин/фуросемид код АИМУ и фосиноприл и еналаприл/калијум хлорид код ИЦХ. Три лека која су процентуално била највише заступљена у ПИЛ су била аспирин, диклофенак и варфарин код АИМУ, диклофенак, дигоксин и кеторолак код ИЦХ и диклофенак, рамиприл и Рингеров раствор код САХ. Изложеност контраиндикованим ПИЛ је расла у посматраном трогодишњем периоду (2012-2014) и смртни исход је забележен чешће у групи пацијената са

контраиндикованим ПИЛ него у групи болесника без ових ПИЛ (43,2% према 32,4%) код болесника са АИМУ. Анализом групе пацијената са АИМУ смо добили да су потенцијално битни фактори ризика за контраиндиковане ПИЛ број дијагноза, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, повишена телесна температура, акутни поремећај гликорегулације, примена двојне антиагрегационе терапије, антибиотика и антипсихотика. Урађеним допунским тестирањем издвојили су се антипсихотици и број прописаних лекова. Код ИЦХ били су се издвојили дужина хоспитализације, број прописаних лекова, број фармаколошко-хемијских подгрупа и примена антикоагулантне терапије. У накнадној обради од важних фактора ризика су остали број фармаколошко-хемијских подгрупа и примена антикоагулантне терапије. Што се тиче САХ, иако су се у прелиминарној статистичкој анализи издвојили фактор ДМ и брзина гломеруларне филтрације, у накнадним анализама, није потврђен утицај ових фактора, мада је број пацијената по групама био мали.

Сви лекари из фокус групе су навели да поседују лично или индиректно искуство о ПИЛ из свакодневне праксе (најчешће ламотригин/валпроат, варфарин/амиодарон и дабигатран/верапамил). Упркос томе, неуролози су истакли да се у току школовања и свакодневног рада нису сусретали са проверавачима интеракција лекова. Такође је наглашено да би сагледавање интеракција лекова у свакодневном неуролошком клиничком раду представљало велики изазов, посебно због недостатка времена. Решења за наведене проблеме могу бити да се у ЈНИН на видна места поставе табеле са најчешћим ПИЛ код пацијената са АМУ, прављење мини-водича или брошуре од стране клиничких фармаколога, едукација свих заинтересованих субјеката, примена рутинског коришћења *online* проверавача за ПИЛ у свакодневној пракси и увођење програма електронског прописивања са алармом који у току уношења лекова упозорава на ПИЛ. Експерти из делфи процеса су додали и дефинисање препорука/водича „*evidence based*“ медицине о ПИЛ код оболелих од АИМУ.

Према концензусу стручњака из делфи групе подгрупе пацијената са АИМУ који су у посебном ризику од ПИЛ јесу старији пацијенти, пацијенти са већим бројем коморбидитета, политерапијом, компромитованом функцијом кардиоваскуларног система, метаболичким дистрес синдромима, патологијом хепатобилијарног и реналног система, АФ, септичним синдромима и аутоимуним болестима. Фактори који би могли бити важни за велику изложеност пацијената са АИМУ су: старија животна доб, нарушеност

адаптационо компензаторних механизма организма, могућа смањена функција јетре и бубрега, бројни коморбидитети, полифармација, одређене групе лекова као што су антикоагулантна терапија, антибиотици и бројне компликације током лечења код ове групе пацијената. Групе лекова који имају посебно велику учесталост у ПИЛ су неуролептици, антиепилептици, антибиотици, антеагрегациони лекови, антимицотици, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), кардиотонични гликозиди, амјодарон и аминофилин.

5.1 УЧЕСТАЛОСТ ПОТЕНЦИЈАЛНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ЛЕКОВА

Разлике у учесталости ПИЛ су веома изражене кроз различита истраживања и на то утиче значајан број фактора. Међу најбитнијим јесу избор теоријског извора информација и проверача за ПИЛ, методолошке разлике студија (у различитим клиничким окружењима, само на пријему, само на отпусту у болницу, свакодневно током хоспитализације), код амбулантних пацијената или током прегледа у ургентном центру, или код пацијената који бораве у одређеним установама, да ли су обухваћени само пацијенти са одређеним дијагнозама, одређене старости, или одређене групе лекова, временски период током које је истраживање спроведено, број учесника које је обухватило и др. Из свих побројаних разлога јако је тешко направити поређење резултата веома некохерентних студија и резултати учесталости су индивидуални јер на њих утичи и бројни други фактори које није могуће лако испитивати (број лекара који је укључен у процес доношења одлуке о прописаној терапију, степен знања лекара о ПИЛ, и сл).

Коришћењем *Micromedexa* учесталост ПИЛ у студији у УЦ у којој нису били доминантно неуролошки пацијенти је варирао од 5,4% до 62% [59-61]. Наше истраживање је показало и значајно већу учесталост ПИЛ него та група студија, а било је и веће него у студији у УЦ пацијентима са синкопом и синкопи сличном стању где је учесталост била 65% [128]. Разлика у учесталости ПИЛ се делимично може објаснити тиме да је већина пацијената са синкопом са блажом клиничком сликом, са мање фактора ризика, мање коморбидитета и без компликација током хоспитализације. Једно истраживање у мултидисциплинарној клиници које је садржало је највећи број пацијената са болестима централног и периферног нервног система (епилепсија, хронична главобоља, хроничан бол, повреде кичмене мождине) показало је да су скоро сви пацијенти (148/150)

били изложени најмање једној ПИЛ [128], што представља скоро идентичну учесталост нашем узорку. Са друге стране, у Мексику је спроведено истраживање на пацијентима који су дементни и смештени у установама где је коришћен *Micromedex* на значајно старијем узорку пацијената (80,11±8,28 година) и ПИЛ су биле присутне код 59,10% пацијената [129]. Иако деменција дели са АМУ значајан број фактора ризика, хоспитализација [103-105] и компликације током хоспитализације делимично могу додатно објаснити разлику у учесталости ПИЛ. Ретроспективна студија на 79 неуролошких пацијената анализирао је ПИЛ на отпусту са закључком да око половина пацијената има 5 и више лекова и да је 72% пацијената изложено ПИЛ [131]. Кад упоредимо са нашим узорком пацијената који у просеку има 17 лекова и са методолошком разликом да смо ПИЛ рачунали свакодневно током хоспитализације, може нам донекле објаснити разлику у фреквенцији ПИЛ. Једно истраживање на старијим пацијентима који су оболели од менталних болести и који су били изложени полифармацији провера ПИЛ је вршена не пријему (учесталост ПИЛ је била 67%), током хоспитализације (74,5%) и на отпусту (80,8%). Тако је још једном потврђено да је и код ових пацијената сама хоспитализација битан фактор који повећава изложеност пацијената ПИЛ [179]. Раније је истакнуто да је учесталост ПИЛ значајно већа код пацијената хоспитализованих у ЈИН, што и јесте наша студијска популација. Тамо се проценат пацијената који су изложени ПИЛ кретао од 57,7% до 89% [63-68]. Код кардиолошких, нефролошких, пацијената са ДМ су такође описане велике учесталости ПИЛ која се кретала и до 95,9% [72,93,95], а наши резултати су показали да највећи проценат прописаних лекова припада Ц категорији (за лечење кардиоваскуларних болести), значајан је број пацијената имао ДМ као фактор ризика, одређен проценат је имао и хроничну бубрежну слабост што једним делом објашњава високу учесталост ПИЛ у овој студији.

Само два мања истраживања су се бавила ПИЛ код оболелих од АИМУ. У једном је у трајању од 4 месеца и уз помоћ *Micromedex* програма показана учесталост ПИЛ 89,5%, с тим да је било 190 пацијената са АИМУ и 10 пацијената са хеморагијским АМУ, али нису изложени детаљнији подаци о учесталости код ове две различите болести [133]. Друго истраживање је рачунало ПИЛ само на пријему у болницу, што у ствари осликава учесталост ПИЛ међу лековима који су пацијенти користили пре развоја АМУ. Тада је показано да је од укупно 582 ПИЛ, 149 припада контраиндикованим и тешким ПИЛ и да је њихова учесталост код 61% пацијената [134].

5.2. ТЕЖИНА И НАУЧНА ЗАСНОВАНOST ПОТЕНЦИЈАЛНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ЛЕКОВА

Тешка ПИЛ је према *Micromedex*-у дефинисана као ПИЛ које може бити опасна по живот и/или захтевати медицинску интервенцију како би се смањили или спречили озбиљни штетни ефекти. У нашој студији њихова учесталост се кретала од 84,6% код САХ до 97,8% пацијената са АИМУ. У различитим студијама је њихова учесталост била од 18,2% до 67% [61,67,68,83,98,103]. У нашем узорку код 111 (16,0%) пацијената са АИМУ, 22 (20%) пацијента са ИЦХ и 9 (30,8%) пацијената са САХ детектована је изложеност контраиндикованим ПИЛ. И у другим радовима је показано присуство контраиндикованих ПИЛ у распону од 0,4% до 13,9% [67,68,83,84,86,89,91,103,178-182].

Што се тиче научне заснованости, треба рећи да је у нашој фокус групи сугерисано, а и експерти из делфи процеса су се сложили да су извори података о научној заснованости ПИЛ веома различити и да је најбоље ПИЛ проверити у више извора. У узорку откривених ПИЛ код све три групе пацијената из ове студије (АИМУ, ИЦХ и САХ) најмање је била заступљеност оних ПИЛ које су одличне научне заснованости (12,12%, 16,28% и 12,26%), док су код АИМУ и ИЦХ најзаступљеније биле ПИЛ правичне научне заснованости (47,77% и 43,40%), а код САХ добре научне заснованости (44,34%). И у другим студијама је показано је слично, да су најређе ПИЛ одличне научне заснованости [68,91,103], а да су најчешће ПИЛ добре [68,91], односно правичне научне заснованости [103].

Што се тиче неуролошких пацијената у малом броју студија су наведени резултати тежине и научне заснованости ПИЛ. У једној је приказано да су пацијенти били највише изложени средње тешким (92,7%), затим тешким (49,3%) и најмање благим ПИЛ (37,3%) [126]. У истраживању свих неуролошких пацијенте са једне клинике током једне године детектовано је 8 комбинација лекова које су биле контраиндиковане, 164 средње тешке и 486 благе ПИЛ [130]. У другом истраживању на пацијентима са АИМУ наведено је да је озбиљних ПИЛ више било међу пацијентима са поновљеним МУ него код пацијената са првим догађајем ове врсте (74% према 50%) [134]. У нашој студији све детектоване контраиндиковане и тешке ПИЛ у све три групе пацијената су биле или већином правичне или добре научне заснованости, што значи да није било изложености пацијената

контраиндикованим ПИЛ које су одличне научне заснованости, које су клинички потенцијално најопасније.

5.3 НАЈЧЕШЋЕ КОНТРАИНДИКОВАНЕ ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА

Лекови који су највише били укључени у ПИЛ код оболелих од АМУ, доминатно од АИМУ, су аспирин, клопидогрел, антихипертензивни и статини [133]. Код нас је исто аспирин био на првом месту (8,02% свих ПИЛ код АИМУ), а након тога су били заступљени диклофенак (7,49%), варфарин (7,14%), дигоксин (6,59%) и амиодаром (6,24%). Најчешће контраиндиковане ПИЛ су биле цефтриаксон/соли калцијума, кеторолак/аспирин, метоклопрамид/рисперидон и кеторолак/диклофенак.

Цефтриаксон/калцијум (Рингеров раствор, калцијум глуконат): Због ризика од стварања талога између цефтриаксона и калцијума, истовремена употреба интравенске инфузије код новорођенчади је контраиндикована. Документована је смрт 6 новорођенчади/одојчади између првог и педесетог дана живота због кардиопулмоналних догађаја. Докази о кристалном материјалу или белом талогу у крвним судовима био је присутан код 4 смртна случаја [183]. Тако да су препоруке да се цефтриаксон не сме мешати са или истовремено примењивати са интравенским растворима који садрже калцијум у истој интравенској линији примене. Пре 2009.године ова забрана се односила и на одрасле људе [184]. Након 2009.нова истраживања су показала да се код пацијената који нису новорођенчади могу примењивати цефтриаксон и раствори који садрже калцијум уколико су инфузионе линије раздвојене [185]. Ово је добро научно заснована ПИЛ и била је најчешћа контраиндикована ПИЛ у нашем узорку пацијената, и то код 60 са АИМУ, код 9 са ИЦХ и код 5 пацијената са САХ. У више студија је пријављена на првом месту по учесталости [68,91], а такође се цефтриаксон помиње као лек који је најчешће укључен у тешке ПИЛ [87].

Кеторолак/НСАИЛ (аспирин, диклофенак, ибупрофен): Орална примена ове комбинације лекова повећава ризик од индуковања озбиљних нежељених догађаја (пептични улкус, гастроинтестинално крварење и/или перфорација) [186]. Укупно 30 (3,61%) наших пацијената (са АИМУ и ИЦХ) је било изложено истовременој примени

кеторолака и аспирина бар једном током хоспитализације, најчешће интравенској примени кеторолака. Кеторолак/диклофен комбинација је била ординирана у терапији код 10 пацијената из нашег узорка (1,20%) са АМУ. У једном истраживању на реуматолошким пацијентима показано је да је најчешћа интеракција кеторолака управо са диклофенаком и да је била присутна код 36 (37,5%) пацијената [187]. Кеторолак/ибупрофен је била најређа од поменутих ПИЛ у нашем узорку, описана код једног пацијента са АИМУ.

Метоклопрамид/рисперидон, хлорпромазин: Код ове комбинације постоји ризик од екстрапирамидних компликација као што су тардивна дискинезија и неуропелички малигни синдром. Ако је потребна симултана терапија, неопходно је пажљиво пратити пацијенте и развој тегоба као што су грозница, знојење, конфузија, крутост мишића [188]. У нашем узорку код АИМУ, ИЦХ и САХ укупно 23 пацијента је било изложено овој контраиндикованој ПИЛ. Претпоставља се да је механизам интеракције сличан и са осталим антипсихотицима, који су у радовима помињани, а посебно метоклопрамид/халоперидол, ПИЛ која је била међу најчешћим и то код 164 (23,46%) пацијената у једној студији [88]. Метоклопрамид/хлорпромазин је контраиндикована ПИЛ присутна код једног нашег пацијента са АИМУ.

5.4 НАЈЧЕШЋЕ ТЕШКЕ ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА

НСАИЛ (аспирин, диклофенак)/диуретици (хидрохлортиазид, фуросемид): Повећан ризик од оштећења бубрега последица је смањене синтезе простагландина која је дозно зависна код употребе НСАИЛ и због смањења протока крви кроз бубреге. Показан је и повећан ризик од конгестивне срчане инсуфицијенције [189-191]. Саветује се редовна контрола бубрежне функције и крвног притиска [34]. Ова тешка ПИЛ је детектована код великог броја наших пацијената, и то диклофен/фуросемид код 317 у све три групе, аспирин/фуросемид код 283 са АИМУ, и диклофен/хидрохлортиазид код 12 пацијената са ИЦХ. Већ раније је показано да је ова тешка ПИЛ врло често код пацијената на АИМУ где је била друга по учесталости [133].

Калијум/АСЕ инхибитори: Ова интеракција је била међу најчешћим код пацијената са ИЦХ и САХ у нашој студији. Описани су случајеви са тешким хиперкалемијама и аритмијама због ингестије ове комбинације [128,192]. Најчешћа ПИЛ еналаприл/калијум

хлорид приказана је у једном од радова што говори о њеној учесталости и потенцијалном клиничком значају [82].

Аспирин/диклофенак: Аналгетске дозе аспирина се генерално не препоручују истовремено са НСАИЛ због повећаног ризика од крварења. Ризик од настанка гастроинтестиналних (ГИ) нежељених догађаја је значајно повећан у поређењу са употребом само НСАИЛ-а. Неселективни НСАИЛ могу ометати антиагрегационе ефекте аспирина и повећати ризик од нежељених тромботичних догађаја код пацијената који користе аспирин за кардиоваскуларну заштиту. Када се користе ниске дозе аспирина за профилаксу нежељених кардиоваскуларних догађаја неопходно је узети у обзир праћење постојања крварења у ГИ тракту и саветује се давање аспирина најмање 2 сата пре НСАИЛ [193]. Код наших 385 пацијената са АИМУ забележена је истовремена примена аспирина и диклофенака, а и у литератури се наводи да је ово најчешћа тешка ПИЛ код пацијената са АИМУ [133]. У другој студији се аспирин/НСАИЛ наводи као једна од најчешћих ПИЛ са повећаним ризиком од крварења [194].

Диклофенак/еноксапарин: Истовремена употреба НСАИЛ са нискомолекуларним хепарином може повећати ризик од великог крварења, укључујући епидуралне или спиналне хематоме код пацијената који примају епидуралну анестезију или којима се ради лумбална пункција. Прекидање НСАИЛ пре давања хепарина се препоручује када је могуће. Ако је потребно истовремена употреба хепарина и НСАИЛ, битно је бити веома опрезан и пажљиво пратити пацијента због знакова и симптома крварења [195,196]. НСАИЛ/еноксапарин је била ПИЛ на другом месту по учесталости ПИЛ код 18,1% пацијената у једној студији [76], док је у нашем узорку пацијената забележена је код 194 (27,87%) са АИМУ.

Диклофенак/клопидогрел: Истовремена употреба антиагрегационог лека као што је клопидогрел и НСАИЛ може повећати ризик од крварења, укључујући и гастроинтестинално и интрацеребрално крварење, посебно са хроничном употребом НСАИЛ. Саветује се опрез и праћење пацијента, а посебно знакова крварења [197,198]. У нашем узорку код 150 пацијената са АИМУ је забележено присуство ове тешке ПИЛ.

У оквиру наше фокус групе поменут је и значај тешке ПИЛ као што је дабигатран/верапамил, мада није била забележена ни код једног нашег пацијента. Верапамил повећава концентрацију дабигатрана у крви, ако се примени унутар једног сата оралним путем, што може повећати клиничке ефекте дабигатрана [199]. Друга ПИЛ на

коју је скренута пажња јесте амиодарон/варфарин, тешка ПИЛ које је одлично научно заснована, забележена код 23 (3,30%) пацијента са АИМУ и код једног (0,91%) са ИЦХ. Студија је показала да под дејством амиодарона долази до инхибиције *P4502C9* изоензима, који је одговоран за конверзију варфарина у његов главни метаболички продукт чега долази до повећања антикоагулантног ефекта варфарина [200].

Стручњаци из делфи процеса су навели да лекови који имају посебно велику учесталост у ПИЛ јесу лекови индуктори ензима јетре. Највећи број лекова који припада овој групи, а који би могло бити од значаја у неуролошком окружењу јесу антиепилептици, што је у ранијим истраживањима већ наглашено [125]. У нашем узорку су биле присутне интеракције фенобарбитона, и то најчешће са диклофенаком (код 20 (2,40%) пацијената у целом узорку). Фенобарбитон може убрзати метаболизам варфарина, што је посебно наглашено у нашем делфи процесу, а то је интеракција од раније позната, али с обзиром да је варфарин трећи лек по учесталости у ПИЛ код наших пацијената треба бити обазрив, мада је фенобарбитон значајно ређе у употреби него раније [125]. Карбамазепин је забележен у 15 различитих ПИЛ код АИМУ и 4 код ИЦХ, али је мали број пацијената био изложен овим ПИЛ, највише њих 5, интеракцији са диклофенаком. Спинолактон је реативно чешће био заступљен у ПИЛ у овој студији, учествовао је у 14 различитих ПИЛ, од којих је спинолактон/калијум хлорид била најчешћа (код укупно 40 пацијената) и већ је раније на њу скренута пажња као једном од најчешћих ПИЛ код старих лица [101]. Експерти су поменули да због потенцијала за интеракције и на аминофилин треба обратити пажњу. У овој студији аминофилин је учествовао у 28 различитих ПИЛ и то са ранитидином код 210 пацијената и са фуросемидом код 173 пацијента, што су две најчешће забележене ПИЛ аминофилина, али су обе добро научно засноване и благе према тежини. У делфи процесу је поменута и ПИЛ између НСАИЛ и *SSRI*, која је тешка и одлично научно документована ПИЛ, која повећава ризик од тешких гастроинтестиналних нежељених дејстава [201], али није било значајно честа у нашем узорку и то код пацијената са АИМУ смо забележили флуоксетин/диклофенак код једног и пароксетин/диклофенак код једног и сертралин/диклофенак код 17 пацијената, док је један пацијент са ИЦХ био изложен ПИЛ сертралин/кеторолак.

5.5 ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА

Године старости: Године старости су повезане са већим бројем дијагноза, бројем прописаних лекова и због тога већим бројем ПИЛ. Мали је број истраживања због тога успео да покаже да су године старости независни фактор ризика за изложеност ПИЛ [97], док је у другима показана корелација броја година пацијената и броја ПИЛ [69,202]. Још један од разлога што је овај фактор тешко анализирати јесте и то што су јасно дефинисане године старости често у истраживањима укључујући/искључујући критеријум, па се овим фактором као ризичним за ПИЛ истраживања нису ни бавила. У нашем узорку пацијената постоји разлика у просечној старости пацијената према дијагнози, јер су најстарији пацијенти са АИМУ, а најмлађи са САХ, а у истом таквом односу се налази и процентуална заступљеност ПИЛ у ове три групе. Експерти из делфи процеса су на првом месту међу факторима ризика за ПИЛ навели старије животно доба пацијената.

Број лекова: Велики је број истраживања у различитим клиничким окружењима навео је да постоји јака статистичка веза у завршним статистичким тестовима између већег прописаних лекова и веће учесталости ПИЛ [57,59,62,83,84,87,161,162,166]. У другим истраживањима показано је постојање корелације између укупног броја ПИЛ и броја лекова [69,70,128,131,194,203]. Код наших пацијената са АИМУ и САХ показана је ова корелација. Код пацијената са ИЦХ постојала је корелација броја ПИЛ и броја фармаколошко-хемијских подгрупа лекова. Једна од закључака наше делфи групе јесте да је полифармација битан фактор ризика. Мултиваријантна логистичка регресија је показала да 6 и више лекова код пацијената у ПИЛ повећава вероватноћу изложености потенцијално животно угрожавајућим ПИЛ за 9,8 пута. Већи број лекова по дану је повезан са већом смртношћу [162].

Дужина хоспитализације: Показана је корелација између дужине хоспитализације и броја ПИЛ [70]. И за овај фактор је тешко анализирати његов независни допринос броју и учесталости ПИЛ јер су многа истраживања дизајнирана да рачунају присуство ПИЛ у само једној временској тачки (једна посета лекару, апотекару, на пријему, током једног дана хоспитализације) тако да онда, осим ако није на отпусту, тешко је повезати дужину хоспитализације са бројем и учесталошћу ПИЛ. Истраживања која су радила анализу ПИЛ на пријему и на отпусту показала су да хоспитализација значајно доприноси излагању

ПИЛ [94,98,99]. С обзиром да смо ми рачунали ПИЛ код пацијената током свих дана хоспитализације, показало смо да у групи оболелих са АИМУ и ИЦХ постоји корелација дужине хоспитализације и броја ПИЛ. Овај фактор се и у униваријантној логистичкој регресији издвојио као битан елемент, али у мултиваријантној анализи није остао као независан фактор ризика за ПИЛ.

Број дијагноза: Број дијагноза као независни предиктор за ПИЛ је отежано анализирати јер постоји веза броја дијагноза са годинама старости, директно је последица броја фактора ризика и коморбидитета. Ипак је у једном истраживању показано у моделу мултиваријантне логистичке регресије његов значај за ПИЛ, и то је речено >2 дијагнозе у комбинацији са >3 прописана лека [204]. У нашој студији показана је корелација између броја ПИЛ и броја дијагноза код пацијената са ИЦХ и САХ. Експерти из делфи процеса наводе бројне коморбидитете и компликације као важан фактор ризика у популацији пацијената са АИМУ.

АТС групе лекова: Лекови из групе Ц према АТС класификацији су били најчешће заступљени у ПИЛ код све три дијагнозе наших пацијената, док су на другом месту били лекови из Н групе. У једном истраживању ауори су конструисали профиле интеракција лекова и протеина за око 800 лекова користећи информације о интеракцији лек-протеин које су јавно доступне. Након тога су направили статистичке моделе и процењивали парове лекова и њихов потенцијал да интеракцијом узрокују нежељене реакције везане за примену лекова. Хипотеза је била да интеракције лек-протеин могу да се користе као независне варијабле у предвиђању нежељене реакције везане за примену лекова. Направили су предвиђања за 764 комбинације лекова, а радили су користећи АТС класификацију лекова и закључили да се нежељене реакције повезане са лековима највише догађају код лекова из Ц и М групе. Када су анализирали допринос појединих АТС група лекова одређеним степенима тежине нежељених реакција везаних за лекове, подаци су показали да лекови из Н групе имају највећи ефекат на настанак најтежих, рецимо удео ПИЛ лекова из ове групе је 63% у настанку спонтаног побачаја [205].

Терапијске групе лекова: Од 190 укључених пацијената који су користили психотропне лекове њих 58,4% је имало ПИЛ, што је највиши проценат у условима примарне здравствене заштите [206]. Истраживање ПИЛ код 71 пацијента оболелих од епилепсије уз помоћ програма *Micromedex* такође је дало на увид да су антипсихотици најчешћа група лекова која улази у интеракције са антиепилептицима код ове групе

пацијената. Након антипсихотика, групе лекова које су највише у ПИЛ са антиепилептицима били су *SSRI* и статини [127]. У нашем истраживању је код ИЦХ постојала корелација укупног броја ПИЛ са бројем фармаколошко-хемијских подгрупа и такође је између групе са и без контраиндикованих ПИЛ постојала статистички значајна разлика по броју фармаколошко-хемијских подгрупа лекова и у мултиваријантној регресији ово се издвојило као значајан фактор ризика за ПИЛ. У групи пацијената са САХ је такође постојала корелација између укупног броја ПИЛ и броја фармаколошко-хемијских подгрупа лекова. Међу лековима који су поменути и од стране чланова наше делфи групе, као категорије лекова који су значајни код пацијената са АИМУ, налазе се антибиотици, антимицитици, НСАИЛ, дигоксин, аминофилин. Број лекова у комбинацији са прописаним антипсихотикима су била два два фактора ризика која су значајно допринела учесталости контраиндикованих ПИЛ у групи са АИМУ.

Поновљени мождани удар: Озбиљних ПИЛ је било више било међу онима са поновљеним МУ него код пацијената са првим догађајем ове врсте (74% према 50%) док су озбиљне ПИЛ удружене са повећаним ризиком од АМУ биле присутне код 17% пацијената са АИМУ и код 19% са хеморагијским АМУ, показало је истраживање италијанских аутора [134]. У нашем узорку пацијената статистичка разлика није утврђена између групе са и без контраиндикованих ПИЛ преам овом критеријуму ни у једној групи пацијената.

Хронична слабост бубрега: Иако у нашем узорку пацијената није показана разлика између групе пацијената са и без контраиндикованих ПИЛ по учесталости хроничне бубрежне слабости, то јесте група пацијената код којих се у последњих низ година већи број истраживања управо бавио ПИЛ [89-93] и који представљају вулнерабилну категорију за нежељене реакције повезане са лековима које су последица ПИЛ, посебно ако су старији пацијенти са терминалним стадијумом хроничне бубрежне слабости и трансплантираним органом који захтева употребу имуносупресивне терапије [207]. И стручњаци током делфи процеса су потврдили значај смањене функције бубрега за ПИЛ.

Комбинација фактора ризика: Већина студија је мултиваријантном логистичком регресијом показала комбинацију различитог фактора ризика за изложеност ПИЛ у различитим клиничким окружењима. Тако је доказан значај година старости и броја прописаних лекова [208,209], броја лекова и женског пола [63], броја лекова и хоспитализације [102] броја лекова и дужине хоспитализације [210], броја лекова и

дијагнозе артритиса [101]. Као комбинација три значајна фактора ризика су се показали: полифармација, ХТА и исхемијска болест срца [61], ≥ 5 лекова, карцином плућа и хоспитализација [211]. Удруженост више фактора ризика је показана у следећим студијама: број лекова, ХТА, ≤ 60 година, трајање хоспитализације ≥ 5 дана [91], затим мушки пол, ≥ 65 година, ≥ 7 прописаних лекова, ≥ 4 дана хоспитализације [71], и број лекова, дужина хоспитализације, цена лечења и *CCI* [163].

Фактори ризика за потенцијалне интеракције лекова код možданог удара: Истраживања која нису рађена на пацијентима са АМУ су показала значај антипсихотика и њихов потенцијал за ПИЛ. Велико истраживање код 27 909 пацијената са шизофренијом је показало да су пацијенти са рисперидоном (13,1%), оланзапином (10,3), кветиапином (3,3) и затим клозапином (3,2%) у највећем ризику од ПИЛ [105]. Две студије су се заправо бавиле ПИЛ као факторима ризика за АМУ. Истраживање које је спровело анализу ПИЛ на пријему навело је да код 61% пацијената забележена бар једна озбиљна (контраиндикована и тешка) ПИЛ. Озбиљних ПИЛ је више било међу онима са поновљеним АМУ него код пацијената са првим догађајем ове врсте (74% према 50%). Озбиљне ПИЛ удружене са повећаним ризиком од АМУ су биле присутне код 17% пацијената са АИМУ и код 19% са хеморагијским možданим ударом [134]. У још једном истраживању је урађена анализа коришћења антипсихотика месец дана пре АИМУ. Повећан ризик од АИМУ је показан код употребе рисперидона ($OR=3,5$ (3,3-4,6)) и кветиапина ($OR=2,7$ (2,03-6)), а није забележен код употребе оланзапина ($OR=1,2$ (0,7-2,0)) [132]. Ово истраживање даје битан увид у повезаност изложености одређеним антипсихотикама као фактору ризика за АИМУ. Једно истраживање код дементних пацијената које је користило *Micromedex* анализирано је факторе ризика за контраиндиковане и тешке ПИЛ у односу на средње тешке и благе ПИЛ. Показали су да су фактори ризика *MMSE* ($OR=1,08$ (1,01-1,16)), број прописаних лекова ($OR=1,88$ (1,53-2,32)), *caregiver burden total score* ($OR=1,03$ (1,00-1,06)) и депресија (*NPI*) ($OR=3,19$ (1,24-8,20)) [129].

Наше истраживање је показало да је поред броја прописаних лекова, употреба антипсихотика (а код наших пацијената најчешће је била употреба рисперидона, халоперидола и клозапина) веома важан фактор ризик за контраиндиковане ПИЛ код АИМУ. Даље, наше истраживање је показало већу смртност у групи пацијената са АИМУ са контраиндикованим ПИЛ него у групи без ових ПИЛ. Све заједно треба бити довољно

јача да побуди забринутост и опрез приликом примене антипсихотика код болесника са можданим ударом, посебно у популацији са АИМУ. ПИЛ антипсихотика су у нашем узорку пацијената биле ретке, али ова група лекова има велику потенцијал за интеракције са великим бројем лекова, посебно нова генерација антипсихотика са другим лековима из Н групе [212].

Код пацијената са ИЦХ, поред броја фармаколошко-хемијских група лекова, битан фактор ризика за изложеност контраиндикованим ПИЛ јесте антикоагулантна терапија. Иако је код најтежих форми овог АМУ превентивну антикоагулантну терапију потребно примењивати, према новим препорукама, већ након 48 часова од пријема у боницу код стабилног хематома [4], треба бити изузетно обазрив и редовно контролисати стање пацијента неуролошким прегледом због раног откривања погоршања које може бити последица већег ризика од повећања хематома због ове терапије, поготово када је пацијент изложен ПИЛ.

Експерти из делфи процеса су, поред горе наведених фактора ризика, за оболеле од АИМУ истакли важност и нарушеност адаптационо компензаторних механизма организма, смањену функцију јетре, компромитовану функцију кардиоваскуларног система, метаболички дистрес синдром, септични синдром и аутоимуне болести због којих су ови пацијенти посебно вулнерабилна популација за ПИЛ.

У нашем фокусгрупном интервјуу посебан осврт је био на тешкоће у свакодневном клиничком препознавању ПИЛ варфарина због тога што је профил ПИЛ овог лека веома широк, али и на тешкоће како препознати и клинички значајне интеракције варфарина јер је то углавном могуће само праћењем лабораторијских параметара (*INR*). Сличан проблем су изнели и учесници студије који су имали за циљ да разговарају о факторима који утичу на одабир антикоагуланте терапије (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Због бројних ПИЛ које има варфарин, али и интеракција са храном и болестима као и потребом за сталном и редовном контролом *INR*-а, предност јесте дата новим оралним антикоагулантним лековима (*NOAC*). Већина учесника је нежељена дејства сматрала битним фактором у одлучивању, али пошто је безбедоносни профил наведених лекова сличан, ниједан *NOAC* се није издвојио ни по овом критеријуму. Ређе ПИЛ и једноставније дозирање чини *NOAC*-е фаворитима, мада неки лекари имају искуство које показује недовољну ефикасност *NOAC*-а. У закључку је наведено да лекари бирају антикоагулантну терапију углавном према стању пацијента, степену оштећења бубрежне

функције, ризику од крварења и ризику за настанак интеракција лекова и да су потребне нове студије које неће само поредити варфарин са *NOAC*-има већ и ове лекове међусобно [116].

У нашој фокус групи се није много говорило о упозорењима који долазе од стране *online* проверавача за ПИЛ. Истраживање о мишљењу лекара примарне здравствене заштите на ту тему је дало податке да велики проценат лекара занемарује исте и учесници су изнели своје ставове због чега је то тако. „Дечак који плаче и виче вук и на њега нико не обраћа пажњу“ је један од цитата учесника у овом фокусгрупном интервјуу. Учесници су се сложили да је неопходно поправити специфичност упозорења тих програма о интеракцијама лекова и на тај начин смањити број упозорења, а повећати значајност истих, тј. радити на специфичности проверавача интеракција [108]. Њихове закључке морамо имати на уму и код примене проверавача за ПИЛ и у неуролошкој пракси код оболелих у ЈНИН, јер је наше истраживање показало да су ПИЛ присутне код свих пацијената, па је потребно да аларм који би упозоравао на њих буде више информативан у погледу клиничког значаја детектованих ПИЛ, тј. веће специфичности.

Недостатак времена и кадра у свакодневном неуролошком раду у ЈНИН је више пута истакнут од учесника у фокусгрупном интервјуу као битан фактор који негативно утиче на неурологе да се баве детаљније проблемом ПИЛ код својих пацијената. Али, предности рада у ЈНИН у погледу сагледавања проблема интеракција лекова јесте у томе што су доступни сви подаци о пацијентовим дијагнозама, прописаној терапији, времену и начину примене, дозама лекова као и могућност праћења ефекта интеракција лекова на клиничку слику и коморбидитет АМУ, као и о појави нежељених догађаја повезаних са терапијом, па самим тим и са ПИЛ. Недостатак ових предности заправо представља велики проблем лекарима који раде у ургентном центру (УЦ). Наиме, студија је показала да лекари у УЦ морају да се фокусирају на акутни проблем због којег се пацијент јавио и да често нежељене догађаје везане за примену лекова занемаре и оставе за касније, управо због недовољног времена. Лекари у УЦ такође немају довољно клинички важних информација о пацијенту, поготово о свој прописаној терапији на основе које би могли да донесу одлуку, а поготово у условима када већи број различитих лекара учествује у прописивању лекова без постојања завршног извештаја на изласку пацијента из УЦ. Иако лекар у УЦ посумња да су пацијентови симптоми последица интеракција лекова не може да се укључи у решавање проблема због недовољно података. Лекари УЦ нису у стању да испитују

индикацију за сваки прописани лек, поготово код старијих пацијената и код полифармације, али су у истраживању изразили наду да ће неко након што пацијент оде од њих све то преконтролисати. Такође је велики проблем у УЦ како да лекар буде информисан о даљем клиничком току прегледаног пацијента којима су прописали терапију јер су и те могућности ограничене на састанке лекара једном седмично, на личне контакте са одељенским лекарима и изабраним лекарима или на претрагу по бази здравственог информационог система [213].

Једна група истраживача је спровела фокус групу у јединици интензивне неге (ЈИН), где су учесници били лекари (интензивисти) и фармацеути, са циљем да утврди разлике у схватању упозорења електронског програма за ПИЛ. Пре спровођења фокус групе направљен је упитник са паровима лекова за које су обе групе испитаника морале да се изјасне да ли постоје ПИЛ између тих парова лекова. И након што су резултати тог упитника показали значајне разлике између интензивиста и фармацеута спроведен је интервју методом фокус групе, као допунски део истраживања, да се испитају разлози постојања тих различитих ставова. Тада је примећено да интензивисти и фармацеути имају различито знање о ПИЛ, да интензивисти на другачији начин гледају на проблем о ПИЛ и потцењују значај ПИЛ. Закључак је био да се креирају базе података о лековима са информацијама о доказима и о озбиљности ПИЛ у окружењу у којем се користе [111]. Значајан је степен неусаглашености између лекара који се баве лечењем АМУ који су учествовали у нашем фокусгрупном интервјуу и фармаколога о многим аспектима ПИЛ (информисаност, знање, *online* проверавачи за ПИЛ). Међутим, постигнута је усаглашеност свих учесника о значају ПИЛ и о низу корака који се могу предузети да би се учесталост ПИЛ у ЈНИН смањила. У Клиничком центру Крагујевац и у Клиници за неурологију и у ЈНИН је тренутно у употреби здравствени информациони систем (ЗИС) који не садржи могућност да за унете лекове за сваког појединачног пацијента за сваки дан хоспитализације покаже упозорење о ПИЛ, али то је једна од мера предложена од одређених чланова фокусгрупног интервјуа која би могла да поправи стање на пољу ПИЛ, што је већ раније сличан закључак донет у једној од студија која је користила фокус групу [213].

Наши стручњаци током делфи процеса су се сложили да су *online* проверавачи за ПИЛ јако важни у популацији оболелих од АИМУ у ЈНИН, иако су клинички фармаколози навели да подаци о ПИЛ у њима нису увек и потпуно поуздани и дат је савет

да их треба проверити из осталих извора литературе о ПИЛ. Недостаци компјутерских програма за ПИЛ, који су и у литератури наведени, јесу велики број лажно позитивних сигнала, одсуство историје у вези са управљањем интеракцијама, недостатак правовремених ажурирања базе података и одсуство јасних смерница за управљање интеракцијама. Најважнији савети који потичу из литературе за побољшање програма о ПИЛ јесу конфигурирање програма који ће да пружи боље информације о доступним опцијама и у којем ће основне базе података бити брже ажуриране [121].

ПИЛ за које је методом делфи технике постигнут консензус да могу бити клинички важне и да апотеке морају постићи смањење изложености пацијентима овим интеракцијама (бензодиазепини/антимикотици, дигоксин/кларитромицин, инхибитори МАО/SSRI, теофилин/хинолони, теофилин/флувоксамин, азатиоприн/алопуринол и варфарин/НСАИЛ)) [120] јесу међу лековима који су поменути и од стране чланова наше делфи групе (антибиотици, антимикотици, НСАИЛ, кардиотонични гликозиди (дигоксин), аминофилин) као категорије лекова који су значајни код пацијената са АИМУ.

Један од закључака нашег тима стручњака јесте био дефинисање препорука/водича „*evidence based*“ медицине о ПИЛ код оболелих од АИМУ. Једно истраживање спроведено уз помоћ делфи технике је управо имало за циљ доношење одлука у вези са водичима за ПИЛ. Препоруке од значаја које су донете на основу експертског консензуса су (1) квалитет и ниво доказа за штетност интеракција, (2) фармаколошка основа за ПИЛ, (3) озбиљност и инциденција нежељених догађаја који се повезују са ПИЛ, (4) клинички значај ПИЛ на нивоу популације и на нивоу пацијента, (5) фактори ризика пацијената за ПИЛ и квалитет доказа за те ризике, (6), које мере предузети за ПИЛ, снага препорука за те мере, кад их започети и када престати са применом мера, (7) како вршити мониторинг, (8) обезбедити скуп симбола, писама за успешну комуникацију и обезбедити појашњење истих [214].

Укидање одређених лекова пацијентима који су на палијативној нези могло би смањити просечан број лекова који пацијенти примају и ризик од одређених ПИЛ. Иако у нашем истраживању у оквиру делфи технике нису посебно помињани пацијенти због чијег клиничког стања и веома лоше прогнозе због основног обољења припадају палијативној нези, они су део сваке ЈНИН. Треба поменути ПИЛ које код њих треба избећи, најбоље укидањем појединих лекова из наведених комбинација, а према једној групи експерата то

су следеће ПИЛ: симвастатин/амлодипин, лисиноприл/спиронолактон, ибупрофен/аспирин, клопидогрел/варфарин и симвастатин/фенофибрат [122].

5.6 БУДУЋНОСТ У ПРОУЧАВАЊУ ПОТЕНЦИЈАЛНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ЛЕКОВА

Као што је у нашој фокус групи наглашено да ће будућност у овој области истраживања и доношења клиничких одлука бити у вештачкој интелигенцији због комплексности проблема, пре свега великог броја лекова који пацијенти узимају, великог броја циљних молекула у организму и немогућности да се знају ефекти интеракција већег броја лекова који се узимају истовремено. Један од радова који је публикован 2018.године се управо бавио комбинацијом већег броја лекова који изазивају миопатију као нежељени догађај. Предложена су два компјутерска модела која су комбиновала различити број различитих лекова да би детектовала комбинацију лекова са највећом вероватноћом да изазове ово нежељено дејство. Крајњи резултат јесте био да комбинација симвастатина, венлафаксина, омепразола, ацетаминофена, хидрокодона и дулоксетина повећава вероватноћу од миопатије као нежељеног догађаја услед узимања ове комбинације лекова за 10,85 пута [215].

5.7 ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ

Главно ограничење студије лежи у ретроспективном дизајну, тако да су све нетачне или непотпуне информације из историја болести могле утицати на резултате и евентуално довести до непрецизних закључака. Ово је студија о ПИЛ који су откривене на основу теоријског знања, а не на основу стварних клиничких догађаја. Истраживање је спроведено у једном центру, што потенцијално може утицати на генерализацију резултата. Значајан проценат историја болести је искључен из анализе, у складу са критеријумима за искључивање, које би могли утицати на резултате овог истраживања. Коришћен је само један *online* проверач за ПИЛ (*Micromedex*®), иако постоје одређене разлике између различитих извора знања о ПИЛ.

6. ЗАКЉУЧАК

Квантитативни део истраживања донео је следеће резулте:

1. Истраживање је показало да је учесталост потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) током хоспитализације код пацијената са акутним исхемијским можданом ударом (АИМУ) веома висока (92,3-100%) у зависности од врсте можданог удара.
2. Код АИМУ учесталост ПИЛ према тежини се кретала од 16,0% за контраиндиковане ПИЛ до 97,8% пацијената за тешке ПИЛ; према научној заснованости од 92,5% за одличну до 97,8% пацијената за правичну научну заснованост ПИЛ. Код ИЦХ учесталост ПИЛ се кретала од 20,0% пацијената за контраиндиковане ПИЛ до 90,9% пацијената за тешке и средње тешке ПИЛ; правична научна заснованост ПИЛ је била заступљена код 74,5% док је 90,9% пацијената било изложено добро научно заснованим ПИЛ. Код САХ учесталост ПИЛ се кретала од 30,8% пацијената за контраиндикове до 84,6% за тешке и средње тешке ПИЛ. Научна заснованост ПИЛ је била одлична код 57,7%, а добра код 88,5% пацијената.
3. Већи укупан број лекова прописаних током хоспитализације био је један од најважнијих фактора ризика за контраиндиковане ПИЛ код пацијената са АИМУ. Код ИЦХ број прописаних лекова у групи са контраиндикованим ПИЛ био је статистички значајно већи него у контролној групи.
4. Дужина хоспитализације је била статистички значајно дужа код пацијената са контраиндикованим ПИЛ у групи са АИМУ и ИЦХ.
5. Број дијагноза код пацијената са контраиндикованим ПИЛ је био значајно већи у групи пацијената са АИМУ.
6. Лекови из Ц (кардиоваскуларни систем) и Н (нервни систем) групе према АТС класификацији су најчешћи лекови у забележеним ПИЛ код пацијената са АИМУ, ИЦХ и САХ. На трећем месту су код АИМУ били лекови из Б (крв и крвотворни органи) групе, код ИЦХ из Ј групе (антиинфективни лекови за системску примену) и код САХ лекови из М (коштано-мишићни систем) групе.
7. Двојна антиагрегациона терапија, антибиотици и антипсихотици су групе лекова које су статистички значајно више била заступљена у групи пацијената са контраиндикованим ПИЛ оболелих од АИМУ. Антипсихотици су се издвојили као важан фактор ризика за контраиндиковане ПИЛ код АИМУ. Антикоагулантна терапија је била чешће прописивана

пацијентима са контраиндикованим ПИЛ у групи са ИЦХ и представља значајан фактор ризика за ове ПИЛ.

8. Смртни исход је забележен чешће у групи пацијената са контраиндикованим ПИЛ него у групи болесника без ових ПИЛ у групи оболелих од АИМУ, што може бити индиректни показатељ клиничког значаја уочених контраиндикованих ПИЛ, али на основу којег се не могу са прецизношћу доносити даљи закључци и мере, због чега су неопходна даља истраживања у овој области.

На основу анализе резултата спроведеног фокусгрупног интервјуа о ПИЛ код пацијената са акутним можданим ударом (АМУ) који се лече у јединици неуролошке интензивне неге (ЈНИН) можемо донети следеће закључке:

1. Сви чланови фокус групе су се сложили да су ПИЛ озбиљан проблем у свакодневном раду, посебно код оболелих од АМУ који се лече у ЈНИН.

2. Клинички фармаколози и фармацеут су информисани о постојању *online* проверача за ПИЛ, поседују искуство у коришћењу и имају знање о предностима и манама истих. Са друге стране неуролози и неуролошка сестра су исказали непознавање тог аспекта проблема ПИЛ. У току свог специјалистичког школовања као ни у свом свакодневном лекарском послу неуролози се нису сусретали са проверавачима интеракција лекова и за пацијенте хоспитализоване у ЈНИН се не врши рутинска провера постојања ПИЛ уз помоћ *online* проверавача.

3. Сви лекари учесници фокусгрупног интервјуа поседују лично или индиректно искуство о ПИЛ из свакодневне праксе (ламотригин/валпроат, варфарин/амиодарон и дабигатран/верапамил).

4. Не постоји потцењивање проблема интеракција лекова међу учесницима фокусгрупног интервјуа, али сагледавање интеракција лекова за једног сложеног пацијента захтева најмање 20-30 минута (сагласни су сви фармаколози и фармацеут) што у свакодневном неуролошком клиничком раду представља велики изазов, посебно због недостатка времена.

5. Предлози за побошљање стања у области ПИЛ код пацијената у ЈНИН:

- додатна едукација свих неуролога и неуролошких сестара у Клиници за неурологију о свеукупном проблему интеракција лекова (са нагласком на *online* доступне провераваче за ПИЛ).

-примена рутинског коришћења *online* проверавача за ПИЛ у свакодневној пракси од стране неуролошких сестара, лекара волонтера и неуролога на Клиници за неурологију и анализа учесталости откривених ПИЛ ради сагледавања тренутног стања.

-поновна анализа ПИЛ и евалуација спроведених мера едукације.

-за проблем инкомпатибилности лекова изнети су предлози који би могли позитивно да утичу на сестринску праксу у овој области и на првом месту је истакнута потреба за едукацијом медицинских сестара на Клиници за неурологију на ову тему.

-у ЈНИН на видна места треба окачити табеле са најчешћим ПИЛ код пацијената са АМУ.

-прављење мини-водича или брошуре од стране клиничких фармаколога о најчешћим и најтежим ПИЛ код пацијената са АМУ.

-увођење програма електронског прописивања са алармом који у току прописивања и уношења лекова упозорава на ПИЛ.

Група стручњака која је учествовала у делфи процесу донела је следеће закључке:

1. ПИЛ код болесника са АИМУ који се лече у ЈНИН су значајне у свакодневној пракси.
2. Постојање *online* проверавача у свакодневној пракси је корисно, иако је од стране клиничког фармаколога скренута пажња да подаци о ПИЛ нису увек и потпуно поуздани и дат савет да их треба проверити из осталих извора литературе о интеракцијама.
3. Основна мера подизања нивоа знања и свести код неуролога о постојању ПИЛ код пацијената са АИМУ је едукација о ПИЛ.
4. Фактори који би могли бити важни за велику изложеност пацијената са АИМУ потенцијалним интеракцијама лекова су: старија животна доб, нарушеност адаптационо компензаторних механизма организма, могућа смањена функција јетре и бубрега, бројни коморбидитети, полифармација, одређене групе лекова који примају пацијенти са АИМУ као што је антикоагулантна терапија, антибиотици и бројне компликације током лечења код ове групе пацијената.
5. Подгрупе пацијената са АИМУ који су у посебном ризику од ПИЛ: старији пацијенти, пацијенти са већим бројем коморбидитета, политерапијом, компромитованом функцијом кардиоваскуларног система, метаболичким дистрес синдромима, патологијом хепатобилијарног и реналног система, атријалном фибрилацијом, септичним синдромима, и аутоимуним болестима.
6. Значај коморбидитета као фактор ризика од ПИЛ се посматра у сметлу полифармације којој су неминовно изложени пацијенти са већим бројем коморбидитета.

7. Групе лекова који имају посебно велику учесталост у ПИЛ су неуролептици, антиепилептици, антибиотици, антеагрегациони лекови, антимицотици, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), кардиотонични гликозиди, амјодарон, аминофилин.

8. Примери ПИЛ из личног искуства: варфарин/барбитурати; инхибитори преузимања серотонина (*SSRI*)/НСАИЛ.

9. Мере које се на ниову појединца и на ниову Републике Србије могу применити да би се смањила учесталост ПИЛ код АИМУ у ЈНИН су следеће:

-Едукација о ПИЛ на ниову основних и интегрисаних академских студија медицине, на ниову здравствених специјализација, младих лекара (волонтера) као и едукација неуролога кроз разне врсте континуиране медицинске едукације.

-Увођење интернет *online* проверавача за ПИЛ у свакодневну клиничку праксу у ЈНИН.

-Додељивање важније улоге клиничком фармакологу у свакодневној неуролошкој пракси, а посебно у откривању и превенцији ПИЛ код пацијената са АИМУ у ЈНИН.

-Формирање тима експерата (из области клиничке фармакологије и лекара ЈНИН) који би путем разних метода едукације (нпр. преко штампаног материјала) представио клинички најзначајније ПИЛ и континуирана медицинска едукација (КМЕ) лекара о овом проблему.

-Дефинисање препорука/водича медицине засноване на доказима о ПИЛ код оболелих од АИМУ.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(7) :2064-89.
2. Hill MD, Hachinski V. Stroke treatment: time is brain. *Lancet*; 1998; 352(suppl III): 10-14.
3. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27(5): 493-501.
4. Dastur CK, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol*. 2017; 2(1): 21-29.
5. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, et al. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurologia*. 2014; 29(6): 353-70.
6. Feigin VL; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 Study Stroke Expert Group. The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study. *Glob Heart*. 2014; 9(1): 101-6.
7. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43–53.

8. Pekmezovic T, Vlajinac H, Sipetic-Grujicic S, Kocev N, Tepavcevic D.K, Bumbasirevic L.B. (2010) Burden of Cerebrovascular Diseases (Stroke) in Serbia. In: Preedy V.R, Watson R.R. (eds) Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. Springer, New York, NY.
9. Atanasković Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, et al. The burden of disease and injury in Serbia. 2003, Ministry of Health of the Republic Serbia.
10. Krishnamurthi RV, Moran AE, Forouzanfar MH, Bennett DA, Mensah GA, Lawes CM, et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 Study Stroke Expert Group. The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study. *Glob Heart*. 2014; 9(1): 101-6.
11. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010; 9(2): 167-76.
12. Jolink WM, Klijn CJ, Brouwers PJ, Kappelle LJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015; 85(15): 1318-24.
13. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009; 8(4): 355-69.
14. European Registers of Stroke (EROS) Investigators, Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009; 40(5): 1557-63.
15. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*, 2011; 10: 349-356
16. Carod-Artal F.J, Casanova Lanchipa J.O, Cruz Ramirez L.M, Perez N.S, Siacara Aguayo F.M, Moreno I.G, et al. Stroke subtypes and comorbidity among ischemic stroke patients in Brasilia and Cuenca: a Brazilian-Spanish cross-cultural study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014; 23 (1): 140-147.
17. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017; 19(1): 3-10.

18. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005; 36(12): 2773-80.
19. Bar B, Hemphill JC 3rd. Charlson comorbidity index adjustment in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011; 42(10): 2944–2946.
20. Hammer A, Steiner A, Ranaie G, Yakubov E, Erbguth F, Hammer CM, et al. Impact of Comorbidities and Smoking on the Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 12335.
21. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Ishemijski moždani udar, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.
22. Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija, Knjiga 1, Izdanje 2010. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“.Beograd, 2013.
23. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274(13): 1017-25.
24. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359(13): 1317-29.
25. Furie KL, Jayaraman MV. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018; 49(3): 509-10.
26. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al; ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. 2016; 11(1): 134-47.
27. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018; 378(1): 11-21.
28. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive

- summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(3): 399-410.
29. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(7): 2160-236.
 30. Hookway C, Gomes F, Weekes CE. Royal College of Physicians Intercollegiate Stroke Working Party evidence-based guidelines for the secondary prevention of stroke through nutritional or dietary modification. *J Hum Nutr Diet*. 2015; 28(2): 107-25.
 31. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329): 71-86.
 32. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367(9526): 1903-12.
 33. Saraiva JFK. Stroke Prevention with oral Anticoagulants: Summary of the Evidence and Efficacy Measures as an Aid to Treatment Choices. *Cardiol Ther*. 2018; 7(1): 15–24.
 34. Stockley IH: *Stockley's Drug Interactions*, ed 9. London: Pharmaceutical Press, 2010.
 35. Reis AMM, de Bortoli CCH. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 625–32.
 36. Blackwell B. Hypertensive crisis due to monoamine-oxidase inhibitors. *Lancet*. 1963; 2(7313): 849-50.
 37. Natoff IL. Cheese and monoamine oxidase inhibitors. Interaction in anaesthetised cats. *Lancet*. 1964; 1(7332): 532-3.
 38. Sjöqvist F. Psychotropic drugs (2). Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other substances. *Proc R Soc Med*. 1965; 58(11 Part 2): 967-78. Review.
 39. Burns JJ, Conney AH. Enzyme Stimulation and Inhibition in the Metabolism of drugs. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965; 58(11 Pt 2): 955-960.

40. Cohen SN, Armstrong MF, Crouse L, Hunn GS. A Computer-Based System for Prospective Detection and Prevention of Drug Interactions. *Therapeutic innovation & regulatory science*. 1972; 6(1): 81-86.
41. Gilman AG, Goodman LS, Rail TW, Murad F, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed. New York: Macmillan, 1985.
42. Sjöqvist F, Böttiger Y. Historical perspectives: drug interactions – it all began with cheese. *JIM*. 2010; 268 (6): 512-515.
43. Truven Health Analytics. [Online]. Dostupno na <http://truvenhealth.com/about-us>, pristupljeno 3.8.2019.
44. Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (pristupljeno 3.8.2019).
45. 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.
46. 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.
47. Zheng WY, Richardson LC, Li L, *et al*. 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.
48. Kim BY, Sharafoddini A, Tran N, Wen EY, Lee J. Consumer Mobile Apps for Potential Drug-Drug Interaction Check: Systematic Review and Content Analysis Using the Mobile App Rating Scale (MARS). *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018; 6(3): e74.
49. Drug Interaction Facts Software, version 4.0. <http://www.factsandcomparisons.com>
50. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. (Lexi-Drugs). Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.; August 15, 2019.
51. Ayvaz S, Horn J, Hassanzadeh O, Zhu Q, Stan J, Tatonetti NP, *et al*. Toward a complete dataset of drug-drug interaction information from publicly available sources. *J Biomed Inform*. 2015; 55: 206-17
52. Azarnoff DL. Drug interactions: Clinical significance. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 1974; 16 (5 part 2): 986-988.
53. Rosas-Carrasco O, García-Peña C, Sánchez-García S, Vargas-Alarcón G, Gutiérrez-Robledo LM, Juárez-Cedillo T. The relationship between potential drug-drug interactions

- and mortality rate of elderly hospitalized patients. *Rev Invest Clin.* 2011; 63 (6): 564-573.
54. Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Ben-Joseph R, Ohsfeldt R, Summers KH. Economic impact of potential drug-drug interactions among osteoarthritis patients taking opioids. *Pain Pract.* 2012; 12(1): 33-44.
55. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics.* 2013; 4(Suppl1): S73-S77.
56. Sandson N. Drug-drug interactions: the silent epidemic. *Psychiatr Serv.* 2005; 56(1): 22-4.
57. Karas S Jr. The potential for drug interactions. *Ann Emerg Med.* 1981; 10(12): 627-30.
58. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001; 38(6): 666-71.
59. Heininger-Rothbucher D, Bischinger S, Ulmer H, Pechlaner C, Speer G, Wiedermann CJ. Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room. *Resuscitation.* 2001; 49(3): 283-8.
60. Marino A, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, Bini G, Calsolaro V, Mantarro S, et al. ANCESTRAL-ED Study Group. 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.
61. Dookeeram D, Bidaisee S, Paul JF, Nunes P, Robertson P, Maharaj VR et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in emergency department patients in the Caribbean. *Int J Clin Pharm.* 2017; 39(5): 1119-27.
62. Hassan FA, Taylor DM, Leow FHP, Doolan G, Knott JC. Potential Interactions between Drugs Taken by Emergency Department Patients of an Australian Hospital. *BJCP.* 2006; 36(4): 266-70.
63. Lima RE, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009; 17(2): 222-7.
64. Saaby L, Olesen C, Fedder J, Haunstrup E. Drug-drug interactions in intensive care patients. *Ugeskr Laeger.* 2009; 171(39): 2817-22.
65. Bista D, Saha A, Mishra P, Palaian S, Shankar PR. Pattern of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a teaching hospital in Nepal: a pilot study. *Journal of clinical and diagnostic research.* 2009; 3: 1713-1716.

66. Reis AM, Cassiani SH. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(1): 9-15.
67. Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Granja S, Falcão AL, Moriel P, Mazzola PG. Clinical relevancy and risks of potential drug-drug interactions in intensive therapy. *Saudi Pharm J*. 2015; 23(4): 366-70.
68. Ismail M, Khan F, Noor S, Haider I, Haq IU, Ali Z, et al. Potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan. *Int J Clin Pharm*. 2016; 38(5): 1052-6.
69. Jain S, Jain P, Sharma K, Saraswat P. A Prospective Analysis of Drug Interactions in Patients of Intensive Cardiac Care Unit. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(3): FC01-FC04.
70. Patel VK, Acharya LD, Rajakannan T, Surulivelrajan M, Guddattu V, Padmakumar R. Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. *Australas Med J*. 2011; 4(1): 9-14.
71. Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Javaid A, Khan MI, Javaid A, et al. Potential drug-drug interactions in cardiology ward of a teaching hospital. *Healthmed* 2012; 6: 1618-24.
72. Murtaza G, Khan MY, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharm J*. 2016; 24(2): 220-5.
73. Aghajani MH, Sistanizad M, Abbasinazari M, Ghamsari MA, Ayazkhoo L, Safi O, et al. Potential Drug-drug Interactions in Post-CCU of a Teaching Hospital. *Iran J Pharm Res*. 2013; 12(1): 243-8.
74. Durrence CW 3rd, DiPiro JT, May JR, Nesbit RR Jr, Sisley JF, Cooper JW. Potential drug interactions in surgical patients. *Am J Hosp Pharm*. 1985; 42(7): 1553-6.
75. 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): 427-33.
76. Mino-León D, Galván-Plata ME, Doubova SV, Flores-Hernandez S, Reyes-Morales H. A pharmacoepidemiological study of potential drug interactions and their determinant factors in hospitalized patients. *Rev Invest Clin*. 2011; 63(2): 170-8.
77. Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51(7): 1043-50.
78. Soherwardi S, Chogtu B, Faizal P. Surveillance of the potential drug-drug interactions in the medicine department of a tertiary care hospital. *JCDR*. 2012; 6(7): 1258-61.

79. 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): 1717-24.
80. Sharma S, Chhetri HP, Alam K. A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. *Indian J Pharmacol.* 2014; 46(2): 152-6.
81. Ahmad A, Khan MU, Haque I, Ivan R, Dasari R, Revanker M, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in general medicine ward of teaching hospital in southern India. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(2): 10-13.
82. Kaliamurthy K, Kumar A, Punniyakotti S, Devanandan P. Study of Drug-Drug Interactions in General medicine Department of a Tertiary Care Hospital. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2015; 5 (12): 122-24.
83. Teka F, Teklay G, Ayalew E, Teshome T. Potential drug-drug interactions among elderly patients admitted to medical ward of Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes.* 2016; 9(1): 431.
84. Mousavi S, Ghanbari G. Potential drug-drug interactions among hospitalized patients in a developing country. *Caspian J Intern Med.* 2017; 8(4): 282-88.
85. Rahmawati F, Hidayati N, Rochmah W, Sulaiman SAS. Potentiality of drug-drug interactions in hospitalized geriatric patients in a private hospital, Yogyakarta, Indonesia. *Asian J Pharm Clin Res.* 2010; 3(3): 191-4.
86. Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Khan MI, Arsalan H, Javaid A, et al. Potential drug-drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35(3): 455-62.
87. Tesfaye ZT, Nedi T. Potential drug-drug interactions in inpatients treated at the Internal Medicine ward of Tikur Anbessa Specialized Hospital. *Drug Healthc Patient Saf.* 2017; 9: 71-76.
88. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm.* 2015; 37(6): 1021-7.
89. Marquito AB, Fernandes NM, Colugnati FA, de Paula RB. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol.* 2014; 36(1): 26-34.

90. Al-Ramahi R, Raddad AR, Rashed AO, Bsharat A, Abu-Ghazaleh D, Yasin E, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions among Palestinian hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2016; 17: 96.
91. Saleem A, Mashood I, Khan TM. Clinical relevancy and determinants of potential drug-drug interactions in chronic kidney disease patients: Result from a retrospective analysis. *Integr Pharm Res Pract* 2017; 6: 71-7.
92. Fasipe OJ, Akhideno PE, Nwaiwu O, Adelosoye AA. Assessment of prescribed medications and pattern of distribution for potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients attending the Nephrology Clinic of Lagos University Teaching Hospital in Sub-Saharan West Africa. *Clin Pharmacol.* 2017; 9: 125-32.
93. Amkreutz J, Koch A, Buendgens L, Muehlfeld A, Trautwein C, Eisert A. Prevalence and nature of potential drug-drug interactions among kidney transplant patients in a German intensive care unit. *Int J Clin Pharm.* 2017; 39(5): 1128-39.
94. Franz CC, Egger S, Born C, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(2): 179-88.
95. de Araújo MF, dos Santos Alves Pde J, Veras VS, de Araújo TM, Zanetti ML, Damasceno MM. Drug interactions in Brazilian type 2 diabetes patients. *Int J Nurs Pract.* 2013; 19(4): 423-30.
96. 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): 920-32.
97. 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): 773-8.
98. Straubhaar B, Krähenbühl 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.
99. Pasina L, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, et al. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22(10): 1054-60.
100. Gavronski M, Volmer D, Hartikainen S, Zharkvosky A. Potential drug interactions with statins: Estonian register-based study. *Open Med (Wars)* 2015; 10(1): 254-60.

101. Teramura-Grönblad M, Raivio M, Savikko N, Muurinen S, Soini H, Suominen M. Potentially severe drug–drug interactions among older people and associations in assisted living facilities in Finland: a cross-sectional study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2016; 34(3): 250-57.
102. Hanlon JT, Perera S, Newman AB, Thorpe JM, Donohue JM, Simonsick EM, al. Health ABC Study. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42(2): 228-33.
103. Mezgebe HB, Seid K. Prevalence of potential drug-drug interactions among psychiatric patients in Ayder referral hospital. *J Sci Innov Res*. 2015; 4(2): 71–5.
104. Ocaña-Zurita MC, Juárez-Rojop IE, Genis A, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, Lilia López-Narváez M, et al. Potential drug-drug interaction in Mexican patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016; 20(4): 249-53.
105. Guo JJ, Wu J, Kelton CM, Jing Y, Fan H, Keck PE, et al. Exposure to potentially dangerous drug-drug interactions involving antipsychotics. *Psychiatr Serv*. 2012; 63(11): 1080-8.
106. Wong LP. Focus group discussion: a tool for health and medical research. *Singapore Med J*. 2008; 49(3): 256-60.
107. Krueger RA, Casey MA. *Focus Group: A Practical Guide for Applied Research*. 5th ed. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc., 2015.
108. Lapane KL, Waring ME, Schneider KL, Dubé C, Quilliam BJ. A mixed method study of the merits of e-prescribing drug alerts in primary care. *J Gen Intern Med*. 2008; 23(4): 442-6.
109. Rahmner PB, Tomson G, Rosenqvist U, Gustafsson LL & Holmström. “Limit work to here and now”—A focus group study on how emergency physicians view their work in relation to patients’ drug treatment. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being* 2008. 3; 3: 155-64.
110. Moen J, Bohm A, Tillenius T, Antonov K, Nilsson JL, Ring L. "I don't know how many of these [medicines] are necessary.." - a focus group study among elderly users of multiple medicines. *Patient Educ Couns*. 2009; 74(2): 135-41.

111. Askari M, Eslami S, Louws M, Dongelmans D, Wierenga P, Kuiper R, et al. Relevance of drug-drug interaction in the ICU - perceptions of intensivists and pharmacists. *Stud Health Technol Inform.* 2012; 180: 716-20.
112. Shiyanbola OO, Mort JR. Exploring consumer understanding and preferences for pharmacy quality information. *Pharm Pract (Granada).* 2014; 12(4): 468.
113. Shiyanbola OO, Mort JR. Patients' perceived value of pharmacy quality measures: a mixed-methods study. *BMJ Open.* 2015; 5(1): e006086.
114. Uhl MC, Muth C, Gerlach FM, Schoch GG, Müller BS. Patient-perceived barriers and facilitators to the implementation of a medication review in primary care: a qualitative thematic analysis. *BMC Fam Pract.* 2018; 19(1): 3.
115. Reeve E, Low LF, Hilmer SN. Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: a qualitative focus group study. *Br J Gen Pract.* 2016; 66(649): e552-60.
116. Eek AK, Øie E, Granas AG. Prescribing of NOACs has outnumbered warfarin: exploring how physicians choose anticoagulant treatments. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(3): 323-30.
117. Heringa M, Floor-Schreudering A, De Smet PAGM, Bouvy ML. Aspects influencing patients' preferences for the management of drug-drug interactions: A focus group study. *Patient Educ Couns.* 2018; 101(4): 723-29.
118. Herber OR, Gies V, Schwappach D, Thürmann P, Wilm S. Patient information leaflets: informing or frightening? A focus group study exploring patients' emotional reactions and subsequent behavior towards package leaflets of commonly prescribed medications in family practices. *BMC Family Practice.* 2014; 15: 163.
119. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm.* 2016; 38(3): 655-62.
120. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC, et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2004; 44(2): 142-51.
121. Schillemans S, De Loof H, De Meyer GR. Critical evaluation of interaction screening software available in pharmacies. *J Pharm Belg.* 2012; (4): 4-13.

122. Todd A, Nazar H, Pearson H, Andrew L, Baker L, Husband A. Inappropriate prescribing in patients accessing specialist palliative day care services. *Int J Clin Pharm*. 2014; 36(3): 535-43.
123. SWOG (2018) < <https://www.swog.ORG/>>. Pristupljeno 28.07.2019.
124. Hertz DL, Siden R, Modlin J, Gabel LL, Wong SF. Drug interaction screening in SWOG clinical trials. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2018; 75 (10): 607-12.
125. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002; 43(4): 365-85. Review.
126. Gharakhani M, Razeghi Jahromi SR, Sadeghian H, Faghihzadeh S, Kazemi H, Arabkheradmand J, et al. Potential drug interactions in war-injured veterans. *Iranian journal of pharmacology & therapeutics*. 2011; pt 10: 44-8.
127. Eyal S, Rasaby S, Ekstein D. Concomitant therapy in people with epilepsy: potential drug-drug interactions and patient awareness. *Epilepsy Behav*. 2014; 31: 369-76.
128. Gaeta TJ, Fiorini M, Ender K, Bove J, Diaz J. Potential drug-drug interactions in elderly patients presenting with syncope. *J Emerg Med*. 2002; 22(2): 159-62.
129. Bogetti-Salazar M, González-González C, Juárez-Cedillo T, Sánchez-García S, Rosas-Carrasco O. Severe potential drug-drug interactions in older adults with dementia and associated factors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016; 71(1): 17-21.
130. Guzek M, Zorina OI, Semmler A, Gonzenbach RR, Huber M, Kullak-Ublick GA, et al. Evaluation of drug interactions and dosing in 484 neurological inpatients using clinical decision support software and an extended operational interaction classification system (Zurich Interaction System). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20(9): 930-8.
131. Busa G, Burlina A, Damuzzo V, Chiumente M, Palozzo AC. Comorbidity, Polytherapy, and Drug Interactions in a Neurological Context: An Example of a Multidisciplinary Approach to Promote the Rational Use of Drugs. *J Pharm Pract*. 2018; 31(1): 58-65.
132. Shin JY, Choi NK, Jung SY, Lee J, Kwon JS, Park BJ. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *J Psychopharmacol*. 2013; 27(7): 638-44.
133. Venkateswaramurthy N, Krishnaveni K, Mercy Freeda R, Sambath Kumar R. Assessment of potential drug-drug interaction in stroke patients. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2016; 8(12): 221-4.

134. Caratozzolo S, Gipponi S, Marengoni A, Pari E, Scalvini A, Pasina L, et al. Potentially Serious Drug-Drug Interactions in Older Patients Hospitalized for Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Eur Neurol.* 2016; 76(3-4): 161-66.
135. Prichard PJ, Kitchingman GK, Walt RP, Daneshmend TK, Hawkey CJ. Human gastric mucosal bleeding induced by low dose aspirin, but not warfarin. *BMJ.* 1989; 298: 493-6.
136. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Second Copenhagen atrial fibrillation, aspirin, and anticoagulant study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1513-21.
137. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 241-50.
138. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J.* 2006; 27: 519-26.
139. Larson RJ, Fischer ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2004; 19: 879-86.
140. Mills EH, Whitworth JA, Andrews J, Kincaid-Smith P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure. *Aust N Z J Med (1982);* 12: 478-82.
141. Chalmers JP, West MJ, Wing LMH, Bune AJC, Graham JR. Effects of indomethacin, sulindac, naproxen, aspirin, and paracetamol in treated hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens A.* 1984; 6: 1077-93.
142. Sziegoleit W, Rausch J, Polák G, György M, Dekov E, Békés M. Influence of acetylsalicylic acid on acute circulatory effects of the beta-blocking agents pindolol and propranolol in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1982; 20: 423-30
143. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al, on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 331-7.
144. Product Information: PLAVIX(R) oral tablets, clopidogrel bisulfate oral tablets. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership (per FDA), Bridgewater, NJ, Dec, 2011.

145. Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F, Guazzi M, Santambrogio G, Rossi M, et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 63: 79–86.
146. Nawarskas JJ, Townsend RR, Cirigliano MD, Spinler SA. Effect of aspirin on blood pressure in hypertensive patients taking enalapril or losartan. *Am J Hypertens.* 1999; 12: 784–9.
147. Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour J-G, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1105–11.
148. Stoltz ML, Andrews CE. Severe hyperkalemia during very-low-calorie diets and angiotensin converting enzyme use. *JAMA.* 1990; 264: 2737–8.
149. Dahlström U, Karlsson E. Captopril and spironolactone therapy for refractory congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 29A–33A.
150. Mandal AK, Markert RJ, Saklayen MG, Mankus RA, Yokokawa K. Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. *Clin Nephrol.* 1994; 42: 170–4.
151. Shapiro S, Slone D, Lewis GP, Jick H. The epidemiology of digoxin. A study in three Boston Hospitals. *J Chron Dis.* 1969; 22: 361–71.
152. Ogilvie RI, Ruedy J. An educational program in digitalis therapy. *JAMA.* 1972; 222: 50–55.
153. Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 285–90.
154. Mondillo S, Ballo P, Galderisi M. Rosuvastatin–acenocoumarol interaction. *Clin Ther.* 2005; 27: 782–4.
155. Grau E, Perella M, Pastor E. Simvastatin-oral anticoagulant interaction. *Lancet.* 1996; 347: 405–6.
156. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse events with concomitant amiodarone and statin therapy. *Prev Cardiol.* 2005; 8: 95–7.
157. Zocor (Simvastatin). Merck Sharp & Dohme Limited. UK Summary of product characteristics, 2018.
158. Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens.* 1993; 6 (Suppl): 375S–382S.

159. Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm.* 1995; 52: 1639–45.
160. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, Wu X, Reyner EL, Zegarac EA, et al. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40: 91–8.
161. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med.* 1996; 14(5): 447-50.
162. Hammes JA, Pfuetszenreiter F, Silveira FD, Koenig A, Westphal GA. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008; 20(4): 349-54.
163. 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): 266-72.
164. Rafieii H, Mansoor A, Ranjab H, Sepehri G, Nanaz A, Amiri M. The prevalence of potential drug interactions in Intensive Care Units. *Iranian Journal of Critical Care Nursing.* 2012; 4 (4): 191–96.
165. Sepehri G, Khazaelli P, Dahooie FA, Sepehri E, Dehghani MR. Prevalence of potential drug interactions in an Iranian general hospital. *Indian J Pharm Sci.* 2012; 74(1): 75-9.
166. Kapadia J, Thakor D, Desai C. Dikshit R.K. A Study of Potential Drug-Drug Interactions in Indoor Patients of Medicine Department at a Tertiary Care Hospital. *JAPS.* 2013; 3(10): 89-96.
167. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke.* 2004 Aug;35(8):1941-5.
168. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>. Pristupljeno 1.6.2019.
169. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604–12.
170. Hulley SB, Cummings SR, Warren SB, Grady DG, Newman TB. Designing clinical research. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 3rd ed; 2007.
171. Beck LC, Trombetta WL, Share S. Using focus group sessions before decisions are made. *North Carolina Medical Journal.* 1986; 47 (2): 73-4.
172. Bender DE, Ewbank D. The focus group as a tool for health research: issues in design and analysis. *Health Transit Rev.* 1994; 4(1): 63-80.

173. Merton RK, Kendall PL. The focused Interview. *American Journal of Sociology*. 1946; 51: 541-57.
174. Krueger RA. *Developing Questions for Focus Groups*. 3 vols. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc., 1998.
175. Krueger RA. *Moderating Focus Groups*. Sage Publishing. 4 vols. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc., 1998.
176. Carlsen B, Glenton C. What about N? A methodological study of sample-size reporting in focus group studies. *BMC Med Res Methodol*. 2011; 11: 26.
177. Glenn JC, Gordon TJ. *Futures research methodology*. Version 3.0 Cdr edition. Washington, DC: Millennium Project, 2009.
178. Hsu C, Sandford B. The Delphi technique: Making sense of consensus. *Practical Assessment, Research and Evaluation*. 2007; 12: 1—8.
179. Castilho ECD, Reis AMM, Borges TL, Siqueira LDC, Miasso AI. Potential drug-drug interactions and polypharmacy in institutionalized elderly patients in a public hospital in Brazil. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2018; 25(1): 3-13.
180. Bonetti PO, Hartmann K, Kuhn M, Reinhart WH, Wieland T. Potential drug interactions and number of prescription drugs with special instructions at hospital discharge. *Praxis (Bern 1994)*. 2000; 89(5): 182-9.
181. Guédon-Moreau L, Ducrocq D, Duc MF, Quieureux Y, L'Hôte C, Deligne J, et al. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions: analysis of the first five million prescriptions in 1999. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 59(12): 899-904.
182. Bertoli R, Bissig M, Caronzolo D, Odorico M, Pons M, Bernasconi E. Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140: w13043.
183. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics*. 2009; 123(4): e609-13.
184. Gin A, Walker S. Notice to Hospitals Regarding Ceftriaxone–Calcium Incompatibility: What’s a Clinician to Do? *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2009; 62(2): 157-58.

185. Steadman E, Raisch DW, Bennett CL, Esterly JS, Becker T, Postelnick M, et al. Evaluation of a Potential Clinical Interaction between Ceftriaxone and Calcium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; 54(4): 1534-40.
186. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1061–75.
187. Peláez-Ballestasa I, Meléndez-Mercado C, Hernández-Garduño A, Viramontes-Madrid JL, Burgos-Vargas R. Drug-drug interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs with other drugs in patients with rheumatic diseases. *Reumatol Clin*. 2005; 1(2): 116-20.
188. Product Information: REGLAN(R) oral tablets, metoclopramide oral tablets. ANI Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Baudette, MN, Aug, 2017.
189. Davis A, Day RO & Begg EJ: Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. *Aust N Z J Med*. 1986; 16: 537-46.
190. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1108-12.
191. Paterson CA, Jacobs D, Rasmussen S, Youngberg SP, McGuinness N. Randomized, open-label, 5-way crossover study to evaluate the pharmacokinetic/pharmacodynamics interaction between furosemide and the non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011; 49(8): 477-90.
192. Cook B: Angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics (letter). *Br Med J (Clin Res)* 1987; 295: 1351-52.
193. Hohlfeld T. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs--pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost*. 2013; 109(5): 825-33.
194. Lea M, Rognan SE, Koristovic R, Wyller TB, Molden E. Severity and management of drug-drug interactions in acute geriatric patients. *Drugs Aging*. 2013; 30(9): 721-7.
195. Faunø P, Petersen KD & Husted SE. Increased blood loss after preoperative NSAID. *Acta orthop Scand* 1993; 64: 522-24.
196. Porterfield WR & Wu CL. Epidural hematoma in an ambulatory surgical patient. *J Clin Anesth* 1997; 9: 74-6.

197. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*. 2007; 177(4): 347–51.
198. Nam YH, Brensinger CM, Bilker WB, Leonard CE, Kasner SE, Grosser T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018; 13(3):e0193800.
199. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(10): 1885-9.
200. Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, Gibaldi M, Eddy AC, Trager WF, et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1992; 51(4): 398-407.
201. de Jong JC, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55(6): 591–95.
202. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care*. 2003; 21(3): 153-8.
203. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(3): 324-32.
204. Costa AJ. Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. *Fam Pract*. 1991; 8(3): 234-6.
205. Liu R, AbdulHameed MDM, Kumar K, Yu X, Wallqvist A, Reifman J. Data-driven prediction of adverse drug reactions induced by drug-drug interactions. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017; 18(1): 44.
206. Borges TL, Vedana KGG, Castilho ECD, Miasso AI. Factors Associated with Potential Drug-Drug Interactions in Patients Attended in Primary Health Care: A Focus on Mental Health. *Issues Ment Health Nurs*. 2017; 38(9): 769-74.
207. Kuypers DR. Immunotherapy in elderly transplant recipients: a guide to clinically significant drug interactions. *Drugs Aging*. 2009; 26(9): 715-37.

208. 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): 572-80.
209. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34(4): 377-86.
210. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005; 56(3): 286-90.
211. Alkan A, Yaşar A, Karcı E, Köksoy EB, Ürün M, Şenler FÇ et al. Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. *Support Care Cancer.* 2017; 25(1): 229-236.
212. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007; 100(1): 4-22.
213. Rahmner PB, Eiermann B, Korkmaz S, Gustafsson LL, Gruvén M, Maxwell S, et al. Physicians' reported needs of drug information at point of care in Sweden. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73(1): 115-25.
214. Floor-Schreudering A, Geerts AF, Aronson JK, Bouvy ML, Ferner RE, De Smet PA. Checklist for standardized reporting of drug-drug interaction management guidelines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(3): 313-8.
215. Wang X, Zhang P, Chiang CW, Wu H, Shen L, Ning X, et al. Mixture drug-count response model for the high-dimensional drug combinatorial effect on myopathy. *Stat Med.* 2018; 37(4): 673-86.