

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

| ПРИМЉЕНО: 28. 08. 2025 |      |        |          |
|------------------------|------|--------|----------|
| Орг.јед.               | број | прилог | Вредност |
| 05                     | 7322 |        |          |

ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ  
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

|                                                                                                                        |                                                                                                                |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| НАЗИВ<br>ДИСЕРТАЦИЈЕ                                                                                                   | Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената |  |  |
| Кандидат                                                                                                               | Немања Петровић                                                                                                |  |  |
| Коментори:                                                                                                             | проф. др Слободан Јанковић                                                                                     |  |  |
| Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта | 27.8.2025.                                                                                                     |  |  |

После детаљног увида у извештај о плагијаризму ове докторске тезе могу рећи да је пронађено свега 4% сличности са претходно публикованим текстовима, што је занемарљив удео. Ова докторска дисертација је оригинална, тј. представља резултат рада докторанда. Докторанд је поштовао сва академска правила цитирања, навођења извора и сл. Нема подударања текста која нису последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове докторске дисертације (и који су цитирани).

Извештај о провери плагијаризма указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за одбрану може наставити (тј. моја оцена је позитивна).

Датум

27.8.2025.

ПОТПИС МЕНТОРА

# Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената

*Бу Немања Петровић*



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Немања З. Петровић

**Фактори који предиспонирају озбиљна  
нежељена дејства лекова из клиничке  
праксе код хоспитализованих  
пацијената**

докторска дисертација

Крагујевац, 2025. године



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Nemanja Z. Petrović

**Faktori koji predisponiraju ozbiljna  
neželjena dejstva lekova iz kliničke prakse  
kod hospitalizovanih pacijenata**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2025. godine





UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Nemanja Z. Petrović

**Factors predisposing to serious adverse  
drug reactions in clinical practice among  
hospitalized patients**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

| Аутор                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Име и презиме: Немања З. Петровић                                                                                                                                                          |
| Датум и место рођења: 19.03.1992. године у Крагујевцу                                                                                                                                      |
| Садашње запослење: доктор медицине- лекар на специјализацији, Служба за клиничку фармакологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац                                                  |
| Докторска дисертација                                                                                                                                                                      |
| Наслов: Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената                                                                     |
| Број страница: 117                                                                                                                                                                         |
| Број слика: (слика 0, табела 22, графикона 15)                                                                                                                                             |
| Број библиографских података: 448                                                                                                                                                          |
| Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу; Универзитетски клинички центар Крагујевац                                                       |
| Научна област (УДК): Медицинске науке                                                                                                                                                      |
| <b>Ментор:</b> Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу |
| Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-383/22, 18.06.2025.                                                                                   |

## IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

| Autor                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ime i prezime: Nemanja Z. Petrović                                                                                                                                                         |
| Datum i mesto rođenja: 19.03.1992. godine u Kragujevcu                                                                                                                                     |
| Sadašnje zaposlenje: doktor medicine- lekar na specijalizaciji, Služba za kliničku farmakologiju, Univerzitetski klinički centar Kragujevac                                                |
| Doktorska disertacija                                                                                                                                                                      |
| Naslov: Faktori koji predisponiraju ozbiljna neželjena dejstva lekova iz kliničke prakse kod hospitalizovanih pacijenata                                                                   |
| Broj stranica: 117                                                                                                                                                                         |
| Broj slika: (slika 0, tabela 22, grafikona 15)                                                                                                                                             |
| Broj bibliografskih podataka: 448                                                                                                                                                          |
| Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu; Univerzitetski klinički centar Kragujevac                                                       |
| Naučna oblast (UDK): Medicinske nauke                                                                                                                                                      |
| <b>Mentor:</b> Prof. dr Slobodan Janković, redovni profesor za uže naučne oblasti Farmakologija i toksikologija i Klinička farmacija, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu |
| Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-383/22, 18.06.2025.                                                                                  |

## THE DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

|                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Author</b>                                                                                                                                                                                        |
| Name and surname: Nemanja Z. Petrović                                                                                                                                                                |
| Date and place of birth: 19.03.1992. Kragujevac, Republic of Serbia                                                                                                                                  |
| Current employment: Doctor of Medicine, resident physician, Department of Clinical Pharmacology, University Clinical Center Kragujevac                                                               |
| <b>Doctoral Dissertation</b>                                                                                                                                                                         |
| Title: Factors predisposing to serious adverse drug reactions in clinical practice among hospitalized patients                                                                                       |
| No. of pages: 117                                                                                                                                                                                    |
| No. of images: (images 0, tables 22, graphs 15)                                                                                                                                                      |
| No. of bibliographic data: 448                                                                                                                                                                       |
| Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac; University Clinical Center Kragujevac                                                                          |
| Scientific area (UDK): Medical Sciences                                                                                                                                                              |
| <b>Mentor:</b> Prof. Dr. Slobodan Janković, Full professor for the narrow scientific fields Pharmacology and Toxicology and Clinical pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac |
| Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:<br>IV-03-383/22, 18.06.2025.                                                                                              |

## *Изјава захвалности*

*Изражавам дубоку захвалност свом ментору, проф. др Слободану Јанковићу, на изузетном вођењу, несебичној подрици и стрпљењу које је пружио током мог рада на овој докторској дисертацији. Његова стручност, савети и мотивисаност, као и вера у мој рад били су кључни у свакој фази истраживања, пружајући ми чврсту основу за академски напредак. Његова преданост научном и клиничком раду, као и образовању представљају пример који ћу увек носити са собом.*

*Желео бих да изразим искрену захвалност и уваженим професорима и колегама са Катедре за фармакологију и токсикологију ФМН Крагујевац, посебно проф. др Марини Костић и доц. др Ани Пејчић, на њиховој подрици, инспиративним разговорима и саветима који су ме мотивисали током целокупног истраживања.*

*Искрено захваљујем колегама из Службе за клиничку фармакологију Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу, који су ми омогућили пријатан рад и пружили логистичку подрику током истраживања.*

*Посебну захвалност упућујем својим родитељима, оцу Звездану, мајци Јасмини и брату Драгану, чији су љубав, подршка и веровање у мене били неизмерна снага у сваком тренутку мог животног пута и усавађавања. Родитељи суме својим примером научили истрајности, посвећености и вредностима које су ме водиле током целокупног рада. Њихова љубав и жртва заувек ће бити мој највећи покретач. Захвалност и пријатељима на великој подрици, разумевању и охрабрењу током читавог периода израде ове дисертације.*

*На крају, посебно бих се захвалио свим пацијентима који су својим учешћем омогућили реализацију овог истраживања. Њихова сарадња и поверење представљају непроцењив допринос науци и клиничкој пракси.*

*Овај рад је резултат заједничког труда, и свакако припада свима који су на било који начин допринели његовом настанку.*

## САЖЕТАК

**Увод:** Због свог потенцијала да значајно повећају морбидитет, смртност и економско оптерећење, озбиљна нежељена дејства (ОНД) лекова представљају озбиљан проблем за јавно здравље. Инциденција озбиљних нежељених реакција креће се око 6,7% код хоспитализованих пацијената. Циљ је био утврдити факторе повезане са појавом ОНД лекова који се јављају у болничком окружењу, као и идентификовати факторе, посебно групе лекова, који доприносе појави гастроинтестиналног дисмотилитета (ГИД).

**Метод:** Ово истраживање је спроведено кроз две студије. Прва је била ретроспективно-проспективна клиничка опсервациона студија по типу студије случај-контрола. Друга студија је била ретроспективна студија пресека. Однос између независних, збуњујућих фактора и исхода истражен је мултиваријантном бинарном логистичком регресијом.

**Резултати:** У првој студији је обухваћено 147 хоспитализованих пацијената у УКЦКГ. Било је 49 пацијената са ОНД и 98 контрола. Значајни фактори повезани са ОНД лекова у студији били су укупан број консултација, Charlson-ов индекс коморбидитета, C-реактивни протеин, прописани антихистаминици, антихипертензивни. Друга студија је обухватила 185 критично оболелих пацијената лечених у јединици интензивног лечења УКЦКГ. Значајни фактори ризика повезани са неким обликом ГИД били су акутна бубрежна инсуфицијенција, недавне операције абдомена, механичка вентилација, старост, употреба одређених лекова као што су опиоиди, антидепресиви и антидијабетици. Међутим, Charlson-ов индекс коморбидитета је имао дивергентан ефекат у зависности од облика ГИД: повећавао је ризик од гастроезофагеалног рефлукса, али је штитио од илеуса, мучнине и повраћања.

**Закључак:** Идентификовани фактори ризика се могу имплементирати у клиничку праксу као важан допунски елемент превенције настанка ОНД лекова и ГИД.

**Кључне речи:** озбиљна нежељена дејства, фактори ризика, лекови, полифармација, гастроинтестинални дисмотилитет, илеус, мучнина, повраћање, Charlson-ов индекс коморбидитета

## ABSTRACT

**Introduction:** Due to their potential to significantly increase morbidity, mortality, and economic burden, serious adverse drug reactions (SADRs) represent a major public health concern. The incidence of SADRs is approximately 6.7% among hospitalized patients. The aim of this study was to determine the factors associated with the occurrence of SADRs in a hospital setting and to identify specific contributing factors, particularly drug groups, that lead to the development of gastrointestinal dysmotility (GID).

**Method:** This research was conducted through two studies. The first was a retrospective-prospective clinical observational case-control study. The second study was a retrospective cross-sectional study. The relationship between independent and confounding factors and outcomes was analyzed using multivariate binary logistic regression.

**Results:** The first study included 147 hospitalized patients at the University Clinical Center Kragujevac (UCCKG). There were 49 patients with SADRs and 98 controls. Significant factors associated with SADRs in the study included the total number of consultations, the Charlson Comorbidity Index, C-reactive protein, prescribed antihistamines, and antihypertensives. The second study included 185 critically ill patients treated in the intensive care unit of UCCKG. Significant risk factors associated with some form of GID included acute kidney injury, recent abdominal surgery, mechanical ventilation, advanced age, and the use of certain drugs such as opioids, antidepressants, and antidiabetics. However, the Charlson Comorbidity Index had a divergent effect depending on the type of GID: it increased the risk of gastroesophageal reflux disease but was protective against ileus, nausea, and vomiting.

**Conclusion:** The identified risk factors can be implemented in clinical practice as an important supplementary element in the prevention of SADRs and GID.

**Keywords:** serious adverse drug reactions, risk factors, drugs, polypharmacy, gastrointestinal dysmotility, ileus, nausea, vomiting, Charlson Comorbidity Index.

## Садржај

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Увод .....                                                                                         | 1  |
| 1.1. Фармаковигиланца .....                                                                           | 1  |
| 1.2. Нежељена дејства лекова .....                                                                    | 2  |
| 1.2.1. Класификација нежељених дејстава према фармаколошком дејству .....                             | 2  |
| 1.2.2. Класификација према дозној зависности .....                                                    | 3  |
| 1.2.3. Класификација на основу узрочно-последичне везе .....                                          | 3  |
| 1.2.4. Класификација нежељених дејстава лекова у односу на интензитет и време настанка реакције ..... | 4  |
| 1.2.5. Класификација учесталости нежељених реакција на лек .....                                      | 5  |
| 1.2.6. Најчешће примењиване скале за процену нежељених дејстава лекова .....                          | 5  |
| 1.2.7. Епидемиологија нежељених дејстава лекова .....                                                 | 9  |
| 1.2.8. Фактори који предиспонирају појаву нежељених реакција на лекове .....                          | 9  |
| 1.2.9. Последице и значај нежељених дејстава лекова .....                                             | 10 |
| 1.2.10. Превенција нежељених дејстава лекова .....                                                    | 10 |
| 1.3. Озбиљна нежељена дејства лекова .....                                                            | 11 |
| 1.3.1. Епидемиологија озбиљних нежељених дејстава .....                                               | 11 |
| 1.3.2. Механизми настанка озбиљних нежељених дејстава .....                                           | 11 |
| 1.3.3. Фактори ризика .....                                                                           | 12 |
| 1.3.4. Примери и последице озбиљних нежељених реакција из клиничке праксе ..                          | 14 |
| 1.3.5. Улога регулаторних агенција у контроли безбедности лекова .....                                | 17 |
| 1.3.6. Клиничке смернице и препоруке .....                                                            | 17 |
| 1.4. Критична болест .....                                                                            | 18 |
| 1.4.1. Етиологија критичних стања .....                                                               | 19 |
| 1.4.2. Патофизиологија критичне болести .....                                                         | 20 |
| 1.4.3. Дијагностика критичних стања .....                                                             | 22 |
| 1.4.4. Нежељена дејства лекова код критично оболелих пацијената .....                                 | 23 |
| 1.4.5. Клиничке смернице и стандарди неге критично оболелих .....                                     | 24 |
| 1.4.6. Прогноза критично оболелих пацијената .....                                                    | 25 |
| 1.5. Гастроинтестинални дисмотилитет .....                                                            | 26 |
| 1.5.1. Епидемиологија ГИТ дисмотилитета .....                                                         | 27 |
| 1.5.2. Етиологија ГИТ дисмотилитета .....                                                             | 27 |
| 1.5.3. Клиничка слика ГИТ дисмотилитета .....                                                         | 28 |
| 1.5.4. Дијагностика ГИТ дисмотилитета .....                                                           | 29 |
| 1.5.5. Лечење ГИТ дисмотилитета .....                                                                 | 30 |
| 1.5.6. Нови трендови и истраживања у области ГИТ дисмотилитета .....                                  | 31 |
| 2. Циљеви рада и хипотезе .....                                                                       | 33 |



|                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3. Материјал и метод .....                                                                         | 34  |
| 3.1. Фактори ризика за озбиљна нежељена дејства лекова код хоспитализованих пацијената.....        | 34  |
| 3.1.1. Врста студије .....                                                                         | 34  |
| 3.1.2. Популација која се истраживала .....                                                        | 34  |
| 3.1.3. Узорковање .....                                                                            | 34  |
| 3.1.4. Варијабле које су мерене у студији .....                                                    | 35  |
| 3.1.5. Снага студије и величина узорка .....                                                       | 35  |
| 3.1.6. Статистичка обрада података .....                                                           | 36  |
| 3.2. Фактори повезани са гастроинтестиналним дисмотилитетом код критично оболелих пацијената.....  | 37  |
| 3.2.1. Врста студије .....                                                                         | 37  |
| 3.2.2. Популација која се истраживала .....                                                        | 37  |
| 3.2.3. Узорковање .....                                                                            | 37  |
| 3.2.4. Варијабле које су мерене у студији .....                                                    | 37  |
| 3.2.5. Снага студије и величина узорка .....                                                       | 38  |
| 3.2.6. Статистичка обрада података .....                                                           | 39  |
| 4. Резултати .....                                                                                 | 40  |
| 4.1. Фактори ризика за озбиљна нежељена дејства лекова код хоспитализованих пацијената.....        | 40  |
| 4.1.1. Опште карактеристике популације прве студије .....                                          | 40  |
| 4.1.2. Анализа фактора повезаних са озбиљним нежељеним дејствима лекова .....                      | 48  |
| 4.2. Фактори повезани са гастроинтестиналним дисмотилитетом код критично оболелих пацијената.....  | 50  |
| 4.2.1. Опште карактеристике популације друге студије.....                                          | 50  |
| 4.2.2. Анализа фактора повезаних са гастроинтестиналним дисмотилитетом .....                       | 66  |
| 5. Дискусија.....                                                                                  | 73  |
| 5.1. Фактори повезани са озбиљним нежељеним дејствима лекова код хоспитализованих пацијената ..... | 73  |
| 5.2. Фактори повезани са гастроинтестиналним дисмотилитетом код критично оболелих пацијената.....  | 79  |
| 5.3. Снага и ограничења студије .....                                                              | 82  |
| 6. Закључак.....                                                                                   | 84  |
| 7. Литература .....                                                                                | 87  |
| Преглед скраћеница, ознака и страних речи .....                                                    | 118 |
| Биографија аутора .....                                                                            | 121 |
| Библиографија аутора .....                                                                         | 122 |

## 1. Увод

### 1.1. Фармаковигиланца

Фармаковигиланца у ужем значењу представља науку о нежељеним дејствима лекова (1). По дефиницији Светске здравствене организације (СЗО), она представља „скуп активности и научну дисциплину која се бави идентификацијом, проценом, разумевањем и превенцијом нежељених дејстава лекова или других нежељених догађаја који могу настати као последица њиховог коришћења“ (1). Ова научна област је значајна за адекватну безбедност пацијената и заштиту јавног здравља, јер омогућава откривање ризика који су повезани са лековима и могућностима превенције (2,3). Фармаковигиланца је значајно напредовала од свог оснивања у другој половини 20. века, као одговор на трагичне последице употребе талидомида, што је довело до увођења строгих регулаторних мера (2,3).

Главни циљ фармаковигиланце је унапређење безбедности лекова путем прикупљања и анализе података о пријављеним нежељеним реакцијама. То подразумева проактивно праћење лекова након њиховог регистровања и стављања у промет на тржиште, посебно у условима свакодневне клиничке праксе. Поред тога, усмерена је на смањење ризика, односно постизање оптималног односа користи и ризика терапије (4).

Програми фармаковигиланце обухватају прикупљање информација из различитих извора, као што су извештаји здравствених радника, пацијената, резултати клиничких испитивања и базе података о нежељеним реакцијама на лекове (5). Светска здравствена организација успоставила је Упсала центар за мониторинг лекова, који функционише као глобални референтни центар за фармаковигиланцу и подстиче међународну сарадњу између држава чланица. Од оснивања, у њиховој бази је преко 35 милиона пријављених случајева нежељених дејстава (6,7).

Кључни елементи фармаковигиланце обухватају откривање сигналних случајева, спровођење епидемиолошких истраживања и осмишљавање мера за смањење ризика. Процес идентификације сигнала подразумева препознавање нових или повећаних ризика повезаних са лековима, при чему се користе напредне биостатистичке технике (8,9).

Национални програми фармаковигиланце имају кључну улогу у укључивању локалних података о безбедности лекова у глобалне системе и унапређењу рада регулаторних тела (10). У нашој земљи, успостављена је национална платформа за пријаву нежељених дејстава лекова, под покровитељством и надзором Агенције за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС). Нажалост, и даље постоје потешкоће, поред постојања оваквих програма широм света. Недовољан број пријава нежељених дејстава и ограничена информисаност јавности, лекара и пацијената о важности фармаковигиланце су у суштини кључне ставке због којих и даље немамо јасан увид у реално стање постојања нежељених дејстава лекова (11).

У току самог процеса развоја иновативних терапија, као што су биолошки лекови и генска терапије, фармаковигиланца има веома битну улогу. У новије време, примена персонализоване терапије представља све чешћи приступ и начин лечења, где је потреба да се фармаковигиланца усавршава како би се ефикасније пратио комплексан терапијски приступ. Коришћење нових метода као што су примена вештачке интелигенције и

машинског учења у анализи података о лековима пружа могућност значајног унапређења у откривању нежељених дејстава и контроли фактора ризика (12,13).

За саме пацијенте је кључно повећање њихове безбедности у свим аспектима клиничке праксе, где је познавање фармаковигиланце веома битна ставка, укључујући превенцију озбиљних нежељених дејстава, унапређење терапије и побољшање јавног здравља (14,15).

## 1.2. Нежељена дејства лекова

Нежељена дејства лекова (НДЛ) представљају „ненамерне или штетне реакције које се јављају током примене лекова у стандардним дозама за превенцију, дијагнозу или лечење болести“. Она су један од главних изазова у фармакотерапији и могу имати значајан утицај на исход лечења, безбедност пацијената и квалитет живота (16,17). Битно је разликовати нежељени догађај од нежељеног дејства. Нежељени догађај је „било који нежељени знак, симптом, лабораторијски налаз или болест, који су временски повезани са применом лека, али узрочно-последична веза није доказана“ (18). Сигнал представља један или више пријављених случајева нежељеног дејства, који су у могућој узрочној вези, али то треба и даље пратити (19).

### 1.2.1. Класификација нежељених дејстава према фармаколошком дејству

Различити типови реакција подразумевају класификацију нежељених дејстава лекова према фармаколошком дејству. На тај начин можемо боље сагледати и разумети механизме који доводе до нежељених реакција и тиме олакшати њихово праћење у свакодневној клиничкој пракси.

*Tun A* (енг. Augmented) реакције представљају реакције предвидивог тока, које зависе од дозе лека. Оне су у суштини, нормално, али појачано фармаколошко дејство лека, које чини већину нежељених реакција. Примери укључују хипогликемију након примене инсулина или крварење изазвано антикоагулантним лековима. Основне одлике су им да су предвидиве, блажег интензитета, дозно зависне, као и да се могу контролисати прилагођавањем дозе или променом терапије. *Tun B* (енг. Bizarre) реакције су за разлику од претходног типа, непредвидиве и независне од дозе лека. Различите алергијске и идиосинкратске реакције које нису повезане са познатим фармаколошким својствима лека могу спадати у овај тип реакција. Примери су анафилактичке реакције на пеницилин или Стивен-Џонсонов синдром (енг. Stevens-Johnson syndrome -SJS). Иако су ређе од реакција типа А, оне могу бити озбиљније и фаталније. *Tun C* (енг. Chronic) реакције се јављају и доводе у везу са дуготрајном применом лека и обично настају након продужене употребе. Оне укључују кумулативне токсичне ефекте, као што су остеопороза изазвана дуготрајном употребом кортикостероида или нефротоксичност код примене одређених хемотерапеутика. У борби са овим типом реакција су потребне чешће контроле пацијента и измена терапије. *Tun D* (енг. Delayed) реакције се јављају након дужег временског периода од примене лека и подразумевају одложене ефекте као што су карциногенеза или тератогенеза. Малигне болести изазване хемотерапијом или конгениталне малформације повезане са употребом талидомида током трудноће су неки од примера оваквих реакција. Због дугог периода латенције, ове реакције су тешке за откривање. *Tun E* (енг. End) обухвата нежељене реакције које су резултат престанка примене лека или изненадног прекида терапије. Ове реакције се често јављају као повратне реакције, односно погоршање стања које је лек раније држао под контролом.

*Тип F* (енг. Failure) односи се на нежељене реакције које настају као последица недостатка ефикасности лека, најчешће због развоја отпорности или неадекватне дозе која не пружа очекивану терапијску корист (2,20,21).

### 1.2.2. Класификација према дозној зависности

Дозно-зависне и дозно-независне реакције чине поделу нежељених дејстава лекова према дозној зависности. Као што им и име говори, прве чине све оне реакције које зависе од дозе, док другу групу представљају оне реакције које нису зависне од примењене дозе. Постојање овакве класификације је од значаја због потреба разумевања механизма настанка и самог тока лечења нежељених реакција на лекове (16).

За разлику од реакција независних од дозе, реакције зависне од дозе су предвидиве и обично су повезане са фармаколошким својствима лека. Уколико концентрација лека у крви буде ван препорученог опсега, имамо потенцирајуће интеракције са другим лековима или је фармакокинетика измењена, могуће је да дође до развоја нефротоксичности или хепатотоксичности. Аминогликозиди често могу да изазову нефротоксичност или парацетамол хепатотоксичност. Успостављање контроле над овим реакцијама се постиже прилагођавањем дозе, изменом интервала дозирања или променом терапије (22).

Дозно-независне реакције се ређе јављају и посредоване су путем имунолошких или идиосинкратских механизма. Ове реакције нису повезане са дозом лека, већ са индивидуалним одговором организма на лек. Анафилактичке реакције на пеницилин или лупус-синдром изазван хидралазином представљају примере ових реакција. Ове реакције су веома озбиљне и често захтевају прекид терапије и примену одговарајуће терапије (23).

Разликовање ових категорија је битно приликом постављања дијагнозе и превенције. Док се дозно-зависне реакције могу контролисати фармаколошким корекцијама, дозно-независне захтевају додатну пажњу и измену приступа лечења (24,25).

### 1.2.3. Класификација на основу узрочно-последичне везе

Степен узрочности који омогућава повезивање нежељеног дејства са одређеним леком омогућава нам постојање поделе нежељених дејстава лекова на основу узрочно-последичне везе. Ова подела је од значаја приликом утврђивања да ли је лек у директној вези као проузроковач нежељеног дејства, као и за доношење одлука о даљој терапији. Једна од најбитнијих подела је дефинисана од стране Центра за мониторинг у Упсали (26).

Када је јасна временска повезаност између примене лека и појаве реакције, а реакција се повлачи након прекида примене лека (*dechallenge*), онда се таква веза назива *извесна узрочно-последична веза*. Уколико дође до понављања исте реакције након поновне примене истог лека (*rechallenge*), то иде у прилог узрочно-последичној вези. Пример је настанак алергијске реакције након примене пеницилинских лекова. Када постоји временска повезаност између примене лека и појаве реакције, али без накнадне потврде путем *dechallenge* или *rechallenge*, онда такву реакцију називамо *вероватна узрочно-последична веза*. Реакција се не може лако објаснити постојањем других

фактора. Пример је настанак гастроинтестиналног крварења код пацијената који користе нестероидне антиинфламаторне лекове. *Могућа узрочно-последична веза* обухвата дешавања када постоји временска повезаност између примене лека и реакције, али се реакција може објаснити и другим факторима, као што су основни узрок болести пацијента или унос других лекова истовремено. *Да није вероватна узрочно-последична веза* се дешава када постоје јасни докази да лек није узрок реакције. *Условна/некласификована повезаност* је када је узрочно последична веза у фази разматрања. У категорију да се *не може проценити/класификовати узрочно-последична веза* се сврставају ситуације када су непотпуни подаци, када је реакција документована на неадекватан начин или су контрадикторне информације, што онемогућава и отежава процену узрочности. У овим случајевима потребне су додатне претраге и анализе. Утврђивање узрочно-последичне везе захтева сложенији приступ и укључивање више специјалиста током консултација, пре свега приликом клиничке процене, и примене скала као што је Нарањо скала за процену узрочности (27–29).

#### **1.2.4. Класификација нежељених дејстава лекова у односу на интензитет и време настанка реакције**

Процена значаја реакције се остварује уз помоћ класификације нежељених дејстава, што се постиже и посматрањем степена интензитета клиничке манифестације у односу на примену лека. Према интензитету клиничке слике, нежељене реакције могу бити благе, умерене и тешке клиничке слике, а према времену настанка можемо разликовати акутне, субакутне и нежељене реакције одложеног тока (30).

Благе реакције представљају оне реакције које не захтевају специфичну терапијску измену или престанак примене лека. Оне су привременог карактера и могу обухватати симптоме као што су благи осип, мучнина или главобоља. Квалитет живота углавном није смањен код пацијената код којих су забележене благе реакције. Умерене реакције захтевају измену дозе или примену симптоматске терапије, али обично не представљају непосредну опасност по живот. Пример ових реакција је умор који настаје као последица употребе седатива. Реакције које узрокују значајно оштећење здравља, хоспитализацију, продужену хоспитализацију, инвалидитет или трајно оштећење представљају озбиљне нежељене реакције и оне су тешке клиничке слике. Код пацијената код којих настане акутна хепатотоксичност изазвана парацетамолом или ангиоедем након примене инхибитора ангиотензин-конвертујућег ензима су неки од примера таквих реакција. Ове реакције често захтевају обуставу тог лека и ургентно деловање. Ова класификација нам утврђује хитност на основу које треба да делујемо. Такође, ова подела служи као основа за пријаву нежељених дејстава надлежним регулаторним органима (30–32). Акутна нежељена дејства настају у року од сат времена, субакутна се развијају унутар првог дана, док се латентна јавља након 2 и више дана од излагања леку (33).

### 1.2.5. Класификација учесталости нежељених реакција на лек

Дефинисани су и постављени критеријуми и за учесталост нежељених реакција на лекове.

*Веома честе реакције* јављају се код више од 10% пацијената који примају одређени лек. Примери укључују мијелосупресију код примене цисплатина (34). *Честе реакције* јављају се код 1% до 10% пацијената. Примери су тахикардија и хипотензија након примене нитрата (35). *Повремене или не тако честе реакције* јављају се код 0,1% до 1% пацијената. Примери укључују хипотиреоидизам и халуцинације код примене сертралина (36). *Ретке реакције* јављају се код 0,01% до 0,1% пацијената. Код примене линезолида ретко се јављају дефект видног поља и лактатна ацидоза (37). *Веома ретке реакције* јављају се код мање од 0,01% пацијената. Настанак неутропеније и тромбоцитопеније код употребе периндоприла може представљати пример оваквих реакција (38,39).

Класификација учесталости пружа нам могућност за процену ризика током развоја лека и његову примену у свакодневной клиничкој пракси. Учесталост можемо утврдити кроз клиничка испитивања и програме фармаковигиланце, који обухватају систематско праћење и анализу пријављених нежељених реакција (40,41).

### 1.2.6. Најчешће примењиване скале за процену нежељених дејстава лекова

Објективна и детаљна евалуација тежине, узрочно-последичне везе, као и превентабилности реакција су омогућена применом помоћних средства у виду различитих скала. Најчешће скале коришћене у ту сврху су за процену нежељених дејстава лекова - *Нарањо* скала, скала Светске здравствене организације (WHO-UMC), *Hartwig* скала тежине и модификована *Schumock и Thornton* скала превентабилности (42).

#### 1.2.6.1. Нарањо скала

Нарањо скала нам служи за процену узрочно-последичне везе између примењеног лека и појаве нежељених реакција. Развијена је за потребе једноставне процене која је корисна за употребу у свакодневном клиничком раду. Ова скала поседује сет од десет питања којима се процењују аспекти као што су већ претходно пријављена реакција, временска повезаност између примене лека и појаве реакције, повлачење симптома након прекида терапије, понављање реакције након поновног увођења лека, појаву реакције након примене плацеба, постојање токсичних концентрација лека, да ли постоји дозна зависност, могуће присуство алтернативних узрока, постојање сличних реакција на тај лек и квалитет добијених информација. Као резултат добијена је класификација реакције као јасна (укупан број поена  $\geq 9$ ), вероватна (5-8 поена), могућа (1-4 поена) или спорна каузалност (0 поена) на основу одговора, који на скали носи одређену вредност у виду поена од -1 до +2 (27,43).

Нарањо скалом омогућава се брза и структурисана процена узрочности, што може омогућити лакши рад и проучавања у фармаковигиланци. Оно што је ограничава је ослањање на субјективне податке и упитна је приликом комплексних реакција које захтевају сложенију анализу узрочности (44).

### 1.2.6.2. Скала Светске здравствене организације (WHO-UMC)

Заједничком сарадњом Светске здравствене организације са Упсала центром за мониторинг (енг. WHO-UMC) и националним центрима који учествују у праћењу нежељених дејстава лекова, развијена је скала која омогућава процену узрочно-последичне везе нежељених реакција лекова. Та скала, представља још једну од стандардизованих скала приликом процењивања сумње на нежељена дејства лекова. Њена примена подразумева класификацију узрочности у неколико категорија, укључујући „сигурна“, „вероватна“, „могућа“ и „спорна“, „условна/некласификована“, „каузалност која се не може проценити/ класификовати“, на основу података као што су временска повезаност са применом лека, познате информације о профилу сигурности лека, искључивање других могућих узрока, као и одговор на престанак или поновну примену лека. Једна од предности ове скале је да класификује вероватноћу везе и смањује неслагање између оцењивача (29).

Скала нам пружа могућност за детаљно прикупљање података и процену узрочности када поставимо сумњу на неку нежељену реакцију. Литературни подаци указују да у студијама уочавамо да WHO-UMC скала пружа једноставну употребу и прилагођеност различитим условима клиничке праксе. Она се често користи у комбинацији са другим скалама, попут Нарањо скале, да би се на тај начин, допунском провером унапредила тачност процене. Истраживања су показала да ове скале нуде једноставност и практичност у процени узрочности, али могу имати ограничења у погледу субјективности тумачења од стране проценитеља. Као и друге скале, WHO-UMC скала има своја ограничења, поред субјективности, не пружа могућност квантификације узрочности, не пружа доказ о повезаности лека и нежељеног дејства, али она може омогућити основу за процену ризика (45,46). Ова скала је често примењивана у клиничким студијама, као и у свакодневној пракси како би се осигурала и испратила безбедност пацијената (47).

### 1.2.6.3. *Hartwig* скала тежине

Још једна од скала, која се користи приликом процене тежине нежељених дејстава лекова је *Hartwig* скала. Ова скала дели НДЛ на три врсте, као благе, умерене и тешке. *Hartwig* скала процењује тежине реакција код пацијената, узимајући у обзир клиничку слику, потребу за медицинском интервенцијом, као и утицај на ток лечења и боравак у здравственој установи. Скала има 7 нивоа, у зависности од вредности, класификују се на благе (нивои 1 и 2), умерене (нивои 3 и 4), тешке (нивои 5-7). Скала се може користити у свакодневном раду где су НДЛ честа због комплексности терапијских протокола, посебно код пацијената који имају више коморбидитета или примењују више лекова истовремено (31,48,49). Ова скала утиче на повећање безбедности пацијената кроз идентификацију ризика. Њоме се унапређује квалитет процедуре за надзор и праћење пацијената и на тај начин подиже квалитет здравствене заштите и омогућава смањење учесталости и тежине НДЛ (49,50).

#### 1.2.6.4. Модификована *Schumock* и *Thornton* скала превентабилности

Модификована *Schumock* и *Thornton* скала превентабилности представља стандардизовану методу процене могућности спречавања нежељених реакција на лекове. Њена примена је усмерена на анализу разлога због којих је одређена реакција настала, са циљем да се утврди да ли је могла бити избегнута применом правилних клиничких корака. Скала поседује низ питања која обухвата историју алергијске реакције, адекватан избор и примену терапије, одговарајуће праћење и комплијансу пацијента током лечења, постоје ли измерене токсичне дозе у крви, као и постојање превентивних мера (51–53).

Резултати добијени применом скале често показују колики проценат нежељених реакција спада у категорије „превентабилних“ или „вероватно превентабилних“, док је трећа категорија „непревентабилна“. На пример, у истраживањима спроведеним на психијатријским одељењима утврђено је да су реакције попут тремора, акатизије и дистонија, повезане са антипсихотичима, превентабилне (54).

Примена ове скале омогућава поред откривања превентабилних фактора, развој стратегија за њихово отклањање. У болничким условима, подаци прикупљени овом методом користе се за унапређење фармаковигиланце, прилагођавање и писање терапијских водича. Скала се користи у истраживањима која анализирају ширу популацију пацијената како би се процениле разлике у циљу превентабилности НДЛ у различитим клиничким контекстима, што додатно доприноси њеном значају у савременој медицини (52,55,56).

#### 1.2.6.5. Француски метод процене узрочности

У фармаковигиланци, француски метод процене узрочности представља често коришћен начин процене. Настао је у Француској, развијен као структурисана процена која укључује анализу клиничких и фармаколошких података са циљем да се развије методологија која ће омогућити утврђивање вероватноће да је одређени лек изазвао нежељену реакцију. Метод се заснива на временској повезаности примене лека и почетка реакције, познатим нежељеним дејствима лека, могућности да се реакција објасни другим факторима, и резултату након престанка узимања лека. Поред тога, врши се процена да ли је реакција поново изазвана, уколико се лек поново примени. Сваки од наведених параметара се описује и оцењује, а укупан збир се користи за класификацију узрочности у категорије као што су „врло вероватно“, „вероватно“, „могуће“, „сумњиво/спорно“ или „слабо вероватна каузалност- искључена појава“ (57).

Значај овог метода огледа се у клиничкој пракси и истраживањима, која пружају објективнију процену узрочности, као и бољем сагледавању ризика и унапређењу безбедности лекова. Слично као и код осталих метода, ограничења укључују субјективност процене и доступност детаљних клиничких података (58,59).

Овај метод узрочности користи унутрашњу процену која се ослања на два основна аспекта: хронолошке (енг. C- chronological) и семиолошке (енг. S- semiological) критеријуме.

Хронолошки критеријуми (C) сагледавају временску повезаност између узимања лека и појаве нежељене реакције. Процена обухвата анализу интервала од почетка примене лека до појаве симптома. Посебну важност представља утврђивање да ли је



временска повезаност логична, односно да ли је реакција настала у оквиру очекиваног временског оквира за развој таквих ефеката. Истовремено, разматра ефекат престанка примене лека, односно да ли долази до побољшања стања након прекида терапије, као и могући исход при поновној примени лека. Хронолошка процена представља најважнији корак при утврђивању узрочно-последичне везе између примене лека и настанка нежељеног дејства. У овој процени, специфичан акценат ставља се на временску повезаност и одговор организма на модификацију терапије, укључујући почетак примене лека (енг. *challenge*), прекид примене (енг. *dechallenge*) и поновну примену (енг. *rechallenge*). *Challenge* представља прву примену лека и праћење временског односа између почетка терапије и појаве симптома нежељеног дејства. Уколико се симптоми јаве у оквиру временског периода који је описан познатим фармакокинетским одликама тог лека, то указује на могућу узрочност. *Dechallenge* подразумева прекид примене лека у случају појаве нежељене реакције. Уколико након престанка примене лека долази до повлачења или смањења симптома, то повећава могућност узрочне везе. Поновна примена истог лека након што су се симптоми повукли, назива се *Rechallenge*. Ако се нежељена реакција поново јави након поновне примене терапије, то се сматра јаким доказом о узрочној повезаности. Из етичких разлога, примена овог поступка је ограничена, посебно уколико је реакција била озбиљна или опасна по живот (42).

Семиолошки критеријуми (S) процењују клиничке и биолошке одлике саме реакције. Анализира се постојање специфичних симптома у односу на позната нежељена дејства лека, као и могућност да се реакција објасни неким другим факторима, као што су придружене болести или интеракције са другим лековима или специфичним лабораторијским резултатима. Овиме се утврђује да ли је механизам настанка реакције у складу са познатим фармаколошким својствима лека. Оба критеријума, и хронолошки и семиолошки критеријуми се комбинују у коначну процену како би се донела оцена узрочности. Унутрашња процена у оквиру овог метода омогућава прецизније разликовање стварних нежељених реакција од других могућих узрока (60).

Спољашња процена у оквиру француског метода процене узрочности нежељених реакција узима у обзир коришћење литературе која је доступна за анализу узрочно-последичне везе, што је названо библиографски (енг. *bibliographic*) критеријум. Ова процена анализира постојеће научне и клиничке податке како би се утврдило да ли је описана нежељена реакција већ описана и документована као повезана са одређеним леком. Такође, прегледом база података регулаторних агенција, анализирају се подаци. Литературни подаци доприносе разумевању механизма настанка нежељених реакција и њихове учесталости, као и процени специфичности реакције за одређени лек или фармаколошку групу лекова. Оцењивање узрочности на основу литературе је у суштини утврђивање степена подударности између клиничког случаја и података из литературе. Што је више таквих случајева описано литературним подацима, то је већа вероватноћа да је реакција заиста повезана са леком. Ова анализа показује значај код појаве ретких нежељених реакција које можда нису раније идентификоване током клиничких испитивања (61,62).

### 1.2.7. Епидемиологија нежељених дејстава лекова

Епидемиологија и статистика нежељених дејстава лекова нам пружа могућност разумевања учесталости, образаца и последица ових појава широм света. НДЛ представљају значајан јавноздравствени проблем, са учесталошћу која варира. Према подацима, око 3–5% болничких пријема је повезано са нежељеним дејствима лекова, док је удео трошка болнице због лечења нежељених дејстава између 5% и 10% (63). У случајевима када постоји примена великог броја лекова истовремено, као што је случај код старијих пацијената, ови подаци су тек наглашени. Према подацима из једног систематског прегледног рада, НДЛ се јављају код око 11% старије популације, док код 10% случајева представљају директан узрок хоспитализације (64).

Разноврсни су примери честих благих нежељених реакција, појава симптома попут гастроинтестиналних тегоба или осипа, док су умерене реакције повезане са потребом за изменом терапијског режима или допунским интервенцијама. Тешке реакције, попут анафилаксије могу бити животно угрожавајуће и захтевају хитну интервенцију (65,66).

НДЛ значајно оптерећују здравствене системе. Она не само да могу да продуже хоспитализацију, већ доводе и до додатних трошкова лечења, коришћења ресурса и смањења продуктивности пацијената. Трошкови лечења НДЛ се мере милијардама долара годишње. У Европској унији, ови трошкови су приближно 80 милијарди евра, док у САД износе десетине милијарди долара. Поред економског аспекта, НДЛ су међу водећим узроцима морбидитета и морталитета у клиничкој пракси, посебно у стационарним установама (67,68).

Недовољно пријављивање и извештавање о НДЛ је изражено у земљама у развоју где су новчана средства за развој и праћење фармаковигиланце мања. Одређени проценат НДЛ остаје незабележен, по проценама једне шпанско- португалске студије, скоро 95% нежељених дејстава лекова је непријављено (69).

### 1.2.8. Фактори који предиспонирају појаву нежељених реакција на лекове

Предиспонирајући фактори за развој нежељених дејстава су различити и подразумевају карактеристике самог пацијента, примењених лекова и околности примене терапије.

Фактори који се односе на самог пацијента су старост, пол, телесна тежина, генетска предиспозиција, клиренс креатинина, већи број коморбидитета. У старости, нормално је да бубрежна и јетрина функција бивају смањене, што се директно одражава на метаболизам лекова и повећава ризик од појаве токсичности. Генетске варијације и различити полиморфизми цитохрома, пре свега CYP450, могу допринети да се лекови на различите начине метаболишу и битно утичу на фармакокинетске параметре. Аналгетици и антикоагуланси, управо због своје терапијске ширине и ступања у интеракције са већим бројем лекова, утичу на учесталост нежељених реакција. Антиаритмици су такође лекови, код којих је потребно водити рачуна о дозирању и интеракцијама са другом терапијом. Када се више лекова метаболише преко истих ензима, као што су CYP<sub>3</sub>A<sub>4</sub>, CYP<sub>1</sub>A<sub>2</sub>, CYP<sub>2</sub>C<sub>9</sub>, или CYP<sub>2</sub>D<sub>6</sub>, повећава се ризик од токсичности. Примена више лекова и коморбидитети директно утичу на могућност да дође до развоја компликација, баш из горе наведених разлога. Зато је битно да фокус

буде на пацијенту и праћењу његове терапијске листе како би се избегле могуће компликације. Значајни фактори који могу повећати ризик од НДЛ-а су и неадекватно праћење пацијената од стране здравствених радника (70–74).

### 1.2.9. Последице и значај нежељених дејстава лекова

Литературни подаци указују на различит степен озбиљности нежељених дејстава, од благих до опасних по живот. У популацији деце, старијих и хроничних болесника, ово може оставити трајне последице, угрозити квалитет живота и утицати на психичко стање пацијената (75,76).

Социо-економски аспект нежељених дејстава који за последицу има повећање трошкова лечења узроковано додатним коришћењем здравствених ресурса што додатно оптерећује здравствени систем, када су у питању трошкови саме хоспитализације, дијагностике, лечења. Оно што представља посебан проблем је могућност да због оваквих сложених корака, долази до пада поверења пацијената у лечење, што се огледа у виду смањења њихове сарадње у терапијском процесу и дугорочним здравственим исходима (77).

Даље гледано, озбиљна нежељена дејства могу довести до повлачења лекова са тржишта и утицати на измену индикација, што може компликовати лечење неких болести. Оно што посебно погађа фармацеутску индустрију су спорови на судовима, и утицај на регулаторну политику, док су здравствени професионалци и пацијенти у таквим случајевима лимитирани у погледу постојања терапијских стратегија за лечење болести од интереса (78,79).

Као што се уочава, нежељена дејства утичу на пацијенте, здравствени систем, фармацеутску индустрију и друштво у целини. Принципи модерне фармаковигиланце указују на значај раног откривања и праћења нежељених дејстава, правовременом реаговању и промени терапије, превенцији компликација што све заједно повећава безбедност, смањује негативне исходе лечења и унапређује систем здравствене заштите (80).

### 1.2.10. Превенција нежељених дејстава лекова

Један од начина да се побољша безбедност пацијената и успех терапијских интервенција је да се на адекватан начин спрече нежељени ефекти који настају као резултат примене лекова. Такве мере би укључивале одговарајући избор терапије, титрацију дозе према захтевима пацијента и свест о значењу превенције током лечења. С тим у вези, приликом избора лека, мора се узети у обзир процена статуса пацијента, као што су претходне историје алергијских манифестација, других болести које би могле постојати и било којих лекова који се користе да би се спречила појава нежељених ефеката. Смањење ризика захтева посебан приступ сваком пацијенту. Често контролисање стања пацијената који су на терапији олакшава уочавање раних знакова и симптома који би могли указивати на могуће реакције, чиме се поставља темељ за доношење одговарајућих одлука. Континуираним едукацијама и курсевима који се одржавају, треба подсећати на нежељена дејства и тиме смањити шансу да се догоде пропусти. У једној холандској студији је показано да додатном едукацијом медицинских сестара, постижемо много већу пријаву нежељених дејстава. Забележена је чак 105 пута већа вероватноћа пријаве нежељеног ефекта након едукације у односу на просечну

медицинску сестру. Како би се превенирала нежељена дејства, потребно је користити познате и доступне програме којима проверавамо интеракције лекова. Наравно, пре сваког давања и прописивања лека, треба прочитати Сажетак карактеристика лекова. Системи фармаковигиланце доприносе превенцији нежељених дејстава кроз идентификацију нових или ретких нежељених реакција, што помаже унапређењу безбедности лекова. Увођење електронских здравствених записа и скала за процену ризика омогућава проактивно препознавање пацијената који имају повећан ризик од нежељених реакција, чиме се терапија може правовремено прилагодити (81–84).

### **1.3. Озбиљна нежељена дејства лекова**

Озбиљна нежељена дејства (ОНД) представљају сваку штетну реакцију на лек која узрокује значајне здравствене последице или клиничке компликације. Према дефиницији, то су „штетне и ненамерне реакције на лек које доводе до смртог исхода, угрожавају живот, захтевају хоспитализацију или продужетак већ постојеће хоспитализације, узрокују трајни или значајни инвалидитет, доводе до озбиљног оштећења здравља или изазивају урођене аномалије код новорођенчета“ (85).

Озбиљна нежељена дејства имају јачи интензитет симптома и утичу више на квалитет живота у односу на уобичајена нежељена дејства, која могу бити само неугодна за пацијента, али га не угрожавају (86).

#### **1.3.1. Епидемиологија озбиљних нежељених дејстава**

Због њиховог потенцијала да значајно повећају морбидитет, морталитет и економско оптерећење, озбиљна нежељена дејства лекова представљају значајан јавноздравствени проблем (87). Нежељене реакције на лекове су четврте међу шест водећих узрока смрти широм света, заузимајући своје место међу узрочницима као што су болести срца, карциноми и мождани удар (68). Инциденција озбиљних нежељених реакција је 6,7%, а инциденција фаталних нежељених реакција је 0,32% код хоспитализованих пацијената (88). У једној студији, показало се да озбиљна нежељена дејства лекова чине 3,6% болничких пријема. Од тога, 48,5% се могло, барем потенцијално, спречити. За више од половине пацијената код којих је дошло до озбиљних нежељених дејстава, индикуван је пријем у болницу или одлазак у хитну помоћ. Најчешће пријављена озбиљна нежељена дејства су се односила на дисфункције гастроинтестиналног тракта (89).

Подаци из студија показују да међу главним групама лекова повезаним са ОНД су антикоагуланси, антиагрегациони лекови, антибиотици, антидијабетици и биолошки лекови, а најчешће клиничке манифестације ОНД су укључивале реакције попут озбиљних крварења, имуносупресије и тешких алергијских реакција. Биолошки лекови, посебно инхибитори фактора некрозе тумора алфа (TNF $\alpha$ ), су повезани са опортунистичким инфекцијама (90–93). Аликсабан и ривароксабан изазивају крварења, хинолони и сулфонамиди могу да изазову тешке алергијске реакције (21,94–96).

#### **1.3.2. Механизми настанка озбиљних нежељених дејстава**

Сам настанак нежељеног дејства може бити предвидивог и непредвидивог тока. У основи настанка озбиљних нежељених дејстава су сложени механизми,

имуноалергијски, токсични и идиосинкратични. Сваки од њих има своје узроке и последице и различите приступе приликом лечења и превенције. Имуноалергијске реакције су посредоване имунолошким одговором организма на лек или његове метаболите. Постоје четири типа хиперсензитивних реакција. IgE посредоване су реакције првог типа од којих може настати анафилаксија (97). Реакције посредоване цитотоксичним антителима (IgG, IgM) су другог типа, од којих може настати аутоимуна хемолитичка анемија и аутоимуна тромбоцитопенија (98). Настанак имунских комплекса су реакције трећег типа и може се развити васкулитис изазван леком (99). Реакције четвртог типа имају одложени почетак, посредоване су Т-лимфоцитима или макрофагима и могу се манифестовати као токсична епидермална некролиза (енг. Toxic epidermal necrolysis-TEN) и SJS (100,101).

Токсичан механизам настаје као одговор на директно оштећење ткива и органа због високих концентрација активне супстанце или метаболита лека. Реакције су повезане са кумулативном дозом и доводе до акутних и хроничних последица. На тај начин парацетамол може оштетити јетру, или аминогликозиди бубреге. Уколико дође до прекида лека на време, токсична дејства су реверзибилна. Али, у тежим случајевима могу довести до трајних оштећења и смрти. Нефротоксичност изазвана лековима чини око 25% пријављених озбиљних нежељених дејстава лека. С обзиром да је парацетамол доступан и лако се набавља, треба бити обазрив са његовим коришћењем. Препоруке су да се не узима више од 4 грама дневно, а уколико је оштећена функција јетре, онда не примењивати више од 2 грама (102,103).

Реакције које су непредвидивог тока и нису повезане са фармаколошким својствима лека или његовом дозом представљају идиосинкратске реакције. Оне се јављају услед индивидуалних генетских или метаболичких предиспозиција. Клинички ентитет који се у литератури описује као ДРЕСС (енг. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. DRESS), опасна праћена еозинофилијом и системским симптомима. Уз то, могућа је појава и леком изазваног синдрома сличном лупусу, где је забележено да чак до 30% пацијената може имати антинуклеарна антитела код пацијената који су дуго на терапији прокаинамидом. Ове реакције су често праћене тешком клиничком сликом (104,105).

### 1.3.3. Фактори ризика

Озбиљна нежељена дејства лекова представљају клинички проблем јер су узрокована комбинованим утицајем низа различитих фактора, као што су индивидуалне карактеристике пацијената, својства лекова и окружење. Разумевање ових аспеката је неопходно како би се повећала безбедност пацијената. Познати фактори ризика за озбиљна нежељена дејства су полифармација, оштећена функција јетре, старост пацијента, конзумација алкохола, пол, раса, трудноћа, дојење, болест бубрега, доза и учесталост примене лека (70,106–108).

Постоји корелација између карактеристика сваког пацијента и појаве озбиљних нежељених дејстава, што је један од фактора ризика. Познато је да су посебне популације као што су деца, труднице и старији пацијенти осетљиве категорије када су у питању нежељене реакције. Свака од њих има своје физиолошке особине које утичу на фармакокинетiku и фармакодинамику лекова (109). Пошто је већа вероватноћа да ће старији пацијенти имати нежељене реакције као резултат физиолошких промена које утичу на фармакокинетiku и фармакодинамику лекова, као што су смањене функције

јетре и бубрега, тако да је то још један тас на ваги који води ка кумулативној токсичности. Старост је значајан фактор при појави озбиљних нежељених дејстава. У једној студији на узорку од 700.000 пацијената је показано да старији пацијенти имају дупло веће шансе да развију нежељени догађај од млађих, као и седам пута већу шансу да буду задржани у болници (110). У педијатријској популацији, ризик од акумулације токсичних метаболита може бити повећан због незрелости метаболичког система. То је због чињенице да се метаболички систем још увек развија. Оно што је посебно од значаја је да је скоро 65% лекова у јединици интензивне неге неонатологије прописано мимо одобрених индикација (енг. off-label) и да је потребно пажљиво дозирање и мерење тих лекова у крви (111,112). Такође се успоставља корелација између пола и појаве нежељених дејстава. Из разлога који могу бити хормонске, генетске или метаболичке природе, жене су осетљивије на одређене групе лекова од мушкараца. С обзиром да жене имају више масног ткива, то може утицати на волумен дистрибуције лекова, док на клиренс лека утиче разлика у ензимској активности CYP450 (113). У трудноћи су изражене физиолошке промене, где је повећан проток крви, већи волумен плазме и смањен капацитет везивања албумина. Гастроинтестиналне сметње током трудноће могу смањити апсорпцију лека, док филтрација расте за 50% током органогенезе, са континуираним растом све до порођаја. Због тога долази до фармакокинетских промена у дистрибуцији, метаболисању и елиминацији лекова. Оно што је занимљиво је да две трећине трудница користи лекове на рецепт (114). Лекови показују и потенцијал за тератогеним и токсичним деловањем на плод, посебно у првом триместру трудноће, због чега треба водити доста рачуна приликом прописивања сваког лека понаособ и процењивати корист и ризик од прописаног лека (115). Познато је да пацијенти са више коморбидитета имају смањену способност за детоксикацију лекова (116).

Генетска предиспозиција је такође фактор ризика за нежељена дејства. Постоји другачија брзина метаболизма лекова код генетских полиморфизама, што може утицати на концентрацију лека у телу, као и на њен потенцијал за токсичност. Овде се првенствено мисли на фамилију ензима CYP450 (117,118). Полиморфизми у NUDT15 (415C>T) гену, тј. њихови хомозиготи, на пример, повећавају вероватноћу мијелосупресије код пацијената који узимају азатиоприн (119). Носиоци алела HLA-B\*57:01, с друге стране, имају већи ризик да доживе озбиљна нежељена дејства на абакавир (120).

Фактори ризика пореклом од лека су сама фармаколошка својства лека, доза и дужина примене лека. Када су у питању лекови са уском терапијском ширином, као варфарин и дигоксин, потребан је опрез. Уколико се лекови дуже примењују, то је већи ризик од кумулативне токсичности (121,122). Интравенска примена лекова је још један фактор који може изазвати и локалне и системске компликације (123).

Постоје различите околности које могу утицати на вероватноћу доживљавања озбиљних нежељених дејстава током лечења. Литературни подаци посебно истичу значај неадекватног праћења током примене терапије, неправилно дозирање или неадекватну комуникацију између пацијената и здравственог особља. Непоштовање упутстава за употребу лека или недовољно познавање фармаколошког профила лека такође може повећати ризик од развоја штетних последица (124).

### 1.3.4. Примери и последице озбиљних нежељених реакција из клиничке праксе

Разумевање озбиљних нежељених дејстава лекова и унапређење терапијске праксе много зависи од студија случаја и њихове анализе. Ове студије пружају могућност сагледавања нових сазнања јер пружају посебне примере ретких или неочекиваних реакција које обично измичу током клиничких испитивања, која се изводе на мањем броју испитаника. Овакав вид учења је од посебне користи у постављању хипотеза и примењив је када се друге студије не могу извести (125,126).

У даљем тексту биће приказана најчешћа озбиљна нежељена дејства описана у доступној литератури.

Анафилаксија се карактерише хипотензијом, бронхоспазмом и респираторним компликацијама и може настати у року од неколико минута након излагања леку. Најчешће је повезана са употребом антибиотика као што су пеницилини, цефалоспорини и сулфонамиди, али и лековима попут нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ) и радио контрастним средствима. Сматра се да је половина случајева анафилаксе узрокована НСАИЛ-ом, док су  $\beta$ -лактама на другом месту са учесталошћу од око 15%. По неким подацима до 2% је могућност током живота да дође до развоја анафилаксије (66,127).

Неуролошка озбиљна нежељена дејства лекова обухватају широк спектар цереброваскуларних поремећаја. Мождани удар због дубоке венске тромбозе или плућна емболија и церебеларни синдром могу бити изазвани оралним контрацептивима, антиепилептичким лековима (фенитоин, карбамазепин), литијумом. Деменцију и поремећаје расположења могу изазвати антихистаминици 1. генерације, антипаркинсонци, миорелаксанти, трициклични антидепресиви, антипсихотици, бензодиазепини. Акатизија, дистонија, псеудопаркинсонизам су повезани са употребом блокатора допаминских рецептора: неуролептицима и антиеметицима 1. генерације (метоклопрамид), антихолинергичима (бензтропин, дифенхидрамин), бензодиазепинима. Конвулзије могу бити изазване и лековима као што су флуорохинолони, имипенем са циластатином, пеницилинима и цефалоспоринима. Метронидазол након продужене употребе може утицати на развој периферне неуропатије (128,129).

Хепатотоксичност је честа код примене лекова као што су парацетамол у високим дозама и неки антимикотични лекови попут кетоконазола. Озбиљно оштећење јетре може довести до акутне инсуфицијенције јетре, која даље захтева трансплантацију. На тај начин је то водећи узрок трансплантације, код пацијената који су претходно имали здраву јетру. Поједини лекови, попут фенитоина доводе до одложеног оштећења јетре, које се развија унутар два месеца од употребе лека, док изонијазид може и после годину дана од примене изазвати одложено оштећење јетре (130,131). Лекови као што су инфликсимаб, миноциклин и нитрофурантоин, показали су способност да изазову аутоимунски хепатитис (132).

Литературни подаци указују да је употреба ниволумаба и ипилимумаба била повезана са аутоимуним нежељеним догађајима као што су миокардитис, па чак и енцефалитис. Као што је наведено у приказу случајева јапанских научника, од суштинске је важности да се имunosупресиви као што су кортикостероиди дају благовремено да би се смањила смртност код ових пацијената (133,134).

Гастроинтестинални проблеми, попут улцерација, перфорација и гастроинтестиналног крварења, често се јављају код пацијената који користе НСАИЛ, аспирин или антикоагулансе, посебно ако су истовремено изложени комбинацији лекова који оштећују гастроинтестиналну слузницу и довести до обилнијег крварења и улцерација. Новији примери укључују употребу директних оралних антикоагуланаса као што су ривароксабан и апиксабан, који такође повећавају ризик од крварења. Подаци из литературе указују да је мања стопа великих крварења услед коришћења апиксабана у односу на ривароксабан (135–137). Познато је да НСАИЛ поред гастроинтестиналних компликација повећавају шансе за настанак инфаркта миокарда. Због тога се саветује опрез код пацијената са историјом кардиоваскуларних или гастроинтестиналних болести, јер имају већи ризик од развоја озбиљних компликација од НСАИЛ (138).

Употреба антиепилептичких лекова као што су карбамазепин и фенитоин може изазвати хепатотоксичност и тешке кожне нежељене реакције укључујући SJS синдром и TEN (139,140). Ламотригин је један од новијих антиепилептичких лекова који носи сличан ризик када су у питању ова нежељена дејства. Наиме, пацијенти који имају више лекова у комбинацији (валпроат или карбамазепин) и статус епилептикус, чешће развију оштећење јетре (141).

Са употребом цитостатских лекова, одређеним антиепилептицима и антибиотицима (линезолид) су повезане хематолошке компликације, почев од благе тромбоцитопеније или неутропеније до анемије, аплазије црвених крвних зрнаца, све до тешких поремећаја коштане сржи. Посебно забрињавају бројне интеракције антиепилептика са лековима који се користе за лечење малигних болести. Агранулоцитоза повећава ризик од тешких инфекција, тромбоцитопенија од озбиљних крварења. Битно је истаћи да се агранулоцитоза јавља до 10 пацијената на милион људи годишње, али и да се чешће јавља код жена, које користе више лекова у терапији или су склоније аутоимуним болестима. Линезолид, такође може изазвати хематолошке компликације (142–145).

Позната су нежељена дејства услед употребе дигоксина и амјодарона. Амјодарон може изазвати дисфункцију штитне жлезде чак код петине пацијената, хепатотоксичност, па чак и токсичност на плућима у виду развијања плућне фиброзе која има значајан морталитет. Примена дигоксина повећава кардиотоксичност као и ризик од тешких, и по живот опасних аритмија (122,146).

Антипсихотици, антидепресиви и други психотропни лекови могу изазвати метаболички синдром, продужени QT интервал и малигни неуролептички синдром. На пример, клозапин, као ефикасан антипсихотик, повећава ризик од развоја агранулоцитозе и захтева редовно праћење крвне слике. Халоперидол, зипрасидон, хлорпромазин, и тиоридазин, који има највећу могућност од свих антипсихотика, и трициклични антидепресиви, могу продужити QT интервал и довести до озбиљних аритмија типа *torsades de pointes* (147–149).

Интерстицијална плућна болест и акутни респираторни дистрес синдром, често су повезане са лековима као што су хемотерапеутици и антибиотици. Сматра се да до 10% пацијената који су на хемотерапеутицима развија неко нежељено дејство, док учесталост плућне токсичности изазване лековима остаје нејасно одређена. Фиброза изазвана лековима за хемотерапију као што је блеомицин, ако се не открије у раној фази, може бити погубна. Интерстицијална пнеумонија, коју најчешће изазивају метотрексат



и амјодарон, може довести до прогресивне респираторне инсуфицијенције и захтева хитну медицинску интервенцију (150,151).

Учесталост прописивања одређених група лекова може утицати на испољавање нежељених дејстава лекова. Подаци из литературе указују да су међу најпрописиванијим антибиотицима лекови из групе флуорохинолона. У једној студији је показано да се прописују годишње у САД код више од 22 милиона пацијената, што конкретно левофлоксацин доводи на 4. место најпрописиванијих лекова. У случају инфекција, ако се узимају, ципрофлоксацин или левофлоксацин, постоји већа вероватноћа развоја периферне неуропатије, упале и руптуре тетива (152–154).

Чињеница да је доксорубин повезан са повећаним ризиком од развоја кардиомиопатије, представља основу за неопходност обављања рутинских кардиолошких евалуација код свих пацијената који примају овај лек. У доступним литературним изворима, показано је да више од половине педијатријске популације оболеле од карцинома прима антрациклине, а да ће сваки десети пацијент развити кардиомиопатију у року од 15 година након престанка терапије (155,156).

Метотрексат, носи ризик од хепатотоксичности и тешке мијелосупресије, које се испољавају независно од дозе (157,158).

Циклофосфамид повећава ризик од хеморагичног циститиса, а у литератури се наводе разнолики подаци о учесталости, која се креће у распону од 2-40% (159).

Цисплатин, са обзиром на широку употребу у лечењу тумора, има већи ризик да изазове периферну неуропатију и оштећење бубрега у поређењу са другим лековима који се користе у хемотерапији. Тешко оштећење бубрежне функције је код сваког петог пацијента који прима високе дозе цисплатина, док се сматра да периферну неуропатију доживи више од трећине пацијената, у току или након хемотерапије (160–162).

Озбиљна нежељена дејства утичу на дужину боравка пацијената у болници, повећан ризик од смртности и морбидитета и смањење квалитета живота. Угрожени пацијенти захтевају потребу за додатним медицинским процедурама, као што су примена одређених антидота, хемодијализа или хируршке интервенције, што утиче на здравствене ресурсе (74,163). Психолошка подршка је такође од значаја овим пацијентима, јер они могу развити страх од узимања лекова, што може довести до непридржавања узимања прописане терапије и одбијања лечења. Опсежне студије рађене на ту тему, показују да скоро половина пацијената има проблем са адхеренцом (164,165). Продужавањем боравка у болници, додатним процедурама у дијагностици, потребом за додатним лековима, повећава се и трошак. Према подацима СЗО, процењује се да је трошак лечења нежељених догађаја 2017. године био скоро 1% издатака у целом свету, што износи нешто више од 40 милијарди долара на годишњем нивоу (166).

Неопходно је благовремено идентификовати озбиљна нежељена дејства лекова и спровести одговарајуће кораке како би се смањиле клиничке последице ових реакција. Разумевање озбиљних нежељених ефеката лекова је кључно за безбедност пацијената и ефикасно управљање здравственом заштитом (74), помаже у праћењу безбедности лекова и предузимању неопходних радњи за ублажавање ризика повезаних са њиховом употребом (167).

### 1.3.5. Улога регулаторних агенција у контроли безбедности лекова

Регулаторне организације надгледају безбедност лекова током њиховог пуног животног циклуса, који обухвата развој, клиничка испитивања и употребу након стављања на тржиште. Пре него што постану доступни пацијентима, лекови пролазе строге контроле путем претклиничких и клиничких испитивања. У процес контроле су укључене Управа за храну и лекове Сједињених Америчких Држава (енг. Food and Drug Administration- FDA), Европска агенција за лекове (енг. European Medicines Agency-EMA) и национална тела попут Агенције за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС). Регулаторне организације врше анализирање података добијених из клиничких испитивања током поступка издавања дозволе за стављање лека у промет. Посебно се обраћа пажња на препознавање потенцијалних опасности и процена односа користи и ризика. Уколико се покаже да је ризик, тј. да ће неповољне последице бити веће од користи, лек не добија дозволу за стављање у промет. Регулаторни органи могу да затраже додатне постмаркетиншке студије (1,168–171).

Након одобрења за регистровање лека, агенције прате пријаве нежељених дејстава преко система за пријављивање нежељених догађаја. То су амерички систем за пријављивање нежељених догађаја (FDA Adverse Event Reporting System- *FAERS*) и европски систем *EudraVigilance* (172,173). Они олакшавају прикупљање података од пацијената, здравствених радника и фармацеутских компанија, чиме се омогућава откривање нових или атипичних нежељених догађаја. Агенције могу спровести корективне мере у зависности од података које добију, што може укључивати измену сажетка карактеристика лека, што је део паковања лека који прати производ, као и ограничавање индикација или повлачење лека са тржишта (174,175).

Агенције имају образовну улогу тако што пружају информације здравственим радницима и јавности о правилној и безбедној употреби лекова. Као одговор на безбедносна питања, они шире и шаљу упозорења, спроводе обуку и пишу препоруке за рационалну употребу. Они подстичу и сарадњу са произвођачима како би створили формулације лекова које повећавају безбедност (176,177).

### 1.3.6. Клиничке смернице и препоруке

Када је у питању процес остваривања безбедности лекова за употребу, неопходно је придржавати се професионалних критеријума и препорука. Ове препоруке треба да обезбеде да се процеси лечења заснивају на најтачнијим подацима који су тренутно доступни, где се узимају у обзир подаци из клиничке праксе, налази истраживања и емпијска експертиза специјалиста. Ове препоруке подразумевају низ корака који олакшавају препознавање и процену нежељених реакција на лекове. Реализација и писање ових препорука је одговорност регулаторних тела и група које се баве здрављем. Када је у питању лечење озбиљних нежељених дејстава, посебна пажња се поклања поштовању ових препорука. Развој и писање смерница обично укључује мултидисциплинарни приступ који укључује лекаре, фармакологе, фармацеуте, истраживаче и представнике регулаторних органа. Процес се заснива на анализи података из клиничких испитивања, студија случаја из стварног живота и база података о нежељеним дејствима лекова. Ове смернице често укључују препоруке за процену ризика и користи пре прописивања, редовно праћење пацијената током терапије и корективне мере у случају сумње на нежељена дејства (178–181).

Смернице захтевају да здравствено особље прође обуку. Ова обука треба да обухвати идентификацију индикатора раног упозорења о нежељеним дејствима, примену алгоритама за процену узрочности и успостављање протокола за пријављивање сумњивих реакција регулаторним органима. Смернице пружају препоруке за рационалну примену лекова, остварујући главни задатак у коме се кроз циљану терапију и индивидуалан приступ, избор безбеднијих алтернатива и пажљиво праћење коморбидитета, смањује ризик од нежељених дејстава. Регулаторне агенције редовно ажурирају смернице у складу са новим сазнањима (182,182).

#### 1.4. Критична болест

Критична болест се најчешће дефинише као „по живот опасно медицинско или хируршко стање које обично захтева негу на нивоу интензивне неге, што укључује, али није ограничено на, трауму, операцију, сепсу, шок и тешке опекотине“. Заједничко за све видове критичне болести, независно од њеног узрока су метаболичке промене које је карактеришу. Ово стање захтева брзу интервенцију, која обухвата негу где је пажња лекара усмерена на респираторне и кардиоваскуларне функције, стабилизацију хемодинамике, корекцију метаболичких поремећаја, механичку подршку респираторне функције и примену специфичних терапија за основну болест (183,184).

Пацијенти који се налазе у животно угрожавајућем стању услед акутног или хроничног обољења, повреде или других медицинских узрока која доводе до развоја стања или болести опасних по живот, сматрају се критично оболелима. Критично оболели пацијенти имају акутну органску дисфункцију једног или више органских система или претећи ризик за њен настанак и потребу за њиховим континуираним надзором у специјализованим јединицама интензивног лечења (ЈИЛ) и потребу за сложеним терапијским модалитетима као што су механичка вентилација, вазоактивни лекови или екстракорпоралне методе подршке. Тежина дисфункције се сагледава кроз шест органских система - кардиоваскуларни, респираторни, неуролошки, хематолошки, бубрежни и хепатични (185,186).

Пацијенти оболели од тешких инфекција респираторног тракта имају дисфункционалну гасну размену, која на крају доводи до хипоксемије и хиперкапније. Код ових пацијената препоручена је примена механичке вентилације или неког другог облика вентилаторне подршке (187). Услед кардиоваскуларне нестабилности, долази до појаве хипотензије која доводи до смањене перфузије органа и последично њихове дисфункције, што се уочава у стањима септичког и кардиогеног шока (188).

У стањима сепсе или трауме често виђамо полиорганску дисфункцију. Њу карактерише оштећење функције више органских система. Плућа, бубрези, јетра и централни нервни систем (ЦНС) су најчешће захваћени системи (189). Оштећење бубрежне функције и настанак тешке инсуфицијенције води ка хемодијализи, док компликације на јетри, као што је акутна хепатична инсуфицијенција могу довести до метаболичких дисбаланса и коагулопатије. Континуирана замена бубрежне функције (енг. Continuous Renal Replacement Therapy - CRRT) је од суштинског значаја када дође до акутне бубрежне инсуфицијенције. Уз то примена нутритивне подршке, регулисање хидрираности пацијента и корекција метаболичких поремећаја су од суштинског значаја. Честе последице хипоксемије, сепсе, метаболичке ацидозе су и неуролошке компликације, попут делиријума и коме. Ови метаболички поремећаји, хипергликемија,

ацидоза и дисбаланс електролита оптерећују додатно већ угрожене виталне функције (190–193).

#### 1.4.1. Етиологија критичних стања

Етиологија критичних стања обухвата широк спектар узрока који могу довести до акутних и животно угрожавајућих поремећаја виталних органских система. Критична стања најчешће настају као резултат инфективних, кардиоваскуларних, респираторних, трауматских, метаболичких и токсичних узрока или опсежних опекотина. У поређењу са учесталијим етиолошким факторима, ређе, али подједнако опасне етиологије укључују аутоимуне болести, наследне поремећаје, ретке токсичне експозиције и ретке инфекције (183,194,195).

Инфективни узроци су једни од најчешћих покретача критичних стања, нарочито код пацијената са сепсом или септичким шоком, где је дисфункција више органа резултат преосетљивог и неконтролисаног имунолошког одговора на инфекцију. Више од половине пацијената који леже у јединицама интензивног лечења развије инфекцију, а више од две трећине прима антимикробну терапију. Оне носе и висок ризик од смртности, где готово половина пацијена умире услед септичког шока. Септички шок је „сепсом индукована хипотензија која траје упркос одговарајућој надокнади течности” (196,197). Недавне пандемије, као што је COVID-19, истакле су улогу коју вирусне инфекције играју у развоју тешких респираторних стања, као што је синдром акутног респираторног дистреса (енг. Acute respiratory distress syndrome- ARDS) или мултиорганска дисфункција, где је примећено да је укупно 30% пацијената тешко или критично оболело (198,199). Ређе инфекције које настају услед угриза паса или мачака и које су узроковане бактеријом *Capnocytophaga canimorsus*, имају потенцијал да изазову септички шок који се брзо развија, посебно код пацијената код којих је одстрањена слезина и то у значајном порасту и то од 30 до 60 пута (200).

Кардиоваскуларне етиологије, укључујући акутни инфаркт миокарда, срчани застој или плућну емболију, су такође у значајном броју у болничким јединицама интензивног лечења. Према подацима, учесталост инфаркта миокарда у ЈИЛ-у је код 4%-14%, док пријем у ЈИЛ услед срчаног застоја бива у мање од 4%. Оно што је посебно забрињавајуће код појаве плућне емболије је да готово две трећине случајева остане недијагностиковано у ЈИЛ-у (201–203). Мање уобичајени узрочници кардиоваскуларног колапса укључују ретке урођене срчане мане које могу остати недијагностиковане до одраслог доба, као и Такоцубо (енг. Takotsubo) синдром (стрес кардиомиопатија). Процењује се да у општој популацији, између шест и осам новорођенчади на 1.000 живорођене деце има неку урођену срчану ману, а да је смртност одојчади до 3% услед тога (204,205).

Неке од етиологија трауматских повреда са великим крварењима у гастроинтестиналном систему укључују хеморагични шок. Надокнада крви је неопходна када пацијент изгуби трећину своје крви, а већ приликом губитка више од 15% укупне запремине крви, која отприлике износи 750 ml, долази до пада крвног притиска и пораста пулса и броја респирација као компензаторног механизма (206). Компликације које настају након хируршких захвата представљају такође узрок развоја критичног стања. Увидом у објављене студије, уочава се да је преваленција постоперативних компликација између 10% и 25% и могу се манифестовати од блажих до животно угрожавајућих (207). Неуспех да се благовремено препознају и лече акутне повреде

мозга, често могу довести до фаталних исхода. Неки примери ових повреда укључују субарахноидне хеморагије (САХ) и ретке облике анеуризми. Велика већина САХ је узрокована руптуром сакуларне анеуризме, која се налази унутар Вилисовог прстена. Одређени лекови, као кокаин и амфетамин могу довести до настанка САХ-а (208).

Пацијенти са дијабетесном кетоацидозом често имају проблеме који су узроковани метаболичким разлозима. Услед недостатка инсулина или инсулинске резистенције може се развити животно угрожавајуће стање чија смртност у ЈИЛ-у досеже до 5%. Не треба занемарити и огромне трошкове за лечење, које у Сједињеним Америчким Државама (САД) премашују 2 милијарде долара на годишњем нивоу за лечење дијабетесне кетоацидозе. До готово петине пацијената развија смртни исход услед развоја хиперосмоларног хипергликемијског стања (209). Стања са мањом учесталости, као што су акутна порфирија или митохондријалне болести такође могу довести до великих компликација. До пре неколико десетина година, смртност услед акутне порфирије и неуролошких компликација била је висока. Зато је битно код пацијената у ЈИЛ-у, искључити могућност постојања порфирије и имати је на уму (210).

Тровање отровима, змијским отровом или биолошким агенсима су примери неуобичајених облика тровања који могу потпасти у категорију токсичних узрочника. Преко 100.000 смртних случајева годишње у свету буде услед уједа змија (211). Други токсични узрочници могу бити лекови, у стањима њиховог предозирања. Према неким подацима, око 3% пацијената захтева интензивну негу и смртност је већа код намерних тровања у односу на ненамерна тровања (212). Такође, излагање високим дозама зрачења може следствено довести до отказивања органа и смрти (213).

Иако аутоимуне болести, као што је антифосфолипидни синдром или акутна егзацербација системског еритематозног лупуса, могу бити мање распрострањени узроци, они су одговорни за развој критичних стања која су сложена и прогресивна. Четвртина пацијената са аутоимуним болестима, који се јављају службама хитне помоћи захтева хоспитализацију, од тога око 30% заврши у интензивној нези. Поред високе смртности ових пацијената који се налазе у ЈИЛ-у, која износи и преко 50%, ове болести и значајно утичу на квалитет живота (214).

Све успешније откривање и лечење необичних узрока критичних болести омогућено је савременим приступима који комбинују генетско тестирање, побољшане радиолошке технологије. Иако постоји низ нових серолошких тестова, неке болести се и даље тешко дијагностикују, тако да имамо скоро две трећине пацијената недијагностикованих са енцефалитисом (215,216).

#### **1.4.2. Патофизиологија критичне болести**

Низ поремећаја на молекуларном, ћелијском и системском нивоу је у основи патофизиолошких процеса који се одвијају у стањима критично оболелих пацијената. Механизам који је заједнички већини је поремећај у виду повећаног катаболичког стања, као и у оксигенацији и перфузији ткива, која води ка хипоксичном оштећењу и поремећају хомеостазе организма. Хипоалбуминемија и хиперкатаболизам утичу на везивање лекова за протеине и дистрибуцију тих протеина у целом телу (217).

У сепси, долази до активације системског запаљеног одговора, следственом ослобађању проинфламаторних цитокина, као што су интерлеукин-1 (IL-1) и TNF $\alpha$ .

Ослобађање ових цитокина у системску циркулацију доводи до генерализоване вазодилатације, повећане пропустљивости капилара и активације коагулационог система. То даље води ка микроваскуларној тромбози, која додатно погоршава перфузију ткива и доводи до исхемијских оштећења виталних органа (218–220). Сличан механизам се јавља и у ARDS-у, услед оштећења алвео-капиларне мембране и последичне повећане пропустљивости ендотела, долази до таложења течности у плућима и поремећају размене гасова, хипоксемији и хиперкапнији (221).

Инфаркт миокарда, миокардитис или други облици срчане дисфункције су могући узрок кардиогеног шока, који се карактерише наглим падом крвног притиска, смањењем минутног волумена и срчаном инсуфицијенцијом. Код инфаркта предњег зида, инциденција кардиогеног шока износи до 15%. Када је хипоксија ткива узрокована смањеном перфузијом, активирају се компензаторни механизми, што резултира ослобађањем катехоламина и активацијом ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС). То доводи до повећања метаболичке потрошње и даљег погоршања срчане функције, јер претерана активност симпатичког нервног система наставља да активира срчани мишић много више него што он може да издржи (222–224).

Услед смањене перфузије и исхемије гломеруларних структура, долази до поремећаја у раду бубрега и развоја акутне бубрежне инсуфицијенције (АБИ). Сепса је главни узрочник АБИ. Новија сазнања указују на то и да организам услед адаптивног одговора тубуларних ћелија на инфламацију, доводи до смањења активације бубрежне функције да би се омогућила смањена потрошња енергије и да би ћелије успеле да опстану у таквим околностима. Такво стање додатно погорша стање организма, јер долази до таложења токсичних метаболичких продуката и смањене производње бикарбоната (225,226). Ни јетра није поштеђена, јер услед појаве хипоперфузије и оксидационог стреса, долази до поремећаја у раду јетре и развоја коагулопатија. Зато је битно да се функција јетре одржава у физиолошким границама, како не би дошло до повећане смртности ових пацијената. Услед сепсе, код више од трећине пацијената долази до поремећаја функције јетре, а до инсуфицијенције од 1,3% до 22% пацијената. Већа је стопа смртности код пацијената са сепсом који имају оштећену јетру, него код пацијената који у току сепсе имају респираторну патологију. Више од половине пацијената има смртни исход када је јетра оштећена (227).

Услед трауме мозга настаје поремећена перфузија мозга и повећани интракранијални притисак. Последица ових патофизиолошких процеса следствено води ка појави неуролошких оштећења, главобоље, повраћања, поремећаја вида (228). Интактност крвно-мождане баријере више није очувана услед развоја системске инфламације и продора инфламаторних медијатора у мождано ткиво, који затим оштећују неуроне и мождано ткиво (229).

Хипоксични или инфламаторни стрес који се одвија на нивоу митохондрија на крају доводи до мањка енергије на ћелијском нивоу и прекида нормалне функције органа и ткива (230). Хипергликемија настаје услед повећане глуконеогенезе и смањене осетљивости на инсулин. Продужена хипергликемија може бити штетна услед оксидативног стреса и повећава ризик од инфекција, јер она превагне на страну проинфламаторних цитокина и зато узрокује целу каскаду промена и смањује отпорност организма (231–233). Долази до значајног губитка мишићне масе као резултат разградње мишићних протеина, што може успорити процес опоравка и повећати ризик од морталитета код ових пацијената. Липолиза настаје ослобађањем слободних масних

киселина као алтернативног извора енергије. Акумулација кетонских тела може изазвати метаболичку ацидозу, упркос чињеници да овај процес помаже у одржавању добре енергетске равнотеже. Кетонска тела настају већ после 12 сати од неуношења хране (234,235).

### 1.4.3. Дијагностика критичних стања

Дијагностички процес код критично оболелих је сложена техника која подразумева хитно и опсежно испитивање виталних знакова, лабораторијских вредности и радиолошких налаза у циљу утврђивања порекла угрожених виталних функција. Да би се поставила правовремена дијагноза, спречила даља прогресија и смањио морталитет, битно је да у сам процес буде укључен тим дијагностичара и клиничара, који се баве овом патологијом. Сматра се да код животно угрожених пацијената, до 70% на одлуку о даљем лечењу утичу резултати лабораторијских анализа. Артеријска гасна анализа је у одређивању респираторне и метаболичке функције од користи, посебно код особа са акутним респираторним дистрес синдромом или метаболичком ацидозом, јер доказано је да праћењем вредности анализа, долази до значајног смањења смртности. Са сваким сатом у коме не приступимо лечењу сепсе, смртност се повећава за 8% (236,237).

Оно што је при пријему оваквог пацијента потребно, јесте да се провери какве су му виталне функције, телесна температура, респираторни статус, кардиоваскуларна стабилност, свест и процени неуролошки статус (238). У процени тежине стања, од помоћи су нам скале као што су *Quick Sequential Organ Failure Assessment* (QSOFA) или *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) (239). Редовно праћење тренд листа на којима су забележени тензија, број респирација, хипоксија, температура, минутни волумен и плућни капиларни притисак омогућава издвајање пацијената са високим ризиком за развој полиорганске дисфункције (240).

Лабораторијска мерења укључују крвну слику, процену функције јетре и бубрега, стање електролита и факторе коагулације. Поред тога, инфламаторни индикатори попут Ц-реактивног протеина (CRP) и прокалцитонина (PCT) могу указивати на системску инфекцију или сепсу, а њихово детаљно праћење нам омогућава да испратимо прогностички исход пацијента (241,242). Слање биолошких узорака на лабораторијску и микробиолошку анализу је потребно да би се идентификовао узрочник инфекције (243).

Радиолошко праћење је од значаја при прегледу плућа и срца. Разноликост и широка примењивост, пнеумоперитонеум, едем, пнеумоторакс адекватно се прате помоћу рендгенских зрака, али компјутеризована томографија (енг. computerized tomography- CT) је супериорнија у снимању плућне емболије, апсцеса, церебралног крварења и патолошких промена у абдомену. Рендген је 10-20 пута повољнији у економском смислу од СТ скенера. У стањима бубрежне инсуфицијенције или алергијских манифестација на контрастна средства, контраиндиковано је извођење скенера и магнетне резонанце где је потребно применити нпр. гадолинијум као контрастно средство. Магнетна резонанца је још скупља процедура, софистициранија и код ње је контраиндикација за примену уколико пацијент поседује уграђен пејсмејкер или неки електрични уређај. Процена срчане функције ултразвуком је од користи у процени стања срчаног мишића и хемодинамике, перикардне ефузије, валвуларних абнормалности (244). Флексибилна бронхоскопија је корисна код критично оболелих пацијената за отклањање обилног секрета, узимање узорака. Корисна је такође и у процени дисајних путева, тј. њиховој проходности и приликом испољавања хемоптизија.

Код пацијената на неинвазивној вентилацији, најчешће се користи у откривању опортунистичких инфекција и малигнитета (245).

#### 1.4.4. Нежељена дејства лекова код критично оболелих пацијената

Примена различитих група лекова, комбинације антибиотика, вазоактивних лекова, аналгетика, седатива и антикоагуланаса је честа код ових пацијената. Постојање полифармације индукује повећани ризик од настанка интеракција између лекова, које могу довести до разних нежељених дејстава, укључујући супресију респираторне функције, аритмије, крварење, оштећење коштане сржи и токсичност (246,247). У даљем тексту су приказана најчешће описивана нежељена дејства лекова који чине основу терапијског приступа лечења критично оболелих пацијената. Аминогликозиди, који се често користе у лечењу инфекција, имају потенцијал да изазову нефротоксичност и оштећење слуха, посебно код пацијената којима је већ дијагностикована бубрежна инсуфицијенција (248). На сличан начин, седативи имају потенцијал да изазову продужену респираторну депресију и конфузију, посебно код пацијената у старијој популацији. Седативи су и међу најчешћим узрочницима хипотензије, која се јавља код критично оболелих пацијената, јер седативи и аналгетици могу утицати на надраженост симпатикуса и тиме довести до вазодилатације (249–251).

Добутамин и норадреналин су вазоактивни лекови који се користе у лечењу хемодинамске нестабилности. Ови лекови изазивају исхемију периферних органа због њихове прекомерне вазоконстрикције, а поред тога изазивају и тахикардије или фибрилације. Допамин се примењује само код брадикардичних пацијената. Норадреналин је први лек избора када се одлучује о укључивању у терапију (252). Хепарин може изазвати крварење или тромбоцитопенију. Хепарином индукована тромбоцитопенија тип 2 (енг. Heparin-induced thrombocytopenia- HIT) се развија код 0,5%- 5% пацијената, где долази до стварања комплекса имуноглобулина класе G, тромбоцитног фактора 4 и хепарина, који се везују за тромбоците и тако отпочиње каскадни процес који доводи до појаве тромбоцитопеније и последично до стварања крвних угушака (253).

Употреба ванкомицина захтева пажљиво праћење нивоа лека у серуму због потенцијала нефротоксичности и ототоксичности. Уколико је концентрација лека у крви виша од 40 mg/L долази до развоја реверзибилне ототоксичности, а иреверзибилне уколико вредност премаши 80 mg/L. Нефротоксичност није велика код пацијената који примају само ванкомицин, износи највише до 5%, али драстично расте и у комбинацији са другим нефротоксичним лековима, као што су аминогликозиди, и то до 43%. Нефротоксичност се неће развити све док год је концентрација лека у опсегу до 20 mg/L (254,255). Потребан је приступ који мора укључивати тачну процену функције органа, као и редовно праћење концентрације лека у крви. Када је у питању дозирање, употреба фармакокинетских модела и терапијског праћења лекова је од користи. Посебно је од користи пратити концентрације лека у серуму код лекова који имају узак терапијски опсег, у шта не спада огроман број лекова, већ неких 50-60 лекова (256).

Антибиотици, посебно  $\beta$ -лактамски, попут цефалоспорина и карбапенема, могу изазвати неуротоксичност инхибицијом GABA-A ( $\gamma$ -аминобутерна киселина- GABA) рецептора и повећано ослобађање екситаторних аминокиселина, што доводи до конфузије и епилептичких напада. Неуротоксичнији су сви они лекови који имају повећан афинитет ка GABA рецепторима и добром продорношћу у ЦНС, у шта спадају



и цефалоспорици. Карбапенеми, такође могу изазвати епилептичне нападе и то до 3% (257).

Флуорохинолони, као што је моксифлоксацин, делују као N-метил-D-аспартат (NMDA) агонисти и могу изазвати психотичне симптоме. Моксифлоксацин има мање нежељених дејстава у поређењу са осталим хинолонима, и то 2% у односу на 10% (258).

Лекови који делују на ренин-ангиотензин-алдостеронски систем, као што су лосартан, валсартан и алискирен, могу довести до ангиоедема. У поређењу са другим антихипертензивима, ризик од ангиоедема је три пута већи код инхибитора ангиотензин-конвертујућег ензима (АЦЕ инхибитори) и инхибитора ренина. Учесталост нежељених дејстава АЦЕ инхибитора код развоја ангиоедема износи 7,17 на 1.000 пацијената за каптоприл, 6,85 за еналаприл, 4,09 за лизиноприл и 2,92 за рамиприл (251).

Антипсихотици, попут халоперидола и оланзапина, користе се за контролу делиријума, али могу довести до екстрапирамидалних поремећаја и повећане поспаности. Код антипсихотика је ризик од аритмије различит, при чему је када говоримо о блокади калијумових канала најнижи ризик код кветиапина, а највиши код халоперидола (259). Делиријум је веома чест код пацијената који су критично оболели, где се код онколошких пацијената на механичкој вентилацији чак бележи инциденција од 91%. Бензодиазепини, попут мидазолама и лоразепама, повећавају ризик од делиријума. Мидазолам се преоперативно примењује због свог кратког времена полуделиминације (260).

Кортикостероиди, попут метилпреднизолона, могу довести до неуропсихијатријских поремећаја. Код 22% је забележена депресија, манија код 11%, а делиријум код 16% пацијената (261).

НСАИЛ, укључујући аспирин и ибупрофен, изазивају бронхоспазам код 24% пријављених нежељених реакција, од којих су 64,5% били тешки облици (251).

#### **1.4.5. Клиничке смернице и стандарди неге критично оболелих**

Праћење клиничких препорука које су засноване на научним чињеницама је значајна за побољшање квалитета неге која се пружа овој угроженој популацији пацијената. Сматра се да ће примена ових смерница допринети уједначавању приступа и смањењу варијабилности у клиничкој пракси. Деведесетих година 20. века су почеле примене тих принципа, где је установљено да је потребно преводити водиче и уводити их у стандардну праксу на локалним одељењима, као и то, да је потребно да сваки пут кроз лечење пацијента буде описан и да се стандардизује нега (262).

Једна од клиничких препорука је рана дијагноза и лечење болести које представљају ризик по живот пацијента, као што је сепса. Кампања за преживљавање сепсе (енг. *Surviving Sepsis Campaign*) потенцира на раном започињању терапије, тј. употребу антибиотика широког спектра у року од једног сата од постављања дијагнозе и адекватну контролу извора инфекције. Она доказано доводи до значајног смањења и морталитета и морбидитета критично оболелих. Једна од препорука је и да пацијенти који имају повишене вредности шећера у крви, изнад 10 mmol/L добијају инсулин у терапији (263).

Смернице дефинишу параметре механичке вентилације како би се смањила инциденција повреда плућа изазваних самом механичком вентилацијом. Препоруке за коришћење балансиране вентилације и адекватне оксигенације су основа за постизање бољих резултата. Адекватно спровођење аспирације и хигијенских мера у великој мери превенира настанак пнеумоније услед коришћења механичке вентилације. Такође, полуседећи положај пацијента у знатној мери умањује пнеумонију изазвану механичком вентилацијом (264,265). *ESPEN*, што је скраћеница за Европско друштво за парентералну и ентералну исхрану (енгл. European Society for Parenteral and Enteral Nutrition), издало је препоруке за што раније увођење ентералне исхране (266).

Превенција инфекција повезаних са централним венским катетерима уз употребу антисептичких сетова и адекватну обуку особља смањује ризик од инфекција. Управо из ових разлога, бедрена вена (лат. *vena femoralis*) се не препоручује за пласирање централног венског катетера, већ поткључна вена (лат. *vena subclavia*). Као што је било и до сада, ултразвуком вођено постављање катетера се препоручује, али треба бити обзирив због могуће контаминације самог места (267,268).

Европско друштво за интензивну медицину (енг. The European Society of Intensive Care Medicine- *ESICM*) и америчко друштво за интензивну медицину (енг. Society of Critical Care Medicine- *SCCM*), редовно ажурирају смернице како би одговориле на нове изазове у клиничкој пракси, укључујући борбу против антимикробне резистенције. Са порастом употребе антибиотика, долази до њихове смањење ефикасности и ситуације да поједине болести, попут пнеумоније и туберкулозе буду тешко или готово неизлечиве (269,270).

Проширење смерница такође укључује нове модалитете неге, као што су персонализовани терапијски протоколи засновани на генетским и биомаркерским подацима. У будућности ће интеграција ових иновација у постојеће клиничке смернице представљати значајан напредак у нези критично оболелих пацијената (271).

#### 1.4.6. Прогноза критично оболелих пацијената

Исходи критично оболелих пацијената зависе од више међусобно повезаних фактора. Почев од основне болести која је довела до критичног стања, тежине органске дисфункције, правовремености медицинске интервенције, али и карактеристика самог пацијента, као што су старост, коморбидитети и индивидуални одговори организма (272).

Иако савремена медицина значајно побољшава стопу преживљавања критично оболелих пацијената, опоравак после критичног стања, често је дуг и компликован. Морталитет је посебно висок код стања као што су сепса, кардиогени шок, ARDS и полиорганска дисфункција. Укупна смртност код ових стања може варирати од 20% до 50%, док је код неких тежих облика, попут септичког шока, чак и већа. Преживљавање у великој мери зависи од брзине препознавања стања и примене специфичног лечења, укључујући рану ресусцитацију, хемодинамску подршку, антибиотску терапију и контролу извора инфекције (185,196,273,274).

После отпуста из интензивне неге, преживели пацијенти често се суочавају са последицама које значајно утичу на квалитет живота (275). Синдром пост-интензивне неге (енг. *Post-intensive care syndrome- PICS*) је честа појава и укључује когнитивне, физичке и психолошке поремећаје. Когнитивни дефицити могу трајати месецима или

годинама и укључују потешкоће у памћењу, концентрацији и моторичким функцијама, што се посебно примећује код пацијената који су током лечења били под седативима или на механичкој вентилацији. Когнитивни поремећаји су примећени код четвртине пацијената који су оболели од ARDS-а после 6 година од отпуста из ЈИЛ-а. Физичке последице, као што су хронична слабост и мишићна атрофија, често су резултат продужене непокретности и критичне болести. Процењује се да између 25% и 80% пацијената доживи неку физичку последицу. Психолошке компликације, укључујући депресију, анксиозност и посттрауматски стресни поремећај (ПТСП), значајно утичу на емоционално здравље пацијента. На основу једне кохортне студије, око 29% пацијената је оболело од депресије у току 12 месеци од отпуста из ЈИЛ-а. У току прве две године око трећине пацијената након повреде доживи ПТСП, а након отпуста из интензивне неге до 5 година се одржавају симптоми код око половине пацијената (276,277).

Пацијенти могу развити хроничне респираторне и кардиоваскуларне компликације услед оштећења ткива. Проблеми са срцем, попут срчане инсуфицијенције, и трајна ограничења у плућној функцији могу значајно умањити физичке способности пацијента. Упечатљив податак је да је трећина смртних случајева пацијената унутар годину дана од пријема у ЈИЛ, обухвата бубрежне, срчане и цереброваскуларне болести и да су све то узроци који су испред малигних болести по учесталости у овој популацији пацијената. Код оних пацијената који су имали акутну бубрежну инсуфицијенцију, повећан је ризик од прогресије ка хроничној бубрежној болести. Такође, унутар првих годину дана је висока смртност ових пацијената са АБИ (више од половине пацијената), са највећом смртношћу унутар прва 3 месеца (278).

Постинтензивна рехабилитација се састоји од физикалне терапије, когнитивне стимулације и психолошке подршке. Када се пацијенти прате након отпуста из болнице, то помаже у побољшању њиховог укупног стања и смањењу броја компликација које имају. У то је корисно укључити и чланове породице, који могу помоћи у процесу опоравка. Такође, унутар здравственог система, битно је да запослени могу да препознају потребе ових пацијената и да буду обучени да помогну. Овиме се превенирају дугорочне последице и покушава да се омогући функционисање организма на нивоу који је био пре болести (279).

### 1.5. Гастроинтестинални дисмотилитет

Један од најчешћих поремећаја које пацијенти имају у интензивној нези су поремећаји у виду гастроинтестиналног дисмотилитета (ГИД), који се јавља код више од половине пацијената. Дијареја, мучнина, повраћање, гастроезофагеални рефлукс, абдоминална дистензија, илеус, опстипација и висок резидуални волумен желуца, су карактеристике дисфункције гастроинтестиналног тракта (ГИТ) које спадају у категорију ГИД. ГИД може довести до компликација, отежаног опоравка и може бити често озбиљан код критично оболелих пацијената (280,281).

У одржавању физиолошког процеса који обезбеђује координисано кретање хране и других супстанци кроз гастроинтестинални тракт је битно очување и правилно функционисање гастроинтестиналне моторике, која обједињује интеракцију између неуролошких, хормоналних и механичких механизма и на тај начин генерише контракције глатких мишића у зидовима дигестивног тракта. Нормални перисталтички таласи покрећу садржај кроз дигестивни тракт, од једњака до дебелог црева, тачније спољашњег аналног сфинктера. Важну улогу у одржавању баланса и нормалног

мотилитета имају инхибиторни и ексцитаторни неуротрансмитери. Интерстицијалне ћелије (Кахалове ћелије) које се налазе у мишићном слоју црева, посредују између аутономног нервног система и глатких мишића стварајући перисталтичке таласе и делујући као пејсмејкери за гастроинтестиналну активност и регулишући покретање и ритам цревних контракција. Такође, азот моноксид се ту посебно истиче као инхибиторни неуротрансмитер, док је ацетилхолин изразито ексцитаторни неуротрансмитер (282). Да би се одржало адекватно функционоње дигестивног система, у току гладовања се смањује активност перисталтике, док се интензивира у току исхране. Уз помоћ тога се у периоду гладовања чисте црева (283).

### 1.5.1. Епидемиологија ГИТ дисмотилитета

Ови поремећаји су изузетно хетерогени, што се одражава у варијабилној клиничкој презентацији, етиологији и прогнозама. Учесталост гастроинтестиналног дисмотилитета зависи од врсте поремећаја и популације која се проучава. На пример, пацијенти са гастропарезом, који је један од најзаступљенијих облика дисмотилитета, су у току периода од 15 година хоспитализовани у троструко већем броју. Све ово упућује на могућност да је то резултат боље дијагностике и посвећивања пажње овом проблему. Процењује се да је број оболелих од гастропарезе у општој популацији од 13,8 до 267,7 на 100.000 људи. Гастропареза је и значајно чешћа код пацијената са дијабетесом, посебно код оних са дуготрајном болешћу и лошом контролом гликемије (284). У једној студији је опстипација на узорку од 10.000 људи пријављена код сваке 6. жене и 8. мушкарца. Такође је установљено да се жене чешће обраћају за помоћ у поређењу са мушкарцима. Што се тиче дијареје и њеног спонтаног пријављивања, она се креће у широком опсегу, од 1,6% до 27% (285). Опструктивни илеус, како механички, тако и паралистички, чешћи је код пацијената који су подвргнути абдоминалним хируршким захватима или имају тешке инфекције. Постоперативни илеус се развија код готово сваког 4. пацијента након елективне хируршке процедуре. Продужени постоперативни илеус се јавља код 5-30% пацијената након колоректалних операција (286).

### 1.5.2. Етиологија ГИТ дисмотилитета

Гастроинтестинални дисмотилитет је озбиљан медицински проблем јер укључује абнормалности у нормалној моторичкој активности дигестивног система. Систем за варење је одговоран за варење, апсорпцију хранљивих материја и уклањање отпадних и несварених продуката. Црева дневно могу да издрже и нормално апсорбују до 9 литара течности. Ентерички нервни систем који се налази у цревима је део аутономног нервног система, чија дисфункција, хормонски проблеми или механичке и структурне повреде у гастроинтестиналном тракту могу директно утицати на настанак овог стања (287).

Етиологија гастроинтестиналне моторичке дисфункције у критичној болести је нејасна, али је вероватно мултифакторска. Фактори повезани са ГИД-ом у ранијим студијама били су опекотине (288), повреде главе (289), сепса, политраума (290), хроничне болести попут дијабетес мелитуса типа 2 (291), абнормалности електролита, старије животно доба, пол, неки лекови (нпр. опиоиди или  $\alpha$ -адренергички агонисти), недавне операције абдомена, циркулаторни шок и повећани нивои неких цитокина у плазми (292).

Услед болести (Паркинсонове болести, мултипле склерозе, амиотрофичне латералне склерозе, аутизма) долази до оштећења ентеричког нервног система и

нарушене, тј. успорене или неправилне перисталтике. Тиме се губи даља контрола аутономног нервног система над активностима гастроинтестиналног тракта. Показано је код четвртине оболелих од болести сличних аутизму постоје повишене вредности серотонина, примећена је и чешћа појава опстипације, што указује на постојање повезаности виших вредности серотонина и дигестивних поремећаја (293).

Производња желудачне киселине и омогућавање пражњења желуца је регулисано гастрином, док ослобађање жучи и панкреасних сокова омогућавају холецистокинин и секретин. Када дође до поремећаја на нивоу хормона, пацијент ће искусити појаву ГИД, услед успорења или убрзања покрета дуж целог тракта и довести до појаве гастропарезе, опстипације или дијареје. Сматра се да половина пацијената који су на механичкој вентилацији и велика већина пацијената са повишеним интракранијалним притиском има успорено пражњење желуца (281,294,295).

У литератури су описана нежељена дејства опиоида, антихолинергичких лекова и неких антидепресива, која могу утицати на моторику ГИТ. Антихолинергици својим механизмима дејства могу утицати на покретљивост црева и довести до опстипације и повраћања (296). Опиоди преко  $\mu$  рецептора доводе до опстипације, уколико се узимају у дужем временском периоду. Поред тога, опиоди могу успорити пражњење желуца, успорити мотилитет црева и ублажити перисталтичке таласе (297). Што се антидепресива тиче, они зависно од групе исказују различита нежељена дејства на гастроинтестиналном тракту. Почев од мучнине, опстипације, дијареје, унутар и сваке групе антидепресива, различити лекови изазивају другачију учесталост нежељених дејстава. На пример, сертралин чешће изазива дијареју у односу на друге лекове из групе селективних инхибитора преузимања серотонина. Трициклични антидепресиви чешће изазивају опстипацију, вероватно због њиховог антихолинергичког дејства (298).

Механичке препреке, попут стеноза и опструкција доводе до ГИД. Јављају се као последица упале, тумора или компликација операција хируршких, могу ометати пролаз хране и несварених остатака. Тиме се стварају погодни услови за појаву болова, мучнине, повраћања. Сваке године се ради на стотине хиљада лапаротомија због ових опструкција (299).

Хроничне упале, попут Кронове болести и улцерозног колитиса, такође представљају етиолошки фактор. Услед неспецифичних промена на једњаку, може се развити гастроезофагеални рефлукс. Такође, успорено је пражњење желуца, а појава дијареје је учестала код ових пацијената (300). Стрес, савремени начин живота, уз лошу исхрану доприносе појави ГИД, доводећи по опстипације или дијареје. Уз то, јавља се поремећај у цревној микробиоти и промене у гастроинтестиналној секрецији (301).

### 1.5.3. Клиничка слика ГИТ дисмотилитета

Клиничка слика овог стања је веома разноврсна и може значајно варирати у зависности од узрока и тежине поремећаја. Симптоми гастроинтестиналног дисмотилитета могу бити акутни и хронични, зависно од трајања поремећаја. Симптоми могу бити повремене, али и упорни, те могу у великој мери утицати на квалитет живота пацијента. Најчешћи симптоми укључују болове у стомаку, мучнину, повраћање, надутост, поремећаје у столицама као што су опстипација или дијареја и потхрањеност (302).

Гастропареза је један од најпознатијих типова дисмотилитета, који се карактерише одложеним пражњењем желуца. Јавља се са преваленцијом од 4–5% у општој популацији, док се међу критично оболелим пацијентима у интензивној нези чешће среће. Симптоми су мучнина, повраћање, ситост након оброка и губитак телесне тежине. Дијабетес је чест узрок гастропарезе. Хируршка ваготомија или употреба лекова (нпр. опиоида и антидепресива) могу допринети развоју овог стања. Учесталост гастроинтестиналних симптома код дијабетеса досеже до 12% и много је чешћа код дијабетеса тип 1 него дијабетеса тип 2 (280,303).

Илеус се може на различите начине класификовати, али су најчешћи механички и паралички тип. Механички илеус настаје услед физичке опструкције унутар црева, а паралички представља поремећај неуромускуларне природе и чест је након операција абдомена или компликованих интраабдоминалних инфекција. Присутан је бол у стомаку, дистензија абдомена, одсуство перисталтике, повраћање, надимање. Прогноза и исход зависе од дужине трајања и могућности успостављања нормалне исхране. Посебан проблем код пацијената који развију илеус представља појава веће учесталости болничких инфекција што се пацијент дуже лечи (304,305).

Опстипација узрокована опиоидима се јавља код пацијената који су дуго на терапији тим лековима. Присутан је јак абдоминални бол, тешка опстипација уз ретко пражњење црева. Утицај на квалитет живота пацијента је значајан, уз то су изражени и економски аспекти. Постоје уз опиоиде и други лекови који могу изазвати опстипацију, а међу њима су антациди, антиепилептици, трициклични антидепресиви, антипаркинсонци (306).

Синдром иритабилног колона је функционални поремећај ГИТ-а. Може бити изражен са преминацијом опстипације или дијареје и има неуромускуларну и психолошку компоненту. Симптоми који се развијају су абдоминални бол, дијареја или опстипација и могу бити повезани са преосетљивошћу ентеричког нервног система и поремећајем интестиналног мотилитета. Јављају се промене у учесталости и облику столице (307).

Акутна цревна псеудо-опструкција, такође позната као Огилвијев синдром, је акутна дилатација дебелог црева без икакве механичке опструкције, која значајно повећава морталитет, посебно уколико је са компликацијама. У том случају, повезана је са лошијом прогнозом и достиже стопу морталитета до 40%. Просечна старост захваћених овим поремећајем износи око 60 година и већина њих има већи број коморбидитета. Хронична цревна псеудо-опструкција може настати услед миопатских или неуропатских поремећаја (308,309). Дисфагија и поремећаји езофагеалног мотилитета, укључујући ахалазију и дистални езофагеални спазам, представљају поремећаје који утичу на гутање и транспорт хране кроз једњак. Сматра се да петина људи доживи неки поремећај функције једњака (310).

#### 1.5.4. Дијагностика ГИТ дисмотилитета

Оно што је превасходно битно је да се идентификује основни узрок поремећаја, процени тежина дисмотилитета и искључе потенцијално реверзибилни узроци. Почиње се као и увек, од анамнезе, где се утврђују основни симптоми, мучнина, повраћање, абдоминални бол, опстипација или дијареја. Потребно нам је да знамо да ли пацијент болује од неких хроничних болести, попут дијабетеса, користи опиоиде или је имао

претходну операцију абдомена. У току физикалног прегледа може се установити присуство абдоминалне дистензије, осетљивости на палпацију, знакови потхрањености. Можемо и аускултовати абдомен, јер одсуство перисталтичких таласа иде у прилог илеуса. Перкусијом можемо утврдити и границе желуца, величину јетре и слезине у зависности од производње звука, разграничавањем тимпаничног и тупог звука. Лабораторијски преглед крви може указати на крвну слику, електролитни статус и вредности инфламаторних маркера. У случају да постоји сумња на ендокрине или аутоимуне узроке, корисни су нам допунски тестови и хормони штитасте жлезде и серолошки маркери (311–315).

Радиолошке методе, као што су обична рендгенографија абдомена, ултразвук и СТ, користе се за искључивање механичке опструкције и процену анатомских абнормалности. Прецизност радиографије да утврди постојање опструкције је од 50-80%, док за СТ скенер премашује 95%. Ултразвучне методе имају ограничења за примену код опструкција, те се не примењују у некој већој мери, осим код деце за процену пилоричне стенозе. Предност ултразвука се огледа у томе што нема зрачења. Ентерографија уз помоћ магнетне резонанце (MRE) је софистициранија и њоме утврђујемо и процењујемо инфламаторне промене, попут Кронове болести. Видео- капсуларна ендоскопија и MRE се у последње време користе за процену мотилитета и болести танког црева, посебно приликом дијагностиковања крварења и анемије. Предност је у једноставном извођењу и безбедности за самог пацијента (316,317).

У процени поремећаја мотилитета, се могу користити и функционални тестови. Златни стандард за процену пражњења желуца је гастрична сцинтиграфија са техницијумом, а као замена се могу користити и издисајни тестови на бази угљеника. Манометријом се утврђује притисак и перисталтички таласи једњака, желуца и црева (318).

Провера да ли постоји прекомерни бактеријски раст у танком цреву се може испитати издисајним тестовима на бази водоника и метана. Разумевање прекомерног раста бактерија и повезивање са ГИТ сметњама је све већа. Предност ове методе је што није инвазивна и пацијенти је прихватају лакше (319). Процена стања слузокоже ГИТ се обавља ендоскопским процедурама. Биопсијом потврђујемо или искључујемо постојање неопластичног процеса или амилоидозе (320).

#### **1.5.5. Лечење ГИТ дисмотилитета**

Лечење пацијената са ГИТ дисмотилитетом је сложено и захтева приступ више специјалиста. Лечење може бити фармаколошко, хируршко, а као посебно, потребно је истаћи нутритивну подршку (321).

Прокинетички лекови, метоклопрамид и домперидон побољшавају перисталтику и убрзавају пражњење цревног садржаја. Такође, познато је да имају и антиеметичко дејство (322,323). Прукалоприд као агониста серотонинских рецептора је ефикасан у лечењу хроничне опстипације, а макролиди (еритромицин, азитромицин) активирају мотилинске рецепторе и побољшавају перисталтику. Прукалоприд убрзава транзит садржаја и побољшава пражњење кроз дебело црево, а истовремено и убрзава пражњење желуца и пролаз садржаја кроз танко црево (324–326). Метилналтрексон, као периферни опиоидни антагониста, смањује инхибиторни ефекат опиоида на цревни мотилитет и

помаже код постоперативног илеуса. Користи се код пацијената који су на палијативном лечењу, а претходна употреба лаксатива није била од користи (327,328).

Нутритивни дефицит код ових пацијената је изражен и потребно је одржати одређени унос калорија. Код критично оболелих пацијената је неопходно задовољити базалне потребе организма, како би се омогућило нормално функционисање и борба са болешћу. Првенствено је битно да не дође до огромног губитка мишићне масе. Код пацијената са гастропарезом, исхрана са мањим уделом масти и влакана ублажава симптоме. У случају прогредирања стања, које траје данима, потребна је парентерална или ентерална исхрана, зависно од стања пацијента (329–331).

Оперативни захвати се примењују на пацијентима код којих су други терапијски модалитети исцрпљени (332). Гастростомија и јејуностомија су понекад неопходни за адекватну нутритивну подршку. Јејуностомија се врши ређе и то када није могуће урадити гастростомију (333). Ревизија механичке опструкције или ресекција дела црева може побољшати исход и квалитет живота код угрожених пацијената. Иако се пацијенти дуже задрже у болници након хируршког захвата, показано је да је код опструкције црева мања учесталост рецидива код класично оперисаних у односу на лапароскопску операцију. Такође је битно истаћи да постоје студије у којима нема разлика између стварања адхезија после операције, било да су класично, било да су лапароскопски оперисани (334). Електрична стимулација желуца се може применити код гастропарезе која не реагује на терапију. Поред ње, долазе у обзир и пилоропластика и пилоромиотомија као друге опције (335). Такође, психолошки моменат може одиграти улогу и примена одређених психотерапеутских процедура је од помоћи. Когнитивна бихејвиорална терапија може бити од користи код синдрома иритабилног црева или биофидбек код опстипације (336). На крају треба увек имати на уму да је лечење основних болести, дијабетеса, аутоимуних болести и провера терапије која може допринети поремећеном мотилитету од важности за успешно лечење и ублажавање симптома пацијената са ГИТ поремећајима (337,338).

#### **1.5.6. Нови трендови и истраживања у области ГИТ дисмотилитета**

Актуелна су истраживања која у свом фокусу имају изучавање и боље разумевање патофизиолошких механизма, као и покушају да се унапреде дијагностичке методе и развију нове терапије. Улога цревне микробиоте је под лупом истраживача, јер је у студијама показано да дисбиоза представља фактор ризика за настанак ГИД-а. Управо због великог броја микроорганизама који се налазе у цревима, ово је од посебне важности. Захваљујући одржавању микробиоте имамо доста користи, јер учествује у одбрани организма од патогена, добрим делом утиче на имунитет и очување здравља. Давањем пробиотика, пребиотика и трансплантацијом фекалне микробиоте остварује се заштитна улога на домаћину (339).

Биомаркери као што су интестинални протеин везан за масне киселине (I-FABP) и калпротектин у фецесу могу бити показатељи нарушеног интегритета цревне баријере и упалног процеса (340). Усавршавање манометрије високе резолуције и магнетне резонанце ГИТ, може омогућити прецизније праћење мотилитета, као и усавршавање биомаркера који се користе током анализирања, а подразумевају различите вредности покретљивости црева, садржаја течности у абдомену и времену проласка кроз различите сегменте црева (341).



---

Агонисти рецептора за серотонин 5-HT<sub>4</sub> и антагонисти рецептора за мотилин последњих година су у фокусу истраживача као нови лекови који ће моћи да допринесу бољим исходима и да ће моћи да се користе за циљану терапију одређених стања (342).

## 2. Циљеви рада и хипотезе

Циљеви рада:

1. Идентификација фактора који су повезани са појавом озбиљних нежељених дејстава лекова.
2. Идентификација фактора који доприносе појави ГИТ дисмотилитета као нежељеног дејства лекова који се користе код критично оболелих пацијената.

Радне хипотезе истраживања:

1. Пацијенти који имају већи број прописаних лекова су у већем ризику од настанка озбиљних нежељених дејстава лекова.
2. Пацијенти који имају већи Charlson-ов индекс коморбидитета су у већем ризику од настанка озбиљних нежељених дејстава лекова.
3. Пацијенти са оштећењем јетре су у већем ризику од настанка озбиљних нежељених дејстава лекова.
4. Пацијенти који су на терапији антидепресивима су у већем ризику од настанка ГИТ дисмотилитета него пацијенти који нису на антидепресивима.
5. Пацијенти који су на терапији антипсихотика су у већем ризику од настанка ГИТ дисмотилитета него пацијенти који нису на антипсихотика.
6. Старији пацијенти у Јединици интензивног лечења су у већем ризику од настанка ГИТ дисмотилитета.

### 3. Материјал и метод

#### 3.1. Фактори ризика за озбиљна нежељена дејства лекова код хоспитализованих пацијената

##### 3.1.1. Врста студије

Прва студија је била дизајнирана као ретроспективно-проспективна клиничка опсервациона студија по типу студије случај-контрола и имала је за циљ идентификацију фактора који су повезани са појавом озбиљних нежељених дејстава лекова. За ово истраживање је добијено одобрење од стране Етичког одбора УКЦ Крагујевац (број 01/24-57).

##### 3.1.2. Популација која се истраживала

Истраживачку популацију у првој студији су чинили пацијенти који су били хоспитализовани у Универзитетском клиничком центру (УКЦ) у Крагујевцу према доле наведеним укључујућим и искључујућим критеријумима. Случајеви су били пацијенти који су доживели озбиљно нежељено дејство лека, а чија је узрочно-последична веза (каузалност) са применом лека била процењена најмање као вероватна према Нарањо скали. Контроле су били пацијенти без озбиљног нежељеног дејства лека. Контроле су мечоване са случајевима у размери 1:2.

##### Укључујући критеријуми:

- пацијенти који су хоспитализовани у УКЦ Крагујевац
- пацијенти који су примали медикаментозну терапију
- пацијенти за које постоји комплетна медицинска документација

##### Искључујући критеријуми:

- пацијенти са непотпуним подацима
- пацијенти код којих је дошло до предозирања лековима
- пацијенти млађи од 18 година

##### 3.1.3. Узорковање

У првој студији је коришћен „згодни“ узорак консекутивног типа када су у питању случајеви (били су укључени редом сви пацијенти који имају озбиљно нежељено дејство). За сваку контролу су најпре били мечовани сви пацијенти међу потенцијалним контролама које су сличне старости ( $\pm 5$  година) и истог пола. Затим су од мечованих контрола по случајном принципу биле изабране по две контроле. Поступак случајног избора започет је нумерацијом свих потенцијалних „мечованих“ контрола, а завршавао се избором два пацијента, помоћу генератора случајних бројева из програма Microsoft Office Excel. У обзир су били узети пацијенти који су били хоспитализовани у УКЦ Крагујевац у периоду од 1. јануара 2019. до 1. јануара 2024. године.

### 3.1.4. Варијабле које су мерене у студији

#### Зависна варијабла:

1) Постојање озбиљног нежељеног дејства- утврђено на основу извештаја лекара специјалисте који је обављао консултацију, из историје болести. Озбиљно нежељено дејство лека представља нежељено дејство лека које за последицу има смртни исход, непосредну животну угроженост, хоспитализацију или продужетак хоспитализације, инвалидитет или трајно оштећење, урођену аномалију при рођењу или захтева интервенцијске мере у циљу спречавања наведених последица. Узрочно-последична веза између примене лека и појаве нежељеног дејства је требало да буде процењена најмање као вероватна према Нарањо скали. *Schumock и Thornton* скала је коришћена за процену превентабилности озбиљних нежељених дејстава.

#### Независне варијабле:

- 1) Претходна појава нежељеног дејства. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
- 2) Дужина хоспитализације у данима. Квантитативна варијабла.
- 3) Број консултованих лекара. Квантитативна варијабла.
- 4) Укупан број консултација. Квантитативна варијабла.
- 5) Да ли је пацијент лежао у интензивној нези. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.

#### Збуњујуће варијабле:

- 1) Пол. Квалитативна варијабла са две категорије: мушки пол, женски пол.
- 2) Године старости. Квантитативна варијабла.
- 3) Charlson-ов индекс коморбидитета. Квантитативна варијабла.
- 4) Групе прописаних лекова: антихипертензиви, антиепилептици, нестероидни антиинфламаторни лекови, кортикостероиди, антихистаминици,... Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.
- 5) Недавна операција абдомена. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
- 6) Вредности лабораторијских параметара као што су број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, хематокрит, калијум, натријум, серумски креатинин, гликемија, С-реактивни протеин (CRP), аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST)... Варијабле су квантитативне.
- 7) Придружени коморбидитети и стања (нпр. инфаркт миокарда, дијабетес мелитус тип 2, срчана инсуфицијенција, периферна васкуларна болест, цереброваскуларне болести, деменција, било који степен инсуфицијенције бубрега, хронична опструктивна болест плућа, улкус желуца, болест јетре, хемиплегија, солидни тумор...). Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.

Подаци су добијени увидом у медицинску документацију болесника.

### 3.1.5. Снага студије и величина узорка

Најмања потребна величина узорка за прву студију израчуната је коришћењем програма G Power 3.1.9.7. на основу резултата претходно спроведене студије (343). Узимајући у обзир да је жељена снага студије 80%, вероватноћа грешке првог типа (алфа грешка) 5%, статистички тест на основу кога се рачуна разлика међу групама униваријантна логистичка регресија, нормалну дистрибуцију,  $R^2$  вредност од 0,4 и

резултате претходне студије за леветирацетам за који је вредност односа шанси износила 6,87, а учесталост исхода 22,1%, израчунато је да најмања потребна величина групе случајева треба да буде 15 пацијената, а контрола двоструко више (30 пацијента), односно да укупну величину узорка треба да чини најмање 45 пацијената. У студију је укључено укупно 147 пацијената и то 49 случајева и 98 контрола.

### 3.1.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података коришћен је *SPSS* софтверски пакет верзија 18 (*SPSS Inc., Chicago, Illineis, US*). Подаци су прво били обрађени методама дескриптивне статистике. За описивање карактеристика целе популације коришћене су средња вредност, стандардна девијација, медијана и интерквartilни опсег (IQR). Континуалне варијабле у групама случајева и контрола су описане мерама централне тенденције и варијабилности после претходне провере нормалности дистрибуције измерених вредности; ако је дистрибуција била нормална, онда се израчунавала средња вредност као мера централне тенденције, а стандардна девијација као мера варијабилности; уколико дистрибуција није била нормална, резултати су описани помоћу медијане као мере централне тенденције, а IQR као мере варијабилности. Нормалност дистрибуције је проверавана *Kolmogorov-Smirnov* или *Shapiro-Wilk*-овим тестом. Када су у питању категоријске варијабле, оне су биле описане учесталошћу (процентима). Сprovedена је униваријантна анализа разлика у вредностима појединачних варијабли између студијских група. Код континуалних варијабли, које су нормално дистрибуиране у обе студијске групе, поређење је спроведено Студентовим Т тестом; у случају када нема нормалне дистрибуције, поређење је спроведено непараметарским *Mann-Whitney U* тестом. Упорјеђење категоријских варијабли између група, спровођено је Хи квадрат тестом, осим у случајевима где је учесталост појединих карактеристика јако мала, када се користио Фишеров тест. У последњем кораку је спроведена мултиваријантна анализа разлика између студијских група применом бинарне логистичке регресије. Значај појединих варијабли за исход студије је процењиван на основу односа шанси (*Odds ratio*) прилагођеног за ефекте других варијабли. Резултати су приказани табеларно и графички. Резултати су сматрани значајним ако је вероватноћа нулте хипотезе била мања од 0,05.

### **3.2. Фактори повезани са гастроинтестиналним дисмотилитетом код критично оболелих пацијената**

#### **3.2.1. Врста студије**

Друга студија је била дизајнирана као ретроспективна студија пресека и имала је за циљ идентификацију фактора који доприносе појави ГИТ дисмотилитета. За ово истраживање је добијено одобрење од стране Етичког одбора УКЦ Крагујевац (број 01/22-198).

#### **3.2.2. Популација која се истраживала**

Истраживачку популацију у другој студији су чинили критично оболели пацијенти у Јединици интензивног лечења у оквиру Службе за анестезиологију и реаниматологију, Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу према доле наведеним укључујућим и искључујућим критеријумима.

##### **Укључујући критеријуми:**

- пацијенти који испуњавају услове за критичну болест (присуство акутне органске дисфункције једног или више органских система или претећи ризик за њен настанак и потребу за њеним интензивним праћењем и мониторингом)
- да пацијенти буду дуже од 48 часова у јединици интензивног лечења
- пацијенти који имају попуштање органа које је настало услед акутне болести

##### **Искључујући критеријуми:**

- пацијенти млађи од 18 година
- пацијенти са непотпуним подацима
- труднице
- пацијенти на хроничном програму хемодијализе
- пацијенти са декомпензованом цирозом јетре
- пацијенти који имају хронична гастроинтестинална обољења (гастроезофагеална рефлуксна болест, пептички улкус, гастритис, инфламаторна болест црева, иритабилни колон, хронична дијареја, итд.)

#### **3.2.3. Узорковање**

У другој студији је коришћен „згодни“ узорак консекутивног типа за ретроспективну студију пресека. Укључени су сви пацијенти који су задовољавали укључујуће критеријуме, а који су лечени у периоду од 1. јануара 2016. до 1. јануара 2022. године у Јединици интензивног лечења УКЦ Крагујевац.

#### **3.2.4. Варијабле које су мерене у студији**

##### **Зависне варијабле:**

- 1) постојање паралитичког илеуса- утврђено на основу извештаја лекара специјалисте који је обављао консултацију, из историје болести.
- 2) постојање гастроезофагеалног рефлукса- утврђено на основу извештаја лекара специјалисте који је обављао консултацију, из историје болести.

- 3) постојање мучнине - утврђено на основу извештаја лекара специјалисте који је обављао консултацију, из историје болести.
- 4) постојање повраћања- утврђено на основу извештаја лекара специјалисте који је обављао консултацију, из историје болести.
- 5) постојање опстипације- утврђено на основу извештаја лекара специјалисте који је обављао консултацију, из историје болести.

#### Независне варијабле:

- 1) Примена механичке вентилације. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
- 2) Примена опиоида. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
- 3) Недавне операције абдомена. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
- 4) Сепса. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
- 5) Шок. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.

#### Збуњујуће варијабле:

- 1) Пол. Квалитативна варијабла са две категорије: мушки пол, женски пол.
- 2) Године старости. Квантитативна варијабла.
- 3) Charlson-ов индекс коморбидитета. Квантитативна варијабла.
- 4) Групе прописаних лекова: антидијабетици, антихипертензиви, антибиотици, нестероидни антиинфламаторни лекови, инхибитори протонске пумпе, антидепресиви, антипсихотици, H<sub>2</sub> блокатори, кортикостероиди, хепарин. Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.
- 5) Вредности лабораторијских параметара као што су број леукоцита, број тромбоцита, хематокрит, калијум, натријум, серумски креатинин,... Варијабле су квантитативне.
- 6) Тежина акутне болести изражена у виду QSOFA скорa (Quick Sequential Organ Failure Assessment score) који је израчунат на основу података из историје болести). Квантитативна варијабла.
- 7) Глазговска скала коме. Квантитативна варијабла.
- 8) Придружени коморбидитети и стања (нпр. инфаркт миокарда, дијабетес мелитус тип 2, срчана инсуфицијенција, периферна васкуларна болест, цереброваскуларне болести, деменција, хронична опструктивна болест плућа, улкус желуца, болест јетре, хемиплегија, акутна бубрежна инсуфицијенција, солидни тумор...). Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.

Подаци су добијени увидом у медицинску документацију болесника.

#### 3.2.5. Снага студије и величина узорка

Најмања потребна величина узорка за другу студију је израчуната на основу резултата претходно спроведене студије (344) користећи *Schlesselman*-ов метод (345) и следећу формулу:

$$N = \frac{\left\{ Z_{\alpha} \sqrt{2\mu(1-\mu)} + Z_{\beta} \sqrt{f(1-f) + p_3 q_3} \right\}^2}{(f - p_3)^2}$$

Узимајући у обзир да је жељена снага студије 80%, вероватноћа грешке првог типа (алфа грешка) 5%, инциденција исхода 51%, преваленција фактора ризика из

претходне студије (инхалационе повреде) 54% и значајан прилагођени однос шанси за фактор ризика 1,61, израчунато је да најмање треба да буде 68 пацијената по студијској групи, тј. најмање укупно 136 пацијената. У студију је било укључено укупно 185 пацијената.

### 3.2.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података коришћен је *SPSS* софтверски пакет верзија 18 (*SPSS Inc., Chicago, Illineis, US*). Подаци су прво били обрађени методама дескриптивне статистике. За описивање карактеристика целе популације коришћене су средња вредност, стандардна девијација, медијана и *IQR*. Континуалне варијабле у групама случајева и контрола су описане мерама централне тенденције и варијабилности после претходне провере нормалности дистрибуције измерених вредности; ако је дистрибуција била нормална, онда се израчунавала средња вредност као мера централне тенденције, а стандардна девијација као мера варијабилности; уколико дистрибуција није била нормална, резултати су описани помоћу медијане као мере централне тенденције, а *IQR* као мере варијабилности. Нормалност дистрибуције је проверавана *Kolmogorov-Smirnov* или *Shapiro-Wilk*-овим тестом. Када су у питању категоријске варијабле, оне су биле описане учесталošћу (процентима). Сprovedена је униваријантна анализа разлика у вредностима појединачних варијабли између студијских група. Код континуалних варијабли, које су нормално дистрибуиране у обе студијске групе, поређење је спроведено Студентовим *T* тестом; у случају када нема нормалне дистрибуције, поређење је спроведено непараметарским *Mann-Whitney U* тестом. Упорјеђење категоријских варијабли између група, спровођено је Хи квадрат тестом, осим у случајевима где је учесталост појединих карактеристика јако мала, када се користио Фишеров тест. У последњем кораку је спроведена мултиваријантна анализа разлика између студијских група применом бинарне логистичке регресије. Значај појединих варијабли за исход студије је процењиван на основу односа шанси (*Odds ratio*) прилагођеног за ефекте других варијабли. Резултати су приказани табеларно и графички. Резултати су сматрани значајним ако је вероватноћа нулте хипотезе била мања од 0,05.



## 4. Резултати

### 4.1. Фактори ризика за озбиљна нежељена дејства лекова код хоспитализованих пацијената

#### 4.1.1. Опште карактеристике популације прве студије

У првој студији је укупно 147 хоспитализованих пацијената у Универзитетском клиничком центру у Крагујевац укључено у студију.

Просечна старост пацијената била је  $62,50 \pm 13,2$  година (медијана:63; IQR:14), од којих 49% чине старији од 65 година. Број случајева који су имали озбиљна нежељена дејства лекова је 49 (33,3%), а укупан број контрола 98 (66,7%). Троје пацијената (2%) је умрло. Тешку нежељену реакцију опасну по живот имао је 21 пацијент (14,3%). Двадесет пет пацијената захтевало је продужену хоспитализацију (17%). Просечна дужина хоспитализације била је  $10,84 \pm 3,52$  дана (медијана:10; IQR:5). Просечан број лекара који су били у консултацијама био је  $4,18 \pm 1,69$  (медијана:4; IQR:2), док је укупан број консултација у просеку био  $6,06 \pm 2,49$  (медијана:6; IQR:3). Основне карактеристике популације приказане су у следећим графиконима и табелама.



График 1. Дистрибуција испитаника према полу

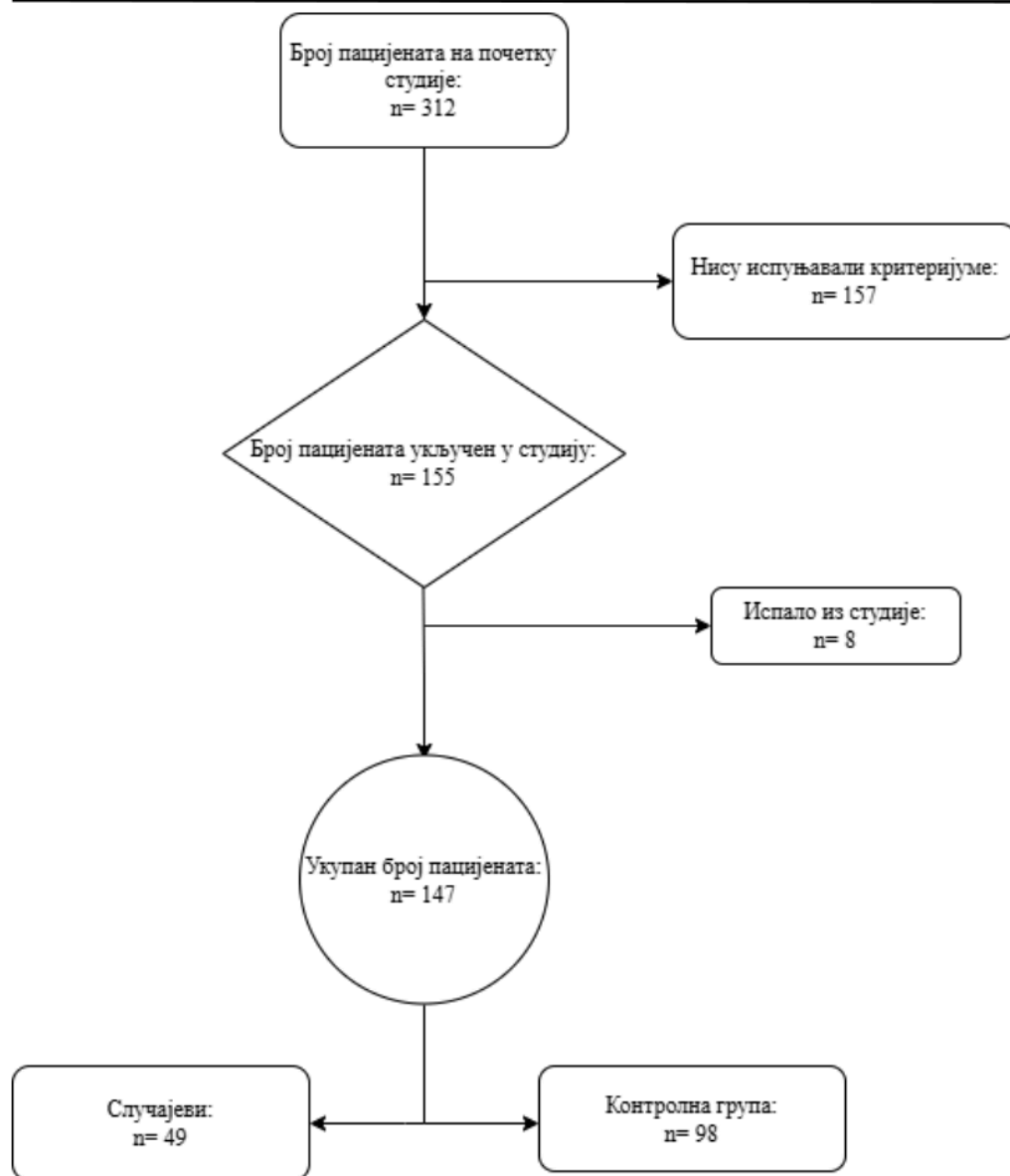


График 2. Дијаграм тока који описује процес селекције испитаника

Подаци о карактеристикама испитиваног узорка, забележеним озбиљним нежељеним дејствима лекова и њиховој превентабилности приказани су у Табелама 1-7. Идентификована озбиљна нежељена дејства лекова представљена су у Табели 6, затим класификована према њиховој превентабилности у Табели 7 („дефинитивно се могу спречити“, „вероватно се могу спречити“ и „не могу се спречити“).

Најчешћи коморбидитети међу пацијентима били су дијабетес мелитус тип 2, срчана инсуфицијенција и периферна васкуларна болест. Детаљан приказ заступљености коморбидитета приказан је у Табели 1.

Табела 1. Дистрибуција коморбидитета пацијената.

| Коморбидитет                               | Учесталост (проценат) |
|--------------------------------------------|-----------------------|
| Дијабетес мелитус тип 2 (да/не)            | 70/77 (47,6%/52,4%)   |
| Инфаркт миокарда (да/не)                   | 39/108 (26,5%/73,5%)  |
| Срчана инсуфицијенција (да/не)             | 73/74 (49,7%/50,3%)   |
| Периферна васкуларна болест (да/не)        | 51/96 (34,7%/65,3%)   |
| Цереброваскуларне болести (да/не)          | 23/124 (15,6%/84,4%)  |
| Деменција (да/не)                          | 13/134 (8,8%/91,2%)   |
| Хронична опструктивна болест плућа (да/не) | 32/115 (21,8%/78,2%)  |
| Недавна операција абдомена (да/не)         | 11/136 (7,5%/92,5%)   |
| Улкус желуца (да/не)                       | 31/116 (21,1%/78,9%)  |
| Болест јетре (да/не)                       | 15/132 (10,2%/89,8%)  |
| Хемиплегија (да/не)                        | 4/143 (2,7%/97,3%)    |
| Солидни тумор (да/не)                      | 28/119 (19%/81%)      |
| Бубрежна инсуфицијенција (да/не)           | 26/121 (17,7%/82,3%)  |

Укупан број прописаних лекова био је 271 односно  $5,53 \pm 1,916$  лекова по пацијенту у групи случајева, док је у контролној групи укупан број прописаних лекова био 508, односно  $5,18 \pm 1,719$  по пацијенту. Резултати указују да су најчешће коришћени лекови били антихипертензиви и то пре свега  $\beta$ -блокатори, као и нестероидни антиинфламаторни лекови. Детаљан приказ заступљености примене појединачних група лекова приказан је у Табели 2.

Табела 2. Најчешће примењиване групе лекова.

| Група лекова             | Учесталост (проценат) |
|--------------------------|-----------------------|
| Антихипертензиви (да/не) | 83/64 (56,5%/43,5%)   |
| Антиепилептици (да/не)   | 37/110 (25,2%/74,8%)  |
| НСАИЛ (да/не)            | 86/61 (58,5%/41,5%)   |
| Кортикостероиди (да/не)  | 52/95 (35,4%/64,6%)   |
| Антихистаминици (да/не)  | 57/90 (38,8%/61,2%)   |

Скраћенице: НСАИЛ- нестероидни антиинфламаторни лекови

Најчешћа детектована одступања у лабораторијским параметрима била су у вредностима еритроцита, хемоглобина и гликемије. Детаљан приказ лабораторијских параметара приказан је у Табели 3.

Табела 3. Просечне вредности лабораторијских параметара.

| Лабораторијски параметар | Средња вредност $\pm$ SD, медијана, IQR | Јединице мерења    |
|--------------------------|-----------------------------------------|--------------------|
| Тромбоцити               | 248,44 $\pm$ 65,23, 246, 96             | $\times 10^9/L$    |
| Еритроцити               | 3,77 $\pm$ 0,85, 3,41, 1,17             | $\times 10^{12}/L$ |
| Серумски креатинин       | 84,84 $\pm$ 38,82, 75, 40               | $\mu mol/L$        |
| Натријум                 | 140,02 $\pm$ 7,46, 139, 7               | mmol/L             |
| Калијум                  | 4,101 $\pm$ 0,73, 4,1, 0,8              | mmol/L             |
| Хематокрит               | 0,33 $\pm$ 0,06, 0,33, 0,08             | L/L                |
| Леукоцити                | 9,21 $\pm$ 3,57, 9,1, 4,8               | $\times 10^9/L$    |
| Хемоглобин               | 105,21 $\pm$ 22,6, 98, 36               | g/L                |
| ALT                      | 27,38 $\pm$ 28,4, 21, 17                | U/L                |
| AST                      | 29,81 $\pm$ 31,4, 24, 17                | U/L                |
| Гликемија                | 8,4 $\pm$ 4,55, 7,9, 3,2                | mmol/L             |
| CRP                      | 15,14 $\pm$ 28,76, 8, 7                 | mg/L               |

Скраћенице: CRP - С-реактивни протеин, ALT- аланин аминотрансфераза, AST -аспартат аминотрансфераза, SD- стандардна девијација, IQR- интерквartilни опсег

Занимљиво је да је претходна појава нежељеног дејства лека забележена код 14 пацијената и код сваког од њих се развило озбиљно нежељено дејство лека. Charlson-ов индекс коморбидитета који нам процењује вероватноћу десетогодишњег преживљавања је био висок, што нам указује на малу вероватноћу да ће пацијенти преживети у наредних десет година.

Табела 4. Остале релевантне карактеристике популације које се не могу категорисати по групама.

| Параметар                                          | Учесталост (проценат) за категоријске варијабле, средња вредност $\pm$ SD, медијана, IQR за континуалне варијабле |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Претходна појава нежељеног дејства (да/не)         | 14/133 (9,5%/90,5%)                                                                                               |
| Да ли је пацијент лежао у интензивној нези (да/не) | 42/105 (28,6%/71,4%)                                                                                              |
| Charlson-ов индекс коморбидитета                   | 6,75 $\pm$ 1,91, 7, 2                                                                                             |

Скраћенице: SD- стандардна девијација, IQR- интерквартилни опсег

У Табели 5 су детаљно приказане карактеристике испитаника према групама формираним на основу постојања озбиљних нежељених дејстава лекова. Није било статистички значајне разлике у полу и старости између случајева и контрола. У групи случајева са озбиљним нежељеним дејствима било је значајно више пацијената са непосредном животном угроженошћу, продуженом хоспитализацијом и продуженим бораваком у болници. Такође, у групи случајева био је консултован значајно већи број лекара и био је већи укупан број консултација. Ово наглашава клинички значај нежељених дејстава у погледу исхода лечења. Претходна појава нежељених дејстава лекова, боравак у интензивној нези, срчана инсуфицијенција, периферна васкуларна болест, цереброваскуларне болести и недавна операција абдомена су били чешћи код пацијената са озбиљним нежељеним дејствима.

Табела 5. Карактеристике испитаника према групама формираним на основу исхода-озбиљног нежељеног дејства.

| Параметар                             | Случајеви (n=49)<br>Учесталост (проценат), медијана [IQR] | Контроле (n=98)<br>Учесталост (проценат), медијана [IQR] | Вероватноћа нулте хипотезе (p) |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Пол (м/ж)                             | 24/25 (49%/51%)                                           | 50/48 (51%/49%)                                          | 0,953                          |
| Старост                               | 63 [15]                                                   | 64 [12]                                                  | 0,946                          |
| Смртни исход (да/не)                  | 3/46 (6,1%/ 93,9%)                                        | 0/98 (0%/ 100%)                                          | 0,063                          |
| Непосредна животна угроженост (да/не) | 21/28 (42,9%/ 57,1%)                                      | 0/98(0%/ 100%)                                           | 0,000*                         |
| Продужетак хоспитализације (да/не)    | 25/24 (51%/ 49%)                                          | 0/98 (0%/ 100%)                                          | 0,000*                         |
| Дужина хоспитализације у данима       | 12 [6]                                                    | 10 [4]                                                   | 0,019*                         |
| Број консултованих лекара             | 5 [3]                                                     | 3 [1]                                                    | 0,000*                         |

|                                                           |                      |                      |        |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| <b>Укупан број консултација</b>                           | 8 [3]                | 5 [2]                | 0,000* |
| <b>Претходна појава нежељеног дејства (да/не)</b>         | 14/35(28,6%/71,4%)   | 0/98 (0%/ 100%)      | 0,000* |
| <b>Да ли је пацијент лежао у интензивној нези (да/не)</b> | 30/19 (61,2%/38,8%)  | 12/86 (12,2%/87,8 %) | 0,000* |
| <b>Дијабетес мелитус тип 2 (да/не)</b>                    | 23/26 (46,9%/53,1 %) | 47/51 (48%/52 %)     | 1,000  |
| <b>Инфаркт миокарда (да/не)</b>                           | 9/40 (18,4%/81,6 %)  | 30/68 (30,6%/69,4%)  | 0,165  |
| <b>Срчана инсуфицијенција (да/не)</b>                     | 36/13 (73,5%/26,5%)  | 37/61 (37,8%/62,2 %) | 0,000* |
| <b>Периферна васкуларна болест (да/не)</b>                | 26/23 (53,1%/46,9 %) | 25/73 (25,5%/74,5 %) | 0,002* |
| <b>Цереброваскуларне болести (да/не)</b>                  | 13/36 (26,5%/73,5 %) | 10/88 (10,2%/89,8%)  | 0,02*  |
| <b>Деменција (да/не)</b>                                  | 3/46 (6,1%/93,9 %)   | 10/88 (10,2%/89,8%)  | 0,608  |
| <b>Хронична опструктивна болест плућа (да/не)</b>         | 2/47 (4,1%/95,9%)    | 30/68 (30,6%/69,4 %) | 0,001* |
| <b>Недавна операција абдомена (да/не)</b>                 | 9/40 (18,4%/81,6 %)  | 2/96 (2%/98%)        | 0,001* |
| <b>Улкус желуца (да/не)</b>                               | 14/35 (28,6%/71,4 %) | 17/81 (17,3%/82,7 %) | 0,174  |
| <b>Болест јетре (да/не)</b>                               | 6/43 (12,2%/89,8 %)  | 9/89 (9,2%/90,8 %)   | 0,773  |
| <b>Хемиплегија (да/не)</b>                                | 3/46 (6,1%/93,9 %)   | 1/97 (1%/99%)        | 0,210  |
| <b>Солидни тумор (да/не)</b>                              | 6/43 (12,2%/87,8 %)  | 22/76 (22,4%/77,6 %) | 0,207  |
| <b>Бубрежна инсуфицијенција (да/не)</b>                   | 7/42 (14,3%/85,7 %)  | 19/79 (19,4%/80,6 %) | 0,593  |
| <b>Антихипертензивни (да/не)</b>                          | 19/30 (38,8%/61,2 %) | 64/34 (65,3%/34,7 %) | 0,004* |
| <b>Антиепилептици (да/не)</b>                             | 10/39 (20,4%/79,6 %) | 27/71 (27,6%/72,4 %) | 0,460  |
| <b>НСАИЛ (да/не)</b>                                      | 17/32 (34,7%/65,3 %) | 69/29 (70,4%/29,6%)  | 0,000* |
| <b>Кортикостероиди (да/не)</b>                            | 33/16 (67,3%/32,7 %) | 19/79 (19,4%/80,6%)  | 0,000* |
| <b>Антихистаминици (да/не)</b>                            | 36/13 (73,5%/26,5 %) | 21/77 (21,4%/78,6%)  | 0,000* |
| <b>Тромбоцити</b>                                         | 287 [77]             | 237 [89]             | 0,005* |

|                                         |             |             |        |
|-----------------------------------------|-------------|-------------|--------|
| <b>Еритроцити</b>                       | 3,65 [1,1]  | 3,4 [1,2]   | 0,019* |
| <b>Серумски креатинин</b>               | 85 [25]     | 68 [41]     | 0,002* |
| <b>Натријум</b>                         | 140 [7]     | 139 [8]     | 0,818  |
| <b>Калијум</b>                          | 3,8 [0,7]   | 4,2 [0,9]   | 0,004* |
| <b>Хематокрит</b>                       | 0,35 [0,09] | 0,32 [0,08] | 0,008* |
| <b>Леукоцити</b>                        | 9,3 [5,6]   | 8,8 [4,1]   | 0,372  |
| <b>Хемоглобин</b>                       | 101 [39]    | 96 [35]     | 0,208  |
| <b>ALT</b>                              | 22 [21]     | 21 [16]     | 0,257  |
| <b>AST</b>                              | 31 [16]     | 22,5 [17]   | 0,041* |
| <b>Гликемија</b>                        | 7,9 [3,8]   | 7,75 [3]    | 0,161  |
| <b>CRP</b>                              | 8,2 [11,4]  | 7,1 [5,3]   | 0,034* |
| <b>Charlson-ов индекс коморбидитета</b> | 7 [5]       | 7 [1]       | 0,014* |

Скраћенице: НСАИЛ- нестероидни антиинфламаторни лекови, CRP - C-реактивни протеин, ALT- аланин аминотрансфераза, AST -аспартат аминотрансфераза; Учесталост (проценат) за категоријске варијабле, медијана, IQR за континуалне варијабле; \*-статистички значајно

Озбиљна нежељена дејства која су уочена су забележена у свим системима органа, без неке посебне предилекције. Најчешћа је била остеопороза са патолошким преломом и јатрогени Кушингов синдром. Детаљан приказ најчешћих озбиљних нежељених дејстава приказан је у Табели 6.

Табела 6. Најчешћа озбиљна нежељена дејства лекова.

| <b>Озбиљно нежељено дејство лека</b>                                 | <b>Учесталост</b> | <b>Проценат</b> | <b>Лек који је изазвао НДЛ</b>      |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------------|
| <b>Стивен-Джонсонов синдром</b>                                      | 1/49              | 2%              | <b>Триметоприм, сулфаметоксазол</b> |
| <b>Јатрогени Кушингов синдром</b>                                    | 9/49              | 18,4%           | <b>Глукокортикоид</b>               |
| <b>Анафилактички шок узрокован леком</b>                             | 8/49              | 16,3%           | <b>Ибупрофен</b>                    |
| <b>Запаљење штитасте жлезде узроковано употребом лека</b>            | 7/49              | 14,3%           | <b>Амјодарон</b>                    |
| <b>Неаутоимуна анемија узрокована хемолизом због употребе лекова</b> | 3/49              | 6,1%            | <b>Метилдопа</b>                    |
| <b>Катаракта узрокована леком</b>                                    | 5/49              | 10,2%           | <b>Глукокортикоид</b>               |
| <b>Генерализован осип коже узрокован лековима</b>                    | 4/49              | 8,2%            | <b>Ибупрофен</b>                    |
| <b>Системски еритемски лупус узрокован лековима</b>                  | 4/49              | 8,2%            | <b>Хинидин</b>                      |
| <b>Остеопороза са патолошким преломом узрокована лековима</b>        | 8/49              | 16,3%           | <b>Глукокортикоид</b>               |

Скраћенице: НДЛ- нежељено дејство лека



Забележен је значајан проценат превентабилних нежељених дејстава и то 63,3% („дефинитивно превентабилно“ и „вероватно превентабилно“) код чак 31 случаја озбиљног нежељеног дејства лека, што је скоро 2/3 од укупног броја озбиљних нежељених дејстава лека. Детаљан приказ превентабилности озбиљних нежељених дејстава лекова приказан је у Табели 7.

Табела 7. Превентабилност озбиљних нежељених дејстава лекова.

| Озбиљно нежељено дејство лека                                        | Број случајева НДЛ | Проценат |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|
| Дефинитивно превентабилно                                            | 10                 | 20,4%    |
| <b>Стивен- Џонсонов синдром</b>                                      | 1                  | 2,0%     |
| <b>Катаракта узрокована леком</b>                                    | 5                  | 10,2%    |
| <b>Системски еритемски лупус узрокован лековима</b>                  | 4                  | 8,2%     |
| Вероватно превентабилно                                              | 21                 | 42,9%    |
| <b>Јатрогени Кушингов синдром</b>                                    | 9                  | 18,4%    |
| <b>Анафилактички шок узрокован леком</b>                             | 4                  | 8,2%     |
| <b>Остеопороза са патолошким преломом узрокована лековима</b>        | 8                  | 16,3%    |
| Непревентабилно                                                      | 18                 | 36,7%    |
| <b>Анафилактички шок узрокован леком</b>                             | 4                  | 8,2%     |
| <b>Запаљење штитасте жлезде узроковано употребом лека</b>            | 7                  | 14,2%    |
| <b>Генерализован осип коже узрокован лековима</b>                    | 4                  | 8,2%     |
| <b>Неаутоимунa анемија узрокована хемолизом због употребе лекова</b> | 3                  | 6,1%     |



#### 4.1.2. Анализа фактора повезаних са озбиљним нежељеним дејствима лекова

Однос између независних и збуњујућих фактора и озбиљних нежељених дејстава лека истражен је мултиваријантном бинарном логистичком регресијом. Користећи методу постепеног условног избора варијабли унапред (енг. forward conditional stepwise method), конструисан је модел са читавим скупом могућих предиктора:

- Број консултованих лекара
- Укупан број консултација
- Charlson-ов индекс коморбидитета
- Прописани антихистаминици
- Прописани антихипертензивни
- Прописани опиоиди
- Прописани НСАИЛ
- Серумски ниво хемоглобина
- Серумски ниво прокалцитонина
- Серумски ниво ALT
- Серумски ниво CRP
- Пол пацијената

Испуњене су све претпоставке логистичке регресије: нема екстремних одступања, довољно је велики узорак, нема мултиколинеарности (фактор инфлације варијансе, или VIF је био испод 2 за све предикторе), независност мерења, нормалност дистрибуције резидуа. Седам атипичних <sup>3</sup> узорака је искључено из анализе. Hosmer and Lemeshow тест је био 1,729 (df = 8, p = 0,988), Cox & Snell R square 0,628 и Nagelkerke R square 0,872.

Фактори наведени у Табели 8 укључени су у коначни модел, који је пружио адекватност модела. Укупан број консултација, Charlson-ов индекс коморбидитета, CRP, антихистаминици, антихипертензивни су показани као фактори који утичу на појаву озбиљних нежељених дејстава лекова.

Charlson-ов индекс коморбидитета и антихипертензивни су идентификовани као протективни фактори, док су факторе ризика представљали укупан број консултација, повишен ниво CRP-а и примена антихистаминика.

Табела 8. Статистички значајни предиктори појаве озбиљних нежељених дејстава идентификовани мултиваријантном логистичком регресијом.

| Фактор ризика                    | Униваријантна логистичка регресија<br>Сиров OR <sup>1</sup> са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | Мултиваријантна логистичка регресија<br>Прилагођени <sup>4</sup> OR <sup>1</sup> са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | p <sup>3</sup> вредност |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Укупан број консултација         | 4,220 (2,560-6,957)                                                                                           | 5,598 (2,335-13,420)                                                                                                               | 0,00*                   |
| Charlson-ов индекс коморбидитета | 0,680 (0,554-0,835)                                                                                           | 0,298 (0,143-0,621)                                                                                                                | 0,01*                   |
| CRP                              | 1,056 (1,007-1,106)                                                                                           | 1,070 (1,001-1,144)                                                                                                                | 0,04*                   |
| Антихистаминици                  | 10,154 (4,557-22,527)                                                                                         | 14,368 (2,580-80,007)                                                                                                              | 0,02*                   |
| Антихипертензивни                | 0,336 (0,166-0,684)                                                                                           | 0,149 (0,028-0,807)                                                                                                                | 0,03*                   |

Скраћенице: CRP - C-реактивни протеин; <sup>1</sup>OR- однос шанси; <sup>2</sup>CI- интервал поверења; <sup>3</sup>p- вероватноћа нулте хипотезе; <sup>4</sup>Прилагођен –прилагођавање извршено за укупан број консултација, Charlson-ов индекс коморбидитета, CRP, антихистаминике, антихипертензиве. \*-статистички значајно.

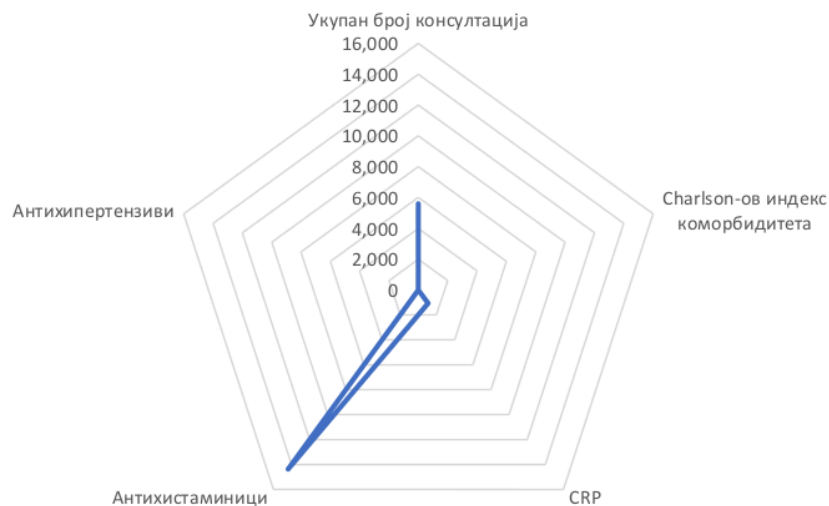


График 3. Графички приказ јачине утицаја предиктора на озбиљна нежељена дејства

## 4.2. Фактори повезани са гастроинтестиналним дисмотилитетом код критично оболелих пацијената

### 4.2.1. Опште карактеристике популације друге студије

Друга студија је обухватила укупно 185 пацијената лечених у Јединици интензивног лечења. Просечна старост пацијената била је  $65,55 \pm 16,1$  година (медијана:69; IQR:19), од којих 60% чине старији од 65 година.

Број случајева који су имали илеус је 95 (51,4%), а укупан број контрола је 90 (48,6%). Пацијенти су били упарени по полу и старости. Нису пронађене контроле за 5 пацијената. Гастроезофагеални рефлукс је имао 121 пацијент (65,4%). Мучнина је детектована код 92 пацијента (49,7%). Повраћање је детектовано код 60 пацијената (32,4%). Опстипација је забележена код 104 пацијента (56,2%). Укупно 160 пацијената (86,5%) имало је неки облик гастроинтестиналног дисмотилитета.

Основне карактеристике популације приказане су у следећим графиконима и табелама.

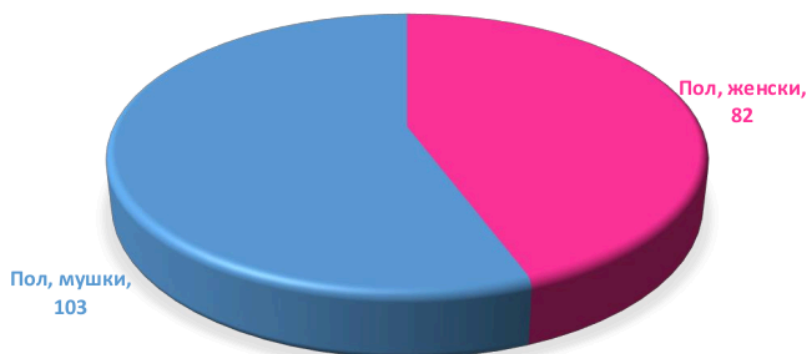


График 4. Дистрибуција испитаника према полу

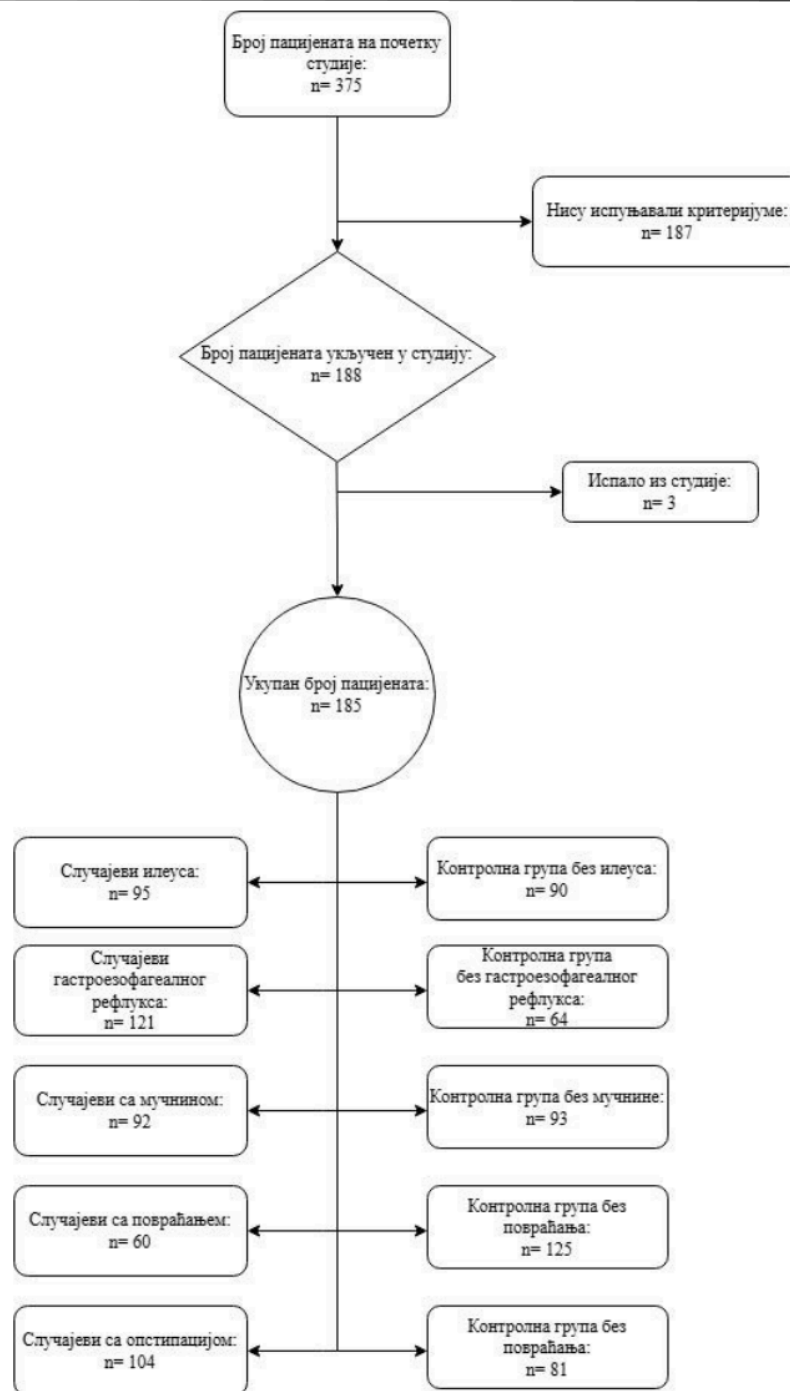


График 5. Дијаграм тока који описује процес селекције испитаника

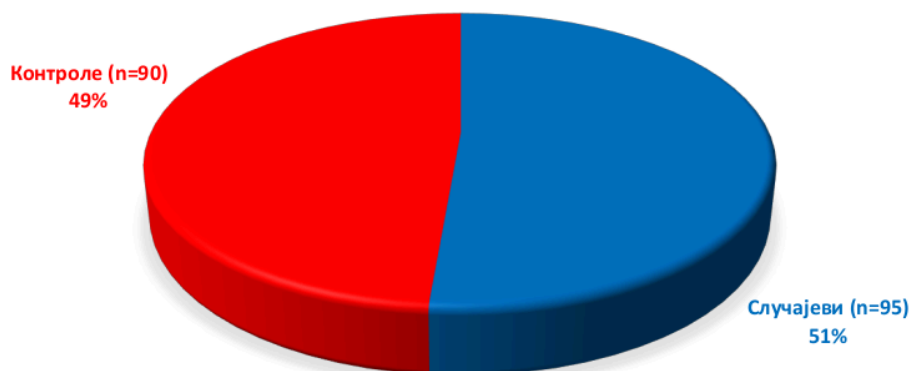
**ИЛЕУС**

График 6. Дистрибуција испитаника према исходу-илеусу

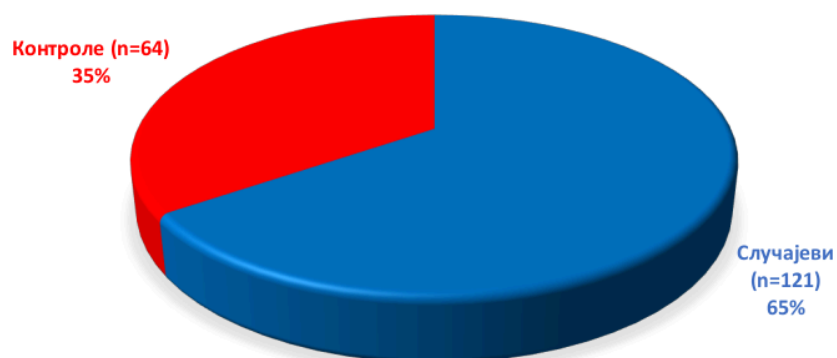
**ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНИ РЕФЛУКС**

График 7. Дистрибуција испитаника према исходу-гастроезофагеалном рефлуксу

## МУЧНИНА

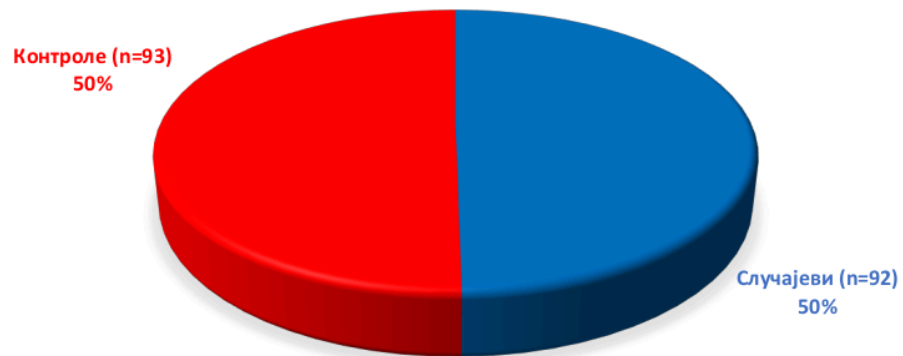


График 8. Дистрибуција испитаника према исходу-мучнини

## ПОВРАЋАЊЕ

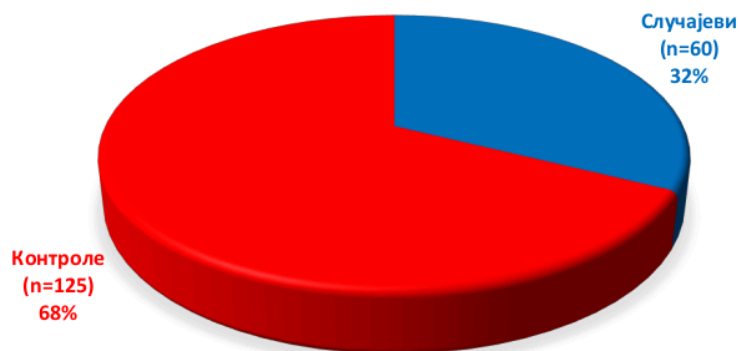


График 9. Дистрибуција испитаника према исходу-повраћању

---

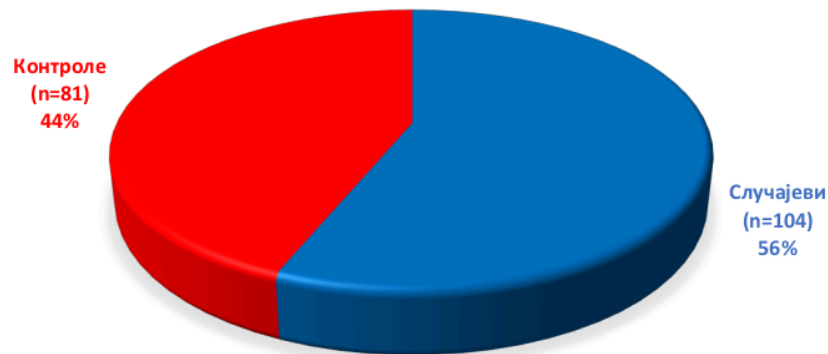
**ОПСТИПАЦИЈА**

График 10. Дистрибуција испитаника према исходу-опстипацији

Подаци о карактеристикама испитиваног узорка, коморбидитетима, најчешћим примењиваним групама лекова, лабораторијски параметри, као и остале релевантне карактеристике популације, приказани су у Табелама 9-12.

Најчешћи коморбидитети код пацијената са гастроинтестиналним дисмотилитетом били су срчана инсуфицијенција, дијабетес мелитус тип 2 и присутност солидног тумора. Детаљан приказ дистрибуције коморбидитета пацијената приказан је у Табели 9.

Табела 9. Дистрибуција коморбидитета пацијената.

| Коморбидитет                               | Учесталост (проценат) |
|--------------------------------------------|-----------------------|
| Дијабетес мелитус тип 2 (да/не)            | 122/63 (65,9%/34,1%)  |
| Шок (да/не)                                | 89/96 (48,1%/51,9%)   |
| Инфаркт миокарда (да/не)                   | 51/134 (27,6%/72,4%)  |
| Срчана инсуфицијенција (да/не)             | 138/47 (74,6%/25,4%)  |
| Периферна васкуларна болест (да/не)        | 66/119 (35,7%/64,3%)  |
| Цереброваскуларне болести (да/не)          | 62/123 (33,5%/66,5%)  |
| Деменција (да/не)                          | 23/162 (12,4%/87,6%)  |
| Хронична опструктивна болест плућа (да/не) | 85/100 (45,9%/54,1%)  |
| Болест везивног ткива (да/не)              | 3/182 (1,6%/98,4%)    |
| Улкус желуца (да/не)                       | 95/90 (51,4%/48,6%)   |
| Болест јетре (да/не)                       | 7/178 (3,8%/96,2%)    |
| Хемиплегија (да/не)                        | 25/160 (13,5%/86,5%)  |
| Солидни тумор (да/не)                      | 104/81 (56,2%/43,8%)  |
| Акутна бубрежна инсуфицијенција (да/не)    | 88/97 (47,6%/52,4%)   |
| Недавна операција абдомена (да/не)         | 51/134 (27,6%/72,4%)  |
| Сепса (да/не)                              | 86/99 (46,5%/53,5%)   |

У погледу најчешће прописиваних антибиотика, издвојили су се пре свега резервни антибиотици- меропенем, ванкомицин и колистиметат натријум, затим инхибитори протонске пумпе- пантопразол и нестероидни антиинфламаторни лекови- ибупрофен. Детаљан приказ најчешће примењиваних група лекова код пацијената са гастроинтестиналним дисмотилитетом приказан је у Табели 10.



Табела 10. Најчешће примењиване групе лекова.

| Група лекова                       | Учесталост (проценат) |
|------------------------------------|-----------------------|
| Антидијабетици (да/не)             | 116/69 (62,7%/37,3%)  |
| Антихипертензивни (да/не)          | 121/64 (65,4%/34,6%)  |
| Антибиотици (да/не)                | 160/25 (86,5%/13,5%)  |
| Опиоиди (да/не)                    | 112/73 (60,5%/39,5%)  |
| НСАИЛ (да/не)                      | 129/56 (69,7%/30,3%)  |
| Инхибитори протонске пумпе (да/не) | 135/50 (73,0%/27,0%)  |
| Антидепресиви (да/не)              | 32/153 (17,3%/82,7%)  |
| Антипсихотици (да/не)              | 17/168 (9,2%/90,8%)   |
| H <sub>2</sub> блокатори (да/не)   | 55/130 (29,7%/70,3%)  |
| Кортикостероиди (да/не)            | 31/154 (16,8%/83,2%)  |
| Хепарин (да/не)                    | 129/56 (69,7%/30,3%)  |

Скраћенице: НСАИЛ- нестероидни антиинфламаторни лекови.

Најчешћа одступања у лабораторијским параметрима била су у вредностима леукоцита, хематокрита и серумског креатинина. Детаљан приказ просечних лабораторијских параметара код пацијената са гастроинтестиналним дисмотилитетом приказан је у Табели 11.

Табела 11. Просечне вредности лабораторијских параметара.

| Лабораторијски параметар | Средња вредност $\pm$ SD, медијана, IQR | Јединице мерења   |
|--------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| Тромбоцити               | 226,41 $\pm$ 146,354, 202, 194          | $\times 10^9/L$   |
| Серумски креатинин       | 151,2 $\pm$ 120,251, 110, 133           | $\mu\text{mol/L}$ |
| Натријум                 | 140,423 $\pm$ 8,3323, 139, 7            | mmol/L            |
| Калијум                  | 4,16 $\pm$ 0,891, 4,1, 1,0              | mmol/L            |
| Хематокрит               | 0,3109 $\pm$ 0,05992, 0,30, 0,07        | L/L               |
| Леукоцити                | 14,675 $\pm$ 9,1162, 12,5, 8,3          | $\times 10^9/L$   |

Скраћенице: SD- стандардна девијација, IQR- интерквartilни опсег.

Значајан број, тачније 138 пацијената, захтевао је примену механичке вентилације. Скоро половина пацијената са гастроинтестиналним дисмотилитом је преминула. Висок Charlson-ов индекс коморбидитета указивао је на малу вероватноћу преживљавања у наредних 10 година.

Табела 12. Остале релевантне карактеристике популације које се не могу категорисати по групама.

| Параметар                               | Учесталост (проценат) за категоријске варијабле, средња вредност $\pm$ SD, медијана, IQR за континуалне варијабле |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>QSOFA скор</b>                       | 1,57 $\pm$ 1,343, 2,0, 3                                                                                          |
| <b>Глазговска скала коме</b>            | 12,91 $\pm$ 2,395, 14,0, 3                                                                                        |
| <b>Charlson-ов индекс коморбидитета</b> | 8,01 $\pm$ 3,767, 8, 5                                                                                            |
| <b>Смртни исход (да/не)</b>             | 91/94 (49,2%/ 50,8%)                                                                                              |
| <b>Механичка вентилација (да/не)</b>    | 138/47 (74,6%/25,4%)                                                                                              |
| <b>Пулс</b>                             | 94,92 $\pm$ 22,412, 94,32                                                                                         |
| <b>Број респирација</b>                 | 21,74 $\pm$ 5,705, 19,5, 10                                                                                       |

Скраћенице: QSOFA скор (Quick Sequential Organ Failure Assessment score), SD- стандардна девијација, IQR- интерквartilни опсег.

Карактеристике испитаника према групама формираним на основу исхода (илеус, гастроезофагеални рефлукс, мучнина, повраћање, опстипација) приказане су у Табелама 13-17.

Пошто није било нормалне дистрибуције, резултати за континуалне варијабле су приказани као медијана и интерквartilни опсег, а за категоријске варијабле као учесталост и проценат. Резултати тестова за испитивање значајности разлике између група, а за појединачне параметре, приказани су у последњој колони табела.

У Табели 13 су приказане карактеристике испитаника према групама, формираним на основу исхода- илеуса. Серумски креатинин био је значајно виши код пацијената који су развили илеус, што може указивати на лошију бубрежну функцију. Механичка вентилација је чешће примењивана код случајева у односу на контроле. Употреба опиоида, недавна операција абдомена, као и сепса такође су били чешћи код случајева. Присуство шока, употреба антидијабетика, као и антидепресива и хепарина такође су показали статистички значајне разлике у односу између група.

Табела 13. Карактеристике испитаника према групама формираним на основу исхода-илеуса.

| Параметар        | Случајеви (n=95)<br>Учесталост (проценат), медијана, [IQR] | Контроле (n=90)<br>Учесталост (проценат), медијана, [IQR] | Вероватноћа нулте хипотезе (p) |
|------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Пол (м/ж)</b> | 48/47 (50,5%/49,5%)                                        | 55/35 (61,1%/38,9)                                        | 0,193                          |
| <b>Старост</b>   | 70 [19]                                                    | 68 [19]                                                   | 0,094                          |

|                                                |                      |                      |        |
|------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| <b>Тромбоцити</b>                              | 216 [198]            | 187 [188]            | 0,284  |
| <b>Серумски креатинин</b>                      | 133 [135]            | 92 [119]             | 0,045* |
| <b>Пулс</b>                                    | 97 [31]              | 90 [33]              | 0,185  |
| <b>Натријум</b>                                | 139 [7]              | 140 [9]              | 0,152  |
| <b>Калијум</b>                                 | 4 [1,2]              | 4,2 [1]              | 0,070  |
| <b>Хематокрит</b>                              | 0,31 [0,07]          | 0,29 [0,07]          | 0,051  |
| <b>Леукоцити</b>                               | 12,2 [8,9]           | 12,8 [7,7]           | 0,979  |
| <b>QSOFA скор</b>                              | 1 [3]                | 2 [3]                | 0,747  |
| <b>Број респирација</b>                        | 18 [10]              | 23 [10]              | 0,261  |
| <b>Charlson-ов индекс коморбидитета</b>        | 8 [5]                | 8 [5]                | 0,069  |
| <b>Глазговска скала коме</b>                   | 14 [3]               | 13 [4]               | 0,984  |
| <b>Механичка вентилација (да/не)</b>           | 85/10 (89,5%/10,5%)  | 53 /37 (58,9%/41,1%) | 0,000* |
| <b>Опиоиди (да/не)</b>                         | 74/21 (77,9%/22,1%)  | 38/52 (42,2%/57,8%)  | 0,000* |
| <b>Недавна операција абдомена (да/не)</b>      | 45/50 (47,4%/52,6%)  | 6/84 (6,7%/93,3%)    | 0,000* |
| <b>Сепса (да/не)</b>                           | 52/43 (54,7%/45,3%)  | 34/56 (37,8%/62,2%)  | 0,030* |
| <b>Дијабетес мелитус тип 2 (да/не)</b>         | 69/26 (72,6%/27,4%)  | 53/37 (58,9%/41,1%)  | 0,069  |
| <b>Шок (да/не)</b>                             | 53/42 (55,8%/44,2%)  | 36/54 (40,0%/60,0%)  | 0,045* |
| <b>Акутна бубрежна инсуфицијенција (да/не)</b> | 48/47 (50,5%/49,5%)  | 40/50 (44,4%/55,6%)  | 0,496  |
| <b>Претходна операција (да/не)</b>             | 93/2 (97,9%/2,1%)    | 90/0 (100%/0%)       | 0,501  |
| <b>Антидијабетици (да/не)</b>                  | 69/ 26 (72,6%/27,4%) | 47/43 (52,2%/47,8%)  | 0,007* |
| <b>Антихипертензиви (да/не)</b>                | 64/31 (67,4%/32,6%)  | 57/33 (63,3%/36,7%)  | 0,673  |
| <b>Антибиотици (да/не)</b>                     | 79/16 (83,2%/16,8%)  | 81/9 (90,0%/10,0%)   | 0,252  |
| <b>Опиоиди (да/не)</b>                         | 74/21 (77,9%/22,1%)  | 38/52 (42,2%/57,8%)  | 0,000* |
| <b>НСАИЛ (да/не)</b>                           | 62/33 (65,3%/34,7%)  | 67/23 (74,4%/25,6%)  | 0,231  |
| <b>Инхибитори протонске пумпе (да/не)</b>      | 72/23 (75,8%/24,2%)  | 63/27 (70,0%/30,0%)  | 0,471  |

|                                        |                     |                     |        |
|----------------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| <b>Антидепресиви (да/не)</b>           | 25/70 (26,3%/73,7%) | 7/83 (7,8%/92,2%)   | 0,002* |
| <b>Антипсихотици (да/не)</b>           | 13/82 (13,7%/86,3%) | 4/86(4,4%/95,6%)    | 0,055  |
| <b>H<sub>2</sub> блокатори (да/не)</b> | 27/68 (28,4%/71,6%) | 28/62 (31,1%/68,9%) | 0,811  |
| <b>Кортикостероиди (да/не)</b>         | 11/84 (11,6%/88,4%) | 20/70 (22,2%/77,8%) | 0,082  |
| <b>Хепарин (да/не)</b>                 | 73/22 (76,8%/23,2%) | 56/34 (62,2%/37,8%) | 0,045* |

Скраћенице: QSOFA скор (Quick Sequential Organ Failure Assessment score), IQR- интерквартилни опсег; \*- статистички значајно.

У анализи карактеристика испитаника према присуству гастроезофагеалног рефлуksа у Табели 14, статистички значајна разлика између случајева и контрола пронађена је само у Charlson-овом индексу коморбидитета. Пацијенти са гастроезофагеалним рефлуksом имали су виши индекс, што указује на веће оптерећење коморбидитетима у односу на контроле. За остале параметре, укључујући пол, старост, виталне знаке, лабораторијске налазе, употребу лекова, као и присуство различитих клиничких стања (нпр. сепса, шок, дијабетес), није утврђена статистички значајна разлика. Иако је код неких променљивих (нпр. серумски креатинин, број респирација, калијум) р вредност била близу границе значајности, она ипак није прешла праг од 0,05.

Табела 14. Карактеристике испитаника према групама формираним на основу исхода-гастроезофагеалног рефлуksа.

| <b>Параметар</b>          | <b>Случајеви (n=121)<br/>Учесталост<br/>(проценат), медијана,<br/>[IQR]</b> | <b>Контроле (n=64)<br/>Учесталост<br/>(проценат), медијана,<br/>[IQR]</b> | <b>Вероватноћа<br/>нулте<br/>хипотезе (p)</b> |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Пол (м/ж)</b>          | 66/55 (54,5%/45,5%)                                                         | 37/27(57,8%/42,2%)                                                        | 0,787                                         |
| <b>Старост</b>            | 69 [17]                                                                     | 66 [24]                                                                   | 0,312                                         |
| <b>Тромбоцити</b>         | 195 [188]                                                                   | 220 [223]                                                                 | 0,364                                         |
| <b>Серумски креатинин</b> | 118 [136]                                                                   | 95 [113]                                                                  | 0,056                                         |
| <b>Пулс</b>               | 94 [35]                                                                     | 90 [30]                                                                   | 0,714                                         |
| <b>Натријум</b>           | 140 [8]                                                                     | 139 [7]                                                                   | 0,632                                         |
| <b>Калијум</b>            | 4,1 [0,9]                                                                   | 3,8 [1,2]                                                                 | 0,072                                         |
| <b>Хематокрит</b>         | 0,30 [0,07]                                                                 | 0,31 [0,1]                                                                | 0,776                                         |
| <b>Леукоцити</b>          | 12,7 [8,4]                                                                  | 12,3 [8,6]                                                                | 0,691                                         |
| <b>QSOFA скор</b>         | 2 [3]                                                                       | 1 [3]                                                                     | 0,290                                         |
| <b>Број респирација</b>   | 23 [10]                                                                     | 18 [9]                                                                    | 0,052                                         |

|                                                |                      |                       |        |
|------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| <b>Charlson-ов индекс коморбидитета</b>        | 9 [4]                | 6 [7]                 | 0,000* |
| <b>Глазговска скала коме</b>                   | 13 [4]               | 14 [3]                | 0,258  |
| <b>Механичка вентилација (да/не)</b>           | 92/29 (76,0%/24,0%)  | 46/18 (71,9%/28,1%)   | 0,660  |
| <b>Опиоиди (да/не)</b>                         | 78/43 (64,5%/35,5%)  | 34/30 (53,1%/46,9%)   | 0,179  |
| <b>Недавна операција абдомена (да/не)</b>      | 36/85 (29,8%/70,2%)  | 15/49 (23,4%/76,6%)   | 0,458  |
| <b>Сепса (да/не)</b>                           | 57/64 (47,1%/52,9%)  | 29/35 (45,3%/54,7%)   | 0,938  |
| <b>Дијабетес мелитус тип 2 (да/не)</b>         | 85/36 (70,2%/29,8%)  | 37/27 (57,8%/42,2%)   | 0,125  |
| <b>Шок (да/не)</b>                             | 64/57 (52,9%/47,1%)  | 25/39 (39,1%/60,9%)   | 0,102  |
| <b>Акутна бубрежна инсуфицијенција (да/не)</b> | 61/60 (50,4%/49,6%)  | 27/37 (42,2%/57,8%)   | 0,362  |
| <b>Претходна операција (да/не)</b>             | 120/1 (99,2%/0,8%)   | 63/1 (98,4%/1,6%)     | 1,000  |
| <b>Антидијабетици (да/не)</b>                  | 81/40 (66,9%/33,1%)  | 35/29 (54,7%/45,3%)   | 0,139  |
| <b>Антихипертензивни (да/не)</b>               | 84/37 (69,4%/30,6%)  | 37/27 (57,8%/42,2%)   | 0,157  |
| <b>Антибиотици (да/не)</b>                     | 104/17 (86%/14%)     | 56/8 (87,5%/12,5%)    | 0,946  |
| <b>Опиоиди (да/не)</b>                         | 78/43 (64,5%/35,5%)  | 34/30 (53,1%/46,9%)   | 0,179  |
| <b>НСАИЛ (да/не)</b>                           | 82/39 (67,8%/32,2%)  | 47/17 (73,4%/26,6%)   | 0,529  |
| <b>Инхибитори протонске пумпе (да/не)</b>      | 89/32 (73,6%/26,4%)  | 46 /18 (71,9%/ 28,1%) | 0,944  |
| <b>Антидепресиви (да/не)</b>                   | 18/103 (14,9%/85,1%) | 14/50 (21,9%/78,1%)   | 0,321  |
| <b>Антипсихотици (да/не)</b>                   | 8/113 (6,6%/93,4%)   | 9/55 (14,1%/85,9%)    | 0,161  |
| <b>H<sub>2</sub> блокатори (да/не)</b>         | 31/90 (25,6%/74,4%)  | 24/40 (37,5%/62,5%)   | 0,130  |
| <b>Кортикостероиди (да/не)</b>                 | 22/99 (18,2%/81,8%)  | 9/55 (14,1%/85,9%)    | 0,612  |
| <b>Хепарин (да/не)</b>                         | 84/37 (69,4%/30,6%)  | 45/19 (70,3%/29,7%)   | 1,000  |

Скраћенице: QSOFA скор (Quick Sequential Organ Failure Assessment score), НСАИЛ (нестероидни антиинфламаторни лекови), IQR- интерквартилни опсег; \*-статистички значајно.

У Табели 15 су приказане карактеристике испитаника према групама, формираним на основу исхода- мучнине. У поређењу испитаника са и без присутне мучнине, уочено је више статистички значајних разлика између случајева и контрола. Серумски креатинин био је значајно виши код пацијената са мучнином, што може

указивати на везу са нарушеном бубрежном функцијом. Механичка вентилација је знатно чешће примењивана у групи са мучнином, што може указивати на тежу клиничку слику. Употреба опиоида је значајно чешћа код пацијената са мучнином, што је у складу са познатим гастроинтестиналним нежељеним ефектима ових лекова. Недавна операција абдомена је значајно чешћа код пацијената са мучнином, што је логично с обзиром на постоперативне гастроинтестиналне тегобе. Сепса и шок су били статистички значајно присутнији у групи са мучнином, што такође може бити одраз тежег општег стања. Употреба антидијабетика је била чешћа у групи са мучнином, што може указивати на метаболичке доприносе симптомима. Значајно више пацијената са мучнином користило је антидепресиве и антипсихотике, што може указивати на повезаност са неуропсихијатријским стањима или ефектима самих лекова. Такође, употреба хепарина је била значајно чешћа у групи са мучнином.

Табела 15. Карактеристике испитаника према групама формираним на основу исхода-мучнине.

| Параметар                            | Случајеви (n=92)<br>Учесталост<br>(проценат), медијана,<br>[IQR] | Контроле (n=93)<br>Учесталост<br>(проценат), медијана,<br>[IQR] | Вероватноћа<br>нулте<br>хипотезе (p) |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Пол(м/ж)                             | 51/41 (55,4%/44,6%)                                              | 52/41 (55,9%/44,1%)                                             | 1,000                                |
| Старост                              | 70 [21]                                                          | 68 [16]                                                         | 0,297                                |
| Тромбоцити                           | 197 [207]                                                        | 213 [182]                                                       | 0,824                                |
| Серумски<br>креатинин                | 133 [135]                                                        | 92[116]                                                         | 0,017*                               |
| Пулс                                 | 98 [33]                                                          | 90 [35]                                                         | 0,212                                |
| Натријум                             | 139 [7]                                                          | 140 [9]                                                         | 0,085                                |
| Калијум                              | 4,0 [1,3]                                                        | 4,2 [0,9]                                                       | 0,150                                |
| Хематокрит                           | 0,31 [0,08]                                                      | 0,30 [0,07]                                                     | 0,839                                |
| Леукоцити                            | 12,2 [8,6]                                                       | 12,8 [7,9]                                                      | 0,683                                |
| QSOFA скор                           | 2 [3]                                                            | 2 [3]                                                           | 0,542                                |
| Број респирација                     | 19 [10]                                                          | 23 [10]                                                         | 0,147                                |
| Charlson-ов индекс<br>коморбидитета  | 8 [5]                                                            | 8 [5]                                                           | 0,120                                |
| Глазговска скала<br>коме             | 14 [4]                                                           | 14 [3]                                                          | 0,352                                |
| Механичка<br>вентилација (да/не)     | 81/11 (88,0%/12,0%)                                              | 57/36 (61,3%/38,7%)                                             | 0,000*                               |
| Опиоиди(да/не)                       | 70/22 (76,1%/23,9%)                                              | 42/51 (45,2%/54,8%)                                             | 0,000*                               |
| Недавна операција<br>абдомена(да/не) | 41/51 (44,6%/55,4%)                                              | 10/83 (10,8%/89,2%)                                             | 0,000*                               |



|                                                |                      |                     |        |
|------------------------------------------------|----------------------|---------------------|--------|
| <b>Сепса (да/не)</b>                           | 51/41 (55,4%/44,6%)  | 35/58 (37,6%/62,4%) | 0,023* |
| <b>Дијабетес мелитус тип 2(да/не)</b>          | 65/27 (70,7%/29,3%)  | 57/36 (61,3%/38,7%) | 0,235  |
| <b>Шок (да/не)</b>                             | 54/38 (58,7%/41,3%)  | 35/58 (37,6%/62,4%) | 0,007* |
| <b>Акутна бубрежна инсуфицијенција (да/не)</b> | 48/44 (52,2%/47,8%)  | 40/53 (43%/57%)     | 0,271  |
| <b>Претходна операција (да/не)</b>             | 90/2 (97,8%/2,2%)    | 93/ 0 (100%/0%)     | 0,472  |
| <b>Антидијабетици (да/не)</b>                  | 65/27 (70,7%/29,3%)  | 51/42 (54,8%/45,2%) | 0,038* |
| <b>Антихипертензиви (да/не)</b>                | 62/30 (67,4%/32,6%)  | 59/34 (63,4%/36,6%) | 0,682  |
| <b>Антибиотици (да/не)</b>                     | 76/16 (82,6%/17,4%)  | 84/9 (90,3%/9,7%)   | 0,187  |
| <b>Опиоиди (да/не)</b>                         | 70/22 (76,1%/23,9%)  | 42/51 (45,2%/54,8%) | 0,000* |
| <b>НСАИЛ (да/не)</b>                           | 58/34 (63,0%/37,0%)  | 71/22 (76,3%/23,7%) | 0,070  |
| <b>Инхибитори протонске пумпе (да/не)</b>      | 70 /22 (76,1%/23,9%) | 65/28 (69,9%/30,1%) | 0,434  |
| <b>Антидепресиви (да/не)</b>                   | 25/67 (27,2%/72,8%)  | 7/86 (7,5%/92,5%)   | 0,001* |
| <b>Антипсихотици (да/не)</b>                   | 13/79 (14,1%/85,9%)  | 4/89 (4,3%/95,7%)   | 0,039* |
| <b>H<sub>2</sub> блокатори (да/не)</b>         | 27/65 (29,3%/70,7%)  | 28/65 (30,1%/69,9%) | 1,000  |
| <b>Кортикостероиди (да/не)</b>                 | 13/79 (14,1%/85,9%)  | 18/75 (19,4%/80,6%) | 0,451  |
| <b>Хепарин (да/не)</b>                         | 73/19 (79,3%/20,7%)  | 56/37 (60,2%/39,8%) | 0,008* |

Скраћенице: QSOFA скор (Quick Sequential Organ Failure Assessment score), НСАИЛ (нестероидни антиинфламаторни лекови), IQR- интерквартилни опсег; \*-статистички значајно

У Табели 16 су приказане карактеристике испитаника према групама, формираним на основу исхода- повраћања. Испитаници који су имали повраћање чешће су били изложени инвазивним процедурама и тежим облицима лечења, као што је механичка вентилација, а чешће су примали и опиоиде. У овој групи је био заступљенији и шок као клинички синдром, као и недавне операције абдомена. Иако се виталне и лабораторијске вредности углавном нису значајно разликовале, пулс је био нешто повишен код пацијената са повраћањем, што може указивати на већу хемодинамску нестабилност. Примећена је и већа учесталост примене психофармака, попут антидепресива и антипсихотика, што би могло указивати на допринос неуролошких и психијатријских фактора у настанку овог симптома.

Табела 16. Карактеристике испитаника према групама формираним на основу исхода-повраћања.

| Параметар                                     | Случајеви (n=60)<br>Учесталост<br>(проценат), медијана,<br>[IQR] | Контроле (n=125)<br>Учесталост (проценат),<br>медијана, [IQR] | Вероватноћа<br>нулте<br>хипотезе (p) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Пол (м/ж)                                     | 28/32 (46,7%/53,3%)                                              | 75/50 (60,0%/40,0%)                                           | 0,121                                |
| Старост                                       | 68 [21]                                                          | 69 [18]                                                       | 0,992                                |
| Тромбоцити                                    | 194 [197]                                                        | 205 [204]                                                     | 0,642                                |
| Серумски<br>креатинин                         | 133 [140]                                                        | 101 [121]                                                     | 0,069                                |
| Пулс                                          | 101 [28]                                                         | 90 [35]                                                       | 0,014*                               |
| Натријум                                      | 139 [8]                                                          | 139 [7]                                                       | 0,592                                |
| Калијум                                       | 4,0 [1,1]                                                        | 4,1 [1]                                                       | 0,192                                |
| Хематокрит                                    | 0,31 [0,07]                                                      | 0,30 [0,07]                                                   | 0,837                                |
| Леукоцити                                     | 12,2 [9,1]                                                       | 12,7 [7,9]                                                    | 0,932                                |
| QSOFA скор                                    | 2 [3]                                                            | 1 [3]                                                         | 0,891                                |
| Број респирација                              | 22 [11]                                                          | 19 [10]                                                       | 0,766                                |
| Charlson-ов<br>индекс<br>коморбидитета        | 7 [6]                                                            | 8 [5]                                                         | 0,150                                |
| Глазговска скала<br>коме                      | 13 [3]                                                           | 14 [4]                                                        | 0,951                                |
| Механичка<br>вентилација<br>(да/не)           | 51/9 (85,0%/15,0%)                                               | 87/38 (69,6%/30,4%)                                           | 0,038*                               |
| Опиоиди (да/не)                               | 48/12 (80,0%/20,0%)                                              | 64/61 (51,2%/48,8%)                                           | 0,000*                               |
| Недавна<br>операција<br>абдомена (да/не)      | 29/31 (48,3%/51,7%)                                              | 22/103 (17,6%/82,4%)                                          | 0,000*                               |
| Сепса (да/не)                                 | 33/27 (55,0%/45,0%)                                              | 53/72 (42,4%/57,6%)                                           | 0,147                                |
| Дијабетес мелитус<br>тип 2 (да/не)            | 42/18 (70,0%/30,0%)                                              | 80/45 (64,0%/36,0%)                                           | 0,522                                |
| Шок (да/не)                                   | 36/24 (60,0%/40,0%)                                              | 53/72 (42,4%/57,6%)                                           | 0,037*                               |
| Акутна бубрежна<br>инсуфицијенција<br>(да/не) | 34/26 (56,7%/43,3%)                                              | 54/71 (43,2%/56,8%)                                           | 0,119                                |
| Претходна<br>операција (да/не)                | 59/1 (98,3%/1,7%)                                                | 124/1 (99,2%/0,8%)                                            | 1,000                                |
| Антидијабетици<br>(да/не)                     | 42/18 (70,0%/30,0%)                                              | 74/51 (59,2%/40,8%)                                           | 0,208                                |
| Антихипертензив<br>и (да/не)                  | 40/20 (66,7%/33,3%)                                              | 81/44 (64,8%/35,2%)                                           | 0,932                                |



|                                           |                     |                      |        |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------|
| <b>Антибиотици (да/не)</b>                | 46/14 (76,7%/23,3%) | 114/11 (91,2%/8,8%)  | 0,013* |
| <b>Опиоиди (да/не)</b>                    | 48/12 (80,0%/20,0%) | 64/61 (51,2%/48,8%)  | 0,000* |
| <b>НСАИЛ (да/не)</b>                      | 36/24 (60,0%/40,0%) | 93/32 (74,4%/25,6%)  | 0,068  |
| <b>Инхибитори протонске пумпе (да/не)</b> | 48/12 (80,0%/20,0%) | 87/38 (69,6%/30,4%)  | 0,189  |
| <b>Антидепресиви (да/не)</b>              | 16/44 (26,7%/73,3%) | 16/109 (12,8%/87,2%) | 0,033* |
| <b>Антипсихотици (да/не)</b>              | 10/50 (16,7%/83,3%) | 7/118 (5,6%/94,4%)   | 0,030* |
| <b>H<sub>2</sub> блокатори (да/не)</b>    | 13/47 (21,7%/78,3%) | 42/83 (33,6%/66,4%)  | 0,136  |
| <b>Кортикостероиди (да/не)</b>            | 11/49 (18,3%/81,7%) | 20/105 (16,0%/84,0%) | 0,851  |
| <b>Хепарин (да/не)</b>                    | 43/17 (71,7%/28,3%) | 86/39 (68,8%/31,2%)  | 0,821  |

Скраћенице: QSOFA скор (Quick Sequential Organ Failure Assessment score), НСАИЛ (нестероидни антиинфламаторни лекови), IQR - интерквартилни опсег; \*-статистички значајно

У анализи карактеристика испитаника у Табели 17, испитаници који су имали опстипацију били су нешто старији и са већим оптерећењем коморбидитетима у односу на контроле. Код њих је чешће забележена акутна бубрежна инсуфицијенција, као и потреба за механичком вентилацијом. Знатно је већи удео пацијената у овој групи који су примали опиоиде или су били подвргнути недавној операцији абдомена, што су познати фактори ризика за настанак опстипације. Такође је учесталија била присутност шока, као и дијабетеса, што указује на могућу повезаност са тежом клиничком сликом. Забележена је и већа примена антидијабетика, али и психофармака.

Табела 17. Карактеристике испитаника према групама формираним на основу исхода-опстипације.

| <b>Параметар</b>          | <b>Случајеви (n=104)<br/>Учесталост (проценат),<br/>медијана, [IQR]</b> | <b>Контроле (n=81)<br/>Учесталост (проценат),<br/>медијана, [IQR]</b> | <b>Вероватноћа нулте хипотезе (p)</b> |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Пол(м/ж)</b>           | 56/48 (53,8%/46,2%)                                                     | 47/34 (58,0%/ 42,0%)                                                  | 0,676                                 |
| <b>Старост</b>            | 70 [18]                                                                 | 67 [21]                                                               | 0,004*                                |
| <b>Тромбоцити</b>         | 213 [205]                                                               | 187 [181]                                                             | 0,452                                 |
| <b>Серумски креатинин</b> | 142 [145]                                                               | 89 [92]                                                               | 0,000*                                |
| <b>Пулс</b>               | 96 [32]                                                                 | 90 [34]                                                               | 0,656                                 |
| <b>Натријум</b>           | 139 [8]                                                                 | 139 [7]                                                               | 0,790                                 |
| <b>Калијум</b>            | 4,0 [1,3]                                                               | 4,1 [0,9]                                                             | 0,509                                 |
| <b>Хематокрит</b>         | 0,31 [0,08]                                                             | 0,3 [0,06]                                                            | 0,392                                 |
| <b>Леукоцити</b>          | 12,4 [9,8]                                                              | 12,6 [7,3]                                                            | 0,298                                 |

|                                                |                     |                     |        |
|------------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| <b>QSOFA скор</b>                              | 2 [3]               | 1 [3]               | 0,522  |
| <b>Број респирација</b>                        | 22 [10]             | 19 [10]             | 0,329  |
| <b>Charlson-ов индекс коморбидитета</b>        | 9 [6]               | 7 [6]               | 0,011* |
| <b>Глазговска скала коме</b>                   | 13 [4]              | 14 [3]              | 0,240  |
| <b>Механичка вентилација (да/не)</b>           | 85/19 (81,7%/18,3%) | 53/28 (65,4%/34,6%) | 0,018* |
| <b>Опиоиди (да/не)</b>                         | 77/27 (74,0%/26,0%) | 35/46 (43,2%/56,8%) | 0,000* |
| <b>Недавна операција абдомена (да/не)</b>      | 42/62 (40,4%/59,6%) | 9/72 (11,1%/88,9%)  | 0,000* |
| <b>Сепса (да/не)</b>                           | 55/49 (52,9%/47,1%) | 31/50 (38,3%/61,7%) | 0,067  |
| <b>Дијабетес мелитус тип 2 (да/не)</b>         | 76/28 (73,1%/26,9%) | 46/35 (56,8%/43,2%) | 0,031* |
| <b>Шок (да/не)</b>                             | 60/44 (57,7%/42,3%) | 29/52 (35,8%/64,2%) | 0,005* |
| <b>Акутна бубрежна инсуфицијенција (да/не)</b> | 59/45 (56,7%/43,3%) | 29/52 (35,8%/64,2%) | 0,007* |
| <b>Претходна операција (да/не)</b>             | 103/1 (99,0%/1,0%)  | 80/1 (98,8%/1,2%)   | 1,000  |
| <b>Антидијабетици (да/не)</b>                  | 73/31 (70,2%/29,8%) | 43/38 (53,1%/46,9%) | 0,026* |
| <b>Антихипертензиви (да/не)</b>                | 69/35 (66,3%/33,7%) | 52/29 (64,2%/35,8%) | 0,882  |
| <b>Антибиотици (да/не)</b>                     | 92/12 (88,5%/11,5%) | 68/13 (84,0%/16,0%) | 0,501  |
| <b>Опиоиди (да/не)</b>                         | 77/27 (74,0%/26,0%) | 35/46 (43,2%/56,8%) | 0,000* |
| <b>НСАИЛ (да/не)</b>                           | 70/34 (67,3%/32,7%) | 59/22 (72,8%/27,2%) | 0,515  |
| <b>Инхибитори протонске пумпе (да/не)</b>      | 79/25 (76,0%/24,0%) | 56/25 (69,1%/30,9%) | 0,384  |
| <b>Антидепресиви (да/не)</b>                   | 24/80 (23,1%/76,9%) | 8/73 (9,9%/90,1%)   | 0,031* |
| <b>Антипсихотици (да/не)</b>                   | 14/90 (13,5%/86,5%) | 3/78 (3,7%/96,3%)   | 0,043* |
| <b>H<sub>2</sub> блокатори (да/не)</b>         | 28/76 (26,9%/73,1%) | 27/54 (33,3%/66,7%) | 0,433  |

|                                |                     |                     |       |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| <b>Кортикостероиди (да/не)</b> | 14/90 (13,5%/86,5%) | 17/64 (21,0%/79,0%) | 0,245 |
| <b>Хепарин (да/не)</b>         | 76/28 (73,1%/26,9%) | 53/28 (65,4%/34,6%) | 0,336 |

Скраћенице: QSOFA скор (Quick Sequential Organ Failure Assessment score), НСАИЛ (нестероидни антиинфламаторни лекови), IQR- интерквартилни опсег; \*-статистички значајно

#### 4.2.2. Анализа фактора повезаних са гастроинтестиналним дисмотилитетом

Однос између независних и збуњујућих фактора и гастроинтестиналног дисмотилитета истражен је мултиваријантном бинарном логистичком регресијом. Користећи методу постепеног условног избора варијабли унапред (енг. forward conditional stepwise method), конструисан је модел са читавим скупом могућих предиктора:

- Креатинин у серуму
- Акутна бубрежна инсуфицијенција
- Charlson-ов индекс коморбидитета
- Прописани антидијабетици
- Прописани опиоиди
- Прописани антидепресиви
- Прописани антипсихотици
- Прописани хепарин
- Сепса
- Недавна операција абдомена
- Механичка вентилација
- Године старости испитаника

Повезаност независних и збуњујућих варијабли са илеусом тестирана је мултиваријантном бинарном логистичком регресијом. Испуњене су све претпоставке логистичке регресије: нема екстремних одступања, довољно је велики узорак, нема мултиколинearности (фактор инфлације варијансе, или VIF је био испод 2 за све предикторе), независност мерења, нормалност дистрибуције резидуа. Четири атипична узорка су искључена из анализе. Hosmer and Lemeshow тест је био 14,793 (df = 8, p = 0,063), Cox & Snell R square 0,423 и Nagelkerke R square 0,564. Charlson-ов индекс коморбидитета, акутна бубрежна инсуфицијенција, антидијабетици, опиоиди, антидепресиви, недавне операције абдомена, механичка вентилација и старост су идентификовани фактори повезани са појавом илеуса. Међу наведеним факторима један је протективан: Charlson-ов индекс коморбидитета.

Фактори наведени у табели 18 укључени су у коначни модел, који је пружио адекватност модела.

Табела 18. Статистички значајни предиктори повезани са илеусом.

| Фактор ризика                           | Униваријантна логистичка регресија<br>Сиров OR <sup>1</sup> са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | Мултиваријантна логистичка регресија<br>Прилагођени <sup>4</sup> OR <sup>1</sup> са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | p <sup>3</sup> вредност |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Charlson-ов индекс коморбидитета</b> | 0,926 (0,855-1,002)                                                                                           | 0,648 (0,531-0,792)                                                                                                                | 0,000*                  |
| <b>Акутна бубрежна инсуфицијенција</b>  | 1,277 (0,716- 2,277)                                                                                          | 4,737 (1,670-13,439)                                                                                                               | 0,003*                  |
| <b>Антидијабетици</b>                   | 2,428 (1,317- 4,477)                                                                                          | 2,969 (1,216-7,249)                                                                                                                | 0,017*                  |
| <b>Опиоиди</b>                          | 4,822 (2,542- 9,146)                                                                                          | 4,814 (2,038-11,368)                                                                                                               | 0,000*                  |
| <b>Антидепресиви</b>                    | 4,235 (1,728- 10,379)                                                                                         | 4,225 (1,301-13,719)                                                                                                               | 0,016*                  |
| <b>Недавне операције абдомена</b>       | 12,600 (5,017- 31,647)                                                                                        | 14,143 (4,594-43,537)                                                                                                              | 0,000*                  |
| <b>Механичка вентилација</b>            | 5,934(2,725- 12,922)                                                                                          | 4,060 (1,533-10,755)                                                                                                               | 0,005*                  |
| <b>Старост</b>                          | 1,011 (0,992- 1,029)                                                                                          | 1,059 (1,023-1,097)                                                                                                                | 0,001*                  |

<sup>1</sup>OR- однос шанси; <sup>2</sup>CI- интервал поверења; <sup>3</sup>p- вероватноћа нулте хипотезе; <sup>4</sup>Прилагођен –прилагођавање извршено за Charlson-ов индекс коморбидитета, акутну бубрежну инсуфицијенцију, антидијабетике, опиоиде, антидепресиве, недавне операције абдомена, механичку вентилацију, старост; \*-статистички значајно.



График 11. Графички приказ јачине утицаја предиктора на илеус

Повезаност независних и збуњујућих варијабли са гастроезофагеалним рефлуksom тестирана је мултиваријантном бинарном логистичком регресијом. Испуњене су све претпоставке логистичке регресије: нема екстремних одступања, довољно је велики узорак, нема мултиколинearности (фактор инфлације варијансе, или VIF је био испод 2 за све предикторе), независност мерења, нормалност дистрибуције резидуа. Десет атипичних узорака је искључено из анализе. Hosmer and Lemeshow тест је био 4.164 ( $df = 8$ ,  $p = 0.842$ ), Cox & Snell R square 0,118 и Nagelkerke R square 0.163.

Фактори наведени у табели 19 укључени су у коначни модел, који је пружио адекватност модела. Charlson-ов индекс коморбидитета је идентификован као фактор ризика за појаву гастроезофагеалног рефлуksа.

Табела 19. Значајни предиктори повезани са гастроезофагеалним рефлуksом.

| Фактор ризика                           | Униваријантна логистичка регресија<br>Сиров OR <sup>1</sup> са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | Мултиваријантна логистичка регресија<br>Прилагођени <sup>4</sup> OR <sup>1</sup> са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | p <sup>3</sup> вредност |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Charlson-ов индекс коморбидитета</b> | 1,176 (1,076-1,286)                                                                                           | 1,266 (1,123-1,429)                                                                                                                | 0,000*                  |
| <b>Опиоиди</b>                          | 1,601 (0,864-2,964)                                                                                           | 1,919 (0,993-3,706)                                                                                                                | 0,052                   |

<sup>1</sup>OR- однос шанси; <sup>2</sup>CI- интервал поверења; <sup>3</sup>p- вероватноћа нулте хипотезе; <sup>4</sup>Прилагођен –прилагођавање извршено за Charlson-ов индекс коморбидитета и опиоиде; \*-статистички значајно.

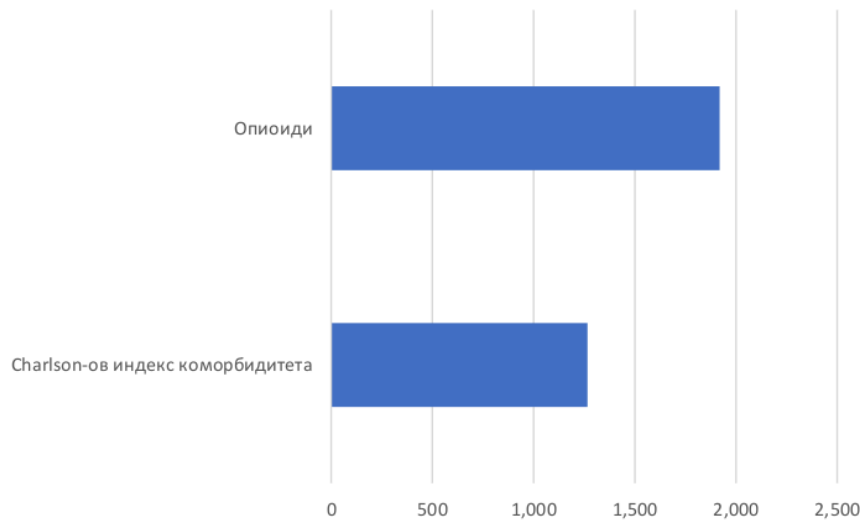


График 12. Графички приказ јачине утицаја предиктора на гастроезофагеални рефлуks

Повезаност независних и збуњујућих варијабли са мучнином тестирана је мултиваријантном бинарном логистичком регресијом. Испуњене су све претпоставке логистичке регресије: нема екстремних одступања, довољно је велики узорак, нема мултиколинеарности (фактор инфлације варијансе, или VIF је био испод 2 за све предикторе), независност мерења, нормалност дистрибуције резидуа. Пет атипичних узорака је искључено из анализе. Hosmer and Lemeshow тест је био 11.986 ( $df = 8$ ,  $p = 0.152$ ), Cox & Snell R square 0.362 и Nagelkerke R square 0.482. Charlson-ов индекс коморбидитета, акутна бубрежна инсуфицијенција, примена опиоида, антидепресива, хепарина, недавне операције абдомена, механичка вентилација су идентификовани фактори повезани са појавом мучнине. Међу наведеним факторима један је протективан: Charlson-ов индекс коморбидитета.

Фактори наведени у Табели 20 укључени су у коначни модел, који је пружио адекватност модела.

Табела 20. Статистички значајни предиктори повезани са мучнином.

| Фактор ризика                           | Униваријантна логистичка регресија<br>Сиров OR <sup>1</sup> са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | Мултиваријантна логистичка регресија<br>Прилагођени <sup>4</sup> OR <sup>1</sup><br>са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | p <sup>3</sup> вредност |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Charlson-ов индекс коморбидитета</b> | 0,938 (0,867- 1,014)                                                                                          | 0,854 (0,762- 0,958)                                                                                                                  | 0,007*                  |
| <b>Акутна бубрежна инсуфицијенција</b>  | 1,445 (0,810- 2,580)                                                                                          | 3,455 (1,448- 8,243)                                                                                                                  | 0,005*                  |
| <b>Опиоиди</b>                          | 3,864 (2,059- 7,251)                                                                                          | 3,216 (1,493- 6,927)                                                                                                                  | 0,003*                  |
| <b>Антидепресиви</b>                    | 4,584 (1,870- 11,241)                                                                                         | 4,713 (1,683- 13,200)                                                                                                                 | 0,003*                  |
| <b>Хепарин</b>                          | 2,539 (1,320- 4,880)                                                                                          | 3,075 (1,341- 7,053)                                                                                                                  | 0,008*                  |
| <b>Недавне операције абдомена</b>       | 6,673 (3,076- 14,472)                                                                                         | 5,894 (2,401- 14,470)                                                                                                                 | 0,000*                  |
| <b>Механичка вентилација</b>            | 4,651 (2,185- 9,900)                                                                                          | 3,398 (1,413- 8,169)                                                                                                                  | 0,006*                  |

<sup>1</sup>OR- однос шанси; <sup>2</sup>CI- интервал поверења; <sup>3</sup>p- вероватноћа нулте хипотезе; <sup>4</sup>Прилагођен –прилагођавање извршено за Charlson-ов индекс коморбидитета, акутну бубрежну инсуфицијенцију, опиоиде, антидепресиве, примену хепарина, недавне операције абдомена, механичку вентилацију; \*-статистички значајно.





График 13. Графички приказ јачине утицаја предиктора на мучнину

Повезаност независних и збуњујућих варијабли са повраћањем тестирана је мултиваријантном бинарном логистичком регресијом. Испуњене су све претпоставке логистичке регресије: нема екстремних одступања, довољно је велики узорак, нема мултиколинearности (фактор инфлације варијансе, или VIF је био испод 2 за све предикторе), независност мерења, нормалност дистрибуције резидуа. Седам атипичних узорака је искључено из анализе. Hosmer and Lemeshow тест је био 8.460 ( $df = 8, p = 0.390$ ), Cox & Snell R square 0.228 и Nagelkerke R square 0.319. Чарлсон-ов индекс коморбидитета, акутна бубрежна инсуфицијенција, примена опиоида, антидепресива, недавне операције абдомена су идентификовани фактори повезани са појавом повраћања.

Фактори наведени у Табели 21 укључени су у коначни модел, који је пружио адекватност модела.

Табела 21. Статистички значајни предиктори повезани са повраћањем.

| Фактор ризика                           | Униваријантна логистичка регресија<br>Сиров OR <sup>1</sup> са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | Мултиваријантна логистичка регресија<br>Прилагођени <sup>4</sup> OR <sup>1</sup> са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | p <sup>3</sup> вредност |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Charlson-ов индекс коморбидитета</b> | 0,939 (0,864- 1,021)                                                                                          | 0,864 (0,775- 0,964)                                                                                                               | 0,009*                  |
| <b>Акутна бубрежна инсуфицијенција</b>  | 1,719 (0,924- 3,200)                                                                                          | 3,914 (1,731- 8,847)                                                                                                               | 0,001*                  |
| <b>Опиоиди</b>                          | 3,812 (1,850- 7,858)                                                                                          | 3,491 (1,561- 7,810)                                                                                                               | 0,002*                  |

|                                   |                      |                      |        |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| <b>Антидепресиви</b>              | 2,477 (1,140- 5,384) | 2,563 (1,077- 6,098) | 0,033* |
| <b>Недавне операције абдомена</b> | 4,380 (2,209- 8,683) | 4,428 (2,082- 9,414) | 0,000* |

<sup>1</sup>OR- однос шанси; <sup>2</sup>CI- интервал поверења; <sup>3</sup>p- вероватноћа нулте хипотезе; <sup>4</sup>Прилагођен –прилагођавање извршено за Charlson-ов индекс коморбидитета, акутну бубрежну инсуфицијенцију, опиоиде, антидепресиве, недавне операције абдомена; \*-статистички значајно.

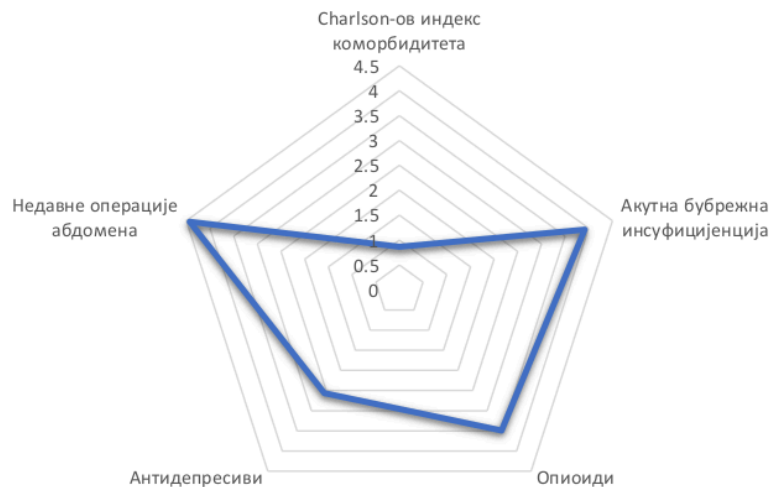


График 14. Графички приказ јачине утицаја предиктора на повраћање

Повезаност независних и збуњујућих варијабли са опстипацијом тестирана је мултиваријантном бинарном логистичком регресијом. Испуњене су све претпоставке логистичке регресије: нема екстремних одступања, довољно је велики узорак, нема мултиколинеарности (фактор инфлације варијансе, или VIF је био испод 2 за све предикторе), независност мерења, нормалност дистрибуције резидуа. Седам атипичних узорака је искључено из анализе. Hosmer and Lemeshow тест је био 6.309 (df = 8, p = 0.613), Cox & Snell R square 0.277 и Nagelkerke R square 0.371. Акутна бубрежна инсуфицијенција, примена опиоида, недавне операције абдомена и старост су показани као фактори ризика за појаву опстипације.



Фактори наведени у Табели 22 укључени су у коначни модел, који је пружио адекватност модела.

Табела 22. Значајни предиктори повезани са опстипацијом.

| Фактор ризика                      | Униваријантна<br>логистичка регресија<br>Сиров OR <sup>1</sup> са 95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | Мултиваријантна<br>логистичка регресија<br>Прилагођени <sup>4</sup> OR <sup>1</sup> са<br>95% CI <sup>2</sup><br>p <sup>3</sup> вредност | p <sup>3</sup> вредност |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Акутна бубрежна<br>инсуфицијенција | 2,351 (1,294 - 4,272)                                                                                            | 3,112 (1,502- 6,450)                                                                                                                     | 0,002*                  |
| Опиоиди                            | 3,748 (2,015- 6,973)                                                                                             | 4,572 (2,187- 9,558)                                                                                                                     | 0,000*                  |
| Антипсихотици                      | 4,044 (1,121- 14,594)                                                                                            | 3,187 (0,819- 12,405)                                                                                                                    | 0,095                   |
| Недавне операције<br>абдомена      | 5,419 (2,445- 12,013)                                                                                            | 5,288 (2,168- 12,896)                                                                                                                    | 0,000*                  |
| Старост                            | 1,032 (1,011- 1,052)                                                                                             | 1,033 (1,010- 1,057)                                                                                                                     | 0,005*                  |

<sup>1</sup>OR- однос шанси; <sup>2</sup>CI- интервал поверења; <sup>3</sup>p- вероватноћа нулте хипотезе; <sup>4</sup>Прилагођен –прилагођавање извршено за акутну бубрежну инсуфицијенцију, опиоиде, антипсихотике, недавне операције абдомена, старост; \*-статистички значајно.



График 15. Графички приказ јачине утицаја предиктора на опстипацију

## 5. Дискусија

Ова дисертација се фокусирала на идентификацију фактора који предиспонирају настанак озбиљних нежељених дејстава лекова код хоспитализованих пацијената, са посебним освртом на гастроинтестинални дисмотилитет као значајну компликацију у интензивној нези, где такође имамо групе лекова које могу да утичу на развој тог стања. С обзиром на висок проценат превентабилности и потенцијално фаталне последице ових озбиљних нежељених дејстава, добијени резултати представљају важан допринос унапређењу безбедности примене фармакотерапије. Разумевање улоге коморбидитета, полифармације и специфичних група лекова у патогенези ових реакција омогућава развој бољих стратегија превенције и индивидуалног приступа лечењу хоспитализованих пацијената.

### 5.1. Фактори повезани са озбиљним нежељеним дејствима лекова код хоспитализованих пацијената

Озбиљна нежељена дејства лекова код хоспитализованих пацијената представљају значајан изазов у клиничкој пракси, јер могу довести до продужене хоспитализације, компликација и повећаног морталитета. Идентификација фактора ризика који доприносе њиховој појави омогућава развој ефикаснијих стратегија превенције и персонализоване терапије. Ова дисертација се бави анализом специфичних клиничких и терапијских фактора који утичу на учесталост и тежину ових реакција, пружајући вредне податке за оптимизацију безбедне примене лекова у болничким условима.

Значајни фактори повезани са озбиљним нежељеним дејствима лекова у овој докторској дисертацији били су укупан број консултација, Charlson-ов индекс коморбидитета, CRP, прописани антихистаминици и антихипертензивни. Charlson-ов индекс коморбидитета и антихипертензивни су идентификовани као протективни фактори, док су факторе ризика представљали укупан број консултација, повишен ниво CRP-а и примена антихистаминика.

Претходне студије су откриле да је **повећан број консултација** у установама примарне здравствене заштите веома чест код пацијената са нежељеним реакцијама на лекове (346). Већи број консултација често значи да се прописује више лекова, што повећава вероватноћу нежељених реакција. Честе консултације могу довести до полифармације (употреба више лекова од стране пацијента), што је познати фактор ризика за нежељене реакције. Додатно, већи број прописаних лекова може пер се представљати ризик за настанак интеракција између лекова, што додатно повећава могућност за испољавањем НД (347,348). У студији *Ozasa* и сарадника, показано је да је полифармација била повезана са већим ризиком од морталитета и поновних хоспитализација у периоду од једне године (349). Препоруке актуелних водича указују на значај пажљивог прегледа листа лекова и проверу интеракција у неком од доступних програма за проверу интеракција. Услед учесталих интеракција лекова и утицаја на фармакокинетске и фармакодинамске параметре, долази до промена у метаболизму лекова, што за последицу има и измену коначног исхода деловања лекова. Показано је да пацијенти који користе пет или више лекова поседују већи ризик од хоспитализације услед настанка нежељених дејстава (350). Посебно вулнерабилна популација у погледу полифармације јесу и пацијенти старије животне доби, тако да се процењује да више од половине старих особа узима више од 5 лекова свакодневно, што представља ризик за

испољаване нових НД. У литературним подацима је показано да особа која користи два лека истовремено, поседује ризик од 13% да дође до испољаванја нежељеног дејства, а да тај ризик истовременим узимањем 5 лекова достиже 58%, и 82% уколико се узима седам, или више лекова током једног дана (351). Студија *Cunninghama* и сарадника је на узорку од преко 1.000 испитаника који су били старији од 65 година испитивала инциденцију могућих и дефинитивно повезаних проблема са лековима и установила да је просечна старост пацијената са проблемима повезаним са применом лекова ( $78 \pm 6,9$  година) била значајно виша него код пацијената без такве повезаности ( $76,2 \pm 7,2$  године) (351,352). Слично томе, студија аутора *Hua* и сарадника је показала да је повећана посета амбулантама у вези са већим бројем прописаних рецепата и следствено томе већим ризиком да дође до нежељених дејстава и компликација (353). Инциденција грешака приликом лечења повећала се за 30% код пацијената који су примали пет или више лекова и за 38% код пацијената старијих од 75 година (354). Подаци из дисертације нису указали на то да су пацијенти са већим бројем прописаних лекова поседовали већу вероватноћу развоја озбиљних нежељених дејстава. Наиме, анализа је показала да су и група случајева и контролна група имали сличан број прописаних лекова. То можемо објаснити релативно малим бројем пацијената са озбиљним нежељеним дејствима идентификованим у нашој студији (у поређењу са просечном годишњом стопом пријема од 50.000). На тај начин одражава се њихово недовољно пријављивање (систематски преглед *Hazella* и *Shakira* је известио да 95% озбиљних нежељених дејстава међу хоспитализованим пацијентима није пријављено), као и услед непотпуних историја болести пацијената (355). Строги критеријуми укључивања у студију таквих пацијената, одређени методолошки приступи у идентификацији и пријављивању нежељених дејстава, и потенцијална недовољна свест здравствених радника о важности пријављивања представљају такође разлог релативно малог броја оваквих пацијената (356,357).

Већи број консултација представља последицу сложености клиничког стања пацијента, што доводи до потребе за мултидисциплинарним приступом. Литературни подаци указују да су чешће могуће грешке у виду неадекватног дозирања лекова (358). Грешке у вези са лековима чине приближно 5% до 41,3% свих болничких пријема и до четвртине поновних пријема након отпуста из болнице (359). Студије показују да се грешке у примени лекова у прописаној терапији крећу од 5,4% до 66% код пацијената који долазе амбулантно и оних који су хоспитализовани (360). Упоредо с тим, честе консултације различитих специјалиста могу довести до различитих терапијских одлука, што додатно компликује контролisanje прописаних лекова. Студије сличног методолошког приступа су показале да се повећање броја консултација повезује са већим ризиком од јатрогених компликација, укључујући гастроинтестинални дисмотилитет као једну од кључних компликација код критично оболелих пацијената (361). Прекомерно оптерећење сестара, такође доводи до повећаног ризика од јатрогених компликација (362). Резултати студије *Lasatera* и сарадника, указују на повезаност између броја сестара и пацијената, као и њихову корелацију са негативним исходима, укључујући смртност и трошкове који се могу избећи. Налази су показали значајне варијације у броју медицинских сестара у болницама, са распоном од 4,3 до 10,5 пацијената по медицинској сестри. Сваки додатни пацијент по медицинској сестри значајно је повећао вероватноћу смртности, продужио боравак у болници и повећао ризик од поновног пријема у болницу у року од 30 дана. Када би било четири пацијента на једну медицинску сестру, у периоду од две године, ова студија је дошла до прорачуна да би се уштедело 720 милиона долара и преко 4.000 живота би могло бити спасено (363).

**Charlson-ов индекс коморбидитета** (*Charlson Comorbidity Index, CCI*) је један од најчешће коришћених алата за процену коморбидитета и њиховог утицаја на исход пацијената. Виши CCI указује на већи број и тежину хроничних обољења. Овај индекс нам показује и предвиђа могућност преживљавања унутар десет година код особа које болују од више болести. У студији коју су спровели *Carmen van Dam* и сарадници, показано је да су повишени CCI и истовремена примена више од 5 лекова у корелацији, што указује на повезаност полифармације и већег броја коморбидитета (364). Као што је описано у претходним одељцима тезе, оштећене физиолошке функције код пацијената са већим бројем коморбидитета утичу на метаболизам и елиминацију лекова. У студији аутора *MacRae* и сарадника, показано је да 98,2% пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом има један или више коморбидитета, у односу на 51,8% у контролној групи, док је више од половине пацијената (скоро 17.000) имало 4 или више коморбидитета у односу на 9,2% у контролној групи (365). Пацијенти са вишим CCI често имају когнитивне поремећаје, попут деменције, што повећава ризик од грешака у примени лекова, лоше комплијансе и неадекватног праћења терапијских ефеката. Недостатак сарадње пацијената у лечењу може довести до употребе више лекова, прекомерног дозирања или пропуштања доза, што све може резултирати нежељеним дејствима. У студији *Silaya* и сарадника, на старијој популацији, показано је да је код 81% испитаника била присутна полифармација, као и да је код скоро половине испитаника неприкладна употреба лека. Од тога је полифармација присутна код 48,2% пацијената са когнитивним оштећењем. У истој студији је показано да се са сваким поеном више на скали за CCI, ризик од когнитивног оштећења утростручује (366).

У овој дисертацији, утврђено је да **Charlson-ов индекс коморбидитета** штити од озбиљних нежељених дејстава лекова. Пошто је ова докторска дисертација реализована у здравственој установи терцијарног нивоа, степен неге и праћења је био на вишем нивоу и подразумевао је интензиван мониторинг, посебно пацијената који су имали више коморбидитета, као и да је примена профилактичких мера била остварена у погледу ОНД. Такви пацијенти захтевају и редовно праћење лабораторијских параметара, чешће консултације и сазивање конзилијума, као и већи опрез приликом прописивања лекова (367). Поред тога, ова група пацијената често добија персонализовану терапију, са пажљивијим избором лекова и дозирања, што може смањити ризик од нежељених дејстава (368).

У претходном поглављу дисертације је истакнут значај јетре, која има важну улогу током биотрансформације лекова. Биотрансформација лекова у јетри одвија се у три фазе, чији је циљ да се липофилне супстанце претворе у поларне и метаболите који су растворљиви у води. Једино такви су погодни за елиминацију путем урина или жучи. Оштећење јетре доводи до смањене способности детоксикације и елиминације лека, што повећава ризик од акумулације метаболита и настанка токсичних ефеката. Прва фаза подразумева реакције хидролизе, редукције и оксидације које катализују углавном ензими CYP450. Друга фаза обухвата реакције метилације, глукоринидације, ацетилације, коњугације, у којима ензими попут уридин-дифосфат-глукуронозилтрансферазе (UGT) и сулфотрансфераза везују лек или његов метаболит за ендogene молекуле као што су глукуронска киселина, сулфат или глицин. На тај начин долази до настанка молекула растворљивих у води и олакшава се елиминација путем бубрега или билијарног система. Ове реакције повећавају поларност супстанце, јер поларне групе повезује ковалентним везама за неполарне молекуле. Један од најчешћих механизма је глукоринидација. Трећа фаза укључује транспортне механизме (АТФ-везујућа касета и транспортери са носачем раствора). Мембрански транспортери, као што

су П-гликопротеини и органски анјонски транспортери су битни током овог процеса. Одређени лекови и храна могу пореметити активност ових транспортера и последично довести до акумулације лекова у организму (369–372). Код пацијената са **оштећеном функцијом јетре**, услед смањене производње протеина у плазми, долази до промена у фармакокинетским и фармакодинамским параметрима лекова, што последично доводи до повишених концентрација слободног лека у циркулацији (373). У уводу је истакнуто да код лекова са уским терапијским индексом и минимална промена у концентрацији може довести до токсичности. Зато је битно код сваког пацијента понаособ прилагођавати дозу и избећи прописивање лекова који се метаболишу путем јетре (374). Резултати ове дисертације су указали на присуство оштећења јетре и то код 15 пацијената, од тога 6 пацијената (4,1%) је имало оштећење јетре у групи случајева, док је 9 пацијената (6,1%) у контролној групи имало оштећење јетре. Није постојала статистичка значајност између оштећења јетре и озбиљних нежељених дејстава лекова. Једно од могућих објашњења је величина узорка пацијената код којих је присутно оштећење јетре. Пошто је број пацијената у овој групацији био релативно мали у односу на укупну популацију испитаника, статистичка снага анализе није била довољна за откривање значајне повезаности ових фактора.

**Ц-реактивни протеин (CRP)** је битан биомаркер системске инфламације и један од параметара који указује на присуство акутног или хроничног запаљенског процеса у организму. Резултати ове дисертације указују да је повишени CRP значајан фактор ризика за настанак озбиљних нежељених дејстава лекова, што указује на важност инфламаторног одговора у механизму настанка ових реакција. Високи нивои CRP-а могу указивати на појачан имунски одговор, који може појачати реакције на лекове. Повишен CRP може бити предиктивни маркер за компликације, укључујући озбиљне реакције на лекове, посебно код пацијената са бројним коморбидитетима. Ниво CRP-а расте као одговор на упалу, што може изазвати нежељена дејства лекова путем механизма који утичу на јетру и друге органе (375–377). Код критично оболелих пацијената, упала може утицати на фармакокинетiku и фармакодинамику лекова, укључујући промене у метаболизму и клиренсу, што повећава ризик од токсичности или субтерапијских ефеката (378). Поред тога, високи CRP може бити маркер за мултиорганске поремећаје, укључујући гастроинтестинални дисмотилитет, што додатно компликује примену лекова. Током шока, ослобађање инфламаторних медијатора и цитокина, метаболичка ацидоза и оштећење микроциркулације довешће до хипоперфузије органа, ћелијске хипоксије, митохондријалне дисфункције и коначно мултиорганске дисфункције (379). Смањење перфузије крви у гастроинтестиналном тракту ће довести до поремећене оралне апсорпције лека, смањен проток крви у јетри може смањити метаболизам лека, а смањење бубрежне перфузије може утицати на елиминацију лека (380). Код пацијената са повишеним CRP-ом, функција ензима који учествују у метаболизму лекова, посебно CYP450, може бити смањена. Познато је да су инфламаторне болести, као што су различите инфекције и артритис, повезане са смањеном оксидацијом лека од стране система CYP450A, што доводи до продуженог времена полуелиминације и повећане изложености леку. Оксидативни стрес може довести до нагомилавања кисеоничних радикала и смањене способности да се они одстрани. Досадашње студије указују да овај ефекат на фармакокинетiku иницирају цитокини и њихова интрацелуларна сигнализација, било директно или кроз интеракцију преко нуклеарног рецептора, утичући на транспортере лека и метаболишуће ензиме (381–383). Инфламаторни процеси утичу на пермеабилност ћелијске мембране и на тај начин модификују цревну апсорпцију и поремећај у дистрибуцији лекова. Пацијенти са повишеним CRP-ом, у стањима инфекције, показују знаке хипоалбуминемије, доводећи до повећане фракције

слободног лека, који се иначе везују за албумине. То следствено води ка појачаном фармаколошком дејству и повећаном ризику од развоја нежељених дејстава (384).

У овој дисертацији је показано да су значајан фактор повезан са озбиљним нежељеним дејствима лекова били прописани **антихистаминици**. Прописани антихистаминици се доста користе у лечењу алергијских реакција, међутим, њихова примена може бити у корелацији са повећаним ризиком од појаве озбиљних нежељених дејстава, нарочито код одређених група пацијената. Овај ризик је посебно изражен код старијих особа, пацијената са коморбидитетима и особа које користе више лекова истовремено (385). Фармаколошки профил антихистаминика значајно варира у зависности од генерације. Антихистаминици прве генерације (нпр. дифенхидрамин и хлорфенирамин), пролазе крвно-моздану баријеру и изазивају седацију, што може довести до когнитивних оштећења, смањене способности реаговања и повећаног ризика од пада код старијих пацијената. Ови лекови такође могу имати антихолинергичке ефекте, што може изазвати нежељена дејства као што су сува уста, задржавање урина, а у тешким случајевима и токсичност (386–388).

Антихистаминици, посебно они прве генерације, могу изазвати седативне ефекте, когнитивну дисфункцију и гастроинтестиналне поремећаје, што је посебно изражено код старијих пацијената и критично оболелих (389). Антихистаминици такође могу ступати у интеракције са другим лековима, као што су седативи и аналгетици, чиме се повећава ризик од кумулативних нежељених дејстава (390). Антихистаминици друге генерације, као што су лоратадин, цетиризин и фексофенадин, имају мање седативно дејство. Такође, за дифенхидрамин је исто познато да услед високе дозе, може деловати проаритмогено, својим механизмом дејства преко калијумових канала. За деслоратадин за сада нема показатеља да може довести до продужења QT интервала. Неки антихистаминици, као што је терфенадин, повучени су са тржишта због ризика од продужења QT интервала и појаве аритмија, посебно када се користе у комбинацији са инхибиторима CYP450, који могу успорити њихов метаболизам и довести до кумулације у организму. Наиме, показано је да је најмање 125 особа преминуло у САД-у услед смрти срчаног порекла и тада је наложено да се лек повуче (391,392).

Студија аутора *Gutierrez-Abejona* и сарадника, која је сагледавала употребу антихистаминика код возача између 2015. и 2019. године, анализирао је обрасце прописивања антихистаминика у Шпанији током петогодишњег периода, са посебним освртом на њихов утицај на способност вожње. Истраживачи су користили податке из регионалних здравствених регистара како би утврдили учесталост прописивања различитих класа антихистаминика и проценили потенцијалне ризике повезане са њиховом употребом код возача. Резултати су показали да је дошло до пораста укупне употребе антихистаминика током анализираног периода. Дошло је до пораста употребе прве генерације за 17,84% и друге генерације за 10,77%. Посебно је забележен пораст прописивања антихистаминика друге генерације, који се сматрају мање седативним у поређењу са првом генерацијом. 12,1% укупне популације је користило бар један антихистаминик и жене су га чешће користиле у односу на мушкарце (393). Антихистаминици који показују значајна антихолинергичка својства, као што је хидроксизин, утичу на гастроинтестинални мотилитет, што последично доводи до смањења брзине цревне апсорпције других лекова који се користе у терапији (394). У студији *de Vries* и сарадника, где се пратила примена системских антихистаминика код деце, установљена је повезаност антихистаминика са озбиљним нежељеним дејствима, које су укључивале једну смрт услед развоја малигног неуролептичког синдрома,

настанак срчане аритмије и конвулзија. Најчешће пријављена нежељена дејства била су појава ерупција на кожи, главобоља и сомноленција. Агресија и узнемиреност су такође били изражени у овој дечијој популацији (395).

Ова дисертација је идентификовала прописивање **антихипертензива** као значајан протективан фактор у односу на појаву озбиљних нежељених дејстава лекова Пропранолол, неселективни  $\beta$ -блокатор, представља индикован лек за лечење тиреотоксичне кризе и хипертиреозе (396). Висока доза пропранолола може постепено смањити концентрацију тријодтиронина (Т3) у серуму инхибирањем конверзије Т4 у Т3 (397). Можда његов заштитни ефекат на срце такође може ублажити нежељене реакције на лекове које укључују овај орган. Блокатори ангиотензинских рецептора и антагонисти минералокортикоидних рецептора, као што су спиронолактон и селективни еплеренон, су ефикасне терапијске опције за ублажавање васкуларне упале и кардиоваскуларног ризика, као што су показала опсежна клиничка испитивања која су укључивала пацијенте са хипертензијом и дијабетесом (398). Оно што је посебно занимљиво и треба истаћи, је да су студије показале и заштитне ефекте модулатора система ренин-ангиотензин на когнитивне функције, депресију и анксиозност. Поред тога, буметанид, диуретик Хенлеове петље, ублажава основне симптоме аутизма код одређене групе пацијената (399). Одређени антихипертензивни лекови су показали способност да побољшају функцију ендотела и смање нивое инфламаторних маркера, независно од њиховог дејства на снижавање крвног притиска.  $\beta$ -блокатори треће генерације, укључујући небиволол и карведилол, побољшавају функцију ендотела код хипертензивних пацијената. Антагонисти калцијумских канала исказују антиоксидативна својства и на тај начин могу побољшати функцију ендотела и смањити васкуларну упалу (400). Као што је већ познато, инхибитори система ренин-ангиотензин-алдостерона (РААС) показују нефропротективни ефекат код пацијената са протеинуријом (401). На исти начин, треба истаћи да кардиопротективни ефекти блокатора ангиотензинских рецептора укључују инхибицију срчане хипертрофије и побољшање исхода срчане инсуфицијенције (402). Пацијенти који примају антихипертензиве и на болничком су лечењу, често су под редовним клиничким надзором, укључујући праћење виталних параметара и лабораторијских вредности, што омогућава рано уочавање потенцијалних нежељених дејстава (403). Осим тога, антихипертензиви могу побољшати опште физиолошко стање пацијента, посебно функцију срца и крвних судова, што смањује ризик од хемодинамских и метаболичких поремећаја који могу настати као последица других терапија (404). Редовна контрола и строга примена ових лекова такође могу утицати на смањење полифармације, чиме се смањује ризик за настанак интеракција и нежељених догађаја (405).

Резултати дисертације су такође показали да се скоро две трећине свих озбиљних нежељених дејстава лекова може дефинитивно или вероватно спречити, што клиничарима шаље поруку да се већина озбиљних нежељених дејстава може спречити ако се они имају у виду када се прописују лекови пацијентима. Рутинска провера одељака „Контраиндикације“ и „Посебна упозорења“ сажетака карактеристика лека када се прописује болничким пацијентима може помоћи да се подсетимо на могуће озбиљне нежељене реакције; ако ово буде праћено испитивањем фактора ризика идентификованих у овој студији, шансе за избегавање озбиљних нежељених реакција су значајно повећане. Овај налаз нам указује на значај рационалне фармакотерапије, као и редовно праћење пацијената. Такође, ово нам потврђује да већина нежељених дејстава лекова није неизбежна, већ може бити производ спречивих грешака, било да се ради о прописивању, дозирању или интеракцијама лекова.

Могућност превенције подразумева правовремено и адекватно прилагођавање терапијских опција сваком пацијенту понаособ, праћење функција органа, као и рану идентификацију и вођење рачуна о потенцијалним интеракцијама лекова (406). Једна шведска студија, *Lövborga* и сарадника показала је међу нежељеним дејствима лекова који се могу спречити, 96 случајева (56%) је било повезано са прописивањем, 35 случајева (20%) са применом, а 41 случај (24%) са клиничким и лабораторијским праћењем лечења (407). Едукација здравствених радника о рационалној фармакотерапији, заједно са применом клиничких водича и електронских система за подршку у доношењу одлука, може значајно смањити учесталост оваквих догађаја (408). Редовне интерне контроле тима за рационалну примену лекова и побољшање система за пријављивање нежељених реакција такође доприносе што ранијем деловању и спречавању компликација (409).

## 5.2. Фактори повезани са гастроинтестиналним дисмотилитетом код критично оболелих пацијената

Значајни фактори ризика повезани са неким обликом гастроинтестиналног дисмотилитета у другој студији били су **акутна бубрежна инсуфицијенција** (повезана са илеусом, мучнином, повраћањем и опстипацијом), **недавне операције абдомена** (повезане са илеусом, мучнином, повраћањем и опстипацијом), **механичка вентилација** (повезана са илеусом и мучнином), **старост** (повезана са илеусом и опстипацијом), употреба одређених лекова као што су **опиоиди** (повезани са илеусом, мучнином, повраћањем и опстипацијом), **антидепресиви** (повезани са илеусом, мучнином и повраћањем) и **антидијабетици** (повезани само са илеусом). Међутим, **Charlson-ов индекс коморбидитета** је имао дивергентан ефекат у зависности од облика гастроинтестиналног дисмотилитета: повећавао је ризик од гастроезофагеалног рефлукса, али је штитио од илеуса, мучнине и повраћања.

Претходне студије су откриле да су коморбидитети веома чести код пацијената са гастроезофагеалним рефлуксом (410), што би могло да објасни наш налаз да је **Charlson-ов индекс коморбидитета** повезан са повећаним ризиком од гастроезофагеалног рефлукса. У студији на пацијентима са карциномом дебелог црева који су били подвргнути хируршкој ресекцији, Charlson-ов индекс коморбидитета је био независни предиктор развоја продуженог постоперативног илеуса (411). Повећани ризик од гастроезофагеалног рефлукса код пацијената са вишим Charlson-овим индексом може се објаснити употребом лекова који опуштају доњи езофагеални сфинктер, као што су калцијумски антагонисти, бензодиазепини и  $\beta$ -2 агонисти, који су често прописани пацијентима са мултиплим коморбидитетима. У студији *Lagergren* и сарадника, ови лекови су доведени у везу и са настанком карцинома једњака, где је показано да скоро 10% пацијената који користе ове лекове могу развити карцином. У другој студији, британски истраживачи *Spence* и сарадници, су на узорку од 1.979 пацијената установили да ниједан од ових лекова није повезан са настанком карцинома једњака, сем  $\beta$ -2 агониста (412,413). Хронична обољења која су укључена у Charlson-ов индекс, попут гојазности, дијабетеса и хроничне опструктивне плућне болести, често су повезана са повећаним интраабдоминалним притиском и оштећеном функцијом езофагеалног сфинктера, што доприноси развоју рефлукса. У великој мета-анализи, која је обухватила преко 9.000 случајева и скоро 82.000 контрола, показана је значајна повезаност између дијабетес мелитуса и ризика од гастроезофагеалног рефлукса, посебно у млађој старосној групи пацијената, чија је старост до 50 година (414–416).



Насупрот томе, резултати ове дисертације указују да је Charlson-ов индекс коморбидитета штитио од илеуса, као и од мучнине и повраћања. С обзиром да је наше истраживање спроведено на одељењу интензивне неге, могуће је да су се лекари више посветили пацијентима са већим бројем коморбидитета, па су због тога чешће примењивали неке профилактичке мере како не би дошло до развоја илеуса, мучнине или повраћања код ових пацијената.

Значајан фактор ризика за развој илеуса у овој студији била је **акутна бубрежна инсуфицијенција**. Као део АБИ, јавља се неравнотежа електролита и хормона, заједно са метаболичким поремећајима (417), што може изазвати илеус, често са надимањем, повраћањем или штучањем (418). Познато је и да је хипокалемија директно повезана са поремећајем цревне перисталтике, што може довести до успореног пражњења желуца, илеуса и опстипације (419). У студији *Donga* и сарадника, показано је да код пацијената који су на перитонеалној дијализи, преваленција гастроинтестиналних симптома је 44,2% за поремећај у исхрани, 32,7% за гастроэзофагеални рефлукс, 32,7% за лоше варење, 18,6% за опстипацију, 6,2% за бол у стомаку и дијареју 5,3% (420).

Развоју илеуса су погодвали **антидијабетесни лекови** у овој дисертацији, посебно метформин. Пошто пацијенти на терапији метформином често имају лактацидозу, то би могло да објасни настанак парализе танког и дебелог црева (421). Добро познати инхибиторни ефекат опиоида на мотилитет танког и дебелог црева је потврђен у нашој студији; овај ефекат је посредован активацијом периферних  $\mu$ -опиоидних рецептора (422). Одложено пражњење желуца или илеус су повезани са акутним хипергликемијом. Бол у абдомену пријавило је 46% пацијената током епизода дијабетесне кетоацидозе. Ово се углавном објашњава успореним пражњењем желуца и абнормалностима електролита, као што је хипокалемија (423). У новијим студијама, показано је да агонисти рецептора глутагона сличног пептида-1, у које спадају семаглутид и лираглутид могу узроковати интестиналну опструкцију и то 4 и по пута чешће у односу на друге антидијабетесне лекове (424). FDA је уврстио у пријављена постмаркетиншка нежељена дејства и илеус, тако да је сада у склопу сажетка карактеристика лека и то описано као нежељено дејство (425).

Повезаност примене **антидепресива** са појавом илеуса у овој студији је била очекивана. На првом месту трициклични антидепресиви, а потом и многи хетероциклични антидепресиви имају антихолинергичко дејство, односно директно блокирају мускаринске  $M_3$  рецепторе укључене у иницијацију и пропагацију нормалних перисталтичких таласа (426). У нашој студији је показано да су антидепресиви повезани са настанком илеуса, мучнине и повраћања. На тај начин смо потврдили нашу примарну хипотезу да су пацијенти на терапији антидепресивима у већем ризику од настанка ГИТ дисмотилитета него пацијенти који нису на антидепресивима.

Што се тиче **антипсихотика**, у овој студији је укупно било 17 пацијената од 185, који су били на терапији антипсихотикама, што представља 9,2% целог узорка. У првобитној униваријантној анализи, антипсихотици су показали статистичку значајност према исходима за мучнину са вероватноћом нулте хипотезе 0.039, повраћањем са вероватноћом нулте хипотезе 0.030, као и опстипацијом са вероватноћом нулте хипотезе 0.043. Међутим, у мултиваријантној анализи употреба антипсихотика није представљала значајни предиктор повезан са неким обликом ГИТ дисмотилитета, тј. није имала довољну статистичку снагу. Ови резултати се могу објаснити лимитираном величином узорка.

Како се механичка вентилација, антидијабетесни лекови и опиоиди чешће користе код старијих пацијената, који иначе имају успорен пролаз цревног садржаја, није изненађујуће што је **старост** у овој дисертацији била повезана са илеусом (427). Са преваленцијом од 74% међу корисницима старачких домова и 50% међу старијим особама које живе у заједници, опстипација представља озбиљно стање које ремети свакодневицу старије популације. Услед поремећаја дефекације, синдрома иритабилног црева, као и смањене покретљивости, разних лекова, придружених болести, слабог аноректалног сензибилитета и занемаривања нагона за пражњењем, често долази до развоја опстипације (428). Студија коју су спровели *Elgar* и сарадници, анализирао је факторе ризика за морталитет код пацијената хитно примљених са паралитичким илеусом. Укупан број испитаника био је 81.674, од којих је стопа смртности одраслих и старијих пацијената са паралитичким илеусом била 0,7%, односно 3,0%. Резултати су показали да старије животно доба значајно повећава ризик од смртог исхода код пацијената са илеусом, тачније старији појединци имају ризик од смртности који је био више од четири пута већи. Утврђено је и да сваки додатни дан до операције повећава ризик од морталитета за 4,1% за одрасле и 3,2% за старије пацијенте (429). Уз поменуте факторе који доприносе успореном времену проласка садржаја кроз црева код старије популације, оно може бити продужено и због физичке неактивности (427). Резултати ове студије су у сагласности са једном од почетних хипотеза ове дисертације, да су старији пацијенти у Јединици интензивног лечења у већем ризику од настанка ГИТ дисмотилитета.

**Недавна операција абдомена** је још један фактор повезан са појавом илеуса; међутим, механизам његовог инхибиторног дејства је недовољно разјашњен. Због активације рецептора за бол, операција абдомена доводи до хиперактивности симпатичког нервног система и хипертоније цревних сфинктера; осим тога, поремећаји електролита који прате губитак крви и интензивна примена кристалоидних раствора током и после операција могу инхибирати деполаризацију неурона у миентеричном плексусу и спречити отпочињање перисталтике (430). Нормална електрична активност је поремећена у желуцу, танком и дебелом цреву након операције. Долази до поремећаја у лучењу желудачне киселине и перисталтичке активности у виду неправилних покрета. Такође, ендогени опиоиди који се ослобађају током операције могу утицати на појаву илеуса, који преко  $\mu$ -опиоидних рецептора утиче на контракцију глатких мишића црева и пражњење желуца. На експерименталном нивоу је показано да енкефалин, јак агонист  $\delta$ -опиоидних рецептора утиче на повећање пилоричног тонуса и смањује покретљивост желуца (431). Показано је да постоперативни илеус развија између 10% и 30% пацијената након операције на абдомену (432).

**Механичка вентилација** је такође фактор који је у овој студији показан као фактор који је повезан са настанком илеуса и мучнине. Механичка вентилација, која се често примењује код хируршких пацијената, даље доводи до инхибиције перисталтике, јер смањује проток крви кроз абдомен, па настала хипоксија инхибира функционисање миентеричних неурона и глатких мишићних ћелија (433). Показано је да је механичка вентилација тесно повезана са повећаном активношћу РААС и повишеним нивоом катехоламина услед стимулације симпатичког нервног система. Ове промене заједно могу довести до спланхичне хиперперфузије, која даље може допринети настанку ГИТ компликација, као што су стрес улкус и илеус (434).

Преко 50% пацијената у студији је осећало **мучнину**, па је велики број фактора повезан са њеном појавом. Прво, пацијенти са АБИ су имали мучнину због ацидозе и

акумулације метаболитских продуката деградације (417,435). Примена **опиоида** изазива и мучнину, за коју се зна да посредује преко  $\mu$ -рецептора у зони хеморецептора, посебно код пацијената који никада раније нису узимали опиоиде (то је најчешће био случај код акутно оболелих критичних пацијената) (436). Мучнина је чешће била присутна код наших пацијената на хроничној терапији селективним инхибиторима поновног преузимања серотонина. Ови лекови, а међу њима, посебно флуоксетин, изазивају мучнину као нежељено дејство због ометања серотонергичког преноса у зиду желуца, посебно у мукозном слоју (437). Сви фактори повезани са мучнином су такође учинили да пацијенти буду склони повраћању (438,439).

Постоперативно **повраћање** је било често код испитиваних пацијената; они који су били подвргнути дужим операцијама чешће су повраћали након операције: продужавање операције од 30 минута повећава ризик од повраћања за око 60% (440). Бар део ове појаве могао би се објаснити дејством азот-субоксида ( $N_2O$ ), који повећава притисак у полукружним каналићима унутрашњег уха, а такође и у стомаку услед проласка кроз једњак и желудац у танко црево током опште анестезије (440,441).

Резултати дисертације указују да је **опстипација** чешће била детектована код пацијената са АБИ. Могући разлози за настанак опстипације код ових болесника су накупљање медијатора инфламације и деградационих продуката метаболизма у ГИТ-у (442), те измена цревне флоре (дисбиоза) услед неадекватног уноса воде и лучења урее из цревног зида (443). Ова хипотеза је додатно подржана резултатима клиничких студија у којима су пробиотици или фекалне трансплантације помогли успостављању, не само нормалне цревне флоре, већ и нормалног мотилитета (444). Давање **опиоида** је такође допринело настанку опстипације услед стимулације опиоидних рецептора у зиду црева, који су додатно инхибирали миентеричне неуроне и ћелије глатких мишића (445). Коначно, пацијенти после абдоминалне операције често имају опстипацију, што се може објаснити смањеним уносом хране, непокретношћу и депресијом, која се често сусреће у постоперативном периоду (446). Старије особе су значајно подложније опстипацији због смањеног уноса течности, успоравања пасаже кроз црева и честе полифармације (447,448).

### 5.3. Снага и ограничења студије

Снага студија је у свеобухватном приступу анализи фактора који утичу на гастроинтестинални дисмотилитет и озбиљна нежељена дејства лекова у клиничкој пракси. Укључивањем два одвојена узорка пацијената, оних са гастроинтестиналним дисмотилитетом и оних са нежељеним дејствима лекова, омогућено је дубље разумевање специфичних изазова код хоспитализованих пацијената. Студије поседују велики број анализираних варијабли, укључујући демографске, клиничке и лабораторијске параметре, што омогућава свеобухватну процену. Упоредивање података из две студије такође доприноси бољем разумевању механизма који стоје иза различитих компликација, као што су употреба лекова и присутни коморбидитети. Битно је истаћи фокус на превентабилност нежељених дејстава лекова који су показани у значајном проценту. Тај налаз указује на потенцијал за значајно унапређење праксе кроз едукацију медицинског особља и примену протокола који смањују ризик од настанка нежељених дејстава лекова. Иако постоји много студија о нежељеним дејствима уопште, није пронађена ниједна студија која је раније објављена о факторима повезаним са озбиљним нежељеним дејствима. Вероватан разлог за недостатак оваквих студија је чињеница да су озбиљна нежељена дејства ретка и да се често погрешно дијагностикују због

---

спонтаног погоршања већ тешког стања пацијента или потпуно нове болести. Овом студијом смо учинили наше резултате из стварног живота вредним одразом онога што се дешава у клиничкој пракси, посебно у условима интензивне неге, где вишеструки коморбидитети чине клиничку слику често магловитом и нејасном.

Ова докторска дисертације има и неколико ограничења. Као уницентричне студије, подложне су утицају локалних фактора на исходе (нпр. локални протоколи лечења, нестандардизована медицинска пракса, недоступност одређених лекова). Ограничене величине узорка и њихова мала статистичка снага студије створиле су услове за лажно негативне резултате, као у случају сунитиниба или антипсихотика, чији ефекти нису показани јер су прописани малом броју пацијената. Због недоступности неких лабораторијских анализа током студије (билирубин, парцијални притисак кисеоника, фракција кисеоника у удахнутом ваздуху и рН вредност крви) нисмо могли да израчунамо Apache II скор за многе пацијенте.

## 6. Закључак

### Главни закључак:

Ова дисертација је показала да су укупан број консултација, повишени CRP и прописани антихистаминици значајни фактори ризика за настанак озбиљних нежељених дејстава лекова, док су Charlson-ов индекс коморбидитета и прописани антихипертензивни имали заштитни ефекат. Ови налази указују на важност рационалног прописивања лекова, персонализованог приступа лечењу и континуираног праћења ризичних пацијената како би се смањио ризик од нежељених реакција и унапредила безбедност фармакотерапије.

Такође, ова дисертација је потврдила значајну улогу акутне бубрежне инсуфицијенције, недавних операција абдомена, примене механичке вентилације, старости, употребе опиоида, антидепресива, антидијабетика, као и Charlson-овог индекса коморбидитета у развоју гастроинтестиналног дисмотилитета код критично оболелих пацијената.

Идентификовани фактори могу послужити као основа за развој превентивних стратегија, персонализовану терапијску селекцију и унапређење клиничке праксе у циљу смањења гастроинтестиналних компликација код хоспитализованих пацијената.

### Остали закључци:

- Укупан број консултација је повезан са већим ризиком од озбиљних нежељених дејстава лекова, што указује на утицај полифармације и повећане могућности за интеракције лекова.
- Charlson-ов индекс коморбидитета има заштитни ефекат, што имплицира на интензивније праћење, примену персонализоване терапије и чешћи мониторинг ових пацијената.
- Повишени CRP у контексту озбиљних нежељених дејстава лекова може указивати на улогу инфламације као модулятора токсичности, што је посебно значајно код хоспитализованих пацијената који примају комплексне терапијске режиме. Стога, мониторинг CRP-а може бити важан у процени ризика од нежељених реакција, посебно код пацијената са високим ризиком од инфламаторних компликација и полифармације.
- Прописани антихистаминици повећавају ризик од нежељених реакција, посебно код старијих пацијената, због седације, когнитивног оштећења и антихолинергичких ефеката.
- Прописани антихипертензивни имају заштитни ефекат, што указује на њихова кардиопротективна својства и смањење системске инфламације.
- Превентивни потенцијал је показан, наиме већина озбиљних нежељених дејстава може се спречити благовременом идентификацијом ризика, рационалним прописивањем лекова и редовним праћењем пацијената.

- 
- Акутна бубрежна инсуфицијенција повезана је са илеусом, мучнином, повраћањем и опстипацијом, што указује на утицај електролитног дисбаланса и акумулације лекова.
  - Недавне операције абдомена значајно повећавају ризик од илеуса, мучнине, повраћања и опстипације због хируршке трауме, инфламаторног одговора и примене аналгетика.
  - Механичка вентилација повезана је са илеусом и мучнином услед седирања, имобилизације и промене аутономне регулације гастроинтестиналне покретљивости.
  - Старији пацијенти су подложнији илеусу и опстипацији због физиолошких промена у гастроинтестиналном мотилитету и чешћих коморбидитета.
  - Инхибиција гастроинтестиналне покретљивости и развој илеуса, мучнине, повраћања и опстипације су били чешћи међу пацијентима који су лечени лековима из групе опиоида.
  - Антидепресиви су повезани са илеусом, мучнином и повраћањем због утицаја на серотонергичку и холинергичку регулацију приликом процеса варења.
  - Антидијабетици, посебно метформин, изазивају лактацидозу, што повећава ризик од илеуса. Агонисти рецептора глутагоноу сличног пептида-1 могу изазвати интестиналну опструкцију.
  - Charlson-ов индекс коморбидитета повећава ризик од гастроезофагеалног рефлукса, али штити од илеуса, мучнине и повраћања, што је последица интензивнијег праћења и персонализоване терапије.
  - Факторе које смо идентификовали као повезане са ГИТ дисмотилитетом треба да имају на уму лекари који раде са критично оболелим пацијентима у Јединици интензивног лечења.
  - Рано откривање фактора повезаних са ГИТ дисмотилитетом омогућава спровођење мера које могу или спречити, или бар ублажити ГИТ дисмотилитет, а самим тим и убрзати опоравак критично оболелих.
  - Факторе за које се показало да су повезани са озбиљним нежељеним дејствима на лекове треба имати на уму док се лече пацијенти на нивоу терцијарне здравствене заштите.
  - Рано откривање фактора повезаних са озбиљним нежељеним дејствима може помоћи у раном обавештавању о озбиљним нежељеним дејствима лекова и њиховој превенцији.
  - Лечење ГИТ дисмотилитета и критично оболелих захтева мултидисциплинарни приступ, укључујући интензивисте, гастроентерологе, фармакологе и хирурге. Посебан фокус треба ставити на рану идентификацију пацијената са високим ризиком, што укључује процену коморбидитета, као што су бубрежна инсуфицијенција и присуство сепсе.

- 
- У превенцији нежељених дејстава лекова, неопходно је увести редовну ревизију терапијских режима. Ово укључује пажљиву анализу потребе за применом потенцијално токсичних лекова и коришћење мање ризичних алтернатива.
  - Идентификовани фактори ризика се могу имплементирати у клиничку праксу као важан допунски елемент превенције настанка озбиљних нежељених дејстава лекова, и ГИТ дисмотилитета.

---

## 7. Литература

1. Pharmacovigilance. Доступно на: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>. Последњи пут посећено 21.01.2025.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl*. 2000;356:1255–9.
3. Hamid AAA, Rahim R, Teo SP. Pharmacovigilance and Its Importance for Primary Health Care Professionals. *Korean J Fam Med*. 2022;43:290–5.
4. Weltgesundheitsorganisation, Collaborating Centre for International Drug Monitoring, editors. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO [u.a.]; 2002.
5. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2); 2017.
6. Programme for International Drug Monitoring. Доступно на: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/pidm>. Последњи пут посећено 21.01.2025.
7. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1972;498:1–25.
8. Signal management | European Medicines Agency (EMA). 2012. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management>. Последњи пут посећено 21.01.2025.
9. Council for International Organizations of Medical Sciences, editor. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Geneva: CIOMS; 2010.
10. Ampadu HH, Hoekman J, Arhinful D, Amoama-Dapaah M, Leufkens HGM, Doodoo ANO. Organizational capacities of national pharmacovigilance centres in Africa: assessment of resource elements associated with successful and unsuccessful pharmacovigilance experiences. *Glob Health*. 2018;14:109.
11. Пријављивање нежељених реакција на лек. АЛИМС. Доступно на: <https://www.alims.gov.rs/farmakovigilanca/prijavljivanje-nezeljenih-reakcija-na-lek/>. Последњи пут посећено 11.12.2024.
12. Luo Y, Thompson WK, Herr TM, Zeng Z, Berendsen MA, Jonnalagadda SR, et al. Natural Language Processing for EHR-Based Pharmacovigilance: A Structured Review. *Drug Saf*. 2017;40:1075–89.
13. Su J, Yang L, Sun Z, Zhan X. Personalized Drug Therapy: Innovative Concept Guided With Proteoformics. *Mol Cell Proteomics MCP*. 2024;23:100737.



14. Jeetu G, Anusha G. Pharmacovigilance: A Worldwide Master Key for Drug Safety Monitoring. *J Young Pharm JYP*. 2010;2:315–20.
15. Safety of medicines—Pharmacists’ knowledge, practice, and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process | Request PDF. ResearchGate. 2024. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/pds.4792>.
16. Adverse Drug Reaction - an overview | ScienceDirect Topics. Доступно на: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/adverse-drug-reaction>. Последњи пут посећено 11.12.2024.
17. Tsui VWL, Thomas D, Tian S, Vaida AJ. Chapter 16 - Adverse Drug Events, Medication Errors, and Drug Interactions. In: Thomas D, editor. *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. Elsevier; 2019. p. 227–45.
18. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. Definitions of adverse events, seriousness and causality. In: PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. NIHR Journals Library; 2016.
19. Safety signal | European Medicines Agency (EMA). Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/safety-signal>. Последњи пут посећено 21.01.2025.
20. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329:15–9.
21. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med*. 2016;16:481–5.
22. Ferner RE, Butt TF. Adverse drug reactions. *Medicine (Baltimore)*. 2012;40:366–70.
23. El-Owaidy RH. Drug Allergy. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol*. 2013;11.
24. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf*. 2005;28:851–70.
25. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200–5.
26. Pande S. Causality or Relatedness Assessment in Adverse Drug Reaction and Its Relevance in Dermatology. *Indian J Dermatol*. 2018;63:18–21.
27. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–45.
28. Ralph Edwards I. Causality Assessment in Pharmacovigilance: Still a Challenge. *Drug Saf*. 2017;40:365–72.

29. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Доступно на: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>. Последњи пут посећено 21.01.2025.
30. Костић МЈ. Увод у фармацеутску праксу. Крагујевац: Факултет медицинских наука у Крагујевцу, 2022.
31. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49:2229–32.
32. World Health Organization. Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. Geneva: World Health Organization; 2014.
33. Rosli R, Dali AF, Aziz NAbd, Ming LC, Manan MM. Reported Adverse Drug Reactions in Infants: A Nationwide Analysis in Malaysia. *Front Pharmacol*. 2017;8:30.
34. Cisplatin dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Доступно на: <https://reference.medscape.com/drug/platinol-aq-cisplatin-342108#4>. Последњи пут посећено 21.01.2025.
35. Glyceryl trinitrate IV, IV Nitroglycerin (nitroglycerin IV) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Доступно на: <https://reference.medscape.com/drug/glyceryl-trinitrate-iv-iv-nitroglycerin-nitroglycerin-iv-342278#4>. Последњи пут посећено 21.01.2025.
36. Zoloft (sertraline) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Доступно на: [https://reference.medscape.com/drug/zoloft-sertraline-342962?\\_gl=1\\*5q9gqu\\*\\_gcl\\_au\\*NDY2MDEwMTQ5LjE3Mzc0OTU2NDM.#4](https://reference.medscape.com/drug/zoloft-sertraline-342962?_gl=1*5q9gqu*_gcl_au*NDY2MDEwMTQ5LjE3Mzc0OTU2NDM.#4). Последњи пут посећено 21.01.2025.
37. Linezolid 600 mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). Доступно на: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5119/smpc>. Последњи пут посећено 21.01.2025.
38. Ferreira TR, Lopes LC, Bergamaschi C de C. Frequency and Severity of Adverse Drug Reactions to Medications Prescribed for Alzheimer's Disease in a Brazilian City: Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol*. 2020;11:538095.
39. Perindopril 4 mg tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). Доступно на: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4738/smpc#gref>. Последњи пут посећено 21.01.2025.
40. Geer MI, Koul PA, Tanki SA, Shah MY. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016;81:323–34.
41. Waller P. Measuring the frequency of adverse drug reactions [see comments]. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33:249–52.
42. Manjhi PK, Singh MP, Kumar M. Causality, Severity, Preventability and Predictability Assessments Scales for Adverse Drug Reactions: A Review. *Cureus*. 2024;16:e59975.

43. Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
44. Is the Naranjo Probability Scale Accurate Enough to Ascertain Causality in Drug-Induced Hepatotoxicity? ResearchGate. 2024. Доступно на: <https://doi.org/10.1345/aph.1E007>.
45. Pandit S, Soni D, Krishnamurthy B, Belhekar MN. Comparison of WHO-UMC and Naranjo Scales for Causality Assessment of Reported Adverse Drug Reactions. *J Patient Saf*. 2024;20:236–9.
46. Acharya TA, Trivedi MD, Joshi KJ, Chhaiya SB, Mehta DS. A Study of Agreement between WHO-UMC Causality Assessment System and the Naranjo Algorithm for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions Observed in Medical ICU of a Tertiary Care Teaching Hospital. *Biomed Pharmacol J*. 2020;13:79–83.
47. Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol*. 2014;46:117.
48. Kumaraswamy, M., Mohan, A., Chonari, T. A., & Dahim, M. Adverse Drug Reaction Tools Used in Causality Assessment. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 2023;16.4.
49. Srisuriyachanchai W, Cox AR, Kampichit S, Jarernsiripornkul N. Severity and Management of Adverse Drug Reactions Reported by Patients and Healthcare Professionals: A Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:3725.
50. Chopra D, Rehan HS, Sharma V, Mishra R. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2016;37:42–6.
51. Sundaran S, Udayan A, Hareendranath K, Eliyas B, Ganesan B, Hassan A, et al. Study on the Classification, Causality, Preventability and Severity of Adverse Drug Reaction Using Spontaneous Reporting System in Hospitalized Patients. *Pharmacy*. 2018;6:108.
52. Moinudeen, N., Manoj, D., Raju, D.A., Panayappan, D.L., Krishnakumar, D.K. Preventability assessment of adverse drug reactions in psychiatry inpatient department using modified Schumock and Thornton's scale. *J Pharma Res*. 2019;8:497–504.
53. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M. Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. *PLoS ONE*. 2018;13:e0199456.
54. Bhanu A, Singh P, Chacko J, Pillai S, Joseph LR. A Prospective Study of Adverse Drug Reactions to Antipsychotic Agents and its Causality Assessment in Psychiatry Ward of a Tertiary Care Hospital. *Res J Med Sci*. 2024;18:101–7.
55. Assessment of causality, severity and preventability of adverse drug reactions of cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital, gujarat, india | international journal of pharmaceutical sciences and research. 2021. Доступно на: <https://ijpsr.com/bft-article/assessment-of-causality-severity-and-preventability-of-adverse-drug-reactions-of->

- cancer-chemotherapy-in-a-tertiary-care-teaching-hospital-gujarat-india/. Последњи пут посећено 16.12.2024.
56. Keche Y, Gaikwad N, Dhaneria S. Preventability, predictability, severity and causality assessment of adverse drug reactions reported from a teaching hospital in chhattisgarh: A retrospective analysis. *J Fam Med Prim Care*. 2021;10:2541–5.
57. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Mehtod for determination of undesirable effects of drugs. *Therapie*. 1978;33:373–81.
58. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie*. 1985;40:111–8.
59. A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment - PubMed. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488362/>. Последњи пут посећено 13.12.2024.
60. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapies*. 2011;66:517–25.
61. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. *Therapies*. 2016;71:179–86.
62. Miremont G, Haramburu F, Bégaud B, Pere JC, Dangoumau J. Adverse drug reactions: physicians' opinions versus a causality assessment method. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46.
63. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:158–67.
64. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2079–86.
65. Kommu S, Carter C, Whitfield P. Adverse Drug Reactions. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
66. McLendon K, Sternard BT. Anaphylaxis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
67. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4:S73–7.
68. Le Louët H, Pitts PJ. Twenty-First Century Global ADR Management: A Need for Clarification, Redesign, and Coordinated Action. *Ther Innov Regul Sci*. 2023;57:100–3.
69. García-Abeijon P, Costa C, Taracido M, Herdeiro MT, Torre C, Figueiras A. Factors Associated with Underreporting of Adverse Drug Reactions by Health Care Professionals: A Systematic Review Update. *Drug Saf*. 2023;46:625–36.

70. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc.* 2014;22:83–94.
71. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1161–8.
72. Jung-Poppe L, Nicolaus HF, Roggenhofer A, Altenbuchner A, Dormann H, Pfistermeister B, et al. Systematic Review of Risk Factors Assessed in Predictive Scoring Tools for Drug-Related Problems in Inpatients. *J Clin Med.* 2022;11:5185.
73. Dan G-A, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *EP Eur.* 2018;20:731–732an.
74. Aung AK, Walker S, Khu YL, Tang MJ, Lee JI, Graudins LV. Adverse drug reaction management in hospital settings: review on practice variations, quality indicators and education focus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78:781–91.
75. Quality of life in children with adverse drug reactions: a narrative and systematic review - Del Pozzo-Magaña - 2015 - British Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library. Доступно на: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12423>. Последњи пут посећено 22.01.2025.
76. Turkel S, Pao M. Late Consequences of Pediatric Chronic Illness. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30:819–35.
77. Sendekie AK, Kasahun AE, Limenh LW, Dagnaw AD, Belachew EA. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalised patients: prospective matched nested case–control study in Ethiopia. *BMJ Open.* 2023;13:e073777.
78. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10.
79. Pharmaceutical product withdrawal: Attributions of blame and its impact on trust. *Res Soc Adm Pharm.* 2009;5:262–73.
80. U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion. National Action Plan for Adverse Drug Event Prevention. Доступно на: <https://odphp.health.gov/sites/default/files/2019-09/ADE-Action-Plan-508c.pdf>. Последњи пут посећено 23.01.2025.
81. Reumerman M, Tichelaar J, van Eekeren R, van Puijenbroek EP, Richir MC, van Agtmael MA. The potential of training specialist oncology nurses in real-life reporting of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77:1531–42.
82. 18th ISoP Annual Meeting “Pharmacovigilance without borders” Geneva, Switzerland, 11–14 November, 2018. *Drug Saf.* 2018;41:1103–273.

- 
83. Research C for DE and. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions. FDA. 2024.
84. Lu Z. Information technology in pharmacovigilance: Benefits, challenges, and future directions from industry perspectives. *Drug Healthc Patient Saf.* 2009;1:35–45.
85. Serious adverse reaction | European Medicines Agency (EMA). Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/serious-adverse-reaction>. Последњи пут посећено 2.12.2024.
86. The Impact of Experiencing Adverse Drug Reactions on the Patient's Quality of Life: A Retrospective Cross-Sectional Study in the Netherlands. Доступно на: <https://www.springermedizin.de/the-impact-of-experiencing-adverse-drug-reactions-on-the-patient/24117590>. Последњи пут посећено 23.01.2025.
87. Yadesa TM, Kitutu FE, Deyno S, Ogwang PE, Tamukong R, Alele PE. Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211039099.
88. Seo B, Yang M-S, Park S-Y, Park BY, Kim J-H, Song W-J, et al. Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions in Hospitalization: A Prospective Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2023;38:e56.
89. Tissot M, Valnet-Rabier M-B, Stalder T, Limat S, Davani S, Nerich V. Epidemiology and economic burden of “serious” adverse drug reactions: Real-world evidence research based on pharmacovigilance data. *Therapie.* 2022;77:291–300.
90. European database of suspected adverse drug reaction reports. Доступно на: <https://www.adrreports.eu/en/>. Последњи пут посећено 14.12.2024.
91. Research C for DE and. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. FDA. 2023.
92. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011:CD008794.
93. Amaraneni A, Chippa V, Goldin J, Rettew AC. Anticoagulation Safety. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
94. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:573–9.
95. McGee EU, Samuel E, Boronea B, Dillard N, Milby MN, Lewis SJ. Quinolone Allergy. *Pharm J Pharm Educ Pract.* 2019;7:97.
96. Sulfonamide Antibiotic Allergy - Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI). Доступно на: <https://www.allergy.org.au/patients/drug-allergy/sulfonamide-antibiotic-allergy>. Последњи пут посећено 23.01.2025.



97. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
98. Bajwa SF, Mohammed RH. Type II Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
99. Usman N, Annamaraju P. Type III Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
100. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74:1457–71.
101. Marwa K, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
102. An Immunological Perspective on the Mechanism of Drug Induced Liver Injury: Focused on Drugs for Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Liver Transplantation. Доступно на: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/5002>. Последњи пут посећено 16.12.2024.
103. Džidić-Krivić A, Sher EK, Kusturica J, Farhat EK, Nawaz A, Sher F. Unveiling drug induced nephrotoxicity using novel biomarkers and cutting-edge preventive strategies. *Chem Biol Interact*. 2024;388:110838.
104. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacol Rev*. 2013;65:779–808.
105. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2013;6:31–7.
106. Won S-H, Suh S-Y, Yim E, Ahn H-Y. Risk Factors Related to Serious Adverse Drug Reactions Reported through Electronic Submission during Hospitalization in Elderly Patients. *Korean J Fam Med*. 2022;43:125–31.
107. Davies LE, Spiers G, Kingston A, Todd A, Adamson J, Hanratty B. Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:181–7.
108. Kang M-G, Lee J-Y, Woo S-I, Kim K-S, Jung J-W, Lim TH, et al. Adverse drug events leading to emergency department visits: A multicenter observational study in Korea. *PLoS One*. 2022;17:e0272743.
109. Grimsrud KN, Sherwin CMT, Constance JE, Tak C, Zuppa AF, Spigarelli MG, et al. Special population considerations and regulatory affairs for clinical research. *Clin Res Regul Aff*. 2015;32:47–56.
110. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2021;12:463–73.
111. Carroquino MJ, Posada M, Landrigan PJ. Environmental Toxicology: Children at Risk. *Environ Toxicol*. 2012;:239–91.

- 
112. Mian P, Flint RB, Tibboel D, van den Anker JN, Allegaert K, Koch BCP. Therapeutic Drug Monitoring in Neonates: What Makes them Unique? *Curr Pharm Des.* 2017;23:5790–800.
113. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:1–10.
114. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39:512–9.
115. Tsamantioti ES, Hashmi MF. Teratogenic Medications. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
116. Diaper AM, Law FD, Melichar JK. Pharmacological strategies for detoxification. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77:302–14.
117. Susa ST, Hussain A, Preuss CV. Drug Metabolism. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
118. Shenfield GM. Genetic Polymorphisms, Drug Metabolism and Drug Concentrations. *Clin Biochem Rev.* 2004;25:203–6.
119. Chen Z-Y, Zhu Y-H, Zhou L-Y, Shi W-Q, Qin Z, Wu B, et al. Association Between Genetic Polymorphisms of Metabolic Enzymes and Azathioprine-Induced Myelosuppression in 1,419 Chinese Patients: A Retrospective Study. *Front Pharmacol.* 2021;12:672769.
120. Abacavir - an overview | ScienceDirect Topics. Доступно на: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/abacavir>. Последњи пут посећено 23.01.2025.
121. Tamargo J, Le Heuzey J-Y, Mabo P. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:549–67.
122. David MNV, Shetty M. Digoxin. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
123. Kuitunen S, Niittynen I, Airaksinen M, Holmström A-R. Systemic Causes of In-Hospital Intravenous Medication Errors: A Systematic Review. *J Patient Saf.* 2021;17:e1660–8.
124. Tariq RA, Vashisht R, Sinha A, Scherbak Y. Medication Dispensing Errors and Prevention. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
125. Clinical Trial - an overview | ScienceDirect Topics. Доступно на: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/clinical-trial>. Последњи пут посећено 24.01.2025.
126. Nissen T, Wynn R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes.* 2014;7:264.



127. Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R, Martin-Serrano A, et al. Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;8:614.
128. Hurkacz M, Dobrek L, Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the Nervous System—Which Face of Antibiotic Therapy Is Real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? *Molecules.* 2021;26:7456.
129. Rezaei NJ, Bazzazi AM, Naseri Alavi SA. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol India.* 2018;66:1732.
130. Rakhshan A, Rahmati Kamel B, Saffaei A, Tavakoli-Ardakani M. Hepatotoxicity Induced by Azole Antifungal Agents: A Review Study. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2023;22:e130336.
131. Navarro VJ, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006;354:731–9.
132. Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R. Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. *World J Gastroenterol.* 2022;28:2654–66.
133. Lorente-Ros Á, Rajjoub-Al-Mahdi E-A, Monteagudo Ruiz JM, Rivas García S, Ortega Pérez R, Fernández Golfín C, et al. Checkpoint Immunotherapy-Induced Myocarditis and Encephalitis Complicated With Complete AV Block. *JACC Case Rep.* 2022;4:1032–6.
134. Matsuo K, Ishiguro T, Najama T, Shimizu Y, Kobayashi Y, Mutou M. Nivolumab-induced Myocarditis Successfully Treated with Corticosteroid Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med.* 2019;58:2367–72.
135. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med.* 2021;21:131–4.
136. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015;13:906-912.e2.
137. Shurrah M, Austin PC, Jackevicius CA, Tu K, Qiu F, Haldenby O, et al. Apixaban vs rivaroxaban in patients with atrial fibrillation at high or low bleeding risk: A population-based cohort study. *Heart Rhythm.* 2024;0.
138. Al-Saeed A. Gastrointestinal and Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Oman Med J.* 2011;26:385–91.
139. Puri P, Aslam ZM, Komal F, Prachi F, Sardana P, Chitkara A. Phenytoin-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Overlap in Focus: A Case Report. *Cureus.* 15:e46075.
140. Kim E-Y, Kim M-Y, Park CS, Choi J-H, Ghim J-L, Kim H-S, et al. Antiepileptic drug-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA alleles: A report of five cases with lymphocyte activation test. *Transl Clin Pharmacol.* 2019;27:64–8.
141. Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic Drugs and Liver Disease. *Pediatr Neurol.* 2017;77:23–36.

142. Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2014;35:983–93.
143. Yap KY-L, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther.* 2008;30:1385–407.
144. Sedhai YR, Lamichhane A, Gupta V. Agranulocytosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
145. Azzouz A, Preuss CV. Linezolid. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
146. Medić F, Bakula M, Alfrević M, Bakula M, Mucić K, Marić N. AMIODARONE AND THYROID DYSFUNCTION. *Acta Clin Croat.* 2022;61:327.
147. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry.* 2018;17:341–56.
148. Schulte PFJ, Veerman SRT, Bakker B, Bogers JPAM, Jongkind A, Cohen D. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring: Can the regulations be relaxed? *Schizophr Res.* 2024;268:74–81.
149. Desai N, Venkatesh CR, Kumar SS. QT prolongation and torsades de pointes with psychotropic agents. *Indian J Psychiatry.* 2015;57:305–8.
150. Drug Induced Interstitial Lung Disease - PMC. Доступно на: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3415629/>. Последњи пут посећено 25.01.2025.
151. Kim Y-J, Song M, Ryu J-C. Mechanisms underlying methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8:451–8.
152. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:1055–63.
153. Levofloxacin Side Effects: Common, Severe, Long Term. Доступно на: <https://www.drugs.com/sfx/levofloxacin-side-effects.html>. Последњи пут посећено 25.01.2025.
154. Marchant J. When antibiotics turn toxic. *Nature.* 2018;555:431–3.
155. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52:1213–25.
156. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002;13:503–12.

157. Methotrexate. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
158. Major adverse effects of low-dose methotrexate - UpToDate. Доступно на: <https://www.uptodate.com/contents/major-adverse-effects-of-low-dose-methotrexate>. Последњи пут посећено 25.01.2025.
159. Tsai C-J, Wang S-S, Ou Y-C. Cyclophosphamide-induced intractable hemorrhagic cystitis treated with hyperbaric oxygenation and intravesical sodium hyaluronate. *Urol Sci*. 2014;25:155–7.
160. Calls A, Torres-Espin A, Navarro X, Yuste VJ, Udina E, Bruna J. Cisplatin-induced peripheral neuropathy is associated with neuronal senescence-like response. *Neuro-Oncol*. 2020;23:88–99.
161. Oh G-S, Kim H-J, Shen A, Lee SB, Khadka D, Pandit A, et al. Cisplatin-induced Kidney Dysfunction and Perspectives on Improving Treatment Strategies. *Electrolytes Blood Press E BP*. 2014;12:55–65.
162. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Current Review. *Ann Neurol*. 2017;81:772–81.
163. The Role of Renal Replacement Therapy in the Management of Pharmacologic Poisonings - Mirakhimov - 2016 - International Journal of Nephrology - Wiley Online Library. Доступно на: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2016/3047329>. Последњи пут посећено 25.01.2025.
164. Jimmy B, Jose J. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. *Oman Med J*. 2011;26:155–9.
165. Baryakova TH, Pogostin BH, Langer R, McHugh KJ. Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22:387–409.
166. Durand M, Castelli C, Roux-Marson C, Kinowski J-M, Leguelinel-Blache G. Evaluating the costs of adverse drug events in hospitalized patients: a systematic review. *Health Econ Rev*. 2024;14:11.
167. Fossouo Tagne J, Yakob RA, Dang TH, Mcdonald R, Wickramasinghe N. Reporting, Monitoring, and Handling of Adverse Drug Reactions in Australia: Scoping Review. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9:e40080.
168. Pharmacovigilance: Overview | European Medicines Agency (EMA). 2022. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview>. Последњи пут посећено 24.01.2025.
169. Yao B, Zhu L, Jiang Q, Xia HA. Safety Monitoring in Clinical Trials. *Pharmaceutics*. 2013;5:94–106.
170. Агенција за лекове и медицинска средства. Доступно на: <https://www.alims.gov.rs/>. Последњи пут посећено 24.01.2025.

- 
171. Conditional marketing authorisation | European Medicines Agency (EMA). Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>. Последњи пут посећено 24.01.2025.
172. EudraVigilance: electronic reporting | European Medicines Agency (EMA). 2022. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance/eudravigilance-electronic-reporting>. Последњи пут посећено 24.01.2025.
173. Research C for DE and. FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA. 2024. Доступно на: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fdas-adverse-event-reporting-system-faers>. Последњи пут посећено 24.01.2025.
174. European Commission, editor. Monitoring safety of medicines for patients: pharmacovigilance activities related to medicines for human use in the EU. Luxembourg: Publications Office; 2017.
175. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure; 2025.
176. The Role of Education in the Rational Use of Medicines; 2006.
177. Ryan RE, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw JM, Prictor M, et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:CD007768.
178. Titler MG. The Evidence for Evidence-Based Practice Implementation. In: Hughes RG, editor. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
179. Hughes RG. Tools and Strategies for Quality Improvement and Patient Safety. In: Hughes RG, editor. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
180. A Guide to the Development, Implementation and Evaluation of Clinical Practice Guidelines. 1999.
181. Orme M, Sjöqvist F, Birkett D, Brøsen K, Cascorbi I, Gustafsson LL, et al. Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;107:531–59.
182. Maxwell SR. Rational prescribing: the principles of drug selection. *Clin Med*. 2016;16:459–64.
183. Critical Illness - an overview | ScienceDirect Topics. Доступно на: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/critical-illness>. Последњи пут посећено 28.01.2025.
184. Chalkias A, Adamos G, Mentzelopoulos SD. General Critical Care, Temperature Control, and End-of-Life Decision Making in Patients Resuscitated from Cardiac Arrest. *J Clin Med*. 2023;12:4118.

185. Jackson M, Cairns T. Care of the critically ill patient. *Surg Oxf* Oxf. 2021;39:29–36.
186. Vincent J-L, Creteur J. Chapter 1 - The Critically Ill Patient. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology* (Third Edition). Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1-4.e1.
187. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*. 2021;37:749–76.
188. Kosaraju A, Pendela VS, Hai O. Cardiogenic Shock. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
189. Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med*. 2019;92:629–40.
190. Morelli MC, Rendina M, La Manna G, Alessandria C, Pasulo L, Lenci I, et al. Position paper on liver and kidney diseases from the Italian Association for the Study of Liver (AISF), in collaboration with the Italian Society of Nephrology (SIN). *Dig Liver Dis*. 2021;53:S49–86.
191. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy. *Chest*. 2019;155:626–38.
192. Guan X, Chen D, Xu Y. Clinical practice guidelines for nutritional assessment and monitoring of adult ICU patients in China. *J Intensive Med*. 2024;4:137–59.
193. LacKamp AN, Stevens RD. Neurologic Implications of Critical Illness and Organ Dysfunction. *Textb Neurointensive Care*. 2013;:409–25.
194. Gao Smith F, editor. Organ dysfunction and management. In: *Core Topics in Critical Care Medicine*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 177–368.
195. Dumas G, Arabi YM, Bartz R, Ranzani O, Scheibe F, Darmon M, et al. Diagnosis and management of autoimmune diseases in the ICU. *Intensive Care Med*. 2024;50:17–35.
196. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16045.
197. Martin SJ, Yost RJ. Infectious diseases in the critically ill patients. *J Pharm Pract*. 2011;24:35–43.
198. Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – A narrative review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35:351–68.
199. Cilloniz C, Luna CM, Hurtado JC, Marcos MÁ, Torres A. Respiratory viruses: their importance and lessons learned from COVID-19. *Eur Respir Rev*. 2022;31.
200. CDC. Clinical Overview of Capnocytophaga. Capnocytophaga. 2024. Доступно на: <https://www.cdc.gov/capnocytophaga/hcp/clinical-overview/index.html>. Последњи пут посећено 28.01.2025.

201. Zhang Y, Yu Y, Qing P, Liu X, Ding Y, Wang J, et al. In-hospital cardiac arrest characteristics, causes and outcomes in patients with cardiovascular disease across different departments: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24:475.
202. Bahloul M, Chaari A, Kallel H, Abid L, Hamida CB, Dammak H, et al. Pulmonary embolism in intensive care unit: Predictive factors, clinical manifestations and outcome. *Ann Thorac Med.* 2010;5:97–103.
203. Roué M, Guédon AF, Lapidus N, Razazi K, Hariri G, Morawiec E, et al. In-hospital outcomes after acute myocardial infarction with obstructive coronary artery disease in critically ill patients hospitalized for non-cardiac disease. *Ann Intensive Care.* 2023;13:87.
204. Modi S, Krahn AD. Sudden Cardiac Arrest Without Overt Heart Disease. *Circulation.* 2011;123:2994–3008.
205. Yun SW. Congenital heart disease in the newborn requiring early intervention. *Korean J Pediatr.* 2011;54:183–91.
206. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: Hemorrhagic shock. *Crit Care.* 2004;8:373–81.
207. Javed H, Olanrewaju OA, Ansah Owusu F, Saleem A, Pavani P, Tariq H, et al. Challenges and Solutions in Postoperative Complications: A Narrative Review in General Surgery. *Cureus.* 15:e50942.
208. Kairys N, Das JM, Garg M. Acute Subarachnoid Hemorrhage. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
209. Dunn BK, Coore H, Bongu N, Brewer KL, Kumar D, Malur A, et al. Treatment Challenges and Controversies in the Management of Critically Ill Diabetic Ketoacidosis (DKA) Patients in Intensive Care Units. *Cureus.* 2024;16.
210. Gerischer LM, Scheibe F, Nümann A, Köhnlein M, Stölzel U, Meisel A. Acute porphyrias – A neurological perspective. *Brain Behav.* 2021;11:e2389.
211. Gasanov SE, Dagda RK, Rael ED. Snake Venom Cytotoxins, Phospholipase A2s, and Zn<sup>2+</sup>-dependent Metalloproteinases: Mechanisms of Action and Pharmacological Relevance. *J Clin Toxicol.* 2014;4:1000181.
212. Mokhlesi B, Corbridge T. Toxicology in the critically ill patient. *Clin Chest Med.* 2003;24:689–711.
213. US EPA O. Radiation Health Effects. 2014. Доступно на: <https://www.epa.gov/radiation/radiation-health-effects>. Последњи пут посећено 28.01.2025.
214. Quintero OL, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Anaya J-M. Autoimmune diseases in the intensive care unit. An update. *Autoimmun Rev.* 2013;12:380–95.
215. Vinkšiel M, Writzl K, Maver A, Peterlin B. Improving diagnostics of rare genetic diseases with NGS approaches. *J Community Genet.* 2021;12:247–56.

- 
216. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, Hanson KE, May L, Quinn TC, et al. Better Tests, Better Care: Improved Diagnostics for Infectious Diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57 Suppl 3:S139–70.
217. Sharma K, Mogensen KM, Robinson MK. Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2019;34:12–22.
218. Nedeva C, Menassa J, Puthalakath H. Sepsis: Inflammation Is a Necessary Evil. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7.
219. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20:6008.
220. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
221. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *The Lancet*. 2022;400:1145–56.
222. Lympieropoulos A, Rengo G, Koch WJ. The Adrenergic Nervous System in Heart Failure: Pathophysiology and Therapy. *Circ Res*. 2013;113:10.1161/CIRCRESAHA.113.300308.
223. Bansal K, Gore M, Afzal M, Shams P, Nalabothu P. Anterior Myocardial Infarction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
224. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:30–8.
225. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:588–95.
226. Wasyluk W, Zwolak A. Metabolic Alterations in Sepsis. *J Clin Med*. 2021;10:2412.
227. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol*. 2014;33:498–510.
228. Pinto VL, Tadi P, Adeyinka A. Increased Intracranial Pressure. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
229. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun*. 2017;60:1–12.
230. Nedel W, Deutschendorf C, Portela LVC. Sepsis-induced mitochondrial dysfunction: A narrative review. *World J Crit Care Med*. 2023;12:139–52.
231. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411:21–35.
232. Frydrych LM, Fattahi F, He K, Ward PA, Delano MJ. Diabetes and Sepsis: Risk, Recurrence, and Ruination. *Front Endocrinol*. 2017;8:271.
233. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci*. 2016;351:201–11.

- 
234. Schefold JC, Wollersheim T, Grunow JJ, Luedi MM, Z'Graggen WJ, Weber-Carstens S. Muscular weakness and muscle wasting in the critically ill. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11:1399–412.
235. Ghimire P, Dhamoon AS. Ketoacidosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
236. Rajsic S, Breitkopf R, Bachler M, Trembl B. Diagnostic Modalities in Critical Care: Point-of-Care Approach. *Diagnostics*. 2021;11:2202.
237. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*. *Crit Care Med*. 2006;34:1589.
238. Sapra A, Malik A, Bhandari P. Vital Sign Assessment. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
239. Lee MA, Choi KK, Yu B, Park JJ, Park Y, Gwak J, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score and Sequential Organ Failure Assessment Score as Predictors for Severe Trauma Patients in the Intensive Care Unit. *Korean J Crit Care Med*. 2017;32:340–6.
240. Phillips JK. Management of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 1999;11:233–47.
241. Blood Tests - Blood Tests | NHLBI, NIH. 2022. Доступно на: <https://www.nlm.nih.gov/health/blood-tests>. Последњи пут посећено 28.01.2025.
242. Cui N, Zhang H, Chen Z, Yu Z. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. *J Int Med Res*. 2019;47:1573–9.
243. Microbiological Examination - an overview | ScienceDirect Topics. Доступно на: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/microbiological-examination>. Последњи пут посећено 28.01.2025.
244. Broder J. Imaging the Chest. *Diagn Imaging Emerg Physician*. 2011;:185–296.
245. Menditto VG, Mei F, Fabrizzi B, Bonifazi M. Role of bronchoscopy in critically ill patients managed in intermediate care units - indications and complications: A narrative review. *World J Crit Care Med*. 2021;10:334–44.
246. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know - Day - 2017 - Internal Medicine Journal - Wiley Online Library. Доступно на: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.13404>. Последњи пут посећено 28.01.2025.
247. Ahmed A, Azim A, Gurjar M, Baronia AK. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2014;18:310–4.



- 
248. Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1003–12.
249. Eldawlatly AA, Delvi MB, Ahmad A. Procedural sedation analgesia in the elderly patient. *Saudi J Anaesth.* 2023;17:533–9.
250. Benkirane RR, Abouqal R, Haimeur CC, S Ech Cherif El Kettani SS, Azzouzi AA, Mdaghri Alaoui AA, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in intensive care units: a prospective multicenter study. *J Patient Saf.* 2009;5:16–22.
251. Moore P, Burkhart K. Adverse Drug Reactions in the Intensive Care Unit. *Crit Care Toxicol.* 2017;693–739.
252. Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med.* 2019;45:1503–17.
253. Ng JY, D'Souza M, Hutani F, Choi P. Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Contemporary Review. *J Clin Med.* 2024;13:4686.
254. James CW, Gurk-Turner C. Recommendations for monitoring serum vancomycin concentrations. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2001;14:189–90.
255. Zimmermann AE, Katona BG, Plaisance KI. Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia. *Pharmacotherapy.* 1995;15:85–91.
256. Therapeutic Drug Monitoring - an overview | ScienceDirect Topics. Доступно на: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/therapeutic-drug-monitoring>. Последњи пут посећено 28.01.2025.
257. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:381–93.
258. Mazhar F, Akram S, Haider N. Moxifloxacin-induced acute psychosis: A case report with literature review. *J Res Pharm Pract.* 2016;5:294–6.
259. Wu C-S, Tsai Y-T, Tsai H-J. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001568.
260. Evered LA, Pryor KO. Benzodiazepines and postoperative delirium: should we be as cautious as we are? *Br J Anaesth.* 2023;131:629–31.
261. Sofía-Avendaño-Lopez S, Rodríguez-Marín AJ, Lara-Castillo M, Agresott-Carrillo J, Lara-Cortés LE, Sánchez-Almanzar JF, et al. Molecular, Pathophysiological, and Clinical Aspects of Corticosteroid-Induced Neuropsychiatric Effects: From Bench to Bedside. *Biomedicines.* 2024;12:2131.
262. Rotter T, Jong RB de, Lacko SE, Ronellenfisch U, Kinsman L. Clinical pathways as a quality strategy. In: *Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies* [Internet]. European Observatory on Health Systems and Policies; 2019.

- 
263. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181–247.
264. Hickey SM, Sankari A, Giwa AO. Mechanical Ventilation. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
265. Carrasco Loza R, Villamizar Rodríguez G, Medel Fernández N. Ventilator-Induced Lung Injury (VILI) in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Volutrauma and Molecular Effects. *Open Respir Med J.* 2015;9:112–9.
266. Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN clinical practice guidelines on Parenteral Nutrition: Present status and perspectives for future research. *Clin Nutr.* 2009;28:359–64.
267. Holte HH, Underland V, Hafstad E. Preventing Infections Associated with the Use of Central Venous Catheters. Report from Norwegian Knowledge Centre for the Health Services 2015.
268. Buetti N, Marschall J, Drees M, Fakih MG, Hadaway L, Maragakis LL, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 43:553–69.
269. ESICM – European society of intensive medicine. ESICM. Доступно на: <https://www.esicm.org/>. Последњи пут посећено 28.01.2025.
270. Chinemerem Nwobodo D, Ugwu MC, Oliseloke Anie C, Al-Ouqaili MTS, Chinedu Ikem J, Victor Chigozie U, et al. Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J Clin Lab Anal.* 2022;36:e24655.
271. Ho D, Quake SR, McCabe ERB, Chng WJ, Chow EK, Ding X, et al. Enabling technologies for personalized and precision medicine. *Trends Biotechnol.* 2020;38:497–518.
272. Mayr VD, Dünser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10:R154.
273. Sadana D, Kaur S, Sankaramangalam K, Saini I, Banerjee K, Siuba M, et al. Mortality associated with acute respiratory distress syndrome, 2009-2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc.* 2022;24:341–51.
274. Mahapatra S, Heffner AC. Septic Shock. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
275. Geense WW, de Graaf M, Vermeulen H, van der Hoeven J, Zegers M, van den Boogaard M. Reduced quality of life in ICU survivors - the story behind the numbers: A mixed methods study. *J Crit Care.* 2021;65:36–41.
276. Carel D, Pantet O, Ramelet A-S, Berger MM. Post Intensive Care Syndrome (PICS) physical, cognitive, and mental health outcomes 6-months to 7 years after a major burn injury: A cross-sectional study. *Burns.* 2023;49:26–33.
277. Smith S, Rahman O. Postintensive Care Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

278. Owen A, Patel JM, Parekh D, Bangash MN. Mechanisms of Post-critical Illness Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:854421.
279. Renner C, Jeitziner M-M, Albert M, Brinkmann S, Diserens K, Dzialowski I, et al. Guideline on multimodal rehabilitation for patients with post-intensive care syndrome. *Crit Care*. 2023;27:301.
280. Govil D, Pal D. Gastrointestinal Motility Disorders in Critically Ill. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2020;24(4):179–82.
281. Ladopoulos T, Giannaki M, Alexopoulou C, Proklou A, Pediaditis E, Kondili E. Gastrointestinal dysmotility in critically ill patients. *Ann Gastroenterol*. 2018;31:273–81.
282. Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:633–45.
283. Zhang L, Wang Y, Sun Y, Zhang X. Intermittent Fasting and Physical Exercise for Preventing Metabolic Disorders through Interaction with Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2023;15:2277.
284. Reddivari AKR, Mehta P. Gastroparesis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
285. Ouyang A, Locke GR. Overview of Neurogastroenterology-Gastrointestinal Motility and Functional GI Disorders: Classification, Prevalence, and Epidemiology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:485–98.
286. Buchanan L, Tuma F. Postoperative Ileus. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
287. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal Physiology and Function. In: Greenwood-Van Meerveld B, editor. *Gastrointestinal Pharmacology*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1–16.
288. Ritz MA, Fraser R, Edwards N, Di Matteo AC, Chapman M, Butler R, et al. Delayed gastric emptying in ventilated critically ill patients: measurement by 13 C-octanoic acid breath test. *Crit Care Med*. 2001;29:1744–9.
289. Kao C-H, ChangLai S-P, Chieng P-U, Yen T-C. Gastric Emptying in Head-Injured Patients. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 1998;93:1108.
290. Nguyen NQ, Ng MP, Chapman M, Fraser RJ, Holloway RH. The impact of admission diagnosis on gastric emptying in critically ill patients. *Crit Care*. 2007;11:R16.
291. Cely CM, Arora P, Quartin AA, Kett DH, Schein RMH. Relationship of Baseline Glucose Homeostasis to Hyperglycemia During Medical Critical Illness. *CHEST*. 2004;126:879–87.
292. Ritz MA, Fraser R, Tam W, Dent J. Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3044–52.
293. López-Pingarrón L, Almeida H, Soria-Aznar M, Reyes-Gonzales MC, Rodríguez-Moratinos AB, Muñoz-Hoyos A, et al. Interstitial Cells of Cajal and Enteric Nervous System

- in Gastrointestinal and Neurological Pathology, Relation to Oxidative Stress. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45:3552–72.
294. Gastrin - an overview | ScienceDirect Topics. Доступно на: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/gastrin>. Последњи пут посећено 29.01.2025.
295. Pancreatic Juice - an overview | ScienceDirect Topics. Доступно на: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/pancreatic-juice>. Последњи пут посећено 29.01.2025.
296. Ghossein N, Kang M, Lakhkar AD. Anticholinergic Medications. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
297. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain*. 2003;4:231–56.
298. <sup>1</sup> Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;109:110266.
299. Schick MA, Kashyap S, Meseha M. Small Bowel Obstruction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
300. Bassotti G, Antonelli E, Villanacci V, Salemme M, Coppola M, Annese V. Gastrointestinal motility disorders in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20:37–44.
301. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. 2011;62:591–9.
302. Twist K, Ablett J, Wearden A, Paine P, Vasant D, Lal S, et al. Gastrointestinal dysmotility: A qualitative exploration of the journey from symptom onset to diagnosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30:e13339.
303. Young CF, Moussa M, Shubrook JH. Diabetic Gastroparesis: A Review. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2020;33:290–7.
304. Stoicescu M. The Semiology of the Bowel. In: *Medical Semiology Guide of the Digestive System*. Elsevier; 2020. p. 337–437.
305. Beach EC, De Jesus O. Ileus. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
306. Squeo F, Celiberto F, Ierardi E, Russo F, Riezzo G, D’Attoma B, et al. Opioid-induced Constipation: Old and New Concepts in Diagnosis and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30:131–42.

- 
307. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16014.
308. Conner S, Nassereddin A, Mitchell C. Ogilvie Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
309. Chronic intestinal pseudo-obstruction: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate. Доступно на: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-intestinal-pseudo-obstruction-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Последњи пут посећено 29.01.2025.
310. Corovic I, Maksic M, Radojevic D, Vucelj S, Sagdati S, Stanisavljevic I, et al. Esophageal Motility Disorders and Dysphagia: Understanding Causes and Consequences. *IntechOpen*; 2024.
311. Keller J, Bassotti G, Clarke J, Dinning P, Fox M, Grover M, et al. Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:291–308.
312. Ferguson CM. Inspection, Auscultation, Palpation, and Percussion of the Abdomen. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990.
313. Mealie CA, Ali R, Manthey DE. Abdominal Examination. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
314. Nightingale JMD, Paine P, McLaughlin J, Emmanuel A, Martin JE, Lal S. The management of adult patients with severe chronic small intestinal dysmotility. *Gut*. 2020;69:2074–92.
315. Xu G-M, Hu M-X, Li S-Y, Ran X, Zhang H, Ding X-F. Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: an old association. *Front Physiol*. 2024;15:1389113.
316. Nelms DW, Kann BR. Imaging Modalities for Evaluation of Intestinal Obstruction. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021;34:205–18.
317. Mustafa BF, Samaan M, Langmead L, Khasraw M. Small bowel video capsule endoscopy: an overview. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:323–9.
318. Smout AJPM, Mundt MW. Gastrointestinal motility testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23:287–98.
319. Tansel A, Levinthal DJ. Understanding Our Tests: Hydrogen-Methane Breath Testing to Diagnose Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14:e00567.
320. Isomoto H, Kamo Y, Chen CC, Nakao K. Clinical management of gastrointestinal amyloidosis. *Open J Gastroenterol*. 2012;2:155–62.
321. Ladopoulos T, Giannaki M, Alexopoulou C, Proklou A, Pediaditis E, Kondili E. Gastrointestinal dysmotility in critically ill patients. *Ann Gastroenterol*. 2018;31:273–81.

- 
322. Parkman HP. Chapter 24 - Prokinetic agents for gastroparesis. In: McCallum RW, Parkman HP, editors. *Gastroparesis*. Academic Press; 2021. p. 323–39.
323. Ostlie DJ, Holcomb GW. chapter 29 - GASTROESOPHAGEAL REFLUX. In: Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ, editors. *Ashcraft's Pediatric Surgery (Fifth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2010. p. 379–90.
324. Wong BS, Manabe N, Camilleri M. Role of prucalopride, a serotonin (5-HT<sub>4</sub>) receptor agonist, for the treatment of chronic constipation. *Clin Exp Gastroenterol*. 2010;3:49–56.
325. Omer A, Quigley EMM. An update on prucalopride in the treatment of chronic constipation. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10:877–87.
326. Sanger GJ. Motilin receptor neuropharmacology: revised understanding. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:641–6.
327. Gifford CS, McGahan BG, Miracle SD, Minnema AJ, Murphy CV, Vazquez DE, et al. Perioperative subcutaneous methylnaltrexone does not enhance gastrointestinal recovery after posterior short-segment spinal arthrodesis surgery: a randomized controlled trial. *Spine J*. 2022;22:444–53.
328. Yan Y, Chen Y, Zhang X. The effect of opioids on gastrointestinal function in the ICU. *Crit Care*. 2021;25:370.
329. van Gassel RJJ, Bels JLM, van de Poll MCG. Nutritional strategies during gastrointestinal dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2023;29:354–9.
330. Wytiaz V, Homko C, Duffy F, Schey R, Parkman HP. Foods provoking and alleviating symptoms in gastroparesis: patient experiences. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1052–8.
331. Berger MM, Pichard C. When is parenteral nutrition indicated? *J Intensive Med*. 2022;2:22–8.
332. Firth M, Prather CM. Gastrointestinal motility problems in the elderly patient. *Gastroenterology*. 2002;122:1688–700.
333. Dhooge M, Gaudric M. Non-surgical access for enteral nutritional: Gastrostomy and jejunostomy, technique and results. *J Visc Surg*. 2013;150:S19–26.
334. Pujahari AK. Decision Making in Bowel Obstruction: A Review. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2016;10:PE07-PE12.
335. Zoll B, Jehangir A, Malik Z, Edwards MA, Petrov RV, Parkman HP. Gastric Electric Stimulation for Refractory Gastroparesis. *J Clin Outcomes Manag JCOM*. 2019;26:27–38.
336. Palsson OS, Whitehead WE. Psychological Treatments in Functional Gastrointestinal Disorders: A Primer for the Gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013;11:208–16.
337. Parkman HP, Fass R, Foxx-Orenstein AE. Treatment of Patients With Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;6(6):1-16.

338. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H, Cavalu S. Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine. *J Pers Med*. 2023;13:422.
339. Singh R, Zogg H, Wei L, Bartlett A, Ghoshal UC, Rajender S, et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Pathogenesis of Gastrointestinal Dysmotility and Metabolic Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27:19–34.
340. Schoultz I, Keita ÅV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells*. 2020;9:1909.
341. Khalaf A, Hoad CL, Spiller RC, Gowland PA, Moran GW, Marciani L. Magnetic resonance imaging biomarkers of gastrointestinal motor function and fluid distribution. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6:140–9.
342. Manabe N, Wong BS, Camilleri M. New-generation 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists: potential for treatment of gastrointestinal motility disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19:765–75.
343. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* EB. 2017;76:24–31.
344. Sierp EL, Kurmis R, Lange K, Yandell R, Chapman M, Greenwood J, et al. Nutrition and Gastrointestinal Dysmotility in Critically Ill Burn Patients: A Retrospective Observational Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45:1052–60.
345. SCHLESSELMAN JJ. SAMPLE SIZE REQUIREMENTS IN COHORT AND CASE-CONTROL STUDIES OF DISEASE. *Am J Epidemiol*. 1974;99:381–4.
346. Insani WN, Whittlesea C, Alwafi H, Man KKC, Chapman S, Wei L. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2021;16:e0252161.
347. Osanlou R, Walker L, Hughes DA, Burnside G, Pirmohamed M. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open*. 2022;12:e055551.
348. Jiang H, Lin Y, Ren W, Fang Z, Liu Y, Tan X, et al. Adverse drug reactions and correlations with drug–drug interactions: A retrospective study of reports from 2011 to 2020. *Front Pharmacol*. 2022;13.
349. Ozasa N, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Yamamoto E, Inuzuka Y, et al. Polypharmacy and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2023;38:33–43.
350. Varghese D, Ishida C, Patel P, Haseer Koya H. Polypharmacy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
351. Davies EA, O’Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:796–807.



- 
352. CUNNINGHAM G, DODD TRP, GRANT DJ, MCMURDO MET, MICHAEL R, RICHARDS E. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing*. 1997;26:375–82.
353. Hu SH, Capezuti E, Foust JB, Boltz MP, Kim H. Medication discrepancy and potentially inappropriate medication in older Chinese-American home-care patients after hospital discharge. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10:284–95.
354. Avery AA, Barber N, Ghaleb M, Dean Franklin B, Armstrong S, Crowe S, et al. Investigating the Prevalence and Causes of Prescribing Errors in General Practice: the Practice Study. General Medical Council; 2012.
355. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385–96.
356. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015;38:437–53.
357. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions | Drug Safety. Доступно на: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200932010-00002>. Последњи пут посећено 23.12.2024.
358. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29:437–52.
359. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:202–17.
360. Rasool MF, Rehman A ur, Imran I, Abbas S, Shah S, Abbas G, et al. Risk Factors Associated With Medication Errors Among Patients Suffering From Chronic Disorders. *Front Public Health*. 2020;8:531038.
361. Permpongkosol S. Iatrogenic disease in the elderly: risk factors, consequences, and prevention. *Clin Interv Aging*. 2011;6:77–82.
362. Giraud T, Dhainaut JF, Vaxelaire JF, Joseph T, Journois D, Bleichner G, et al. Iatrogenic complications in adult intensive care units: a prospective two-center study. *Crit Care Med*. 1993;21:40–51.
363. Lasater KB, Aiken LH, Sloane DM, French R, Anusiewicz CV, Martin B, et al. Is Hospital Nurse Staffing Legislation in the Public's Interest? *Med Care*. 2021;59:444–50.
364. van Dam CS, Labuschagne HA, van Keulen K, Kramers C, Kleipool EE, Hoogendijk EO, et al. Polypharmacy, comorbidity and frailty: a complex interplay in older patients at the emergency department. *Eur Geriatr Med*. 2022;13:849–57.
365. MacRae C, Mercer SW, Guthrie B, Henderson D. Comorbidity in chronic kidney disease: a large cross-sectional study of prevalence in Scottish primary care. *Br J Gen Pract*. 2021;71:e243–9.



366. Silay K, Yalcin A, Akinci S, Gursoy FG, Sener Dede D. Charlson Comorbidity Index, inappropriate medication use and cognitive impairment: Bermuda Triangle. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129:799–804.
367. Pati S, Mahapatra P, Dwivedi R, Athe R, Sahoo KC, Samal M, et al. Multimorbidity and Its Outcomes Among Patients Attending Psychiatric Care Settings: An Observational Study From Odisha, India. *Front Public Health*. 2021;8.
368. Personalized Drug Therapy: Innovative Concept Guided With Proteoformics - ScienceDirect. Доступно на: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535947624000276>. Последњи пут посећено 25.12.2024.
369. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, Liver. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
370. Phang-Lyn S, Llerena VA. Biochemistry, Biotransformation. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
371. Garza AZ, Park SB, Kocz R. Drug Elimination. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
372. DuBuske LM. The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. *Drug Saf*. 2005;28:789–801.
373. Vaja R, Rana M. Drugs and the liver. *Anaesth Intensive Care Med*. 2020;21:517–23.
374. Pirmohamed M. Prescribing in liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2023;51:326–30.
375. Moulou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*. 2023;11:132.
376. Landry A, Docherty P, Ouellette S, Cartier LJ. Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2017;63:e316–23.
377. Ganey PE, Luyendyk JP, Maddox JF, Roth RA. Adverse hepatic drug reactions: inflammatory episodes as consequence and contributor. *Chem Biol Interact*. 2004;150:35–51.
378. Li L, Zinger J, Sassen SDT, Juffermans NP, Koch BCP, Endeman H. The relation between inflammatory biomarkers and drug pharmacokinetics in the critically ill patients: a scoping review. *Crit Care*. 2024;28:376.
379. Charlton M, Thompson JP. Pharmacokinetics in sepsis. *BJA Educ*. 2019;19:7–13.
380. Morales Castro D, Dresser L, Granton J, Fan E. Pharmacokinetic Alterations Associated with Critical Illness. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62:209–20.
381. Lenoir C, Rollason V, Desmeules JA, Samer CF. Influence of Inflammation on Cytochromes P450 Activity in Adults: A Systematic Review of the Literature. *Front Pharmacol*. 2021;12:733935.

382. Rivory LP, Slaviero KA, Clarke SJ. Hepatic cytochrome P450 3A drug metabolism is reduced in cancer patients who have an acute-phase response. *Br J Cancer*. 2002;87:277–80.
383. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763.
384. Onetto AJ, Sharif S. Drug Distribution. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
385. Farzam K, Sabir S, O'Rourke MC. Antihistamines. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
386. Church MK. Antihistamines. In: Zuberbier T, Grattan C, Maurer M, editors. *Urticaria and Angioedema*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 153–65.
387. Ince <sup>4</sup>, Ruether P. Histamine and antihistamines. *Anaesth Intensive Care Med*. 2021;22:749–55.
388. Liu H, Farley JM. Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport. *BMC Pharmacol*. 2005;5:8.
389. Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate Medications for Elderly Patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:122–39.
390. Mahdy AM, Webster NR. Histamine and antihistamines. *Anaesth Intensive Care Med*. 2011;12:324–9.
391. Ołasińska-Wisniewska A, Ołasiński J, Grajek S. Cardiovascular safety of antihistamines. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. 2014;31:182–6.
392. Lu HR, Hermans AN, Gallacher DJ. Does terfenadine-induced ventricular tachycardia/fibrillation directly relate to its QT prolongation and Torsades de Pointes? *Br J Pharmacol*. 2012;166:1490–502.
393. Gutiérrez-Abejón E, Herrera-Gómez F, Álvarez FJ. Trends in the use of antihistamines with reference to drivers between 2015 and 2019: A population-based registry analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35:1168–78.
394. Merk HF. Standard Treatment: The Role of Antihistamines. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001;6:153–6.
395. de Vries TW, van Hunsel F. Adverse drug reactions of systemic antihistamines in children in the Netherlands. *Arch Dis Child*. 2016;101:968–70.
396. Obi MF, Namireddy V, Garg Y, Sharma M. Benefit and Preference of Propranolol Over Metoprolol in Thyrotoxicosis-Induced Atrial Fibrillation: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2023. Доступно на: <https://doi.org/10.7759/cureus.34474>.
397. Yamakawa H, Kato TS, Noh JY, Yuasa S, Kawamura A, Fukuda K, et al. Thyroid Hormone Plays an Important Role in Cardiac Function: From Bench to Bedside. *Front Physiol*. 2021;12.

398. Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Butta C, Miceli S, Licata G, Pinto A. Effects of ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Inflammation. *Curr Pharm Des*. 2012;18:4385–413.
399. Carnovale C, Perrotta C, Baldelli S, Cattaneo D, Montrasio C, Barbieri SS, et al. Antihypertensive drugs and brain function: mechanisms underlying therapeutically beneficial and harmful neuropsychiatric effects. *Cardiovasc Res*. 2023;119:647–67.
400. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3458.
401. Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Which antihypertensive drugs are the most nephroprotective and why? *Expert Opin Pharmacother*. 2010.
402. Chapter 5. Treatment with antihypertensive drugs. *Hypertens Res*. 2014;37:291–300.
403. Fournier J-P, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain J-C, Montastruc J-L. Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study. *PloS One*. 2012;7:e34187.
404. Maciorowska M, Krzesiński P, Wierzbowski R, Gielerak G. Heart Rate Variability in Patients with Hypertension: the Effect of Metabolic Syndrome and Antihypertensive Treatment. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:8563135.
405. Jandu JS, Mohanaselvan A, Dahal R, Bista S. Strategies to Reduce Polypharmacy in Older Adults. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
406. Mozaffari S, Mousavi T, Nikfar S, Abdollahi M. Common gastrointestinal drug-drug interactions in geriatrics and the importance of careful planning. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023;19:807–28.
407. Lövborg H, Eriksson LR, Jönsson AK, Bradley T, Hägg S. A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:1183–9.
408. Alharbi TA, Algethami AAA, Alsufyani WM, Alshehri MS, Al-Otaibi SNS, Al-Otaibi SNS, et al. Implementing Clinical Decision Support Systems In Pharmacy Practice For Drug Interaction Checks. *J Surv Fish Sci*. 2023;10:232–8.
409. Reducing Medical Errors and Adverse Events | Annual Reviews. Доступно на: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-med-061410-121352>. Последњи пут посећено 25.12.2024.
410. Moraes-Filho JPP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti RC, Chinzon D, Quigley EMM. Comorbidities are Frequent in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease in a Tertiary Health Care Hospital. *Clin Sao Paulo*. 2009;64:785–90.
411. Tian Y, Xu B, Yu G, Li Y, Liu H. Age-adjusted charlson comorbidity index score as predictor of prolonged postoperative ileus in patients with colorectal cancer who underwent surgical resection. *Oncotarget*. 2017;8:20794–801.

412. Lagergren J. Association between Medications That Relax the Lower Esophageal Sphincter and Risk for Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Intern Med*. 2000;133:165.
413. Spence AD, Busby J, Murchie P, Kunzmann AT, McMenamin ÚC, Coleman HG, et al. Medications that relax the lower oesophageal sphincter and risk of oesophageal cancer: An analysis of two independent population-based databases. *Int J Cancer*. 2018;143:22–31.
414. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1935–49.
415. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
416. Sun X-M, Tan J-C, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol WJG*. 2015;21:3085–92.
- 1 417. Zemaitis MR, Foris LA, Katta S, Bashir K. Uremia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- 1 418. Weledji EP. Perspectives on paralytic ileus. *Acute Med Surg*. 2020;7:e573.
419. Castro D, Sharma S. Hypokalemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
420. Dong R, Guo Z-Y. Gastrointestinal symptoms in patients undergoing peritoneal dialysis: Multivariate analysis of correlated factors. *World J Gastroenterol WJG*. 2010;16:2812–7.
- 1 421. Bruijstens LA, van Luin M, Buscher-Jungerhans PMM, Bosch FH. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. 2008;66:185–90.
422. Pozios I, Seeliger H, Lauscher JC, Stroux A, Weixler B, Kamphues C, et al. Risk factors for upper and lower type prolonged postoperative ileus following surgery for Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:2165–75.
423. Barrientos-Ávalos JR, Morel-Cerda EC, Félix-Téllez FA, Vidrio-Huerta BE, Aceves-Ayala AR, Flores-Rendón ÁR, et al. Gastrointestinal adverse effects of old and new antidiabetics: How do we deal with them in real life? *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. 2024;89:521–32.
424. Lu J, Liu H, Zhou Q, Wang M-W, Li Z. A potentially serious adverse effect of GLP-1 receptor agonists. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13:2291–3.
425. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Доступно на: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2183>. Последњи пут посећено 16.02.2025.
426. Kwiatkowski M, Denka ZD, White CC. Paralytic ileus requiring hospitalization secondary to high-dose antipsychotic polypharmacy and benztropine. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33:200.e5-200.e7.



427. Tu C-P, Tsai C-H, Tsai C-C, Huang T-S, Cheng S-P, Liu T-P. <sup>1</sup>Postoperative Ileus in the Elderly. *Int J Gerontol.* 2014;8:1–5.
428. Rao SS, Go JT. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options. *Clin Interv Aging.* 2010;5:163–71.
429. Elgar G, Smiley P, Smiley A, Feingold C, Latifi R. Age Increases the Risk of Mortality by Four-Fold in Patients with Emergent Paralytic Ileus: Hospital Length of Stay, Sex, Frailty, and Time to Operation as Other Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:9905.
- <sup>1</sup>430. Abdelrahman TM, Alharthi AK, Alamri SS, Alnefaie AM, Omar BA, Alzahrani MA. Predictive factors of postoperative paralytic ileus following abdominal surgery: a clinical study. *World Fam Med J Middle East J Fam Med.* 2022;20:15–22.
431. Luckey A, Livingston E, Taché Y. Mechanisms and Treatment of Postoperative Ileus. *Arch Surg.* 2003;138:206–14.
432. Venara A, Neunlist M, Slim K, Barbieux J, Colas PA, Hamy A, et al. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention. *J Visc Surg.* 2016;153:439–46.
- <sup>1</sup>433. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. Prevention and Treatment of Gastrointestinal Complications in Patients on Mechanical Ventilation. *Am J Respir Med.* 2003;2:395–411.
434. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI Complications in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Chest.* 2001;119:1222–41.
- <sup>1</sup>435. Hu J, Wang Y, Geng X, Chen R, Xu X, Zhang X, et al. Metabolic acidosis as a risk factor for the <sup>2</sup>development of acute kidney injury and hospital mortality. *Exp Ther Med.* 2017;13:2362–74.
436. Mallick-Searle T, Fillman M. The pathophysiology, incidence, impact <sup>2</sup>and treatment of opioid-induced nausea and vomiting. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017;29:704–10.
437. Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;109:110266.
438. Smith HS, Smith JM, Seidner P. Opioid-induced nausea and vomiting. *Ann Palliat Med.* 2012;1:12129–12129.
439. Costescu M, Paunescu H, Coman OA, Coman L, Fulga I. Antidepressant effect of the interaction of fluoxetine with granisetron. *Exp Ther Med.* 2019;18:5108–11.
440. Shaikh SI, Nagarekha D, Hegade G, Marutheesh M. Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesth Essays Res.* 2016;10:388–96.
441. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:55–66.

- 
442. Zhang J, Ankawi G, Sun J, Digvijay K, Yin Y, Rosner MH, et al. Gut–kidney crosstalk in septic acute kidney injury. *Crit Care*. 2018;22:117.
443. Chou Y-T, Kan W-C, Shiao C-C. Acute Kidney Injury and Gut Dysbiosis: A Narrative Review Focus on Pathophysiology and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23:3658.
444. Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Front Med*. 2019;6:19.
445. Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, De Giorgio R, O'Brien T, Morlion B, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7:7–20.
446. Celik S, Atar NY, Ozturk N, Mendes G, Kuytak F, Bakar E, et al. Constipation Risk in Patients Undergoing Abdominal Surgery. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17:e23632.
447. Kang SJ, Cho YS, Lee TH, Kim S-E, Ryu HS, Kim J-W, et al. Medical Management of Constipation in Elderly Patients: Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27:495–512.
448. Farahat TM, El-Esrigy FA, Ibrahim Salama WE. Risk factors for constipation among elderly attending family health center in Damietta District, Damietta Governorate, Egypt. *Menoufia Med J*. 2019;32:145–50.

**Преглед скраћеница, ознака и страних речи**

| <b>Скраћеница</b> | <b>Енглески</b>                                       | <b>Српски/значење</b>                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>ALT</b>        | alanine aminotransferase                              | аланин аминотрансфераза                                 |
| <b>APACHE II</b>  | Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II     | Акутна физиологија и хронична здравствена евалуација II |
| <b>ARDS</b>       | Acute respiratory distress syndrome                   | Акутни респираторни дистрес синдром                     |
| <b>AST</b>        | aspartate aminotransferase                            | аспартат аминотрансфераза                               |
| <b>CCI</b>        | Charlson Comorbidity Index                            | Charlson-ов индекс коморбидитета                        |
| <b>CI</b>         | Confidence interval                                   | интервал поверења                                       |
| <b>COVID-19</b>   | Coronavirus disease                                   | Коронавирусна болест                                    |
| <b>CRP</b>        | C-reactive protein                                    | С-реактивни протеин                                     |
| <b>CRRT</b>       | Continuous Renal Replacement Therapy                  | Континуирана замена бубрежне функције                   |
| <b>CT</b>         | Computerized tomography                               | Компјутеризована томографија                            |
| <b>CYP450</b>     | Cytochromes P450                                      | Цитохром П450                                           |
| <b>DRESS</b>      | Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms | Оспа праћена еозинофилијом и системским симптомима      |
| <b>EMA</b>        | European Medicines Agency                             | Европска агенција за лекове                             |
| <b>ESICM</b>      | The European Society of Intensive Care Medicine       | Европско друштво за интензивну медицину                 |
| <b>ESPEN</b>      | European Society for Parenteral and Enteral Nutrition | Европско друштво за парентералну и ентералну исхрану    |
| <b>I-FABP</b>     | Intestinal fatty-acid binding protein                 | интестинални протеин везан за масне киселине            |
| <b>FAERS</b>      | FDA Adverse Event Reporting System                    | амерички систем за пријављивање нежељених догађаја      |
| <b>FDA</b>        | Food and Drug Administration                          | Управа за храну и лекове Сједињених Америчких Држава    |
| <b>GABA</b>       | gamma-aminobutyric acid                               | γ-аминобутерна киселина                                 |
| <b>HIT</b>        | Heparin-induced thrombocytopenia                      | Хепарином индукована тромбоцитопенија                   |
| <b>HLA</b>        | human leukocyte antigen                               | систем хуманих леукоцитних антигена                     |
| <b>5-HT</b>       | 5-hydroxytryptamine/serotonin                         | 5- хидрокситриптамин, Серотонин                         |

|                                |                                                 |                                                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>IL</b>                      | Interleukin                                     | Интерлеукин                                       |
| <b>IQR</b>                     | interquartile range                             | интерквартилни опсег                              |
| <b>MRE</b>                     | Magnetic resonance enterography                 | Ентерографија уз помоћ магнетне резонанце         |
| <b>NMDA</b>                    | N-methyl-D-aspartate                            | N-метил-D-аспартат                                |
| <b>NUDT15</b>                  | Nudix Hydrolase 15                              | Нудикс хидроксилаза 15                            |
| <b>OR</b>                      | Odds ratio                                      | однос шанси                                       |
| <b>PCT</b>                     | Procalcitonin                                   | прокалцитонин                                     |
| <b>PICS</b>                    | Post-intensive care syndrome                    | Постинтензивни синдром                            |
| <b>QSOFA</b>                   | Quick Sequential Organ Failure Assessment score | Скор брзе секвенцијалне процене отказивања органа |
| <b>SCCM</b>                    | Society of Critical Care Medicine               | Америчко друштво за интензивну медицину           |
| <b>SD</b>                      | standard deviation                              | стандардна девијација                             |
| <b>SJS</b>                     | Stevens-Johnson syndrome                        | Стивен-Донсонов синдром                           |
| <b>TEN</b>                     | Toxic epidermal necrolysis                      | токсична епидермална некролиза                    |
| <b>TNF <math>\alpha</math></b> | Tumor necrosis factor $\alpha$                  | фактор некрозе тумора алфа                        |
| <b>UGT</b>                     | UDP-Glucuronyltransferase                       | уридин-дифосфат-глукуронозилтрансфераза           |
| <b>UMC</b>                     | Uppsala Monitoring Centre                       | Упсала центар за мониторинг                       |
| <b>VIF</b>                     | variance inflation factor                       | фактор инфлације варијансе                        |
| <b>WHO/CZO</b>                 | World Health Organization                       | Светска здравствена организација                  |
| <b>АБИ</b>                     | Acute kidney injury                             | акутна бубрежна инсуфицијенција                   |
| <b>АЛИМС</b>                   | Medicines and Medical Devices Agency of Serbia  | Агенција за лекове и медицинска средства Србије   |
| <b>АТП</b>                     | Adenosine triphosphate                          | Аденозин-трифосфат                                |
| <b>АЦЕ инхибитори</b>          | Angiotensin-converting-enzyme inhibitors        | Инхибитори ангиотензин – конвертујућег ензима     |
| <b>ГИД</b>                     | gastrointestinal dysmotility disorder           | Гастроинтестинални дисмотилитет                   |
| <b>ГИТ</b>                     | Gastrointestinal tract                          | Гастроинтестинални тракт                          |
| <b>ЈИЛ</b>                     | Intensive care unit                             | Јединица интензивног лечења                       |
| <b>НДЛ</b>                     | Adverse drug reaction                           | Нежељена дејства лека                             |
| <b>НСАИЛ</b>                   | Non-steroidal anti-inflammatory drugs           | Нестероидни антиинфламаторни лекови               |



|             |                                      |                                     |
|-------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>ОНД</b>  | Serious adverse drug reactions       | Озбиљна нежељена дејства            |
| <b>ПТСП</b> | Post-traumatic stress disorder       | Посттрауматски стресни поремећај    |
| <b>РААС</b> | renin-angiotensin-aldosterone system | систем ренин-ангиотензин-алдостерон |
| <b>САД</b>  | The United States of America (USA)   | Сједињене Америчке Државе           |
| <b>САХ</b>  | Subarachnoid hemorrhage              | Субарахноидално крварење            |
| <b>УКЦ</b>  | University Clinical Center           | Универзитетски клинички центар      |
| <b>ЦНС</b>  | Central nervous system               | Централни нервни систем             |

---

**Биографија аутора**

Немања Петровић је рођен 19. марта 1992. године у Крагујевцу. Завршио основну школу као носилац Вукове дипломе, а потом и гимназију, као носилац Вукове дипломе и Ђак генерације и похвалнице Њ.К.В. Престолонаследника Александра II Карађорђевића за изванредан успех у току школовања.

У школској 2011/2012. години уписао Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, које је завршио у 21. јула 2017. године са просеком 9,37. У току студија учествовао активно у студентском организовању, у току од две и по године био Председник Студентског парламента Факултета медицинских наука у Крагујевцу, такође и члан Савета и Сената Универзитета из редова студената.

Након обављеног приправничког стажа и положеног државног испита, у периоду од 3 године, од 2018.-2021. године радио у Хемофарму у Београду, на позицији Medical Science Liaison на пројекту са Roche-ом и као лидер пројекта за биосимиларе. Након тога следи краткотрајни рад у Дому здравља Баточина (јул 2021.- децембар 2021. године).

Од 2021. године запослен у УКЦ Крагујевац у оквиру програма запошљавања 100 најбољих дипломаца Републике Србије. Докторске академске студије уписао школске 2021/2022. године, смер Клиничка и експериментална фармакологија. Усмени докторски испит положио 17.6.2024. године са оценом 10 (десет). Тренутно на 4. години специјализације из Клиничке фармакологије. Запослен у Служби за клиничку фармакологију УКЦ Крагујевац и на Факултету медицинских наука на Катедри фармакологије и токсикологије у звању фацилитатора од новембра 2022. године. Предавач на више међународних конгреса. Од 2021. године активно се бави научно-истраживачким радом, аутор/ коаутор 13 радова у међународно признатим часописима.

---

**Библиографија аутора**

- 1) **Petrović NZ**, Pejčić AV, Milovanović IR. Priapism associated with anti-seizure medications: a pharmacovigilance study and a review of published cases. *Expert Opin Drug Saf.* 2024;23(1):67-78.
- 2) Stević I, **Petrović N**, Janković SM. Bioequivalence of Different Formulations of Zonisamide Oral Suspensions: A Short Review. *Patient Prefer Adherence.* 2023;17:2841-2845.
- 3) **Petrović N**, Žunić M, Pejčić A, Milosavljević M, Janković S. Factors associated with gastrointestinal dysmotility in critically ill patients. *Open Med (Wars).* 2023;18(1):20230820.
- 4) Janković S, **Petrović N**. Reduction of direct and indirect costs of treatment of patients with type 2 diabetes due to good glycemic control and reduced frequency of complications. *Galenika Medical Journal.* 2023;1(4):6-12.
- 5) Rančić AB, Folić MM, **Petrović NZ**, Todorović VSI, Stanojević MM, Milosavljević MN, et al. Validation of novel high-performance liquid chromatography method for meropenem quantification in plasma. *Acta Pol Pharm.* 2024;81(1):71-82.
- 6) Pejčić AV, **Petrović NZ**, Djordjic MD, Milosavljevic MN. Vitamin C Levels in Pregnant Women and the Efficacy of Vitamin C Supplements in Preventing Premature Rupture of Membranes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Balkan Med J.* 2024;41(4):248-260.
- 7) Rosić N, **Petrović N**, Janković S. Population pharmacokinetics of vancomycin in hemodialysis patients. *Galenika Medical Journal.* 2024;3(10):6-12.
- 8) Lukic V, Jankovic SM, **Petrovic NZ**, Vucinic S, Jovic Stosic J, Djordjevic S, Dragojevic-Simić V. Population toxicokinetics of carbamazepine and its metabolite carbamazepine-10,11-epoxide in adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2024;20(8):817-825.
- 9) Rančić A, Milosavljević MN, Rosić N, Milovanović D, Folić M, Zečević DR, **Petrović N**, Čorbić MM, Dabanović V, Janković SM. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients. *Open Med (Wars).* 2024;19(1):20241004.
- 10) **Petrović N**, Milosavljević M, Gojak R, Đešević M, Lakić D, Stević I, et al. Costs of treating type 2 diabetes mellitus and its complications. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2024;38(1):2399941.
- 11) **Petrović NZ**, Pejčić AV, Milosavljević MN, Janković SM. Risk factors for severe adverse drug reactions in hospitalized patients. *Open Med (Wars).* 2025;20(1):20241122.
- 12) Stević I, Janković SM, **Petrović N**, Čanak-Baltić N, Marinković V, Lakić D. Nonchemotherapy drug-induced cytopenias: A cost-of-illness study using the microcosting methodology based on real-world data. *Br J Clin Pharmacol.* 2025; 1-12.
- 13) Petrovic AD, Barjaktarevic AM, Kostic OZ, Mijailovic SS, Jankovic SM, Andjelkovic MV, Stanojevic Pirkovic MS, Parezanovic Ilic KD, Janjic VS, Mojsilovic J, Arsenijevic J, Jovanovic DB, Knezevic S, Folic N, Stevic M, Ruzic Zecevic D, **Petrovic NZ**, Kostic MJ. Safety Profile of Antipsychotics as Predictors of the Quality of Life in Patients with Schizophrenia-An Inpatient Welfare Institution-Based Cross-Sectional Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(6):777.

Образац 1

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

**„Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената“**

представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 18.7.2025. године,

Немања Једровић  
потпис аутора



Образац 2

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:  
„Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке  
праксе код хоспитализованих пацијената“  
истоветне.

У Крагујевцу, 18.7.2025. године,

Немања Терзевит  
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Немања Петровић,

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

**„Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената“**

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.



припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 18.7.2025. године,

Генерал Милошевић  
потпис аутора

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

# Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

## PRIMARY SOURCES

|   |                                                                                                                                                                                                         |                |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1 | <a href="http://www.degruyter.com">www.degruyter.com</a><br>Internet                                                                                                                                    | 546 words — 1% |
| 2 | Nemanja Petrović, Miodrag Žunić, Ana Pejčić, Miloš Milosavljević, Slobodan Janković. "Factors associated with gastrointestinal dysmotility in critically ill patients", Open Medicine, 2023<br>Crossref | 474 words — 1% |
| 3 | <a href="http://www.degruyterbrill.com">www.degruyterbrill.com</a><br>Internet                                                                                                                          | 391 words — 1% |
| 4 | Nemanja Z. Petrović, Ana V. Pejčić, Miloš N. Milosavljević, Slobodan M. Janković. "Risk factors for severe adverse drug reactions in hospitalized patients", Open Medicine, 2025<br>Crossref            | 354 words — 1% |

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES < 1%

EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS