



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**MOGUĆNOST NASTANKA INTERAKCIJA IZMEĐU LEKOVA
PROPISANIH U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI**

Doktorska disertacija

Mentor: Prof. dr sci. med. Jovan Popović

Prof. dr sci. med. Slobodan Janković

Kandidat: Božana Nikolić

Novi Sad, 2014. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU
Medicinski fakultet Novi Sad

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Božana Nikolić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Jovan Popović, redovni profesor Prof. dr Slobodan Janković, redovni profesor
Naslov rada: NR	Mogućnost nastanka interakcija između lekova propisanih u primarnoj zdravstvenoj zaštiti
Jezik publikacije: JP	Srpski (Latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet Novi Sad Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8 / stranica 142 / tabela 52 / grafikona 7 / referenci 379 / priloga 1)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Farmakoepidemiologija

Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Interakcije između lekova; faktori rizika; polifarmacija; prevalencija; procena rizika; primarna zdravstvena zaštita
UDK	615.015.2:615.06
Čuva se: ČU	Univerzitet u Novom Sadu Biblioteka Medicinskog fakulteta Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	
<p>Izvod: IZ</p> <p>Savremena farmakoterapija zasnovana je na velikom broju veoma različitih terapijskih agenasa, a široko prisutna polipragmazija može dovesti do toga da lekovi međusobno reaguju u smislu potenciranja ili slabljenja dejstva. Uprkos hiljadama publikovanih istraživanja o interakcijama lekova, relativno mali broj je klinički važan. Stoga, važnost interakcija lekova primarno uključuje znanje ili predviđanje onih situacija kada moguće interakcije imaju klinički važne posledice te poznavanje mera koje je u tom slučaju potrebno preduzeti za njihovo izbegavanje ili odabir bezbednijih, alternativnih tretmana. Za predviđanje i kontrolu mogućih posledica kod istovremene primene dva ili više leka, pored znanja o farmakološkim mehanizmima uključenim u nastanak interakcija lekova, neophono je i poznavanje najosetljivijih grupa bolesnika i poznavanje visokorizičnih lekova. Cilj istraživanja je bio da se utvrdi frekvencija i tip potencijalnih lek-lek interakcija (pLLI) kod ambulantno lečenih pacijenata Doma zdravlja Novi Sad, kao i prediktivna uloga faktora rizika kako onih koji su karakteristika pacijenta tako i onih koji su karakteristika terapije za izloženost pLLI. Sprovedena je studija preseka. U istraživanje je postupkom randomizacije uključeno 10% pacijenata sa polifarmacijom (n=4467) koji su posetili Dom zdravlja u toku jednog meseca (1-30. novembra 2011.). Identifikovane su sve kombinacije lekova sa potencijalom za interakcije. Nešto više od 50% pacijenata u Domu zdravlja je bilo izloženo pLLI, i oko 60% izloženih je imalo najmanje jednu klinički značajnu potencijalnu lek-lek interakciju. Rizik za pojavu pLLI se uvećavao sa starosnom dobi pacijenta i brojem morbiditeta. Bolesti metabolizma, cirkulatorne, mentalne, nervne, respiratorne i bolesti genitourinarnog sistema su bile prediktori, dok pol nije predstavljao faktor rizika za izloženost potencijalnim interakcijama. Kompleksni terapijski režimi, tačnije velika polifarmacija, ali i preskripcije za bolesti metabolizma, kardiovaskularnog, nervnog i respiratornog sistema su bile karakteristike terapije koje su predstvaljale faktore rizika. Potencijalne interakcije kardiovaskularnih, potom lekova za bolesti nervnog sistema i metabolizma su bile najzastupljenije. Prevalencija pLLI u koje su bili uključeni beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, diuretici, digoksin, statini, antiaritmici i hipoglikemici rasla je sa starosnom dobi pacijenta. Suprotno, prevalencija pLLI u koje su bili uključeni antiepileptici, antipsihotici i antidepresivi iz grupe inhibitora preuzimanja serotonina opadala je sa starosnom dobi pacijenta. Velika proporcija identifikovanih lek-lek interakcijskih parova predstavljala je deo uobičajenog terapijskog režima. Približno dve trećine izloženih pacijenata je imalo uvećan rizik za neželjene reakcije, odnosno toksičnost lekova (prolongirana sedacija, hipotenzija, aritmije, hipoglikemija i drugo), i nešto manje od jedne trećine za smanjenu efikasnost lekova (umanjeni efekti antihipertenziva, antidijabetika, teofilina, benzodiazepina i drugo). Preporuke za kontrolu pLLI podrazumevale su monitoring uporedne upotrebe lekova, izbegavanje koadministracije lekova koji stupaju u interakciju, različite strategije za modifikaciju rizika, korekciju doze i kontraindikaciju za uporednu upotrebu lekova sa potencijalom za</p>	

interakciju.	
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	04.06.2013.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. Thesis
Author: AU	Božana Nikolić
Mentor: MN	Jovan Popović, M.D., Ph. D., full professor Slobodan Janković, M.D., Ph. D., full professor
Title: TI	The possibility of interaction occurrence among drugs prescribed in primary health care
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2014
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Faculty of medicine Novi Sad Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	(number of chapters 8 / pages 144 / tables 52 / charts 7 / references 379 / appendix 1)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Pharmacoepidemiology
Subject, Key words SKW	Drug interactions; risk factors; polypharmacy; prevalence; risk assessment; primary health care
UC	615.015.2:615.06

Holding data: HD	University of Novi Sad Library of the Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note : N	
<p>Abstract: AB</p> <p>Contemporary pharmacotherapy is based on a large number of very different therapeutic agents, and a widespread polypharmacy can lead that drugs interact among themselves in sense of augmentation or attenuation effects. Despite of thousands of published studies on drug interactions, a relatively small number is clinical important. Therefore, the importance of drug interactions primarily involves the knowledge or prediction of those situations when possible interactions have clinical important implications, as well as knowledge of measures which should be taken in that case for their avoidance or selection of safer, alternative treatment. To predict and control the possible consequences during co-administration of two or more drugs, besides knowledge on the pharmacological mechanisms involved in the occurrence of drug interactions, it is also necessary knowing the most vulnerable groups of patients as well as high-risk drugs. The aim of the study was to identify the frequency and type of potential drug-drug interactions (pDDIs) in ambulatory patients of the Health center Novi Sad, as well as to establish the predictive role of risk factors, those which are patient characteristics and those which are therapy characteristics for exposure to pDDIs. Cross sectional study was conducted. The analysis randomly included 10% outpatients with polypharmacy (n=4467) who visited the Health center Novi Sad over 1-month period (November 1-30, 2011). All drug combinations with potential for interactions were identified. Slightly more than 50% of the patients at the Health center were exposed to pDDIs, and approximately 60% exposed patients had at least one clinical significant potential drug-drug interaction. Risk for exposure to pDDIs was increased by patient age and number of morbidity. Metabolic, circulatory, mental, nervous, diseases of respiratory and genitourinary system were predictors, while the gender was not risk factor for exposure to potential interactions. Complex treatment regimens, more precisely major polypharmacy, and prescriptions for the disease of metabolism, cardiovascular, nervous and respiratory systems were therapy characteristics which represented risk factors for occurrence potential interactions. Cardiovascular, followed by drugs for nervous system and metabolism were the most commonly involved in the potential interactions. The prevalence pDDIs where were involved beta blockers, angiotenzin converting enzyme inhibitors, diuretics, digoxin, statins, antiarrhythmics and hypoglycemic drugs was increased by patient age. Contrary, the prevalence of potential interactions where were included anticonvulsant, antipsychotics and antidepressants from the the group serotonin reuptake inhibitors was decreased by patient age. The large proportion of the identified drug-drug interaction pairs presented the part of usual therapeutic regimen. Approximately two-thirds of the exposed patients had increased risk for side effects or drug toxicity (prolonged sedation, hypotension, arrhythmias, hypoglycemia, and others), and slightly less than one-third for decreased effectiveness of drugs (attenuated effects of antihypertensives, antidiabetics, theophylline, benzodiazepines and others). Recommendations for the management of pDDIs included the monitoring of drug co-administration, avoiding concurrent use of drugs that interact, different risk modifying strategy, adjust dose and contraindications for concurrent use of drugs with the potential to interact.</p>	
Accepted on Scientific Board on: AS	04.06.2013.

Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	

Lista skraćenica

SSRI - selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima

NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lekovi

BNF - *British National Formulary*

DIF - *Drug Interaction Facts*

INR - Internacionalizovani Normalizovani Odnos

MAO inhibitori – inhibitori monoaminooksidaze

PP inhibitori – inhibitori protonske pumpe

P-gp – P-glikoprotein

CYP450 enzimski sistem – citohromni P450 enzimski sistem

LLI – lek-lek interakcije

pLLI – potencijalne lek-lek interakcije

HMGCoA reduktaza inhibitori – inhibitori hidrosimetilglutaril koenzim A reduktaza, statini

ICD-10-CM kod E00-E90 – endokrine, bolesti metabolizma i i shrane

ICD-10-CM kod F01-F99 – mentalne i bolesti ponašanja

ICD-10-CM kod G00-G99 – bolesti nervnog sistema

ICD-10-CM kod I00-I99 – bolesti cirkulatornog sistema

ICD-10-CM kod J00-J99 – bolesti respiratornog sistema

ICD-10-CM kod K00-K93 – bolesti digestivnog sistema

ICD-10-CM kod M00-M94 – bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

ICD-10-CM kod N00-N99 – bolesti genitourinarnog sistema

ATC kod A – lekovi za alimentarni trakt i metabolizam

ATC kod B – lekovi za lečenje bolesti krvi i krvotvornih organa

ATC kod C – lekovi za lečenje bolesti kardiovaskularnog sistema

ATC kod H – hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline

ATC kod J – antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu

ATC kod M – lekovi za bolesti mišićno-koštanog sistema

ATC kod N – lekovi koji deluju na nervni sistem

ATC kod R – lekovi za lečenje bolesti respiratornog sistema

CCDGs – *Chronic Condition Drug Groups*

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Mehanizmi interakcija lekova	5
1.1.1. Farmakodinamičke interakcije.....	5
1.1.1.1. Interakcije antagonista.....	5
1.1.1.2. Aditivne ili sinergističke interakcije.....	5
1.1.1.3. Interakcije uzrokovane promenama u transportnim mehanizmima leka	6
1.1.1.4. Interakcije uzrokovane poremećajima ravnoteže elektolita	6
1.1.1.5. Indirektne farmakodinamičke interakcije.....	6
1.1.2. Farmakokinetičke interakcije	7
1.1.2.1. Apsorpcija	8
1.1.2.1.1. Lekovi koji se vežu u gastrointestinalnom traktu	8
1.1.2.1.2. Promena pH gastrointestinalnog trakta.....	8
1.1.2.1.3. Lekovi koji deluju na gastrointestinalnu floru.....	8
1.1.2.1.4. Efekti na gastrointestinalni motilitet.....	9
1.1.2.1.5. Malapsorpcija prouzrokovana drugim lekovima	9
1.1.2.1.6. Indukcija i inhibicija transportnog P-glikoproteina	9
1.1.2.2. Distribucija.....	11
1.1.2.3. Metabolizam lekova	12
1.1.2.3.1. Indukcija enzima.....	14
1.1.2.3.2. Inhibicija enzima.....	15
1.1.2.4. Izlučivanje.....	17
1.1.2.4.1. Promene u aktivnoj ekskreciji u tubulima bubrega	17
1.1.2.4.2. Promene u protoku krvi u bubrezima	18
1.1.2.4.3. Promene u pH vrednosti urina	18
1.2. Farmakoepidemiologija.....	19
1.3. Rizični faktori.....	23
1.3.1. Starost.....	23
1.3.2. Pol	27
1.3.3. Multimorbiditeti	28
1.3.4. Polifarmacija	28
1.3.5. Visokorizični lekovi.....	30
2. Ciljevi.....	32

3. Radne hipoteze	33
4. Materijal i metode	34
4.1.1. Dizajn studije	34
4.1.2. Izvor podataka i selekcija pacijenata	34
4.1.3. Identifikacija i analiza potencijala preskripcija za lek-lek interakcije	35
4.1.3.1. Klasifikacija kvaliteta dokaza u istraživanju	36
4.1.3.2. Klasifikacija ozbiljnosti neželjenih reakcija u istraživanju	36
4.1.3.3. Klasifikacija kliničke značajnosti lek-lek interakcija u istraživanju ..	37
4.1.3.4. Interpretacija kliničke značajnosti interakcija lekova u istraživanju ..	37
4.1.4. Rizični faktori za lek-lek interakcije	38
4.1.5. Statistička analiza	38
5. Rezultati	39
5.1.1. Populacija u celosti: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama	47
5.1.2. Populacija u celosti: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama	50
5.1.3. Starost 0-18 godina: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama	53
5.1.4. Starost 0-18 godina: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama	55
5.1.5. Starost 19-44 godine: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama	57
5.1.6. Starost 19-44 godine: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama	61
5.1.7. Starost 45-64 godine: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama	64
5.1.8. Starost 45-64 godine: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama	68
5.1.9. Starost ≥ 65 godina: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama	71
5.1.10. Starost ≥ 65 godina: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama	75
5.1.11. Frekvencija i tip indentifikovanih potencijalnih lek-lek interakcija	79
5.1.12. Korelacija između frekvencije specifičnih potencijalnih lek-lek interakcija u različitim grupama	94
5.1.13. Potencijalne lek-lek interakcije i rizik za neželjene reakcije	95

5.1.14. Potencijalne lek-lek interakcije i preporuke za kontrolu rizika	96
5.1.15. Potencijalne lek-lek interakcije: kategorija relevantnosti dokaza i klinički značaj neželjenih dejstava	97
6. Diskusija	98
7. Zaključak	116
8. Literatura	118
Prilog	142

1. Uvod

Naučna istraživanja u farmakoterapiji prve polovine dvadesetog veka, donela su značajne novine u dokazivanju terapijske efikasnosti lekova. Danas, bezbedna primena lekova predstavlja važan osnov terapije.

Savremena farmakoterapija zasnovana je na velikom broju veoma različitih terapijskih agenasa, a široko prisutna polipragmazija može dovesti do toga da lekovi međusobno reaguju u smislu potenciranja ili slabljenja dejstva. Uprkos hiljadama publikovanih istraživanja o interakcijama lekova u medicinskoj literaturi, relativno mali broj je klinički važan. Stoga, važnost interakcija lekova primarno uključuje znanje ili predviđanje onih situacija kada moguće interakcije imaju klinički važne posledice te poznavanje mera koje je u tom slučaju potrebno preduzeti za njihovo izbegavanje ili odabir bezbednijih, alternativnih tretmana. Za predviđanje i kontrolu mogućih posledica kod istovremene primene dva ili više leka, neophodno je znanje o farmakološkim mehanizmima uključenim u nastanak interakcija lekova, poznavanje najosetljivijih grupa bolesnika i poznavanje visokorizičnih lekova u tom smislu.

Definicija

Pod interakcijom se podrazumeva modifikacija efekata leka pogođenog interakcijom (lek žrtva, engl. „*victim drug*“) usled prethodne ili istovremene primene leka koji prouzrokuje interakciju (lek krivac, engl. „*perpetrator drug*“) (1,2). Ili, prema David Tatro-u, interakcija lekova definiše se kao fenomen kada farmakološki efekat dva ili više istovremeno primenjenih lekova nije direktna funkcija njihovih pojedinačnih efekata, i klinički ishod lek-lek interakcije može se manifestovati kao antagonizam, sinergizam, ili idiosinkrazija (3). U literaturi operativne definicije interakcija mogu se razlikovati, prema jednim termin lek-lek interakcija je ograničen na ishode sa neželjenim dejstvima i ne uključuje interakcije koje za posledicu mogu imati terapijske benefite. Drugi, posmatraju interakcije kao širi fenomen koji uključuje interakcije lekova sa hranom (na primer, masna hrana i grizeofulvin), endogenim supstancama (na primer, sulfonamidi i bilirubin kod novorođenčeta), biljkama (na primer, kantarion) faktorima okruženja (na primer, industrijske hemikalije (organofosfatni insekticidi i sukcinilholin)), i laboratorijskim testovima (na primer, penicilini i *Clinitest*). Generalno, razmatranje potencijalnog međudejstva dva leka u autoritativnim izvorima informacija, usmereno je primarno na interakcije koje mogu nepovoljno delovati na zdravstveni status pacijenta (3).

Klinički značaj lek-lek interakcija

Jedno od ključnih pitanja na koje treba odgovoriti kada se razmatra potencijalno međudejstvo dva leka je da li je poznato da određeni lekovi stupaju u klinički relevantnu interakciju, odnosno ako je poznato da interakcija postoji koliko je ona ozbiljna (4).

Do danas je identifikovano oko 5000 individualnih interakcija lekova, odnosno 3000 grupa interakcija (5), međutim mnoge od njih su teorijske i spekulativne i sa kliničke tačke gledišta svega oko 1500 individualnih interakcija, odnosno 900 grupa interakcija je interesantno.

Po definiciji, klinički značajnim interakcijama smatraju se interakcije kod kojih je terapijska efikasnost i/ili toksičnost leka promenjena tako da je neophodno uraditi korekciju doziranja ili pak postoji potreba za medicinskom intervencijom (na primer hospitalizacija, produžena hospitalizacija) (6).

Tako su Hamilton i saradnici poredili količnik verovatnoće pacijenata koji su hospitalizovani a bili su izloženi određenim lek-lek interakcijskim kombinacijama i količnik verovatnoće pacijenata koji su hospitalizovani a bili su izloženi samo jednom leku iz lek-lek interakcijskog para (7). Istraživanje je pokazalo da 23 lek-lek interakcije značajno doprinose hospitalizaciji. Neke najpotentnije predisponirajuće kombinacije za neželjene reakcije bile su rifampicin/antimikotici sa strukturom azola, barbiturati/glukokortikoidi, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)/varfarin, i sulfonamidi/varfarin. Takođe, jedno veliko retrospektivno istraživanje je prezentovalo da pacijenti koji su u terapiji imali rizičnu kombinaciju lekova su imali i 34% veću verovatnoću da budu hospitalizovani nego što se pretpostavljalo u odnosu na njihovu starosnu dob, pol i zdravstveni status (8). Istraživanjem su bile obuhvaćene odrasle osobe starosti od 20 do 64 godine, i koje su imale dve od tri hronične bolesti (dijabetes, cirkulatorne bolesti, opstruktivne bolesti pluća), a terapijski rizične kombinacije lekova su bile inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor)/diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitor/suplementi kalijuma, verapamil/beta adrenergički blokatori, verapamil/digoksin, verapamil/antiaritmici I grupe, beta adrenergički blokatori/beta adrenergički bronhodilatatori, i varfarin/nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL).

Izvori informacija – klinički značajne interakcije

British National Formulary (BNF), Vidal, Micromedex (Drug-Reax) program, Drug Interaction Facts (DIF), US Pharmacopeia Drug Information, American Hospital Formulary Service Drug Information (AHFS), Stockley's Drug Interactions, Hansten's Drug Interactions Analysis and Management su primeri autoritativnih izvora informacija o interakcijama lekova. Tako, publikacija *Stockley's Drug Interactions* sadrži preko 1500 monografija interakcija koje su rangirane u odnosu na njihovu kliničku značajnost u 4 kategorije: interakcije koje za posledicu mogu imati ozbiljne ishode, ili kontraindikaciju za istovremenu upotrebu lekova; interakcije koje kao posledicu mogu imati značajne rizike za pacijenta i stoga je neophodno prilagođavanje doze ili pažljiv monitoring; moguće interakcije, kod kojih je neophodno informisati pacijenta o mogućim neželjenim reakcijama, i/ili sprovoditi monitoring kliničkog odgovora; i interakcije za koje se smatra da nisu klinički značajne (4). *BNF*, sveobuhvatna, referentna publikacija, oko 3000 interakcija koje su potencijalno rizične označava boldiranjem i sugeriše da uporednu upotrebu označenih lekova treba izbegavati ili sprovoditi obazrivo i uz odgovarajući monitoring (5). Takođe, u *BNF*-u uz pojedine interakcije je naveden komentar proizvođača za kontrolu potencijalne interakcije (kontraindikacija za koadministraciju ili izbeći koadministraciju).

S obzirom da se autoritativni izvori informacija neretko razlikuju u metodologiji rangiranja potencijala za kliničku značajnost lek-lek interakcija, *Radna grupa za farmakoterapiju i informacije o lekovima u Holandiji* a u svrhu dobijanja korisnih, transparentnih i reproducibilnih rezultata ustanovila je skalu sa šest kategorija za procenu važnosti neželjenih reakcija koje su posledica interakcija lekova (tabela 1). Granice između kategorija nisu oštre, a rizik raste idući od kategorije A ka kategoriji F. Za neželjene reakcije kategorije A i B važnost je minimalna i klinički značaj je generalno mali. Neželjene reakcije kategorije C i D imaju klinički značaj, dok neželjene reakcije kategorije E i F mogu ugroziti vitalne funkcije ili rezultirati fatalnim ishodom.

Tabela 1. Kategorije kliničkog značaja interakcija (preuzeto iz reference 6)

Kategorija	Klinički značaj	Neželjene reakcije
A	Odsustvo ili beznačajni klinički efekti	Neuspeh terapije digoksinom, preuranjeni ventrikularni otkucaji, uvećanje INR* do 4
B	Prolazne smetnje (manje od 2 dana) bez zaostalih simptoma	Neželjene reakcije koje su posledica uvećane bioraspoloživosti kalcijumskih antagonista dihidropiridinske klase, amnezija, slabost, glavobolja, nauzeja
C	Prolongirane smetnje (2-7 dana) bez zaostalih simptoma	Neželjene reakcije koje su posledica uvećane bioraspoloživosti antiepileptika, neuspeh terapije suplementima gvožđa, tiroksinom, antidepresivima, parkinsonizam, tremor, uvećan rizik za krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta
D	Prolongirane smetnje (duže od 7 dana) ili permanentni simptomi ili invaliditet, uvećan rizik od neuspeha terapije ozbiljnih ali nefatalnih oboljenja	Neželjene reakcije koje su posledica uvećane bioraspoloživosti aminoglikozida, digoksina, duboke venske tromboze, konvulzije, neuspeh terapije diureticima Henleove petlje
E	Uvećan rizik za fatalni ishod, uvećan rizik za neuspeh terapije životnougrožavajućih bolesti, uvećan rizik od zatrudnjivanja (bez rizika za majku ili plod)	Prolongiran QT interval, rabdomioliza, pulmonarni embolizam, neuspeh antiretrovirusne terapije, odbacivanje transplantata
F	Fatalni ishod, potencijalno fatalni neželjeni efekti, uvećan rizik od zatrudnjivanja (sa rizikom za majku ili plod)	<i>Torsades de pointes</i> , serotoninški sindrom

*INR-Internacionalizovani Normalizovani Odnos

1.1. Mehanizmi interakcija lekova

Interakcije lekova razmatraju se obično prema mehanizmima uključenim u njihov nastanak. Mehanizmi interakcija mogu se podeliti na one koji uključuju farmakodinamiku leka i na one koje uključuju farmakokinetiku leka. Neke interakcije mogu nastati kao posledica kombinacije više od jednog mehanizma.

1.1.1. Farmakodinamičke interakcije

Farmakodinamičke interakcije su one u kojima su efekti jednog leka promenjeni zbog prisustva drugog leka na mestu njegovog delovanja. U nekim slučajevima interakcija je posledica direktnog efekta leka na receptoru, ali je mnogo češće to rezultat kako delovanja na samom receptoru tako i kombinovane interferencije biohemijskih ili fizioloških mehanizama (9). Generalno, efekti farmakodinamskih interakcija su predvidivi, dok su koncentracije na mestu dejstva nepromenjene. Zbog brojnih mehanizama uključenih u njihov nastanak interakcije ovog tipa teško je klasifikovati, a neki primeri od praktičnog značaja bili bi:

1.1.1.1. Interakcije antagonista

Očekivana je interakcija leka sa agonističkim delovanjem na određenom receptoru sa lekom koji ima antagonističko delovanje za taj receptor. Na primer, bronhodilatatorska aktivnost selektivnog β_2 -adrenoreceptorskog agoniste terbutalina biće antagonizovana β -adrenoreceptorskim antagonistima metoprololom, atenololom ili acebutololom (10,11).

1.1.1.2. Aditivne ili sinergističke interakcije

Efekat može biti aditivan ako se istovremeno primenu dva leka sa istim farmakološkim delovanjem. Brojni su primeri takvih aditivnih efekata. Na primer, ekscesivna pospanost kada se istovremeno administriraju dva ili više leka sa depresornim efektima na centralni nervni sistem. Tako proizvođači sertralina ne preporučuju njegovu uporednu upotrebu sa benzodiazepinima ili drugim trankvilizerima pacijentima kada upravljaju motornim vozilom ili drugim mašinama (4). Takođe primer može biti povećanje rizika za krvarenja kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji (derivati kumarina, heparini) koji uzimaju salicilate, trombolitičke lekove (12,13).

1.1.1.3. Interakcije uzrokovane promenama u transportnim mehanizmima leka

Antihipertenzivni efekti blokatora adrenergičkih neurona kao što su gvanetidin, betanidin poništavaju se delovanjem tricikličnih i njima srodnih antidepresiva inhibitora ponovnog preuzimanja noradrenalina (14,15). Farmakološko delovanje blokatora adrenergičkih neurona zavisi od njihovog ulaska u neurone istim mehanizmom kojim noradrenalin i drugi biogeni amini ulaze u nervne završetke, poznatim kao preuzimanje 1. Takođe, nekoliko drugih lekova uključujući fenotiazine, butirofenone i indirektno simpatomimetike, blokiraju transportni mehanizam u zidu ćelije i kompeticijom sprečavaju pristup blokatora adrenergičkih neurona na mestima deponovanja noradrenalina (16-18).

1.1.1.4. Interakcije uzrokovane poremećajima ravnoteže elektolita

Lekovi koji smanjuju koncentraciju kalijuma u plazmi (diuretici Henleove petlje, tiazidi) mogu menjati terapijske efekte kardi toničnih glikozida, kao na primer digoksina, ali i nekih antiaritmika (19-21). Rizik za toksičnost digoksina povećava se u stanju hipokalijemije. Hipokalijemija takođe povećava rizik za *torsades de pointes*, ventrikularne aritmije, u vezi sa upotrebom amjodarona. Pored kalijuma i niska koncentracija magnezijuma u plazmi povećava kardiotoksične efekte digoksina (22). ACE inhibitori imaju efekat štednje kalijuma, tako da istovremena upotreba preparata kalijuma ili diuretika koji štede kalijum može dovesti do opasnih hiperkalijemija (23, 24). Tako, hiperkalijemija usled uporedne upotrebe spironolaktona (diuretika koji štedi kalijum) i sulfametoksazol-trimetoprima (antibiotika) uvećava rizik za hospitalizaciju kod pacijenata gerijatrijske populacije (25).

1.1.1.5. Indirektne farmakodinamičke interakcije

Postoji veliki broj indirektnih farmakodinamičkih interakcija. Tako, upotreba antagonista β -adrenoreceptora kod bolesnika na terapiji inzulinom ili oralnim hipoglikemicima može dovesti do hipoglikemije (26). Za propranolol je poznato da smanjuje razgradnju glikogena i tako usporava porast glukoze u krvi, dovodeći do hipoglikemije, dok kardioselektivni beta-blokatori obično nemaju takva svojstva. Prepoznavanje hipoglikemije kod bolesnika dodatno može biti otežano delovanjem beta-blokatora zbog odsustva uobičajenih upozoravajućih simptoma simpatikusnog nervnog sistema. Zato se bolesnicima sa dijabetesom preporučuju kada su indikovani kardioselektivni beta-blokatori (27-29).

Ili, interakcije NSAIL i diuretika Henleove petlje, kao i antihipertenziva su često prisutne u kliničkoj praksi. NSAIL redukuju renalnu ekskreciju natrijuma i inhibiraju porast renalnih prostaglandina. Stoga, antihipertenzivni efekti furosemda, tiazida, ACE inhibitora i beta-blokatora mogu biti smanjeni kod bolesnika koji istovremeno uzimaju NSAIL (30-32).

Rizik za serotoniniski sindrom je uvećan kod bolesnika koji uzimaju kombinaciju serotoninergičkih lekova (SSRI, inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), buspiron, litijum, opijati koji inhibiraju deponovanje serotonina (tramadol, petidin), triciklični antidepresivi) (33-36). Sindrom je uzrokovan prekomernom raspoloživošću serotonina u centralnom nervnom sistemu, uglavnom na 5-HT_{1A}-receptoru, iako mogu biti uključeni i drugi serotoniniski receptori. Serotoniniski sindrom može se pojaviti nakon prestanka primene jednog i uvođenja u terapiju drugog serotoninergičkog leka, posebno onih sa dugim poluvremenom eliminacije (9,37). Na primer, inhibitor preuzimanja serotonina fluoksetin ima dugodelujući aktivni metabolit norfluoksetin. Stoga se preporučuje razmak od 5 nedelja između prestanka upotrebe fluoksetina i početka uzimanja drugog serotoninergičkog leka. Reverzibilni inhibitor monoamino oksidaze A, moklobemid takođe je uključen u serotoniniski sindrom, potreban je razmak od najmanje 2 nedelje od prekida terapije sertralinom ili paroksetinom za početak terapije moklobemidom. Selektivni inhibitor monoamino oksidaze B, selegilin, koji se upotrebljava u lečenju Parkinsonove bolesti, takođe može izazvati serotoniniski sindrom, kada se daje zajedno sa SSRI ili tricikličnim antidepresivima. Selegilin počinje gubiti svoju selektivnost kod doza većih od 10 mg na dan, zato se preporučuje oprez kod kombinacija sa drugim serotoninergičkim lekovima (38-40).

1.1.2. Farmakokinetičke interakcije

Ukoliko istovremenom primenom lekovi međusobno utiču na proces resorpcije, distribucije, metabolizma, kao i na proces eliminacije iz organizma, onda govorimo o farmakokinetičkim interakcijama. Ovaj tip interakcija je ponekad teško predvideti, ali kliničke posledice nekada mogu biti vrlo ozbiljne. Promene u koncentraciji leka u plazmi prouzrokuju i promene efekta (41).

1.1.2.1. Apsorpcija

Apsorpcija oralno primenjenih lekova iz gastrointestinalnog trakta složena je i promenljiva, što otežava predviđanje ovog tipa interakcija lekova. Važno je znati da je većina ovih interakcija rezultat promenjene brzine, a u određenoj meri i opsega apsorpcije. Uglavnom brzina apsorpcije nije važna ako se bitno ne menja ukupna količina apsorbovanog leka. Međutim, odlaganje apsorpcije može biti klinički važno za lek sa kratkim poluvremenom eliminacije ili onda kada je važno brzo postizanje visoke koncentracije nekog leka u plazmi (analgetici, hipnotici). Većina interakcija ovog tipa češće rezultira smanjenjem nego povećanjem apsorpcije, a mogu se izbeći ako se primena dva leka razdvoji vremenskim intervalom (2 do 3 sata) (9).

1.1.2.1.1. Lekovi koji se vežu u gastrointestinalnom traktu

Neki lekovi uzajamno reaguju direktno u gastrointestinalnom traktu formirajući helate i komplekse koji se ne mogu lako apsorbovati (42,43). Najčešće su u ovaj tip interakcija uključeni tetraciklini i hinolonski antibiotici koji se mogu kompleksirati sa gvoždem i antacidima koji sadrže kalcijum, magnezijum i aluminijum (44-46). Tetraciklini se mogu helirati sa dvovalentnim i trovalentnim katjonima metala i stvoriti nerastvorne komplekse, što ima za posledicu veliko sniženje serumske koncentracije, više od 90% (42). Ovakve interakcije su dobro dokumentovane i mogu biti klinički važne. Holestiramin i slične anjon izmenjivačke smole vežu metabolite holesterola i žučne kiseline iz intestinalnog lumena sprečavajući njihovu reapsorpciju i tako smanjujući nivo holesterola u krvi. Ovi agensi mogu takođe vezati veliki broj kiselih lekova, na primer digoksin, tiroksin i fenprokumon sprečavajući njihovu apsorpciju (47-51).

1.1.2.1.2. Promena pH gastrointestinalnog trakta

Na apsorpciju mnogih lekova može se uticati promenom gastrointestinalnog pH. Mali broj ovih interakcija je klinički važan. Povišenjem želučanog pH, antacidi, H₂-antagonisti i inhibitori protonске pumpe (PP inhibitori) mogu značajno redukovati bioraspoloživost ketokonazola za čiju adekvatnu apsorpciju je neophodna kisela sredina (52,53).

1.1.2.1.3. Lekovi koji deluju na gastrointestinalnu floru

Bakterijska flora je dominantna u debelom crevu, a znatno je manje prisutna u želucu i tankom crevu. Zbog toga će promene crevne flore znatno manje uticati na lekove koji se

apsorbuju u tankom crevu. Znatna količina digoksina može biti inaktivirana intestinalnim bakterijama, zato uvođenje u terapiju antibiotika širokog spektra, na primer eritromicina, klaritromicina može dovesti do velikog povećanja koncentracije digoksina u plazmi (oko 70%) (54-56). Takođe se smatra da je promena bakterijske flore uključena u interakciju između oralnih kontraceptiva i antibiotika širokog spektra (penicilina, tetraciklina) (57). Etinilestradiol podleže enterohepatičnoj recirkulaciji, a konjugati etinilestradiola se izlučuju putem žuči, potom ih hidrolizuju bakterije kolona i tako oslobađaju nepromenjeni estrogen koji se reapsorbuje u portalnu cirkulaciju. Redukovana bakterijska flora može uzrokovati smanjenje nivoa estrogena čime se povećava rizik od izostanka kontraceptivnog efekta (58,59).

1.1.2.1.4. Efekti na gastrointestinalni motilitet

Tanko crevo je glavno mesto apsorpcije za najveći broj lekova koji se primenjuju oralno, a brzina pražnjenja želuca je važna odrednica brzine apsorpcije (60). Stoga, lekovi koji usporavaju pražnjenje želuca mogu odgoditi ili usporiti brzinu apsorpcije drugih lekova (61,62). Antiholinergički lekovi, opijati i triciklični antidepresivi smanjuju motilitet gastrointestinalnog trakta i usporavaju pražnjenje želuca, što ima za posledicu produženje vremena potrebnog za postizanje maksimalnih koncentracija leka u plazmi, i to u nekim slučajevima može rezultirati smanjenjem bioraspoloživosti lekova. Nasuprot tome, prokinetici, kao na primer metoklopramid povećava brzinu pražnjenja želuca i ubrzava apsorpciju nekih lekova kao što je paracetamol, diazepam, propranolol i litijum (63,64). Cisaprid takođe povećava apsorpciju diazepama iz tankog creva (65,66).

1.1.2.1.5. Malapsorpcija prouzrokovana drugim lekovima

Orlistat može redukovati resorpciju liposolubilnih vitamina, nekih liposolubilnih psihotropnih lekova (haloperidol, klozapin, klomipramin, desipramin, karbamazepin) inhibirajući intestinalnu lipazu i redukujući resorpciju masti u gastrointestinalnom traktu (67).

1.1.2.1.6. Indukcija i inhibicija transportnog P-glikoproteina

P-glikoprotein (P-gp) je prisutan u velikim količinama u epitelu intestinuma (najveća koncentracija je u kolonu), epitelu bubrežnih tubula, hepatocitima i krvno-moždanoj barijeri. To je ATP zavisni efluksni membranski transporter koji izbacuje lekove iz ćelije, a to ima za

posledicu smanjenje resorpcije leka (GIT), pojačanu eliminaciju leka putem žuči (jetra) i urina (bubrezi), sprečavanje ulaska leka u centralni nervni sistem (krvno moždana barijera) (68). Brojni lekovi su potencijalni supstrati za P-gp (tabela 2).

Lekovi koji su inhibitori ili induktori za P-gp mogu (tabela 3) uvećati ili smanjiti koncentraciju P-gp supstrata u plazmi. Tako, koadministracija digoksina i rifampicina može dovesti do smanjenja koncentracije digoksina u plazmi. Indukcija intestinalnog P-gp rifampicinom i posledično efluks digoksina nazad u lumen creva je mehanizam odgovoran za ovu interakciju (69). Suprotno, klaritromicin uvećava nivo digoksina u plazmi uvećavajući intestinalnu apsorpciju i redukujući aktivnu tubularnu sekreciju, usled inhibicije P-gp u intestinumu i bubrezima (54,70,71).

Tabela 2. Supstrati za P-glikoprotein (preuzeto iz reference 3)

Amjodaron	Doksorubicin	Itrakonazol	Nifedipin	Sirolimus
Hlorpromazin	Eritromicin	Ketokonazol	Ondansetron	Takrolimus
Klaritromicin	Estradiol	Lidokain	Paklitaksel	Tamoksifen
Ciklosporin	Etoposid	Loperamid	Progesteron	Teniposid
Daktinomisin	Felodipin	Lovastatin	Prometazin	Testosteron
Daunorubicin	Feksofenadin	Mifepriston	Hinidin	Trifluoperazin
Deksametazon	Flufenazin	Mitoksantron	Reserpin	Verapamil
Digoksin	Hidrokortizon	Nelfinavir	Ritonavir	Vinblastin
Diltiazem	Indinavir	Nikardipin	Sakvinavir	Vinkristin

Ili, postoje primeri kada koncentracija leka u plazmi i tkivima može biti promenjena zbog sinergističkih efekata na nivou transportera i enzima metabolizma. Na primer lovastatin je inhibitor P-gp i metaboliše se posredstvom CYP3A4, verapamil je supstrat za P-gp i CYP3A4, i koadministracija ova dva leka dovodi do značajnih promena u vrednostima farmakokinetičkih parametara, bioraspoloživost verapamila se značajno uvećava (76,5%). Mehanizmi odgovorni za ovu interakciju su uvećana apsorpcija verapamila usled inhibicije P-gp, kao i inhibicija CYP3A4 u intestinumu i/ili hepatocitima (72).

Tabela 3. Induktori i inhibitori P-glikoproteina (preuzeto iz reference 3)

Induktori:	Rifampicin	Ritonavir	Johimbini	Kantarion	
Inhibitori:	Amiodaron	Eritromicin	Ketokonazol	Progesteron	Takrolimus
	Atorvastatin	Felodipin	Lidokain	Propranolol	Tamoksifen
	Hlorpromazin	Flufenazin	Mifepriston	Hinidin	Testosteron
	Klaritromicin	Hidrokortizon	Nelfinavir	Rezerpin	Trifluoperazin
	Ciklosporin	Indinavir	Nikardipin	Ritonavir	Verapamil
	Diltiazem	Itrakonazol	Nifedipin	Sakvinavir	

1.1.2.2. Distribucija

Nakon apsorpcije lek se distribuira do mesta delovanja i tokom tog procesa može stupiti u interakcije sa drugim lekovima. U praksi, glavni mehanizam koji stoji iza ovih interakcija jeste istiskivanje i zamena lekova sa veznih mesta na proteinima plazme. U tabeli 4 su prikazani odabrani lekovi i njihov procenat vezivanja za proteine plazme.

Tabela 4. Odabrani lekovi: obim vezivanja u plazmi (preuzeto iz reference 73)

Lek	% vezanog leka	% slobodnog leka
Atenolol	~ 0	~ 100
Diazepam	99	1
Digoksin	25	75
Dikloksacilin	94	6
Fenitoin	89	11
Furosemid	96	4
Gentamicin	3	97
Hinidin	71	29
Lidokain	51	49
Propranolol	93	7
Varfarin	99,5	0,5

Interakcija istiskivanja definiše se kao smanjenje opsega vezanja jednog leka za proteine plazme, zbog prisustva drugog leka, što rezultira povećanjem slobodne nevezane frakcije

istisnutog leka. Farmakološki su aktivne samo molekule nevezanog leka. Albumin je osnovni protein plazme za koji se vežu kiseli lekovi kao varfarin, dok se bazni lekovi vezuju za α_1 -kiseli glikoprotein. Iako je opisan veliki broj ovakvih interakcija, njihova klinička važnost je sporna zbog kompezacijskog porasta metabolizma i/ili izlučivanja istisnutog leka koji osiguravaju da novo stanje njegove slobodne frakcije bude slično onome pre uvođenja drugog leka u terapiju. Tako pada ukupna koncentracija leka, prilagođavajući se porastu slobodne frakcije uz minimalne promene farmakološkog efekta.

Promena distribucije jednog leka usled istovremene primene drugog leka ja značajna samo za lekove koji se u visokom procentu vezuju za proteine plazme i koji imaju malu terapijsku širinu kao što su oralni antikoagulansi, oralni antidiabetici. Njih mogu potisnuti aspirin, ostali NSAIL ili sulfonamidi (74). Dodatno, postoji nekoliko primera u kojima lekovi koji menjaju vezivanje nekog leka za proteine plazme, takođe smanjuju izlučivanje istisnutog leka, izazivajući klinički značajne interakcije. Tako na primer fenilbutazon istiskuje varfarin iz njegove veze sa albuminima plazme i, što je još značajnije, selektivno inhibira metabolizam farmakološki aktivnog (S) izomera varfarina, dovodeći do produženja protrombinskog vremena, pa tako i pojačanog krvarenja (12,75). Ili, primer, amjodaron istiskuje digoksin sa njegovih mesta vezivanja za proteine plazme ali istovremeno smanjuje njegovo izlučivanje putem bubrega pa mogu nastati teški oblici aritmija usled digitalisne toksičnosti (76,77).

1.1.2.3. Metabolizam lekova

Klinički najvažnije interakcije uključuju delovanje jednog leka na metabolizam drugog leka. Metabolizam je proces kojim se lekovi biohemijski modifikuju u smislu razgradnje kako bi se postepeno izlučili iz organizma. Najvažnije mesto metabolizma lekova u telu je jetra, iako to mogu biti i drugi organi kao bubrezi, pluća, creva, koža i placenta. Metabolizam lekova sastoji se od dve faze reakcija: reakcije I faze - oksidacija, hidroliza i redukcija, i reakcije II faze a to su prvenstveno reakcije konjugacije leka sa glukuronskom i sulfatnom kiselinom. Većina lipofilnih lekova izlučuje se iz organizma nakon oksidacije u jetri. Generalno, reakcije I faze metabolizma uključuju jetreni enzimski sistem citohromni P450 (CYP450), najvažniji enzimski sistem za metabolizam lekova (tabela 5). Značenje ovih enzima za interakcije lekova sastoji se u mogućnosti da induktori i inhibitori enzima utiču više ili manje na određene izoenzime CYP450 i menjaju metabolizam određenog leka. Na primer, omeprazol ima sposobnost inhibicije lekova

koji se uglavnom metabolizuju CYP450 podgrupa 2C (na primer diazepam, fenitoin), ali ne i onih lekova koji se metabolizuju podgrupom 2D enzima (na primer propranolol) (78,79).

Tabela 5. Supstrati CYP enzima (preuzeto iz referenci 3 i 80)

CYP enzimi	Supstrati
1A2	Klozapin, imipramin, meksiletin, naproksen, teofilin
2A6	Ritonavir, tamoksifen
2B6	Bupropion, ciklofosamid, tamoksifen
2C8	Diazepam, diklofenak, omeprazol, tolbutamid
2C9	NSAIL (diklofenak, ibuprofen, naproksen, piroksikam) Antidijabetici (tolbutamid, glimepirid, glipizid) Inhibitori angiotenzin receptora (irbesartan, losartan) Fluvastatin, fenitoin, (S)-varfarin
2C18	Naproksen, piroksikam, (S)-varfarin
2C19	Inhibitori protonske pumpe (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol) Antidepresivi (citalopram, imipramin, klomipramin, sertralin) Diazepam, propranolol, valproinska kiselina
2D6	Beta adrenergički blokatori (metoprolol, propafenon, timolol) Antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, venlafaksin) Antipsihotici (haloperidol, klozapin, risperidon, tioridazin) Opioidi (kodein*, dekstrometorfan, tramadol*) Ondansetron, tamoksifen
2E1	Acetaminofen, izoniazid, ondansetron, tamoksifen, teofilin
3A3	Eritromicin, midazolam
3A4/5	Makrolidni antibiotici (klaritromicin, eritromicin) Benzodiazepini (alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam) Blokatori kalcijumskih kanala (amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nisoldipin, nitrendipin, verapamil) Imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus, sirolimus) Inhibitori HIV proteaze (indinavir, ritonavir, sakvinavir) Statini (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) Amjodaron, karbamazepin, etinilestradiol, omeprazol, sildenafil, sertralin, tamoksifen
*prolek	

Terapijske posledice indukcije ili inhibicije enzima zavisice umnogome od relativne biološke aktivnosti leka i njegovih metabolita. U većini slučajeva metaboliti su manje aktivni tako da je učinak lekova zahvaćenih interakcijom obično pojačan inhibicijom, a smanjen indukcijom enzima. Poznavanje supstrata, inhibitora, i induktora CYP izoenzima pomaže u predviđanju klinički značajnih interakcija lekova (81).

1.1.2.3.1. Indukcija enzima

Enzimaska indukcija primarno utiče na reakcije I faze metabolizma iako u to mogu biti uključene i određene reakcije II faze. Više od 200 lekova izaziva indukciju enzima, a najjači induktori su antibiotik rifampicin i antiepileptici iz grupe barbiturata, fenitoin i karbamazepin. Karbamazepin takođe može indukovati i sopstveni metabolizam (autoindukcija). U tabeli 6 prikazani su najjači induktori enzima u kliničkoj praksi. Tako, na primer, antibiotik rifampicin indukuje brojne enzime metabolizma lekova, a najjače dejstvo ispoljava na CYP3A4 u jetri i tankom crevu (82). Oralni diazepam, simvastatin, nifedipin i većina antagonista kalcijumskih kanala derivata dihidropiridina gube efikasnost usled koadministracije rifampicina (83-88). Koncentracija nekoliko antiinfektivnih lekova u plazmi, kao što antimikotici itraconazol i ketokonazol, kao i inhibitori HIV proteaze indinavir, nelfinavir i sakvinavir je značajno redukovana rifampicinom (89-93). Stoga je uporedna upotreba rifampicina i pomenutih inhibitora HIV proteaze kontraindikovana (82). Rifampicin takođe može prouzrokovati odbacivanje transplantata kod pacijenata koji u terapiji imaju imunosupresivne lekove kao što je ciklosporin (94,95). Dodatno, rifampicin redukuje koncentraciju metadona u plazmi (96,97). Takođe, indukujući metabolizam posredstvom CYP2C9 izoenzima rifampicin smanjuje koncentraciju i antidijabetika derivata sulfonilureje, kao i (S) enantiomera varfarina u plazmi (98-103). Budući da proces indukcije enzima zahteva sintezu proteina, maksimalan efekat indukcije obično je vidljiv 2-3 nedelje nakon uvođenja induktora u terapiju i u skladu sa tim efekti indukcije povlače se nekoliko nedelja nakon prestanka primene induktora. I indukcija enzima obično rezultira smanjenjem terapijskog odgovora na primenjeni lek, osim u slučaju lekova čiji su metaboliti farmakološki aktivni. Toksičnost paracetamola je primer za to, izazvana je N-acetil-p-benzohinon iminom, koji se stvara uz pomoć CYP2E1 izoenzima. Zato je rizik od teških oštećenja jetre, posle predoziranja leka, povećan ukoliko bolesnik ima indukovane mikrozomne oksidaze jetre, na

primer hronična upotreba alkohola (104,105). Dokazano je da proces indukcije enzima zavisi od doze, iako neki lekovi mogu izazvati indukciju u svim primenjenim dozama.

Tabela 6. Induktori CYP enzima (preuzeto iz referenci 3 i 9)

Induktor	CYP enzimi
Barbiturati	1A2, 2B6, 2C8, 3A4, 3A5-7
Karbamazepin	2C9, 3A4
Etanol (hronično konzumiranje)	2C9, 2E1
Glukokortikoidi (deksametazon, prednizon)	3A4
Fenitoin	2B6, 2C9, 3A4, 3A5-7
Rifampicin	1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7
Cigarete	1A2

1.1.2.3.2. Inhibicija enzima

Inhibicija enzima obično je najčešći mehanizam koji je u pozadini interakcije dva leka (41). Takve interakcije često rezultiraju pojačanjem i produženjem terapijskog odgovora sa povećanim rizikom za toksičnost. Činjenica je, većina inhibicijskih interakcija uključuje jetrene monooksigenaze. Određeni broj lekova ima sposobnost inhibicije ovih enzima, obično kompetitivnim vezivanjem za CYP450, stvarajući tako stabilan kompleks koji sprečava pristup drugih lekova enzimskom sistemu P450. U tabeli 7 prikazani su lekovi koji su najčešće uključeni u interakcije mehanizmom inhibicije enzima. Inhibicija enzima je fenomen koji zavisi od doze. Inhibicija metabolizma nekog leka počinje u trenutku postizanja dovoljno potrebne koncentracije inhibitora u jetri, a efekti su obično maksimalni kada se postigne novo ravnotežno stanje koncentracije u plazmi. Tako se povećanje farmakološkog odgovora može pojaviti vrlo brzo kod lekova sa kratkim poluvremenom eliminacije, dok će se taj učinak pojaviti znatno kasnije kod lekova sa dugim poluvremenom eliminacije. Interakcije ovog tipa češće se pojavljuju kod lekova sa malom terapijskom širinom. Tako na primer uvođenje u terapiju enzimskog inhibitora ciprofloksacina kod bolesnika koji su na terapiji teofilinom, dovodi do porasta koncentracije teofilina u plazmi, i kod 30% takvih pacijenata koncentracija teofilina je u opsegu toksičnih (106-108). Kod istovremene primene enzimskog inhibitora eritromicina ili ketokonazola i

terfenadina mogu se pojaviti interakcije. Specifični enzim CYP450 pretvara terfenadin u aktivni metabolit. Povećanje koncentracije terfenadina može dovesti do pojave ventrikularnih aritmija tipa *torsades de pointes* (109,110).

Tabela 7. Inhibitori enzima (preuzeto iz referenci 3 i 9)

Inhibitor	CYP enzimi	Inhibitor	CYP enzimi
Amjodaron	2C9, 2D6	Haloperidol	2D6
Hloramfenikol	2C9	Itrakonazol	3A4
Cimetidin	1A2, 2C9, 2C18, 2D6, 3A4	Ketokonazol	2A6, 2C19, 3A4, 3A5-7
Ciprofloksacin	1A2	Metronidazol	2C9, 3A5-7
Diltiazem	3A4	Omeprazol	2C8, 2C19
Disulfiram	2C9, 2E1	Fenilbutazon	2C9
Enoksacin	1A2	Propranolol	1A2, 2D6, 3A4
Eritromicin	1A2, 3A4	Ranitidin	2D6, 3A3, 3A4
Fluoksetin	2C9, 2C19, 2D6, 3A4	Sulfonamidi	2C9
Flufenazin	2D6	Venlafaksin	2D6
Fluvoksamin	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	Zafirlukast	2C9, 3A4

Nekoliko inhibitora metabolizma lekova selektivno utiče na metabolizam različitih stereoizomera. Primeri lekova koji inhibiraju metabolizam aktivnih (S) i manje aktivnih (R) izomera varfarina navedeni su u tabeli 8.

Tabela 8. Stereoselektivna i nestereoselektivna inhibicija metabolizma varfarina (preuzeto iz reference 111)

Inhibicija metabolizma	Lek
Stereoselektivni za (S)-izomer	Fenilbutazon
	Metronidazol
	Sulfinpirazon
	Trimetoprim-sulfametoksazol
	Disulfiram
Stereoselektivni za (R)-izomer	Omeprazol
Nestereoselektivni efekti na oba izomera	Amjodaron

Terapijski efekti nekih lekova direktna su posledica inhibicije enzima, na primer, alopurinol, inhibitor ksantin oksidaze koristi se za prevenciju gihta. Ksantin oksidaza metaboliše nekoliko citotoksičnih i imunosupresivnih lekova, uključujući merkaptopurin (aktivni metabolit azatioprina), pa tako alopurinol (inhibitor ksantin oksidaze) potencira i produžuje dejstvo merkaptopurina (112-114). Disulfiram, inhibitor aldehidne dehidrogenaze, koji se koristi u lečenju hroničnog alkoholizma – za izazivanje averzije prema alkoholu, takođe inhibira metabolizam drugih lekova, uključujući varfarin, čije dejstvo potencira (115,116). Metronidazol, antimikrobni agens za lečenje anaerobnih bakterijskih infekcija i nekoliko bolesti izazvanih protozoama, takođe inhibira aldehidnu dehidrogenazu, pa se bolesnicima kojima se propiše metronidazol savetuje izbegavanje alkohola da bi se izbegla „disulfiramska reakcija“ (117,118)

1.1.2.4. Izlučivanje

Lekovi i njihovi metaboliti ekskretuju se različitim mehanizmima. Najzastupljenija je urinarna ekskrecija u vodi rastvorljivih konjugata (glukuronida), pa se i interakcije u fazi izlučivanja lekova odnose uglavnom na izlučivanje putem bubrega. Promene u aktivnoj ekskreciji u tubulima bubrega, promene u protoku krvi u bubrežima, kao i promene pH vrednosti urina su razlozi za interakcije.

1.1.2.4.1. Promene u aktivnoj ekskreciji u tubulima bubrega

Lekovi koji imaju iste aktivne transportne mehanizme kompetiraju za ekskreciju u tubulima bubrega. Probenacid na taj način redukuje ekskreciju penicilina i uvećava njegovu koncentraciju u plazmi (41, 119) (tabela 9). Slično, neki NSAIL mogu uvećati koncentraciju metotreksata i dovesti do ozbiljne toksičnosti (120).

Tabela 9. Primeri lekova koji inhibiraju tubularnu sekreciju (preuzeto iz reference 41)

Lekovi koji inhibiraju tubularnu sekreciju	Lekovi čiji je efekat promenjen
Probenacid	
Fenilbutazon	Penicilin
Sulfonamidi	Azidomicin
Aspirin	Indometacin
Tiazidni diuretici	
Indometacin	
Verapamil	
Amjodaron	Digoksin
Hinidin	
Indometacin	Furosemid

1.1.2.4.2. Promene u protoku krvi u bubrežima

Ako se redukuje protok krvi u bubrežima i ekskrecija nekih lekova može biti smanjena. Vazodilatatorni renalni prostaglandini su uglavnom odgovorni za protok krvi u bubrežima. Indometacin inhibiše sintezu renalnih prostaglandina, redukuje protok krvi u bubrežima i stoga redukuje ekskreciju litijuma (121).

1.1.2.4.3. Promene u pH vrednosti urina

Mnogi lekovi se reapsorbuju u tubulima bubrega. Samo nejonizovani, liposolubilni oblici mogu biti reapsorbovani. Promene pH vrednosti urina mogu promeniti jonizacioni status nekih lekova. Tako lekovi koji su slabe kiseline (acetilsalicilna kiselina, fenobarbiton) će uglavnom biti jonizovani u alkalnom urinu i reapsorpcija će biti sprečena, i obrnuto reapsorpcija lekova koji su slabe baze (prokain, morfin, antihistaminici) biće sprečena u kiselom urinu. Samo nekoliko ovakvih interakcija je klinički značajno, lekovi se uglavnom ekskretuju u obliku neaktivnih metabolita (122).

1.2. Farmakoepidemiologija

Neželjena dejstva na lekove predstavljaju značajan uzrok mortaliteta, hospitalizacija i poseta urgentnim centrima (123-127). Tako, na primer, od 1993. do 2000. godine kada je Uprava za hranu i lekove Sjedinjenih Američkih Država (SAD) povukla cisaprid, zabeležen je 341 slučaj ventrikularnih aritmija, od čega 80 sa fatalnim ishodom (123). Neželjena dejstva su bila prouzrokovana farmakokinetiskim i farmakodinamskim interakcijama cisaprida. A u Univerzitetskoj centralnoj bolnici u Helsinkiju tokom 2000. godine 5% svih smrtnih slučajeva je bilo posledica neželjenih reakcija na lekove. Najčešća neželjena dejstva su bile neutropenije prouzrokovane antineoplastičima, kao i gastrointestinalne i intrakranijalne hemoragije zbog uporedne upotrebe antikoagulanasa i NSAID (124). Pirmohamed i saradnici su identifikovali da su neželjene reakcije lekova uzrok hospitalizacije za 6,5% pacijenata starijih od 16 godina u jednoj opštoj bolnici u Engleskoj (125). A u preglednom radu Patel i saradnika je prezentovano da je 28% svih poseta urgentnim centrima bilo posledica neželjenih reakcija na lekove, od čega je 70% bilo moguće prevenirati, dok je 24% poseta zbog neželjenih dejstava rezultiralo hospitalizacijom (127).

Prema dostupnim podacima u literaturi, najveći broj lekova se ordinira upravo u ambulantnim uslovima (128). Na primer, u 2011. godini, prema podacima nacionalnog zdravstvenog servisa u Velikoj Britaniji, troškovi za lekove u primarnoj zdravstvenoj zaštiti iznosili su 65,3%, i 34,7% u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti (129). Ili, na primer, 80% antibiotik-preskripcija se ordinira u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (130). Stoga, sve se više pažnje posvećuje bezbednosti farmakoterapije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prema podacima u literaturi, zastupljenost neželjenih reakcija na lekove kod ambulantnih pacijenata je visoka. Tako su Gandhi i saradnici identifikovali da je 25% ambulantnih pacijenata imalo neželjena dejstva na lekove, od čega je 39% bilo preventabilno (131). Slično, u istraživanju Leone i saradnika, 21,7% spontano prijavljenih neželjenih reakcija u periodu januar 1990 – decembar 2007 u 5 italijanskih regiona je bilo posledica interakcija (132). Sumirani rezultati 43 istraživanja u preglednom radu Tache i saradnika identifikovali su da prevalencija neželjenih reakcija kod ambulantnih pacijenata raste sa starosnom dobi pacijenta, a različite starosne kategorije su se međusobno razlikovale i u grupama lekova odgovornim za ispoljene neželjene reakcije. U populaciji primarne zdravstvene

zaštite najzastupljenija su bila neželjena dejstva kardiovaskularnih lekova (mediana 17,6%; opseg 0-36,3%), analgetika (mediana 16%; opseg 9,5-25%), antiinfektiva (mediana 13,9%; opseg 9,6-35,7%) i lekova za nervni sistem (mediana 13,3%; opseg 9,6%-35,7%). U grupi starosti 0-18 godina neželjene reakcije su najčešće bile ispoljene tokom upotrebe antiinfektiva (mediana 45,1%; opseg 23,6-74%), analgetika (mediana 11,5%; opseg 1,6-42%), lekova za respiratorni sistem (mediana 9%; opseg 7,5-10,5%), lekova za nervni sistem (mediana 3,5%; opseg 3,5-13,9%), i samo u jednom istraživanju steroida i imunomodulatora (prevalencija 7,9%). Najzastupljenija neželjena dejstva u grupi starosti 19-64 godine poticala su od kardiovaskularnih lekova (mediana 27,8%; opseg 17,6-40,9%), analgetika (mediana 16,8%; opseg 11,6-29,4%), lekova za nervni sistem (mediana 13%; opseg 2,6-21,5%), antiinfektiva (mediana 11,3%; opseg 3,9-26,5%), i lekova za gastrointestinalni sistem (mediana 5,9; opseg 1,4-6,6%). Dok u grupi starosti ≥ 65 godina, kardiovaskularni lekovi (mediana 48,1%; opseg 31,3-55,6%), antineoplastici (mediana 16%; opseg 5-26%), lekovi za nervni sistem (mediana 11,7%; opseg 2-22,1%), analgetici (mediana 8,9%; opseg 0-25,9%), i antiinfektivi (mediana 11,7%; opseg 6,4-60%) (128) su bili najčešće identifikovani u izveštajima u vezi sa neželjenim dejstvima.

Sa aspekta bezbednosti farmakoterapije, interakcije lekova su značajne s obzirom da čine između 4,4 i 25% svih neželjenih reakcija lekova (133). Tako, razlog za povlačenje polovine lekova sa tržišta SAD u periodu od 1999 do 2003. godine su ozbiljne neželjene reakcije koje su posledica interakcija lekova (123,134) (tabela 10) U opštoj populaciji one su uzrok između 0,1 i 2,6% hospitalizacija (125,135,136), dok je u gerijatrijskoj populaciji taj procenat veći i iznosi između 2,9 i 6,2% (137,138).

Sa konstantnim uvećanjem broja novih terapijskih agenasa i procedura, multiplom terapijom pacijenata sa teškim oboljenjima i starijih pacijenata gde je neophodnost polifarmacije dobro dokumentovana, povećava se rizik za interakcije između lekova. Istraživanje polifarmacije (uporedna upotreba ≥ 5 lekova) i potencijala za lek-lek interakcije (LLI) kod pacijenata starijih od 77 godina u periodu od 1992 – 2002. godine u Švedskoj pokazalo je trend uvećane upotrebe lekova, od 2,5 do 4,4 leka po osobi. Prevalencija polifarmacije se uvećala od 18% u 1992. do 42% u 2002. godini. Rizik za LLI je takođe uvećan, manje edukovani pacijenti od 14% u 1992. do 26% u 2002. godini, više edukovani od 18% u 1992. do 24% u 2002. godini (139). Dodatno, prema dostupnim podacima za period 2002-2012, uvećan trend upotrebe lekova zabeležen je i u

Velikoj Britaniji od 12,4 preskripcija/pacijent/godina u 2002. do 16,4 preskripcija/pacijent/godina u 2012. godini (140).

Tabela 10. Lekovi povučeni sa tržišta Sjedinjenih Američkih Država u periodu 1999-2003 (preuzeto iz reference 134)

Godina		Lek	Upotreba	Rizik
Povučen	Odobren			
1998	1997	Mibefradil	Hipertenzija, hronična stabilna angina	Lek-lek interakcije, <i>Torsades de pointes</i>
1998	1997	Bromfenak	NSAIL	Akutna insuficijencija jetre
1998	1985	Terfenadin	Antihistaminik	Lek-lek interakcije, <i>Torsades de pointes</i>
1999	1988	Astemizol	Antihistaminik	Lek-lek interakcije, <i>Torsades de pointes</i>
1999	1997	Grepafloksacin	Antibiotik	<i>Torsades de pointes</i>
2000	2000	Alosteron*	Sindrom iritabilnih creva kod žena	Ishemični kolitis, konstipacija
2000	1993	Cisaprid	Gorušica, žgaravica	Lek-lek interakcije, <i>Torsades de pointes</i>
2000	1997	Troglitazon	Dijabetes	Akutna insuficijencija jetre
2001	1997	Cerivastatin	Hipoholesterolemik	Lek-lek interakcije, rabdomioliza
2001	1999	Rapakuronijum bromid	Anestezija	Bronhospazam

*ponovo odobren u 2002. godini za teže oblike sindroma iritabilnog kolona

Prevalencija potencijalnih lek-lek interakcija (pLLI) pokušala se utvrditi istraživanjima koja su se međusobno uglavnom razlikovala po pristupu i metodologiji. Stoga, procenjena prevalencija je varirala u širokom opsegu od 13,6 do 80% (141-147), odnosno od 0,63 do 47,4% za klinički značajne pLLI (146, 148-152).

Pored aspekta bezbednosti, interakcije su značajne zbog toga što predstavljaju neželjene reakcije lekova koje je često moguće prevenirati. Na primer, prema istraživanju Obreli-Neto i saradnika identifikovano je da je 37% neželjenih reakcija bilo posledica interakcija lekova čiji je rezultat bila hospitalizacija, istraživači su procenili da je 13% neželjenih interakcija moglo biti izbegnuto, dok je u 87% slučajeva ozbiljnost i trajanje neželjenih dejstava moglo biti značajno redukovano (153). Ili, na primer, u jednom istraživanju procenjeno je da je moguće prevenirati najmanje 7,8% hospitalizacija zbog hiperkalijemije u gerijatrijskoj populaciji usled istovremene upotrebe ACE inhibitora i diuretika koji štede kalijum, i najmanje 3,3% hospitalizacija zbog hipoglikemije usled istovremene upotrebe gliburida, derivata sulfonilureje i kotrimoksazola, kao i najmanje 2,3% hospitalizacija zbog toksičnosti digoksina koja je posledica njegove koadministracije sa klaritromicinom (154). Dok su van Roon i saradnici, bazirano na rezultatima prethodnih istraživanja, procenili da je moguća prevencija za više od 75% „major“ interakcija (6).

Strategije koje su identifikovane za prevenciju LLI su monitoring znakova i simptoma efikasnosti odnosno toksičnosti, izbegavanje koadministracije, korekcija doznog režima, razdvajanje vremena administracije dva leka, kao i kontraindikacija za upotrebu kombinacije lekova. Na primer, uporednu upotrebu amjodarona i statina trebalo bi izbeći, ali ako to nije moguće, preporuka je da se statini upotrebe u najmanjoj efikasnoj dozi, tako doziranje lovastatina ili simvastatina ne bi trebalo da prelazi 40 ili 20 mg/dan, sledstveno. Takođe, pacijenta bi trebalo upozoriti na mogućnost pojave neželjenih reakcija, posebno bola u mišićima, slabosti i zamora. I konačno, pravastatin se ne metaboliše putem CYP2C9 ili CYP3A4 izoenzima, i zbog toga može predstavljati terapijsku alternativu atorvastatinu i simvastatinu (3).

Na temelju zaključaka o mogućim interakcijama, nekoliko istraživača je identifikovalo proporciju onih koje su klinički manifestne. Na primer, prema istraživanju iz 1998.godine 10% potencijalnih interakcija je klinički manifestno (155). Novija istraživanja izveštavaju da je taj procenat značajno veći. Tako, 20,1% potencijalnih interakcija je rezultirao neželjenim dejstvima,

a najfrekventnije su bile izveštavane interakcije za lekove za bolesti nervnog sistema (34,0%), sledile su interakcije antitrombocitnih lekova, antikoagulanasa i NSAIL (156). Slično, nekoliko istraživanja fokusiranih na određene farmakoterapijske grupe, je identifikovalo da 50% ozbiljnih neželjenih reakcija statina je posledica lek-statin interakcija (157), dok je 40% neželjenih dejstava SSRI, prouzrokovano lek/SSRI interakcijama (158).

1.3. Rizični faktori

Interakcije lekova su češće kod određenih grupa bolesnika, uključujući starije, teško bolesne, i one koji se podvrgavaju teškim hirurškim zahvatima (159-165).

1.3.1. Starost

Stariji pacijenti su bez sumnje grupa sa najvećim rizikom za nastanak neželjenih interakcija lekova, kako zbog multimorbiditeta i polifarmacije, tako i zbog fizioloških promena koje utiču na farmakokinetiku i farmakodinamiku leka (159,161-163,166-168). Sva četiri procesa karakteristična za farmakokinetiku leka mogu biti izmenjena u gerijatrijskoj populaciji, pri čemu su najznačajnije promene na nivou renalne eliminacije leka (168). Posle 40 godine redukuje se broj funkcionalnih glomerula, protok krvi kroz bubrege smanjuje se za oko 1% godišnje, dok stepen glomerularne filtracije opada za 25-50% u periodu između 20 i 90 godine života (168). Proporcionalno stepenu glomeruloskleroze opada i tubularna sekrecija (169). Stoga se ekskrecija lekova putem bubrega smanjuje sa godinama, pa su preporuke da se pacijenti gerijatrijske populacije posmatraju kao renalno insuficijentni pacijenti. Veličina jetre je kod starijih manja za 25-35%, površina endoplazmatskog retikuluma je smanjena, a površina ekstracelularnog prostora uvećana. Protok krvi je smanjen za oko 40%, redukovani su i protok žuči kao i sinteza proteina, lipida i glukoze (170). Međutim, efekti procesa starenja na metabolički klirens lekova u jetri su kontraverzni, u *in vivo* uslovima metabolički klirens se za neke lekove smanjuje za 20-40%, dok je za druge nepromenjen (tabela 11) (168).

Tabela 11. Uticaj starosti na metabolički klirens različitih lekova (preuzeto iz reference 168)

Enzimi ili reakcije metabolizma	Metabolički klirens u gerijatrijskoj populaciji	
	Redukovan	Nepromenjen
CYP1A2	Teofilin, ropinirol	
CYP3A4,CYP3A5	Amjodaron, amitriptilin, karbamazepin, triazolam, ciklosporin,diltiazem, fentanil, lidokain, nifedipin, felodipin, zolpidem	Alfentanil, diazepam, sertralin, paracetamol
CYP2C9	Naproksen, varfarin	Celekoksib, diklofenak, citalopram, irbesartan, fenitoin
CYP2C19	Imipramin	
CYP2D6		Fluoksetin, nortriptilin, propranolol, risperidon, venlafaksin
Različiti CYP	Antipirin, klometiazol, imipramin, petidin, verapamil	Kofein, ibuprofen, meksiletin
Glukuronidacija	Morfin	Salicilna kiselina
Acetilacija		Izoniazid
Konjugacija sa glutationom		Paracetamol

Zbog smanjene hemoperfuzije jetre u gerijatrijskoj populaciji, metabolički klirens je primarno redukovan za lekove sa visokim ekstrakcionim odnosom, i u tom slučaju može se govoriti o metabolizmu ograničenom protokom. Suprotno, za lekove sa niskim ekstrakcionim odnosom metabolizam često nije promenjen, ne zavisi od protoka krvi kroz jetru već samo od zastupljenosti enzima metabolizma u tkivu. Metabolički tj. intrizični klirens, je u ovom slučaju ograničen samo kapacitetom (168,171) (tabela 12). Dodatno, redukcija metabolizma je identifikovana kod pacijenata sa lošim nutritivnim statusom (172).

Tabela 12. Uticaj starosti na metabolizam lekova u jetri ograničen protokom ili ograničen kapacitetom (preuzeto iz reference 168)

	Metabolizam u gerijatrijskoj populaciji	
	Redukovan	Nepromenjen
Metabolizam „ograničen protokom“	Amitriptilin, imipramin, lidokain, morfin, petidin, propranolol, verapamil	
Metabolizam „ograničen kapacitetom“	Antipirin, teofilin	Diazepam, digitoksin, fenitoin, salicilna kiselina, valproinska kiselina, varfarin

Smanjenje volumena telesne tečnosti za 10-15% do 80 godine, a povećana količina masnog tkiva u organizmu od 18 do 36% kod muškaraca i od 33 do 45% kod žena (173), ima za posledicu smanjenje volumena distribucije za hidrofilne lekove (aspirin, litijum, famotidin, edrofonijum) i uvećanje volumena distribucije za lipofilne lekove (amjodaron, diazepam, verapamil) (174). Intestinalna apsorpcija mnogih lekova nije promenjena u gerijatrijskoj populaciji. Digoksin, prazosin i indometacin su retki primeri lekova kod kojih je proces starenja doveo do redukcije stepena odnosno obima apsorpcije (168).

Nezavisno od ovih farmakokinetičkih promena, jedna od karakteristika starenja je i smanjenje homeostatskog kapaciteta. Stoga je uvećana incidencija neželjenih reakcija na lekove i pored smanjenja broja ili osetljivosti specifičnih receptora ili ciljnih mesta za njihovo dejstvo. Primer je uvećana osetljivost gerijatrijskih pacijenata na posturalnu hipotenziju sa lekovima koji smanjuju arterijski krvni pritisak (174), ili dehidracija, hipovolemija i elektrolitni disbalans u odgovoru na terapiju diureticima (173-176), krvarenje kao komplikacija kod terapije oralnim antikoagulansima (177,178), hipoglikemija sa antidiabeticima (174), gastrointestinalna iritacija sa NSAIL (179). Centralni nervni sistem je kod starijih pacijenata posebno osetljiv na lekove. Između 20 i 80 godine težina mozga se redukuje za 20%, smanjuje se i broj neurona, sinapsi, volumen sive mase (168). Psihotropni lekovi, kao i antikonvulzivi i antihipertenzivi sa centralnim dejstvom mogu negativno uticati na intelektualne funkcije i motornu koordinaciju (180). Antiholinergički efekti nekih antidepresiva i neuroleptika mogu provocirati agitaciju, konfuziju i delirijum (181). Stoga gerijatrijska populacija lekove treba da koristi veoma restriktivno, a

dotatno, zbog velike interindividualne varijabilnosti (168), doziranje treba da bude titrirano u skladu sa jasno definisanim terapijskim ciljem. Ilustrativan primer je terapija aritmija u gerijatrijskoj populaciji (182). Sa starenjem dolazi do strukturnih promena miokarda, odgovor na kateholamine se redukuje zbog oslabljene baroreceptorne aktivnosti, dodatno izmenjeni fiziološki parametri menjaju farmakokinetiku antiaritmika. Tako su, farmakokinetička istraživanja pokazala da dozu digoksina u proseku treba smanjiti za 60%, diltiazema za 19%, dizopiramida za 32%, flekainida za 31%, metoprolola za 40% , hinidina za 35% , sotalola za 29% i verapamila za 26% (182). Dodatno, kod starijih sa renalnom insuficijencijom, oštećenjima jetre, srčanom insuficijencijom ili određenim genetskim mutacijama, farmakokinetika leka može biti izmenjena u većem obimu pa može biti neophodna dodatna korekcija doznog režima (182).

Razumljivo je stoga da gerijatrijski pacijenti sa izmenjenom farmakokinetikom i farmakodinamikom leka imaju uvećan rizik za interakcije lekova. Kao što je prethodno pomenuto, pored bolesti jetre i bubrega i koegzistencija drugih bolesnih stanja kod starijih može biti predispozicija za interakcije lekova (183-189). Tako je srčana insuficijencija, krajnji stadijum različitih kardiovaskularnih oboljenja ali i njihov predisponirajući rizični faktor, kod hospitalizovanih pacijenata čija je prosečna starost bila 79 godina tretirana u proseku sa 8 lekova, a rizik za interakcije je identifikovan u 88,8% pacijenata (183,184). Ili, drugi primer, imunosupresivni lekovi metabolišu se CYP450 enzimskim sistemom ili uridin difosfat-glukuroniltransferazom, supstrati su (MDR)-1 P-gp, MDR-vezanog proteina 2 ili kanikularnog multispecifičnog organskog anjonskog transportera, što predstavlja rizik za interakcije sa često propisivanim lekovima. Stoga, stariji pacijenti sa komorbiditetima (bolesti koronarnih arterija ili periferne vaskularne bolesti, cerebrovaskularni morbiditeti, malignitet, hronična opstruktivna bolest pluća ili dijabetes melitus) imaju uvećan rizik za mortalitet nakon ugradnje grafta ili transplantacije organa (187). Ili, bol kao često prisutan simptom u kliničkoj praksi starijih pacijenata rezultira visokom prevalencijom polifarmacije (188). Grupa NSAID ima visok rizik za neželjene reakcije, kao i interakcije lekova, a gastrointestinalni, kardiovaskularni, renalni i sistem za koagulaciju su posebno vulnerabilni, i zbog toga se razmatraju terapijske alternative. Međutim, paracetamol poseduje manje izražen rizik od NSAID, ali je hepatotoksičan u visokim dozama. Metamizol bi mogao biti bolji izbor, čini se da je potencijal za interakcije manji, dok pored sedacije kada se kombinuje sa drugim lekovima, tramadol i drugi opiodi kao što je petidin mogu

indukovati serotoninški sindrom. Stoga, u farmakoterapiji bola, da bi se izbegao rizik za klinički značajne interakcije, preporučuje se individualizacija terapije.

1.3.2. Pol

Farmakoepidemiološke studije su prezentovale da su neželjene reakcije na lekove verovatnije za 30% u ženskoj populaciji (190). Tako na primer, 63% izveštavanih slučajeva agranulocitoze, kao i 63% reakcija anafilaksije u Holandiji u periodu 1974 – 1994. godine je identifikovano u ženskoj populaciji (191,192). Ili, u jednoj kanadskoj studiji, 74% neželjenih reakcija na lekove bilo je u ženskoj populaciji, a neželjene reakcije antiinfektiva za sistemsku upotrebu, lekova za nervni sistem, kao i lekova za bolesti mišićno-koštanog sistema bile su najzastupljenije u izveštajima (193). A u jednom velikom italijanskom istraživanju odnos za neželjene reakcije na lekove između ženskog i muškog pola bio je 1,58, kožne reakcije činile su 45% svih prijavljenih neželjenih reakcija regionalnom centru za farmakovigilansu (194). U preglednom radu gde su analizirani rezultati 93 studije, 70% ventrikularnih aritmija tipa *torsades de pointes* kod upotrebe kardiovaskularnih lekova je upravo zabeleženo u ženskoj populaciji (195).

Razlozi za razliku u osetljivosti na lekove među polovima nisu potpuno poznati i objašnjeni, ali svakako uključuju razlike u farmakokinetici, farmakodinamici, imunološkim i hormonskim faktorima, pominju se još i za žene specifična stanja koja mogu uticati na metabolizam lekova kao što su menstruacija, trudnoća, menopauza, ali i upotreba hormonskih kontraceptiva (190, 196-199). Žene generalno imaju manju telesnu masu, ali i redukovan hepatski klirens. Digoksin i paracetamol, na primer, imaju veći hepatski klirens kod muškaraca (197). Identifikovane su i razlike u aktivnosti CYP450 enzima, za 40% je uvećana aktivnost CYP3A4, i u različitom obimu smanjena aktivnost CYP2D6, CYP2C19 i CYP1A2. Konjugacija lekova je važan inicijalni korak u metabolizmu mnogih lekova. Na primer muškarci konjuguju temazepam za 12,3 časa, dok žene za 16,8 časova (200), i stoga manji rizik za neželjene reakcije na temazepam kod muškaraca. Drugi važni faktori uključuju absorpciju, vezivanje za proteine i eliminaciju putem bubrega. Postoje i farmakodinamske razlike, posebno na nivou kardiovaskularnih i psihotropnih lekova (196). Tako na primer hlorpromazin i različiti antipsihotici su efikasniji kod žena nego kod muškaraca kada se aplikuju u istim dozama i pri

identičnim koncentracijama leka u plazmi (201). S obzirom na uvećanu incidenciju i broj kožnih oboljenja kod žena, tj. idiosinkratskih reakcija na lekove za koje je dokazano da imaju imunološku etiologiju smatra se da bi T ćelijska aktivacija i proliferacija mogle imati značajnu ulogu u imunološkoj osnovi neželjenih reakcija (196). Dodatno, podaci u literaturi izveštavaju o većoj izloženosti žena multimorbiditetima (15% žena i 10,9% muškaraca) (202). Veća zastupljenost morbiditeta kao što su infekcije urinarnog trakta, artritis, depresija i anksiozna stanja (196), kao i veća upotreba lekova u ženskoj populaciji (203,204) sugerišu da bi ženski pol mogao biti determinanta za izloženost pLLI.

1.3.3. Multimorbiditeti

Multimorbiditeti, po pravilu, za posledicu imaju polipragmaziju (161,205). Koegzistencija hroničnih morbiditeta je karakteristika svih starosnih kategorija, s tim što je prevalencija najveća u gerijatrijskoj populaciji (202, 206-208). Tako na primer, 13% holandske populacije je imalo ≥ 2 hronična morbiditeta, 0,6% u grupi starosti 0-14 godina i 59,2% u grupi starosti ≥ 74 godine, rast prevalencije je bio linearan. Postojale su veoma različite kombinacije koegzistencije hroničnih morbiditeta, tj. u $> 70\%$ slučajeva komorbiditeta hronični morbiditeti nisu bili iz grupe 5 najzastupljenijih morbiditeta. Količnik verovatnoće koji je predstavljao verovatnoću za koegzistenciju 2 hronična morbiditeta bio je najveći za parove depresija/anksioznost, koronarne bolesti srca/srčana insuficijencija i hronične opstruktivne bolesti pluća/srčana insuficijencija. Najveća proporcija komorbiditeta je prezentovana za srčanu insuficijenciju, od svih pacijenata sa srčanom insuficijencijom 92% je imalo ≥ 1 dodatni hronični morbiditet (206).

1.3.4. Polifarmacija

Polifarmacija uvećava rizik za neželjena dejstva i interakcije lekova. Brojne studije su to i potvrdile (209-215). U istraživanju Reason i saradnika neželjene reakcije na lek ispoljilo je 12% pacijenta starosti ≥ 65 godina koji su u terapiji imali ≥ 5 lekova, u poređenju sa svega 5% pacijenata koji su u terapiji imali 1 ili 2 leka (213). Ili, prema Chen i saradnicima, jedan od faktora rizika za neželjene reakcije na lekove kod gerijatrijskih pacijenata u departmanu za urgentnu medicinu bio je broj uporedo upotrebljenih lekova (OR=4,1 95% CI 2,4-6,9 za 3-7 lekova i OR=6,4 95% CI 3,7-11,0 za ≥ 8 lekova) (216). U Domu za stara lica rizik za neželjene

reakcije takođe je bila polifarmacija (koadministracija 5-6 lekova: OR=2,0 95% CI 1,2-3,2; koadministracija 7-8 lekova OR=2,8 95% CI 1,7-4,7; koadministracije \geq 9 lekova: OR=3,3 95% CI (1,9-5,6)) (217). Takođe, Sato i saradnici su identifikovali da je polipragmazija bila prediktor neželjenih dejstava na lekove kod pacijenata starosti \geq 65 godina sa dijagnozom arterijske hipertenzije (grupa sa komedikacijom (2-4 leka): RR=2,4 95% CI 2,2 – 2,6; grupa sa polifarmacijom (\geq 5 lekova): RR=4,3 95% CI 3,8-4,8; grupa sa monoterapijom (1 lek) bila je referentna grupa (218). Međutim, Veehof i saradnici nisu ustanovili statistički značajnu razliku kada su razmatrali uticaj broja istovremeno upotrebljenih lekova na prevalenciju neželjenih reakcija na lekove u opštoj medicine (OR=1,0 95% CI 0,9 – 1,1) (219).

Eksponecijalni porast rizika za štetne interakcije u odnosu na broj administriranih lekova prezentovali su Doan i saradnici, tako je verovatnoća za najmanje 1 CYP-posredovanu LLI bila 50% kod pacijenta starosti \geq 65 godina koji su u terapiji imali 5-9 lekova, 81% sa 10-14 lekova, 92% sa 15-19 lekova, i 100% sa \geq 20 lekova (220). Ili, Obreli-Neto i saradnici su identifikovali da su stariji pacijenti sa uporednom upotrebom \geq 5 lekova imali značajno veći rizik za neželjene reakcije koje su bile posledica interakcija (OR=2,7 95%CI 1,9-3,1 $p < 0,01$) u odnosu na one pacijente sa koadministracijom 3 ili 4 leka (OR=0,9 95%CI 0,7-1,1 $p = 0,06$) (210).

Dodatno, nekoliko studija je istraživalo prediktore polifarmacije (221-223). Tako su Jyrkkä i saradnici kao faktore rizika za polifarmaciju ((PP), uporedna upotreba 6-9 lekova) i ekscesivnu polifarmaciju ((EPP), uporedna upotreba \geq 10 lekova) identifikovali dijabetes melitus (PP: OR=2,28 95% CI 1,26-4,15 i EPP: OR=2,07 95% CI 1,03-4,18), depresiju (PP: OR=2,13 95% CI 1,16-3,90 i EPP: OR=2,93 95% CI 1,51-5,66), bol (PP: OR=2,69 95%CI 1,68-4,30 i EPP: OR=2,74 95%CI 1,56-4,82), koronarne bolesti (PP: OR=2,51 95%CI 1,54-4,08 i EPP: OR=4,63 95%CI 2,45-8,74), obstruktivne bolesti pluća ((astma i hronična opstruktivna bolest pluća) PP: OR=2,79 95%CI 1,24-6,25 i EPP: OR=6,82 95%CI 2,87-16,20), dok su ženski pol (OR=2,43 95%CI 1,27-4,65) i starosna dob \geq 85 godina (OR=2,84 95%CI 1,41-5,72) bili samo prediktori za ekscesivnu polifarmaciju. Najupotrebljivani su bili kardiovaskularni lekovi (97% u EPP i 94% u PP) i analgetici (89% u EPP i 76% u PP). Upotreba psihotropnih lekova bila je značajno veća u grupi sa EPP (77%) nego u grupi sa PP (42%) (221). Slabaugh i saradnici su ustanovili da je 39,4% gerijatrijske populacije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u jednom regionu u Italiji bilo izloženo polifarmaciji (uporedna upotreba \geq 5 lekova). Prevalencija polifarmacije se

značajno uvećavala sa godinama starosti i sa većim brojem hroničnih morbiditeta. Tri najzastupljenije grupe lekova kod izložene populacije su bile antitrombotici, lekovi za peptički ulkus i gastroezofagusnu refluksnu bolest i ACE inhibitori. Količnik verovatnoće za izloženost polifarmaciji je bio veći kod starijih subjekata, muškog pola i onih koji su živeli u urbanoj sredini (223).

1.3.5. Visokorizični lekovi

U literaturi se navode i najčešće grupe lekova za koje postoje dokumentovani podaci o mogućem stupanju u interakcije, ukoliko je prisutna istovremena terapija sa dva ili više lekova, i to su sledeće grupe: ACE inhibitori, adrenomimetici, aminoglikozidi, anabolički steroidi, opioidni analgetici, antacidi, triciklični antidepresivi, antidijabetici, antiholinergički lekovi, barbiturati, benzodiazepini, beta-adrenergički blokatori, blokatori kalcijumskih kanala, cefalosporini, diuretici koji štede kalijum, tiazidni diuretici, fenotiazini, glikozidi digitalisa, hinoloni, kalijumove soli, oralni kontraceptivi, kortikosteroidi, inhibitori MAO, miorelaksansi, NSAIL, organski nitrati, penicilini, salicilati, soli gvožđa, sulfonamidi i tetraciklini (73). Takođe, u interakcije često stupaju i potentni lekovi sa malim terapijskim indeksom, kada i malo povećanje njihove koncentracije rezultira intoksikacijom (karbamazepin, ciklosporin, digoksin, litijum, fenitoin, rifampicin, teofilin i varfarin) (9).

Dodatno, različiti modeli upotrebe lekova, koji su između ostalog karakteristični za određenu starosnu dob (203,204), mogu uticati na frekvenciju i tip LLI. Tako je 37% neželjenih reakcija na lekove bilo posledica interakcije lek/varfarin, 17% lek/acetilsalicilna kiselina, 17% lek/digoksin i 17% lek/spironolakton kod pacijenata ≥ 60 godina (153). Takođe, u istraživanju sprovedenom u gerijatrijskoj populaciji, inhibitori ACE, NSAIL, tiazidni i diuretici Henleove petlje, kao i beta-adrenergički blokatori su grupe lekova koje su najčešće bile uključene u potencijalne farmakološke interakcije (224). Međutim u istraživanju uticaja godina i pola na izloženost potencijalnim interakcijama kod pacijenata sa epilepsijom, identifikovano je da su antiepileptik/inhibitori hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze (inhibitori HMGCoA reduktaze, statini), antiepileptik/blokatori kalcijumskih kanala i antiepileptik/SSRI bili najzastupljeniji parovi sa potencijalom za neželjene interakcije lekova. Pri tome, upotreba SSRI bila je značajna u svim starosnim grupama, ali veća od upotrebe statina i blokatora kalcijumskih

kanala kod pacijenata starosti 18-54 godine (225). Ili, u istraživanju Egger i saradnika, potencijal za interakcije kod ambulantnih pacijenata sa dislipidemijama rastao je značajno od 7,9% u grupi starosti ≤ 54 godine do 18,4% u grupi starosti ≥ 75 godina, dok se proporcija lek/statin interakcija smanjivala od 41,3% u grupi starosti ≤ 54 godine do 30,6% u grupi starosti ≥ 75 godina. Najzastupljenija lek/statin interakcija u grupi starosti ≤ 54 godine bila je fluoksetin (norfluoksetin)/atorvastatin, fluvastatin ili simvastatin (21,7%), dok u grupi starosti ≥ 75 godina to je bila digoksin/atorvastatin ili simvastatin (12,1%) i amjodaron/atorvastatin ili simvastatin (11,0 %) (226). A, na primer, prema istraživanju Al Khaja, kod odojčadi (starost ≤ 12 meseci), 2,4% preskripcija je imalo potencijal za interakcije, od čega dve trećine su predstavljale kombinaciju antihistaminika sa izraženim antimuskarinskim svojstvima (antihistaminici prve generacije) i mukolitika, bromheksina. Teoretski ovo je moglo dovesti do umanjenja efekata bromheksina (227).

Generalno, mnoga farmakoepidemiološka istraživanja interakcija lekova fokusirana su isključivo na pacijente gerijatrijske populacije ili pak bolnički lečene pacijente (149,152,228-230), dok su znanja o izloženosti celokupne populacije pacijenata pLLI u primarnoj zdravstvenoj zaštiti oskudna, prema saznanjima postoji svega jedno istraživanje sprovedeno u Danskoj (142). Dodatno, publikovana istraživanja prevalencije klinički značajnih pLLI u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, uglavnom su fokusirana na istraživanje određenog broja rizičnih kombinacija lekova, najčešće 12, odnosno 25 (148,153,231). Dvadeset pet lek-lek interakcijskih parova ustanovila je grupa eksperata (232), i karakteristika su lekova licenciranih za upotrebu u SAD. Za potrebe istraživanja van SAD neophodna je korekcija istih zbog postojanja razlika u modelima upotrebe lekova na nacionalnom nivou (231). Tako je na primer istraživanje frekvencije potencijalnih lek-lek interakcija kod ambulantnih pacijenata gerijatrijske populacije u 6 evropskih zemalja pokazalo da postoje razlike kako u frekvenciji tako i u tipu potencijalnih interakcija na internacionalnom nivou (149). Varijabilnost je uočena i u ulozi faktora rizika za izloženost LLI (142,144,147,152,229,231,233-235). Pomenute različitosti onemogućavaju ekstrapolaciju rezultata istraživanja.

2. Ciljevi

1. Utvrditi prevalenciju potencijalnih lek-lek interakcija kod ambulantno lečenih pacijenata Doma zdravlja Novi Sad.
2. Utvrditi uticaj starosne dobi ≥ 65 godina, pola, broja i kategorije morbiditeta na potencijal preskripcija za lek-lek interakcije.
3. Utvrditi uticaj broja lekova u terapiji ≥ 5 i anatomske grupe leka na potencijal preskripcija za lek-lek interakcije.

3. Radne hipoteze

1. Prevalencija potencijalnih lek-lek interakcija kod ambulantno lečenih pacijenata Doma zdravlja Novi Sad je $< 20\%$.
2. Starosna dob ≥ 65 godina, ženski pol, broj morbiditeta ≥ 2 , bolesti metabolizma, cirkulatornog, nervnog sistema i mentalne bolesti su prediktori potencijalnih lek-lek interakcija.
3. Broj lekova u terapiji ≥ 5 , lekovi koji deluju na bolesti metabolizma, bolesti kardiovaskularnog i nervnog sistema su prediktori potencijalnih lek-lek interakcija.

4. Materijal i metode

Etički komitet Doma zdravlja Novi Sad i Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu odobrili su istraživanje.

4.1.1. Dizajn studije

Sprovedena je retrospektivna, studija preseka kako bi se istražila prevalencija potencijalnih lek-lek interakcija kod ambulantnih pacijenata opštinskog područja grada Novog Sada. Novi Sad je administrativno sedište autonomne pokrajine Vojvodina, severne pokrajine Republike Srbije sa populacijom od oko 340 000 stanovnika.

4.1.2. Izvor podataka i selekcija pacijenata

Izvor podataka je predstavljala elektronska baza podataka o preskripcijama u Domu zdravlja Novi Sad. Zdravstveni informacioni sistem u Domu zdravlja poseduje evropski sertifikat za vođenje elektronskog zdravstvenog kartona. Pouzdanost i tačnost podataka medicinskog softvera garantuje se strogim registracionim rutinama i redovnim internim kontrolama. Baza podataka sadrži informacije o lekovima koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja, a u skladu sa Listom lekova koji propisuje Republički fond za zdravstveno osiguranje u Republici Srbiji. Baza ne sadrži informacije o *over the counter* lekovima, biljnim preparatima i nutritivnim suplementima. Prikupljanje podataka je sprovedeno automatski uz nadzor server administratora. Tokom istraživanja nije bilo direktnog pristupa bazi podataka kao ni manipulacije istom. Podaci selektovani za istraživanje bili su: starosna dob i pol pacijenta, dijagnostifikovan morbiditet(i), kao i podaci o broju i vrsti propisanih lekova (datum propisivanja, dozni režim, broj i veličina propisanih pakovanja i put administracije). Morbiditeti su kodirani saglasno prvom nivou Internacionalne statističke klasifikacije morbiditeta i srodnih zdravstvenih stanja (ICD 10) (236), lekovi su klasifikovani saglasno prvom nivou Anatomske terapijske hemijskog (ATC) klasifikacionog sistema, a prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (237). U analizu je postupkom randomizacije bilo uključeno 10% pacijenata sa polifarmacijom (n=4467), koji su posetili Dom zdravlja Novi Sad u periodu od 1. do 30. novembra 2011. godine. Polifarmacija je definisana kao koadministracija ≥ 2 leka (142), uz pretpostavku da je upotreba leka započeta istog dana kada je i propisana, a trajanje terapije za

svaki lek izraženo u danima dobijeno je množenjem propisane dnevne doze sa ukupnim brojem propisanih dnevnih doza sadržanih u propisanom(im) pakovanju(ima) leka. Potencijal za LLI je razmatran kada je period izloženosti lekovima koji stupaju u potencijalnu interakciju bio preklapljen. Preklapanje je definisano kao prisustvo najmanje jednog dana u uporednoj preskripciji dva leka (142). Potencijal za LLI nije razmatran kod preskripcija fiksinih kombinacija lekova koje za posledicu imaju terapijske benefite (ACE inhibitor/tiazidni diuretik, antagonist beta adrenrgičkih receptora/tiazidni diuretik, diuretik koji štedi kalijum/tiazidni diuretik, antagonist receptora za angiotenzin II/tiazidni diuretik, ACE inhibitor/blokator kalcijumskih kanala), kao i kod preskripcija lekova za topikalnu primenu.

Na osnovu kolektovanih podataka formulisan je upitnik za svakog pacijenta ponaosob. Jedan segment upitnika sadržavao je demografske podatke (starosna dob, pol pacijenta), informacije o broju i kategoriji morbiditeta, kao i informacije o broju i vrsti propisanih lekova (datum propisivanja, dozni režim, broj i veličina propisanih pakovanja i put administracije). Drugi segment upitnika činila je tabela. Redovi tabele predstavljali su sve kombinacije lekova u terapiji pacijenta (broj lek kombinacija/pacijent= $[\text{broj lekova} \times (\text{broj lekova} - 1)/2]$), dok su kolone predstavljale sledeće parametre pLLI: kvalitet dokaza, ozbiljnost neželjenih reakcija i rang kliničkog značaja potencijalne interakcije.

4.1.3. Identifikacija i analiza potencijala preskripcija za lek-lek interakcije

Za svakog pacijenta identifikovane su sve kombinacije lekova sa potencijalom za LLI, i pLLI su klasifikovane saglasno *DIF 2012* (3).

Kada lek koji je registrovan za upotrebu u Republici Srbiji nije bio razmotren u *DIF 2012*, on je reklasifikovan saglasno kompedijumu ako je imao isti ili za farmakoterapijsku grupu karakterističan potencijal za interakcije. Na primer bromazepam je reklasifikovan kao benzodiazepin koji podleže oksidativnom metabolizmu.

4.1.3.1. Klasifikacija kvaliteta dokaza u istraživanju

Klasifikacija kvaliteta dokaza u istraživanju u 5 nivoa urađena je saglasno *DIF 2012* (3), i stoga je:

Potvrđena („*Established*“) LLI podrazumevala pojavu interakcije koja je dokazana u kontrolisanim studijama na pacijentima ili zdravim dobrovoljcima sa klinički značajnim ishodima.

Verovatna („*Probable*“) LLI podrazumevala je pojavu interakcije koja je veoma verovatna. Dokazi su poticali iz kontrolisanih studija na pacijentima ili zdravim dobrovoljcima sa surogat ishodima.

Postojanje sumnje („*Suspected*“) na LLI podrazumevalo je pojavu interakcije koja se očekuje, postojali su dobri dokazi, ali su bila neophodna dalja istraživanja koja bi potvrdila postojanje interakcije. Interakcije su bile dobro dokumentovane, dokazi su poticali iz većeg broja studija slučajeva i/ili retrospektivnih analiza serije slučajeva.

Moguća pojava („*Possible*“) LLI podrazumevala je pojavu interakcije koja je moguća, ali su podaci o interakciji bili veoma oskudni, nekompletni. Postojale su publikovane studije slučajeva sa neželjenim reakcijama za koje su bila neophodna dalja objašnjenja.

Nije izvesna pojava („*Unlikely*“) LLI je podrazumevala pojavu interakcije koja nije izvesna, nisu postojali dovoljno dobri dokazi za promenjene kliničke efekte. Dokazi su poticali iz farmakodinamskih studija o interakcijama na životinjama i/ili *in vitro* studija.

Interakcije rangirane kao „*Established*“, „*Probable*“ ili „*Suspected*“ smatrane su dobro dokumentovanim. Interakcije rangirane kao „*Possible*“ i „*Unlikely*“ smatrano je da nisu dobro dokumentovane, kvalitet dokaza im je sporan (3).

4.1.3.2. Klasifikacija ozbiljnosti neželjenih reakcija u istraživanju

Ozbiljnost neželjenih reakcija koje su posledica LLI u istraživanju je rangirana u 3 nivoa saglasno *DIF 2012* (3). I stoga su:

Veoma značajnim („Major“) neželjenim reakcijama, odnosno interakcijama smatrane one koje bi mogle dovesti do permanentnih oštećenja ili invaliditeta, ugroziti vitalne funkcije ili rezultirati fatalnim ishodom.

Neželjenim reakcijama umerene značajnosti („Moderate“), odnosno interakcijama smatrane su one koje bi mogle pogoršati pacijentov klinički status i mogle zahtevati dodatni tretman, hospitalizaciju ili produženu hospitalizaciju.

Neželjenim reakcijama male značajnosti („Minor“), smatrane su blage i one reakcije koje ne bi mogle uticati značajno na terapijske ishode, i gde dodatni tretman često ne bi bio potreban.

4.1.3.3. Klasifikacija kliničke značajnosti lek-lek interakcija u istraživanju

U zavisnosti od kvaliteta dokaza i važnosti neželjenih reakcija koje su posledica interakcije klinička značajnost LLI u istraživanju je rangirana numerički od 1 do 5, a saglasno *DIF 2012* (tabela 10).

Tabela 13. Rangiranje kliničke značajnosti lek-lek interakcija

Klinička značajnost	Kvalitet dokaza	Ozbiljnost neželjenih dejstava
1	Potvrđena/verovatna/sumnja	Veoma značajna
2	Potvrđena/verovatna/sumnja	Umereno značajna
3	Potvrđena/verovatna/sumnja	Male značajnosti
4	Moguća	Veoma značajna/Umereno značajna
	Moguća	Male značajnosti
5	Nije izvesna	Veoma značajna / Umereno značajna /
		Male značajnosti

4.1.3.4. Interpretacija kliničke značajnosti interakcija lekova u istraživanju

U istraživanju, potencijalne interakcije rangirane kao 1 i 2 smatrane su klinički značajnim (238).

4.1.4. Rizični faktori za lek-lek interakcije

U istraživanju, karakteristike pacijenta i terapije razmatrane su kao rizični faktori za izloženost pLLI. Starost, pol, broj morbiditeta i ICD-10 kategorija morbiditeta su predstavljali analizirane prediktore karakteristične za pacijenta. Takođe, za svakog pacijenta, broj propisanih lekova u terapiji i ATC kod lekova su predstavljali analizirane prediktore karakteristične za samu terapiju.

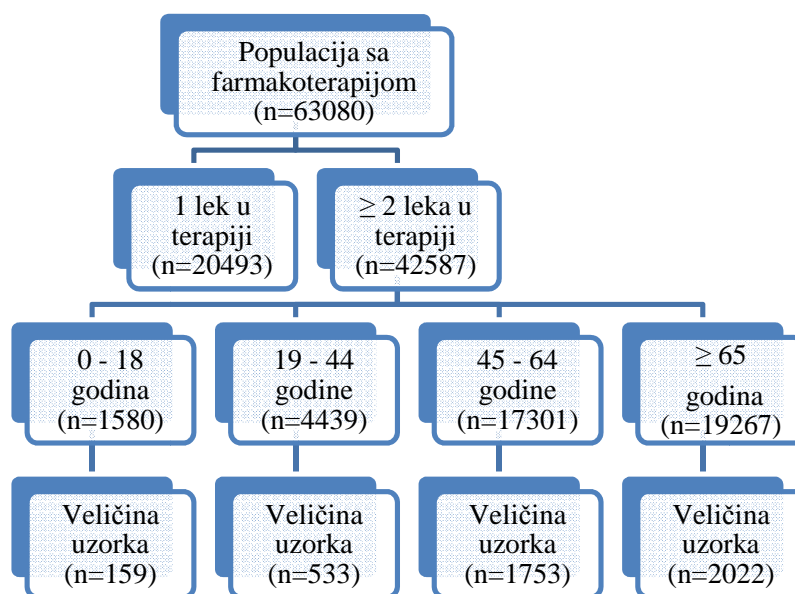
4.1.5. Statistička analiza

Selektovani uzorak za analizu je podeljen u dve grupe. Subjekti sa ≥ 1 pLLI su predstavljali izloženu grupu, a oni bez pLLI su predstavljali neizloženu grupu. Deskriptivna statistika je upotrebljena kako bi se izračunala apsolutna i relativna frekvencija za kategorijalne varijable, srednja vrednost i standardna devijacija za kontinualne varijable. T-test nezavisnih uzoraka je upotrebljen za kontinualne varijable, i Hi-kvadrat test nezavisnosti za kategorijalne varijable kako bi se međusobom komparirale grupe izloženih i neizloženih subjekata. Logistička regresiona analiza je upotrebljena da se istraže prediktori pLLI. Izloženost pLLI (Da/Ne) je predstavljala zavisnu varijablu u modelu, dok su karakteristike pacijenta i terapije predstavljale nezavisne varijable. Svaki izloženi subjekat je uključen u logističku regresionu analizu samo jedanput, bez obzira na broj pLLI kojima je bio izložen. Jednofaktorskom analizom varijanse sa naknadnim poređenjem uz pomoć Tukeyevog HSD testa komparirane su srednje vrednosti za kontinualne varijable u različitim starosnim grupama. Veza između frekvencije specifičnih, potencijalnih lek-lek interakcijskih parova u različitim starosnim grupama istražena je pomoću koeficijenta Spirmanove korelacije ranga. Nivo statističke značajnosti za sve testove bio je 5%. Analize su sprovedene u statističkom programu IBM Statistics SPSS for Windows Version 20.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, U.S.).

5. Rezultati

Oko dve-trećine ambulantno lečenih pacijenata Doma zdravlja Novi Sad bilo je izloženo polifarmaciji (n=42 587 (67,5%)) (grafik 1). Izloženost pacijenata polifarmaciji rastao je sa starosnom dobi pacijenta, od 21,35% (1580) u populaciji starosti 0 - 18 godina do 84,16% (19267) u populaciji starosti ≥ 65 godina (tabela 14). Nešto više od polovine pacijenata (52,39%) imalo je propisano 2 – 4 leka (mala polifarmacija), 14,70% od 5 – 9 lekova (velika polifarmacija) i 0,43% deset ili više lekova (ekscesivna polifarmacija). Broj istovremeno propisanih različitih lekova pacijentima Doma zdravlja varirao je u opsegu od 2 do 15.

Referentni uzorak za istraživanje od 4467 subjekata činilo je 159 pacijenata pedijatrijske populacije (3,6%), 533 pacijenta populacije mladih odraslih (11,9%), 1753 pacijenta populacije odraslih srednje životne dobi (39,2%) i 2022 pacijenta gerijatrijske populacije (45,3%) (grafik 1).



Grafik 1. Dijagram toka: Referentna grupa i uzorak za istraživanje

Tabela 14. Distribucija pacijenata u Domu zdravlja Novi Sad saglasno maksimalnom broju istovremeno propisanih lekova u novembru 2011. godine

Broj istovremeno propisanih lekova	Populacija u celosti		0-18 godina		19-44 godine		45-64 godine		≥ 65 godina	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Monofarmacija										
1	20493	32,49	5821	78,65	5131	53,62	5915	25,48	3626	15,84
Mala polifarmacija										
2	14642	23,21	1247	16,85	2257	23,58	6066	26,13	5072	22,16
3	10906	17,29	263	3,55	1092	11,41	4552	19,61	4999	21,84
4	7497	11,88	50	0,68	578	6,04	2973	12,81	3896	17,02
Ukupno (2 – 4)	33045	52,39	1560	21,08	3927	41,03	13591	58,54	13967	61,01
Velika polifarmacija										
5	4432	7,03	14	0,19	263	2,75	1688	7,27	2467	10,78
6	2554	4,05	3	0,04	126	1,32	993	4,28	1432	6,26
7	1238	1,96	2	0,03	62	0,65	461	1,99	713	3,11
8	670	1,06	1	0,01	28	0,29	296	1,27	345	1,51
9	376	0,60	-	-	19	0,20	154	0,66	203	0,89
Ukupno (5-9):	9270	14,70	20	0,27	498	5,20	3592	15,47	5160	22,54
Ekscesivna polifarmacija										
10	209	0,33	-	-	13	0,14	89	0,38	107	0,47
≥ 11	63	0,10	-	-	1	0,01	29	0,12	33	0,14
Ukupno (≥ 10):	272	0,43	-	-	14	0,15	118	0,51	140	0,61
Ukupno (≥ 2):	42587	67,51	1580	21,35	4439	46,38	17301	74,52	19267	84,16
Ukupno:	63080	100,00	7401	100,00	9570	100,00	23216	100,00	22893	100,00

Tabela 15. Opšte karakteristike pacijenata u Domu zdravlja Novi Sad u različitim grupama u istraživanju

Karakteristike	Starost (godine)					P	Veličina uticaja
	Total (n=4467) [n(%)]	0-18 (n=159) [n(%)]	19-44 (n=533) [n(%)]	45-64 (n=1753) [n(%)]	≥65 (n=2022) [n(%)]		
Ženski pol, [n(%)]	2584 (57,8)	73 (45,9)	280(52,5)	1017 (58,0)	1214 (60,0)	< 0,001	0,066*
Broj morbiditeta, [n (srednja vrednost ±SD)]	2,41 ± 1,22	1,89 ± 0,79	1,92 ± 0,95	2,37 ± 1,22	2,62 ± 1,26	< 0,001	0,055 **
ICD -10-CM kod E00-E90, [n(%)] (Endokrine bolesti, bolesti metabolizma i ishrane)	1060 (23,7)	2 (1,3)	46 (8,6)	480 (27,4)	532 (26,3)	< 0,001	0,172*
ICD-10-CM kod F01-F99, [n(%)] (Duševni poremećaji i poremećaji ponašanja)	1230 (27,5)	5 (3,1)	266 (49,9)	547 (31,2)	412 (20,4)	< 0,001	0,234*
ICD -10-CM kod G00-G99, [n(%)] (Bolesti nervnog sistema)	247 (5,5)	10 (6,3)	46 (8,6)	72 (4,1)	119 (5,9)	0,001	0,062*
ICD-10-CM kod I00-I99, [n(%)] (Bolesti cirkulatornog sistema)	3461 (77,5)	2 (1,3)	163 (30,6)	1408 (80,3)	1888 (93,4)	< 0,001	0,580*
ICD-10-CM kod J00-J99, [n(%)] (Bolesti respiratornog sistema)	894 (20,0)	121 (76,1)	115 (21,6)	317 (18,1)	341 (16,9)	< 0,001	0,272*
ICD-10-CM kod K00-K93, [n(%)] (Bolesti digestivnog sistema)	387 (8,7)	9 (5,7)	59 (11,1)	171 (9,8)	148 (7,3)	0,005	0,054*
ICD-10-CM kod M00-M99, [n(%)] (Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva)	327 (7,3)	1 (0,6)	22 (4,1)	120 (6,8)	184 (9,1)	< 0,001	0,080*
ICD-10-CM kod N00-N99, [n(%)] (Bolesti genitourinarnog sistema)	501 (11,2)	7 (4,4)	39 (7,3)	146 (8,3)	309 (15,3)	< 0,001	0,120*
Broj lekova, [n (srednja vrednost ±SD)]	4,29 ± 2,05	2,65 ± 0,97	3,42 ± 1,51	4,27 ± 2,04	4,66 ± 2,10	< 0,001	0,056**
ATC kod A, [n(%)] (Alimentarni trakt i metabolizam)	1297 (29,0)	8 (5,0)	87 (16,3)	583 (33,3)	619 (30,6)	< 0,001	0,152*
ATC kod B, [n(%)] (Krv i krvotvorni organi)	402 (9,0)	9 (5,7)	31 (5,8)	137 (7,8)	225 (11,1)	< 0,001	0,072*
ATC kod C, [n(%)] (kardiovaskularni sistem)	3488 (78,1)	2 (1,3)	173 (32,5)	1426 (81,3)	1887 (93,3)	< 0,001	0,576*

Tabela 15. Nastavak

Karakteristike	Starost (godine)					p	Veličina uticaja
	Total (n=4467) [n(%)]	0-18 (n=159) [n(%)]	19-44 (n=533) [n(%)]	45-64 (n=1753) [n(%)]	≥65 (n=2022) [n(%)]		
ATC kod H, [n(%)] (Hormonski preparati za sistemsku primenu, ...)	153 (3,4)	2 (1,3)	22 (4,1)	68 (3,9)	61 (3,0)	0,160	0,034*
ATC kod J, [n(%)] (Opšti antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu)	823 (18,4)	116 (73,0)	139 (26,1)	304 (17,3)	264 (13,1)	< 0,001	0,290*
ATC kod M, [n(%)] (Mišićno-kostni sistem)	362 (8,1)	50 (31,4)	15 (2,8)	117 (6,7)	180 (8,9)	< 0,001	0,179*
ATC kod N, [n(%)] (Nervni sistem)	1615 (36,2)	15 (9,4)	315 (59,1)	679 (38,7)	606 (30,0)	< 0,001	0,216*
ATC kod R, [n(%)] (Respiratorni sistem)	513 (11,5)	49 (30,8)	40 (7,5)	177 (10,1)	247 (12,2)	< 0,001	0,126*

p vrednosti < 0,05 su razmatrane kao statistički značajne
 *Cramer's V koeficijent: 0,01 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj
 ** Koen's eta kvadrat: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – srednji uticaj, 0,14 – veliki uticaj

U tabeli 15 su razmotrene i komparirane opšte karakteristike pacijenata u istraživanju u četiri različite starosne grupe: 0-18 godina (pedijatrijska populacija), 19-44 godine (mladi odrasli), 45-64 godine (odrasli srednje životne dobi) i ≥ 65 godina (gerijatrijska populacija). Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za sedamnaest varijabli (pol, ICD -10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD -10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M99, ICD-10-CM kod N00-N99, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Za samo jednu varijablu – ATC kod H, odnosno za hormonske preparate za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline nije postojala statistički značajna razlika u izloženosti preskripcijama između 4 različite starosne grupe, za preostalih šesnaest varijabli razlika je bila statistički značajna a veličina razlike između grupa bila je mala (Cramer's V koeficijent $< 0,30$), izuzetak su predstavljale dve varijable gde je razlika bila velika - ICD-10-CM kod I00-I99 i ATC kod C (Cramer's V koeficijent= 0,580 i Cramer's V koeficijent=0,576, sledstveno).

Jednofaktorskom analizom varijanse istražen je uticaj starosti na dve varijable - broj morbiditeta i broj lekova. Utvrđena je statistički značajna razlika, dok je veličina razlike između srednjih vrednosti na nivou grupa bila mala za obe varijable (eta kvadrat =0,055 i eta kvadrat = 0,056, sledstveno). Za varijablu broj morbiditeta, naknadnim poređenjem pomoću Tukeyevog HSD testa utvrđeno je da se srednja vrednost u grupi starosti 19-44 godine značajno razlikovala od srednje vrednosti u grupi starosti 45-64 godine i srednje vrednosti u grupi starosti ≥ 65 godina, kao i da se srednja vrednost u grupi starosti 45-64 godine značajno razlikovala od srednje vrednosti u grupi starosti ≥ 65 godina, dok se srednja vrednost u grupi starosti 0-18 godina nije razlikovala značajno od srednjih vrednosti u grupama starosti 19-44 godine, 45-64 godine i ≥ 65 godina. Za varijablu broj lekova, naknadnim poređenjem pomoću Tukeyevog HSD testa utvrđeno je da se srednja vrednost u grupi starosti 0-18 značajno razlikovala od srednje vrednosti u grupi starosti ≥ 65 godina, a nije razlikovala značajno od srednje vrednosti u grupi starosti 19-44 godine i grupi starosti 45-64 godine, kao i da se srednja vrednost u grupi od 19-44 godine značajno razlikovala od srednje vrednosti u grupi starosti 45-64 godine i srednje vrednosti u grupi starosti ≥ 65 godina, i prosečan broj lekova u grupi starosti 45-64 godine se razlikovao značajno od broja lekova u grupi starosti ≥ 65 godina.

Tabela 16. Izloženost pacijenata u Domu zdravlja Novi Sad potencijalnim lek-lek interakcijama (pLLI)

Izloženost pacijenata	Starost (godine)					P	Veličina uticaja
	Total (n=4467) [n(%)]	0-18 (n=159) [n(%)]	19-44 (n=533) [n(%)]	45-64 (n=1753) [n(%)]	≥65 (n=2022) [n(%)]		
≥ 1 pLLI, [n(%)]	2494 (55,8)	26 (16,4)	278 (52,2)	971 (55,4)	1219 (60,3)	< 0,001	0,164
1 pLLI, [n(%)]	963 (21,6)	19 (11,9)	117 (22,0)	383 (21,8)	444 (22,0)	0,029	0,045
2 pLLI, [n(%)]	546 (12,2)	6 (3,8)	65 (12,2)	226 (12,9)	249 (12,3)	0,010	0,050
3 pLLI, [n(%)]	377 (8,4)	1 (0,6)	38 (7,1)	146 (8,3)	192 (9,5)	0,001	0,061
4 pLLI, [n(%)]	200 (4,5)	0 (0,0)	18 (3,4)	72 (4,1)	110 (5,4)	0,003	0,056
≥ 5 pLLI, [n(%)]	408 (9,1)	0 (0,0)	40 (7,5)	144 (8,2)	224 (11,1)	< 0,001	0,080
≥ 1 pLLI rang 1, [n(%)]	650 (14,6)	0 (0,0)	84 (15,8)	224 (12,8)	342 (16,9)	< 0,001	0,096
≥ 1 pLLI rang 2, [n(%)]	1101 (24,6)	10 (6,3)	100 (18,8)	418 (23,8)	573 (28,3)	< 0,001	0,110
≥ 1 pLLI rang 3, [n(%)]	339 (7,6)	0 (0,0)	25 (4,7)	118 (6,7)	196 (9,7)	< 0,001	0,087
≥ 1 pLLI rang 4, [n(%)]	1109 (24,8)	19 (11,9)	116 (21,8)	392 (22,4)	582 (28,8)	< 0,001	0,094
≥ 1 pLLI rang 5, [n(%)]	1389 (31,1)	2 (1,3)	120 (22,5)	586 (33,4)	681 (33,7)	< 0,001	0,146
pLLI: lek/ATC kod A, [n(%)]	715 (16,0)	2 (1,3)	33 (6,2)	306 (17,5)	374 (18,5)	< 0,001	0,130
pLLI: lek/ATC kod B, [n(%)]	212 (4,7)	1 (0,6)	13 (2,4)	75 (4,3)	123 (6,1)	< 0,001	0,069
pLLI: lek/ATC kod C, [n(%)]	1924 (43,1)	2 (1,3)	69 (12,9)	753 (43,0)	1100 (54,4)	< 0,001	0,305
pLLI: lek/ATC kod H, [n(%)]	82 (1,8)	2 (1,3)	9 (1,7)	34 (1,9)	37 (1,8)	0,927	0,010
pLLI: lek/ATC kod J, [n(%)]	289 (6,5)	9 (5,7)	35 (6,6)	117 (6,7)	128 (6,3)	0,947	0,009
pLLI: lek/ATC kod M, [n(%)]	213 (4,8)	1 (0,6)	6 (1,1)	79 (4,5)	127 (6,3)	< 0,001	0,085
pLLI: lek/ATC kod N, [n(%)]	1085 (24,3)	6 (3,8)	214 (40,2)	476 (27,2)	389 (19,2)	< 0,001	0,180
pLLI: lek/ATC kod R, [n(%)]	361 (8,1)	16 (10,1)	25 (4,7)	122 (7,0)	198 (9,8)	< 0,001	0,067

p vrednosti < 0,05 su razmatrane kao statistički značajne

Cramer's V koeficijent: 0,01 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

U tabeli 16 je razmotrena i komparirana izloženost pLLI u četiri različite starosne grupe: 0-18 godina, 19-44 godine, 45-64 godine i ≥ 65 godina. Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za devetnaest varijabli (≥ 1 pLLI, 1 pLLI, 2 pLLI, 3 pLLI, 4 pLLI ≥ 5 pLLI, ≥ 1 pLLI rang 1, ≥ 1 pLLI rang 2, ≥ 1 pLLI rang 3, ≥ 1 pLLI rang 4, ≥ 1 pLLI rang 5, pLLI: lek/ATC kod A, pLLI: lek/ATC kod B, pLLI: lek/ATC kod C, pLLI: lek/ATC kod H, pLLI: lek/ATC kod J, pLLI: lek/ATC kod M, pLLI: lek/ATC kod N i pLLI: lek/ATC kod R). Za svega dve varijable – pLLI: lek/ATC kod H i pLLI: lek/ATC kod J nije postojala statistički značajna razlika u izloženosti potencijalnim interakcijama između grupa, za preostalih šesnaest varijabli razlika je bila statistički značajna a veličina razlike bila je mala (Cramer's V koeficijent $< 0,30$), izuzetak je predstavljala varijabla pLLI: lek/ATC kod C gde je veličina razlike bila umerena (Cramer's V koeficijent=0,305).

U tabeli 17 je razmotrena izloženost klinički značajnim pLLI u četiri različite starosne grupe: 0-18 godina, 19-44 godine, 45-64 godine i ≥ 65 godina. Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za četrnaest varijabli (≥ 1 pLLI, 1 pLLI, 2 pLLI, 3 pLLI, 4 pLLI ≥ 5 pLLI, pLLI: lek/ATC kod A, pLLI: lek/ATC kod B, pLLI: lek/ATC kod C, pLLI: lek/ATC kod H, pLLI: lek/ATC kod J, pLLI: lek/ATC kod M, pLLI: lek/ATC kod N i pLLI: lek/ATC kod R). Za četiri varijable – 3 pLLI, pLLI: lek/ATC kod H, pLLI: lek/ATC kod J, pLLI: lek/ATC kod M nije postojala statistički značajna razlika između 4 grupe u izloženosti klinički značajnim potencijalnim interakcijama, za preostalih deset varijabli razlika je bila statistički značajna a veličina razlike bila je mala (Cramer's V koeficijent $< 0,30$).

Tabela 17. Izloženost pacijenata u Domu zdravlja Novi Sad klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama (pLLI)

Izloženost pacijenata	Total (n=4467) [n(%)]	Starost (godine)				p	Veličina uticaja
		0-18 (n=159) [n(%)]	19-44 (n=533) [n(%)]	45-64 (n=1753) [n(%)]	≥65 (n=2022) [n(%)]		
≥ 1 pLLI [n(%)]	1488 (33,3)	10 (6,3)	164 (30,8)	559 (31,9)	755 (37,3)	< 0,001	0,125
1 pLLI [n(%)]	852 (19,1)	9 (5,7)	87 (16,3)	326 (18,6)	430 (21,3)	< 0,001	0,079
2 pLLI [n(%)]	393 (8,8)	1 (0,6)	41 (7,7)	159 (9,1)	192 (9,5)	0,001	0,059
3 pLLI [n(%)]	133 (3,0)	0 (0,0)	18(3,4)	50 (2,9)	65 (3,2)	0,129	0,036
4 pLLI [n(%)]	64 (1,4)	0 (0,0)	10 (1,9)	14 (0,8)	40 (2,0)	0,006	0,052
≥ 5 pLLI [n(%)]	46 (1,0)	0 (0,0)	8 (1,5)	10 (0,6)	28 (1,4)	0,030	0,045
pLLI: lek/ATC kod A [n(%)]	439 (9,8)	0 (0,0)	8 (1,5)	190 (10,8)	241 (11,9)	< 0,001	0,126
pLLI: lek/ATC kod B [n(%)]	48 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (0,6)	37 (1,8)	< 0,001	0,070
pLLI: lek/ATC kod C [n(%)]	1178 (26,4)	1 (0,6)	35 (6,6)	444 (25,3)	698 (34,5)	< 0,001	0,228
pLLI: lek/ATC kod H [n(%)]	31 (0,7)	2 (1,3)	4 (0,8)	12 (0,7)	13 (0,6)	0,841	0,014
pLLI: lek/ATC kod J [n(%)]	187 (4,2)	7 (4,4)	20 (3,8)	75 (4,3)	85 (4,2)	0,959	0,008
pLLI: lek/ATC kod M [n(%)]	95 (2,1)	1 (0,6)	5 (0,9)	40 (2,3)	43 (2,1)	0,816	0,015
pLLI: lek/ATC kod N [n(%)]	432 (9,7)	3 (1,9)	83 (15,6)	154 (8,8)	173 (8,6)	< 0,001	0,080
pLLI: lek/ATC kod R [n(%)]	189 (4,2)	6 (3,8)	15 (2,8)	61 (3,5)	107 (5,3)	0,013	0,049

p vrednosti < 0,05 su razmotrene kao statistički značajne

Cramer's V koeficijent:0,01 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

5.1.1. *Populacija u celosti: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama*

Tabela 18. Opšte karakteristike: izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

Karakteristike	Izloženi (N=2494)	Neizloženi (N=1973)	P	Veličina uticaja
Prosečna starost, godine (\pm SD)	62,20 (15,08)	57,38 (19,70)	< 0,001	0,017*
Ženski pol, [n(%)]	1482 (59,4)	1102 (55,9)	0,018	-0,036**
Prosečan broj dijagnoza, (\pm SD)	2,84 (1,27)	1,87 (0,89)	< 0,001	0,169*
ICD-10-CM kod E00-E90, [n(%)] (endokrine, bolesti metabolizma i ishrane)	780 (31,3)	280 (14,2)	< 0,001	0,199**
ICD-10-CM kod F01-F99, [n(%)] (mentalne i bolesti ponašanja)	923 (37,0)	307 (15,6)	< 0,001	0,238**
ICD-10-CM kod G00-G99, n(%) (bolesti nervnog sistema)	170 (6,8)	77 (3,9)	< 0,001	0,063**
ICD-10-CM kod I00-I99, [n(%)] (bolesti cirkulatornog sistema)	2032 (81,5)	1429 (72,4)	< 0,001	0,108**
ICD-10-CM kod J00-J99, [n(%)] (bolesti respiratornog sistema)	560 (22,5)	334 (16,9)	< 0,001	0,069**
ICD-10-CM kod K00-K93, [n(%)] (bolesti digestivnog sistema)	250 (10,0)	137 (6,9)	< 0,001	0,054**
ICD-10-CM kod M00-M94, [n(%)] (bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva)	254 (10,2)	73 (3,7)	< 0,001	0,124**
ICD-10-CM kod N00-N99, [n(%)] (bolesti genitourinarnog sistema)	285 (11,4)	216 (10,9)	0,648	0,008**
Prosečan broj lekova u terapiji, (\pm SD)	5,21 (2,11)	3,12 (1,19)	< 0,001	0,281*
ATC kod A, [n(%)] (alimentarni trakt i metabolizam)	929 (37,2)	368 (18,7)	< 0,001	0,203**
ATC kod B, [n(%)] (krv i krvotvorni organi)	321 (12,9)	81 (4,1)	< 0,001	0,152**
ATC kod C, [n(%)] (kardiovaskularni sistem)	2054 (82,4)	1434 (72,7)	< 0,001	0,116**
ATC kod H, [n(%)] (hormonski preparati za sistemsku primenu, ...)	116 (4,7)	37 (1,9)	< 0,001	0,076**
ATC kod J, [n(%)] (antiinfektivni za sistemsku primenu)	431 (17,3)	392 (19,9)	0,030	-0,033**
ATC kod M, [n(%)] (mišićno-koštani sistem)	261 (10,5)	101 (5,1)	< 0,001	0,097**
ATC kod N, [n(%)] (nervni sistem)	1190 (47,7)	425 (21,5)	< 0,001	0,271**
ATC kod R, [n(%)] (respiratorni sistem)	404 (16,2)	109 (5,5)	< 0,001	0,166**

p vrednosti < 0,05 smatrane su klinički značajnim
 * eta kvadrat – tumačenje: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – umeren uticaj, 0,14 – veliki uticaj
 ** fi koeficijent – tumačenje: 0,10 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

U tabeli 18, t-testom nezavisnih uzoraka upoređene su vrednosti za prosečnu starost, prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova u grupi izloženih i u grupi pacijenata koji nisu bili izloženi pLLI. Razlika je bila statistički značajna za sve tri varijable, ali je veličina razlike za prosečnu starost između grupa bila mala (eta kvadrat=0,017), dok je za prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova bila velika (eta kvadrat=0,169 i eta kvadrat=0,281, sledstveno).

Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za sedamnaest varijabli (pol, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M94, ICD-10-CM kod N00-N99, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Za samo jednu varijablu – ICD-10-CM kod N00-N99 nije postojala statistički značajna razlika između grupe izloženih i grupe neizloženih pacijenata pLLI, za preostalih šesnaest varijabli razlika je bila statistički značajna, a veličina razlike je bila mala (fi koeficijent < 0,30).

Tabela 19. Karakteristike pacijenta kao faktori rizika za potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Starost	0,012	0,002	22,603	< 0,001	1,012	1,007	1,017
Pol	-0,076	0,070	1,182	0,277	0,927	0,809	1,063
Broj morbiditeta: 1			116,866	< 0,001			
Broj morbiditeta: 2 - 3	0,757	0,094	64,759	< 0,001	2,133	1,773	2,565
Broj morbiditeta: ≥ 4	1,760	0,166	113,103	< 0,001	5,814	4,203	8,041
ICD-10-CM kod E00-E90	0,862	0,094	83,666	< 0,001	2,369	1,969	2,849
ICD-10-CM kod F01-F99	1,398	0,096	211,371	< 0,001	4,047	3,352	4,887
ICD-10-CM kod G00-G99	0,867	0,166	27,212	< 0,001	2,380	1,718	3,297
ICD-10-CM kod I00-I99	0,444	0,109	16,608	< 0,001	1,560	1,259	1,931
ICD-10-CM kod J00-J99	0,525	0,102	26,718	< 0,001	1,691	1,386	2,064
ICD-10-CM kod K00-K93	0,234	0,134	3,036	0,081	1,264	0,971	1,645
ICD-10-CM kod M00-M99	-0,794	0,152	27,207	< 0,001	0,452	0,336	0,609
ICD-10-CM kod N00-N90	0,340	0,118	8,236	0,004	1,404	1,114	1,771

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj faktora rizika koji su karakteristika pacijenta na verovatnoću da će pacijenti sa polifarmacijom biti izloženi pLLI. Model je imao dvanaest nezavisnih promenljivih (starost, pol, broj morbiditeta: 2 – 3, broj morbiditeta: ≥ 4, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99,

ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M99 i ICD-10-CM kod N00-N99). Kao što je prikazano u tabeli 19, samo dve nezavisne promenljive nisu dale jedinstven statistički doprinos modelu (pol i ICD-10-CM kod K00-K93). Najjači prediktor izloženosti pLLI bio je broj morbiditeta ≥ 4 , čiji je količnik verovatnoće bio 5,814, referentna grupa bili su pacijenti sa jednim morbiditetom. To pokazuje da su pacijenti sa ≥ 4 morbiditeta imali preko 5 puta veću izloženost od onih sa 1 morbiditetom, uz sve ostale faktore u modelu jednake. Takođe, važan prediktor bio je ICD-10-CM kod F01-F99, čiji je količnik verovatnoće 4,047, referentna grupa bili su pacijenti bez mentalnih bolesti i bolesti ponašanja. To znači da su pacijenti sa dijagnostifikovanim mentalnim bolestima i bolestima ponašanja imali preko 4 puta veću izloženost od onih koji nisu imali prethodno pomenute dijagnoze, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki. Količnik verovatnoće za ICD-10-CM kod M00-M99 je bio 0,452, manji od 1, što pokazuje da su pacijenti sa bolestima mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva imali 0,452 puta manju izloženost pLLI od onih bez dijagnostifikovanih bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva, uz sve ostale faktore u modelu jednake.

Tabela 20. Karakteristike terapije kao faktora rizika za potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
≥ 5 lekova	1,700	0,091	352,168	< 0,001	5,477	4,585	6,541
ATC kod A	0,888	0,090	97,284	< 0,001	2,430	2,037	2,898
ATC kod B	1,114	0,154	52,312	< 0,001	3,045	2,252	4,118
ATC kod C	0,670	0,098	47,118	< 0,001	1,954	1,614	2,365
ATC kod H	0,571	0,237	5,806	0,016	1,770	1,112	2,815
ATC kod J	-0,160	0,102	2,474	0,116	0,852	0,698	1,040
ATC kod M	1,003	0,153	42,844	< 0,001	2,726	2,019	3,680
ATC kod N	1,702	0,090	354,547	< 0,001	5,482	4,593	6,545
ATC kod R	1,452	0,145	100,977	< 0,001	4,274	3,219	5,673

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživana je uticaj faktora rizika koji su karakteristike terapije na verovatnoću da će pacijenti sa polifarmacijom biti izloženi pLLI. Model je imao devet nezavisnih promenljivih (velika polifarmacija, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Kao što je prikazano u tabeli 20, samo jedna nezavisna promenljiva nije dala jedinstven statistički doprinos modelu (ATC kod J). Najjači prediktor

izloženosti pLLI bio je ATC kod N, čiji je količnik verovatnoće bio 5,482, referentna grupa bili su pacijenti koji u terapiji nisu imali lekove koji deluju na nervni sistem.

5.1.2. *Populacija u celosti: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost klinički značajnim potencijalnim lek- lek interakcijama*

Tabela 21. Opšte karakteristike: izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama

Karakteristike	Izloženi (N=1488)	Neizloženi (N=2979)	P	Veličina uticaja
Prosečna starost, godine (±SD)	62,81 (14,75)	58,70 (18,49)	< 0,001	0,014*
Ženski pol, [n(%)]	857 (57,6)	1727 (58,0)	0,834	0,004**
Prosečan broj dijagnoza, (±SD)	3,02 (1,32)	2,11 (1,04)	< 0,001	0,108*
ICD-10-CM kod E00-E90, [n(%)] (endokrine, bolesti metabolizma i ishrane)	573 (38,5)	487 (16,3)	< 0,001	0,246**
ICD-10-CM kod F01-F99, [n(%)] (mentalne i bolesti ponašanja)	494 (33,2)	736 (24,7)	< 0,001	0,090**
ICD-10-CM kod G00-G99, [n(%)] (bolesti nervnog sistema)	107 (7,2)	140 (4,7)	0,001	0,051**
ICD-10-CM kod I00-I99, [n(%)] (bolesti cirkulatornog sistema)	1258 (84,5)	2203 (74,0)	< 0,001	0,120**
ICD-10-CM kod J00-J99, [n(%)] (bolesti respiratornog sistema)	365 (24,5)	529 (17,8)	< 0,001	0,080**
ICD-10-CM kod K00-K93, [n(%)] (bolesti digestivnog sistema)	131 (8,8)	256 (8,6)	0,858	0,004**
ICD-10-CM kod M00-M94, [n(%)] (bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva)	148 (9,9)	179 (6,0)	< 0,001	0,071**
ICD-10-CM kod N00-N99, [n(%)] (bolesti genitourinarnog sistema)	161 (10,8)	340 (11,4)	0,558	-0,009**
Prosečan broj lekova u terapiji, (±SD)	5,72 (2,18)	3,57 (1,54)	< 0,001	0,205*
ATC kod A, [n(%)] (alimentarni trakt i metabolizam)	637 (42,8)	660 (22,2)	< 0,001	0,214**
ATC kod B, [n(%)] (krv i krvotvorni organi)	185 (12,4)	217 (7,3)	< 0,001	0,085**
ATC kod C, [n(%)] (kardiovaskularni sistem)	1274 (85,6)	2214 (74,3)	< 0,001	0,129**
ATC kod H, [n(%)] (hormonski preparati za sistemsku primenu, ...)	65 (4,4)	88 (3,0)	0,018	0,037**
ATC kod J, [n(%)] (antiinfektivni za sistemsku primenu)	299 (20,1)	524 (17,59)	0,046	0,030**
ATC kod M, [n(%)] (mišićno-koštani sistem),	153 (10,3)	209 (7,02)	< 0,001	0,056**
ATC kod N, [n(%)] (nervni sistem)	647 (43,5)	968 (32,5)	< 0,001	0,108**
ATC kod R, [n(%)] (respiratorni sistem)	252 (16,9)	261 (8,8)	< 0,001	0,121**

p vrednosti < 0,05 smatrane su klinički značajnim

* eta kvadrat – tumačenje: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – umeren uticaj, 0,14 – veliki uticaj

** fi koeficijent – tumačenje: 0,10 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

U tabeli 21, t-testom nezavisnih uzoraka upoređene su vrednosti za prosečnu starost, prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova u grupi izloženih i u grupi pacijenata koji nisu bili izloženi klinički značajnim pLLI. Razlika je bila statistički značajna za sve tri varijable, ali je veličina razlike za prosečnu starost između grupa bila mala (eta kvadrat=0,014), umerena za prosečan broj dijagnoza (eta kvadrat=0,108), dok je za prosečan broj lekova razlika bila velika (eta kvadrat=0,205).

Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za sedamnaest varijabli (pol, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M94, ICD-10-CM kod N00-N99, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Za tri varijable – pol, ICD-10-CM kod K00-K93 i ICD-10-CM kod N00-N99 nije postojala statistički značajna razlika između grupe izloženih i grupe neizloženih pacijenata klinički značajnim pLLI, za preostalih četrnaest varijabli razlika je bila statistički značajna i veličina razlike bila je mala (fi koeficijent < 0,30).

Tabela 22. Karakteristike pacijenta kao faktori rizika za klinički značajne potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Starost	0,007	0,003	7,106	0,008	1,007	1,002	1,012
Pol	0,089	0,071	1,559	0,212	1,093	0,951	1,256
Broj morbiditeta: 1			123,440	< 0,001			
Broj morbiditeta: 2 - 3	0,963	0,112	73,380	< 0,001	2,620	2,102	3,265
Broj morbiditeta: ≥ 4	1,771	0,160	123,307	< 0,001	5,879	4,301	8,037
ICD-10-CM kod E00-E90	0,852	0,085	100,330	< 0,001	2,344	1,984	2,770
ICD-10-CM kod F01-F99	0,393	0,085	21,651	< 0,001	1,482	1,256	1,749
ICD-10-CM kod G00-G99	0,541	0,148	13,377	< 0,001	1,717	1,285	2,295
ICD-10-CM kod I00-I99	0,300	0,112	7,178	0,007	1,350	1,084	1,680
ICD-10-CM kod J00-J99	0,372	0,095	15,438	< 0,001	1,450	1,205	1,746
ICD-10-CM kod K00-K93	-0,292	0,129	5,155	0,023	0,747	0,581	0,961
ICD-10-CM kod M00-M99	0,190	0,129	2,174	0,140	1,209	0,939	1,556
ICD-10-CM kod N00-N99	0,510	0,118	18,682	< 0,001	1,666	1,322	2,099

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživana je uticaj faktora rizika koji su karakteristika pacijenta na verovatnoću da će pacijenti sa polifarmacijom biti izloženi klinički značajnim pLLI. Model je

imao dvanaest nezavisnih promenljivih (starost, pol, broj morbiditeta: 2 – 3, broj morbiditeta: ≥ 4 , ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M99 i ICD-10-CM kod N00-N99). Kao što je prikazano u tabeli 22, samo dve nezavisne promenljive nisu dale jedinstven statistički doprinos modelu (pol i ICD-10-CM kod M00-M99). Najjači prediktor izloženosti klinički značajnim pLLI bio je broj morbiditeta ≥ 4 , čiji je količnik verovatnoće bio 5,879, referentna grupa bili su pacijenti sa jednim morbiditetom. To pokazuje da su pacijenti sa ≥ 4 morbiditeta imali preko 5 puta veću izloženost klinički značajnim pLLI od onih sa 1 morbiditetom.

Tabela 23. Karakteristike terapije kao faktori rizika za klinički značajne potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
≥ 5 lekova	1,752	0,083	444,089	< 0,001	5,767	4,900	6,788
ATC kod A	0,583	0,081	52,337	< 0,001	1,791	1,530	2,098
ATC kod B	0,019	0,121	0,025	0,875	1,019	0,804	1,292
ATC kod C	0,274	0,102	7,178	0,007	1,315	1,076	1,607
ATC kod H	-0,159	0,189	0,708	0,400	0,853	0,588	1,236
ATC kod J	0,129	0,095	1,834	0,176	1,138	0,944	1,372
ATC kod M	0,221	0,129	2,932	0,087	1,247	0,969	1,605
ATC kod N	0,435	0,079	30,404	< 0,001	1,545	1,324	1,804
ATC kod R	0,369	0,113	10,720	0,001	1,446	1,160	1,803

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživan je uticaj faktora rizika koji su karakteristika terapije na verovatnoću da će pacijenti sa polifarmacijom biti izloženi klinički značajnim pLLI. Model je imao devet nezavisnih promenljivih (velika polifarmacija, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Kao što je prikazano u tabeli 23, pet nezavisnih promenljivih dalo je jedinstven statistički doprinos modelu (velika polifarmacija, ATC kod A, ATC kod C, ATC kod N i ATC kod R). Najjači prediktor izloženosti klinički značajnim pLLI bila je velika polifarmacija, čiji je količnik verovatnoće bio 5,767, referentna grupa bili su pacijenti sa malom polifarmacijom. To pokazuje da su pacijenti sa ≥ 5 lekova u terapiji imali preko 5 puta veću izloženost od onih koji su u terapiji imali 2-4 leka.

5.1.3. Starost 0-18 godina: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

Tabela 24. Starost 0 – 18 godina: opšte karakteristike i izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

Karakteristike	Izloženi (N=26)	Neizloženi (N=133)	p	Veličina uticaja
Prosečna starost, godine (\pm SD)	7,08 (4,32)	6,22 (5,09)	0,422	0,005*
Ženski pol, [n(%)]	12 (46,2)	61 (45,9)	1,000	-0,002**
Prosečan broj dijagnoza, (\pm SD)	2,23 (1,24)	1,82 (0,65)	0,112	0,017*
ICD-10-CM kod J00-J99, [n(%)] (bolesti respiratornog sistema)	20 (76,9)	101 (75,9)	1,000	0,009**
Prosečan broj lekova u terapiji, (\pm SD)	3,58 (1,53)	2,47 (0,70)	0,001	0,077*
ATC kod J, [n(%)] (antiinfektivi za sistemsku primenu)	13 (50,0)	103 (77,4)	0,008	-0,229**
ATC kod M, [n(%)] (mišićno-koštani sistem)	2 (7,7)	48 (36,1)	0,009	-0,226**
ATC kod R, [n(%)] (respiratorni sistem)	18 (69,2)	31 (23,3)	< 0,001	0,368**

p vrednosti < 0,05 smatrane su klinički značajnim
 * eta kvadrat – tumačenje: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – umeren uticaj, 0,14 – veliki uticaj
 ** fi koeficijent – tumačenje: 0,10 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

U tabeli 24, t-testom nezavisnih uzoraka upoređene su vrednosti u grupi izloženih i u grupi pacijenata koji nisu bili izloženi pLLI za tri varijable - prosečna starost, prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova. Razlika je bila statistički značajna za jednu varijablu – prosečan broj lekova u terapiji, i veličina razlike između grupa bila je umerena (eta kvadrat=0,077).

Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za pet varijabli (pol, ICD-10-CM kod J00-J99, ATC kod J, ATC kod M i ATC kod R). Varijable gde nije zadovoljena jedna od pretpostavki hi-kvadrat testa u pogledu najmanje očekivane ćelijske učestalosti nisu razmatrane. Za tri varijable – ATC kod J, ATC kod M i ATC kod R je postojala statistički značajna razlika između grupe izloženih i grupe neizloženih pacijenata pLLI, i veličina razlike bila je umerena za ATC kod R (fi koeficijent=0,368), a za preostale dve varijable mala (fi koeficijent <0,30).

Tabela 25. Starost 0 – 18 godina: karakteristike pacijenta kao faktori rizika za potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Starost	0,054	0,044	1,530	0,216	1,056	0,969	1,151
Pol	0,133	0,452	0,087	0,768	1,143	0,471	2,770
Broj morbiditeta	0,670	0,270	6,163	0,013	1,955	1,152	3,318
ICD-10-CM kod J00-J99	-0,041	0,529	0,006	0,938	0,960	0,340	2,706

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj faktora rizika koji su karakteristika pacijenta na verovatnoću da će pacijenti starosti 0-18 godina sa polifarmacijom biti izloženi pLLI. Model je imao četiri nezavisne promenljive (starost, pol, broj morbiditeta i ICD-10-CM kod J00-J99), a nezavisne promenljive sa malim brojem slučajeva u grupi nisu razmatrane u modelu. Kao što je prikazano u tabeli 25, samo je jedna nezavisna promenljiva dala jedinstven statistički doprinos modelu - broj morbiditeta, čiji je količnik verovatnoće bio 1,955. To pokazuje da je za svaki dodati morbiditet, verovatnoća izloženosti pacijenata pLLI rasla za 1,955 puta, kada su svi ostali faktori bili jednaki.

Tabela 26. Starost 0 – 18 godina: karakteristike terapije kao faktori rizika za potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Broj lekova	0,877	0,264	11,062	0,001	2,402	1,433	4,027
ATC kod J	-0,951	0,524	3,300	0,069	0,386	0,138	1,078
ATC kod M	-0,934	0,877	1,133	0,287	0,393	0,070	2,193
ATC kod R	0,966	0,572	2,856	0,091	2,628	0,857	8,057

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj više faktora rizika koji su karakteristike terapije na verovatnoću da će pacijenti pedijatrijske populacije biti izloženi pLLI. Model je imao četiri nezavisne promenljive (broj lekova, ATC kod J, ATC kod M i ATC kod R), a nezavisne promenljive sa malim brojem slučajeva u grupi nisu bile uključene u model. Kao što je prikazano u tabeli 26, samo je jedna nezavisna promenljiva dala jedinstven statistički doprinos modelu –

broj lekova, čiji je količnik verovatnoće bio 2,402. To znači da je za svaki dodati lek u terapiji, verovatnoća izloženosti pacijenata rasla za 2,402 puta, kada su svi ostali faktori bili jednaki.

5.1.4. *Starost 0-18 godina: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama*

Tabela 27. Starost 0 – 18 godina: opšte karakteristike i izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama

Karakteristike	Izloženi (N=2494)	Neizloženi (N=1973)	P	Veličina uticaja
Prosečna starost, godine (\pm SD)	8,30 (4,08)	6,23 (5,01)	0,203	0,015*
Prosečan broj dijagnoza, (\pm SD)	2,40 (1,43)	1,85 (0,72)	0,259	0,009*
Prosečan broj lekova u terapiji, (\pm SD)	4,30 (1,42)	2,54 (0,83)	0,003	0,087*

p vrednosti < 0,05 smatrane su klinički značajnim
* eta kvadrat – tumačenje: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – umeren uticaj, 0,14 – veliki uticaj

U tabeli 27, t-testom nezavisnih uzoraka upoređene su vrednosti u grupi izloženih i u grupi pacijenata koji nisu bili izloženi klinički značajnim pLLI za tri varijable - prosečna starost, prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova. Razlika je bila statistički značajna za jednu varijablu – prosečan broj lekova u terapiji, a veličina razlike bila je mala (eta kvadrat=0,087).

Hi-kvadrat test nezavisnosti nije sproveden zbog toga što varijable (pol, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M94 ii ICD-10-CM kod N00-N99, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R) nisu zadovoljile jednu od pretpostavki testa u pogledu najmanje očekivane ćelijske učestalosti.

Tabela 28. Starost 0 – 18 godina: karakteristike pacijenta kao faktori rizika za klinički značajne potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Starost	0,115	0,067	2,961	0,085	1,122	0,984	1,279
Pol	-0,521	0,707	0,542	0,462	0,594	0,149	2,376
Broj morbiditeta	0,770	0,368	4,385	0,036	2,159	1,051	4,437
ICD-10-CM kod J00-J99	0,320	0,857	0,140	0,708	1,378	0,257	7,389

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj faktora rizika koji su karakteristika pacijenta na verovatnoću da će pacijenti starosti 0-18 godina biti izloženi klinički značajnim pLLI. Model je imao četiri nezavisne promenljive (starost, pol, broj morbiditeta i ICD-10-CM kod J00-J99), a nezavisne promenljive sa malim brojem slučajeva u grupi nisu bile uključene u model. Kao što je prikazano u tabeli 28, samo je jedna nezavisna promenljiva dala jedinstven statistički doprinos modelu - broj morbiditeta, čiji je količnik verovatnoće bio 2,159. To pokazuje da je za svaki dodati morbiditet, verovatnoća izloženosti pacijenata klinički značajnim pLLI rasla za 2,159 puta, kada su svi ostali faktori bili jednaki.

Tabela 29. Starost 0 – 18 godina: karakteristike terapije kao faktori rizika za klinički značajne potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Broj lekova	1,205	0,336	12,866	< 0,001	3,338	1,728	6,449
ATC kod J	1,339	1,077	1,546	0,214	3,817	0,462	31,519
ATC kod M	0,465	1,070	0,189	0,664	1,593	0,195	12,978
ATC kod R	0,634	0,977	0,421	0,517	1,884	0,278	12,779

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj faktora rizika koji su karakteristike terapije na verovatnoću da će pacijenti starosti 0-18 godina biti izloženi klinički značajnim pLLI. Model je imao četiri nezavisne promenljive (broj lekova, ATC kod J, ATC kod M i ATC kod R), a nezavisne promenljive sa malim brojem slučajeva u grupi nisu bile uključene u model. Kao što je prikazano u tabeli 29, samo je jedna nezavisna promenljiva dala jedinstven statistički doprinos modelu – broj lekova, čiji je količnik verovatnoće bio 3,338. To znači da je za svaki dodati lek u

terapiji, verovatnoća izloženosti pacijenata klinički značajnim pLLI rasla za 3,338 puta, kada su svi ostali faktori bili jednaki.

5.1.5. Starost 19-44 godine: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

U tabeli 30 za populaciju 19-44 godine, t-testom nezavisnih uzoraka upoređene su vrednosti za tri varijable - prosečna starost, prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova u grupi izloženih i u grupi pacijenata koji nisu bili izloženi pLLI. Razlika je bila statistički značajna za dve varijable, i veličina razlike bila je mala za prosečan broj dijagnoza ($\eta^2=0,039$), a za prosečan broj lekova u terapiji bila je velika ($\eta^2=0,161$).

Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za sedamnaest varijabli (pol, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M94, i ICD-10-CM kod N00-N99, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Za šest varijabli –ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ATC kod J i ATC kod N, postojala je statistički značajna razlika između grupe izloženih i grupe neizloženih pacijenata pLLI. Veličina razlike za dve varijable - ICD-10-CM kod F01-F99 i ATC kod N bila je umerena (f_i koeficijent=0,332 i f_i koeficijent=0,403, sledstveno), dok je za preostale četiri varijable bila mala (f_i koeficijent<0,30).

Tabela 30. Starost 19-44 godine: opšte karakteristike i izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

Karakteristike	Izloženi (N=278)	Neizloženi (N=255)	p	Veličina uticaja
Prosečna starost, godine (\pm SD)	35,22 (6,10)	34,54 (6,77)	0,226	0,003*
Ženski pol, [n(%)]	145 (52,2)	135 (52,9)	0,925	0,008**
Prosečan broj dijagnoza, (\pm SD)	2,09 (1,06)	1,72 (0,77)	< 0,001	0,039*
ICD-10-CM kod E00-E90, [n(%)] (endokrine, bolesti metabolizma i ishrane)	21 (7,6)	25 (9,8)	0,442	-0,040**
ICD-10-CM kod F01-F99, [n(%)] (mentalne i bolesti ponašanja)	183 (65,8)	83 (32,5)	< 0,001	0,332**
ICD-10-CM kod G00-G99, [n(%)] (bolesti nervnog sistema)	35 (12,6)	11 (4,3)	0,001	0,147**
ICD-10-CM kod I00-I99, [n(%)] (bolesti cirkulatornog sistema)	73 (26,3)	90 (35,3)	0,030	-0,098**
ICD-10-CM kod J00-J99, [n(%)] (bolesti respiratornog sistema),	50 (18,0)	65 (25,5)	0,046	-0,091**
ICD-10-CM kod K00-K93, [n(%)] (bolesti digestivnog sistema),	25 (9,0)	34 (13,3)	0,145	-0,069**
ICD-10-CM kod M00-M94, [n(%)] (bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva)	15 (5,4)	7 (2,7)	0,187	0,067**
ICD-10-CM kod N00-N99, [n(%)] (bolesti genitourinarnog sistema),	19 (6,8)	20 (7,8)	0,779	-0,019**
Prosečan broj lekova u terapiji, (\pm SD)	3,99 (1,66)	2,80 (1,0)	< 0,001	0,161*
ATC kod A, [n(%)] (alimentarni trakt i metabolizam)	41 (14,7)	46 (18,0)	0,363	-0,044**
ATC kod B, [n(%)] (krv i krvotvorni organi)	17 (6,1)	14 (5,5)	0,902	0,013**
ATC kod C, [n(%)] (kardiovaskularni sistem)	81 (29,1)	92 (36,1)	0,106	-0,704**
ATC kod H, [n(%)] (hormonski preparati za sistemsku primenu,...)	15 (5,4)	7 (2,7)	0,187	0,067**
ATC kod J, [n(%)] (antiinfektivni za sistemsku primenu),	54 (19,4)	85 (33,3)	< 0,001	-0,158**
ATC kod M, [n(%)] (mišićno-koštani sistem),	10 (3,6)	5 (2,0)	0,379	0,049**
ATC kod N, [n(%)] (nervni sistem),	217 (78,1)	98 (38,4)	< 0,001	0,403**
ATC kod R, [n(%)] (respiratorni sistem)	25 (9,0)	15 (5,9)	0,231	0,059**

p vrednosti < 0,05 smatrane su klinički značajnim
* eta kvadrat – tumačenje: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – umeren uticaj, 0,14 – veliki uticaj
** fi koeficijent – tumačenje: 0,10 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

Tabela 31. Starost 19 – 44 godine: karakteristike pacijenta kao faktori rizika za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Starost	0,038	0,017	5,113	0,024	1,039	1,005	1,074
Pol	0,003	0,201	0,000	0,988	1,003	0,677	1,487
Broj morbiditeta	0,524	0,149	12,444	< 0,001	1,689	1,262	2,260
ICD-10-CM kod E00-E90	-0,115	0,392	0,086	0,769	0,891	0,414	1,920
ICD-10-CM kod F01-F99	1,363	0,279	23,829	< 0,001	3,909	2,261	6,757
ICD-10-CM kod G00-G99	1,839	0,424	18,860	< 0,001	6,292	2,743	14,430
ICD-10-CM kod I00-I99	-0,337	0,282	1,429	0,232	0,714	0,410	1,241
ICD-10-CM kod J00-J99	-0,266	0,289	0,848	0,357	0,766	0,435	1,351
ICD-10-CM kod K00-K90	-0,237	0,366	0,417	0,519	0,789	0,385	1,619
ICD-10-CM kod N00-N90	-0,107	0,415	0,067	0,796	0,898	0,398	2,025

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj faktora rizika koji su karakteristika pacijenta na verovatnoću da će pacijenti starosti od 19 do 44 godine sa polifarmacijom biti izloženi pLLI. Model je imao deset nezavisnih promenljivih (starost, pol, broj morbiditeta, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93 i ICD-10-CM kod N00-N99), a nezavisne promenljive sa malim brojem slučajeva u grupi nisu bile uključene u model. Kao što je prikazano u tabeli 31, četiri nezavisne promenljive (starost, broj morbiditeta, ICD-10-CM kod F01-F99 i ICD-10-CM kod G00-G99) dale su jedinstven statistički doprinos modelu. Najjači prediktor izloženosti pLLI bio je ICD-10-CM kod G00-G99, čiji je količnik verovatnoće bio 6,292, referentna grupa bili su pacijenti bez bolesti nervnog sistema. Stoga, zaključeno je da su pacijenti sa bolestima nervnog sistema imali 6 puta veću verovatnoću za pojavu pLLI od onih koji nisu imali pomenuta oboljenja, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki.

Tabela 32. Starost 19 – 44 godine: karakteristike terapije kao faktori rizika za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Broj lekova	0,642	0,098	42,909	< 0,001	1,900	1,568	2,302
ATC kod A	0,110	0,329	0,112	0,738	1,116	0,586	2,127
ATC kod B	0,868	0,467	3,458	0,063	2,382	0,954	5,946
ATC kod C	-0,249	0,267	0,870	0,351	0,779	0,461	1,316
ATC kod J	-0,309	0,264	1,372	0,241	0,734	0,438	1,231
ATC kod N	1,712	0,297	33,117	< 0,001	5,538	3,092	9,920
ATC kod R	0,664	0,463	2,060	0,151	1,942	0,785	4,809

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživana je uticaj faktora rizika koji su karakteristika terapije na verovatnoću da će pacijenti populacije starosti od 19 do 44 godine biti izloženi pLLI. Model je imao sedam nezavisnih promenljivih (broj lekova, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod J, ATC kod N i ATC kod R), a nezavisne promenljive sa malim brojem slučajeva u grupi nisu bile uključene u model. Kao što je prikazano u tabeli 32, samo su dve nezavisne promenljive dale jedinstven statistički doprinos modelu (broj lekova i ATC kod N). Lekovi za lečenje bolesti nervnog sistema bili su značajniji prediktor za pojavu pLLI, količnik verovatnoće bio je 5,583. To znači da pacijenti koji su u terapiji imali lekove za bolesti nervnog sistema su imali i preko 5 puta veću verovatnoću za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama od onih koji u terapiji nisu imali takve lekove, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki.

5.1.6. Starost 19-44 godine: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama

Tabela 33. Starost 19-44 godine: opšte karakteristike i izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama

Karakteristike	Izloženi (N=164)	Neizloženi (N=369)	p	Veličina uticaja
Prosečna starost, godine (\pm SD)	34,85 (6,03)	34,91 (6,61)	0,926	0,002*
Ženski pol, [n(%)]	71 (43,3)	209 (56,6)	0,006	0,123**
Prosečan broj dijagnoza, (\pm SD)	2,21 (1,11)	1,78 (0,84)	< 0,001	0,036*
ICD-10-CM kod E00-E90, [n(%)] (endokrine, bolesti metabolizma i ishrane)	15 (9,1)	31 (8,4)	0,908	0,012**
ICD-10-CM kod F01-F99, [n(%)] (mentalne i bolesti ponašanja)	112 (68,3)	154 (41,7)	< 0,001	0,245**
ICD-10-CM kod G00-G99, [n(%)] (bolesti nervnog sistema)	27 (16,5)	19 (5,1)	< 0,001	0,186**
ICD-10-CM kod I00-I99, [n(%)] (bolesti cirkulatornog sistema)	41 (25,0)	122 (33,1)	0,078	-0,081**
ICD-10-CM kod J00-J99, [n(%)] (bolesti respiratornog sistema)	33 (20,1)	82 (22,2)	0,667	-0,024**
ICD-10-CM kod K00-K93, [n(%)] (bolesti digestivnog sistema)	8 (4,9)	51 (13,8)	0,004	-0,132**
ICD-10-CM kod M00-M94, [n(%)] (bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva)	12 (7,3)	10 (2,7)	0,026	0,107**
ICD-10-CM kod N00-N99, [n(%)] (bolesti genitourinarnog sistema)	7 (4,3)	32 (8,7)	0,105	-0,078**
Prosečan broj lekova u terapiji, (\pm SD)	4,40 (1,73)	2,98 (1,16)	< 0,001	0,149*
ATC kod A, [n(%)] (alimentarni trakt i metabolizam)	19 (11,6)	68 (18,4)	0,065	-0,08**
ATC kod B, [n(%)] (krv i krvotvorni organi)	5 (3,0)	26 (7,0)	0,105	-0,079**
ATC kod C, [n(%)] (kardiovaskularni sistem)	46 (28,0)	127 (34,4)	0,177	-0,063**
ATC kod H, [n(%)] (hormonski preparati za sistemsku primenu, ...)	10 (6,1)	12 (3,3)	0,198	0,066**
ATC kod J, [n(%)] (antiinfektivi za sistemsku primenu)	34 (20,7)	105 (28,5)	0,077	-0,081**
ATC kod N, [n(%)] (nervni sistem)	136 (82,9)	179 (48,5)	< 0,001	0,323**
ATC kod R, [n(%)] (respiratorni sistem)	16 (9,8)	24 (6,5)	0,255	0,057**

p vrednosti < 0,05 smatrane su klinički značajnim

* eta kvadrat – tumačenje: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – umeren uticaj, 0,14 – veliki uticaj

** fi koeficijent – tumačenje: 0,10 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

U tabeli 33 za populaciju od 45-64 godine, t-testom nezavisnih uzoraka upoređene su vrednosti za tri varijable - prosečna starost, prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova u terapiji u grupi izloženih i u grupi pacijenata koji nisu bili izloženi klinički značajnim pLLI. Razlika je bila statistički značajna za dve varijable prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova u terapiji, ali je veličina razlike za prosečan broj dijagnoza bila mala ($\eta^2=0,036$), dok je za prosečan broj lekova u terapiji bila velika ($\eta^2=0,149$).

Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za šesnaest varijabli (pol, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M94, ICD-10-CM kod N00-N99, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod N i ATC kod R). Za šest varijabli – pol, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod K00-K93 i ICD-10-CM kod M00-M94 i ATC kod N je postojala statistički značajna razlika između grupe izloženih i grupe neizloženih pacijenata klinički značajnim pLLI, veličina razlike je bila mala (f^2 koeficijent $< 0,30$), izuzev za ATC kod N gde je razlika bila umerena (f^2 koeficijent=0,323) . Hi- kvadrat test nezavisnosti nije sproveden za ATC kod M zbog toga što ova varijabla nije zadovoljila jednu od pretpostavki testa u pogledu najmanje očekivane ćelijske učestalosti.

Tabela 34. Starost 19-44 godine: karakteristike pacijenta kao faktori rizika za klinički značajne potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Starost	0,022	0,018	1,422	0,233	1,022	0,986	1,060
Pol	0,562	0,218	6,674	0,010	1,754	1,145	2,687
Broj morbiditeta	0,687	0,150	21,003	$< 0,001$	1,988	1,482	2,668
ICD-10-CM kod E00-E90	0,233	0,424	0,302	0,582	1,262	0,550	2,898
ICD-10-CM kod F01-F99	0,916	0,304	9,112	0,003	2,500	1,379	4,532
ICD-10-CM kod G00-G99	1,784	0,389	21,027	$< 0,001$	5,954	2,777	12,765
ICD-10-CM kod I00-I99	-0,622	0,310	4,020	0,045	0,537	0,292	0,986
ICD-10-CM kod J00-J99	-0,041	0,307	0,018	0,894	0,960	0,525	1,753
ICD-10-CM kod K00-K90	-1,193	0,469	6,460	0,011	0,303	0,121	0,761
ICD-10-CM kod N00-N90	-1,043	0,539	3,749	0,053	0,352	0,123	1,013

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj faktora rizika koji su karakteristika pacijenta na verovatnoću da će pacijenti starosti od 19 do 44 godine sa polifarmacijom biti izloženi klinički značajnim pLLI. Model je imao deset nezavisnih promenljivih (starost, pol, broj morbiditeta, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93 i ICD-10-CM kod N00-N99), a nezavisne promenljive sa malim brojem slučajeva u grupi nisu bile uključene u model. Kao što je prikazano u tabeli 34, šest nezavisnih promenljivih (pol, broj morbiditeta, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99 i ICD-10-CM kod K00-K93) dale su jedinstven statistički doprinos modelu. Najjači prediktor izloženosti pLLI bio je ICD-10-CM kod G00-G99, čiji je količnik verovatnoće bio 5,954, referentna grupa bili su pacijenti bez bolesti nervnog sistema. Stoga, zaključeno je da su pacijenti sa bolestima nervnog sistema imali preko 5 (gotovo šest) puta veću verovatnoću za pojavu pLLI od onih koji nisu imali pomenuta oboljenja, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki. Količnici verovatnoće za ICD-10-CM kod I00-I99 i ICD-10-CM kod K00-K93 su bili 0,537 i 0,303 (manji od 1), sledstveno, što pokazuje da su pacijenti sa bolestima cirkulatornog i digestivnog sistema imali 0,537 i 0,303 puta manju izloženost klinički značajnim pLLI, sledstveno, od onih koji nisu imali navedene dijagnoze, uz sve ostale faktore u modelu jednake.

Tabela 35. Starost 19-44 godine: karakteristike terapije kao faktori rizika za klinički značajne potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Broj lekova	0,792	0,097	66,505	< 0,001	2,208	1,825	2,671
ATC kod A	-0,700	0,390	3,219	0,073	0,497	0,231	1,067
ATC kod B	-0,863	0,656	1,733	0,188	0,422	0,117	1,525
ATC kod C	-0,624	0,288	4,686	0,030	0,536	0,305	0,943
ATC kod J	-0,126	0,292	0,187	0,666	0,881	0,497	1,562
ATC kod N	0,991	0,326	9,247	0,002	2,694	1,422	5,103
ATC kod R	-0,081	0,471	0,029	0,864	0,922	0,366	2,323

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj faktora rizika koji su karakteristika terapije na verovatnoću da će pacijenti populacije starosti od 19 do 44 godine biti izloženi klinički značajnim pLLI. Model je imao sedam nezavisnih promenljivih (broj lekova, ATC kod A, ATC kod B, ATC

kod C, ATC kod J, ATC kod N i ATC kod R), a nezavisne promenljive sa malim brojem slučajeva u grupi nisu bile uključene u model. Kao što je prikazano u tabeli 35, tri nezavisne promenljive dale su jedinstven statistički doprinos modelu (broj lekova, ATC kod C i ATC kod N). Lekovi za lečenje bolesti nervnog sistema bili su najznačajniji prediktor za pojavu klinički značajnih pLLI, količnik verovatnoće bio je 2,694. To znači da su pacijenti koji su u terapiji imali lekove za bolesti nervnog sistema imali 2 puta veću verovatnoću za izloženost pLLI od onih koji u terapiji nisu imali takve lekove, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki. Količnik verovatnoće za ATC kod C je bio 0,536, manji od 1, što pokazuje da su pacijenti koji su u terapiji imali lekove za bolesti kardiovaskularnog sistema imali za 0,536 puta manju izloženost od onih bez takvih lekova u terapiji, uz sve ostale faktore u modelu jednake.

5.1.7. Starost 45-64 godine: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

U tabeli 36 za populaciju starosti od 45-64 godine, t-testom nezavisnih uzoraka upoređene su vrednosti za tri varijable - prosečna starost, prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova u terapiji u grupi izloženih i u grupi pacijenata koji nisu bili izloženi pLLI. Razlika je bila statistički značajna za dve varijable – prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova, veličina razlike bila je velika ($\eta^2=0,163$ i $\eta^2=0,254$, sledstveno).

Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za sedamnaest varijabli (pol, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M94, ICD-10-CM kod N00-N99, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Za samo dve varijable – pol i ICD-10-CM kod N00-N99 nije postojala statistički značajna razlika između grupe izloženih i grupe neizloženih pacijenata pLLI, za preostalih petnaest varijabli razlika je bila statistički značajna i veličina razlike bila je mala (f koeficijent $< 0,30$), izuzetak je razlika za varijablu ATC kod N koja je imala srednji uticaj (f koeficijent=0,315).

Tabela 36. Starost 45-64 godine: opšte karakteristike i izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

Karakteristike	Izloženi (N=971)	Neizloženi (N=782)	P	Veličina uticaja
Prosečna starost, godine (\pm SD)	56,42 (5,28)	56,56 (5,27)	0,917	0,000*
Ženski pol, [n(%)]	574 (59,1)	443 (56,6)	0,322	-0,025**
Prosečan broj dijagnoza, (\pm SD)	2,80 (1,27)	1,84 (0,90)	< 0,001	0,163*
ICD-10-CM kod E00-E90, [n(%)] (endokrine, bolesti metabolizma i ishrane)	328 (33,8)	152 (19,4)	< 0,001	0,160**
ICD-10-CM kod F01-F99, [n(%)] (mentalne i bolesti ponašanja)	415 (42,7)	132 (16,9)	< 0,001	0,277**
ICD-10-CM kod G00-G99, [n(%)] (bolesti nervnog sistema)	51 (5,3)	21 (2,7)	0,010	0,064**
ICD-10-CM kod I00-I99, [n(%)] (bolesti cirkulatornog sistema)	798 (82,2)	610 (78,0)	0,033	0,052**
ICD-10-CM kod J00-J99, [n(%)] (bolesti respiratornog sistema)	207 (21,3)	110 (14,1)	< 0,001	0,094**
ICD-10-CM kod K00-K93, [n(%)] (bolesti digestivnog sistema)	115 (11,8)	56 (7,2)	0,001	0,078**
ICD-10-CM kod M00-M94, [n(%)] (bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva)	85 (8,8)	35 (4,5)	0,001	0,084**
ICD-10-CM kod N00-N99, [n(%)] (bolesti genitourinarnog sistema)	80 (8,2)	66 (8,4)	0,949	-0,004**
Prosečan broj lekova u terapiji, (\pm SD)	5,15 (2,14)	3,17 (1,21)	< 0,001	0,254*
ATC kod A, [n(%)] (alimentarni trakt i metabolizam)	213 (27,1)	172 (22,4)	0,038	0,054**
ATC kod B, [n(%)] (krv i krvotvorni organi)	115 (11,8)	22 (2,8)	< 0,001	0,167**
ATC kod C, [n(%)] (kardiovaskularni sistem)	807 (83,1)	619 (79,2)	0,040	0,050**
ATC kod H, [n(%)] (hormonski preparati za sistemsku primenu, ...)	49 (5,0)	19 (2,4)	0,007	0,067**
ATC kod J, [n(%)] (antiinfektivni za sistemsku primenu),	125 (12,9)	45 (5,8)	< 0,001	0,120**
ATC kod M, [n(%)] (mišićno-koštani sistem),	93 (9,6)	24 (3,1)	< 0,001	0,130**
ATC kod N, [n(%)] (nervni sistem)	510 (52,5)	169 (21,6)	< 0,001	0,315**
ATC kod R, [n(%)] (respiratorni sistem)	135 (13,9)	42 (5,4)	< 0,001	0,141**

p vrednosti < 0,05 smatrane su klinički značajnim
* eta kvadrat – tumačenje: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – umeren uticaj, 0,14 – veliki uticaj
** fi koeficijent – tumačenje: 0,10 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

Tabela 37. Starost 45-64 godine: karakteristike pacijenta kao faktori rizika za potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Starost	-0,006	0,011	0,334	0,563	0,994	0,973	1,015
Pol	-0,092	0,111	0,690	0,406	0,912	0,734	1,133
Broj morbiditeta	0,737	0,086	72,963	< 0,001	2,089	1,764	2,473
ICD-10-CM kod E00-E90	0,342	0,155	4,860	0,027	1,408	1,039	1,908
ICD-10-CM kod F01-F99	1,158	0,159	53,281	< 0,001	3,182	2,332	4,342
ICD-10-CM kod G00-G99	0,636	0,308	4,274	0,039	1,889	1,034	3,451
ICD-10-CM kod I00-I99	0,379	0,166	5,190	0,023	1,461	1,054	2,024
ICD-10-CM kod J00-J99	0,069	0,174	0,157	0,692	1,071	0,762	1,507
ICD-10-CM kod K00-K90	-0,050	0,222	0,051	0,821	0,951	0,616	1,469
ICD-10-CM kod M00-M99	0,267	0,243	1,212	0,271	1,307	0,812	2,103
ICD-10-CM kod N00-N90	-0,662	0,225	8,703	0,003	0,516	0,332	0,801

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj faktora rizika koji su karakteristika pacijenta na verovatnoću da će pacijenti starosti od 45 do 64 godine sa polifarmacijom biti izloženi pLLI. Model je imao jedanaest nezavisnih promenljivih (starost, pol, broj morbiditeta, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M99 i ICD-10-CM kod N00-N99). Kao što je prikazano u tabeli 37, šest nezavisnih promenljivih (broj morbiditeta, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99 i ICD-10-CM kod N00-N90) dalo je jedinstven statistički doprinos modelu. Najjači prediktor izloženosti pLLI bio je ICD-10-CM kod F01-F99, čiji je količnik verovatnoće bio 3,182, referentna grupa bili su pacijenti bez mentalnih bolesti i bolesti ponašanja. Stoga, zaključeno je da su pacijenti sa mentalnim bolestima i bolestima ponašanja imali 3 puta veću verovatnoću za pojavu pLLI od onih koji nisu imali pomenuta oboljenja, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki. Količnik verovatnoće za ICD-10-CM kod N00-N99 bio je 0,516, manji od 1, što znači da su pacijenti sa bolestima genitourinarnog sistema imali za 0,516 puta manju verovatnoću za izloženost pLLI od onih bez dijagnostifikovanih bolesti genitourinarnog sistema, uz sve ostale faktore u modelu jednake.

Tabela 38. Starost 45-64 godine: karakteristike terapije kao faktori rizika za potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Broj lekova	0,621	0,056	123,971	< 0,001	1,860	1,668	2,075
ATC kod A	0,082	0,153	0,287	0,592	1,086	0,804	1,466
ATC kod B	1,104	0,290	14,501	0,000	3,017	1,709	5,327
ATC kod C	0,181	0,172	1,119	0,290	1,199	0,857	1,678
ATC kod H	0,296	0,356	0,692	0,405	1,345	0,669	2,701
ATC kod J	-0,195	0,238	0,669	0,413	0,823	0,516	1,313
ATC kod M	1,041	0,289	12,932	< 0,001	2,832	1,606	4,993
ATC kod N	1,662	0,146	129,495	< 0,001	5,269	3,958	7,016
ATC kod R	0,758	0,248	9,316	0,002	2,135	1,312	3,474

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj više faktora rizika koji su karakteristike terapije na verovatnoću da će pacijenti starosti od 45 do 64 godine u Domu zdravlja biti izloženi pLLI. Model je imao devet nezavisnih promenljivih (broj lekova, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Kao što je prikazano u tabeli 38, četiri nezavisne promenljive nisu dale jedinstven statistički doprinos modelu (ATC kod A, ATC kod C, ATC kod H i ATC kod J). Lekovi za lečenje bolesti nervnog sistema bili su najznačajniji prediktor za pojavu pLLI, količnik verovatnoće bio je 5,269. To znači da pacijenti koji su u terapiji imali lekove za bolesti nervnog sistema su imali i 5 puta veću verovatnoću za izloženost pLLI od onih koji u terapiji nisu imali takve lekove, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki.

5.1.8. Starost 45-64 godine: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama

Tabela 39. Starost 45-64 godine: opšte karakteristike i izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama

Karakteristike	Izloženi (N=559)	Neizloženi (N=1194)	p	Veličina uticaja
Prosečna starost, godine (\pm SD)	56,66 (5,23)	56,40 (5,30)	0,345	0,001*
Ženski pol, [n(%)]	322 (57,6)	695 (58,2)	0,851	0,006**
Prosečan broj dijagnoza, (\pm SD)	2,99 (1,31)	2,08 (1,05)	< 0,001	0,104*
ICD-10-CM kod E00-E90, [n(%)] (endokrine, bolesti metabolizma i ishrane)	239 (42,8)	241 (20,2)	< 0,001	0,236**
ICD-10-CM kod F01-F99, [n(%)] (mentalne i bolesti ponašanja),	211 (37,7)	336 (28,1)	< 0,001	0,097**
ICD-10-CM kod G00-G99, [n(%)] (bolesti nervnog sistema)	33 (5,9)	39 (3,3)	0,014	0,062**
ICD-10-CM kod I00-I99, [n(%)] (bolesti cirkulatornog sistema)	486 (86,9)	922 (77,2)	< 0,001	0,114**
ICD-10-CM kod J00-J99, [n(%)] (bolesti respiratornog sistema)	125 (22,4)	192 (16,1)	0,002	0,076**
ICD-10-CM kod K00-K93, [n(%)] (bolesti digestivnog sistema)	61 (10,9)	110 (9,2)	0,302	0,027**
ICD-10-CM kod M00-M94, [n(%)] (bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva)	47 (8,4)	73 (6,1)	0,095	0,042**
ICD-10-CM kod N00-N99, [n(%)] (bolesti genitourinarnog sistema)	47 (8,4)	99 (8,3)	1,000	0,002**
Prosečan broj lekova u terapiji, (\pm SD)	5,65 (2,24)	3,61 (1,56)	< 0,001	0,178*
ATC kod A, [n(%)] (alimentarni trakt i metabolizam)	117 (29,0)	268 (23,3)	0,027	0,058**
ATC kod B, [n(%)] (krv i krvotvorni organi)	66 (11,8)	71 (5,9)	< 0,001	0,102**
ATC kod C, [n(%)] (kardiovaskularni sistem)	490 (87,7)	936 (78,4)	< 0,001	0,111**
ATC kod H, [n(%)] (hormonski preparati za sistemsku primenu, ...)	24 (4,3)	44 (3,7)	0,630	0,015**
ATC kod J, [n(%)] (antiinfektivi za sistemsku primenu)	82 (14,7)	88 (7,4)	< 0,001	0,115**
ATC kod M, [n(%)] (mišićno-koštani sistem)	56 (10,0)	61 (5,1)	< 0,001	0,092**
ATC kod N, [n(%)] (nervni sistem),	256 (45,8)	423 (35,4)	< 0,001	0,099**
ATC kod R, [n(%)] (respiratorni sistem)	76 (13,6)	101 (8,5)	0,001	0,079**

p vrednosti < 0,05 smatrane su klinički značajnim

* eta kvadrat – tumačenje: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – umeren uticaj, 0,14 – veliki uticaj

** fi koeficijent – tumačenje: 0,10 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

U tabeli 39, za populaciju starosti od 45 – 64 godine u Domu zdravlja, t-testom nezavisnih uzoraka upoređene su vrednosti za tri varijable - prosečna starost, prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova u terapiji u grupi izloženih i u grupi pacijenata koji nisu bili izloženi klinički značajnim pLLI. Razlika je bila statistički značajna za dve varijable, ali je veličina razlike bila umerena za prosečan broj dijagnoza (eta kvadrat=0,104), dok je za prosečan broj lekova u terapiji bila velika (eta kvadrat=0,178).

Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za sedamnaest varijabli (pol, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M94, ICD-10-CM kod N00-N99, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Za pet varijabli – pol, ATC kod H, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M94 i ICD-10-CM kod N00-N99 nije postojala statistički značajna razlika između grupe izloženih i grupe neizloženih pacijenata klinički značajnim pLLI, za preostalih dvanaest varijabli razlika je bila statistički značajna i veličina razlike bila je mala (fi koeficijent < 0,30).

Tabela 40. Starost 45 – 64 godine: karakteristike pacijenta kao faktori rizika za klinički značajne potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Starost	-0,010	0,011	0,815	0,367	0,990	0,969	1,012
Pol	0,004	0,114	0,002	0,969	1,005	0,803	1,256
Broj morbiditeta	0,624	0,077	64,997	< 0,001	1,866	1,603	2,171
ICD-10-CM kod E00-E90	0,565	0,145	15,193	< 0,001	1,759	1,324	2,337
ICD-10-CM kod F01-F99	0,135	0,145	0,875	0,350	1,145	0,862	1,521
ICD-10-CM kod G00-G99	0,543	0,274	3,917	0,048	1,721	1,005	2,945
ICD-10-CM kod I00-I99	0,377	0,175	4,645	0,031	1,458	1,035	2,054
ICD-10-CM kod J00-J99	-0,005	0,167	0,001	0,975	0,995	0,717	1,380
ICD-10-CM kod K00-K90	-0,492	0,216	5,169	0,023	0,612	0,400	0,934
ICD-10-CM kod M00-M99	-0,162	0,226	0,512	0,474	0,850	0,546	1,325
ICD-10-CM kod N00-N90	-0,643	0,226	8,083	0,004	0,526	0,337	0,819

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživana je uticaj faktora rizika koji su karakteristika pacijenta na verovatnoću da će pacijenti Doma zdravlja u starosnoj dobi od 45 do 64 godine sa polifarmacijom biti izloženi klinički značajnim pLLI. Model je imao jedanaest nezavisnih

promenljivih (starost, pol, broj morbiditeta, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M99 i ICD-10-CM kod N00-N99). Kao što je prikazano u tabeli 40, šest nezavisnih promenljivih (broj morbiditeta, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod K00-K93 i ICD-10-CM kod N00-N90) dalo je jedinstven statistički doprinos modelu. Najjači prediktor izloženosti potencijalnim lek-lek interakcijama bio je broj morbiditeta, čiji je količnik verovatnoće bio 1,866, potom ICD-10-CM kod E00-E90 i ICD-10-CM kod G00-G99, čiji su količnici verovatnoće bili 1,759 i 1,721, sledstveno. Stoga, zaključeno je da je svaki dodati morbiditet povećavao verovatnoću za izloženost za 1,866 puta, dok pacijenti sa endokrinim, bolestima metabolizma i ishrane kao i bolestima nervnog sistema su imali za 1,759 i 1,721 puta veću izloženost od onih pacijenata koji nisu imali pomenute dijagnoze, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki. Količnik verovatnoće za ICD-10-CM kod K00-K93 i ICD-10-CM kod N00-N99 su bili 0,612 i 0,526, sledstveno, što pokazuje da su pacijenti sa bolestima digestivnog i genitourinarnog sistema imali za 0,612 i 0,526 puta manju izloženost, sledstveno, od onih koji nisu imali navedene dijagnoze, uz sve ostale faktore u modelu jednake.

Tabela 41. Starost 45 – 64 godine: karakteristike terapije kao faktori rizika za klinički značajne potencijalne lek-lek interakcije

	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Broj lekova	0,552	0,049	127,052	< 0,001	1,736	1,578	1,911
ATC kod A	-0,081	0,152	0,283	0,595	0,922	0,684	1,243
ATC kod B	-0,094	0,242	0,150	0,698	0,910	0,566	1,464
ATC kod C	-0,060	0,183	0,106	0,744	0,942	0,659	1,348
ATC kod H	-0,394	0,326	1,458	0,227	0,674	0,356	1,278
ATC kod J	0,073	0,213	0,118	0,731	1,076	0,709	1,633
ATC kod M	0,240	0,242	0,983	0,321	1,271	0,791	2,044
ATC kod N	0,345	0,142	5,884	0,015	1,412	1,068	1,866
ATC kod R	-0,314	0,226	1,937	0,164	0,730	0,469	1,137

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživana je uticaj faktora rizika koji su karakteristika terapije na verovatnoću da će pacijenti populacije starosti od 45 do 64 godine biti izloženi klinički značajnim pLLI. Model je imao devet nezavisnih promenljivih (broj lekova, ATC kod A, ATC kod B, ATC

kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Kao što je prikazano u tabeli 41, samo dve nezavisne promenljive dale su jedinstven statistički doprinos modelu (broj lekova, i ATC kod N). Broj lekova u terapiji bio je značajniji prediktor za pojavu klinički značajnih pLLI, količnik verovatnoće bio je 1,736. To znači da je svaki dodati lek u terapiji povećavao verovatnoću za izloženost klinički značajnim potencijalnim interakcijama za 1,736 puta, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki.

5.1.9. Starost ≥ 65 godina: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

U tabeli 42 za populaciju ≥ 65 godina, t-testom nezavisnih uzoraka upoređene su vrednosti za tri varijable - prosečna starost, prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova u terapiji u grupi izloženih i u grupi pacijenata koji nisu bili izloženi pLLI. Razlika je bila statistički značajna za dve varijable – prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova, i veličina razlike bila je velika (eta kvadrat=0,205 i eta kvadrat=0,325, sledstveno).

Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za sedamnaest varijabli (pol, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M94, ICD-10-CM kod N00-N99, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Za samo tri varijable – pol, ICD-10-CM kod G00-G99 i ICD-10-CM kod N00-N99 nije postojala statistički značajna razlika između grupe izloženih i grupe neizloženih pacijenata pLLI u Domu zdravlja, za četrnaest varijabli razlika je bila statistički značajna, a veličina razlike je bila mala (fi koeficijent $< 0,30$).

Tabela 42. Starost \geq 65 godina: Opšte karakteristike i izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama

Karakteristike	Izloženi (N=1219)	Neizloženi (N=803)	P	Veličina uticaja
Prosečna starost, godine (\pm SD)	74,13 (5,86)	73,90 (5,87)	0,382	0,000*
Ženski pol, [n(%)]	751 (61,6)	463 (57,7)	0,084	-0,039**
Prosečan broj dijagnoza, (\pm SD)	3,06 (1,25)	1,95 (0,93)	< 0,001	0,205*
ICD-10-CM kod E00-E90, [n(%)] (endokrine, bolesti metabolizma i ishrane),	431 (35,4)	101 (12,6)	< 0,001	0,253**
ICD-10-CM kod F01-F99, [n(%)] (mentalne i bolesti ponašanja),	323 (26,5)	89 (11,1)	< 0,001	0,187**
ICD-10-CM kod G00-G99, [n(%)] (bolesti nervnog sistema),	80 (6,6)	39 (4,9)	0,134	0,035**
ICD-10-CM kod I00-I99, [n(%)] (bolesti cirkulatornog sistema),	1160 (95,2)	728 (90,7)	< 0,001	0,089**
ICD-10-CM kod J00-J99, [n(%)] (bolesti respiratornog sistema),	283 (23,2)	58 (7,2)	< 0,001	0,209**
ICD-10-CM kod K00-K93, [n(%)] (bolesti digestivnog sistema),	107 (8,8)	41 (5,1)	0,003	0,069**
ICD-10-CM kod M00-M94, [n(%)] (bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva)	154 (12,6)	30 (3,7)	< 0,001	0,151**
ICD-10-CM kod N00-N99, [n(%)] (bolesti genitourinarnog sistema)	186 (15,3)	123 (15,3)	1,000	-0,001**
Prosečan broj lekova u terapiji, (\pm SD)	5,57 (2,07)	3,29 (1,22)	< 0,001	0,325*
ATC kod A, [n(%)] (alimentarni trakt i metabolizam)	488 (40,0)	131 (16,3)	< 0,001	0,252**
ATC kod B, [n(%)] (krv i krvotvorni organi)	187 (15,3)	38 (4,7)	< 0,001	0,165**
ATC kod C, [n(%)] (kardiovaskularni sistem)	1164 (95,5)	723 (90,0)	< 0,001	0,107**
ATC kod H, [n(%)] (hormonski preparati za sistemsku primenu, ...)	50 (4,1)	11 (1,4)	0,001	0,078**
ATC kod J, [n(%)] (antiinfektivni za sistemsku primenu)	187 (15,3)	77 (9,6)	< 0,001	0,084**
ATC kod M, [n(%)] (mišićno-koštani sistem),	156 (12,8)	24 (3,0)	< 0,001	0,169**
ATC kod N, [n(%)] (nervni sistem)	456 (37,4)	150 (18,7)	< 0,001	0,200**
ATC kod R, [n(%)] (respiratorni sistem)	226 (18,5)	21 (2,6)	< 0,001	0,238**

p vrednosti < 0,05 smatrane su klinički značajnim
 * eta kvadrat – tumačenje: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – umeren uticaj, 0,14 – veliki uticaj
 ** fi koeficijent – tumačenje: 0,10 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

Tabela 43. Starost ≥ 65 godina: karakteristike pacijenta kao faktori rizika za potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Starost	0,009	0,009	0,961	0,327	1,009	0,991	1,027
Pol	0,180	0,113	2,543	0,111	1,198	0,960	1,495
Broj morbiditeta	0,748	0,075	99,152	< 0,001	2,113	1,823	2,448
ICD-10-CM kod E00-E90	1,035	0,149	48,493	< 0,001	2,814	2,103	3,766
ICD-10-CM kod F01-F99	0,744	0,159	22,021	< 0,001	2,105	1,543	2,873
ICD-10-CM kod G00-G99	0,124	0,246	0,254	0,614	1,132	0,699	1,834
ICD-10-CM kod I00-I99	0,610	0,225	7,368	0,007	1,840	1,185	2,857
ICD-10-CM kod J00-J99	1,018	0,181	31,699	< 0,001	2,769	1,942	3,947
ICD-10-CM kod K00-K90	-0,023	0,233	0,010	0,921	0,977	0,619	1,543
ICD-10-CM kod M00-M99	0,824	0,234	12,351	< 0,001	2,279	1,440	3,609
ICD-10-CM kod N00-N90	-0,598	0,171	12,176	< 0,001	0,550	0,393	0,769

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj faktora rizika koji su karakteristika pacijenta na verovatnoću da će pacijenti Doma zdravlja, starosti ≥ 65 godine sa polifarmacijom biti izloženi pLLI. Model je imao jedanaest nezavisnih promenljivih (starost, pol, broj morbiditeta, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M99 i ICD-10-CM kod N00-N99). Kao što je prikazano u tabeli 43, sedam nezavisnih promenljivih (broj morbiditeta, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod M00-M99 i ICD-10-CM kod N00-N90) dalo je jedinstven statistički doprinos modelu. Najjači prediktor izloženosti pLLI bio je ICD-10-CM kod E00-E90, čiji je količnik verovatnoće bio 2,814, referentna grupa bili su pacijenti bez endokrinih bolesti, bolesti metabolizma i ishrane. Stoga, zaključeno je da su pacijenti sa ICD-10-CM kod E00-E90 imali preko 2 puta veću verovatnoću za pojavu pLLI od onih koji nisu imali pomenuta oboljenja, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki. Značajan prediktor izloženosti bio je i ICD-10-CM kod J00-J99, čiji je količnik verovatnoće 2,769, referentna grupa bili su pacijenti bez bolesti respiratornog sistema. Suprotno, količnik verovatnoće za ICD-10-CM kod N00-N99 bio je 0,550, manji od 1, što znači da su pacijenti sa bolestima genitourinarnog sistema imali za 0,550 puta manju verovatnoću za izloženost pLLI od onih bez dijagnostifikovanih bolesti genitourinarnog sistema, uz sve ostale faktore u modelu jednake.

Tabela 44. Starost ≥ 65 godina: karakteristike pacijenta kao faktori rizika za potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Broj lekova	0,715	0,048	217,654	< 0,001	2,045	1,860	2,249
ATC kod A	0,972	0,143	46,152	< 0,001	2,643	1,997	3,498
ATC kod B	0,958	0,227	17,751	< 0,001	2,607	1,669	4,070
ATC kod C	0,954	0,245	15,152	< 0,001	2,597	1,606	4,199
ATC kod H	0,351	0,428	0,670	0,413	0,413	0,613	3,289
ATC kod J	0,149	0,193	0,599	0,439	1,161	0,795	1,695
ATC kod M	1,486	0,260	32,704	< 0,001	4,421	2,656	7,358
ATC kod N	0,979	0,141	48,194	< 0,001	2,661	2,019	3,508
ATC kod R	1,587	0,274	33,539	< 0,001	4,888	2,857	8,363

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživana je uticaj faktora rizika koji su karakteristika terapije na verovatnoću da će pacijenti starosti ≥ 65 godina biti izloženi pLLI. Model je imao devet nezavisnih promenljivih (broj lekova, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Kao što je prikazano u tabeli 44, samo dve nezavisne promenljive nisu dale jedinstven statistički doprinos modelu (ATC kod H i ATC kod J). Lekovi za lečenje bolesti respiratornog sistema bili su najznačajniji prediktor za pojavu pLLI, Količnik verovatnoće bio je 4,888. To znači da su pacijenti koji su u terapiji imali lekove za bolesti respiratornog sistema imali preko 4 puta veću verovatnoću za izloženost pLLI od onih koji u terapiji nisu imali takve lekove, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki. Značajan prediktor za pojavu pLLI u gerijatrijskoj populaciji Doma zdravlja bio je i ATC kod M, čiji je količnik verovatnoće bio 4,421.

5.1.10. Starost \geq 65 godina: opšte karakteristike i rizični faktori za izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama

Tabela 45. Starost \geq 65 godina: opšte karakteristike i izloženost klinički značajnim potencijalnim lek-lek interakcijama

Karakteristike	Izloženi (N=755)	Neizloženi (N=1267)	p	Veličina uticaja
Prosečna starost, godine (\pm SD)	74,16 (5,84)	73,97 (5,88)	0,494	0,000*
Ženski pol, [n(%)]	458 (60,7)	756 (59,7)	0,693	-0,010**
Prosečan broj dijagnoza, (\pm SD)	3,23 (1,30)	2,26 (1,08)	< 0,001	0,128*
ICD-10-CM kod E00-E90, [n(%)] (endokrine, bolesti metabolizma i ishrane)	319 (42,3)	213 (16,8)	< 0,001	0,279**
ICD-10-CM kod F01-F99, [n(%)] (mentalne i bolesti ponašanja),	171 (22,6)	241 (19,0)	0,057	0,044**
ICD-10-CM kod G00-G99, [n(%)] (bolesti nervnog sistema),	45 (6,0)	74 (5,8)	0,990	0,002**
ICD-10-CM kod I00-I99, [n(%)] (bolesti cirkulatornog sistema)	730 (96,7)	1158 (91,4)	< 0,001	0,103**
ICD-10-CM kod J00-J99, [n(%)] (bolesti respiratornog sistema)	199 (26,4)	142 (11,2)	< 0,001	0,196**
ICD-10-CM kod K00-K93, [n(%)] (bolesti digestivnog sistema)	61 (8,1)	87 (6,9)	0,355	0,023**
ICD-10-CM kod M00-M94, [n(%)] (bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva)	89 (11,8)	95 (7,5)	0,002	0,072**
ICD-10-CM kod N00-N99, [n(%)] (bolesti genitourinarnog sistema)	107 (14,2)	202 (15,9)	0,314	-0,024**
Prosečan broj lekova u terapiji, (\pm SD)	6,07 (2,11)	3,83 (1,59)	< 0,001	0,240*
ATC kod A, [n(%)] (alimentarni trakt i metabolizam)	345 (45,7)	274 (21,6)	< 0,001	0,253**
ATC kod B, [n(%)] (krv i krvotvorni organi)	114 (15,1)	111 (8,8)	< 0,001	0,097**
ATC kod C, [n(%)] (kardiovaskularni sistem)	737 (97,6)	1150 (90,8)	< 0,001	0,133**
ATC kod H, [n(%)] (hormonski preparati za sistemsku primenu, ...)	29 (3,8)	32 (2,5)	0,124	0,037**
ATC kod J, [n(%)] (antiinfektivi za sistemsku primenu)	136 (18,0)	128 (10,1)	< 0,001	0,114**
ATC kod M, [n(%)] (mišićno-koštani sistem)	86 (11,4)	94 (7,4)	0,003	0,067**
ATC kod N, [n(%)] (nervni sistem)	252 (33,4)	354 (27,9)	0,011	0,057**
ATC kod R, [n(%)] (respiratorni sistem)	154 (20,4)	93 (7,3)	< 0,001	0,193**

p vrednosti < 0,05 smatrane su klinički značajnim
 * eta kvadrat – tumačenje: 0,01 – mali uticaj, 0,06 – umeren uticaj, 0,14 – veliki uticaj
 ** fi koeficijent – tumačenje: 0,10 – mali uticaj, 0,30 – srednji uticaj, 0,50 – veliki uticaj

U tabeli 45 za pacijente Doma zdravlja starosti ≥ 65 godina, t-testom nezavisnih uzoraka upoređene su vrednosti za tri varijable - prosečna starost, prosečan broj dijagnoza i prosečan broj lekova u terapiji u grupi izloženih i u grupi pacijenata koji nisu bili izloženi klinički značajnim pLLI. Razlika je bila statistički značajna za dve varijable, ali je veličina razlike za prosečan broj dijagnoza ($\eta^2=0,128$) bila umerena, dok je za prosečan broj lekova u terapiji bila velika ($\eta^2=0,240$).

Hi-kvadrat test nezavisnosti sproveden je za sedamnaest varijabli (pol, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M94, ICD-10-CM kod N00-N99, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R). Za šest varijabli – pol, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod K00-K93 i ICD-10-CM kod N00-N99 i ATC kod H nije postojala statistički značajna razlika između grupe izloženih i grupe neizloženih pacijenata klinički značajnim pLLI, za preostalih jedanaest varijabli razlika je bila statistički značajna i veličina razlike bila je mala (f koeficijent $< 0,30$).

Tabela 46. Starost ≥ 65 godina: karakteristike pacijenta kao faktori rizika za klinički značajne potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Starost	0,008	0,009	0,838	0,360	1,008	0,991	1,026
Pol	0,052	0,111	0,222	0,637	1,054	0,848	1,309
Broj morbiditeta	0,697	0,066	111,401	$< 0,001$	2,008	1,765	2,286
ICD-10-CM kod E00-E90	0,851	0,127	44,948	$< 0,001$	2,341	1,826	3,002
ICD-10-CM kod F01-F99	-0,256	0,142	3,262	0,071	0,774	0,587	1,022
ICD-10-CM kod G00-G99	-0,186	0,228	0,663	0,416	0,830	0,531	1,299
ICD-10-CM kod I00-I99	0,599	0,255	5,511	0,019	1,820	1,104	2,999
ICD-10-CM kod J00-J99	0,565	0,149	14,310	$< 0,001$	1,760	1,313	2,358
ICD-10-CM kod K00-K90	-0,541	0,214	6,362	0,012	0,582	0,383	0,886
ICD-10-CM kod M00-M99	-0,132	0,187	0,500	0,479	0,876	0,607	1,264
ICD-10-CM kod N00-N90	-0,801	0,168	22,744	$< 0,001$	0,449	0,323	0,624

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživao je uticaj faktora rizika koji su karakteristika pacijenta na verovatnoću da će pacijenti starosti ≥ 65 godina sa polifarmacijom biti izloženi klinički

značajnim pLLI. Model je imao jedanaest nezavisnih promenljivih (starost, pol, broj morbiditeta, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod F01-F99, ICD-10-CM kod G00-G99, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93, ICD-10-CM kod M00-M99 i ICD-10-CM kod N00-N99). Kao što je prikazano u tabeli 46, šest nezavisnih promenljivih (broj morbiditeta, ICD-10-CM kod E00-E90, ICD-10-CM kod I00-I99, ICD-10-CM kod J00-J99, ICD-10-CM kod K00-K93 i ICD-10-CM kod N00-N90) dalo je jedinstven statistički doprinos modelu. Najjači prediktor izloženosti klinički značajnim pLLI bio je ICD-10-CM kod E00-E90, čiji je količnik verovatnoće bio 2,341, sledio je broj morbiditeta, čiji je količnici verovatnoće bio 2,008. Stoga, zaključeno je da pacijenti sa endokrinim, bolestima metabolizma i ishrane su imali preko 2 puta veću verovatnoću za izloženost od onih pacijenata koji nisu imali pomenutu dijagnozu, dok je svaki dodati morbiditet takođe povećavao izloženost za preko 2 puta, kada su svi ostali faktori u modelu bili jednaki. Količnici verovatnoće za ICD-10-CM kod K00-K93 i ICD-10-CM kod N00-N99 su bili 0,582 i 0,449, sledstveno, što pokazuje da su pacijenti starosti ≥ 65 godina u Domu zdravlja sa bolestima digestivnog i genitourinarnog sistema imali za 0,612 i 0,526 puta manju izloženost od onih koji nisu imali navedene dijagnoze, uz sve ostale faktore u modelu jednake.

Tabela 47. Starost ≥ 65 godina: karakteristike pacijenta kao faktori rizika za klinički značajne potencijalne lek-lek interakcije

Faktori rizika	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Donja granica	Gornja granica
Broj lekova	0,625	0,040	241,331	< 0,001	1,868	1,726	2,021
ATC kod A	0,603	0,122	24,357	< 0,001	1,828	1,439	2,323
ATC kod B	-0,146	0,179	0,670	0,413	0,864	0,608	1,227
ATC kod C	1,121	0,309	13,201	< 0,001	3,069	1,676	5,619
ATC kod H	-0,493	0,350	1,985	0,159	0,611	0,308	1,213
ATC kod J	0,210	0,170	1,532	0,216	1,234	0,885	1,720
ATC kod M	0,065	0,190	0,116	0,733	1,067	0,735	1,549
ATC kod N	-0,166	0,125	1,776	0,183	0,847	0,663	1,082
ATC kod R	0,145	0,184	0,622	0,430	1,156	0,806	1,657

B-koeficijent regresije, SE-standardna greška, OR-količnik verovatnoće, CI-interval poverenja

Logističkom regresijom istraživana je uticaj faktora rizika koji su karakteristika terapije na verovatnoću da će pacijenti starosti ≥ 65 godina biti izloženi klinički značajnim pLLI. Model je imao devet nezavisnih promenljivih (broj lekova, ATC kod A, ATC kod B, ATC kod C, ATC

kod H, ATC kod J, ATC kod M, ATC kod N i ATC kod R. Kao što je prikazano u tabeli 47, samo su tri nezavisne promenljive dale jedinstven statistički doprinos modelu (broj lekova, ATC kod A i ATC kod C). ATC kod C bio je najznačajniji prediktor za pojavu klinički značajnih pLLI, količnik verovatnoće bio je 3,069. To znači da su pacijenti koji su u terapiji imali lekove koji deluju na kardiovaskularni sistem imali i 3 puta veću verovatnoću za izloženost klinički značajnim interakcijama.

5.1.11. Frekvencija i tip identifikovanih potencijalnih lek-lek interakcija

Tabela 48. Frekvencija i tip identifikovanih potencijalnih lek-lek interakcija kod pacijenata Doma zdravlja u različitim grupama

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]				
				Populacija u celosti	0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Benzodiazepini-Beta blokatori	5	o	fk	531 (7,77)	-	41 (5,87)	274 (10,72)	216 (6,09)
Sulfonilureja-ACE inhibitori	2	b	fd	375 (5,49)	-	4 (0,57)	165 (6,46)	206 (5,81)
Benzodiazepini-SSRI	5	o	fk	339 (4,96)	-	75 (10,73)	172 (6,73)	92 (2,60)
Sulfonilureja-Beta blokatori	5	o	n	281(4,11)	-	6 (0,86)	123 (4,81)	152 (4,29)
Diuretici koji štede kalijum-ACE inhibitori	1	o	n	246 (3,60)	-	3 (0,43)	77 (3,01)	166 (4,68)
Teofilin-Beta agonisti	5	b	n	214 (3,13)	-	14 (2,00)	81 (3,17)	119 (3,36)
Diuretici Henleove petlje-ACE inhibitori	3	o	fd	208 (3,04)	-	2 (0,29)	56 (2,19)	150 (4,23)
Sulfonilureja-Tiazidi	2	o	fd	186 (2,72)	-	3 (0,43)	77 (3,01)	106 (2,99)
Teofilin-Kortikosteroidi	4	b	n	152 (2,22)	-	11 (1,57)	49 (1,92)	92 (2,60)
Beta blokatori-Diuretici Henleove petlje	5	b	fk	146 (2,14)	1 (2,94)	1 (0,14)	38 (1,49)	106 (2,99)
Opioidi-Benzodiazepini	1	b	fd	129 (1,89)	-	68 (9,73)	47 (1,84)	14 (0,39)
Beta blokatori-Nifedipin	4	b	fd	112 (1,64)	-	1 (0,14)	44 (1,72)	67 (1,89)
Beta agonisti-Beta blokatori	1	b	fd	112 (1,64)	-	6 (0,86)	49 (1,92)	57 (1,61)
ACE inhibitori-NSAIL	4	o	n	111 (1,62)	1 (2,94)	5 (0,72)	36 (1,41)	69 (1,95)
Digoksin-ACE inhibitori	4	o	n	91 (1,33)	-	-	12 (0,47)	79 (2,23)
Benzodiazepini-Aminofilin	3	b	fd	84 (1,23)	-	7 (1,00)	37 (1,45)	40 (1,13)
Benzodiazepini-Klozapin	1	b	n	82 (1,20)	-	60 (8,58)	21 (0,82)	1 (0,03)
Beta blokatori-SSRI	2	o	fk	81 (1,19)	-	9 (1,29)	43 (1,68)	29 (0,82)
Beta blokatori-NSAIL	2	o	fd	80 (1,17)	1 (2,94)	8 (1,14)	30 (1,17)	41 (1,16)
Beta blokatori-Antiholinergici	4	b	fk	74 (1,08)	-	4 (0,57)	32 (1,25)	38 (1,07)
Beta blokatori-Penicilini	2	b	fk	74 (1,08)	-	5 (0,72)	38 (1,49)	31 (0,87)
Klopidogrel-Statini	4	o	fk	72 (1,05)	-	4 (0,57)	32 (1,25)	36 (1,02)
Benzodiazepini-Karbamazepin	2	o	fk	72 (1,05)	-	40 (5,72)	18 (0,7)	14 (0,39)
Benzodiazepini-Valproat	4	o	fk	70 (1,02)	4 (11,76)	33 (4,72)	32 (1,25)	1 (0,03)
Benzodiazepini- Statini	4	o	fk	67 (0,98)	-	-	39 (1,53)	28 (0,79)
Alopurinol-ACE inhibitori	4	o	n	66 (0,97)	-	-	25 (0,98)	41 (1,16)
Insulin-Beta blokatori selektivni	5	b	fd	60 (0,88)	-	2 (0,29)	29 (1,13)	29 (0,82)

Tabela 48. Nastavak

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Populacija u celosti	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]			
					0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Beta blokatori-Hinoloni	4	o	fk	59 (0,86)	-	3 (0,43)	26 (1,02)	30 (0,85)
Diuretici Henleove petlje-Tiazidi	2	b	fd	57 (0,83)	-	1 (0,14)	9 (0,35)	47 (1,33)
Beta blokatori-Propafenon	2	b	fk	56 (0,82)	-	-	16 (0,63)	40 (1,13)
Digoksin-Beta blokatori	2	b	fk/fd	55 (0,80)	-	1 (0,14)	9 (0,35)	45 (1,27)
Benzodiazepini-Hinoloni	5	o	fk	55 (0,80)	-	7 (1,00)	25 (0,98)	23 (0,65)
Gvožđe-ACE inhibitori	4	b	fd	52 (0,76)	-	3 (0,43)	19 (0,74)	30 (0,85)
Tiazidi-NSAIL	5	o	fd	52 (0,76)	-	1 (0,14)	12 (0,47)	39 (1,10)
Tiazidi-Antiholinergici	5	o	fk	51 (0,75)	-	2 (0,29)	19 (0,74)	30 (0,85)
Antikoagulansi-Beta blokatori	4	o	n	50 (0,73)	-	1 (0,14)	12 (0,47)	37 (1,04)
Benzodiazepini-Verapamil	4	b	fk	48 (0,70)	-	1 (0,14)	12 (0,47)	35 (0,99)
Digoksin-Verapamil	1	o	fk/fd	48 (0,70)	-	-	5 (0,20)	43 (1,21)
Sulfonilureja-Diuretici Henleove petlje	5	o	n	46 (0,67)	-	-	11 (0,43)	35 (0,99)
Beta blokatori-Ranitidin	5	o	n	46 (0,67)	-	1 (0,14)	17 (0,67)	28 (0,79)
Benzodiazepini-Diltiazem	2	b	fk	45 (0,66)	-	-	15 (0,59)	30 (0,85)
Teofilin-Verapamil	4	o	fk	45 (0,66)	-	-	15 (0,59)	30 (0,85)
Beta blokatori-Diltiazem	2	b	fk	41 (0,60)	-	-	17 (0,67)	24 (0,68)
Benzodiazepini-Ranitidin	5	b	fk	38 (0,56)	-	4 (0,57)	18 (0,70)	16 (0,45)
Kortikosteroidi-Makrolidi	2	o	n	37 (0,54)	7 (20,59)	5 (0,72)	10 (0,39)	15 (0,42)
Digoksin-Diuretici Henleove petlje	1	o	fk	36 (0,53)	-	-	4 (0,16)	32 (0,90)
Digoksin-Tiazidi	1	o	fd	34 (0,50)	-	-	5 (0,20)	29 (0,82)
Digoksin-Spironolakton	2	b	fk/fd	31 (0,45)	-	1 (0,14)	2 (0,08)	28 (0,79)
Insulin-Beta blokatori neselektivni	2	b	fd	31 (0,45)	-	-	14 (0,55)	17 (0,48)
Alopurinol-Tiazidi	5	o	n	30 (0,44)	-	-	10 (0,39)	20 (0,56)
Levodopa-Benzodiazepini	5	b	n	30 (0,44)	-	-	11 (0,43)	19 (0,54)
Sulfonilureja-Metildopa	5	o	fk	30 (0,44)	-	-	5 (0,20)	25 (0,71)
Sulfonilureja- Statini	5	o	n	30 (0,44)	-	-	12 (0,47)	18 (0,51)
Metformin-Antiholinergici	5	b	fk	29 (0,42)	-	1 (0,14)	14 (0,55)	14 (0,39)
Teofilin-Diuretici Henleove petlje	5	b	n	29 (0,42)	-	-	5 (0,20)	24 (0,68)
Digoksin-Benzodiazepini	4	o	n	28 (0,41)	-	-	5 (0,20)	23 (0,65)
Beta blokatori-Levotiroksin	4	o	fk	28 (0,41)	-	2 (0,29)	15 (0,59)	11 (0,31)

Tabela 48. Nastavak

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Populacija u celosti	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]			
					0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Kortikosteroidi-Diltiazem	2	o	fk	27 (0,40)	-	-	8 (0,31)	19 (0,54)
Beta blokatori-Amjodaron	4	b	fk	27 (0,40)	1 (2,94)	0	9 (0,35)	17 (0,48)
Fenotiazini-Antiholinergici	2	o	fk/fd	26 (0,38)	-	7 (1,00)	14 (0,55)	5 (0,14)
Beta blokatori-Felodipin	5	o	n	25 (0,37)	-	-	8 (0,31)	17 (0,48)
Benzodiazepini (oksidacija)-Makrolidi	2	b	fk	25 (0,37)	1 (2,94)	7 (1,00)	8 (0,31)	9 (0,25)
Risperidon-SSRI	1	b	fk	25 (0,37)	-	9 (1,29)	9 (0,35)	7 (0,20)
Beta agonisti-SSRI	2	b	n	24 (0,35)	-	5 (0,72)	8 (0,31)	11 (0,31)
Kortikosteroidi-Montelukast	4	o	n	23 (0,34)	12 (35,29)	6 (0,86)	5 (0,20)	-
Teofilin-Diltiazem	2	o	fk	23 (0,34)	-	-	5 (0,20)	18 (0,51)
Teofilin-Makrolidi	2	o	fk	23 (0,34)	-	2 (0,29)	7 (0,27)	14 (0,39)
Beta blokatori-Verapamil	1	o	fk/fd	22 (0,32)	-	-	5 (0,20)	17 (0,48)
Antikoagulansi-Tiazidi	4	o	fd	21 (0,31)	-	-	3 (0,12)	18 (0,51)
Metildopa-Beta blokatori neselektivni	4	b	fd	21 (0,31)	-	-	8 (0,31)	13 (0,37)
Teofilin-Beta blokatori neselektivni	2	b	fk/fd	21 (0,31)	-	-	2 (0,08)	19 (0,54)
Antikoagulansi-Diuretici Henleove petlje	4	o	fk	19 (0,28)	-	-	3 (0,12)	16 (0,45)
Lamotrigin-Valproati	2	o	fk	19 (0,28)	2 (5,88)	14 (2,00)	3 (0,12)	-
Digoksin-Sulfonilureja	4	o	fk	18 (0,26)	-	1 (0,14)	2 (0,08)	15 (0,42)
Antikoagulansi-Spironolakton	5	o	fd	18 (0,26)	-	1 (0,14)	4 (0,16)	13 (0,37)
NSAIL-SSRI	2	o	n	18 (0,26)	-	2 (0,29)	11 (0,43)	5 (0,14)
Valproati-Risperidon	4	o	n	18 (0,26)	-	10 (1,43)	8 (0,31)	-
Sulfonilureja-Makrolidi	4	o	n	17 (0,25)	-	-	9 (0,35)	8 (0,23)
Beta blokatori-Barbiturati	2	b	fk	17 (0,25)	-	1 (0,14)	10 (0,39)	6 (0,17)
Diuretici koji štede kalijum-Sartani	1	o	fd	17 (0,25)	-	-	12 (0,47)	5 (0,14)
Sulfonilureja-Antagonisti H ₂ receptora	4	o	fk	16 (0,23)	-	1 (0,14)	5 (0,20)	10 (0,28)
Maprotilin-Beta blokatori	4	o	n	16 (0,23)	-	1 (0,14)	6 (0,23)	9 (0,25)
Litijum-Benzodiazepini	4	o	n	15 (0,22)	-	7 (1,00)	8 (0,31)	-
Karbamazepin-Barbiturati	3	o	fk	15 (0,22)	-	7 (1,0)	5 (0,20)	3 (0,08)
Klozapin-Valproati	4	o	n	14 (0,20)	-	10 (1,43)	4 (0,16)	-
Statini-Amjodaron	1	o	fk	14 (0,20)	-	-	5 (0,20)	9 (0,25)
Statini-Fibrati	1	o	n	14 (0,20)	-	-	7 (0,27)	7 (0,20)
Digoksin-Amilorid	4	b	n	13 (0,19)	-	-	2 (0,08)	11 (0,31)

Tabela 48. Nastavak

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Populacija u celosti	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]			
					0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Sulfonilureja-Hinoloni	4	b	n	13 (0,19)	-	-	5 (0,20)	8 (0,23)
Teofilin-Ranitidin	5	o	n	13 (0,19)	-	1 (0,14)	5 (0,20)	7 (0,20)
Cefalosporini- Antagonisti H ₂ receptora	4	b	fk	13(0,19)	1 (2,94)	1 (0,14)	5 (0,20)	6 (0,17)
Haloperidol-Antiholinergici	2	o	n	13 (0,19)	-	4 (0,57)	6 (0,23)	3 (0,08)
Antikoagulansi- Statini	1	o	fk	13 (0,19)	-	-	4 (0,16)	9 (0,25)
Teofilin-Hinoloni	2	o	fk	13 (0,19)	-	1 (0,14)	3 (0,12)	9 (0,25)
SSRI-Trazodon	1	b	fk	12 (0,18)	-	2 (0,29)	7 (0,27)	3 (0,08)
ACE inhibitori-Fenotiazini	4	b	fd	12 (0,18)	-	1 (0,14)	10 (0,39)	1 (0,03)
Klozapin-Lamotrigin	4	o	n	12 (0,18)	-	7 (1,00)	5 (0,20)	-
Diuretici Henleove petlje-NSAIL	3	b	fd	12 (0,18)	-	2 (0,29)	-	10 (0,28)
Nifedipin-Penicilini	3	o	fk	11 (0,16)	-	-	3 (0,12)	8 (0,23)
Penicilini-Amilorid	3	o	fk	11 (0,16)	-	-	6 (0,23)	5 (0,14)
Hinoloni-Antagonisti H ₂ receptora	4	b	fk	11 (0,16)	-	-	6 (0,23)	5 (0,14)
Beta blokatori-Soli kalcijuma	4	b	fk	11 (0,16)	-	1 (0,14)	7 (0,27)	3 (0,08)
Klaritromicin-Omeprazol	3	o	fk	11 (0,16)	-	5 (0,72)	3 (0,12)	3 (0,08)
Digoksin- Statini	4	o	fk	10 (0,15)	-	-	1 (0,04)	9 (0,25)
Digoksin-Antiholinergici	4	o	fk	10 (0,15)	-	-	3 (0,12)	7 (0,20)
Klozapin-SSRI	1	o	fk	10 (0,15)	-	3 (0,43)	6 (0,23)	1 (0,03)
Benzodiazepini-Disulfiram	3	o	fk	10 (0,15)	-	5 (0,72)	5 (0,20)	-
Antikoagulansi-Kortikosteroidi	2	o	n	9 (0,13)	-	-	1 (0,04)	8 (0,23)
Inhibitori protonske pumpe-Makrolidi	2	o	fk	9 (0,13)	-	-	6 (0,23)	3 (0,08)
Benzodiazepini (oksidacija)-Omeprazol	3	o	fk	9 (0,13)	-	1 (0,14)	5 (0,20)	3 (0,08)
Klozapin-Risperidon	4	o	n	9 (0,13)	-	5 (0,72)	3 (0,12)	1 (0,03)
Teofilin-Nifedipin	5	o	n	8 (0,12)	-	-	1 (0,04)	7 (0,20)
Statini-Diltiazem	2	o	fk	8 (0,12)	-	-	2 (0,08)	6 (0,17)
Klopidogrel- Inhibitori protonske pumpe	1	o	fk	8 (0,12)	-	-	4 (0,16)	4 (0,11)
Vitamin D-Tiazidi	5	o	fk/fd	8 (0,12)	-	-	5 (0,20)	3 (0,08)
SSRI-Opioidi	4	b	n	8 (0,12)	-	2 (0,29)	3 (0,12)	3 (0,08)
Beta blokatori-Tioamini	2	o	fk/fd	8 (0,12)	-	2 (0,29)	4 (0,16)	2 (0,06)
Benzodiazepini-Venlafaksin	5	o	n	8 (0,12)	-	2 (0,29)	6 (0,23)	-

Tabela 48. Nastavak

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]				
				Populacija u celosti	0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Haloperidol-Klozapin	4	o	fk	8 (0,12)	-	5 (0,72)	3 (0,12)	-
Digoksin-Propafenon	1	o	fk	8 (0,12)	-	-	-	8 (0,23)
Digoksin-Diltiazem	2	o	fk	7 (0,10)	-	-	-	7 (0,20)
Verapamil-SSRI	4	o	fk	7 (0,10)	-	-	-	7 (0,20)
Antikoagulansi-Amjodaron	1	o	fk	7 (0,10)	-	-	1 (0,04)	6 (0,17)
Teofilin-Propafenon	4	o	fk	7 (0,10)	-	-	1 (0,04)	6 (0,17)
Makrolidi-Diltiazem	1	o	fk	7 (0,10)	-	-	2 (0,08)	5 (0,14)
Nifedipin-SSRI	4	o	fk	7 (0,10)	-	-	2 (0,08)	5 (0,14)
Teofilin-NSAIL	4	o	fk	7 (0,10)	-	-	2 (0,08)	5 (0,14)
Gvožđe- Antagonisti H ₂ receptora	5	o	fk	7 (0,10)	-	2 (0,29)	2 (0,08)	3 (0,08)
SSRI-Inhibitori protonske pumpe	4	o	fk	7 (0,10)	-	3 (0,43)	1 (0,04)	3 (0,08)
Beta blokatori-Fenotiazini	1	o	fk	7 (0,10)	-	-	5 (0,20)	2 (0,06)
Metotreksat-Folna kiselina	4	o	n	7 (0,10)	-	1 (0,14)	4 (0,16)	2 (0,06)
Benzodiazepini-Paroksetin	5	o	n	7 (0,10)	-	2 (0,29)	5 (0,20)	-
Zolpidem-SSRI	3	o	fk	6 (0,09)	-	2 (0,29)	1 (0,04)	3 (0,08)
NSAIL-Bisfosfonati	4	o	fd	6 (0,09)	-	-	-	6 (0,17)
Digoksin-Amjodaron	1	o	n	6 (0,09)	-	-	1 (0,04)	5 (0,14)
Teofilin-Famotidin	5	o	n	6 (0,09)	-	-	1 (0,04)	5 (0,14)
Statini-Makrolidi	1	o	fk	6 (0,09)	-	-	2 (0,08)	4 (0,11)
Beta agonisti-Metildopa	2	b	n	6 (0,09)	-	-	2 (0,08)	4 (0,11)
Teofilin-Alopurinol	4	o	fk	6 (0,09)	-	-	2 (0,08)	4 (0,11)
Nifedipin-Barbiturati	2	o	fk	6 (0,09)	-	-	3 (0,12)	3 (0,08)
Verapamil-Makrolidi	1	o	fk	6 (0,09)	-	-	3 (0,12)	3 (0,08)
Beta blokatori-Haloperidol	4	b	fd	6 (0,09)	-	2 (0,29)	1 (0,04)	3 (0,08)
Metotreksat-NSAIL	1	o	fk	6 (0,09)	-	-	4 (0,16)	2 (0,06)
Klozapin-ACE inhibitori	4	o	n	6 (0,09)	-	3 (0,43)	3 (0,12)	-
Litijum-ACE inhibitori	2	o	fd	6 (0,09)	-	3 (0,43)	3 (0,12)	-
Litijum-Klozapin	4	o	n	6 (0,09)	-	5 (0,72)	1 (0,04)	-
Klozapin-Karbamazepin	4	o	fk	6 (0,09)	-	5 (0,72)	1 (0,04)	-
Risperidon-Lamotrigin	4	o	n	6 (0,09)	1 (2,94)	5 (0,72)	-	-

Tabela 48. Nastavak

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]				
				Populacija u celosti	0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Klonazepam-Valproati	5	o	n	6 (0,09)	-	5 (0,72)	1 (0,04)	-
Antiarritmici-Hinoloni	1	o	n	5 (0,07)	-	-	-	5 (0,14)
Digoksin-Nifedipin	4	o	fk	5 (0,07)	-	-	-	5 (0,14)
Digoksin-Inhibitori protonske pumpe	4	o	fk	5 (0,07)	-	-	-	5 (0,14)
Hinoloni-Gvožđe	2	b	fk	5 (0,07)	-	-	-	5 (0,14)
Hinoloni-Diuretici Henleove petlje	5	b	fk	5 (0,07)	-	-	-	5 (0,14)
Digoksin-Makrolidi	1	o	fk	5 (0,07)	-	-	1 (0,04)	4 (0,11)
Sulfonilureja-Antikoagulansi	2	o	fk	5 (0,07)	-	-	1 (0,04)	4 (0,11)
Hinoloni-Inhibitori protonske pumpe	5	o	fk	5 (0,07)	-	1 (0,14)	-	4 (0,11)
Insulin-Diltiazem	4	b	n	5 (0,07)	-	-	2 (0,08)	3 (0,08)
Nifedipin-Diltiazem	3	b	fk	5 (0,07)	-	-	3 (0,12)	2 (0,06)
Teofilin-Tetraciklin	4	o	n	5 (0,07)	-	1 (0,14)	2 (0,08)	2 (0,06)
Mirtazapin-SSRI	4	o	fk	5 (0,07)	-	-	4 (0,16)	1 (0,03)
Sulfonilureja-Sulfonamidi	2	o	fk	4 (0,06)	-	-	-	4 (0,11)
Amlodipin-Diltiazem	4	o	n	4 (0,06)	-	-	1 (0,04)	3 (0,08)
Antikoagulansi-Alopurinol	4	o	fk	4 (0,06)	-	-	1 (0,04)	3 (0,08)
Antikoagulansi-Propafenon	4	o	fk	4 (0,06)	-	-	1 (0,04)	3 (0,08)
Verapamil-Vitamin D	4	o	fd	4 (0,06)	-	-	1 (0,04)	3 (0,08)
Diltiazem-Antagonist H ₂ receptora	4	b	fk	4 (0,06)	-	-	2 (0,08)	2 (0,06)
Beta agonisti-Maprotilin	5	b	n	4 (0,06)	-	-	2 (0,08)	2 (0,06)
SSRI-Metoklopramid	1	b	fk	4 (0,06)	-	1 (0,14)	1 (0,04)	2 (0,06)
ACE inhibitori-Tizanidin	4	b	n	4 (0,06)	-	-	3 (0,12)	1 (0,03)
Levotiroksin-Hinoloni	4	o	fk	4 (0,06)	-	-	3 (0,12)	1 (0,03)
Folna kiselina-Sulfasalazin	3	o	fk	4 (0,06)	-	1 (0,14)	2 (0,08)	1 (0,03)
Haloperidol-Fenotiazini	4	b	fk	4 (0,06)	-	1 (0,14)	2 (0,08)	1 (0,03)
Valproati-Karbamazepin	2	o	fk/fd	4 (0,06)	-	2 (0,29)	2 (0,08)	-
Lamotrigin-Karbamazepin	2	o	fk	4 (0,06)	-	3 (0,43)	1 (0,04)	-
Olanzapin-Valproati	4	o	n	4 (0,06)	-	3 (0,43)	1 (0,04)	-
Fenotiazini-Litijum	4	o	n	4 (0,06)	-	3 (0,43)	1 (0,04)	-

Tabela 48. Nastavak

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Populacija u celosti	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]			
					0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Risperidon-Karbamazepin	4	o	fk	4 (0,06)	-	4 (0,57)	-	-
Antineoplastici-Tiazidi	4	o	n	3 (0,04)	-	-	-	3 (0,08)
Kortikosteroidi-Azoli	2	o	fk	3 (0,04)	-	-	-	3 (0,08)
Digoksin-SSRI	4	o	n	3 (0,04)	-	-	-	3 (0,08)
Diuretici Henleove petlje-Barbiturati	5	o	n	3 (0,04)	-	-	-	3 (0,08)
Teofilin-Barbiturati	2	o	fk	3 (0,04)	-	-	-	3 (0,08)
Levotiroksin-Sertralin	4	o	n	3 (0,04)	-	-	-	3 (0,08)
Aminoglikozidi-Penicilini	2	o	n	3 (0,04)	-	-	1 (0,04)	2 (0,06)
Bisfosfonati-Soli kalcijuma	2	o	fk	3 (0,04)	-	-	1 (0,04)	2 (0,06)
Kortikosteroidi-Barbiturati	2	o	fk	3 (0,04)	-	-	1 (0,04)	2 (0,06)
Haloperidol-Karbamazepin	2	o	fk	3 (0,04)	-	1 (0,14)	-	2 (0,06)
Beta blokatori-MAOI	5	o	n	3 (0,04)	-	-	2 (0,08)	1 (0,03)
Propafenon-SSRI	2	o	fk	3 (0,04)	-	-	2 (0,08)	1 (0,03)
Sulfonilureja-Omeprazol	4	o	fk	3 (0,04)	-	-	2 (0,08)	1 (0,03)
Tiopurin (Azatioprin)- Mesalamin	4	o	fk	3 (0,04)	-	2 (0,29)	-	1 (0,03)
Apomorfin- 5HT ₃ antagonisti	2	b	n	3 (0,04)	-	-	3 (0,12)	-
Klopidogrel-NSAIL	4	o	n	3 (0,04)	-	-	3 (0,12)	-
NSAIL-Antagonisti H ₂ receptora	5	o	n	3 (0,04)	-	-	3 (0,12)	-
Verapamil-Soli kalcijuma	2	b	fd	3 (0,04)	-	-	3 (0,12)	-
Barbiturati-Valproati	2	o	fk	3 (0,04)	-	1 (0,14)	2 (0,08)	-
Karbamazepin-SSRI (fluoksetin)	2	o	fk	3 (0,04)	-	1 (0,14)	2 (0,08)	-
Litijum-Karbamazepin	2	o	n	3 (0,04)	-	1 (0,14)	2 (0,08)	-
Ciklosporin-Beta blokatori	2	o	fk	3 (0,04)	-	2 (0,29)	1 (0,04)	-
Makrolidi-Hinoloni	1	o	n	3 (0,04)	-	2 (0,29)	1 (0,04)	-
SSRI-Makrolidi	4	o	fk	3 (0,04)	-	2 (0,29)	1 (0,04)	-
Valproati-Fluoksetin	4	o	fk	3 (0,04)	-	2 (0,29)	1 (0,04)	-
Folna kiselina-Aminosalicilna kiselina	5	o	n	3 (0,04)	1 (2,94)	2 (0,29)	-	-
Mikofenolna kiselina -Takrolimus	4	o	n	3 (0,04)	-	2 (0,29)	1 (0,04)	-
Antikoagulansi-Cefalosporini	2	o	n	2 (0,03)	-	-	-	2 (0,06)
Statini-Verapamil	2	o	fk	2 (0,03)	-	-	-	2 (0,06)
Levodopa-Metoklopramid	4	o	fd	2 (0,03)	-	-	-	2 (0,06)

Tabela 48. Nastavak

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Populacija u celosti	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]			
					0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Opioidi-Makrolidi	1	o	fk	2 (0,03)	-	-	-	2 (0,06)
Aminoglikozidi-NSAIL	2	o	fk	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Antikoagulansi-Makrolidi	1	o	fk	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Antikoagulansi-Penicilini	2	o	fk/fd	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Antikoagulansi-Hinoloni	1	o	n	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Antikoagulansi-SSRI	4	o	n	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Digoksin-Salbutamol	4	b	n	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Gabapentin-Beta blokatori	4	o	n	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Statini-Karbamazepin	2	o	fk	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Metildopa-Barbiturati	5	o	n	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Tetraciklini-Diuretici	5	o	n	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Triciklični antidepresivi-Fenotiazini	3	o	fk	2 (0,03)	-	-	1 (0,04)	1 (0,03)
Bromokriptin-Fenotiazini	4	o	fd	2 (0,03)	-	1 (0,14)	-	1 (0,03)
Metotreksat-Sulfonamid	1	o	fk	2 (0,03)	-	1 (0,14)	-	1 (0,03)
Haloperidol-Litijum	1	o	n	2 (0,03)	-	-	2 (0,08)	-
Insulin-MAOI	2	o	fd	2 (0,03)	-	-	2 (0,08)	-
Litijum-Aminofilin	4	o	fk	2 (0,03)	-	-	2 (0,08)	-
Litijum-Tiazidi	2	o	fk	2 (0,03)	-	-	2 (0,08)	-
Maprotilin-Risperidon	4	o	fk	2 (0,03)	-	-	2 (0,08)	-
Takrolimus - Kortikosteroidi	2	o	n	2 (0,03)	-	-	2 (0,08)	-
Triciklični antidepresivi-Benzodiazepini	5	o	n	2 (0,03)	-	-	2 (0,08)	-
Benzodiazepini (oksidacija)-Azoli	2	o	fk	2 (0,03)	-	1 (0,14)	1 (0,04)	-
Beta blokatori-Eritromicin	5	b	fk	2 (0,03)	-	1 (0,14)	1 (0,04)	-
Soli kalcijuma-Inhibitori protonske pumpe	4	o	fk	2 (0,03)	-	1 (0,14)	1 (0,04)	-
Metadon-Hinoloni	1	o	fk	2 (0,03)	-	1 (0,14)	1 (0,04)	-
Nifedipin-Ciklosporin	4	o	fk	2 (0,03)	-	1 (0,14)	1 (0,04)	-
Topiramet-Karbamazepin	2	o	fk	2 (0,03)	-	1 (0,14)	1 (0,04)	-
Karbamazepin-Makrolidi	1	b	fk	2 (0,03)	-	2 (0,29)	-	-
Klozapin-Hinoloni	2	o	fk	2 (0,03)	-	2 (0,29)	-	-
Litijum-SSRI	2	o	n	2 (0,03)	-	2 (0,29)	-	-
Sertralin-Karbamazepin	2	o	fk	2 (0,03)	-	2 (0,29)	-	-

Tabela 48. Nastavak

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Populacija u celosti	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]			
					0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Topiramet-Valproat	4	o	fk	2 (0,03)	1 (2,94)	1 (0,14)	-	-
Aminoglikozidi-Cefalosporini	2	o	n	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Antiarritmici-Makrolidi	1	o	fd	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Antiholinesteraze-Kortikosteroidi	1	o	n	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Antikoagulansi-Azoli	1	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Antikoagulansi-Barbiturati	1	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Antikoagulansi-Karbamazepin	2	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Antikoagulansi-NSAIL	1	o	fd	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Antikoagulansi-Tramadol	2	o	n	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Azoli-Hinoloni	4	o	fd	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Karbamazepin-Verapamil	2	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Klopidogrel-Makrolidi	4	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Ciklosporin-Barbiturati	4	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Ciklosporin-Tiklopidin	2	o	n	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Digoksin-Tioamini	2	o	n	1(0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Digoksin-Levotiroksin	2	o	n	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Digoksin-Metoklopramid	2	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Heparini-Cefalosporini	4	o	fd	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Statini-Ciklosporin	1	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Levodopa-Antiholinergici	5	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Levodopa-Gvožđe	2	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Metotreksat-Pantoprazol	4	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Risperidon-Verapamil	4	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Teofilin-Lansoprazol	5	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Teofilin-Levotiroksin	2	o	fk	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Teofilin-Tiklopidin	2	o	fk	1(0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Levotiroksin- Statini	4	o	n	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Levotiroksin-Gvožđe	2	o	n	1 (0,01)	-	-	-	1 (0,03)
Aminoglikozidi-Diuretici Henleove petlje	1	b	n	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Antikoagulansi-Fibrati	1	o	fd	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Antikoagulansi-Mesalazin	4	o	n	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-

Tabela 48. Nastavak

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Populacija u celosti	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]			
					0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Antikoagulansi-Levotiroksin	1	o	n	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Azoli-Inhibitori protonske pumpe	2	b	fk	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Beta blokatori-Askorbinska kiselina	5	b	fk	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Beta blokatori-Hormonski kontraceptivi	4	o	fk	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Karbamazepin-Levetiracetam	4	o	fd	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Karbamazepin-MAOI	1	o	n	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Karbamazepin-Triciklični antidepresivi	2	o	fk	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Kontraceptivi hormonski –Karbamazepin	1	o	fk	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Kontraceptivi hormonski-SSRI	4	o	fk	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Heparin-SSRI	4	o	fd	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Insulin-Tetraciklini	4	o	fd	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Litijum-Diltiazem	4	o	n	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Mikofenolat-Ciklosporin	2	o	fk	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Nifedipin-Omeprazol	5	o	n	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Olanzapin-Karbamazepin	3	o	fk	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Risperidon-Azoli	2	o	fk	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
SSRI-Tramadol	1	o	fk/fd	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Triciklični antidepresivi-Olanzapin	4	o	n	1 (0,01)	-	-	1 (0,04)	-
Benzodiazepini (glukuronidacija)-Kontraceptivi hormonski	5	o	fk	1 (0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Klonazepam-Barbiturati	4	o	fk	1 (0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Kontraceptivi hormonski-Penicilini	4	o	fk	1(0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Kortikosteroidi-Žučne kiseline	2	o	fk	1(0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Ciklosporin-Kortikosteroidi	4	o	fk	1(0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Ciklosporin-Omeprazol	4	o	fk	1 (0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Doksiciklin-Karbamazepin	2	o	fk	1(0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Haloperidol-Barbiturati	4	o	fk	1(0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Haloperidol – Fluoksetin	4	o	n	1(0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Levetiracetam-Valproat	4	o	fd	1(0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Metotreksat-Penicilini	1	o	fk	1(0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Fenotiazini-Paroksetin	2	o	fk	1(0,01)	-	1 (0,14)	-	-
SSRI-Azoli	4	o	fk	1(0,01)	-	1 (0,14)	-	-

Tabela 48. Nastavak

Lek-lek interakcijski parovi	R	E	M	Broj potencijalnih lek-lek interakcija [n (%)]				
				Populacija u celosti	0-18 godina	19-44 godine	45-64 godine	≥ 65 godina
Tetraciklini-Soli kalcijuma	2	o	fk	1 (0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Teofilin-Karbamazepin	4	o	fk	1 (0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Tizanidin-Hinoloni	1	b	fk	1 (0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Triciklični antidepresivi-Hinoloni	1	o	n	1 (0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Triciklični antidepresivi-Valproati	2	o	fk	1 (0,01)	-	1 (0,14)	-	-
Valproati-Fenotiazini	4	o	fk	1 (0,01)	-	1 (0,14)	-	-

R – rang interakcije

E – efekat, brzina nastupanja interakcije

o- odloženi efekat

b- brzi efekat

M – mehanizam interakcije

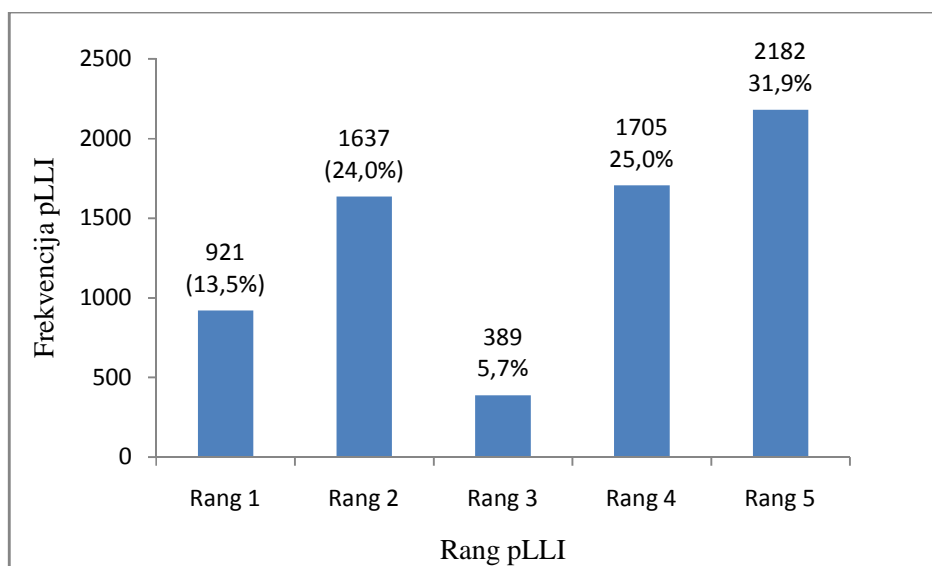
fk - farmakokinetiski mehanizam

fd – farmakodinamski mehanizam

fk/fd – kombinovani, farmakokinetiski/farmakodinamski mehanizam

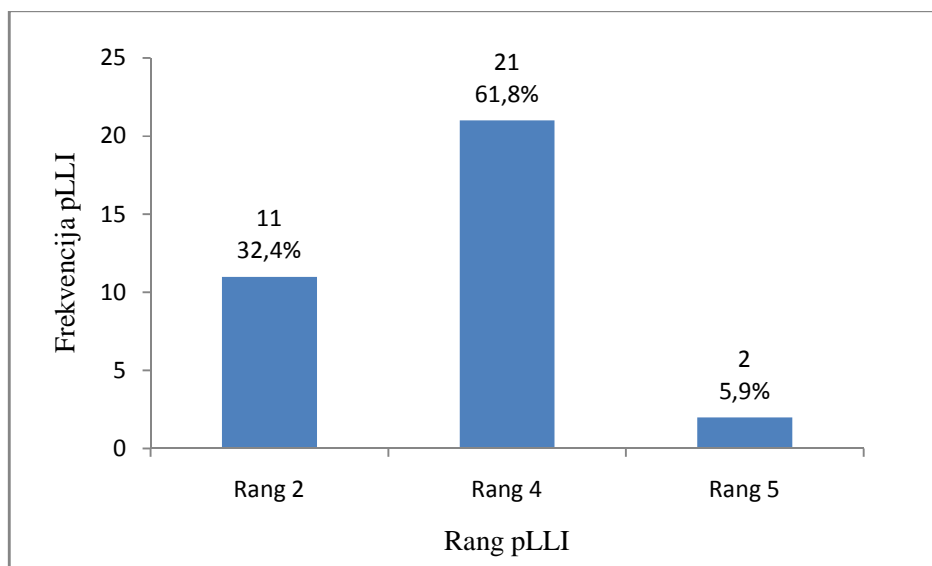
n – nepoznati mehanizam

U tabeli 48 predstavljena je frekvencija svih 307 potencijalnih lek-lek interakcijskih parova u istraživanoj populaciji stratifikovano u odnosu na starosnu dob. Dvadeset procenata potencijalnih lek-lek interakcija je sa brzim početkom dejstva (24 časa nakon uporedne upotrebe dva leka), i preostalih 80% sa odloženim dejstvom (> 24 časa nakon uporedne upotrebe dva leka). U osnovi nešto više od polovine potencijalnih interakcija (53,4%) bio je farmakokinetički mehanizam dejstva, farmakodinamski u 12,0%, kombinovani kako farmakokinetički tako i farmakodinamski u 3,6%, dok za 30,9% pLLI mehanizam nije poznat. Devetsto dvadeset jedna pLLI (13,5%) bila je rangirana kao interakcija od najvećeg kliničkog značaja (rang 1), 1637 (24,0%) pLLI kao rang 2, 389 (5,7%) kao rang 3, 1705 (25,0%) kao rang 4 i 2182 (31,9%) kao rang 5 (grafik 2). Interakcije rangirane kao 1 i 2 smatrane su klinički značajnim, što je predstavljalo 37,4% od svih pLLI.



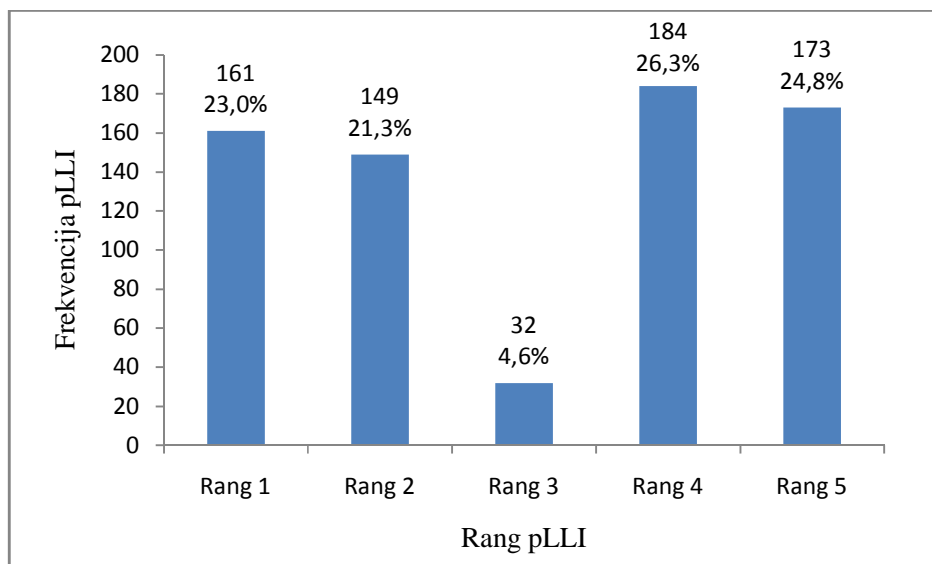
Grafik 2. Populacija u celosti: Rangiranje kliničkog značaja potencijalnih lek-lek interakcija (pLLI)

Rangiranje kliničke značajnosti interakcija stratifikovano u odnosu na starosnu dob prikazano je graficima 3-6. Tako u populaciji od 0 – 18 godina nije bilo interakcija ranga 1, dok su interakcije ranga 2 bile zastupljene sa 5,9% i predstavljale su ujedno klinički značajne pLLI, a najzastupljenije su bile pLLI ranga 4 (61,8%) (grafik 3).



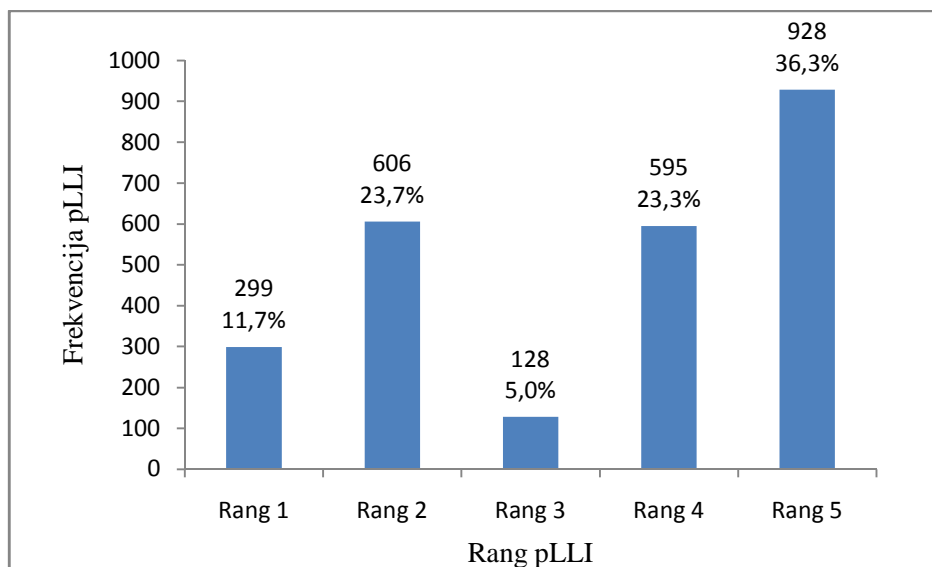
Grafik 3. Starost 0 – 18 godina: rangiranje kliničkog značaja potencijalnih lek-lek interakcija (pLLI)

U populaciji od 19 – 44 godine pLLI ranga 1,2 4 i 5 bile su približno jednako zastupljene (23,0%, 21,3%, 26,3% i 24,8%, sledstveno), a 44,3% bile su klinički značajne pLLI (rang 1 i 2) (grafik 4).



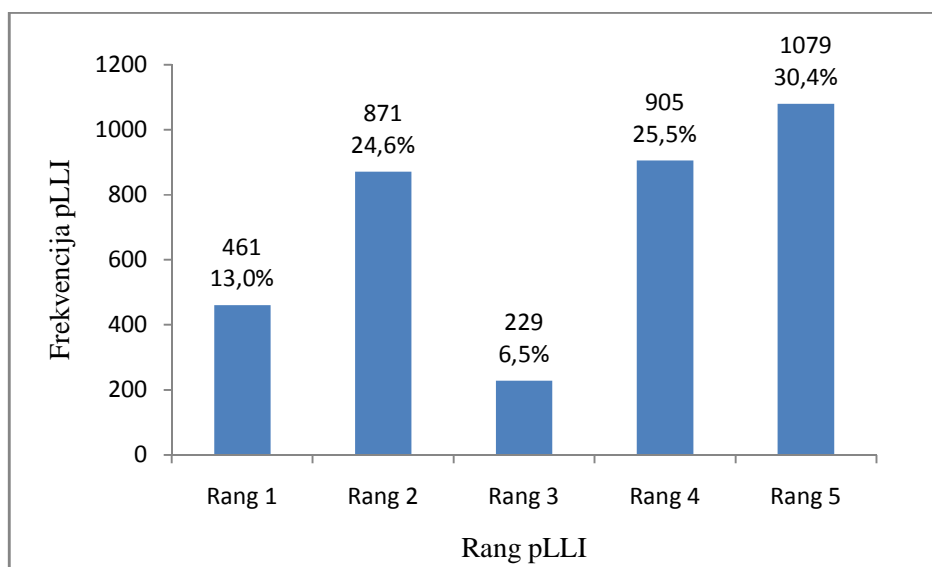
Grafik 4. Starost 19 – 44 godine: rangiranje kliničkog značaja potencijalnih lek-lek interakcija (pLLI)

U populaciji od 45 – 64 godine, nešto više od jedne-trećine (35,4%) pLLI su bile rangirane kao klinički značajne (rang 1 i 2), dok su najzastupljenije bile interakcije ranga 5 (36,3%) (grafik 5).



Grafik 5. Starost 45 – 64 godine: rangiranje kliničkog značaja potencijalnih lek-lek interakcija (pLLI)

U populaciji ≥ 65 godina, 37,6% pLLI su bile rangirane kao klinički značajne (rang 1 i 2), dok su najzastupljenije bile interakcije ranga 5 (30,4%) (grafik 6).



Grafik 6. Starost ≥ 65 godina: rangiranje kliničkog značaja potencijalnih lek-lek interakcija (pLLI)

Lek-lek interakcijski parovi sa najvećom prevalencijom bili su benzodiazepini/beta blokatori (531 slučaj), sulfonilureja/ACE-inhibitori (375 slučajeva), benzodiazepini/SSRI (339 slučajeva), silfonilureja/beta blokatori (281 slučaj) i diuretici koji štede kalijum/ACE inhibitori (246 slučajeva).

Prevalencija pLLI u koje su bili uključeni beta blokatori, ACE inhibitori, diuretici, digoksin, inhibitori HMGC_oA reduktaze, antiaritmici i hipoglikemici rasla je sa starosnom dobi pacijenta. Suprotno, prevalencija pLLI u koje su bili uključeni antiepileptici, antipsihotici i antidepresivi iz grupe inhibitora preuzimanja serotonina opadala je sa starosnom dobi pacijenta.

Prevalencija neuobičajenih pLLI (potencijalna interakcija identifikovana kod < 10 pacijenata) bila je 9,4% (640 slučajeva; 200 lek-lek interakcijskih parova), kao na primer digoksin/amjodaron (6 slučajeva), inhibitori HMGC_oA reduktaze/makrolidi (6 slučajeva), antiaritmici/hinoloni (5 slučajeva), SSRI/metoklopramid (4 slučaja), haloperidol/litijum (2 slučaja), itd.

Sto dvadeset tri interakcijska para bili su deo uobičajenog terapijskog režima, i predstavljali su 60 % (4129 slučajeva) ukupne prevalencije pLLI.

5.1.12. Korelacija između frekvencije specifičnih potencijalnih lek-lek interakcija u različitim grupama

Veza između frekvencije specifičnih, potencijalnih lek-lek interakcijskih parova u različitim starosnim grupama istražena je pomoću koeficijenta Spirmanove korelacije ranga. Identifikovana je jaka pozitivna korelacija u frekvenciji specifičnih, pLLI između grupe starosti od 45-64 godina i grupe starosti od ≥ 65 godina ($r=0,600$), vrednost r nije bila statistički značajna (tabela 49).

Tabela 49. Spirmanov koeficijent korelacije ranga između frekvencije specifičnih potencijalnih lek-lek interakcija u različitim grupama

Starost (godine)	0-18	19-44	45-64	≥ 65
0-18	-			
19-44	0,246**	-		
45-64	0,124*	0,337**	-	
≥ 65	0,033	0,008	0,600	-

p vrednost $< 0,05$ su smatrane statistički značajnim; * $p < 0,05$ (obostrano); ** $p < 0,01$ (obostrano)
Spearman's koeficijent, r : 0,10 do 0,29 – mala, 0,3 do 0,49 – srednja i 0,5 do 1,0 – velika vrednost

I veza između frekvencije specifičnih, klinički značajnih potencijalnih lek-lek interakcijskih parova u različitim starosnim grupama istražena je pomoću koeficijenta Spirmanove korelacije ranga. Ustanovljena je jaka pozitivna korelacija u frekvenciji specifičnih, klinički značajnih pLLI između grupe starosti od 45-64 godina i grupe starosti od ≥ 65 godina ($r=0,579$), dok je umerena pozitivna korelacija ustanovljena između grupa starosti od 19-44 godine i 0-18 godina, kao i između grupa starosti 19-44 godine i 45-64 godine ($r=0,307$ i $r=0,364$, sledstveno), vrednosti r bile su statistički značajne ($p < 0,01$) (tabela 50).

Tabela 50. Spirmanov koeficijent korelacije ranga između frekvencije specifičnih klinički značajnih potencijalnih lek-lek interakcija u različitim grupama

Starost (godine)	0-18	19-44	45-64	≥ 65
0-18	-			
19-44	0,307**	-		
45-64	0,201*	0,364**	-	
≥ 65	0,111	0,044	0,79**	-

p vrednost $< 0,05$ su smatrane statistički značajnim; * $p < 0,05$ (obostrano); ** $p < 0,01$ (obostrano)
Spearman's koeficijent, r : 0,10 do 0,29 – mala, 0,3 do 0,49 – srednja i 0,5 do 1,0 – velika vrednost

5.1.13. Potencijalne lek-lek interakcije i rizik za neželjene reakcije

Kao što je predstavljeno u tabeli 51 uvećan rizik za neželjena dejstva na lekove bio je najfrekventniji ishod potencijalnih lek-lek interakcija (65,0%), a rizik je obuhvatio prolongiranu sedaciju (19,3%), hipotenziju (10,5%), srčane aritmije (9,6%), hipoglikemiju (8,1%) i drugo. Lek-lek interakcije mogle su voditi i smanjenoj efikasnosti lekova u 30,5% slučajeva. Tako, na primer, u 9,1% slučajeva mogli su biti umanjeni efekti antihipertenziva, u 6,8% slučajeva efekti antidijabetika. Dok su na primer reakcije preosetljivosti kao potencijalni klinički ishod identifikovane u 1,3% slučajeva.

Tabela 51. Potencijalne lek-lek interakcije i rizik za neželjene reakcije

Rizik	Frekvencija	%	Frekvencija	%
Uvećan rizik za neželjene reakcije/toksičnost	4936	65,0		
Krvarenje			115	1,51
Hipotenzija			794	10,5
Elektrolitni disbalans			328	4,3
Srčane aritmije			730	9,6
Hipoglikemija			616	8,1
Različite neželjene reakcije antiepileptika			67	0,9
Rizik za serotoninški sindrom			79	1,0
Prolongirana sedacija			1465	19,3
Različite neželjene reakcije antipsihotika			122	1,6
Rabdomioliza			117	1,5
Gastrointestinalne smetnje			59	0,8
Različite neželjene reakcije antidepresiva			28	0,4
Gastrične ulceracije			24	0,3
Različite neželjene reakcije teofilina			208	2,7
Drugo			184	2,4
Rizik za smanjenu efikasnost	2316	30,5		
Antihipertenzivi			828	10,8
Antibiotici			63	0,8
Antiepileptici			53	0,7
Antikoagulansi			132	1,7
Benzodiazepini			204	2,7
Antipsihotici			55	0,7
Digoksin			108	1,4
Antiparkinsonici			32	0,4
Imunosupresivi			12	0,2
Antidijabetici			513	6,8
Teofilin			270	3,6
Drugo			46	0,6
Drugo (reakcije preosetljivosti, ...)	342	4,5		
Ukupno:	7594	100,0		

5.1.14. Potencijalne lek-lek interakcije i preporuke za kontrolu rizika

Preporuke za kontrolu pLLI u najvećem broju slučajeva (34,5%) su bile klinički monitoring efikasnosti odnosno toksičnosti, a u 24,4% slučajeva monitoring laboratorijskih parametara. Preporuka da se izbegne uporedna upotreba dva leka identifikovana je u 4,4% slučajeva, dok strategije za modifikaciju rizika u 13,3% slučajeva (na primer između ostalog izbor terapijske alternative), korekcija doze u 5,1% slučajeva, kontraindikacije za uporednu upotrebu u 0,1% slučajeva, a 4,7% pLLI nije zahtevalo kliničku intervenciju (tabela 52).

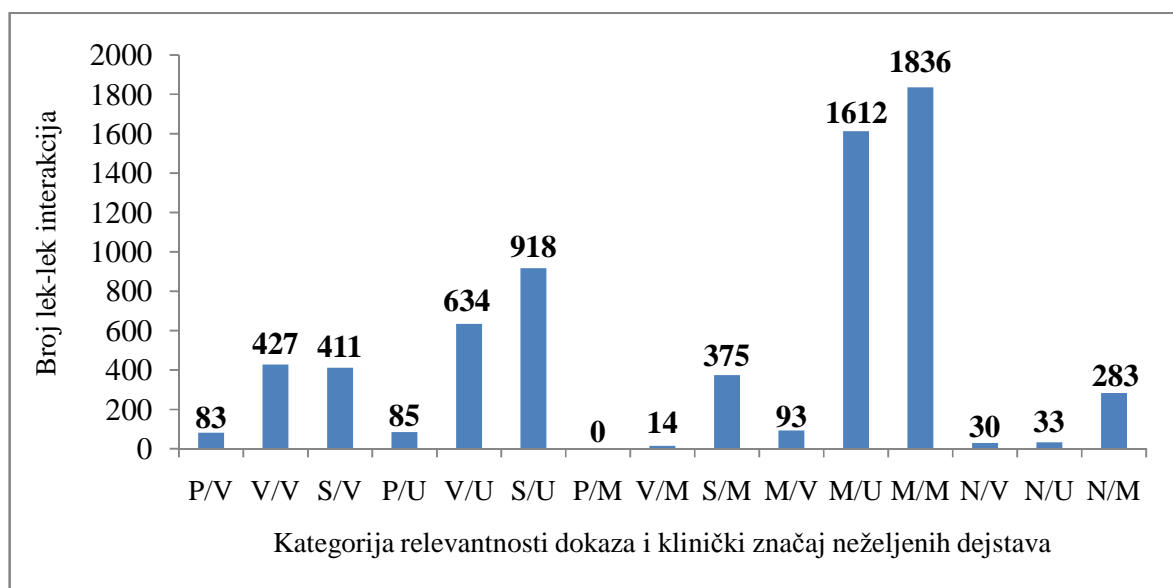
Tabela 52. Potencijalne lek-lek interakcije i preporuke za kontrolu rizika

Preporuka	Frekvencija	%	Frekvencija	%	Frekvencija	%
Monitoring	7638	72,5				
Klinički monitoring toksičnosti/efikasnosti			3634	34,5		
Monitoring krvnog pritiska			889	8,4		
Monitoring elektrokardiograma			544	5,2		
Monitoring laboratorijskih parametara			2571	24,4		
Serumski kreatinin					286	2,7
INR*					169	1,6
Kalijum					557	5,3
Terapijski monitoring leka					851	8,1
Glukoza					560	5,3
Diferencijalna krvna slika					7	0,1
Funkcija jetre					6	0,1
Magnezijum					70	0,7
Kalcijum					8	0,1
Status elektrolita					57	0,5
Izbeći uporednu upotrebu	462	4,4				
Strategije za modifikaciju rizika	1400	13,3				
Razdojena administracija			191	1,8		
Terapijske alternative			1195	11,3		
Suplementi			14	0,1		
Korekcija doze	537	5,1				
Kontraindikacija za uporednu upotrebu	10	0,1				
Nema potrebe za kliničkom intervencijom	492	4,7				
Ukupno:	10539	100,0				

*INR - Internacionalizovani normalizovani odnos

5.1.15. *Potencijalne lek-lek interakcije: kategorija relevantnosti dokaza i klinički značaj neželjenih dejstava*

Klasifikacija različitih kategorija relevantnosti dokaza i kliničkog značaja neželjenih reakcija pLLI predstavljena je grafikom 7. Dve hiljade devetsto četrdeset sedam (43,1%) pLLI bilo je dobro dokumentovano u postojećoj literaturi (168 (2,5%) pLLI imalo je nivo dokaza „potvrđena“, 1058 (15,5%) nivo dokaza „verovatna“ i 1721 (25,2%) nivo dokaza „sumnja na interakciju“). Najveći broj pLLI - 3541 (51,8%), imalo je nivo dokaza „moguća“, a 346 (5,1%) pLLI imalo je nivo dokaza „nije izvesna“. Klinički značaj neželjenih dejstava za 1044 (15,3%) pLLI bio je „veoma značajni“, za 3282 (48,0%) „umereno značajni“ i za 2508 (36,7%) bio je „male značajnosti“.



Grafik 7. Klasifikacija potencijalnih lek-lek interakcija saglasno postojećoj relevantnosti dokaza u literaturi i kliničkom značaju neželjenih dejstava. P/V – potvrđena LLI/veoma značajna; V/V – verovatna LLI/veoma značajna; S/V – sumnja na LLI/veoma značajna; P/U – potvrđena LLI/umereno značajna; V/U – verovatna LLI/umereno značajna; S/U – sumnja na LLI/umereno značajna; P/M – potvrđena LLI/male značajnosti; V/M – verovatna LLI/male značajnosti; S/M – sumnja na LLI/male značajnosti; M/V – moguća LLI/veoma značajna; M/U – moguća LLI/umereno značajna; M/M – moguća LLI/male značajnosti; N/V – nije verovatna LLI/veoma značajna; N/U – nije verovatna LLI/umereno značajna, N/M – nije verovatna LLI/male značajnosti.

6. Diskusija

Prezentovano istraživanje je pokazalo da je nešto više od polovine pacijenata (55,8%) Doma zdravlja Novi Sad imalo najmanje jednu pLLI. Prethodna istraživanja su identifikovala prevalenciju koja varira u širokom opsegu (13,6% do 80%) (141-147). Međutim, komparaciju rezultata treba sprovoditi obazrivo. Tako, na primer, Bjerrum i saradnici (15% prevalencija pLLI) su identifikaciju interakcija sprovodili saglasno smernicama koje su ustanovili Hansten i Horn (142), a Merlo i saradnici (13,6% prevalencija pLLI) ne navode izvor informacija (141). Izbor kompendijuma mogao bi uticati na rezultate istraživanja s obzirom da su prethodna istraživanja potvrdila nekonzistentno informisanje o LLI u autoritativnim izvorima informacija (238,239-242). Dodatno, istraživanje Bjerrum i saradnika nije obuhvatilo interakcije hipnotika i sedativa, lekova za koje Nacionalni zdravstveni servis Danske nije refundirao troškove lečenja, dok je u Domu zdravlja čak 21,1% pacijenata bilo izloženo potencijalnim lek/sedativ odnosno lek/hipnotik interakcijama.

U Domu zdravlja, prevalencija pLLI rangiranih kao 1 i 2 tj. klinički značajnih pLLI bila je 33,3%. Prethodna istraživanja su pokazala da i frekvencija klinički značajnih pLLI varira u širokom opsegu (0,63% do 47,4%) (146,148-152). Kao što je prethodno pomenuto, postoji više mogućih objašnjenja. Na primer, Aparasu i saradnici (0,63% prevalencija klinički značajnih pLLI) su upotreбили 24 mesečni period za opservaciju i istraživali su prevalenciju 25 klinički značajnih lek-lek interakcijskih parova u populaciji u celosti (148), dok su Obreli Neto i saradnici (47,4% prevalencija klinički značajnih pLLI) istraživali pLLI za 12 interakcijskih parova u gerijatrijskoj populaciji a observirani period bio je 6 meseci (152). U Domu zdravlja, potencijal za klinički značajne interakcije je istraživao u populaciji u celosti, a observirani period bio je 1 mesec. Interesantna je komparacija rezultata istraživanja sprovedenog u Domu zdravlja i istraživanja koje su sproveli Magro i saradnici u Italiji, a koji su takođe istraživali prevalenciju pLLI ranga 1 upotrebljavajući u analizi potencijala za interakcije isti referentni kompendijum. Identifikovana prevalencija u Domu zdravlja je bila 13,5%, a u Italiji 4,7%. Objašnjenja za veću prevalenciju u Domu zdravlja mogla bi biti veća zastupljenost u bazi podataka pacijenata gerijatrijske populacije 36,3%, veći prosečan broj preskripcija po pacijentu 2,37, kao i veći prosečan broj interakcija ranga 1 po pacijentu 0,2. Korespondirajuće vrednosti za Veneto region u severnoj Italiji bile su 31,6%, 0,97 i 0,06 (243). Dodatno, prevalencija potencijalnih lek/sedativ ili

lek/hipnotik interakcija ranga 1 u Domu zdravlja bila je 3,3% za razliku od istraživanja Magro i saradnika gde interakcije sedativa i hipnotika, kao lekova za koje Nacionalni zdravstveni servis Italije nije refundirao troškove lečenja, nisu razmatrane.

Prevalencija pLLI u Domu zdravlja je rasla sa starosnom dobi pacijenta, i u grupi starosti 0-18, 19-44, 45-64 i ≥ 65 godina iznosila je 16,4%, 52,2%, 55,4% i 60,3%, sledstveno. Korespondirajuće vrednosti u istraživanju Bjerrum i saradnika za grupe starosti < 20 godina, 20-39 godina, 40-59 godina i ≥ 60 godina bile su 0,6%, 3,0%, 10,8% i 27,86%, sledstveno (142). Još nekoliko istraživanja prevalencije pLLI je sprovedeno kod ambulantnih pacijenata ali uglavnom u gerijatrijskoj populaciji. Prema istraživanju sprovedenom na 5125 ambulantnih, uglavnom starijih pacijenata u Švedskoj prevalencija je bila 31% (145), dok 54,9% u gerijatrijskoj populaciji u Brazilu (143). A Teixeira i saradnici koji su kao referentnu populaciju u istraživanju imali pacijente starosne dobi ≥ 45 godina identifikovali su da je prevalencija bila 63,0% (146). Uočava se da je prevalencija pLLI bila znatno veća u Domu zdravlja u poređenju sa rezultatima istraživanja Bjerrum i saradnika, takođe istraživanja u Švedskoj, a uporediva sa rezultatima istraživanja sprovedenog u gerijatrijskoj populaciji u Brazilu, kao i rezultatima istraživanja Teixeira i saradnika. Međutim, komparaciju rezultata treba sprovoditi obazrivo. Tako na primer u studiji Bjerrum i saradnika nedostaju podaci o opštim karakteristikama pacijenata, a u istraživanju u Švedskoj, kriterijum za uključivanje bile su preskripcije pacijenata koji su patili od zaboravnosti, mentalne retardacije, vizuelnih hendikepa, fizičke nesposobnosti i loše komplijanse, i uglavnom su to bili stariji pacijenti, kako se navodi, ali pri tome nije data precizna distribucija studijske populacije u odnosu na starosnu dob. Mogli su se uočiti i različiti modeli upotrebe lekova, na primer, u Domu zdravlja analizom nije obuhvaćena acetilsalicilna kiselina, lek za koji Nacionalni zdravstveni servis Republike Srbije nije refundirao troškove lečenja i za koji nije postojala evidencija o preskripcijama u elektronskoj bazi, a u istraživanju sprovedenom u Brazilu NSAIL zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom su bili najzastupljenija farmakoterapijska grupa lekova u potencijalnim interakcijskim parovima. Ili, na primer, u studiji sprovedenoj u Švedskoj (145), analizom su obuhvaćene kontinuirane preskripcije kod kojih je terapija trajala najmanje 2 nedelje. Na ovaj način nisu razmatrane preskripcije za akutna stanja, na primer preskripcije antibiotika, dok je u Domu zdravlja 6,3% gerijatrijskih pacijenata bilo izloženo potencijalnoj lek/antibiotik interakciji. Takođe, različiti pristupi u evaluaciji potencijala preskripcija za lek-lek interakcije, nalažu oprez prilikom kompariranja rezultata istraživanja.

Tako na primer Bjerrum i saradnici, kao i istraživanje u Švedskoj su se rukovodili smernicama Hanstena i Horna, a u istraživanju u gerijatrijskoj populaciji u Brazilu i u istraživanju Teixeira i saradnika upotrebljen je kompjuterski program Micromedex®.

I frekvencija klinički značajnih pLLI u Domu zdravlja je rasla sa starosnom dobi pacijenta, u grupi starosti 0-18, 19-44, 45-64 i ≥ 65 godina iznosila je 6,3%, 30,8%, 31,9% i 37,3%, sledstveno. U istraživanju Gagne i saradnika za grupe starosti 0-18, 19-49, 50-64, 65-74, 75-84 i ≥ 85 godina prevalencija klinički značajnih potencijalnih interakcija bila je 0,11%, 3,23%, 12,82%, 31,32%, 44,15% i 8,36%, sledstveno. Procentualna zastupljenost odnosila se na 7902 izložena subjekta (100%) u bazi podataka za 4222165 stanovnika (231). Međutim komparacija rezultata dva istraživanja nije moguća s obzirom da su Gagne i saradnici istraživali potencijal preskripcija za interakcije za dvanaest lek-lek interakcijskih parova (varfarin/NSAIL, aminofilin/ciprofloksacin, varfarin/barbiturati, varfarin/fibrati, tiopurini/alopurinol, ergot alkaloidi/makrolidni antibiotici, pimoziid/makrolidni antibiotici, oralni kontraceptivi/rifampicin, varfarin/cimetidin, metotreksat/trimetoprim, pimoziid/antimikotici sa strukturom azola, nitrati/sildenafil), dok je istraživanjem u Domu zdravlja analizirana prevalencija za 136 interakcijskih parova (rang 1 (50 interakcijskih parova) i rang 2 (86 interakcijskih parova)). Dodatno, od pomenutih 12 interakcijskih parova, 4 nisu razmatrana u Domu zdravlja zbog toga što lek iz kombinacije nije bio registrovan za upotrebu (cimetidin, pimoziid) i/ili Nacionalni zdravstveni servis Republike Srbije nije refundirao troškove lečenja za isti (ergot alkaloidi). Nekoliko istraživanja prevalencije klinički značajnih pLLI je sprovedeno kod ambulantnih pacijenata uglavnom gerijatrijske populacije. Tako istraživanje koje je sprovedeno u 6 evropskih zemalja je identifikovalo prevalenciju 46,0% (149), dok u istraživanju Obreli Neto i saradnika prevalencija je bila 47,4% (152). U oba istraživanja prevalencija klinički značajnih potencijalnih interakcija je bila veća nego u Domu zdravlja. Međutim, različiti referentni kompendijumi su upotrebljeni za identifikaciju klinički značajnih pLLI. Internacionalna studija je koristila kompjuterski program sa švedskim sistemom klasifikacije interakcija, dok su Obreli Neto i saradnici analizirali prevalenciju potencijalnih klinički značajnih interakcija za 12 lek-lek parova. Još jedno istraživanje je sprovedeno u Brazilu, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, studijska populacija je imala ≥ 45 godina, a identifikovana prevalencija "major" interakcija saglasno Macromedex® softveru je bila 12,1% (146).

Upotrebom logističke regresije istraženi su prediktori pLLI u Domu zdravlja. Veća starosna dob je bila prediktor pLLI (OR=1,012 (95% CI 1,007-1,017)), ali i klinički značajnih pLLI (OR=1,007 (95% CI 1,002 – 1,012)), što je konzistentno sa rezultatima nekih od prethodnih istraživanja (144,148,233,235). Tako je kod ambulantno lečenih pacijenata u Tajlandu svaka dodata godina starosti, uvećavala verovatnoću za pojavu pLLI za 1,029 puta (OR=1,029 (95% CI 1,021 – 1,037)) (144). Prevalencija potencijalnih interakcija uvećavala se sa godinama i kod ambulantnih pacijenata u Tajvanu (235). Takođe, Aparasu i saradnici su istraživali potencijal za klinički značajne interakcije kod ambulantnih pacijenata u SAD, i identifikovali da je u grupi od 25 – 44 godine OR bio 0,81 (95% CI 0,40 – 1,65), rastao je sa starosnom dobi pacijenta i u grupi najstarijih (> 74 godine) bio je 5,57 (95% CI 2,60 – 11,92), pacijenti koji su imali < 25 godina su bili referentna grupa (148). Potencijal za LLI istraživan je i kod ambulantnih pacijenata u Italiji i količnik verovatnoće u grupi pacijenata od 65 – 74 godine bio je 1,07 (95% CI 1,03 – 1,11), rastao je sa starosnom dobi pacijenta i u grupi \geq 85 godina bio je 1,52 (95% CI 1,46 – 1,60) (244). Na osnovu dostupnih podataka u literaturi, veća izloženost interakcijama pacijenata gerijatrijske populacije je očekivana (244). Međutim, nekoliko istraživanja nije potvrdilo pozitivnu vezu između godina i izloženosti potencijalnim interakcijama, tako istraživanje sprovedeno u jednom gradu na jugu Brazila kod pacijenata primarne zdravstvene zaštite koji su imali \geq 45 godina nije identifikovalo statistički značajan uticaj starosne dobi na potencijal preskripcija za lek-lek interakcije. Referentna grupa u istraživanju bili su subjekti starosti 45-64 godine, a vrednosti količnika verovatnoće za grupe starosti 65-69, 70-74, 75-79 i \geq 80 godina bile su 1,05 (95% CI 0,69-1,58), 1,00 (95% CI 0,62-1,55), 1,26 (95% CI 0,75-2,21) i 1,11 (95% CI 0,67-1,90), sledstveno (146). Zaključci su bili identični i u istraživanju koje su sproveli Bergendal i saradnici kod 5125 uglavnom starijih ambulantnih pacijenata u jednoj oblasti u Švedskoj (145). Slično, u istraživanju koje su sproveli Gagne i saradnici među približno 4 miliona stanovnika jednog regiona u Italiji, a upotrebom subjekata od 50-64 godine kao referentne grupe, identifikovana je manja izloženost potencijalnim interakcijama u grupi starosti \geq 85 godina (OR=2,02 (95% CI 1,66 – 2,46)) nego u grupi 65 – 74 godine (OR=2,11 (95% CI 1,85 – 2,41)) kao i grupi od 75 – 84 godine (OR=3,12 95% CI 2,74 – 3,56) (231). Nekonzistentno izveštavanje o uticaju starosti kao rizičnog faktora na potencijal preskripcija za lek-lek interakcije moglo bi sugerisati da su zdravstveni status pacijenta i kompleksnost terapijskog režima presudni za izloženost interakcijama.

U Domu zdravlja, rezultati istraživanja su pokazali da pol nije bio prediktor za izloženost pacijenata potencijalnim interakcijama. Ovi rezultati su očekivani s obzirom da ne postoji statistički značajna razlika između polova u prosečnom broju morbiditeta (žene: $M=2,39$ $SD\pm 1,18$; muškarci: $M=2,44$ $SD\pm 1,27$; $p=0,145$), u prosečnom broju propisanih lekova (žene: $M=4,30$ $SD\pm 2,02$; muškarci: $M=4,28$ $SD\pm 2,01$; $p=0,746$), kao i u prosečnom broju pLLI (žene: $M=1,56$ $SD\pm 2,20$; muškarci: $M=1,49$ $SD\pm 2,22$; $p=0,251$). Isti je zaključak i za podgrupu pacijenata sa klinički značajnim pLLI. Pol nije uticao ni na izloženost potencijalnim interakcijama u 4 različite grupe u Domu zdravlja, jedini izuzetak je bila veća izloženost muškog pola klinički značajnim pLLI u grupi starosti 19-44 godine. Muški pol je imao veći prosečan broj morbiditeta iz grupe duševnih poremećaja i poremećaja ponašanja (žene: $M=0,66$ $SD\pm 0,82$; muškarci: $M=0,83$ $SD\pm 0,97$; $p=0,035$), veći prosečan broj lekova (žene: $M=3,29$ $SD\pm 1,55$; muškarci: $M=3,56$ $SD\pm 1,44$; $p=0,04$), veći prosečan broj lekova koji deluju na nervni sistem (žene: $M=1,18$ $SD\pm 1,28$; muškarci: $M=1,61$ $SD\pm 1,61$; $p<0,001$), kao i veći prosečan broj klinički značajnih pLLI (žene: $M=0,44$ $SD\pm 0,93$; muškarci: $M=0,74$ $SD\pm 1,30$; $p=0,003$). Ovo je svakako moglo doprineti većoj izloženosti pacijenata muškog pola starosti 19-44 godine interakcijama, a činjenica da je grupa pacijenata od 19 – 44 godine u istraživanju bila i najizloženija morbiditetima iz grupe duševnih poremećaja i poremećaja ponašanja (49,9%, $p<0,001$), lekovima za bolesti nervnog sistema (59,1%, $p<0,001$), kao i lek/ATC kod N interakcijama (15,6%, $p<0,001$) dodatno potkrepljuje ovu konstataciju. Generalno, publikovani zaključci o uticaju pola na izloženost pLLI bili su različiti (152,211,231,245). Costa i saradnici su identifikovali veći rizik kod gerijatrijskih pacijenata ženskog pola za izloženost pLLI, u Centru za porodičnu medicinu u SAD (245), Lopez-Picazo i saradnici u istraživanju sprovedenom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u dve španske regije (246), kao i Obreli Neto u studiji preseka sprovedenoj kod ambulantnih pacijenata starosti > 60 godina u 5 brazilskih gradova (152). Suprotno, Gagne i saradnici kod ambulantnih pacijenata Emilia-Romagna regiona u Italiji su identifikovali muški pol kao prediktor pLLI (231). Johnell i saradnici su kod ambulantnih pacijenata ženskog pola ≥ 75 godina u Švedskoj identifikovali manju verovatnoću za potencijalno ozbiljne LLI (211). Ipak, najveći broj istraživanja nije identifikovao pol kao prediktor pLLI (143-146,233).

Rezultati istraživanja u Domu zdravlja podržavaju zaključke prethodnih istraživanja demonstrirajući da je veći broj dijagnostifikovanih morbiditeta povezan sa većom izloženošću pLLI. Tako su Gagne i saradnici demonstrirali da su pacijenti sa CCDG skorom 2 – 3, imali 1,96

puta (95% CI 1,74 – 2,20) veću izloženost klinički značajnim pLLI, i 1,47 puta (95% CI 1,23 – 1,76) veću izloženost ako je njihov CCDG skor bio ≥ 4 , referentna grupa bili su oni sa CCDG skorom 0 – 1. CCDGs (*Chronic Condition Drug Groups*) identifikuju 31 različito stanje uz pomoć informacija iz baza podataka o upotrebi specifičnih lekova, i veći skor označava veći broj hroničnih stanja. Komparacije radi, u Domu zdravlja OR za 2 – 3 morbiditeta bio je 2,620 (95% CI 2,102 – 3,265), i 5,879 (95% CI 4,301 – 8,037) za ≥ 4 morbiditeta za klinički značajne potencijalne LLI, i očigledna je linearna zavisnost što nije slučaj u Gagne istraživanju (OR za CCDG skor za ≥ 4 manji od OR za CCDG skor 2-3) (231).

Takođe gerijatrijski pacijenti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u gradskom području Sao Paola sa ≥ 3 morbiditeta su imali 6,43 puta (95% CI 3,25 – 12,44) veću izloženost klinički značajnim pLLI u poređenju sa onima koji su imali < 3 morbiditeta (152). Dok je u Domu zdravlja u grupi starosti ≥ 65 godina svaki dodati morbiditet povećavao verovatnoću za izloženost klinički značajnim potencijalnim interakcijama za 2,008 puta (95% CI (1,765 – 2,286)). Dodatno, ako se uzme u obzir da je 9,8% gerijatrijskih pacijenata sa 1 morbiditetom u Domu zdravlja bilo izloženo klinički značajnim pLLI to bi značilo da je izloženost onih sa ≥ 5 morbiditeta dostizala 100%.

U Domu zdravlja endokrine bolesti, bolesti ishrane i metabolizma (ICD-10-CM kod E00-E90), mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja (ICD-10-CM kod F01-F99), bolesti nervog (ICD-10-CM kod G00-G99), respiratornog (ICD-10-CM kod J00-J99) i genitourinarnog sistema (ICD-10-CM kod N00-N99) su bili prediktori pLLI, bez obzira na njihovu kliničku značajnost. U nedostatku podataka iz primarne zdravstvene zaštite, rezultati su komparirani sa rezultatima istraživanja Lubinge i saradnika sprovedenog u četiri departmana (medicinski, hirurški, ginekologija i pedijatrija) u bolnici u zapadnoj Ugandi (247), gde je potencijal za LLI analiziran u Epocrates Rx softveru® kome se pristupa bez ograničenja putem Interneta. Kardiovaskularne bolesti su identifikovane kao jedina kategorija morbiditeta koja je predstavljala prediktor za izloženost pLLI (OR=6,52; (95% CI 1,32 – 32,14)). Podatak da je prosečna starost bolničke populacije bila 30 godina (opseg 0-85 godina) dok je u Domu zdravlja bila 60 godina (opseg 0-94 godine), različitosti u uslugama zdravstvenih servisa u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i različiti pristupi za evaluaciju pLLI mogli bi biti objašnjenje za različite zaključke.

Posmatrajući populaciju pacijenata Doma zdravlja u četiri različite grupe, interesantno je da su endokrine bolesti, bolesti ishrane i metabolizma (ICD-10-CM kod E00-E90) kao i cirkulatorne bolesti (ICD-10-CM kod I00-I99) predstavljale rizični faktor za izloženost pLLI u grupi starosti 45-64 godine i u grupi starosti ≥ 65 godina. Takođe, i samo u grupi starosti ≥ 65 godina bolesti respiratornog sistema (ICD-10-CM kod J00-J99) su bile prediktori pLLI. Duševni poremećaji i poremećaji ponašanja bili prediktori u populaciji starosti 19-44 godine, i bolesti nervnog sistema u grupi starosti 19 - 44 godine i u grupi starosti 45- 64 godine. Uloga prethodno pomenutih prediktora nije zavisila od kliničke značajnosti potencijalnih interakcija. Komparacija sa rezultatima drugih istraživanja moguća je uglavnom za gerijatrijsku populaciju. Tako u istraživanju Secoli i saradnika prediktori pLLI su bili dijagnoza hipertenzije, dijabetesa i srčani problemi (OR=2,56 (95% CI 1,73 – 3,79), OR=1,73 (95% CI 1,22 – 2,44) i OR=3,36 (95% CI 2,11 – 5,34), sledstveno) (143), a u istraživanju Obreli Neto i saradnika dijagnoza hipertenzije je povećavala verovatnoću za izloženost klinički značajnim pLLI (OR=1,68 (95% CI 1,23 – 2,41)) (152). Još jedno istraživanje sprovedeno među ambulatnim pacijentima klinike za porodičnu medicinu u Meksiko Sitiju koji su imali > 50 godina i dijagnozu nemalignog bolnog sindroma, prezentovalo je da su kardiovaskularne bolesti faktor rizika za izloženost klinički značajnim pLLI (OR=7,26 (95% CI 4,61 – 11,44)) (147). Stoga, zaključak je, rezultati svih istraživanja bez obzira na različitosti u metodologiji identifikuju kardiovaskularne bolesti kao prediktore pLLI u gerijatrijskoj populaciji primarne zdravstvene zaštite.

U populaciji u celosti u Domu zdravlja, uporedna upotreba ≥ 5 lekova je identifikovana kao faktor rizika koji je za preko 5 puta povećavao rizik za izloženost pLLI, u odnosu na koadministraciju 2 – 4 leka ((OR= 5,477 (95% CI 4,585 – 6,541), kao i u podgrupi klinički značajnih pLLI (OR=5,767 (95% CI 4,900 – 6,788)). Takođe, u Domu zdravlja rizik za pLLI bez obzira na njihovu kliničku značajnost, uvećavao se sa brojem propisanih lekova unutar 4 različite studijske grupe. Rezultati istraživanja su konzistenti sa rezultatima drugih istraživanja. Tako su Gagne i saradnici identifikovali da svaki dodati lek u terapiji povećava izloženost klinički značajnim potencijalnim interakcijama za 1,39 puta (OR=1,39 (95% CI 1,37 – 1,41)) kod ambulatnih pacijenata jednog regiona u Italiji sa 4222165 stanovnika (231). Istraživanje koje je sprovedeno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u južnom Brazilu kod pacijenata koji su imali ≥ 45 godina je prezentovalo da koadministracija 3 – 5 i ≥ 6 lekova povećava izloženost pLLI, OR=4,84 (95% CI 2,85 – 7,91) i OR=25,11 (95% CI 10,42 – 50,91), sledstveno, referentna grupa

bila je grupa sa koadministracijom 2 leka (146). U drugoj studiji u kojoj je istraživana potencijal za “severe” LLI sprovedenoj u Italiji, količnik verovatnoće je rastao od 2,71 (95% CI 2,63 – 2,80) kod ambulantnih pacijenata gerijatrijske populacije koji su u terapiji hroničnih morbiditeta imali 3 – 5 lekova do 5,59 (95% CI 5,39 – 5,80) kod onih koji su u terapiji imali ≥ 6 lekova, u poređenju sa onima koji su u terapiji imali < 3 leka (233). Jaka povezanost između broja lekova i verovatnoće za pojavu potencijalnih “C” kao i “D” interakcija je prezentovana i kod ambulantnih pacijenata starosti ≥ 75 godina u Švedskoj (150). Korespondirajuće vrednosti bile su u opsegu OR=4,00 (95% CI 3,93 - 4,07) za 5 – 7 lekova do OR=45,62 (95% CI 41,91 – 49,66) za ≥ 20 lekova, i OR=3,76 (95% CI 3,60 – 3,92) do 55,75 (95% CI 51,59 – 60,25), referentna grupa u oba modela bila je uporedna upotreba 2 – 4 leka. U Domu zdravlja u grupi starosti ≥ 65 godina verovatnoća izloženosti klinički značajnim pLLI se uvećavala za 1,868 puta sa svakim dodatim lekom u terapiji (OR=1,868 (95% CI 1,726 – 2,021)). Očigledno, kompleksnost terapijskih režima je doprinosila većoj izloženosti, bez obzira na pristup u evaluaciji potencijalnih LLI u publikovanim istraživanjima.

Razmatrajući uticaj ATC koda na izloženost pLLI, u Domu zdravlja u populaciji u celosti identifikovano je da su prediktori pLLI, bez obzira na njihovu rangiranu kliničku značajnost u istraživanju, lekovi za alimentarni trakt i metabolizam (ATC kod A), za kardiovaskularni (ATC kod C), nervni (ATC kod N) i respiratorni sistem (ATC kod R). Zaključci su bili drugačiji u 4 različite grupe. Tako su gerijatrijski pacijenti Doma zdravlja kao prediktore imali lekove za alimentarni trakt i metabolizam, kao i kardiovaskularni sistem, pacijenti u grupi starosti 19-44 godine i u grupi starosti 45-64 godine lekove za nervni sistem, dok su lekovi za lečenje bolesti krvi i krvotvornih organa, mišićno-koštanog i respiratornog sistema bili prediktori pLLI (ali ne i klinički značajnih pLLI), u dve grupe starosti 45-64 godine i ≥ 65 godina. Generalno, uzimajući u obzir uticaj ATC koda na izloženost pLLI, ne postoji konsenzus među rezultatima nekoliko publikovanih istraživanja. Tako u istraživanju Obreli Neto i saradnika, lekovi za lečenje bolesti krvi i krvotvornih organa (OR=1,89 (95% CI 1,05 – 2,08)) i lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem (OR=4,01 (95% CI 3,55 – 4,57)) su bili faktori rizika za izloženost klinički značajnim pLLI u populaciji starosti ≥ 60 godina (152). Cruciol-Souza i saradnici identifikovali su da lekovi za kardiovaskularni sistem, lekovi za lečenje bolesti krvi i krvotvornih organa, lekovi koji deluju na oko i uho, antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu, digoksin, metoprolol, aminofilin, amjodaron, fluoksetin i varfarin doprinose potencijalu preskripcija za

nastanak interakcija (229). Dok, na primer, u Domu zdravlja, antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu ni u jednom od 20 modela nisu identifikovani kao prediktori potencijalnih interakcija. Varijacije u rezultatima publikovanih istraživanja mogle su svakako da budu posledica razlika u zdravstvenom statusu pacijenata i različitim modelima upotrebe lekova, i naravno razlike u pristupu za evaluaciju pLLI mogle su imati doprinos.

Najzastupljenija pLLI u Domu zdravlja bila je benzodiazepini/beta blokatori (531 slučaj). Klinička značajnost ove interakcije nije verovatna i ne sugeriše se korekcija doznog režima (3,248). Prema rezultatima jednog istraživanja, kombinacija diazepamom i propranololom imala je neznatne benefite u terapiji hronične anksioznosti u poređenju sa diazepamom, pri tome manji stepen patologije je imao i bolji odgovor na terapiju (249). Uvećani efekti određenih benzodiazepina usled koadministracije lipofilnih beta blokatora uslovljeni su inhibicijom hepatičkog metabolizma benzodiazepina, i stoga bi hidrofilni beta adrenergički blokatori predstavljali bolji terapijski izbor u prevenciji rizika za interakcije (3).

Najzastupljenija klinički značajna pLLI ranga 1 u populaciji u celosti bila je ACE inhibitor/diuretici koji štede kalijum koja za posledicu može imati uvećan rizik za hiperkalijemiju. Kombinacija ACE inhibitor i spirinolakton 25 mg/dan značajno redukuje mortalitet (30%) kod pacijenata sa teškim oblikom kongestivne srčane insuficijencije (250). Međutim, kod 13% pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, dodatak spironolaktone može prouzrokovati hiperkalijemiju (251). A rizik se uvećava kod pacijenata sa uporednom primenom ACE inhibitora i spironolaktone u dozama > 25 mg/dan, kao i onih pacijenata sa redukcijom renalne funkcije i dijabetesom (24,252-254). Pažljiv monitoring renalne funkcije i serumske koncentracije kalijuma može prevenirati hiperkalijemiju.

U terapiji pacijenata sa dijabetesom melitusom tip 2 česta je polifarmacija (antihipertenzivi, inhibitori HMGCoA-reduktaze), što posledično uvećava rizik za LLI (255,256). Tako je u istraživanju u Domu zdravlja, 5,49% (375 slučajeva) pacijenata bilo izloženo sulfonilureja/ACE inhibitor interakciji, 2,72% (186 slučajeva) sulfonilureja/tiazidi interakciji. Podaci iz literature ukazuju da je 14% hospitalizacija zbog hipoglikemije posledica koadministracije ACE inhibitora i oralnih hipoglikemika derivata sulfonilureje (257), podaci takođe sugerišu da je hipoglikemija prolaznog karaktera i da perzistira 120 do 240 minuta nakon administracije ACE inhibitora (enalaprila) (258). Smatra se da je uvećana osetljivost na insulin

odgovorna za nastanak interakcije (3). Kako bi se prevenirala interakcija savetuje se pažljiv monitoring simptoma hipoglikemije. Generalno, interakcije derivata sulfonilureje su česte zato što se ova grupa ekstenzivno metaboliše CYP450 enzimima u jetri (256). Sulfonilureja/tiazidi interakcija, često identifikovana u Domu zdravlja, može za posledicu imati umanjenje efekata sulfonilureje, efekat hiperglikemije moguće je da traje nekoliko dana ili nekoliko meseci (3 do 26 nedelja) nakon što se tiazidi povuku iz terapije (259). Smatra se da su umanjeni efekti derivate sulfonilureje posledica redukcije insulinske sekrecije koja je rezultat smanjene serumske koncentracije kalijuma ($< 3,5$ mmol/l), a hipokalijemija je dokazani efekat tiazida (260,261). Procenjeno je da $\leq 50\%$ pacijenata koji upotrebljavaju tiazidne diuretike razvije hipokalijemiju (262), koja je manje izražena ako su i doze tiazida manje (12,5 do 25 mg/dan) (263-265). Stoga, preporuke su da kod pacijenata na terapiji tiazidima serumska vrednost kalijuma bude $\geq 4,0$ mmol/l (263-265). Dodatno, za kontrolu sulfonilureja/tiazidi interakcija neophodan je pažljiv monitoring koncentracije glukoze, i u slučaju hiperglikemije uvećanje doze derivata sulfonilureje.

U Domu zdravlja, nekoliko lekova sa malim terapijskim indeksom (aminofilin, digoksin, antiaritmici, litijum) je imalo potencijal za klinički značajne LLI. Prevalencija potencijalnih lek/digoksin interakcija se uvećavala sa starosnom dobi pacijenta. Digoksin ima veoma uzak terapijski indeks (1-2 ng/ml) i jedan je od najpropisivanijih lekova u terapiji srčane insuficijencije (266,267), a kod gerijatrijskih pacijenata toksičnosti može doprineti i redukcija renalne funkcije i posledično smanjenje klirensa, kao i uvećana osetljivost na digoksin čak i u terapijskim koncentracijama (268,269). U prezentovanom istraživanju, u grupi ≥ 65 godina, beta adrenergički blokatori (55 slučajeva), verapamil (48 slučajeva), diuretici Henleove petlje (36 slučajeva), tiazidni diuretici (34 slučaja) i spironolakton (31 slučaj) su najčešće bili uključeni u lek/digoksin klinički značajne pLLI. Koadministracija beta-adrenergičkih antagonista i digoksina može za posledicu imati bradikardiju (3). Elektrolitni disbalans (hipokalijemija, hipomagnezijemija), kao posledica upotrebe tiazidnih i diuretika Henleove petlje, može uvećati inhibitorne efekte glikozida digitalisa na Na^+/K^+ - ATP-azu (3,270,271). Dok su efekti upotrebe diuretika koji štete kalijum kompleksni, tako spironolakton može oslabiti pozitivne inotropne efekte digoksina ali i dovesti do povećanja njegove serumske koncentracije (3,272). U nekim slučajevima atrijalne fibrilacije digoksin se upotrebljava u kombinaciji sa verapamilom, a verapamil može uvećati plazma koncentraciju digoksina i za 60-90% (267). Inhibicija P-glikoprotein posredovanog transporta je bila u osnovi farmakokinetičkih pLLI digoksina. Tako, koadministracija

atorvastatina, simvastatina i lovastatina može uvećati serumsku koncentraciju digoksina inhibicijom P-glikoprotein posredovanog transportera potencirajući klinički značajne interakcije (273), dok pravastatin ne utiče na farmakokinetiku digoksina (274), a efekti fluvastatina izgleda da nemaju klinički značaj (promene u vrednostima C_{max}, U₂₄ i Cl_{ren} < 20%) (275). Kako bi se prevenirali toksični efekti digoksina preporučuje se monitoring kliničkog odgovora, srčane frekvencije i serumske koncentracije digoksina (3).

U istraživanju u Domu zdravlja, antiaritmici su bili uključeni u klinički značajne pLLI ranga 1, a najzastupljenija je bila farmakokinetička pLLI amjodaron/simvastatin ili atorvastatin (13 slučajeva). Amjodaron je inhibitor različitih hepatskih CYP izoenzima, posebno CYP3A4 (276). CYP3A4 je dominantan izoenzim u metabolizmu atorvastatina, simvastatina i lovastatina (277). Zabeleženo je nekoliko slučajeva rabdomiolize prilikom koadministracije amjodarona i visokih doza simvastatina, 40 – 80 mg/dan (278,279). Prema podacima u literaturi, smatra se da stariji i iscrpljeni pacijenti ženskog pola, kao i oni sa multisistemskim oboljenjima posebno ako je jedno od njih renalna insuficijencija imaju veći rizik za mioopatije (280). Kako bi se izbegao uvećan rizik za toksičnost inhibitora HMGCoA reduktaze (miozitis, rabdomioliza), preporuke su da se izbegne koadministracija inhibitora HMGCoA reduktaze i amjodarona, a ako to nije moguće da se administriraju u najmanjim mogućim dozama, ili da terapijski izbor bude statin koji se ne metabolizuje putem CYP2C9 ili CYP3A4 (3).

Aminofilin je još jedan lek sa uskim terapijskim indeksom koji je u istraživanju u Domu zdravlja bio uključen u klinički značajne potencijalne interakcije najčešće u kombinaciji sa neselektivnim beta blokatorima (21 slučaj), makrolidima (23 slučaja), diltiazemom (23 slučaja) i hinolonima (13 slučajeva). U istraživanjima u prisustvu nekih beta blokatora zabeležena je dozno zavisna redukovana eliminacija aminofilina, tako 120 mg/dan propranolola smanjuje klirens teofilina za 30%, dok 720 mg/dan za 70%, sa druge strane koadministracija metoprolola nije uticala na klirens teofilina (281-283). Stoga preferiraju se selektivni beta blokatori, ali oprez je neophodan zbog toga što se pri visokim dozama selektivnost gubi. Koadministracija beta blokatora i teofilina može za posledicu imati i farmakološki antagonizam pri čemu mogu biti umanjeni efekti jednog ili oba leka (3). Klaritromicin je makrolidni antibiotik sa odličnim antibakterijskim profilom i retkim neželjenim dejstvima, a pacijenti sa infekcijama gornjih respiratornih puteva neretko u terapiji imaju pored klaritromicina i teofilin (284). Međutim, u

literaturi je zabeležen slučaj akutne renalne insuficijencije koja je bila posledica akutne rabdmiolize usled koadministracije teofilina i klaritromicina (284). Eritromicin, troleandomicin, roksitromicin, kao i klaritromicin su potentni inhibitori metabolizma teofilina (285,286), tako na primer dozu teofilina treba smanjiti za oko 50% prilikom koadministracije troleandomicina (287). Uvođenje hinolona predstavlja značajan napredak u antimikrobnoj terapiji, i unutar same grupe postoje značajne razlike u antimikrobnom spektru aktivnosti, farmakokinetičkim karakteristikama i u manjem obimu u profilu bezbednosti (288). Tako je enoksacin najpotentniji inhibitor teofilina (smanjuje klirens teofilina za > 50%), slična po potentnosti enoksacinu je pipemidinska kiselina, ciprofloksacin redukuje klirens teofilina u manjem obimu (oko 20 – 30%), norfloksacin, ofloksacin i nalidiksinska kiselina imaju minimalne efekte, i konačno ne postoji farmakokinetička interakcija između oralno administriranog levofloksacina i intravenski administriranog teofilina (289-292). Podaci u literaturi navode da se diltiazem vezuje za mikrozomne enzime jetre i inhibiše metabolizam teofilina, smanjujući klirens istog za oko 25% (3), i tako može potencirati farmakološke i toksične efekte teofilina (293). Izbor terapijske alternative bez ili sa ograničenim potencijalom za interakcije sa teofilinom, kao i monitoring koncentracije teofilina u plazmi i kliničkog odgovora mogu prevenirati njegovu toksičnost.

Antikoagulansi, sa aspekta interakcija takođe važna farmakoterapijska grupa lekova zbog uske terapijske širine, u Domu zdravlja najčešće su u kombinaciji sa inhibitorima HMGCoA reduktaze ispoljavali potencijal za klinički značajne interakcije (13 slučajeva). Koadministracija ove kombinacije potencira antikoagulantne efekte varfarina (294-297). Interakcija se odvija na nivou metabolizma, varfarin je enantiomer i (R) enantiomer se metaboliše primarno putem CYP1A2, CYP3A4 i karbonil reduktaze, dok je primarni metabolički put za (S) enantiomer CYP2C9 (298). Sa druge strane, simvastatin, atorvastatin i lovastatin se uglavnom metabolišu putem CYP3A4 izoenzima, fluvastatin ima nekoliko metaboličkih puteva u koje su uključeni CYP enzimski sistemi (CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4), a za metabolizam pravastatina citohromni enzimski sistem u jetri nije značajan (295,299,300). Stoga, metabolički profil pravastatina predstavlja teoretsku prednost prilikom koadministracije varfarina i statina.

Najzastupljenija klinički značajna pLLI u grupi starosti 0-18 godina bila je kortikosteroid/makrolid (8 slučajeva). Istraživanja su potvrdila da makrolidni antibiotici poseduju antiinflamatorne efekte koji nisu u vezi sa njihovom antimikrobnom aktivnošću, niti sa uticajem

na metabolizam kortikosteroida, i ovaj “*steroid-sparing*” efekat makrolida doprinosi terapijskim benefitima steroid-zavisne astme (301,302). Međutim, uvećani farmakološki ali i toksični efekti identifikovani su za metilprednizolon (ne i za prednizon) nakon koadministracije sa makrolidima (3,303), a zabeležen je i slučaj *Cushing* sindroma kod pacijenta prilikom koadministracije klaritromicina (500 mg) i inhalacionog budesonida (2 x 200 µg/dan) (4). Pored ovog izolovanog slučaja, u literaturi nedostaju podaci o interakcijama inhalacionih steroida i makrolida, a ustanovljeno je da upotreba umerenih i visokih doza inhalacionih kortikosteroida u dužem vremenskom period (> 7 dana) dovodi do sistemskim neželjenih dejstava (304-308). U Domu zdravlja najpropisivaniji inhalacioni kortikosteroidi su bili flutikazon i budesonid, i najčešće su propisivani u umerenim dozama dovoljnim za kontinuiranu medikaciju u toku 1 meseca. Podaci iz literature sugerišu da je CYP3A4 najefikasniji metabolički put za triamcinolon acetonid, flunisolid, budesonid i flutikazon propionat, a CYP3A7 je od najmanjeg značaja. CYP3A5, koji je od posebnog značaja za metabolizam glukokortikoida u plućima, je takođe efikasan u metabolizmu trimacinolon acetonida, budesonida i flutikazon propionata (309). Sa druge strane, makrolidi su identifikovani inhibitori CYP3A4 (286), eritromicin smanjuje klirens metilprednizolona za oko prosečno 20 do 25%, dok manji potencijal za LLI poseduju klaritromicin i roksitromicin (310). Stoga, preporuke bi pored eventualnih korekcija doznog režima metilprednizolona mogle da obuhvate i terapijski monitoring kod uporedne upotrebe inhalacionih kortikosteroida i makrolida.

U Domu zdravlja, interesantne sa aspekta zastupljenosti i kliničke značajnosti su bile potencijalne lek/antibiotik interakcije, prvenstveno beta blokatori/penicilini (74 slučaja), kao i benzodiazepini koji podležu oksidativnom metabolizmu u jetri/makrolidi (37 slučajeva). Smanjena bioraspoloživost (20 – 50%), i posledično smanjeni antihipertenzivni i antianginalni efekti atenolola u prisustvu penicilina su mogući (3,311,312). Strategije za prevenciju interakcije su pažljiv monitoring krvnog pritiska, i po potrebi korekcija doznog režima, kao i razmak u administraciji atenolola i penicilina. Dodatni oprez je neophodan s obzirom da je jedna studija slučaja identifikovala da beta adrenergički blokatori mogu potencirati anafilaktičke reakcije penicilina smanjujući intracelularni nivo cikličnog adenozin monofosfata, povećavajući tako oslobađanje medijatora anafilaksije iz mast ćelija (313). Koadministracija triazolama, alprazolama, midazolama ili diazepama iz grupe benzodiazepina i eritromicina, klaritromicina, roksitromicina ili troleandomicina iz grupe makrolidnih antibiotika ima uvećan rizik za depresiju

centralnog nervnog sistema i prolongiranu sedaciju (314-320), dok azitromicin nije uticao na metabolizam midazolama (321-323). Stoga u prevenciji rizika neophodno je smanjiti dozu benzodiazepina ili ordinirati benzodiazepine koji se metabolišu reakcijama konjugacije, na primer lorazepam (3), odnosno ordinirati makrolidni antibiotik koji nema potencijal za interakcije (286).

Lek/antiepileptik interakcije u Domu zdravlja bile su najzastupljenije u grupi starosti 19-44 godine, i uglavnom su bile bazirane na farmakokinetičkim mehanizmima odnosno na indukciji ili inhibiciji CYP450 enzimskog sistema. Najzastupljenija potencijalna lek/antiepileptik interakcija, u istraživanju je bila benzodiazepini/karbamazepin (72 slučajeva), imala je rizik za smanjenje efekata određenih benzodiazepina (alprazolama, klonazepam, midazolama, triazolama) (3,324-326). Generalno, karbamazepin spada u grupu najpropisivanijih antiepileptika, upotrebljava se i u terapiji trigeminalnih neurlgija i psihijatriskih oboljenja, posebno bipolarnih psihoza a kako je terapija dugotrajna i često u kombinaciji sa drugim lekovima, i rizik za lek/karbamazepin interakcije je uvećan (327). Sa druge strane benzodiazepini (klobazam, klonazepam, hlorazepat, diazepam, lorazepam i midazolam) su važni za terapiju konvulzija u epilepsiji kao lekovi drugog izbora (328). Kombinacija dva antiepileptika lamotrigina i valproata pokazala se superiornom u odnosu na njihovu monoterapiju u terapiji refraktarne parcijalne epilepsije (329). Međutim, ova kombinacija može za posledicu imati smanjenje koncentracije valproata u serumu, dok koncentracija lamotrigina i njegova toksičnost može biti uvećana (3). Na značaj interakcije ukazuju podaci iz literature prema kojima neželjene reakcije koje su posledica koadministracije valproata i lamotrigina, pored dobijanja u telesnoj težini, predstavljaju jedan od najznačajnijih neželjenih dejstava u terapiji valproatom (330). Još jedan interakcijski par sa potencijalom za klinički značajnu lek/antiepileptik interakciju bio je beta adrenergički blokatori/barbiturati, i u prezentovanom istraživanju je identifikovano 17 slučajeva. Koadministracija može za posledicu imati smanjenu bioraspoloživost metoprolola, propranolola i alprenolola, zbog uvećanog oralnog klirensa za 50 do 500% (331,332). Izbegavanje polifarmacije, selekcija lekova sa manjim potencijalom za interakcije, prilagođavanje doznog režima zasnovano na monitoringu koncentracije leka i kliničkog odgovora predstavlja osnov za minimizaciju rizika za pomenute potencijalne interakcije.

Klozapin/benzodiazepini (60 slučajeva) i opioidi/benzodiazepini (68 slučajeva) su bile najzastupljenije klinički značajne potencijalne interakcije u Domu zdravlja u grupi starosti 19 –

44 godine. Koadministracija klozapina i benzodiazepina posebno je korisna kod izraženo anksioznih pacijenata (333), ali može dovesti i do uvećanja farmakoloških i toksičnih efekata benzodiazepina. Tako su u praksi zabeleženi slučajevi srčanog, respiratornog aresta ali i iznenadne smrti nakon intravenske aplikacije lorazepamima pacijentima na terapiji klozapinom (334,335). Kako bi se prevenirali neželjeni efekti preporučuje se monitoring vitalnih funkcija pacijenta (3). I drugi interakcijski par, opioidi/benzodiazepini (uglavnom metadon/benzodiazepini), predstavlja deo uobičajenog terapijskog režima. Prema rezultatima publikovanih istraživanja između 51 i 70% pacijenata koji su na supstitucionoj terapiji metadonom ima ordinirane i benzodiazepine za medikaciju anksionosti, manije ili insomnije (336-338). Međutim, koadministracija opioida i benzodiazepina uvećava rizik za životno ugrožavajuću depresiju respiratornog centra, posebno kod upotrebe benzodiazepina u visokim dozama, izvan terapijskog opsega. Stoga, neophodan je oprez prilikom koadministracije metadona i benzodiazepina, kao i opioidnih analgetika i benzodiazepina. Pacijente treba upozoriti da ne upravljaju motornim vozilom i drugim mašinama za vreme terapije.

U literaturi se navodi da inhibitori preuzimanja serotonina kod pacijenata koji ne zahtevaju hospitalizaciju predstavljaju lekove prvog izbora u terapiji depresije, a u praksi pacijenti koji se leče od velikog depresivnog poremećaja neretko dobijaju dva ili više lekova, moguća je augmentacija litijumom, tiroidnim hormonima, benzodiazepinima, atipičnim antipsihoticima, antiepilepticima, a kombinuju se i dva antidepresiva. Polifarmacija povećava rizik od prekida terapije usled neželjenih reakcija (339). U Domu zdravlja SSRI su bili uključeni u klinički značajnije pLLI koje se mogu smatrati uobičajenim terapijskim režimom (SSRI/risperidon (25 slučajeva), SSRI/trazodon (12 slučajeva), SSRI/klozapin (10 slučajeva)), ali i u interakcijske parove koji nisu predstavljali terapijski benefit (SSRI/beta blokatori (81 slučaj), SSRI/NSAIL (18 slučajeva)). Koadministracija SSRI i risperidona povećava rizik za brzu akumulaciju serotonina u centralnom nervnom sistemu i pojavu serotoninskog sindroma (3,340). Smatra se da je inhibicija metabolizma risperidona fluoksetinom i paroksetinom, SSRI-ima značajnim inhibitorima CYP2D6 enzimskog sistema, odgovorna za pojavu serotoninskog sindroma (3,341). Opres je neophodan i kod administracije sertralina u dozama većim od 100 mg/dan, zbog toga što sertralin poseduje dozno zavisnu inhibiciju CYP2D6 izoenzima koji posreduje u 9-hidroksilaciji risperidona (342). Serotoninski sindrom je potencijalni neželjeni efekat i kod uporedne upotrebe trazodona (antidepresiva sa još uvek nepotpuno poznatim

mehanizmom dejstva) i SSRI koji su značajni inhibitori CYP2D6 izoenzima (fluoksetin, paroksetin) (3, 343-346). Stoga u prevenciji serotoniniskog sindroma neophodna je stroga titracija doze, alternativni tretmani takođe mogu biti razmotreni. Usporedna upotreba klozapina i određenih SSRI (fluvoksamin, sertralin, fluoksetin, citalopram) uvećava rizik za toksične efekte klozapina (3, 347-350). Neophodno je pratiti koncentraciju klozapina u serumu i klinički odgovor pacijenta. Rizik za izraženu bradikardiju imali su pacijenti u Domu zdravlja usled istovremene upotrebe SSRI (fluoksetin, paroksetin) i beta adrenergičkih blokatora (karvedilol, metoprolol, propranolol ili nebivolol) (3,351-353). Razmatrajući farmakodinamske i farmakokinetičke karakteristike, potencijal za interakcije poseduju i SSRI koji su manje potentni inhibitori CYP2D6 (sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopram) (3,354). Stoga, u prevenciji bradikardije neophodan je monitoring srčane funkcije, a sotalol, beta blokator u čiji metabolizam nije uključen CYP2D6, malo je verovatno da će imati potencijal za interakciju (3). Koadministracija NSAIL i SSRI uvećava rizik za krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta (355-358). Generalno, usporednu upotrebu ove dve grupe lekova trebalo bi izbegavati, a ako to nije moguće tada NSAIL treba upotrebiti u najmanjim mogućim dozama u najkraćem vremenskom periodu, ili ordinirati paracetamol kao terapijsku alternativu. Takođe, triciklični antidepresivi u tom slučaju mogli bi biti supstitucija za SSRI (3).

Primeri nekih retkih pLLI u Domu zdravlja (broj slučajeva < 10), ali važnih sa aspekta rizika za ozbiljne neželjene reakcije bili su klopidogrel/inhibitori protonske pumpe, beta adrenergički blokatori/fenotiazini, litijum/inhibitori ACE, litijum/tiazidni diuretici, SSRI/metoklopramid, oralni hormonski kontraceptivi/karbamazepin.

Tako, dvojna antitrombocitna terapija (aspirin i klopidogrel) redukuje kardiovaskularne događaje koji prate akutni koronarni sindrom ili implantaciju stenta, ali u isto vreme je povezana sa uvećanim rizikom za krvarenja iz gastrointestinalnog trakta i stoga kliničari ordiniraju koadministraciju inhibitora protonske pumpe (359). Usporedna upotreba klopidogrela i inhibitora protonske pumpe može za posledicu imati smanjenje antiagregacionih efekata klopidogrela, a rizik za fatalni ishod ili hospitalizaciju nakon infarkta miokarda u gerijatrijskoj populaciji se uvećava do 20% (360). Interakcija je posledica inhibicije metaboličke konverzije klopidogrela u njegov aktivni metabolit posredovane CYP450 enzimima, posebno CYP2C19 izoenzimom (361). Omeprazol i esomeprazol su potentni inhibitori CYP2C19 i stoga imaju najveći potencijal za

interakciju, za razliku od rabeprazola i pantoprazola čiji je potencijal najmanji (359,362). Posledično, koadministracija klopidogrela i inhibitora protonske pumpe sa niskim afinitetom za CYP2C19 se preporučuje samo kod pacijenata sa visokim rizikom za krvarenja (pacijenti gerijatrijske populacije, koadministracija varfarina, steroidnih ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova, infekcija *Helicobacter pylori*). Antagonisti H₂ receptora (primer, ranitidin) mogli bi biti bezbednija alternativa inhibitorima protonske pumpe.

Koadministracija beta adrenergičkih blokatora i fenotiazina može dovesti do uvećanja koncentracije jednog ili oba leka, uvećavajući tako rizik za životno ugrožavajuće aritmije, ireverzibilnu pigmentnu retinopatiju, tardivnu diskineziju, delirijum, napade tipa *grand mal* (363,364). I stoga prema podacima u autoritativnim izvorima informacija postoji kontraindikacija za uporednu upotrebu propranolola i hlorpromazina, odnosno tioridazina (3).

Od 16 analiziranih pacijenata sa preskripcijama litijuma u Domu zdravlja, 12 (75%) pacijenata je bilo izloženo klinički značajnim potencijalnim lek/litijum interakcijama. Interesantna zbog rizika za neurotoksičnost je uporedna upotreba litijuma i inhibitora ACE enzima (365,366), prema podacima u literaturi ACE inhibitori redukuju klirens litijuma za 25% (367). Rizik za neurotoksičnost postoji i kod uporedne upotrebe litijuma i tiazidnih diuretika (368,369). Pri koncentracijama litijuma > 1,5 mmol/l dolazi do ispoljavanja mnogih toksičnih efekata. Komparacije radi, koncentracija litijuma u serumu pacijenta sa bipolarnom psihozom dve nedelje nakon uvođenja hidrohloriazida za terapiju hipertenzije iznosila je 3,9 mmol/l (369). Kako bi se prevenirao rizik za toksične efekte litijuma preporučuje se monitoring koncentracije litijuma u serumu, kao i monitoring kliničkog odgovora pacijenta. Takođe, trebalo bi da se razmotri alternativna antihipertenzivna terapija.

Uporedna upotreba SSRI i metoklopramida uvećava rizik za serotoniniski sindrom (370,371). Kliničke manifestacije su konfuzija, povišena temperatura, drhtavica, znojenje, ataksija, razdražljivost, mioklonus, dijareja, a u literaturi postoje podaci i o fatalnim komplikacijama (38,372-376). Stoga, u prevenciji rizika neophodan je pažljiv monitoring kliničkog odgovora pacijenta.

Karbamazepin može stimulisati metabolizam oralnih hormonskih kontraceptiva, što može rezultirati neplaniranim začecem (377-379). Identifikovano je značajno uvećanje oralnog klirensa

noretindrona i etinilestradiola karbamazepinom, 69% i 127%, sledstveno (378). Kako bi se prevenirala neželjena trudnoća, pacijentkinje bi trebalo savetovati da koriste i alternativne metode kontracepcije.

Ograničenja istraživanja

Prezentovano istraživanje ima nekoliko ograničenja. Kompendijum upotrebljen u evaluaciji potencijala za lek-lek interakcije je jedan od autoritativnih izvora informacija, u drugim istraživanjima upotrebljena je i druga referentna literatura. Međutim studije koje su komparirale usaglašenost informacija o interakcijama lekova između autoritativnih kompendijuma su neretko identifikovale nekonzistentno informisanje (238-242). Stoga, komparacija rezultata istraživanja može biti otežana.

Prezentovano istraživanje je sprovedeno upotrebom elektronske baze podataka koja sadrži samo informacije o preskripcijama lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja, informacije o upotrebi *over the counter* lekova, biljnih preparata i dijetetskih suplemenata nisu sadržane u bazi te stoga nisu ni razmatrane u istraživanju. Posledica je mogla biti manja procenjena izloženost lekovima i posledično manji rizik za pLLI. Tako na primer, preskripcije acetilsalicilne kiseline, kao *over the counter* leka se nisu registrovale u bazi podataka, dok su prema rezultatima drugih istraživanja potencijalne lek/acetilsalicilna kiselina interakcije bile među najzastupljenijim u studijskoj populaciji (143,146,149). Sa druge strane, nedostatak informacija o komplijansi, kao i u određenim situacijama informacija o opravdanosti izbora rizične kombinacije lekova gde benefiti uporedne upotrebe prevazilaze njihov rizik mogao je doprineti precenjivanju izloženosti lekovima i stoga precenjenoj prevalenciji potencijalnih lek-lek interakcija.

7. Zaključak

- Neznatno više od 50% pacijenata Doma zdravlja bilo je izloženo potencijalnim lek-lek interakcijama, prevalencija je rasla sa starosnom dobi pacijenta, od 16,4% u grupi starosti 0 – 18 godina do 60,3% u grupi starosti ≥ 65 godina.
- Približno jedna trećina pacijenata Doma zdravlja bila je izložena najmanje jednoj klinički značajnoj potencijalnoj lek-lek interakciji, prevalencija je takođe rasla sa starosnom dobi pacijenta, od 6,3% u grupi starosti 0 – 18 godina do 37,3% u grupi starosti ≥ 65 godina.
- U populaciji u celosti rizik za pojavu potencijalnih lek-lek interakcija se uvećavao i sa brojem morbiditeta. Bolesti metabolizma, cirkulatorne, mentalne, nervne, respiratorne i bolesti genitourinarnog sistema su bile prediktori, dok pol nije predstavljao faktor rizika za izloženost potencijalnim interakcijama.
- Kompleksni terapijski režimi, tačnije velika polifarmacija, ali i preskripcije za bolesti metabolizama, kardiovaskularnog, nervnog i respiratornog sistema su bile karakteristike terapije koje su predstavljale faktore rizika za izloženost potencijalnim interakcijama u populaciji u celosti.
- Uloga faktora rizika za izloženost potencijalnim lek-lek interakcijama se razlikovala u četiri podgrupe u istraživanju. Dva faktora rizika su identifikovana u grupi starosti 0 – 18 godina (broj morbiditeta, broj lekova), pet u grupi starosti 19 – 44 godine (broj morbideta, mentalne i bolesti nervnog sistema, broj lekova, preskripcije za bolesti nervnog sistema), šest u grupi starosti 45 – 64 godine (broj morbiditeta, bolesti metabolizma, nervnog i cirkulatornog sistema, broj lekova, preskripcije za bolesti nervnog sistema), i sedam u grupi starosti ≥ 65 godina (broj morbiditeta, bolesti metabolizma, cirkulatornog i respiratornog sistema, broj lekova, preskripcije za bolesti metabolizma i kardiovaskularnog sistema).

- Najzastupljenije su bile potencijalne interakcije kardiovaskularnih, potom lekova za bolesti nervnog sistema i metabolizma. Prevalencija potencijalnih interakcija u koje su bili uključeni beta blokatori, ACE inhibitori, diuretici, digoksin, statini, antiaritmici i hipoglikemici rasla je sa starosnom dobi pacijenta. Suprotno, prevalencija potencijalnih interakcija u koje su bili uključeni antiepileptici, antipsihotici i antidepresivi iz grupe inhibitora preuzimanja serotonina opadala je sa starosnom dobi pacijenta.
- Velika proporcija identifikovanih lek-lek interakcijskih parova predstavljala je deo uobičajenog terapijskog režima, i činila je 60% ukupne prevalencije potencijalnih lek-lek interakcija.
- Približno dve trećine izloženih pacijenata je imalo uvećan rizik za neželjene reakcije, odnosno toksičnost lekova (prolongirana sedacija, hipotenzija, aritmije, hipoglikemija i drugo), i nešto manje od jedne trećine za smanjenu efikasnost lekova (umanjeni efekti antihipertenziva, antidiijabetika, teofilina, benzodiazepina i drugo).
- Preporuke za kontrolu potencijalnih lek-lek interakcija podrazumevale su monitoring uporedne upotrebe lekova, izbegavanje koadministracije lekova koji stupaju u interakciju, različite strategije za modifikaciju rizika, korekciju doze i kontraindikaciju za uporednu upotrebu lekova sa potencijalom za interakciju.

8. Literatura

1. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Drug-drug interaction: clinical perspective. In: Rodrigues AD, ed. Drug-drug interactions. New York: Marcel Dekker;2002:pp.565-84.
2. Nazari MA, Moqhadam NK. Evaluation of pharmacokinetic drug interactions in prescriptions of intensive care unit in a Teaching hospital. Iran J Pharm Res 2006;3:215-8.
3. Tatro DS, ed. Drug Interaction Facts 2012. St Louis: Wolters Kluwer Health;2011.
4. Baxter K, ed. Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2010. London: Pharmaceutical Press;2010.
5. Joint Formulary Committee. British National Formulary 62 [Internet]. London: Pharmaceutical Press;2011. Available from: <http://bnf.org/bnf/index.htm> [accessed: 2012 March 10]
6. van Roon EN, Flikweert S, le Comte M, Langendijk PN, Kwee-Zuiderwijk WJ, Smits P, et al. Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. Drug Saf 2005;28(12):1131-39.
7. Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to know drug-drug interactions in a Medicaid population. Pharmacotherapy 1998;18(5):1112-20.
8. Roblin DW, Juhn PI, Preston BJ, Della Penna R, Feitelberg SP, Khoury A, et al. A low-cost approach to prospective identification of impending high cost outcomes. Medical Care 1999;37(11):1155-63.
9. Lee A, Stockley IH. Interakcije lekova. In: Walker R, Edwards C, eds. Klinička farmacija i terapija. Zagreb: Školska knjiga;2004:pp. 23-32.
10. Löfdahl CG, Dahlöf C, Westergren G, Olofsson B, Svedmyr N. Controlled-release metoprolol compared with atenolol in asthmatic patients: interaction with terbutaline. Eur J Clin Pharmacol 1988;33 Supl:S25-32.
11. Greefhorst AP, van Herwaarden CL. Ventilatory and haemodynamic effects of terbutaline infusion during beta 1-selective blockade with metoprolol and acebutolol in asthmatic patients. Eur J Clin Pharmacol 1982;23(3)203-8.
12. Harder S, Thürmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. Clin pharmacokinet 1996;30(6):416-44.
13. Harder S, Klinkhardt U. Thrombolytics: drug interactions of clinical significance. Drug Saf 2000; 23(5):391-9.
14. Raisfeld IH. Cardiovascular complications of antidepressant therapy. Interactions at the adrenergic neuron. Am Heart J 1972;83(1):129-33.
15. Poe TE, Edwards JL, Taylor RB. Hypertensive crisis possibly due to drug interaction. Postgrad Med 1979;66(5):235-7.
16. Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, Fann WE. Antagonism of guanethidine by chlorpromazine. Am J Psychiatry 1973;130(7):808-12.

17. Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, Fann WE, Oates JA. Guanethidine antagonism by antipsychotic drugs. *J Tenn Med Assoc* 1972;65(7):620-2.
18. Ober KF, Wang RI: Drug interactions with guanethidine 1973;14(2):190-5.
19. Schwinger RH, Erdmann E. Heart failure and electrolyte disturbances. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1992; 14(4):315-25.
20. Antonelli D, Atar S, Freedberg NA, Rosenfeld T. Torsade de pointes in patients on chronic amiodarone treatment: contributing factors and drug interactions. *Isr Med Assoc J* 2005; 7(3):163-5.
21. Moro C, Romero J, Corres Peiretti MA. Amiodarone and hypokalemia. A dangerous combination. *Int J Cardiol* 1986;13(3):365-8.
22. Young IS, Goh EM, McKillop UH, Stanford CF, Nicholls DP, Trimble ER. Magnesium status and digoxin toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32(6):717-21.
23. Radó J, Haris A. Hyperkalemias. *Orv Hetil* 1999; 140(47):2611-8.
24. Schepkens H, Vanholder R, Billiow JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001;110(6):438-41.
25. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Yao Z, Hellings C, Garg AX, Weir Ma, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ* 2011;343:d5228.
26. Popp DA, Tse TF, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Oral propranolol and metoprolol both impair glucose recovery from insulin-induced hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984;7(3):243-7.
27. Kleinbaum J, Shamon H. Effect of propranolol on delayed glucose recovery after insulin-induced hypoglycemia in normal and diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7(2):155-62.
28. Ostman J. Beta-adrenergic blockade and diabetes mellitus. A review. *Acta Med Scand Suppl* 1983;672:69-77.
29. Lager I, Blohmé G, Smith U. Effect of cardioselective and non-selective beta blockade on the hypoglycaemic response in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1979;1(8114):458-62.
30. Pavlicević I, Rumboldt M, Rumboldt Z. Untoward interactions between antihypertensives and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lijec Vjesn* 2005;127(7-8):168-72.
31. Pavlicević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15(3):e372-82.
32. Gurwitz JH, Everitt DE, Monane M, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Beaudet MP, et al. The impact of ibuprofen on the efficacy of antihypertensive treatment with hydrochlorothiazide in the elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51(2):M74-9.
33. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(5):587-96.

34. François B, Marquet P, Desachy A, Roustan J, Lachatre G, Gastinne H. Serotonin syndrome due to an overdose of moclobemide and clomipramine. A potentially life-threatening association. *Intensive Care Med* 1997;23(1):122-4.
35. Caccia S. Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34(4):281-302.
36. Gosch M, Böhmendorfer B, Benvenuti-Falger U, Dovjak P, Iglseider B, Lechleitner M, et al. Polypharmacy and pain treatment. *Wien Med Wochenschr* 2010;160(11-12):286-92.
37. Gury C, Cousin F. Pharmacokinetics of SSRI antidepressants: half-life and clinical applicability. *Encephale* 1999;25(5):470-6.
38. Bilbao Garay J, Mesa Plaza N, Castilla Castellano V, Dhimes Tejada P. Serotonin syndrome: report of a fatal case and review of the literature. *Rev Clin Esp* 2002;202(4):209-11.
39. Vezina P, Mohr E, Grimes D. Deprenyl in Parkinson's disease: mechanisms, neuroprotective effect, indications and adverse effects. *Can J Neurol Sci* 1992;19(1 Suppl):142-6.
40. Nandagopal JJ, DelBello MP. Selegiline transdermal system: a novel treatment option for major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(10):1665-73.
41. Todorović Z, urednik srpskog izdanja. *Farmakologija*. Prvo srpsko izdanje. Beograd: Data status;2005. pp. 712-23.
42. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet* 1990;18(3):210-9.
43. Sadowski DC. Drug interactions with antacids. Mechanisms and clinical significance. *Drug Saf* 1994;11(6):395-407.
44. Kays MB, Overholser BR, Mueller BA, Moe SM, Sowinski KM. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium acetate on the oral bioavailability of ciprofloxacin. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1253-9.
45. Shimada J, Shiba K, Oguma T, Miwa H, Yoshimura Y, Nishikawa T, et al. Effects of antacid on absorption of the quinolone lomefloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(6):1219-24.
46. Deppermann KM, Lode H, Höffken G, Tschink G, Kalz C, Koeppe P. Influence of ranitidine, pirenzepine, and aluminium magnesium hydroxide on the bioavailability of various antibiotics, including amoxicillin, cephalexin, doxycycline, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33(11):1901-7.
47. Bazzano G, Bazzano GS. Digitalis intoxication: treatment with a new steroid-binding resin. *JAMA* 1972;220(6):828-30.
48. Hahn KJ, Eiden W, Schettle M, Hahn M, Walter E, Weber E. Effects of cholestyramine on the gastrointestinal absorption of phenprocoumon and acetylsalicylic acid man. *Eur J Clin Pharmacol* 1972;4(3):142-5.

49. Neuvonen PJ, Kivistö K, Hirvisalo EL. Effects of resins and activated charcoal on the absorption of digoxin, carbamazepine and furosemide. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25(2):229-33.
50. Northcutt RC, Stiel JN, Hollifield JW, Stant EG. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *JAMA* 1969;208(10):1857-61.
51. Meinertz T, Gilfrich HJ, Groth U, Jonen HG, Jähnchen E. Interruption of the enterohepatic circulation of phenprocoumon by cholestyramine. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21(6):731-5.
52. Piscitelli SC, Goss TF, Wilton JH, D'Andrea DT, Goldstein H, Schentag JJ: Effects of ranitidine and sucralfate on ketoconazole bioavailability. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(9):1765-71.
53. Carlson JA, Mann HJ, Canafax DM. Effects of pH on disintegration and dissolution of ketoconazole tablets. *Am J Hosp Pharm* 1983;40(8):1334-6.
54. Xu H, Rashkow A. Clarithromycin-induced digoxin toxicity: a case report and review of the literature. *Conn Med* 2001;65(9):527-9.
55. Tsutsumi K, Kotegawa T, Kuranari M, Otani Y, Morimoto T, Matsuki S, et al. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of intravenous digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42(10):1159-64.
56. Tanaka H, Matsumoto K, Ueno K, Kodama M, Yoneda K, Katayama Y, et al. Effect of clarithromycin on steady-state digoxin concentrations. *Ann Pharmacother* 2003;37(2):178-81.
57. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML, Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001;98(5Pt1):853-60.
58. Silber TJ. Apparent oral contraceptive failure associated with antibiotic administration. *J Adolesc Health Care* 1983;4(4):287-9.
59. Bacon JF, Shenfield GM. Pregnancy attributable to interaction between tetracycline and oral contraceptives. *Br Med J* 1980;280(6210):293.
60. Greiff JM, Rowbotham D. Pharmacokinetic drug interactions with gastrointestinal motility modifying agents. *Clin pharmacokinet* 1994;27(6):447-61.
61. Rashid MU, Bateman DN. Effect of intravenous atropine on gastric emptying, paracetamol absorption, salivary flow and heart rate in young and fit elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30(1):25-34.
62. Harasawa S, Kikuchi K, Senoue I, Nomiya T, Miwa T. Gastric emptying in patients with gastric ulcers-effects of oral and intramuscular administration on anticholinergic drug. *Tokai J Exp Clin Med* 1982;7(5):551-9.
63. Mcneill MJ, Ho ET, Kenny GN. Effect of i.v. metoclopramide on gastric emptying after opioid premedication. *Br J Anaesth* 1990;64(4):450-2.
64. Nimmo J, Heading RC, Tothill P, Prescott LF. Pharmacological modification of gastric emptying: effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption. *Br Med J* 1973;1(5853):587-9.

65. Bateman DN. The action of cisapride on gastric emptying and pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30(2):205-8.
66. Rowbotham DJ, Bamber PA, Nimmo WS. Comparison of the effect of cisapride and metoclopramide on morphine-induced delay in gastric emptying. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26(6):741-6.
67. Hilger E, Quiner S, Ginzel I, Walter H, Saria L, Barnas C. The effect of orlistat on plasma levels of psychotropic drugs in patients with long-term psychopharmacotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(1):68-70.
68. Varma MV, Ashokraj Y, Dey CS, Panchagnula R. P-glycoprotein inhibitors and their screening: a perspective from bioavailability enhancement. *Pharmacol Res* 2003; 48(4):347-59.
69. Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, von Richter O, Zundler J, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999;104(2):147-53.
70. Wakasugi H, Yano I, Ito T, Hashida T, Futami T, Nohara R, et al. Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: interaction with P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(1):123-8.
71. Zapater P, Reus S, Tello A, Torrús D, Pérez-Mateo M, Horga JF. A prospective study of the clarithromycin-digoxin interaction in elderly patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(4):601-6.
72. Choi DH, Chung JH, Choi JS. Pharmacokinetic interaction between oral lovastatin and verapamil in healthy subjects: role of P-glycoprotein inhibition by lovastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(3):285-90.
73. Zavod za farmaciju Srbije. *Farmakoterapijski vodič 1*. Beograd: zavod za farmaciju;2003. 680 p.
74. Francetić I, Huić M. Nuspojave i interakcije lekova. In: Francetić I, Vitezić D, eds. *Osnove kliničke farmakologije*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007:pp. 147-64.
75. Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother* 1995;29(12):1274-83.
76. Lesko LJ. Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1989;17(2):130-40.
77. Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, Lower DL. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf* 2003;26(6):421-38.
78. Gugler R, Jensen JC. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism. Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* 1985;89(6):1235-41.
79. Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 Suppl 1:S21-5.

80. Badyal DK, Dadhich AP. Cytochrome P450 and drug interaction. *Indian J Pharmacol* 2001;33:248-59.
81. Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples, and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(33-34):546-56.
82. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(9):819-50.
83. Ohnhaus EE, Brockmeyer N, Dylewicz P, Habicht H. The effect of antipyrine and rifampin on the metabolism of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42(2):148-56.
84. Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentration. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(6):592-7.
85. Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of rifampicin on pravastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(2):181-7.
86. Deng S, Chen XP, Cao D, Yin T, Dai ZY, Luo J, et al. Effects of a concomitant single oral dose of rifampicin on the pharmacokinetics of pravastatin in two-phase, randomised, single-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy Chinese male subjects. *Clin Ther* 2009;31(6):1256-63.
87. Tada Y, Tsuda Y, Otsuka T, Nagasawa K, Kimura H, Kusaba T, et al. Case report:nifedipine-rifampicin interaction attenuates the effect on blood pressure in a patient with essential hypertension. *Am J Med Sci* 1992;303(1):25-7.
88. Holtbecker N, Fromm Mf, Kroemer HK, Ohnhaus EE, Heidemann H. The nifedipine-rifampin interaction. Evidence for induction of gut wall metabolism. *Drug Metab Dispos* 1996;24(10):1121-3.
89. Meunier F. Serum fungistatic and fungicidal activity in volunteers receiving antifungal agents. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5(1):103-9.
90. Doble N, Shaw R, Rowland-Hill C, Lush M, Warnock DW, Keal EE. Pharmacokinetic study of the interaction between rifampicin and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1988;21(5):633-5.
91. Tucker RM; Denning DW, Hanson LH, Rinaldi MG, Graybill JR, Sharkey PK, et al. Interaction of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: in vitro and clinical observations. *Clin Infect Dis* 1992;14(1):165-74.
92. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brøsen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose zidovudine in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(3):426-9.
93. Kraft Wk, McCrea JB, Winchell GA, Carides A, Lowry R, Woolf EJ, et al. Indinavir and rifabutin drug interactions in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44(3):305-13.
94. Hebert MF, Roberts JP, Prueksaritanont T, Benet LZ. Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52(5):453-7.

95. Zelunka EJ. Intravenous cyclosporine-rifampin interaction in a pediatric bone marrow transplant recipient. *Pharmacotherapy* 2002;22(3):387-90.
96. Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, Giusti LM: Rifampin-induced methadone withdrawal. *N Engl J Med* 1976;294(20):1104-6.
97. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(3):250-69.
98. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Effects of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(6):400-6.
99. Self TH, Morris T. Interaction of rifampin and chlorpropamide. *Chest* 1980;77(6):800-1.
100. Zilly W, Breimer DD, Richter E. Induction of drug metabolism in man after rifampicin treatment measured by increased hexobarbital and tolbutamide clearance. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;9(2-3):219-27.
101. Syvälahti E, Pihlajamäki K, Iisalo E. Effect of tuberculostatic agents on the response of serum growth hormone and immunoreactive insulin to intravenous tolbutamide, and on the half-life of tolbutamide. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976;13(2):83-9.
102. O'Reilly RA. Interaction of chronic daily warfarin therapy and rifampin. *Ann Intern Med* 1975;83(4):506-8.
103. Heimark LD, Gibaldi M, Trager WF, O'Reilly RA, Goulart DA. The mechanism of the warfarin-rifampin drug interaction in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42(4):388-94.
104. Dargan PI, Jones AL. Should a lower treatment line be used when treating paracetamol poisoning in patients with chronic alcoholism?: a case against. *Drug Saf* 2002;25(9):625-32.
105. Hinson JA, Reid AB, McCullough SS, James LP. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of metabolic activation, reactive oxygen/nitrogen species, and mitochondrial permeability transition. *Drug Metab Rev* 2004;36(3-4):805-22.
106. Raoof S, Wollschlager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 1987;82(4A):115-8.
107. Nix DE, De Vito JM, Whitbread MA, Schentag JJ. Effect of multiple dose oral ciprofloxacin on the pharmacokinetics of theophylline and indocyanine green. *J Antimicrob Chemother* 1987;19(2):263-9.
108. Robson RA, Begg EJ, Atkinson HC, Saunders DA, Frampton CM. Comparative effects of ciprofloxacin and lomefloxacin on the oxidative metabolism of theophylline. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29(4):491-3.
109. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(1):41-57.

110. Zhou S, Yung Chan S, Cher Goh B, Chan E, Duan W, Huang M, et al. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(3):279-304.
111. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991;324(26):1865-75.
112. Cox GJ, Robertson DB. Toxic erythema of palms and soles associated with high-dose mercaptopurine chemotherapy. *Arch Dermatol* 1986;122(12):1413-4.
113. Cummins D, Sekar M, Halil O, Banner N. Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation. *Transplantation* 1996;61(11):1661-2.
114. Seidel W. Panzytopenia from combination therapy with azathioprin and allopurinol. *Z Rheumatol* 2004;63(5):425-7.
115. O'Reilly RA. Interaction of sodium warfarin and disulfiram (antabuse) in man. *Ann Intern Med* 1973;78(1):73-6.
116. Kazmier FJ. A significant interaction between metronidazole and warfarin. *Mayo Clin Proc* 1976;51(12):782-4.
117. Cina SJ, Russell RA, Conradi SE. Sudden death due to metronidazole/ethanol interaction. *Am J Forensic Med Pathol* 1996;17(4):343-6.
118. Williams CS, Woodcock KR. Do ethanol and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction? *Ann Pharmacother* 2000;34(2):255-7.
119. Catlin BW. Probenacid antibacterial action against neisseria gonorrhoeae and interaction with benzylpenicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25(6):676-82.
120. Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y, Endou H, Saito K, Miyamoto E, et al. Evaluation of the interaction between nonsteroidal antiinflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cell. *Eur J Pharmacol* 2008;596(1-3):166-72.
121. Ragheb M, Ban Ta, Buchanan D, Frolich JC. Interaction of indomethacin and ibuprofen with lithium in manic patients under a steady-state lithium level. *J Clin Psychiatry* 1980;41(11):397-8.
122. Varagić VM, Milošević MP. *Farmakologija. XXIII prerađeno i dopunjeno izdanje. Beograd:Elit Medica, 2009.*
123. Michalets EL, Williams CR. Drug interactions with cisapride: clinical implications. *Clin pharmacokinet* 2000;39(1):49-75.
124. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(7):479-82.
125. 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 18820 patients. *BMJ* 2004;329(7456):15-9.
126. Zed PJ, Abu-Saban RB, Bolen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, et al. Incidence, severity, and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ* 2008;178:1563-9.

127. Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy* 2002;22(7):915-23.
128. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2011;45:977-89.
129. NHS Information Centre. Hospital prescribing, 2011, England. London: The Health and Social Care Information Centre, Prescribing Support and Primary Care Services, November 14, 2012.
130. Francis NA, Gillespie D, Little P, Verhelj T, Coenen S, Cals JW, et al. Antibiotics for acute cough: an international observational study of patient adherence in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62(599):e429-37.
131. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;348(16):1556-64.
132. Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf* 2010;33(8):667-75.
133. Guédon-Moreau L, Ducrocq D, Duc MF, Quieureux Y, L'Hôte C, Deligne J, et al. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions: analysis of the first five million prescriptions in 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(8-9):689-95.
134. Huang SM, Lesko LJ. Drug-drug, drug-dietary supplement, and drug-citrus fruit and other food interactions: what have we learned? *J Clin Pharmacol* 2004;44:559-69.
135. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36(9):1331-6.
136. Peyriere H, Cassan S, Floutard E, et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother* 2003;37(1):5-11.
137. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992;21(4):294-300.
138. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(8):944-8.
139. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992-2002. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45(12):643-53.
140. NHS Information Centre. Prescriptions dispensed in the community: statistics for 2002 to 2012. London: The Health and Social Care Information Centre. Prescribing Support Unit, July 30, 2013.
141. Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Björck-Linné A, Fält J, Lindberg G, et al. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ* 2001;323(7310):427-8.

142. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 2003;21(3):153-8.
143. Secoli SR, Figueras A, Lebrão ML, de Lima FD, Santos JL. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging* 2010;27(9):759-70.
144. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiological study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(1):13-20.
145. Bergendal L, Friberg A, Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. *Pharm World Sci* 1995;17(5):152-7.
146. Teixeira JJ, Crozatti MT, dos Santos CA, Romano-Lieber NS. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PloS One* 2012;7(10):e47062.
147. Doubova SV, Reyes-Morales H, Torres-Arreola Ldel P, Suárez-Ortega M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res* 2007;7:147.
148. Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Social Adm Pharm* 2007;3(4):426-37.
149. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002;36(11):1675-81.
150. Hosia-Randell MV, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs Aging* 2008;25(8):683-92.
151. Chatsisvili A, Sapounidis I, Pavlidou G, Zoumpouridou E, Karakousis VA, Spanakis M, et al. Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. *Pharm World Sci* 2010;32(2):187-93.
152. Obreli Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A, et al. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the Brazilian primary public health system. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2012;15(2):344-54.
153. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Junior DP, Pilger D, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(12):1667-76.
154. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier D. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289(13):1652-8.
155. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12(6):485-94.

156. Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J* 2011;52(5):604-14.
157. Frishman WH, Horn J. Statin-drug interactions: not a class effect. *Cardiol Rev* 2008;16(4):205-12.
158. Montastruc F, Sommet A, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Bui E, Bagheri H, et al. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(5):767-75.
159. Thürmann PA. Less can be more – drug therapy in the elderly. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2013;107(2):148-52.
160. Tambulyn R. Medication use in seniors: challenges and solutions. *Therapie* 1996;51(3):269-82.
161. Burkhardt H, Wehling M, Gladisch R. Pharmacotherapy of elderly patients. *Internist (Berl)* 2007;48(11):1226-31.
162. Fastbom J. Increased consumption of drugs among the elderly results in greater risk of problems. *Lakartidningen* 2001;98(14):1674-9.
163. Glynn LG, Valderas JM, Healy P, Burke E, Newell J, Gillespie P, Murphy AW. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract* 2011;28(5):516-23.
164. Barnett SR. Polypharmacy and perioperative medications in the elderly. *Anesthesiol Clin* 2009;27(3):377-89.
165. Kuchta A, Golembiewski J. Medication use in the elderly patient: focus on the perioperative/perianesthesia setting. *J Perianesth Nurs* 2004;19(6):415-24.
166. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? *Can Fam Physician* 2005;51():244-5.
167. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998;51(5):367-75.
168. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003;38(8):843-53.
169. Mühlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999;45(5):243-53.
170. Durnas C, Loi CM, Cusack BJ. Hepatic drug metabolism and aging. *Clin Pharmacokinet* 1990;19(5):359-89.
171. Le Couteur DG, McLean AJ. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(5):359-73.
172. Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(1):47-64.

173. Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer* 1997;80(7):1302-10.
174. Turnheim K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs Aging* 1998;13(5):357-79.
175. Hörl WH. How to induce severe electrolyte disturbances in the elderly? *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(21-22):885-6.
176. Howes LG. Hyponatraemia and hypokalaemia caused by indapamide. *Med J Aust* 2002;177(1):53-4.
177. Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001;17(1):1-13.
178. Russmann S, Gohlke-Bärwolf C, Jähnchen E, Trenk D, Roskamm H. Age-dependent differences in the anticoagulant effect of phenprocoumon in patients after heart valve surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52(1):31-5.
179. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340(24):1888-99.
180. Ruths S, Straand J, Nygard HA. Psychotropic drug use in nursing homes-diagnostic indications and variations between institutions. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(6-7):523-8.
181. Kompoliti K, Goetz Cg. Neuropharmacology in the elderly. *Neurol Clin* 1998;16(3):599-610.
182. Deneer VH, van Hemel NM. Is antiarrhythmic treatment in the elderly different? A review of the specific changes. *Drugs Aging* 2011;28(8):617-33.
183. Flesch M, Erdmann E. The problem of polypharmacy in heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2006;8(3):217-25.
184. Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Dug Saf* 2006;29(1):79-90.
185. Rifkin DE, Winkelmayr WC. Medication issues in older individuals with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(4):320-8.
186. Jost WH, Brück C. Drug interactions in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249 Suppl 3:III/24-9.
187. Kuypers DR. Immunotherapy in elderly transplant recipients: a guide to clinically significant drug interactions. *Drugs Aging* 2009;26(9):715-37.
188. Gosch M, Böhmendorfer B, Benvenuti-Falger U, Dovjak P, Iglseider B, et al. Polypharmacy and pain treatment. *Wien Med Wochenschr* 2010;160(11-12):286-92.
189. Lynch T. Management of drug-drug interactions: considerations for special populations-focus on opioid use in the elderly and long term care. *Am J Manag Care* 2011;17 Suppl 11:S293-8.
190. Brøsen K. Sex differences in pharmacology. *Ugeskr Laeger* 2007;169(25):2408-11.
191. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994). *Am J Hematol* 1998;57(3):206-11.
192. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996;26(12):1355-63.

193. Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1998;38(11):1003-9.
194. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, Troncon MG, Caputi A, Ghiotto E, et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(6):839-46.
195. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270(21):2590-7.
196. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001;2(6):349-51.
197. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995;50(2):222-39.
198. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37(11):529-47.
199. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:1-10.
200. Divoll M, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI: Effect of age and gender on disposition of temazepam. *J Pharm Sci* 1981;70(10):1104-7.
201. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992;149(5):587-95.
202. Hoffman C, Rice D, Sung HY. Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs. *JAMA* 1996;276(18):1473-9.
203. Fernández-Liz E, Modamio P, Catalán A, Lastra CF, Rodríguez T, Mariño EL. Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol* 2007;65(3):407-17.
204. Eggen AE. Patterns of Medicine Use in a General Population (0-80 years). The influence of age, gender, diseases and place of residence on drug use in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6(3):179-87.
205. Wehling M, Peiter A. Drug therapy of elderly patients from the viewpoint of the clinical pharmacologist. *Internist (Berl)* 2003;44(8):1003-9.
206. van Oostrom SH, Picavet HS, van Gelder BM, Lemmens LC, Hoeymans N, van Dijk CE, et al. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population – data from general practices. *BMC Public Health* 2012;12:715.
207. Fuchs Z, Blumstein T, Novikov I, Walter-Ginzburg A, Lyanders M, Gindin J, et al. Morbidity, comorbidity, and their association with disability among community-dwelling oldest-old in Israel. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53(6):M447-55.
208. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005;3(3):223-8.

209. Mino-León D, Galván-Plata ME, Doubova SV, Flores-Hernandez S, Reyes-Morales H. A pharmacoepidemiological study of potential drug interactions and their determinant factors in hospitalized patients. *Rev Invest Clin* 2011;63(2):170-8.
210. Obreli Neto PR, Nobili A, de Lyra DP Jr, Pilger D, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15(2):332-43.
211. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600000 elderly patients from the Swedish prescribed Drug register. *Drug Saf* 2007;30(10):912-8.
212. Rambhade S, Chakaborty A, Shrivastava A, Patil UK; Rambhade A. A survey on polypharmacy and use of inappropriate medications. *Toxicol Int* 2012;19(1):68-73.
213. Reason B, Turner M, Moses McKeag A, Tipper B, Webster G. The impact of polypharmacy on the health of Canadian seniors. *Fam Pract* 2012;29(4):427-32.
214. Lin HY, Liao CC, Cheng SH, Wang PC, Hsueh YS. Association of potentially inappropriate medication use with adverse outcomes in ambulatory elderly patients with chronic diseases: experience in a Taiwanese medical setting. *Drugs Aging* 2008;25(1):49-59.
215. Pergolizzi JV, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Joo S, Ben-Joseph R, Summers KH. Exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among osteoarthritis patients: incremental risk of multiple prescriptions. *Pain Pract* 2011;11(4):325-36.
216. Chen YC, Fan JS, Chen MH, Hsu TF, Huang HH, Cheng KW, et al. Risk factors associated with adverse drug events among older adults in emergency department. *Eur J Intern Med* 2013.pii S0953-6205(13)00980-1.
217. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001;161(13):1629-34.
218. Sato I, Akazawa M. Polypharmacy and adverse drug reactions in Japanese elderly taking antihypertensives: a retrospective database study. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5:143-50.
219. Veehof LJ, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, Haaijer –Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55(7):533-6.
220. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roz J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacotherap* 2013;47(3):324-32.
221. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kupio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging* 2009;26(6):493-503.

222. Rozenfeld S. Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review. *Cad Saude Publica* 2003;19(3):717-24.
223. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging* 2010;27(12):1019-28.
224. Venturini CD, Engroff P, Ely LS, Zago LF, Schroeter G, Gomes I, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(11):1867-72.
225. Gidal BE, French JA, Grossman P, Le Teuff G. Assessment of potential drug interactions in patients with epilepsy: impact of age and sex. *Neurology* 2009;72(5):419-25.
226. Egger SS, Rätz Bravo AE, Hess L, Schlienger RG, Krähenbühl S. Age-related differences in the prevalence of potential drug-drug interactions in ambulatory dyslipidaemic patients treated with statins. *Drugs Aging* 2007;24(5):429-40.
227. Al Khaja KA, Al Ansari TM, Damanhori AH, Sequeira RP. Evaluation of drug utilization and prescribing errors in infants: a primary care prescription-based study. *Health Policy* 2007;81(2-3):350-7.
228. Sepheri G, Khazaelli P, Dahooie FA, Sepheri E, Dehghani MR. Prevalence of potential drug interactions in an Iranian general hospital. *Indian J Pharm Sci* 2012;74(1):75-9.
229. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci* 2006;9:427-33.
230. Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(3-4):81-8.
231. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther* 2008;33(2):141-51.
232. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, van Bergen RC, et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2004;44(2):142-51.
233. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Maryona I, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(4):377-86.
234. Janchawee B, Owatranporn T, Mahatthanatrakul W, Chongsuvivatwong V. Clinical drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(6):583-90.
235. Lin CF, Wang CY, Bai CH. Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan: a retrospective computerized screening study. *Drugs Aging* 2011;28:219-25.
236. WHO Collaborating Centre for Family of International Classifications. International Classification of Diseases. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> [accessed: 2012 January 10]

237. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [accessed: 2012 January 10]
238. Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(6):709-14.
239. Bergk V, Haefeli WE, Gasse C, Brenner H, Mrtin-Facklam M. Information deficits in the summary of products characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparasion with evidence from the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(5-6):327-35.
240. Fulda TR, Valuck RJ, Zanden JV, Parker S, Byrns PJ. Disagreement among drug compendia on inclusion and ratings of drug-drug interactions. *Curr Ther Res* 2000;61(8):540-8.
241. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, Van Bergen RC, et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc (2003) 2004; 44(2):136-41.*
242. Nikolic B, Ilic M. Assessment of the consistency among three drug compendia in listing and ranking of drug-drug interactions. *Bosnian J Basic Med . Forthcoming 2013.*
243. Magro L, Conforti A, Del Zotti F, Leone R, Iorio ML, Meneghelli I, et al. Identification of severe potential drug-drug interactions using an Italian general-practitioner database. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(3):303-9.
244. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12(6):485-94.
245. Costa AJ. Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. *Fam Pract* 1991;8(3):234-6.
246. Lopez-Picazo JJ, Ruiz JC, Sanchez JF, Ariza A, Aguilera B, Lazaro D. prevalence and typology of potential drug interactions occuring in primary care patients. *Eur J Gen Pract* 2010;16(2):92-9.
247. Lubinga SJ, Uwiduhaye E. Potential drug-drug interactions on in-patient medication prescriptions at Mbarara Regional Referral Hospital (MRRH) in western Uganda: prevalence, clinical importance and associated factors. *Afr Health Sci* 2011;11(3):499-507.
248. Scott AK, Cameron GA, Hawksworth GM. Interaction of metoprolol with lorazepam and bromazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40(4):405-9.
249. Hallstrom C, Treasaden I, Edwards JG, Lader M. Diazepam, propranolol and their combination in the management of chronic anxiety. *Br J Psychiatry* 1981;139:417-21.
250. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.

251. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(5):845-9.
252. Wrenger E, Muller R, Moesenthin M, Welte T, Frölich JC, Neumann KM. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003;327(7407):147-9.
253. Barnes BJ, Howard PA. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for patients with heart failure. *Ann Pharmacother* 2005;39(1):68-76.
254. Fuster D, Frey FJ, Ferrari P. Dangerous hyperkalemia as sequelae of new treatment strategies of heart failure. *Praxis (Bern 1994)* 2000;89(49):2073-6.
255. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33(6):312-22.
256. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: an update. *Drug Saf* 2005;28(7):601-31.
257. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Pearce H, Evans JM, Newton RW. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Diabetes Care* 1997;20(9):1363-7.
258. Rave K, Flesch S, Kühn-Velten WN, Hompesch BC, Heinemann L, Heise T. Enhancement of blood glucose lowering effect of a sulfonylurea when coadministered with an ACE inhibitor: results of a glucose-clamp study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21(5):459-64.
259. Fajans SS, Floyd JC, Knopf RF, Rull J, Guntche EM, Conn JW. Benzothiadiazine suppression of insulin release from normal and abnormal islet tissue in man. *J Clin Invest* 1966;45(4):481-92.
260. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48(2):219-24.
261. Morgan DB, Davidson C. Hypokalaemia and diuretics: an analysis of publications. *BMJ* 1980;280(6218):905-8.
262. Bloomfield RL, Wilson DJ, Bluckalew VM Jr. The incidence of diuretic-induced hypokalemia in two distinct clinic settings. *J Clin Hypertens* 1986;2(4):331-8.
263. Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, et al. Treatment of hypertension in the elderly: I. Blood pressure and clinical changes. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990;15(4):348-60.
264. Materson BJ, Oster JR, Michael UF, Bolton SM, Burton ZC, Stambaugh JE, et al. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension. Efficacy of a lower dose. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24(2):192-98.

265. McKenney JM, Goodman RP, Wright JT Jr, Rifai N, Aycock DG, King ME. The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium, and lipoproteins. *Pharmacotherapy* 1986;6(4):179-84.
266. Szponar J, Tchórz M, Drelich G, Gnyp L, Lewandowska-Stanek H. Severe digoxin poisoning a case study. *Przegl Lek* 2011;68(8):515-7.
267. Verschraagen M, Koks CH, Schellens JH, Beijnen JH. P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin-verapamil. *Pharmacol Res* 1999;40(4):301-6.
268. Gheorghide M, Adams Jr KF, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004;22:109(24):2959-64.
269. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000;34(4):427-32.
270. Steiness E. Diuretics, digitalis and arrhythmias. *Acta Med Scand Suppl* 1981;647:75-8.
271. Crippa G, Sverzellati E, Giorgi-Pierfranceschi M, Carrara GC. Magnesium and cardiovascular drugs: interactions and therapeutic role. *Ann Ital Med Int* 1999; 14(1):40-5.
272. Jaźwińska-Tarnawska E, Orzechowska-Juzwenko K. Unwanted drug interaction between anti-arrhythmic drugs and drugs used for heart failure. *Pol Merkur Lekarski* 2000;9(51):614-7.
273. Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy* 2006;26(11):1601-7.
274. Triscari J, Swanson BN, Willard DA, Cohen AI, Devault A, Pan HY. Steady state serum concentrations of pravastatin and digoxin when given in combination. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36(3):263-5.
275. Garnett WR, Venitz J, Wilkens RC, Dimenna G. Pharmacokinetic effects of fluvastatin in patients chronically receiving digoxin. *Am J Med* 1994;96(6A):84S-86S.
276. Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(3):244-53.
277. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(5):343-70.
278. Roten L, Schoenenberger RA, Krähenbühl S, Schlienger RG. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Ann Pharmacother* 2004;38(6):978-81.
279. Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC, Zabriskie D. Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2006;40(4):753-7.
280. Bellostta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109(23 Suppl. 1):III50-7.
281. Conrad KA, Nyman DW. Effects of metoprolol and propranolol on theophylline elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28(4):463-7.

282. Miners JO, Wing LM, Lilywhite KJ, Robson RA. Selectivity and dose-dependency of the inhibitory effect of propranolol on theophylline metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20(3):219-23.
283. Lombardi TP, Bertino JS Jr, Goldberg A, Middleton E Jr, Slaughter RL. The effects of a beta-2-selective adrenergic agonist and a beta-nonselective antagonist on theophylline clearance. *J Clin Pharmacol* 1987;27(7):523-9.
284. Shimada N, Omuro H, Saka S, Ebihara I, Koide H. A case of acute renal failure with rhabdomyolysis caused by the interaction. Of theophylline and clarithromycin. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1999;41(4):460-3.
285. Honma M. The effect of new quinolone antimicrobial agents and macrolide antibiotics on the clearance of theophylline. *Nihon Rinsho* 1996;54(11):3125-9.
286. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995;13(2):105-22.
287. Jonkman JH, Upton RA. Pharmacokinetic drug interactions with theophylline. *Clin Pharmacokinet* 1984;9(4):309-34.
288. Just PM. Overview of the fluoroquinolone antibiotics. *Pharmacotherapy* 1993;13(2Pt2):4S-17S.
289. Batty KT, Davis TM, Ilett KF, Dusci LJ, Langton SR. The effect of ciprofloxacin on theophylline pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(3):305-11.
290. Edwards DJ, Bowles SK, Svensson CK, Rybak MJ. Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. *Clin pharmacokinet* 1988;15(3):194-204.
291. Parent M, LeBel M. Meta-analysis of quinolone-theophylline interactions. *DICP* 1991;25(2):191-4.
292. Gisclon LG, Curtin CR, Fowler CL, Williams RR, Hafkin B, Natarajan J. Absence of a pharmacokinetic interaction between intravenous theophylline and orally administered levofloxacin. *J Clin Pharmacol* 1997;37(8):744-50.
293. Soto J, Sacristan JA, Alsar MJ. Diltiazem treatment impairs theophylline elimination in patients with bronchospastic airway disease. *Ther Drug Monit* 1994;16(1):49-52.
294. Mackay JW, Fenech ME, Myint KS. Acute rhabdomyolysis caused by combination therapy with atorvastatin and warfarin. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012;73(2):106-7.
295. Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24(2):285-90.
296. Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, Lasseter K, Gibson G, Schneck DW. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2005;45(8):927-34.
297. Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. *Ann Pharmacother* 2007;41(7):1292-5.
298. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997;73(1):67-74.

299. Andrus MR, Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf* 2000;23(3):197-213.
300. Molden E, Asberg A. Metabolic interactions with statins. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121(2):189-93.
301. Cazzola M, Salzillo A, Diamare F. Potential role of macrolides in the treatment of asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55(3):231-6.
302. Spahn JD, Fost DA, Covar R, Martin RJ, Brown EE, Szeffler SJ. Clarithromycin potentiates glucocorticoid responsiveness in patients with asthma: results of a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(6):501-5.
303. Fost DA, Leung DY, Martin RJ, Brown EE, Szeffler SJ, Spahn JD. Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of clarithromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(6):1031-5.
304. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002160.
305. Schwartz RH, Neacsu O, Ascher DP, Alpan O. Moderate dose inhaled corticosteroid-induced symptomatic adrenal suppression: case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51(12):1184-90.
306. Peters SP. Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma. *J Natl Med Assoc* 2006;98(6):851-61.
307. Dahl R. systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir Med* 2006;100(8):1307-17.
308. Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, Mortimer K. Safety of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(3):171-5.
309. Moore CD, Roberts JK, Orton CR, Murai T, Fidler TP, Reilly CA, et al. Metabolic pathways of inhaled glucocorticoids by the CYP3A enzymes. *Drug Metab Dispos* 2013;41(2):379-89.
310. Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1985;10(1):63-79.
311. Schäfer-Korting M, Kirch W, Axthelm T, Köhler H, Mutschler E. Atenolol interaction with aspirin, allopurinol, and ampicillin. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33(3):283-8.
312. McLean AJ, Tonkin A, McCarthy P, Harrison P. Dose-dependence of atenolol-ampicillin interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18(6):969-71.
313. Berkelman RL, Finton RJ, Elsea WR. Beta-adrenergic antagonists and fatal anaphylactic reactions to oral penicillin. *Ann Intern Med* 1986;104(1):134.
314. Quinney SK, Haehner BD, Rhoades MB, Lin Z, Gorski JC, Hall SD. Interaction between midazolam and clarithromycin in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(1):98-109.
315. Otani K. Cytochrome P450 3A4 and benzodiazepines. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2003;105(5):631-42.
316. Luurila H, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Interaction between erythromycin and the benzodiazepines diazepam and flunitrazepam. *Pharmacol Toxicol* 1996;78(2):117-22.

317. Backman JT, Aranko K, Himberg JJ, Olkkola KT. A pharmacokinetic interaction between roxithromycin and midazolam. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46(6):551-5.
318. Phillips JP, Antal EJ, Smith RB. A pharmacokinetic drug interaction between erythromycin and triazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6(5):297-9.
319. Warot D, Bergougnan L, Lamiable D, Berlin I, Bensimon G, Danjou P, et al. Troleandomycin-triazolam interaction in healthy volunteers: pharmacokinetic and psychometric evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32(4):389-93.
320. Gorski JC, Jones DR, Hamman MA, Wrighton SA, Hall SD. Biotransformation of alprazolam by members of the human cytochrome P4503A subfamily. *Xenobiotica* 1999;29(9):931-44.
321. Mattila MJ, Vanakoski J, Idänpään-Heikkilä JJ. Azithromycin does not alter the effects of oral midazolam on human performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47(1):49-52.
322. Yeates RA, Laufen H, Zimmermann T. Interaction between midazolam and clarithromycin: comparison with azithromycin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(9):400-5.
323. Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Azithromycin does not increase plasma concentrations of oral midazolam. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33(6):356-9.
324. Yuan R, Flockhart DA, Balian JD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of metabolism-based drug interactions with alprazolam, midazolam, and triazolam. *J Clin Pharmacol* 1999;39(11):1109-25.
325. Backman JT, Olkkola KT, Ojala M, Laaksovirta H, Neuvonen PJ. Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia* 1996;37(3):253-7.
326. Lai AA, Levy RH, Cutler RE. Time-course of interaction between carbamazepine and clonazepam in normal man. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24(3):316-23.
327. Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(3):198-214.
328. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008;118(2):69-86.
329. Morris RG, Black AB, Lam E, Westley IS. Clinical study of lamotrigine and valproic acid in patients with epilepsy: using a drug interaction to advantage? *Ther Drug Monit* 2000;22(6):656-60.
330. Bowden CL. Valproate. *Bipolar Disord* 2003;5(3):189-202.
331. Haglund K, Seideman P, Collste P, Borg KO, von Bahr C. Influence of pentobarbital on metoprolol plasma levels. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26(3):326-9.
332. Branch RA, Herman RJ. Enzyme induction and beta-adrenergic receptor blocking drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17Suppl1:77S-84S.
333. Gaillard R, Ouanas A, Spadone C, Llorca PM, Lôo H, Baylé FJ. Benzodiazepines and schizophrenia, a review of the literature. *Encephale* 2006;32(6Pt1):1003-10.

334. Bitter R, Demler TL, Opler L. Safety evaluation of the concomitant use of clozapine and benzodiazepines: a retrospective, cross-sectional chart review. *J Psychiatr Pract* 2008;14(5):265-70.
335. Klimke A, Klieser E. Sudden death after intravenous use of lorazepam in a patient treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1994;151(5):780.
336. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend* 2012;125(1-2):8-18.
337. Gelkopf M, Bleich A, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend* 1999;55(1-2):63-8.
338. Stitzer ML, Griffiths RR, McLellan AT, Grabowski J, Hawthorne JW. Diazepam use among methadone maintenance patients: patterns and dosages. *Drug Alcohol Depend* 1981;8(3):189-99.
339. Savic M. Farmakoterapija afektivnih i psihotičkih poremećaja. In: Ugresic N, Stepanovic-Petrovic R, Savic M, eds. *Farmakoterapija za farmaceute*. Beograd: Farmaceutski fakultet; 2011:pp387-409.
340. Karki SD, Masood GR. Combination risperidone and SSRI-induced serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 2003;37(3):388-91.
341. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997;(32Suppl1):1-21.
342. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Morgante L, Zoccaro R, Ancione M, Madia A. Plasma risperidone concentrations during combined treatment with sertraline. *Ther Drug Monit* 2004;26(4):386-90.
343. Aranow AB, Hudson JI, Pope HG Jr, Grady TA, Laage TA, Bell IR, et al. Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1989;146(7):911-3.
344. Maes M, Westenberg H, Vandoolaeghe E, Demedts P, Wauters A, Neels H, et al. Effects of trazodone and fluoxetine in the treatment of major depression: therapeutic pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions through formation of meta-chlorophenylpiperazine. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(5):358-64.
345. Reeves RR, Bullen JA. Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone. *Psychosomatics* 1995;36(2):159-60.
346. McCue RE, Joseph M. Venlafaxine- and trazodone-induced serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 2001;158(12):2088-9.
347. Jerling M, Lindström L, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 1994;16(4):368-74.
348. Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, Wiesner J, Weigmann H, Härter S, et al. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors:

- differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(1):2-9.
349. Kuo FJ, Lane HY, Chang WH. Extrapyramidal symptoms after addition of fluvoxamine to clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6):483-4.
350. Pinninti NR, de Leon J. Interaction of sertraline with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(2):119-20.
351. Drake WM, Gordon GD. Heart block in a patient on propranolol and fluoxetine. *Lancet* 1994;343(8894):425-6.
352. Hemeryck A, Lefebvre RA, De Vriendt C, Belpaire FM. Paroxetine affects metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(3):283-91.
353. Preskorn SH, Greenblatt DJ, Flockhart D, Luo Y, Perloff ES, Harmatz JS, et al. Comparison of duloxetine, escitalopram, and sertraline effects on cytochrome P450 2D^Δ function in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(1):28-34.
354. Belpaire FM, Wijnant P, Temmerman A, Rasmussen BB, Brøsen K. The oxidative metabolism of metoprolol in human liver microsomes: inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(3):261-4.
355. de Jong JC, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(6):591-5.
356. de Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319(7217):1106-9.
357. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Nørgård B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163(1):59-64.
358. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(1):31-40.
359. D'Ugo E, Rossi S, de Caterina R. Proton pump inhibitors and clopidogrel: an association to avoid? *G Ital Cardiol (Rome)* 2012;13(12):817-26.
360. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweis S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation* 2009;120(23):2322-9.
361. Fontes-Carvalho R, Albuquerque A. Clopidogrel-proton pump inhibitors drug interaction: implications to clinical practice. *Rev Port Cardiol* 2010;29(10):1555-67.
362. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the physician needs to know. *Drugs* 2003;63(24):2739-54.
363. Miller FA, Rampling D. Adverse effects of combined propranolol and chlorpromazine therapy. *Am J Psychiatry* 1982;139(9):1198-9.

364. Silver JM, Yudofsky SC, Kogan M, Katz BL. Elevation of thioridazine plasma levels by propranolol. *Am J Psychiatry* 1986;143(10):1290-2.
365. Baldwin CM, Safferman AZ. A case of lisinopril-induced lithium toxicity. *DICP* 1990;24(10):946-7.
366. Griffin JH, Hahn SM. Lisinopril-induced lithium toxicity. *DICP* 1991;25(1):101.
367. Finley PR, O'Brien JG, Coleman RW. Lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitors: evaluation of potential interaction. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(1):68-71.
368. Solomon JG. Lithium toxicity precipitated by diuretic. *Psychosomatics* 1980;21(5):425.
369. Nurnberger JI Jr. Diuretic-induced lithium toxicity presenting as mania. *J Nerv Ment Dis* 1985;173(5):316-8.
370. Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake – inhibitors-metoclopramide interaction. *Ann Pharmacother* 2002;36(1):67-71.
371. Vlase L, Leucuta A, Farcau D, Nanulescu M. Pharmacokinetic interaction between fluoxetine and metoclopramide in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2006;27(6):285-9.
372. Samartzis L, Savvari P, Kontogiannis S, Dimopoulos S. Linezolid is associated with serotonin syndrome in a patient receiving amitriptyline, and fentanyl: a case report and review of the literature. *Case Rep Psychiatry* 2013;2013:617251.
373. Pedavally S, Fugate JE, Rabinstein AA. Serotonin Syndrome in the Intensive Care Unit: Clinical Presentations and Precipitating Medications. *Neurocrit Care* 2013; [Epub ahead of print]
374. Stevenson E, Schembri F, Green DM, Burns JD. Serotonin syndrome associated with clozapine withdrawal. *JAMA Neurol* 2013;70(8):1054-5.
375. Mesa Plaza N, Castilla Castellano V, Dhimes Tejada P. Serotonin syndrome: report of a fatal case and review of the literature. *Rev Clin Esp* 2002;202(4):209-11.
376. Ripple MG, Pestaner JP, Levone BS, Smialek JE. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol* 2000;21(4):370-4.
377. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30(6):892-6.
378. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetic of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003;44(4):540-9.
379. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17(2):141-4.

Prilog

Upitnik

Segment I	Segment II														
Starosna dob:	Lek-lek kombinacija		Kvalitet dokaza					Neželjene reakcije							
Pol:															
Broj morbiditeta:															
ICD-10-CM kod:															
	<i>Lek I</i>	<i>Lek II</i>	<i>Potvrđena</i>	<i>Verovatna</i>	<i>Sumnja</i>	<i>Moguća</i>	<i>Nije izvesna</i>	<i>Veoma značajna</i>	<i>Umerena</i>	<i>Male značajnosti</i>	Rang*	Nastupanja efekta**	Mehanizam***	Klinički ishod****	Preporuka za kontrolu lek-lek interakcije
Informacije o terapiji:															
·broj lekova															
·ATC kod (peti nivo)															
·datum propisivanja															
·dozni režim															
·broj propisanih pakovanja															
·put administracije															

*Rang: 1-potvrđena ili verovatna ili sumnja/veoma značajni, 2- potvrđena ili verovatna ili sumnja/umereno značajni,3- potvrđena ili verovatna ili sumnja/male značajnosti, 4-moguća/veoma ili umereno značajni, 5-moguća/male značajnosti; neizvesna/veoma ili umereno ili male značajnosti
 **Brzina nastupanja efekta: b-brzi efekat (< 24 časa), o-odloženi efekat (> 24 časa)
 ***Mehanizam : fk-farmakokinetički, fd-farmakodinamski, fk/fd-farmakokinetički/farmakodinamski, n-nepoznat
 ****Klinički ishodi: ↑-pojačani efekti (toksičnost), ↓-smanjeni efekti (izostanak), d-drugo