



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Ана Пејчић

**Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним
синдромом у зависности од фазе лечења**

Докторска дисертација

Ментор: др сци. мед. Горан Давидовић, ванредни професор

Крагујевац, 2019. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>	
Име и презиме:	Ана Пејчић
Датум и место рођења:	17.01.1992. године, Јагодина, Република Србија
Садашње запослење:	Истраживач приправник, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
<i>II Докторска дисертација</i>	
Наслов:	Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фазе лечења
Број страница:	168
Број слика:	0
Број библиографских података:	190
Установа и место где је рад израђен:	Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу; Клиника за кардиологију Клиничког центра у Крагујевцу
Научна област (УДК):	Медицина
Ментор:	Проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина
<i>III Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме:	09.02.2018. године
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације:	IV-03-449/16 од 06.06.2018. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Доц. др Виолета Ирић Ћупић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник; 2. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан; 3. Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан. 	
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник; 2. Проф. др Радмила Величковић Радовановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакокинетика, члан; 3. Доц. др Виолета Ирић Ћупић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан. 	
Датум одбране дисертације:	

САЖЕТАК

Увод: Акутни коронарни синдром (АКС) представља значајан узрок морбидитета и mortalитета широм света. Циљеви ове студије били су откривање фазе лечења у којој су болесници са АКС изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова, као и утврђивање најчешћих потенцијалних интеракција и фактора који утичу на њихов број у три фазе лечења: од првог контакта са здравственом службом до коронарографије (1. фаза), од коронарографије до последњег дана хоспитализације (2. фаза) и на отпусту из болнице (3. фаза).

Материјал и метод: Истраживање је дизајнирано као опсервациона ретроспективна кохортна клиничка студија која је спроведена на Клиници за кардиологију, Клиничког центра у Крагујевцу. Базе *Medscape*®, *Eprocates*® и *Micromedex*® су коришћене за откривање потенцијалних интеракција између лекова.

Резултати: У студију је укључено 245 болесника. Укупан број потенцијалних интеракција био је највећи у 2. фази лечења према свим базама, али је статистички значајна разлика између све три фазе показана само за потенцијалне интеракције по *Medscape*® бази. У 1. фази лечења, независно од категорије озбиљности и коришћене базе, најчешћа потенцијална интеракција била је између аспирина и хепарина, у 2. фази између аспирина и еноксапарина, а у 3. фази између аспирина и бисопролола. У барем једној фази лечења старост, >6 сати од појаве симптома до пријема, дужина хоспитализације, примарна перкутана коронарна интервенција, хронична опструктивна болест плућа, раније присутне аритмије, хиперлипидемија, хипертензија, гојазност, систолни крвни притисак на пријему, *TIMI* ризик скор на пријему, *ALT*, *CRP*, *LDL*, број прописаних лекова и различите фармаколошке групе лекова су повећавали ризик за појаву већег броја потенцијалних интеракција, док су коронарографија после 24 сата хоспитализације, механичка вентилација, астма, цереброваскуларне болести, деменција и податак о алергији на лекове у медицинској документацији деловали протективно. Ефекат пола, типа АКС-а, *Charlson*-овог индекса коморбидитета, делиријума, срчане инсуфицијенције, дијабетеса, *aPTT*-а и броја лекара који су болеснику прописивали лекове зависио је од фазе лечења и категорије озбиљности потенцијалних интеракција између лекова.

Закључак: Лекари би требало да обрате посебну пажњу на могућност појаве потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС код којих су присутни фактори који могу повећати њихов број.

Кључне речи: акутни коронарни синдром, интеракције између лекова, фазе лечења, фактори ризика.

ABSTRACT

Introduction: Acute coronary syndrome (ACS) is an important cause of morbidity and mortality worldwide. The objectives of this study were to reveal the treatment phase in which ACS patients were exposed to the highest number of potential drug-drug interactions (pDDIs), as well as to determine the most common pDDIs and risk factors for pDDIs in three phases of ACS treatment: from the point of first medical contact to the coronary angiography (1st phase), after coronary angiography to the last day of hospitalization (2nd phase) and at discharge from hospital (3rd phase).

Material and method: A retrospective observational cohort clinical study was conducted at the Clinic for Cardiology of the Clinical Centre Kragujevac, a public tertiary care hospital in Kragujevac, Serbia. Medscape®, Epocrates® and Micromedex® were used to detect pDDIs.

Results: This study included 245 ACS patients. According to all three interaction checkers total number of pDDIs was highest in 2nd phase, but a statistically significant difference between all three phases was shown only for pDDIs detected by Medscape®. The most common pDDIs across phases of treatment regardless of the severity category and interaction checker were aspirin + heparin (1st phase), aspirin + enoxaparin (2nd phase) and aspirin + bisoprolol (3rd phase). In at least one treatment phase age, >6 hours from the beginning of the symptoms to admission, longer hospitalization, primary percutaneous coronary intervention, chronic obstructive pulmonary disease, prior arrhythmias, hyperlipidemia, hypertension, obesity, systolic blood pressure at admission, TIMI risk score at admission, ALT, CRP, LDL, number of prescribed drugs and various pharmacological classes increased risk of pDDIs, while coronary angiography after 24 hours of hospitalization, mechanical ventilation, asthma, cerebrovascular diseases, dementia and drug allergy protected against them. Effects of gender, type of ACS, Charlson Comorbidity Index, delirium, heart failure, diabetes, aPTT and number of prescribers depended on the phase of treatment and pDDI severity.

Conclusion: In conclusion, physicians should be vigilant to the possibility of pDDIs in patients harbouring factors which may increase their rate.

Key words: acute coronary syndrome, drug-drug interactions, phases of treatment, risk factors.

Садржај

1	Увод	8
1.1	Акутни коронарни синдром.....	8
1.1.1	Дефиниција и епидемиологија	8
1.1.2	Патогенеза и фактори ризика	9
1.1.3	Дијагноза	9
1.1.3.1	Дијагноза АКС са елевацијом <i>ST</i> сегмента	9
1.1.3.2	Дијагноза АКС без елевације <i>ST</i> сегмента	11
1.1.4	Стратификација исхемијског ризика	12
1.1.5	Лечење	13
1.1.5.1	Основна начела збрињавања и фазе лечења болесника са АКС	13
1.1.5.2	Реперфузиона терапија.....	14
1.1.5.2.1	Реперфузиона терапија у АКС са елевацијом <i>ST</i> сегмента	14
1.1.5.2.2	Реперфузиона терапија у АКС без елевације <i>ST</i> сегмента	16
1.1.5.3	Фармакотерапија.....	17
1.1.5.3.1	Антиагрегациони лекови	18
1.1.5.3.2	Антикоагулантни лекови	20
1.1.5.3.3	Аналгетици	22
1.1.5.3.4	Кисеоник.....	22
1.1.5.3.5	Бета-блокатори.....	23
1.1.5.3.6	Нитрати.....	23
1.1.5.3.7	Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима и блокатори ангиотензинских рецептора	24
1.1.5.3.8	Блокатори калцијумских канала	25
1.1.5.3.9	Статини.....	25
1.1.5.3.10	Диуретици	26
1.1.5.3.11	Инхибитори протонске пумпе.....	26
1.2	Интеракције између лекова	27
1.2.1	Епидемиологија и значај интеракција између лекова.....	27
1.2.2	Механизми настанка интеракција између лекова	27
1.2.2.1	Фармацеутски механизми.....	28
1.2.2.2	Фармакокинетски механизми.....	28
1.2.2.3	Фармакодинамски механизми.....	29

1.2.3	Карактеристике критичних лекова који учествују у интеракцијама.....	30
1.2.4	Извори информација о интеракцијама између лекова.....	31
1.2.5	Интеракције између лекова код болесника са АКС.....	32
1.2.5.1	Преваленција.....	32
1.2.5.2	Приказ неких од најзначајнијих интеракција у које ступају лекови који се користе у терапији АКС.....	32
1.2.5.2.1	Интеракције које могу повећати ризик за појаву крварења.....	33
1.2.5.2.2	Интеракције које могу довести до смањења ефикасности антиагрегационих лекова.....	33
1.2.5.2.3	Интеракције које могу повећати ризик од рабдомиолизе.....	35
1.2.5.2.4	Интеракције које могу продужити <i>QT</i> интервал.....	37
1.2.5.3	Фактори ризика.....	38
2	Циљеви и хипотезе студије.....	40
2.1	Циљеви студије.....	40
2.2	Хипотезе студије.....	40
3	Материјал и метод.....	41
3.1	Врста студије.....	41
3.2	Популација која се истраживала.....	41
3.3	Узорковање.....	41
3.4	Варијабле које су мерене у студији.....	41
3.5	Снага студије и величина узорка.....	45
3.6	Статистичка обрада података.....	45
4	Резултати.....	47
4.1	Основне карактеристике испитаника.....	47
4.2	Потенцијалне интеракције између лекова по фазама лечења.....	49
4.2.1	Број потенцијалних интеракција између лекова.....	49
4.2.2	Карактеристике потенцијалних интеракција између лекова.....	52
4.2.3	Најчешће потенцијалне интеракције између лекова.....	56
4.2.3.1	Прва фаза.....	56
4.2.3.2	Друга фаза.....	60
4.2.3.3	Трећа фаза.....	64
4.2.4	Могући клинички исходи потенцијалних интеракција између лекова и савети за поступак са болесником.....	68

4.3	Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова	78
4.3.1	Прва фаза	78
4.3.2	Друга фаза	83
4.3.3	Трећа фаза	88
4.3.4	Упоредни приказ фактора по фазама лечења	92
5	Дискусија	95
6	Закључци	109
7	Литература	111
8	Биографија	127
9	Библиографија	128
10	Прилог	131

Скраћенице

ACE – Ангиотензин-конвертујући ензим

АКС – Акутни коронарни синдром

ALT – Аланин-аминотрансфераза

aPTT – Активирано парцијално тромбoplastинско време

AST – Аспартат-аминотрансфераза

АТЦ – Анатоомско-терапијско-хемијска класификација лекова

CCI – *Charlson*-ов индекс коморбидитета

СК – Креатин-киназа

СК-МВ – Креатин-киназа, изоензим *МВ*

COX-1 – Циклооксигеназа-1

CRP – С-реактивни протеин

CYP – Цитохром *P450*

eGFR – Процена брзине гломеруларне филтрације

ЕКГ – Електрокардиограм

Енгл. – Енглески

GRACE – *Global registry of acute coronary events*

HDL – Липопротеини високе густине

ХОБП – Хронична опструктивна болест плућа

INR – Интернационални нормализован однос (однос протромбинског времена пацијента и контроле)

LBVV – Блок леве гране

LDL – Липопротеини ниске густине

LVEF – Ејекциона фракција леве коморе

MACE – Велики нежељени кардиоваскуларни догађаји

МКБ10 – Десета ревизија Међународне статистичке класификације болести и сродних здравствених проблема

НСАИЛ – Нестероидни антиинфламаторни лекови

NSTEMI – Акутни инфаркт миокарда без елевације *ST* сегмента

NSTE-АКС – Акутни коронарни синдром без елевације *ST* сегмента

PaO₂ – Парцијални притисак кисеоника у артеријској крви

ПКИ – Перкутана коронарна интервенција

SaO₂ – Сатурација крви кисеоником

STEMI – Акутни инфаркт миокарда са елевацијом *ST* сегмента

STE-АКС – Акутни коронарни синдром са елевацијом *ST* сегмента

TIMI – *Thrombolysis in myocardial infarction*

1 Увод

1.1 Акутни коронарни синдром

1.1.1 Дефиниција и епидемиологија

Акутни коронарни синдром (АКС) представља „групу различитих клиничких стања која настају као последица акутне исхемије и/или некрозе миокарда чији је узрок најчешће акутна коронарна лезија настала руптуром атеросклеротичног плака у коронарној артерији са пратећом тромбозом, инфламацијом, вазоконстрикцијом и микроемболизацијом“ [1]. АКС се може испољити као: нестабилна ангина пекторис, акутни инфаркт миокарда без елевације *ST* сегмента (*NSTEMI*), акутни инфаркт миокарда са елевацијом *ST* сегмента (*STEMI*) или као изненадна срчана смрт [1]. АКС је најтежи облик коронарне болести срца (исхемијске болести срца) [1–3]. Сврстава се међу најчешће узроке ургентног пријема у болницу и представља значајан узрок морбидитета и mortalитета широм света [1,2,4]. Главни симптом који иницира дијагнозу је бол у грудима [5,6]. АКС се према електрокардиограму (ЕКГ) може класификовати на АКС са перзистентном (>20 минута) елевацијом *ST* сегмента (*STE*-АКС), који се карактерише типичним акутним болом у грудима када већина болесника на крају развије *STEMI*, и акутни бол у грудима без перзистентне елевације *ST* сегмента (*NSTE*-АКС), када болесници имају депресију *ST* сегмента или инверзију *T* таласа, аплатиране *T* таласе, или немају ЕКГ промене при првој презентацији [3,5–7]. У *NSTE*-АКС се сврставају *NSTEMI* и нестабилна ангина пекторис [3,7,8]. У *STEMI* и *NSTEMI* постоји некроза миокарда која се одликује повећањем кардијалних тропонина, што код нестабилне ангине пекторис није случај [2,3,8]. Болесници са *STEMI* имају нешто већи хоспитални mortalитет него они са *NSTE*-АКС (7% у односу на 5%), али након 6 месеци вредности mortalитета постају сличне (12% према 13%) [5,6]. *STEMI* је у Србији чешћи у односу на *NSTE*-АКС [5,6,9,10].

У 2016. години сирова стопа инциденције АКС у Србији била је 274,7 на 100.000 становника [1]. Исте године сирова стопа инциденције инфаркта миокарда износила је 207,2 на 100.000 становника, а нестабилне ангине пекторис 67,5 на 100.000 становника [1]. Било је регистровано укупно 19.389 новооболелих од АКС: 14.624 особа од инфаркта миокарда и 4.765 од нестабилне ангине пекторис [1]. Од АКС у Србији је 2016. године умрло 4.534 особа: од нестабилне ангине пекторис 104, а од инфаркта миокарда 4.430 [1]. Сирова стопа mortalитета од АКС износила је 64,2 на 100.000 становника (1,5 на 100.000

становника од нестабилне ангине пекторис, а 62,8 на 100.000 становника од инфаркта миокарда) [1].

1.1.2 Патогенеза и фактори ризика

Различите манифестације АКС имају заједнички патофизиолошки супстрат: компликовану нестабилну атеросклеротичну лезију са последичном тромбозом коронарне артерије [5,6,11]. АКС обично претходи акутна тромбоза која је изазвана руптуром или ерозијом атеросклеротског плака, са пратећом вазоконстрикцијом или без ње, која доводи до изненадног и критичног смањења у крвном протоку [3,6]. У АКС са елевацијом *ST* сегмента, тј. у *STEMI* тромб је богат фибрином и најчешће потпуно оклузиван, док је у АКС без елевације *ST* сегмента обично тромбоцитни и делимично или интермитентно оклузиван [6,7,9,12]. Делови тромба се откидају са порастом тромба, па може доћи до емболизације коронарне микроциркулације, настанка малих зона миокардне некрозе што може довести до пораста кардијалних тропонина [6]. На тежину и величину некрозе, а самим тим и на клиничку слику, утиче више фактора: локализација, величина крвног суда, стање других коронарних артерија, претходно стање миокарда, постојање колатерала, коморбидитети, године живота и опште стање организма [13].

Описан је велики број фактора ризика, од којих су неки везани за начин живота (пушење дувана, дијета богата мастима, холестеролом и калоријама, физичка неактивност, велика конзумација алкохола), други се односе на биохемијске или физиолошке карактеристике (хиперлипидемија, хипертензија, хипертрофија миокарда леве коморе, дијабетес, гојазност, тромбогени фактори), а трећи на личне карактеристике појединаца (старост, пол, рана породична појава коронарне болести или неке друге атеросклеротичне појаве, ранија лична појава коронарне болести или неке друге атеросклеротичне појаве) [14].

1.1.3 Дијагноза

1.1.3.1 Дијагноза АКС са елевацијом *ST* сегмента

Према важећим Препорукама Европског удружења кардиолога за збрињавање акутног инфаркта миокарда код болесника са елевацијом *ST* сегмента из 2017. године радна дијагноза се најчешће заснива на симптомима (податку о перзистентном болу у грудима) и знацима (12-канални ЕКГ) који указују на исхемију миокарда [15]. Приликом постављања дијагнозе значајан је и анамнестички податак о постојању исхемијске болести срца и ширење бола у врат, доњу вилицу и леву руку [15]. Неки болесници се јављају са

мање типичним симптомима као што су мучнина/повраћање, губитак даха, малаксалост, палпитације и губици свести [15]. Смањење бола након употребе нитроглицерина може да завара, па се не препоручује као дијагностички маневар [15,16]. У случају ублажавања симптома након примене нитроглицерина, потребно је поновити 12-канални ЕКГ [15]. Комплетна нормализација елевације *ST* сегмента након примене нитроглицерина, заједно са потпуним повлачењем симптома указује на коронарни спазам, са или без инфаркта миокарда [15]. У овим случајевима препоручује се рана коронарографија (у року од 24 сата) [15]. У случајевима поновљених епизода елевације *ST* сегмента или бола у грудима потребна је хитна коронарографија [15].

Код свих болесника код којих се сумња на *STEMI* потребно је започети ЕКГ мониторинг што је пре могуће како би се откриле животно угрожавајуће аритмије и ако је потребно применила брза дефибрилација [7,15]. Потребно је урадити и описати 12-канални ЕКГ што је пре могуће при првом медицинском контакту [7,15]. У одговарајућем клиничком контексту сматра се да елевација *ST* сегмента, мерена у Ј тачки, указује на акутну оклузију коронарне артерије у следећим случајевима (при стандардној калибрацији ЕКГ-а на 10 mm/mV, када је 0,1 mV једнак 1 mm на вертикалној оси): у најмање два суседна одвода постоји елевација *ST* сегмента $\geq 2,5$ mm код мушкараца млађих од 40 година, ≥ 2 mm код мушкараца старијих од 40 година или $\geq 1,5$ mm код жена у одводима V_2-V_3 и/или ≥ 1 mm у другим одводима (у одсуству хипертрофије леве коморе или блока леве гране) [15]. Код болесника са инфериорним инфарктом миокарда, препоручује се да се сниме десни прекордијални одводи (V_3R и V_4R) и трага за елевацијом *ST* сегмента како би се открио истовремени инфаркт десне коморе [15]. Такође, депресија *ST* сегмента у одводима V_1-V_3 упућује на исхемију миокарда, посебно када је терминални Т талас позитиван (еквивалент *ST* елевацији) и може бити потврђена конкомитантном елевацијом *ST* сегмента $\geq 0,5$ mm забележеној у одводима V_7-V_9 што може указивати на постериорни инфаркт миокарда [15]. Постављење дијагнозе уз помоћ ЕКГ-а може бити теже у неким случајевима (нпр. блок гране Хисовог снопа, коморски пејсинг, изоловани постериорни инфаркт миокарда) [15].

Узимање узорака крви за серумске маркере обавља се рутински у акутној фази, али није потребно чекати резултате да би се започела реперфузиона терапија [15]. Хитна ехокардиографија на пријему је индикована код болесника са кардиогеним шоком и/или хемодинамском нестабилношћу или суспектним механичким компликацијама без одлагања коронарографије, а требало би је размотрити уколико је дијагноза *STEMI*

несигурна [15]. Рутинска ехокардиографија која одлаже коронарографију се не препоручује [15]. Ако ехокардиографија није доступна, или и даље постоји сумња након ње, индикована је примена стратегије која укључује примарну перкутану коронарну интервенцију (ПКИ) – укључујући хитан транспорт у ПКИ центар уколико је болесник у центру који нема могућност за ПКИ [15]. У хитним условима, улога компјутеризоване томографије требало би да буде ограничена на диференцијалну дијагнозу акутне дисекције аорте или плућне емболије [15].

1.1.3.2 Дијагноза АКС без елевације ST сегмента

Према важећим Препорукама Европског удружења кардиолога за збрињавање акутног коронарног синдрома код болесника без перзистентне елевације ST сегмента из 2015. године ангинозни бол у клиничкој презентацији болесника са *NSTE*-АКС може се описати као: (А) пролонгирани (>20 минута) ангинозни бол у миру, (Б) новонастала („*de novo*“) ангина (II или III класа према класификацији Канадског удружења кардиолога), (В) дестабилизација претходно стабилне ангине са карактеристикама најмање III класе према класификацији Канадског удружења кардиолога („*crescendo*“ ангина), (Г) пост-инфарктна ангина [3,17]. Типични бол у грудима се карактерише ретростерналним осећајем притиска или тежине који се шири у леву руку (ређе обе руке или десну руку), врат или вилицу и може бити интермитентан (обично траје неколико минута) или перзистентан [7,17]. Могу бити присутни и додатни симптоми: презнојавање, мучнина, абдоминални бол, диспнеја и губици свести [17]. Атипична презентација обухвата епигастрични бол, симптоме налик индигестији и изоловану диспнеју и ове тегобе су чешће код старијих болесника, жена, болесника са дијабетесом, хроничним обољењем бубрега или деменцијом [7,12,17].

Радна дијагноза *NSTE*-АКС би требало да се заснива на следећим параметрима: карактеристикама бола у грудима, укључујући његово трајање и перзистентност, физикалном прегледу (нпр. систолни крвни притисак, фреквенција рада срца, кардиопулмонална аускултација, Килип класификација), процени вероватноће постојања исхемијске болести срца на основу карактеристика бола у грудима, старости, пола, кардиоваскуларних фактора ризика, познате манифестације исхемијске болести срца и других екстракардијалних манифестација атеросклерозе и 12-каналном ЕКГ-у [17]. Снимање 12-каналног ЕКГ-а у мировању је кључни дијагностички поступак код болесника са суспектним *NSTE*-АКС [7,17]. ЕКГ би требало снимити у року од 10 минута од доласка болесника у ургентни центар или од доласка службе хитне медицинске помоћи у прехоспиталним условима [7,12,17,18]. ЕКГ налаз у *NSTE*-АКС може бити нормалан код

више од трећине болесника, а карактеристичне абнормалности обухватају *ST* депресију, пролазну *ST* елевацију и промене *T* таласа [7,17]. Снимање додатних ЕКГ одвода (V_3R , V_4R , V_7-V_9) препоручује се уколико налаз на стандардним одводима није довољно убедљив [7,17]. Код болесника са упорним болом у грудима и неубедљивим налазом ЕКГ-а требало би размотрити хитну ехокардиографију [17]. Ехокардиограм се препоручује за процену регионалне и глобалне функције леве коморе и искључивање диференцијалних дијагноза као што су емболија плућа, перикардитис или дисекција аорте [16,17]. У случају активне исхемије миокарда или хемодинамске компромитације (клиничка сумња би требало да буде потврђена ехокардиографским налазом поремећаја регионалне кинетике зида миокарда) болесник би требало да буде хитно подвргнут коронарографији без обзира на ЕКГ налаз и резултате биомаркера како би се спречиле животно угрожавајуће вентрикуларне аритмије и ограничила некроза миокарда [17]. Лабораторијске анализе на пријему би требало да обухвате најмање тропонин (пожељно високе сензитивности), серумски креатинин, хемоглобин, хематокрит, број тромбоцита, гликемију и *INR* код болесника који користе антагонисте витамина К [17]. Резултат мерења тропонина би требало да буде доступан у року од 60 минута [17]. Тропонин је биомаркер избора због своје високе сензитивности и специфичности за некрозу миокарда у односу на креатин-киназу (*CK*), његов изоензим *MB* (*CK-MB*) и миоглобин, чиме омогућава разликовање *NSTEMI* и нестабилне ангине пекторис [7,16,17]. Брзи протокол за искључивање АКС (0 и 3 h) препоручује се када су доступни тестови за одређивање високо сензитивног тропонина [16,17]. Брзи протокол за искључивање у 0 h и 1 h препоручује се уколико је доступан тест за одређивање високо сензитивног тропонина са валидираним 0 h/1 h алгоритмом [17]. Додатно мерење након 3–6 сати је индиковано уколико прва два мерења нису убедљива и клиничко стање болесника и даље указује на АКС [16,17]. Ако се дијагноза *NSTEMI*-АКС потврди требало би у раној фази пријема проценити и липидни профил [17]. Инвазивна коронарографија има централну улогу у збрињавању болесника са *NSTEMI*-АКС јер омогућава лекарима да потврде дијагнозу, идентификују лезију одговорну за настанак проблема („*culprit*“ лезију), утврде индикацију за реваскуларизацију и најповољнији начин за њено извођење [7,17].

1.1.4 Стратификација исхемијског ризика

Током процеса постављања дијагнозе и диференцијалне дијагнозе спроводи се и стратификација ризика [19]. Процена апсолутног индивидуалног ризика сваког појединачног болесника битна је за избор одговарајуће стратегије лечења [19]. Ради што

боље стратификације ризика приступа се процени клиничке презентације, дијагностичким методама и коришћењу ризик скорова [19]. Различити модели процене ризика користе различите параметре и ниједан није јасно супериоран [19,20]. Између неколико ризик скорова који предвиђају краткорочни и дугорочни ризик од исхемијских догађаја, *GRACE* скор и *TIMI* скор су најзаступљенији [19,21].

GRACE (*Global registry of acute coronary events*) ризик скор због комплексности захтева коришћење софтвера за израчунавање, а у обзир узима старост, фреквенцију рада срца, Килип класу, систолни крвни притисак, креатинин, срчани застој на пријему, повишене ензиме и девијацију *ST* сегмента, а предвиђа шестомесечни кумулативни ризик за смрт или инфаркт миокарда у популацији АКС болесника [22]. *TIMI* (*Thrombolysis in myocardial infarction*) ризик скор је клинички ризик скор који је једноставан за израчунавање [23]. Постоји посебна форма за *STEMI* болеснике и болеснике са *NSTEMI*-АКС (*NSTEMI*/нестабилна ангина пекторис). Код *STEMI* болесника у обзир се узимају следећи параметри: старост (65–74 година [+2 поена], ≥ 75 година [+3 поена]), дијабетес или хипертензија или ангина пекторис (+1 поен), систолни крвни притисак < 100 mmHg (+3 поена), фреквенција рада срца > 100 /min (+2 поена), Килип класа II–IV (+2 поена), телесна маса < 67 kg (+1 поен), *ST* елевација у предњим ЕКГ одводима или блок леве гране – *LBBB* (+1 поен), протекло време од почетка симптома до терапије > 4 сата (+1 поен), а њиме се процењује ризик за морталитет 30 дана након иницијалног догађаја [24]. Код болесника са *NSTEMI* или нестабилном ангином пекторис у обзир се узимају следећи параметри: старост ≥ 65 година (+1 поен), ≥ 3 фактора ризика за кардиоваскуларне болести – хипертензија, хиперхолестеролемија, дијабетес, позитивна породична анамнеза, пушење (+1 поен), познато сужење коронарних артерија $\geq 50\%$ (+1 поен), употреба аспирина у протеклих 7 дана (+1 поен), тешка ангина пекторис – ≥ 2 ангинозна напада у протекла 24 сата (+1 поен), девијација *ST* сегмента $\geq 0,5$ mm (+1 поен), повишени кардиоспецифични ензими (+1 поен), а њиме се процењује ризик од укупног морталитета, новог или поновног инфаркта миокарда или озбиљне рекурентне исхемије која захтева ургентну реваскуларизацију унутар 14 дана након иницијалног догађаја [25].

1.1.5 Лечење

1.1.5.1 Основна начела збрињавања и фазе лечења болесника са АКС

Болесници са АКС су високоризични болесници код којих је потребно што пре започети лечење и омогућити што бржу хоспитализацију у установи која може ефикасно

збринути овакве болеснике према принципима савремене кардиологије [26]. У лечењу болесника са АКС можемо разликовати неколико фаза. Прва фаза збрињавања болесника, која укључује постављање дијагнозе и почетак лечења, обично се рачуна од тзв. првог медицинског контакта тј. првог контакта болесника за здравственом службом, а које се дефинише као место на коме је болесника иницијално прегледао здравствени радник – техничар или лекар хитне помоћи или друго медицинско особље ван болнице или се болесник јавио у ургентни центар [7,15,17]. Та акутна фаза лечења обухвата пре свега иницијалну терапију која је усмерена на ублажавање клиничких симптома и стабилизацију „culprit“ лезије, у којој посебан значај заузима коронарографија којом се добијају подаци о броју, месту и степену сужења у коронарним артеријама на основу чега се доноси одлука о избору одговарајућег модалитета лечења који може подразумевати наставак медикаментозног лечења, извођење перкутане коронарне интервенције или операције бајпаса коронарне артерије графтом [7,27]. Током болничког лечења, а након спроведене реперфузионе терапије или конзервативних мера лечења, болесник се прати, збрињавају се компликације које могу захтевати додатно медикаментозно лечење, примењују се мере секундарне превенције са којима се започиње што раније, док се на отпусту из болнице врши оптимизација прописаног медикаментозног режима за дугорочну примену са циљем спречавања прогресије болести и будуће руптуре/ерозије плака [7,28,29].

1.1.5.2 Реперфузиона терапија

Реперфузиона терапија обухвата терапијске мере и поступке који омогућавају рано отварање инфарктне артерије и успостављање протока артеријске крви кроз миокард [30].

1.1.5.2.1 Реперфузиона терапија у АКС са елевацијом ST сегмента

Примарна ПКИ представља терапију избора код болесника са *STEMI* чији су симптоми почели <12 сати, ако је изводи искусан тим 120 минута од постављања дијагнозе [4,7,8,15,31–33]. Када је у питању време отварања инфарктне артерије, период од 0–12 сати је императив за извођење реперфузионе терапије [15,31]. Код болесника код којих су се симптоми појавили пре више од 12 сати примарна ПКИ је индикована код болесника са знацима пролонгиране исхемије, хемодинамском нестабилношћу или животну угрожавајућим аритмијама [15,31]. Рутинска ПКИ може се размотрити код свих болесника са касном презентацијом, 12–48 сати од почетка симптома, али се рутинска ПКИ и отварање оклудираних инфарктних артерија не препоручује ако је прошло више од 48 сати од појаве симптома, већ се у том случају третира као хронична тотална оклузија [15,31]. У

примарној ПКИ препоручена је имплантација стента, пре него само балон дилатација [15]. Стент са ослобађањем лека има предност у односу на метални стент [7,15]. Радијални приступ има предност над феморалним, ако га обавља оператор са претходним искуством у том приступу [4,7,15], а не препоручује се рутинска аспирација тромба [4,8,15].

Ако се примарна ПКИ не може урадити у предвиђеном временском периоду код *STEMI* болесника код којих су се симптоми појавили пре мање од 12 сати индикувана је фибринолитичка терапија унутар 10 минута од постављања дијагнозе уколико нема контраиндикација [4,7,8,15,31]. Контраиндикације за фибринолитичку терапију могу се поделити на апсолутне и релативне [15]. Апсолутне контраиндикације су: претходна интракранијална хеморагија или шлог непознате етиологије у било које време, исхемијски шлог у претходних 6 месеци, оштећење централног нервног система или неоплазма или артериовенска малформација, скорија велика траума, операција, повреда главе (у претходних месец дана), гастроинтестинално крварење у претходних месец дана, познат поремећај коагулације (искључује се менструално крварење), дисекција аорте, некомпресибилне пункције у претходна 24 сата (нпр. биопсија јетре, лумбална пункција) [15]. Релативне контраиндикације су: транзиторни исхемијски атак у претходних 6 месеци, орална антикоагулантна терапија, трудноћа или прва недеља после порођаја, рефракторна хипертензија (сistolни притисак >180 mmHg и/или дијастолни притисак >110 mmHg), узнапредовала болест јетре, инфективни ендокардитис, активан пептички улкус, пролонгирана или трауматска реанимација [15]. Фибринолитичка терапија удружена је са малим, али значајним бројем цереброваскуларних компликација, а већина нежељених догађаја јавља се првог дана након терапије [7,15]. Раније се углавном јављају церебралне хеморагије, а касније су чешће исхемијске емболизације [7,15]. Значајни предиктори интрацеребралне хеморагије су: старија животна доб, женски пол, мања телесна маса, систолна и дијастолна хипертензија у току примене лека [15]. Примена стрептокиназе може бити удружена са алергијом, при чему су озбиљне алергијске реакције ретке [7,15]. Поновно давање стрептокиназе треба избегавати због антитела која погоршавају њену активност, а постоји и ризик од алергијске реакције [7,15]. Препоручује се примена фибрин специфичних фибринолитика као што су тенектеплаза, алтеплаза или ретеплаза [7,15]. Код болесника ≥ 75 година препоручује се половина дозе тенектеплазе [15,31]. Транспорт у ПКИ центар је индикуван за све болеснике након фибринолизе [15]. Спашавајућа ПКИ је индикувана ако је фибринолиза била неуспешна (резолуција *ST* сегмента $<50\%$ у оквиру 60–90 минута од примене фибринолитика), или у случају

хемодинамске или електричне нестабилности, погоршања исхемије или перзистентног бола у грудима [7,8,15]. Након успешне фибринолитичке терапије за све болеснике препоручује се рана рутинска коронарографија са последичном ПКИ [7,15,31]. Временски оквир када би требало урадити коронарографију и ПКИ износи 2–24 сата након успешне фибринолизе [15,31]. Оваква стратегија смањила је стопу реинфаркта и рекурентне исхемије у поређењу са ранијом стратегијом „гледања и чекања“ која је препоручивала коронарографију само у случају спонтане или индуковане исхемије [15,31].

Хитну операцију бајпаса коронарне артерије графтом требало би размотрити код *STEMI* болесника који имају непогодну анатомију за извођење ПКИ, али код којих је проходна инфарктна артерија, код болесника код којих је угрожена велика површина миокарда или је присутан кардиогени шок [15]. Операција такође може бити индикована код болесника са механичким компликацијама у временском оквиру за корекцију [15]. Код *STEMI* болесника са неуспелом ПКИ или коронарном оклузијом која није погодна за ПКИ, хитна операција се ретко изводи због тога што њена корист није сигурна, с обзиром на то да ће у већини ових случајева време до спровођење хируршке реперфузије бити дуго, док су ризици у вези са хируршком интервенцијом високи у оваквим околностима [15]. У одсуству података из рандомизираних клиничких студија, оптимално време за спровођење операције бајпаса коронарне артерије графтом код стабилних болесника требало би индивидуално одредити [15]. Болесници са хемодинамским погоршањем или болесници који имају висок ризик од рекурентних исхемијских догађаја требало би да буду оперисани што је пре могуће, без чекања да се нормализује функција тромбоцита након престанка примене двојне антиагрегационе терапије [4,15]. За све остале болеснике препоручује се да се сачека 3–7 дана од престанка примене антиагрегационих лекова (најмање 3 дана за тикагрелор, 5 дана за клопидогрел, 7 дана за прасугрел), док се саветује наставак примене аспирина [4,15]. Прва примена аспирина након операције препоручује се 6–24 сата након операције уколико нема назнака појаве крварења [15].

1.1.5.2.2 Реперфузиона терапија у АКС без елевације ST сегмента

Болесници са *NSTE*-АКС нису кандидати за фармаколошку реперфузиону терапију (фибринолитичку терапију) [7]. Инвазивна стратегија код ових болесника подразумева одлуку да се болесник подвргне дијагностичкој коронарографији са намером да се лезија третира механичком реперфузионом терапијом (ПКИ или операција бајпаса коронарне артерије графтом) [4]. Време када треба спровести инвазивну стратегију код *NSTE*-АКС болесника може се поделити у четири категорије (од тренутка првог медицинског

контакта), а на основу следеће класификације исхемијског ризика: (А) веома висок ризик: хемодинамска нестабилност или кардиогени шок, рекурентне или континуиране ангинозне тегобе рефракторне на медикаментозну терапију, малигни поремећаји ритма или срчани застој, механичке компликације инфаркта, акутна срчана инсуфицијенција, понављане динамичне промене *ST* сегмента и *T* таласа, посебно са интермитентном елевацијом *ST* сегмента; (Б) висок ризик: пораст или пад тропонина компатибилан са инфарктом, промене *ST* сегмента или *T* таласа (симптоматске или асимптоматске), *GRACE* скор >140; (В) средњи ризик: дијабетес, бубрежна инсуфицијенција ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ејекциона фракција леве коморе (*LVEF*) $\leq 40\%$ или конгестивна срчана инсуфицијенција, рана пост-инфарктна ангина, претходна ПКИ, претходна операција бајпаса коронарне артерије графтом, *GRACE* скор >109 и <140; (Г) низак ризик: ниједна од претходно наведених карактеристика [7,17,34]. Инвазивна стратегија према времену примене категорише се на следећи начин: (А) хитна инвазивна стратегија (<2 сата) код болесника који имају барем један критеријум веома високог ризика; (Б) рана инвазивна стратегија (<24 сата) код болесника са најмање једним од критеријума за високи ризик; (В) инвазивна стратегија (<72 сата) код болесника који имају барем један критеријум средњег ризика; (Г) селективна инвазивна стратегија код болесника без понављаних болова у грудима и знакова срчане инсуфицијенције, са нормалним ЕКГ налазом, нормалним нивоом тропонина (по могућству високо сензитивног тропонина) са суспектним АКС препоручује се неинвазивни стрес тест за изазивање исхемије пре одлучивања о инвазивној стратегији [7,12,17]. У одсуству клиничких студија, препоруке за спровођење ПКИ и операције бајпаса коронарне артерије графтом код стабилизаних *NSTE*-АКС болесника, су сличне као и код болесника са стабилном исхемијском болешћу [17]. Код болесника са једносудовном болешћу, ПКИ са имплантацијом стента је терапија првог избора [17]. Код вишесудовне болести требало би конзилијарно донети одлуку о спровођењу ПКИ или операције бајпаса коронарне артерије графтом индивидуално за сваког болесника [4,7,17]. Код неких болесника могућ је и секвенцијални приступ који се састоји од ПКИ, праћене елективном операцијом бајпаса коронарне артерије графтом [17].

1.1.5.3 Фармакотерапија

У даљем тексту приказане су главне групе лекова које се користе у лечењу болесника са АКС.

1.1.5.3.1 Антиагрегациони лекови

Антиагрегациони лекови су неопходни за модификовање тока болести и њеног напредовања, имају значајну улогу у смањењу стопе поновног исхемијског догађаја, поновне хоспитализације и смртности болесника са АКС [35]. Аспирин (ацетилсалицилна киселина) иреверзибилно инхибира активност циклооксигеназе-1 (*COX-1*) у тромбоцитима и синтезу тромбосана A_2 [12,36]. $P2Y_{12}$ инхибитори (клопидогрел и прасугрел који захтевају конверзију у активан облик преко система цитохрома *P450*, и тикагрелор и кангрелор који делују директно без конверзије) блокирају везивање *ADP* молекула за њихов $P2Y_{12}$ рецептор на тромбоцитима [8,17,37,38], а антагонисти гликопротеинских *IIb/IIIa* рецептора (абциксимаб, ептифибатид, тирофибан) блокирају фибриногенски рецептор на тромбоцитима, последњу карику у низу неопходном за агрегацију [39].

Код болесника са *STEMI* који ће бити подвргнути примарној ПКИ препоручује се перипроцедурална примена двојне антиагрегационе терапије, тј. комбинације аспирина и $P2Y_{12}$ инхибитора [15]. Аспирин се може применити орално (може се и сажвакати) или интравенски (код болесника код којих не могу да гутају) [7,15]. Орална ударна доза аспирина (у облику који није гастрорезистентан) би требало да буде 150–300 mg [15]. Мало је клиничких података о оптималној интравенској дози аспирина, али с обзиром на то да је орална биоискористљивост 50%, одговарајућа интравенска доза би требало да буде 75–250 mg [15]. Аспирин би требало применити што је пре могуће код свих болесника код којих нема контраиндикација, а након тога доза одржавања је 75–100 mg дневно као дуготрајна терапија доживотно [15]. Код болесника који имају хиперсензитивност на аспирин може се спровести десензитизација како би могли да га користе у дуготрајној терапији, а болесници који имају праву нетолеранцију би у том случају требало да уместо аспирина користе монотерапију клопидогрелом у дози од 75 mg дневно [7]. Лекови избора из групе $P2Y_{12}$ инхибитора су прасугрел (ударна доза 60 mg, а доза одржавања 10 mg дневно орално) или тикагрелор (ударна доза 180 mg, а доза одржавања 90 mg два пута дневно орално) [15]. Ови лекови имају бржи почетак дејства, потентнији су и супериорнији у односу на клопидогрел у погледу клиничких исхода [4,15]. Прасугрел је контраиндикован код болесника који су претходно имали шлог или транзиторни исхемијски атак, а његова примена се генерално не препоручује код болесника ≥ 75 година, који имају малу телесну тежину (<60 kg) јер није повезан са клиничким бенефитом у овим подгрупама болесника [15]. У случају да се прасугрел користи код ових болесника препоручује се смањење дозе (5 mg) [15]. Тикагрелор може да изазове транзиторну

диспнеју на почетку примене, што није удружено са морфолошком и функционалном абнормалношћу плућа и ретко доводи до прекида терапије [15]. Ниједан од потентних $P2Y_{12}$ инхибитора (прасугрел, тикагрелор) не би требало да се користи код болесника који су раније имали хеморагијски шлог, као и код болесника са умерено тешким до тешким обољењем јетре [15]. Када ниједан од ових лекова није доступан (или су оба контраиндикована), требало би дати клопидогрел у ударној дози од 600 mg орално, а касније наставити са дозом одржавања од 75 mg дневно [15]. Примена потентних $P2Y_{12}$ инхибитора (прасугрела или тикагрелора), или клопидогрела уколико они нису доступни или су контраиндиковани, препоручује се пре (или најкасније у тренутку) спровођења ПКИ, након чега се комбинована примена наставља током 12 месеци уколико нема контраиндикација као што је висок ризик за појаву крварења [15]. Примена антагониста гликопротеинских $IIb/IIIa$ рецептора може се размотрити као спашавајућа терапија код болесника код којих постоји ангиографски доказ *no-reflow* феномена или тромботске компликације [15]. Такође, може се размотрити примена кангрелора код болесника који нису примили $P2Y_{12}$ инхибиторе [15].

Код *STEMI* болесника који ће бити подвргнути фибринолизи такође је индикована орална (150–300 mg) или интравенска примена аспирина (75–250 mg уколико није могућа орална примена), након чега се препоручује примена ниске дозе аспирина у дози одржавања (75–100 mg) доживотно [15]. Додатна примена клопидогрела уз аспирин је такође индикована [15]. Клопидогрел се даје у ударној дози од 300 mg, након чега се примењује доза одржавања од 75 mg дневно [15]. Код болесника ≥ 75 година ударна доза клопидогрела је 75 mg, као и доза одржавања [15]. Примена двојне антиагрегационе терапије (аспирин + $P2Y_{12}$ инхибитор) индикована је у периоду до годину дана код болесника који су подвргнути фибринолизи и последичној ПКИ [15]. У том случају лек избора из групе $P2Y_{12}$ инхибитора је клопидогрел, међутим након 48 сати од фибринолизе може се размотрити прелазак на прасугрел или тикагрелор код болесника који су подвргнути ПКИ [15]. Код болесника са *STEMI* који су примили фибринолитичку терапију, а нису након тога били подвргнути ПКИ, као и код оних код којих није примењена реперфузиона терапија, препоручује се примена двојне антиагрегационе терапије барем месец дана, а требало би размотрити и продужење на период до 12 месеци [15].

Код свих болесника са *NSTE*-АКС који немају контраиндикације препоручује се иницијална примена ударне дозе аспирина 150–300 mg (код болесника који раније нису

користили аспирин) орално у облику који није гастрорезистентан, док је препоручена доза за интравенску примену 150 mg [17]. Након тога препоручује се дугорочна примена у дози 75–100 mg дневно без обзира на одабрану стратегију лечења [17]. Примена $P2Y_{12}$ инхибитора препоручује се код болесника са *NSTE*-АКС уз аспирин (двојна антиагрегациона терапија) у периоду од 12 месеци уколико нема контраиндикација као што је висок ризик од крварења [17]. Код *NSTE*-АКС болесника који ће бити подвргнути инвазивној стратегији лечења препоручује се примена тикагрелора (180 mg ударна доза, након тога 90 mg два пута дневно) или клопидогрела (600 mg ударна доза, 75 mg дневно доза одржавања) уколико примена тикагрелора није могућа, што пре од тренутка постављања дијагнозе [40]. Тикагрелор се препоручује у одсуству контраиндикација код свих болесника са умереним до високим ризиком од исхемијских догађаја без обзира на иницијалну стратегију лечења и укључујући и болеснике код којих је претходно примењен клопидогрел (чију примену треба прекинути, када се започне са применом тикагрелора) [17]. Клопидогрел се препоручује за болеснике који не могу да приме тикагрелор или прасугрел, или им је потребна примена оралних антикоагуланаса [17]. Прасугрел (60 mg ударна доза, 10 mg дневно доза одржавања) се препоручује код болесника код којих ће бити спроведена ПКИ уколико нема контраиндикација [17]. Уколико коронарна анатомија није позната, не препоручује се примена прасугрела [17,40]. Краћа примена $P2Y_{12}$ инхибитора током 3–6 месеци од имплантације стента са ослобађањем лека може се размотрити код болесника са високим ризиком од крварења [17]. Примена антагониста гликопротеинских *IIb/IIIa* рецептора током ПКИ може се размотрити као спасавајућа терапија или код тромботских компликација, али се њихова примена не препоручује код болесника код којих није позната коронарна анатомија [17]. Такође, може се размотрити примена кангрелора код болесника који нису примили $P2Y_{12}$ инхибиторе [17].

1.1.5.3.2 Антикоагулантни лекови

Препоручује се примена парентералних антикоагуланса код свих болесника са АКС без контраиндикација што је пре могуће од иницијалне презентације [4,8,12,41]. Ови лекови потпомажу стабилизацију руптурираног плака тако што ограничавају формирање тромба, док током спровођења интервенције на коронарним артеријама током ПКИ помажу у превенцији тромбозе катетера и крвних судова [8,41,42]. Из овог разлога препоручује се примена антикоагуланаса уз антиагрегациону терапију код свих болесника са *STEMI* током примарне ПКИ [8,15]. Од антикоагуланаса могу се применити хепарин, еноксапарин или бивалирудин, док се примена фондапаринукса не препоручује јер је у

клиничким студијама била повезана са могућим штетним дејством [4,15]. Хепарин је антикоагулантна терапија избора приликом извођења примарне ПКИ (интравенски 70–100 IU/kg у болусу када се не планира примена антагониста гликопротеинских *IIb/IIIa* рецептора, односно 50–70 IU/kg у болусу ако се њихова примена планира) [15,31]. Примена еноксапарина (0,5 mg/kg интравенски болус) се, такође, може размотрити, док се примена бивалирудина препоручује код болесника са хепарином индукованом тромбоцитопенијом [15]. Рутинска постпроцедурална антикоагулантна терапија није индикована након примарне ПКИ, осим у случајевима када постоји посебна индикација за примену антикоагуланаса у пуној дози (нпр. због атријалне фибрилације, постојања механичких валвула, тромба у левој комори) или примену профилактичких доза у превенцији дубоке венске тромбозе код болесника који захтевају дуже лежање [4,15].

Код *STEMI* болесника код којих се примењује фибринолитичка терапија, примена антикоагуланаса се препоручује до реваскуларизације (уколико се она изврши) или најмање 48 сати током трајања хоспитализације, а најдуже до 8 дана [15,43]. У овом случају антикоагуланс избора је еноксапарин, коме је дата предност у односу на хепарин [15]. Код болесника код којих је примењена стрептокиназа може се применити фондапаринукс прво у интравенском болусу, а наредна доза се даје након 24 сата супкутано [15].

Код *NSTE*-АКС болесника препоручује се примена парентералних антикоагуланаса у време постављања дијагнозе, а на основу процене исхемијског ризика и ризика од крварења [17]. Фондапаринукс (2,5 mg дневно супкутано) у овој индикацији има најповољнији однос ефикасности и безбедности без обзира на одабрану стратегију [8,17]. Бивалирудин се препоручује као алтернатива хепарину уз антагонисте гликопротеинских *IIb/IIIa* рецептора током ПКИ [17]. Хепарин у дози од 70–100 IU/kg интравенски (50–70 IU/kg уколико се примењује уз антагонисте гликопротеинских *IIb/IIIa* рецептора) препоручује се код болесника који се подвргавају ПКИ, а који нису примили ниједан антикоагуланс [17]. Код болесника који примају фондапаринукс, а који се подвргавају ПКИ препоручује се једна интравенска болус доза хепарина (70–85 IU/kg или 50–60 IU/kg у случају истовремене примене са антагонистима гликопротеинских *IIb/IIIa* рецептора) током процедуре [17]. Еноксапарин (1 mg/kg супкутано два пута дневно) или хепарин се препоручују када фондапаринукс није доступан [17]. Такође, еноксапарин би требало размотрити као антикоагулантну терапију за ПКИ код болесника који су већ лечени супкутаним еноксапарином [17]. Додатне интравенске болус дозе хепарина током ПКИ

које се примењују на основу активiranог времена згрушавања (ACT) се могу размотрити у случају иницијалног третмана хепарином [17]. Требало би размотрити прекид антикоагулантне терапије након ПКИ, сем уколико не постоји друга индикација за њену примену [12,17]. Прелазак са једног на други антикоагуланс током ПКИ није препоручљив (са хепарина на нискомолекуларне хепарине и обрнуто) [12,17,38]. Око 6–8% болесника који се подвргну ПКИ има индикацију за дугорочну примену оралних антикоагуланаса због стања као што су атријална фибрилација, механичке срчане валвуле или венски тромбоемболизам [17]. У перипроцедуралној фази требало би размотрити извођење коронарографије на оралним антикоагулансима, зато што прекид њихове примене може довести до пораста појаве тромбоемболијских епизода и крварења [17]. Безбедност ПКИ на новим оралним антикоагулансима без додатних парентералних антикоагуланаса је непозната, док додатни орални антикоагуланс није потребан уколико је $INR >2,5$ код болесника који узимају антагонисте витамина К [17].

1.1.5.3.3 Аналгетици

Код *STEMI* болесника за ублажавање болова може се размотрити интравенска примена опиоида, као што је морфин [7,15]. Код болесника са *NSTE*-АКС чији симптоми исхемије се не смањују применом нитрата и бета-блокатора, могу се применити опиоиди (нпр. морфин) док болесник чека на коронарографију [7,12,17]. Требало би обратити пажњу на то да је примена морфина повезана са споријом апсорпцијом оралних антиагрегационих лекова (нпр. клопидогрел, тикагрелор, и прасугрел), одложеним почетком њиховог дејства и смањеним ефектом, што може довести до раног неуспеха терапије код предиспонираних болесника [15,17]. Традиционални нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и селективни инхибитори циклооксигеназе-2 су повезани са повећаном инциденцијом великих нежељених кардиоваскуларних догађаја (*MACE*), па не би требало започињати њихову примену, односно требало би прекинути са њиховом применом током болничког лечења ових болесника [12]. НСАИЛ, као што су ибупрофен, напроксен, индометацин, би требало избегавати јер су повезани са повећаним ризиком од појаве крварења у гастроинтестиналном тракту и повећаним ризиком од појаве тромботских догађаја, чак и након краткотрајног лечења [12].

1.1.5.3.4 Кисеоник

Код болесника са *STEMI* не препоручује се рутинска примена кисеоника када је сатурација крви кисеоником (SaO_2) $\geq 90\%$ јер хипероксемија може бити штетна код

неkomplикованог инфаркта узрокујући оштећење миокарда [15,31]. Примена кисеоника је индикована код болесника са хипоксемијом ($SaO_2 < 90\%$ или $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$) [7,15].

Код болесника са *NSTE*-АКС кисеоник би требало применити када је сатурација крви кисеоником $< 90\%$ или ако је болесник у респираторном дистресу [12,17].

1.1.5.3.5 Бета-блокатори

Бета-блокатори компетитивно инхибирају ефекте циркулишућих катехоламина на миокард и смањују потрошњу кисеоника у миокарду смањењем фреквенције рада срца, крвног притиска и контрактилности миокарда, чиме помажу у смањењу исхемијског бола, величине инфаркта и животно угрожавајућих аритмија [7,17].

Код *STEMI* болесника орална примена бета-блокатора је индикована код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и/или $LVEF \leq 40\%$ сем ако нису присутне контраиндикације као што је акутна срчана инсуфицијенција, хемодинамска нестабилност или АВ блок већег степена [15]. Трeбало би размотрити интравенску примену бета-блокатора у време презентације код болесника који ће бити подвргнути примарној ПКИ, уколико нема контраиндикација, знакова акутне срчане инсуфицијенције, а систолни крвни притисак је $> 120 \text{ mmHg}$ [15]. Интравенска примена бета-блокатора се мора избегавати код болесника са хипотензијом, акутном срчаном инсуфицијенцијом, АВ блоком, или тешком брадикардијом [15]. Рутинска орална примена бета-блокатора би требало да буде размотрена током хоспитализације и након тога настављена код свих болесника без контраиндикација [15].

Рана примена бета-блокатора препоручује се и код болесника са *NSTE*-АКС који имају симптоме исхемије, а који немају контраиндикације за њихову примену [17]. Трeбало би избегавати рану примену бета-блокатора код болесника код којих је непозната вентрикуларна функција [17]. Не би их требало примењивати код болесника код којих се сумња да су симптоми повезани са коронарним вазоспазмом или употребом кокаина [16,17]. Хронична примена бета-блокатора се препоручује, сем у случају Килип класе III или веће [17]. Примена бета-блокатора се посебно препоручује код болесника са $LVEF \leq 40\%$, осим ако нису присутне контраиндикације [17].

1.1.5.3.6 Нитрати

Нитрати доводе до дилатације венских крвних судова, чиме се крв накупља у венама и смањује прилив крви у срце, а што за последицу има смањење претходног

оптерећења срца и потрошње кисеоника од стране срчаног мишића [36]. Поред тога, нитрати дилатирају и коронарне артерије [36].

Код *STEMI* болесника не препоручује се рутинска примена нитрата зато што у рандомизираним контролисаним клиничким студијама није показана корист од њихове примене у односу на плацебо [15]. Интравенска примена нитрата може бити корисна током акутне фазе болести код болесника који имају хипертензију или срчану инсуфицијенцију, под условом да нема хипотензије, инфаркта десне коморе или употребе инхибитора фосфодиестеразе тип 5 у претходних 48 сати [15]. Након акутне фазе, нитрати имају значај у контроли резидуалних ангинозних симптома [15].

Сублингвална или интравенска примена нитрата препоручује се код болесника са *NSTE*-АКС у циљу смањења ангинозних симптома [7,17]. Показало се да је интравенска примена нитрата ефикаснија за смањење симптома и регресију *ST* депресије у односу на сублингвалну примену нитрата код болесника са *NSTE*-АКС, и интравенска примена се посебно препоручује код болесника са рекурентном ангином, неконтролисаним хипертензијом или знацима срчане инсуфицијенције [17]. Приликом примене нитрата требало би пратити крвни притисак и дозу титрирати док не дође до смањења симптома, а код хипертензивних болесника до нормализације крвног притиска, ако се не јаве нежељена дејства (пре свега главобоља или хипотензија) [17]. Осим контроле симптома, нема других индикација за примену нитрата [17]. Нитрате не би требало примењивати код болесника који су недавно користили инхибиторе фосфодиестеразе тип 5 (тј. у року од 24 сата од примене силденафила или варденафила, односно у року од 48 сати за тадалафил) због ризика од тешке хипотензије [7,12,17].

1.1.5.3.7 Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима и блокатори ангиотензинских рецептора

Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (*ACE*) и блокатори ангиотензинских рецептора инхибирају ренин-ангиотензин систем и превенирају ремоделовање комора, успоравају задебљање зида коронарних крвних судова, побољшавају субендокардну перфузију и учествују у модулацији хормоналних фактора који утичу на притисак у коронарним артеријама и перфузију миокарда [35].

Индиковано је започети терапију *ACE* инхибиторима у првих 24 сата од *STEMI* код болесника са срчаном инсуфицијенцијом, дисфункцијом леве коморе, дијабетесом или инфарктом предњег зида [7,15]. Блокатори ангиотензинских рецептора, пожељно валсартан, су алтернатива *ACE* инхибиторима за болеснике са срчаном инсуфицијенцијом

и/или дисфункцијом леве коморе, посебно за оне који не толеришу *АСЕ* инхибиторе [7,15]. Примену *АСЕ* инхибитора би требало размотрити код свих болесника у одсуству контраиндикација [15].

Примена *АСЕ* инхибитора код болесника са *NSTE*-АКС се такође препоручује код болесника са систолном дисфункцијом леве коморе или срчаном инсуфицијенцијом, хипертензијом или дијабетесом (уколико нису контраиндиковани), а блокатори ангиотензинских рецептора су алтернатива, посебно ако се *АСЕ* инхибитори не толеришу [12,16,17].

1.1.5.3.8 Блокатори калцијумских канала

Рутинска примена блокатора калцијумских канала није индикована у акутној фази *STEMI* [15]. У хроничној фази верапамил може бити користан за превенцију реинфаркта и смрти, па тако за болеснике са контраиндикацијама за примену бета-блокатора, посебно у присуству опструктивне болести дисајних путева, блокатори калцијумских канала могу бити разумна опција за болеснике који немају срчану инсуфицијенцију или оштећену функцију леве коморе [15]. Рутинска примена дихидропиридина није се показала корисном након *STEMI*, тако да њих треба прописати само за јасне индикације као што су хипертензија или резидуална ангина [15]. У *NSTE*-АКС код болесника са суспектном или потврђеном вазоспастичном ангином може се размотрити примена блокатора калцијумских канала, док се код болесника са атријалном фибрилацијом може размотрити интравенска примена верапамила или дилтиазема код болесника који нису на терапији бета-блокаторима и немају знакове срчане инсуфицијенције [17].

1.1.5.3.9 Статини

Код свих *STEMI* болесника препоручује се примена статина без обзира на ниво холестерола [15,38]. Требало би започети терапију статинима високог интензитета (аторвастатин 40–80 mg или росувастатин 20–40 mg) што је раније могуће и наставити са њиховом дуготрајном применом уколико нема контраиндикација [15,16]. Циљна вредност *LDL*-а је <1,8 mmol/L или смањење од најмање 50% у односу на почетну вредност ако је она између 1,8 и 3,5 mmol/L [15]. Терапију нижим дозама статина треба размотрити код болесника са повећаним ризиком за појаву нежељених дејства статина (нпр. стари, болесници са оштећењем бубрега и јетре, који су већ имали нежељена дејства статина или постоји потенцијал за интеракције са есенцијалном конкомитантном терапијом) [15]. Ниво холестерола би требало измерити након 4–6 недеља након АКС да би се утврдило да ли су

постигнуте циљне вредности и, зависно од безбедности, доза статина се према томе може прилагодити [15]. Код болесника који су интолерантни на било коју дозу статина може се размотрити примена езетимиба [15]. Код болесника код којих је $LDL \geq 1,8$ mmol/L упркос примени максималне дозе статина која може да се толерише и који су и даље под високим ризиком требало би размотрити додатну терапију за смањење вредности LDL -а [15].

Код $NSTE$ -АКС се, такође, препоручује што ранији почетак терапије статинима високог интензитета, уколико нема контраиндикација, уз наставак дугорочне примене [17]. Као и код $STEMI$ болесника, и код $NSTE$ -АКС болесника код којих је $LDL \geq 1,8$ mmol/L упркос примени максималне дозе статина која може да се толерише и који су и даље под високим ризиком, требало би размотрити додатну терапију за смањење вредности LDL -а [15].

1.1.5.3.10 Диуретици

Примена блокатора рецептора за алдостерон индикована је код $STEMI$ болесника са ејекционом фракцијом $\leq 40\%$ и срчаном инсуфицијенцијом или дијабетесом, који већ примају ACE инхибитор и бета-блокатор, уколико нема бубрежне инсуфицијенције или хиперкалемије [15]. Када се користе ови лекови требало би рутински контролисати ниво калијума [15]. Примена диуретика Хенлеове петље препоручује се код болесника са акутном срчаном инсуфицијенцијом са симптомима и знацима оптерећења течношћу ради побољшања симптома [15].

Код $NSTE$ -АКС болесника примена блокатора рецептора за алдостерон, посебно еплеренона, препоручује се у истим индикацијама као код $STEMI$ болесника [12,17]. Показано је да еплеренон смањује морбидитет и морталитет код ових болесника након АКС [17].

1.1.5.3.11 Инхибитори протонске пумпе

Гастропротекција инхибиторима протонске пумпе препоручује се код болесника код којих се примењује двојна антиагрегациона терапија са историјом гастроинтестиналних улцерација/крварења, код болесника који имају више фактора ризика за појаву крварења (старији болесници ≥ 65 година, истовремена примена антикоагуланаса, кортикостероида, нестероидних антиинфламаторних лекова, диспепсија, гастроезофагеална рефлуксна болест, *Helicobacter pylori* инфекција, хронична употреба алкохола) [15,17].

1.2 Интеракције између лекова

Интеракција између лекова дефинише се као клинички значајна промена у изложености и/или одговору на лек која настаје као последица истовремене примене другог лека, при чему одговор на лек у овом случају може подразумевати измену његовог терапијског ефекта или појаву нежељених ефеката [44]. Потенцијална интеракција између лекова дефинише се као прописивање, односно истовремена примена два лека за које се зна да могу ступити у интеракцију [44,45], а за њено детектовање могу се користити различите базе које садрже информације о интеракцијама између лекова [44,46]. Клинички релевантна потенцијална интеракција дефинише се као потенцијална интеракција која може да утиче на безбедност терапије у виду појаве токсичности или губитка ефикасности, а која захтева пажњу и мониторинг од стране здравствених радника [44].

1.2.1 Епидемиологија и значај интеракција између лекова

Изложеност потенцијалним интеракцијама између лекова представља значајан извор превентабилних нежељених догађаја и реакција узрокованих лековима, а који иначе могу довести до повећања морталитета, морбидитета, дужине и трошкова болничког лечења [44,46–50]. Студије су показале да се изложеност потенцијалним интеракцијама између лекова креће у опсегу од 6 до 97%, зависно од коришћене методологије, испитиване популације и посматраног временског периода [51,52]. Недавно објављена мета-анализа је показала да је у просеку 33% хоспитализованих болесника и 67% болесника хоспитализованих у јединицама интензивне неге изложено потенцијалним интеракцијама између лекова [49], док је систематски прегледни чланак проценио да интеракције између лекова узрокују око 17% нежељених догађаја везаних за употребу лекова и да приближно 1% хоспитализованих болесника доживи нежељени догађај због интеракције између лекова [53].

1.2.2 Механизми настанка интеракција између лекова

Интеракције између лекова могу се одвијати *in vitro* (ван организма болесника) и *in vivo* (у организму болесника) [11]. Према томе постоје три основна механизма настанка интеракција између лекова: фармацеутски који се одвија ван организма болесника (*in vitro*) и фармакокинетски и фармакодинамски који се одигравају у организму болесника (*in vivo*) [11,39,54,55]. У настанак интеракција између лекова често су укључена два или више механизма, а не само један [56].

1.2.2.1 *Фармацеутски механизми*

Фармацеутски механизми обухватају разне типове физичких и хемијских инкомпатибилности између лекова који се најчешће дешавају приликом додавања лекова инфузионим течностима или мешањем два или више лекова у истој бризгалици [39,54,55]. Резултат овог типа интеракције је физичка или хемијска промена помешаних лекова којима се поништава њихова терапијска активност, или се појачава њихова токсичност [55]. Овакве интеракције се најчешће манифестују појавом преципитата, замућењем раствора или променом његове боје, што је видљиво голим оком [55]. Међутим, треба нагласити да су могуће интеракције и без видљивих промена у раствору, што је посебно опасно [55]. Такав тип интеракције зависи од *pH* средине, дужине времена контакта, светлости и електролита који се налазе у инфузионим течностима [55].

1.2.2.2 *Фармакокинетски механизми*

Фармакокинетске интеракције настају када два лека могу један другом променити апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам или излучивање у толикој мери да се може значајно смањити или повећати концентрација лека на месту дејства [36,39,54,55].

Механизми који се одвијају на нивоу апсорпције обухватају утицај на *pH* вредност у гастроинтестиналном тракту, адсорпцију, хелацију и друге механизме формирања комплекса, промене у мотилитету гастроинтестиналног тракта, индукцију или инхибицију транспортних протеина (нпр. *P*-гликопротеина) и малапсорпцију изазвану лековима [56].

Најчешћи механизам током дистрибуције лекова одвија се на нивоу везивања лекова за протеине плазме, које је неспецифично, тако да се велики број лекова може везивати на истом месту [56]. Када се истовремено примене два или више лекова могу истискивати један другог са места везивања на протеинима плазме и тиме мењати концентрацију слободног дела лека у плазми, чиме се мења и интензитет ефекта лека [36]. Такође, примећено је да транспортни протеини, као што је *P*-гликопротеин, активно транспортују лекове ван ћелије чиме утичу на дистрибуцију лекова у органе као што су мозак и тестиси, тако да њихова индукција или инхибиција може утицати на дистрибуцију лекова који су супстрати за овај транспортни протеин [56].

У фази метаболизма постоји највише могућности за настанак интеракција зато што су лекови у највећем броју липофилне супстанце које се метаболишу у јетри, користећи при томе често исте метаболичке путеве [39]. Механизми интеракција на овом нивоу најчешће се одвијају кроз индукцију или инхибицију микрозомних ензима [55]. Индуктори могу убрзати метаболизам неког лека који болесник хронично узима и тиме довести до

пада концентрације тог лека у крви испод терапијског нивоа (а тиме и до престанка ефекта), а инхибитори могу успорити метаболизам и довести до пораста концентрације других лекова у крви све до токсичног нивоа [36]. Интеракције на нивоу метаболизма могу имати супротан ефекат уколико трансформација лека у активни облик зависи од цитохрома *P450* [54]. У том случају индуктори могу појачати, а инхибитори смањити његов фармаколошки ефекат [54]. Индуктори и инхибитори су најчешће специфични за поједине изоформе цитохрома *P450*, па је за предвиђање ефекта потребно знати преко које изоформе се лек метаболише и на коју изоформу делује индуктор или инхибитор [36].

Интеракције у фази излучивања обично обухватају механизме који доводе до промена *pH* вредности урина, промена у активној тубуларној секрецији, промена у протоку крви кроз бубреге, или утичу на ентерохепатичку рецикулацију лекова или транспортне протеине [56].

1.2.2.3 Фармакодинамски механизми

Фармакодинамске интеракције одвијају се на самом месту деловања лекова у органима и ткивима, а најчешће на самим рецепторима [36,55]. Код овог механизма настанка интеракција разликујемо синергизам и антагонизам [36,55]. Синергизам је појава да два лека делују у истом смислу и један другом појачавају дејство, односно делују тако да им се укупно дејство не смањује или се повећава [36,55]. Терапијски ефекат је најчешће једнак простом збиру њихових појединачних ефеката (адитивни синергизам) [36,55]. У ретким случајевима заједнички ефекат може бити већи од збира њихових појединачних ефеката (потенцирајући синергизам) [36,55]. С друге стране, антагонизам се јавља када је заједнички ефекат два лека мањи од збира њихових појединачних ефеката [36,55]. Антагонизам се испољава на различите начине [36,55]. Лекови могу деловати на исти орган у супротном смеру преко рецептора који су различити и међусобно просторно одвојени када говоримо о физиолошком антагонизму [36,55]. Међутим, ако се лекови везују за исти рецептор, па један од њих поседује унутрашњу активност (агониста), а други је нема (антагониста) и само омета везивање првог за рецептор, тада говоримо о фармаколошком антагонизму [36].

Приликом конкуренције агониста и антагониста за исти рецептор може настати компетитивни (реверзибилни) или некомпетитивни (иреверзибилни) антагонизам [36,55]. Код компетитивног (реверзибилног) антагонизма, антагониста се за рецептор везује нековалентним везама, па повећавајући концентрацију агонисте можемо истиснути антагонисту са рецептора и поново постићи исти ефекат агонистом [36,55]. Код

некомпетитивног (иреверзибилног) антагонизма, антагониста се везује за рецептор ковалентним везама, па без обзира на то колико повећавамо концентрацију агонисте нећемо моћи да постигнемо исти ефекат као пре примене антагонисте [36,55]. Постоје лекови који поседују унутрашњу активност после везивања за рецептор, али је она знатно мања од унутрашње активности других лекова који се везују за исти рецептор и њих називамо парцијалним агонистима (парцијалним антагонистима) [36]. Ако се примене заједно са лековима који имају пуну унутрашњу активност (пуни агонисти), онда ће парцијални агонисти умањити њихов ефекат јер ће заузети један број рецептора, а изазваће мањи ефекат него пуни агонисти [36].

Антагонизам може бити и хемијске природе [36,55]. Хемијски антагонизам настаје када два лека у организму међусобно хемијски реагују, при чему се ствара неактивно једињење [55]. У фармакодинамској интеракцији могуће је и да други лек делује сасвим другачијим механизмом и на другом месту, али да при томе проузрокује ефекат којим се знатно може променити дејство првог лека [55].

1.2.3 Карактеристике критичних лекова који учествују у интеракцијама

У интеракцијама учествује бар по два лека који се могу означити као главни лек (лек жртва), тј. лек који је погођен интеракцијом и лек изазивач (подстрекач, лек кривац) тј. лек који проузрокује интеракцију [39,57]. Главни лекови чије је учешће у интеракцијама веома значајно могу се сврстати у две групе: (А) лекови са малом терапијском ширином, чији токсични ефекти настају већ при малом повећању дозе или активне фракције лека; (Б) лекови код којих и мала промена дозе много мења терапијско дејство, а важни су у интеракцијама при којима се смањује њихова ефикасност [39]. Један или оба услова испуњавају следећи лекови: антидијабетици, антиаритмици, антихипертензиви, антиепилептици, антикоагуланси, аминогликозиди, цитотоксични лекови, кардиотоници и имуносупресиви [11,39,56]. Изазивачи интеракција се најчешће могу сврстати у четири категорије: (А) лекови који се у високом проценту везују за протеине плазме (нпр. аспирин, фенилбутазон, сулфонамиди); (Б) лекови који мењају брзину метаболизма главних лекова који могу бити индуктори (нпр. рифампицин и антиепилептици – фенобарбитон, фенитоин, карбамазепин) или инхибитори (нпр. циметидин, еритромицин, азоли) цитохрома *P450*; (В) лекови који смањују бубрежну функцију и ренални клиренс главних лекова; (Г) лекови који делују осталим мање важним механизмима [11,39,56].

1.2.4 Извори информација о интеракцијама између лекова

Постоје бројне публикације и базе података које садрже информације о интеракцијама између лекова [57]. Међутим, оне неретко имају делимично или потпуно супротстављене ставове о озбиљности и значају интеракције [45–47,57–59]. Зато је задатак селекције ауторитативних извора информација и њихове процене обично препуштен самом здравственом стручњаку који би требало да буде упознат са њиховим предностима и недостацима [45,46,57].

У електронске базе података које садрже информације о интеракцијама између лекова спадају *Medscape*®, *Epocrates*®, *Micromedex*®, *Lexi-Interact*®, *iFacts*®, *Drugs.com*®, *DrugBank*®, *RxList*® [46,47,58]. У свакодневној клиничкој пракси електронске базе података се данас чешће користе као извори информација у односу на књиге, пре свега због њихове једноставности и чињенице да ручна провера интеракција у књизи одузима више времена и повећава могућност за настанак грешке у провери, иако књиге, као што је „*Stockley's Drug Interactions*“, садрже поузданије информације [47]. Дobar софтвер за скрининг интеракција између лекова треба да има високу сензитивност (да идентификује клинички значајне интеракције) и високу специфичност (да занемари интеракције које нису клинички значајне) [46,60]. Базе података се међусобно разликују по сензитивности, специфичности, класификацији интеракција и додатним информацијама које пружају (почетак испољавања интеракције, механизам настанка, савети за поступак са болесником, поткрепљеност интеракције научним доказима) [45–47,58,59,61]. Ове разлике пре свега потичу од примене различитих приступа и критеријума за идентификацију и евалуацију доказа о интеракцијама између лекова [44–47,59]. Још увек не постоји адекватна стандардизација у овој области, иако се на томе константно ради (2012. и 2015. године објављене су препоруке које пружају смернице за евалуацију доказа о интеракцијама између лекова) [44–46].

Студија која је поредила 5 база података (*Medscape*®, *Epocrates*®, *Micromedex*®, *Lexi-Interact*®, *iFacts*®) дошла је до закључка да су се као најтачнији показали *Epocrates*® и *Lexi-Interact*®, док су *Micromedex*® и *Lexi-Interact*® показали најбоље перформансе када су у обзир били узети сви показатељи који су били процењивани у студији [46]. У овој студији *Lexi-Interact*® је имао највећу сензитивност (0,77), а *Micromedex*® највећу специфичност (0,78) [46]. Према резултатима систематских прегледа литературе, *Micromedex*® је најчешће коришћена електронска база података у студијама које се баве испитивањем потенцијалних интеракција између лекова [49,61].

Како ниједна од постојећих електронских база података није идеална и још увек нема довољно доказа који би дали предност само једној од њих, увек се саветује истовремена употреба најмање две базе [46,58,59]. Здравствени стручњак је тај који треба да процени доступне информације и сагледа стање болесника у целини. Сваки појединачни случај треба проучити пажљиво узимајући у обзир не само лекове, већ и организам болесника као средину у којој се одвија интеракција, а посебну пажњу треба при том треба обратити на стање виталних органа, имунолошки статус и функционалну способност јетре и бубрега, као главних органа од којих зависи фармакокинетика [39].

1.2.5 Интеракције између лекова код болесника са АКС

1.2.5.1 Преваленција

У доступној литератури пронађена је само једна студија која се бавила испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих болесника са АКС [62]. Ова дескриптивна студија била је ограничена само на популацију болесника старијих од 60 година [62]. Анализа 607 рецепата за 119 болесника, показала је да је 99% рецепата садржало барем једну потенцијалну интеракцију између лекова, од којих је према озбиљности 25% било класификовано као тешка, 64% као умерена, а 11% као блага потенцијална интеракција [62]. Максималан детектован број потенцијалних интеракција био је 53, а медијана 15 [62]. Већина студија спроведених у популацији кардиоваскуларних болесника је у обзир узимала све болеснике хоспитализоване на одељењу кардиологије или у коронарној јединици интензивне неге [52,63–69]. Генерално, ове студије су показале да је присутна висока преваленција потенцијалних интеракција између лекова (и до 97%) [52,63–69].

1.2.5.2 Приказ неких од најзначајнијих интеракција у које ступају лекови који се користе у терапији АКС

У иницијалној и дугорочној фази лечења болесника са АКС користи се већи број лекова чији избор и дужина примене зависи од манифестације АКС и одлуке о врсти реперфузионе терапије (видети поглавље 1.1.5.3 Фармакотерапија) [15,17]. Поред тога, болесници са АКС често имају и друге коморбидитете који захтевају дугорочну терапију, па се мора водити рачуна о интеракцијама лекова које могу смањити ефикасност лечења или довести до појаве нежељених исхода [15,17,62]. Могуће последице интеракција између лекова су веома значајне у периоду током спровођења ПКИ и након ње, и то посебно оних интеракција које могу утицати на равнотежу између појаве тромботских компликација са

једне стране, и потенцијалног ризика за настанак крварења са друге стране [70]. Претходна студија спроведена у популацији болесника са АКС показала је да се у односу на механизам настанка, 73% потенцијалних интеракција између лекова могло сврстати у фармакодинамске, а 27% у фармакокинетске интеракције [62].

1.2.5.2.1 Интеракције које могу повећати ризик за појаву крварења

Комбиновање антиагрегационих лекова или њихова истовремена примена са антикоагулансима је повезана са повећаним ризиком за појаву крварења [71]. Тако је двојна антиагрегациона терапија са аспирином и клопидогрелом повезана са повећаним ризиком од појаве крварења у односу на примену само аспирина [72]. Исто тако, примена варфарина са аспирином након ПКИ повезана је са повећаним ризиком за појаву крварења у односу на монотерапију аспирином [70,73]. У поређењу са применом само оралних антикоагуланаса, њихова истовремена примена са двојном антиагрегационом терапијом је повезана са барем два до три пута већим ризиком од појаве крварењих компликација [40,74]. Такође, уколико током лечења, болесник прелази са једног на други парентерални антикоагуланс може бити проблема због непредвидљивог „нагомилавања“ антикоагулантног ефекта појединачних лекова услед разлика у њиховој фармакокинезици и клиренсу [70]. Прелазак са еноксапарина на хепарин, и обрнуто, био је повезан са повећаним ризиком за појаву крварења у популацији болесника са *NSTE*-АКС подвргнутих раној инвазивној стратегији лечења [75]. Ризик за појаву крварења је могућа последица и фармакодинамских интеракција фибринолитика са антиагрегационим лековима и антикоагулансима [76–79].

1.2.5.2.2 Интеракције које могу довести до смањења ефикасности антиагрегационих лекова

У популацији болесника са АКС посебан значај имају потенцијалне интеракције које могу смањити ефикасност антиагрегационих лекова [80]. Тако истовремена примена аспирина са другим НСАИЛ, ибупрофеном, према неким студијама може компетитивно инхибирати ефекат примене ниских доза аспирина на агрегацију тромбоцита, међутим, резултати мета-анализе указују да ова интеракција у већини случајева не умањује кардиопротективни ефекат аспирина (смањење кардиопротективног ефекта је примећено у две од десет студија укључених у мета-анализу) [81].

Када су у питању *P2Y₁₂* инхибитори, клопидогрел и прасугрел, многе њихове теоретске интеракције укључују фармакокинетски механизам који се односи на ометање

метаболичке конверзије про-лека у активан метаболит [70]. Сматра се да у конверзији клопидогрела у активан метаболит главну улогу имају изоензими *CYP2C19* и *CYP3A4*, а нешто мању *CYP2B6*, *CYP1A2*, *CYP3A5* и *CYP2C9* [82,83], а да конверзија прасугрела зависи пре свега од изоензима *CYP3A4* и *CYP2B6*, а у нешто мањој мери од *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* и *CYP3A5* [83,84]. Лекови који утичу на ове ензиме, или се метаболишу истим метаболичким путевима, могу довести до смањења њиховог антиагрегационог ефекта, чиме би могао да се повећа ризик за појаву тромботских компликација [70]. Различити инхибитори протонске пумпе имају варијабилни инхибиторни ефекат на изоензим *CYP2C19*, што би теоретски могло смањити биотрансформацију клопидогрела у активан метаболит [70]. Међутим, подаци који се тичу клиничке значајности ове интеракције нису конзистентни, па важећи водичи ипак препоручују примену инхибитора протонске пумпе за гастропротекцију код болесника на двојној антиагрегационој терапији који су под повећаним ризиком за настанак гастроинтестиналног крварења, с тим да је скренута пажња на то да према резултатима студија интеракција између лекова омепразол и есомепразол изгледа имају највећи потенцијал за настанак клинички значајних интеракција, лансопризол средњи, а пантопризол и рабепризол најнижи, док интеракције са прасугрелом и тикагрелором нису примећене [15,17,40,85,86].

Лекови који инхибирају *CYP3A4*, као што су статини и блокатори калцијумских канала, такође теоретски могу да смање конверзију клопидогрела у активан метаболит и повећају ризик за настанак тромботских компликација [70]. Међутим, резултати студија ни у овом случају нису конзистентни. Нпр. клиничке студије показују да блокатори калцијумских канала могу смањити антиагрегациони ефекат клопидогрела [87,88], док су студије које су се бавиле проценом исхода лечења дошле до различитих закључака. У неким студијама конкомитантна примена блокатора калцијумских канала са клопидогрелом била је повезана са повећаним ризиком за настанак нежељених исхемијских кардиоваскуларних догађаја код болесника који су били подвргнути ПКИ [89,90], док у другим студијама то није било потврђено [91–94]. Једна студија је показала да је конкомитантна примена клопидогрела и блокатора калцијумских канала била повезана са повећаним ризиком за рехоспитализацију због АКС код болесника који нису били комплијантни у примени лекова за секундарну превенцију у односу на препоруке важећих водича, али не и у групи болесника која је била у потпуности комплијантна [95]. Варијабилно смањење антиагрегационог ефекта клопидогрела је такође приписано фармакокинетској интеракцији са статинима, и то посебно оних који се метаболишу преко

CYP3A4, као што је аторвастатин, међутим клинички значај ове интеракције је контроверзан [86]. Док неке студије нису показале повећан ризик за појаву нежељених кардиоваскуларних догађаја код болесника који су били подвргнути ПКИ [91,96–98], друге студије подржавају замену статинима који се не метаболишу преко *CYP3A4*, као што је росувастатин који се доминантно метаболише преко *CYP2C9* [99]. У поређењу са клопидогрелом, прасугрел показује знатно мањи потенцијал за ступање у фармакокинетске интеракције и изгледа да оне не утичу у некој значајној мери на његову ефикасност [84].

Тикагрелор је *P2Y₁₂* инхибитор који не захтева метаболичку активацију, већ свој антиагрегациони ефекат остварује директно [100,101]. Његове интеракције са морфином и статинима могу бити значајне [101]. Морфин, због свог инхибиторног ефекта на мотилитет гастроинтестиналног тракта, може да успори аспорпцију тикагрелора, и одложи му почетак дејства или га смањи, а што може бити удружено и са појавом нежељених исхода у лечењу болесника са АКС, укључујући ризик од појаве исхемијских компликација [102–104]. Слична интеракција је примећена и при истовременој примени морфина са клопидогрелом и прасугрелом [104]. Иако постоје студије које указују на негативан утицај морфина, рутинско избегавање његове примене се не може препоручити док се не спроведу клиничке рандомизирани студије са довољним бројем испитаника [104]. Тренутно важеће препоруке препоручују примену морфина код болесника са јаким болом, али упозоравају на могућност ове интеракције [15,17].

1.2.5.2.3 Интеракције које могу повећати ризик од рабдомиолизе

Рабдомиолиза је ретко, али тешко и потенцијално фатално нежељено дејство статина које се може јавити у било које време током лечења болесника [105]. Карактерише се масивном деструкцијом мишића удруженом са великим порастом нивоа креатин-киназе, миоглобинуријом и могућом акутном бубрежном инсуфицијенцијом [105].

Аторвастатин, ловастатин и симвастатин се доминантно метаболишу преко *CYP3A4* изоензима [106,107]. Они имају висок потенцијал за интеракције са лековима који могу инхибирати овај изоензим повећати њихову концентрацију у плазми и ризик за појаву рабдомиолизе [106]. Примери таквих лекова су антимиотици (нпр. итраконазол, кетоконазол, посаконазол, флуконазол), антибиотици (нпр. еритромицин, кларитромицин, телитромицин), инхибитори протеазе (нпр. нелфинавир), блокатори калцијумских канала (нпр. верапамил, дилтиазем, амлодипин), антиаритмици (нпр. амјодарон, дронедазон), имуносупресиви (нпр. циклоспорин, такролимус) [106,108–111]. Преко 50% случајева рабдомиолизе везане за употребу статина током петнаестогодишњег периода било је

повезано са њиховом потенцијалном интеракцијом са *CYP3A4* инхибиторима [106,112,113]. Флувастатин, питавастатин, правастатин и росувастатин се минимално метаболишу преко *CYP3A4* пре елиминације, тако да *CYP3A4* инхибитори немају утицај на њихову концентрацију у плазми [106,108].

Метаболизам тикагрелора се одвија претежно преко *CYP3A4* [114]. Према фармакокинетским подацима на здравим добровољцима, његова истовремена примена са симвастатином или аторвастатином, значајно утиче на максималну концентрацију статина у крви [115]. Као последица тога, ризик од појаве рабдомиолизе може бити повећан [114]. До сада је пријављено неколико случајева рабдомиолизе индуковане интеракцијом између тикагрелора и статина [116–118]. Међутим, треба имати на уму и чињеницу да се тикагрелор код болесника са АКС према важећим препорукама истовремено користи са високом дозом статина, што такође само по себи може допринети појави рабдомиолизе, али упркос томе саветује се опрез при њиховој истовременој примени, посебно код старијих болесника [100]. Америчко удружење за болести срца (*American Heart Association*) издало је препоруке у вези интеракција статина у којима је наведено да истовремена примена аторвастатина и тикагрелора доводи до малог пораста системске изложености аторвастатину и да је комбинована примена разумна код одговарајућих болесника [111]. Такође, наведено је да доза симвастатина и ловастатина при истовременој примени са тикагрелором не би требало да буде већа од 40 mg дневно, а да нема извештаја о значајним интеракцијама тикагрелора са правастатином, флувастатином, питавастатином, или росувастатином, и да сходно томе нема потребе за ограничавањем дозе ових статина [111].

Употреба фибрата са статинима може бити корисна код неких болесника, међутим гемфиброзил ступа у значајну интеракцију са њима услед инхибиције *CYP2C8* изоензима и *OATP1B1* транспортера и повећава ризик од рабдомиолизе [108]. Уколико постоји потреба за истовременом применом фибрата безбеднији избор је фенофибрат [108,111], али ни са њим није у потпуности искључен ризик од рабдомиолизе [105]. Описан је случај болесника са акутним инфарктом миокарда предњег зида компликованог едемом плућа, који је због мешовите хиперлипидемије поред осталих лекова седам дана примао комбинацију правастатина у дози од 20 mg и фенофибрата у дози од 160 mg, која је прекинута након појаве болова и слабости у мишићима и значајног пораста нивоа креатин-киназе на 7080 U/l (горња граница 200 U/l), без значајног погоршања бубрежне функције [105]. Уколико се статини и фибрати користе истовремено, неопходно је строго

контролисати болесника и пратити ниво креатин-киназе и трансминаза, а болесника саветовати да одмах пријави било какве болове у мишићима, осетљивост, слабост или грчеве [105]. Пораст нивоа креатин-киназе за четири или више пута изнад нормале захтева прекид терапије [105].

1.2.5.2.4 *Интеракције које могу продужити QT интервал*

QT интервал у ЕКГ-у је интервал од почетка Q зупца до завршетка T таласа и еквивалент је акционог потенцијала комора [119]. На његову дужину утиче фреквенција срчаног рада, године живота и пол, а као прецизнија мера срчаног циклуса комора узима се коригована вредност QT интервала (QT_c) чије су нормалне вредности до 440 ms (граничне вредности код мушкараца су 440–460 ms, а код жена 440–470 ms) [119]. Стечени синдром продуженог QT интервала представља најважнији облик проаритмогеног дејства лекова који за последицу може имати настанак вентрикуларне тахикардије типа *torsades de pointes* [120]. Овај тип аритмија се најчешће завршава спонтано, али може прећи и у вентрикуларну фибрилацију која се може завршити смртним исходом [119].

У лекове за које се зна да изазивају продужење QT интервала спадају антиаритмици (нпр. хинидин, прокаинамид, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, соталол, амјодарон), антихистаминици (нпр. астемизол, терфенадин, дифенхидрамин, лоратадин), антибиотици (нпр. макролиди – еритромицин, кларитромицин, азитромицин; флуорохинолони – ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), антимицотици (нпр. кетоконазол, итраконазол, флуконазол, вориконазол), антипсихотици (нпр. хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, халоперидол, рисперидон, арипипразол, клозапин, оланзапин, палиперидон, кветиапин), антиеметици (нпр. ондансетрон, гранисетрон, трописетрон), опиоиди (нпр. метадон), антидепресиви (нпр. амитриптилин, доксепин, имипрамин, мапротилин, тразодон, флуоксетин, циталопрам, есциталопрам, венлафаксин), диуретици (нпр. индапамид, триамтерен), антималарици (нпр. хлорокин, халофантрин), имуносупресиви (нпр. такролимус) [119–126].

Проблем стеченог продужења QT интервала може посебно бити компликован код болесника који примају већи број лекова (као што су болесници са АКЦ) јер се повећава вероватноћа да могу примити два лека која могу један другом модификовати проаритмогени потенцијал, било на нивоу фармакокинетице (најчешће на нивоу метаболизма) или фармакодинамице (адитивно дејство два лека која продужавају QT интервал) [120]. Требало би избегавати комбинације антиаритмика са лековима који

успоравају њихов метаболизам, као и комбинације са лековима који продужавају *QT* интервал [119].

У коронарним јединицама интензивне неге примећено је да су ондансетрон, амјодарон, метронидазол и халоперидол лекови који најчешће улазе у састав комбинација чији исход може бити продужење *QT* интервала [127]. Најчешће фармакокинетске интеракције укључивале су следеће комбинације лекова: ондансетрон + ацетаминофен (*CYP1A2*), такролимус + метронидазол (*CYP3A4*), амјодарон + метронидазол (*CYP3A4*), ондансетрон + амјодарон (*CYP2D6*) и ондансетрон + фамотидин (*CYP1A2*) [127]. Најчешће фармакодинамске интеракције укључивале су следеће комбинације лекова: амјодарон + ондансетрон, такролимус + вориконазол, амјодарон + рисперидон, дифенхидрамин + такролимус и амјодарон + дифенхидрамин [127].

1.2.5.3 Фактори ризика

Ризик од интеракција између лекова је врло велики код кардиоваскуларних болесника, а за то има више разлога: (А) болести су често хроничне и захтевају дуготрајну или доживотну терапију; (Б) болесници су средње животне доби или стари и често имају више од једне кардиоваскуларне дијагнозе, због чега је политерапија неизбежна; (В) лекова има све више, њихова терапијска ширина је често врло мала, а поред кардиоваскуларних лекова се као узрочници интеракција јављају лекови који се користе за интеркурентне болести [39].

У претходно објављеној студији на популацији болесника са АКС испитивана је корелација броја потенцијалних интеракција између лекова у односу на само три варијабле: године старости, број прописаних лекова и дужина хоспитализације [62]. Значајна позитивна корелација је показана само за број прописаних лекова и дужину хоспитализације [62].

У студијама које су спроведене у популацији кардиоваскуларних болесника хоспитализованих на одељењу кардиологије или у коронарној јединици интензивне неге постоје несагласности у погледу утицаја већине испитиваних фактора (године старости, пол, број коморбидитета, дужина хоспитализације) [52,63–69]. Конзистентно је показан утицај само броја прописаних лекова [52,63–69]. Старији болесници често имају више коморбидитета који захтевају примену већег броја лекова, а што последично може повећати ризик за појаву потенцијалних интеракција између њих [65,67,128,129]. Старост је била значајан фактор ризика у већини студија спроведених на кардиолошким болесницима [52,64,66,67,69], међутим неке од њих ипак нису потврдиле ову повезаност

[63]. Када је у питању утицај броја коморбидитета, две студије су показале да је ризик већи код болесника са већим бројем коморбидитета [63,68]. Дужа хоспитализација била је повезана са повећаним ризиком за појаву потенцијалних интеракција између лекова у неколико од до сад објављених студија, што је могућа последица пораста вероватноће да болеснику буде прописан већи број лекова уколико је дуже хоспитализован [63–65,67,68]. Највећа несагласност постоји у погледу утицаја пола: неке студије спроведене у популацији кардиоваскуларних болесника нису пронашле значајну повезаност [67], док су друге пронашле значајан утицај женског [69] или мушког пола [64].

У студији која је недавно спроведена у Србији на популацији болесника хоспитализованих на одељењу кардиологије Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса“ у Београду примећено је да су се потенцијалне интеракције између лекова чешће јављале код болесника којима је био прописан већи број лекова, који су имали већи број коморбидитета, који су дуже били хоспитализовани, који су имали аритмије, срчану инсуфицијенцију, инфективне или респираторне болести [63]. Око 13% изложености потенцијалним интеракцијама између лекова било је праћено истовременим обољењем бубрега или јетре који су додатно повећавали ризик за појаву потенцијалних интеракција између лекова [63]. Међу кардиоваскуларним болестима, болесници са историјом инфаркта миокарда имали су највећи додатни ризик за појаву потенцијалних интеракција између лекова [63].

Претходна студија спроведена на болесницима са АКС није узела у обзир различите фазе лечења приликом евалуације потенцијалних интеракција између лекова. С обзиром на то да коронарографија има велики значај у третману ових болесника и да постоји разлика у лековима који се прописују пре и после ње, као и у терапији која се прописује на отпусту, постоји потреба за испитивањем потенцијалних интеракција у појединим фазама лечења, како би се видело у којој фази су болесници изложени највећем броју потенцијалних интеракција. Такође, откривање фактора који утичу на њихов број у појединим фазама лечења би помогло да се дефинишу конкретне корективне мере за отклањање или ублажавање утицаја фактора за које се покаже да постоји јака повезаност са посматраним исходима, што би могло да има позитиван утицај на побољшање безбедности болесника са АКС, смањење стопе смртности, дужине трајања хоспитализације и трошкова лечења.

2 Циљеви и хипотезе студије

2.1 Циљеви студије

1. Открити у којој фази лечења су болесници са АКС изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова.
2. Утврдити најчешће потенцијалне интеракције између лекова код болесника са АКС у зависности од фаза лечења.
3. Испитати факторе који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности код болесника са АКС у свакој од фаза лечења.

2.2 Хипотезе студије

1. Болесници са АКС су изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова у другој фази лечења (од коронарографије до последњег дана хоспитализације).
2. Потенцијалне интеракције између антикоагуланаса и антиагрегационих лекова су најчешће у првој фази лечења болесника са АКС (од првог контакта са здравственом службом до коронарографије).
3. Потенцијалне интеракције између ацетилсалицилне киселине и клопидогрела су најчешће у другој (од коронарографије до последњег дана хоспитализације) и трећој фази лечења (терапија прописана на отпусту из болнице) болесника са АКС.
4. Већи број прописаних лекова је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у свим фазама лечења.
5. Већи број лекара који су прописивали лекове болеснику је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у другој фази лечења.
6. Дужа хоспитализација је удружена са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у другој фази лечења.
7. Већи *Charlson*-ов индекс коморбидитета је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у свим фазама лечења.
8. Године старости болесника су удружене са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у свим фазама лечења.
9. Већи број различитих терапијских група лекова по АТЦ подели који су прописани болеснику је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у свим фазама лечења.

3 Материјал и метод

3.1 Врста студије

Истраживање је дизајнирано као опсервациона ретроспективна кохортна клиничка студија. Пре почетка истраживања добијено је одобрење Етичког одбора Клиничког центра у Крагујевцу.

3.2 Популација која се истраживала

У истраживање су укључени болесници лечени у оквиру Клинике за кардиологију, Клиничког центра у Крагујевцу, према доле наведеним укључујућим и искључујућим критеријумима.

Укључујући критеријуми: болесници старији од 18 година са постављеном дијагнозом акутног коронарног синдрома који се манифестовао као нестабилна ангина пекторис (МКБ10: I20.0) или акутни инфаркт миокарда са или без елевације *ST* сегмента (МКБ10: I21, I22), који су били подвргнути коронарографији и који су примали барем два лека током хоспитализације која је била дужа од 24 сата.

Искључујући критеријуми: труднице, непотпуна документација, претходно постојећи урођени или стечени поремећаји хемостазе, као и примена лекова који утичу на хемостазу непосредно пре укључивања пацијената у истраживање.

3.3 Узорковање

У обзир су били узети сви болесници који су били хоспитализовани у Клиници за кардиологију, Клиничког центра у Крагујевцу, према укључујућим и искључујућим критеријумима у временском периоду од годину дана: од 01.01.2017. до 31.12.2017. године.

3.4 Варијабле које су мерене у студији

Зависна варијабла (исход) је број потенцијалних интеракција између лекова утврђених према критеријумима релевантних база података до сад утврђених интеракција (*Micromedex*®, *Eprocrates*® и *Medscape*®). Потенцијална интеракција између лекова је дефинисана у складу са препорукама за систематску евалуацију доказа о интеракцијама

између лекова: прописивање, односно истовремена примена два лека за које се зна да могу ступити у интеракцију [44]. За сваког болесника је утврђен укупан број потенцијалних интеракција између лекова којима је болесник био изложен према свакој од три наведене базе података, као и број различитих типова потенцијалних интеракција у појединим категоријама у односу на озбиљност према свакој од три наведене базе.

Micromedex® база [130] класификује потенцијалне интеракције између лекова према озбиљности на следећи начин:

1. Контраиндикована (енгл. *Contraindicated*) – комбинација лекова је контраиндикована за истовремену примену.
2. Тешка (енгл. *Major*) – интеракција може угрозити живот и/или захтевати медицинску интервенцију како би се смањили или спречили озбиљни нежељени ефекти.
3. Умерена (енгл. *Moderate*) – интеракција може за последицу имати егзацербацију стања болесника и/или захтевати измену терапије.
4. Блага (енгл. *Minor*) – интеракција има ограничене клиничке ефекте, а манифестације могу да обухвате повећање фреквенције или озбиљности нежељених ефеката, али генерално не би захтевала велику измену терапије.
5. Непознато (енгл. *Unknown*)

Medscape® база [131] класификује потенцијалне интеракције између лекова према озбиљности на следећи начин:

1. Контраиндикована (енгл. *Contraindicated*) – комбинација лекова која се никада не сме користити истовремено зато што постоји висок ризик од опасне интеракције.
2. Озбиљна – Користи алтернативу (енгл. *Serious – Use alternative*) – постоји потенцијал за озбиљну интеракцију, потребан је редован мониторинг од стране ординирајућег лекара или постоји потреба за применом алтернативног лека.
3. Прати пажљиво (енгл. *Monitor closely*) – постоји могућност за значајну интеракцију, мониторинг ординирајућег лекара је вероватно потребан.
4. Блага (енгл. *Minor*) – интеракција је блага, мало вероватна или није значајна.

Eprocrates® база [132] класификује потенцијалне интеракције између лекова према озбиљности на следећи начин:

1. Контраиндикована (енгл. *Contraindicated*);
2. Избегавај/користи алтернативу (енгл. *Avoid/use alternative*);
3. Прати/модификуј терапију (енгл. *Monitor/modify therapy*);
4. Саветује се опрез (енгл. *Caution advised*).

Такође, из база података су преузети и доступни подаци о механизму настанка интеракције, очекиваном почетку испољавања, могућем клиничком исходу, саветима о поступку са болесником и поткрепљености интеракције научним доказима, а која је у *Micromedex*® бази класификована на следећи начин: одлична (енгл. *excellent*: контролисана студије су јасно утврдиле постојање интеракције), добра (енгл. *good*: документација снажно указује да интеракција постоји, али недостају добро контролисана студије), правична (енгл. *fair*: доступна документација је лоша, али фармаколошка разматрања наводе клиничаре да посумњају да интеракција постоји, или је документација добра за фармаколошки сличан лек) и непозната (енгл. *unknown*).

Примарна независна варијабла су фазе лечења које су подељене у следеће категорије:

1. Прва фаза: од првог контакта са здравственом службом до коронарографије;
2. Друга фаза: од коронарографије до последњег дана хоспитализације;
3. Трећа фаза: терапија прописана на отпусту из болнице.

Додатно, испитан је утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности у свакој од три фазе лечења. У обзир су узете независне и збуњујуће варијабле наведене даље у тексту. Подаци су добијени увидом у медицинску документацију болесника.

Независне варијабле:

1. Број прописаних лекова. Квантитативна варијабла.
2. Број лекара који су болеснику прописивали лекове. Квантитативна варијабла.
3. Дужина хоспитализације у данима. Квантитативна варијабла.
4. *Charlson*-ов индекс коморбидитета. Квантитативна варијабла.

Збуњујуће варијабле:

1. Године старости. Квантитативна варијабла.
2. Пол. Квалитативна варијабла са две категорије: мушки пол, женски пол.
3. АКС са присутном елевацијом *ST* сегмента. Квалитативна варијабла са две категорије: присутно (*STE*-АКС), одсутно (*NSTE*-АКС).
4. Вредности лабораторијских параметара (први пут измерене вредности током хоспитализације): *СК*, *СК-МВ*, тропонин А2, уреа, серумски креатинин, број леукоцита, број еритроцита, број тромбоцита, хемоглобин, калијум, *INR*, *aPTT*, гликемија, аспартат-аминотрансфераза (*AST*), аланин-аминотрансфераза (*ALT*), укупни билирубин, *C*-реактивни протеин (*CRP*), укупни холестерол, триглицериди, *LDL*, *HDL*. Варијабле су квантитативне.
5. Вредности виталних параметара на почетку хоспитализације: фреквенција срчаног рада, систолни и дијастолни притисак. Варијабле су квантитативне.
6. Вредност *TIMI* ризик скорa на пријему. Варијабла је квантитативна.
7. Придружени коморбидитети и стања: делиријум, деменција, цироза јетре, било који степен инсуфицијенције бубрега, хронична опструктивна болест плућа, астма, срчана инсуфицијенција, раније присутни поремећаји срчаног ритма, анемија, цереброваскуларне болести, претходни инфаркт миокарда/ангина пекторис, компликације током хоспитализације (реинфаркт, крвареће компликације, поремећаји срчаног ритма после АКС, инфекција током хоспитализације – уринарна инфекција, пнеумонија, *Clostridium Difficile* инфекција, друго). Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.
8. Фактори ризика за настанак исхемијске болести срца: хиперлипидемија, дијабетес, хипертензија, породична анамнеза болести, пушење, гојазност. Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.
9. Број различитих терапијских група лекова по АТЦ подели који су прописани болеснику (други ниво АТЦ класификације). Варијабла је квантитативна.
10. Податак о алергији на лекове у медицинској документацији. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
11. Групе прописаних лекова: антиаритмици, антибиотици, антидијабетици, антидепресиви, антикоагуланси, аналгетици... Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.

12. Реперфузиона терапија. Квалитативна варијабла са следећим категоријама: перкутана коронарна интервенција, фибринолитичка терапија, операција бајпаса коронарне артерије графтом, без реперфузионе терапије.
13. Долазак болесника службом хитне помоћи у установу. Квалитативна варијабла са две категорије: присутно/одсутно.
14. Време од појаве симптома до пријема. Квалитативна варијабла са следећим категоријама: мање од 2 сата, 2–6 сати, 6–12 сати, 12–24 сата, преко 24 сата.
15. Механичка вентилација. Квалитативна варијабла са две категорије: присутно/одсутно.
16. Време протекло од почетка хоспитализације до коронарографије. Квалитативна варијабла са две категорије: до 24 сата/после 24 сата.

3.5 Снага студије и величина узорка

Прорачун најмање потребне величине узорка заснован је на резултатима претходно публикованог истраживања које је проучавало утицај већег броја варијабли на број потенцијалних интеракција између лекова помоћу мултипле линеарне регресије [133]. За прорачун је коришћен програм *G*Power* 3.1.9.2 и *F* фамилија тестова (*Linear multiple regression: Fixed model, R² deviation from zero*). Величина ефекта се за потребе овог теста израчунава на основу вредности квадриране мултипле корелације R^2 [134]. Како су се у претходно публикованој студији [133] вредности R^2 кретале од 0,275 до 0,637 у зависности од врсте потенцијалне интеракције, величина ефекта је израчуната на основу најмање вредности 0,275 и износила је 0,379. Узимајући у обзир да је жељена снага студије 80%, вероватноћа грешке првог типа (алфа грешка) 5%, величина ефекта f^2 0,379, а укупан број коришћених предиктора 40, израчунато је да укупну величину узорка треба да чини најмање 105 испитаника, а било је планирано да се у студију укључи најмање 200 испитаника. Коначан узорак чинило је 245 испитаника који су испунили критеријуме за укључивање у посматраном временском периоду.

3.6 Статистичка обрада података

За статистичку обраду података коришћен је *SPSS* софтверски пакет верзија 18 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, US*). Подаци су обрађени методама дескриптивне статистике. За континуалне варијабле коришћена је средња вредност, медијана, стандардна девијација, опсег, а за категоријске варијабле учесталост (проценти). За одређивање нормалности расподеле нумеричких података коришћен је *Kolmogorov-Smirnov* тест. Пошто подаци

нису пратили нормалну расподелу, за утврђивање постојања статистички значајне разлике у броју потенцијалних интеракција између три посматране фазе лечења коришћен је непараметарски *Friedman*-ов тест. Након што је утврђено да постоји статистички значајна разлика накнадно испитивање је обухватило појединачне *Wilcoxon*-ове тестове ранга, уз *Bonferroni* корекцију алфа вредности. Након примене *Bonferroni* корекције за број поређења (3 теста), ревидирани алфа ниво за утврђивање статистичке значајности износио је $0,05/3 = 0,0167$.

Утицај независних и збуњујућих варијабли на број потенцијалних интеракција између лекова (свака категорија озбиљности посебно према свакој од три коришћене базе података) у свакој од три посматране фазе лечења посебно је испитана хијерархијском мултиплом линеарном регресијом. У први блок унети су потенцијални предиктори, а затим су у други блок унете интеракције између појединих варијабли: *NSTE*-АКС × Коронарографија после 24 сата хоспитализације (само за прву фазу), *Charlson*-ов индекс коморбидитета × Дужина хоспитализације (све три фазе) и Дијабетес × Хипертензија (све три фазе). Континуалне варијабле (*Charlson*-ов индекс коморбидитета и дужина хоспитализације) су центриране одузимањем средине узорка од индивидуалних вредности пре формирања интеракције између варијабли како би се избегла мултиколинеарност. Статистичка валидност регресије проверена је анализом варијансе (F вредност) и процентом објашњене варијабилности исхода (R^2). Утицај потенцијалних удружених фактора процењен је на основу коефицијената B у оквиру регресионе једначине и њихових интервала поверења. Разлика се сматрала статистички значајном за $p < 0,05$. Резултати су приказани табеларно и графички. Карактеристике потенцијалних интеракција између лекова (механизам настанка, поткрепљеност научним доказима, очекивани почетак испољавања, могући клинички исходи, савети за поступак са болесником) су графички приказане у виду броја потенцијалних интеракција на 100 болесника.

4 Резултати

4.1 Основне карактеристике испитаника

У студију је било укључено 245 болесника са АКС. Основне карактеристике испитаника и вредности параметара на почетку хоспитализације (на пријему) приказује Табела 1.

Табела 1. Основне карактеристике испитаника ($n = 245$) и параметри на почетку хоспитализације (на пријему)

Варијабла	Средња вредност \pm стандардна девијација; Медијана (опсег) или учесталост (%)
Старост (године)	62,3 \pm 9,7; 62,0 (35–90)
Пол (мушки/женски)	169 (69,0%)/76 (31,0%)
Дужина хоспитализације (дани)	8,1 \pm 3,9; 7,0 (2–25)
<i>Т</i> М <i>И</i> ризик скор на пријему	2,7 \pm 1,5; 3,0 (0–8)
Фреквенција срчаног рада (број откуцаја у минути)	78,6 \pm 19,2; 77,0 (32–142)
Систолни крвни притисак (mmHg)	144,5 \pm 28,5; 145,0 (60–220)
Дијастолни крвни притисак (mmHg)	84,6 \pm 17,9; 85,0 (30–135)

Нешто више од половине испитиване популације имало је *STEMI* ($n = 140$; 57,1%). *NSTEMI* је био присутан код 27,3% ($n = 67$), а нестабилна ангина пекторис код 15,5% ($n = 38$) болесника. Време протекло од појаве симптома до пријема било је следеће: 59 болесника (24,1%) је примљено у прва 2 сата од појаве симптома, 61 болесник (24,9%) је примљен у року од 2 до 6 сати, 39 болесника (15,9%) у року од 6 до 12 сати, 22 болесника (9,0%) у року од 12 до 24 сата и 64 болесника (26,1%) након 24 сата. Службом хитне помоћи у установу је дошло 114 болесника (46,5%). Придружене коморбидитете и стања приказује Табела 2, док Табела 3 приказује прве измерене вредности лабораторијских параметара.

Табела 2. Придружени коморбидитети и стања ($n = 245$)

Варијабла	Средња вредност \pm стандардна девијација; Медијана (опсег) или учесталост (%)
<i>Charlson</i> -ов индекс коморбидитета (<i>CCI</i>)	2,1 \pm 1,5; 2,0 (0–7)
Анемија	36 (14,7%)
Астма	6 (2,4%)
Цереброваскуларне болести	16 (6,5%)
Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП)	18 (7,3%)
Делиријум	6 (2,4%)
Деменција	2 (0,8%)
Срчана инсуфицијенција	7 (2,9%)
Претходни инфаркт миокарда/ангина пекторис	9 (3,7%)
Цироза јетре	0 (0,0%)
Раније присутни поремећаји срчаног ритма	7 (2,9%)
Било који степен инсуфицијенције бубрега	28 (11,4%)

Табела 3. Вредности лабораторијских параметара – први пут измерене вредности током хоспитализације ($n = 245$)

Варијабла	Средња вредност \pm стандардна девијација; Медијана (опсег)
СК (U/L)	356,7 \pm 630,6; 155,0 (7–4204)
СК-МВ (U/L)	39,8 \pm 66,0; 18,0 (6–451)
Тропонин А2 (ng/mL)	3,889 \pm 12,602; 0,275 (0,000–85,000)
INR	1,06 \pm 0,09; 1,05 (0,90–1,50)
aPTT (s)	28,7 \pm 11,0; 27,7 (20,2–188,8)
Укупни холестерол (mmol/L)	5,64 \pm 1,36; 5,60 (2,72–13,80)
LDL (mmol/L)	3,56 \pm 1,11; 3,47 (0,24–9,31)
HDL (mmol/L)	1,09 \pm 0,27; 1,08 (0,51–2,07)
Триглицериди (mmol/L)	2,23 \pm 1,85; 1,80 (0,52–17,30)
Уреа (mmol/L)	6,6 \pm 2,6; 6,1 (2,6–21,5)
Серумски креатинин (μ mol/L)	97,3 \pm 31,0; 91,0 (49–270)
Број еритроцита (10^{12} /L)	4,7 \pm 0,5; 4,7 (3,1–7,7)
Хемоглобин (g/L)	140,3 \pm 14,7; 142,0 (96–178)
Број леукоцита (10^9 /L)	10,4 \pm 3,4; 9,9 (4,9–26,6)
CRP (mg/L)	12,2 \pm 24,2; 4,5 (0,3–150,4)
Број тромбоцита (10^9 /L)	246,2 \pm 60,0; 239,0 (135–457)
Калијум (mmol/L)	4,2 \pm 0,5; 4,2 (2,9–5,9)
Гликемија (mmol/L)	8,3 \pm 4,0; 7,2 (3,9–29,6)
AST (IU/L)	50,3 \pm 63,9; 31,0 (12–557)
ALT (IU/L)	32,3 \pm 29,8; 25,0 (7–319)
Укупни билирубин (μ mol/L)	13,6 \pm 7,2; 12,2 (2,3–56,9)

Хипертензија је била најчешћи фактор ризика за настанак исхемијске болести срца ($n = 195$; 79,6%), а након ње хиперлипидемија ($n = 187$; 76,3%), пушење ($n = 88$; 35,9%), дијабетес ($n = 85$; 34,7%), породична анамнеза болести ($n = 70$; 28,6%) и гојазност ($n = 14$; 5,7%). Коронарографија је обављена у прва 24 сата хоспитализације код 171 (69,8%) болесника: 126 (90,0%) *STEMI* (*STE*-АКС) болесника и 45 (42,9%) *NSTE*-АКС болесника. Већина болесника била је подвргнута примарној перкутаној коронарној интервенцији ($n = 196$; 80,0%). Операција бајпаса коронарне артерије графтом била је индикована код 28 болесника (11,4%), док је само 7 болесника (2,9%) добило фибринолитичку терапију, а затим било подвргнуто спашавајућој перкутаној коронарној интервенцији. Реперфузиона терапија није била индикована код 14 болесника (5,7%). Пет болесника (2,0%) било је на механичкој вентилацији. Табела 4 приказује податке о учесталости компликација током хоспитализације.

Табела 4. Компликације током хоспитализације ($n = 245$)

Варијабла	Учесталост (%)
Поремећаји срчаног ритма после АКС	70 (28,6%)
Крвареће компликације	19 (7,8%)
Реинфаркт	1 (0,4%)
Инфекција	46 (18,8%)
– Уринарна инфекција	9 (3,7%)
– Пнеумонија	22 (9,0%)
– <i>S. difficile</i> инфекција	2 (0,8%)
– Друго	13 (5,3%)

Табела 5 садржи податке о фармакотерапији. Сви болесници су у првој фази лечења током коронарографије примили и контрастно средство. Податак о алергији на лекове био је забележен у медицинској документацији 34 болесника (13,9%).

Табела 5. Подаци о фармакотерапији

Варијабла	Средња вредност ± стандардна девијација; Медијана (опсег) или учесталост (%)		
	1. фаза (<i>n</i> = 245)	2. фаза (<i>n</i> = 245)	3. фаза (<i>n</i> = 245)
Број прописаних лекова	10,3 ± 4,6; 9,0 (4–33)	12,7 ± 5,0; 12,0 (4–33)	9,4 ± 2,9; 9,0 (4–21)
Број различитих терапијских група лекова по АТЦ подели који су прописани болеснику (2. ниво АТЦ класификације)	6,7 ± 2,9; 6,0 (2–15)	8,7 ± 2,7; 8,0 (2–17)	7,2 ± 1,9; 7,0 (3–12)
Број лекара који су болеснику прописивали лекове	2,9 ± 0,9; 3,0 (1–9)	1,8 ± 1,2; 1,0 (1–10)	–
Групе прописаних лекова			
АСЕ инхибитори	120 (49,0%)	190 (77,6%)	187 (76,3%)
Аналгетици	69 (28,2%)	67 (27,3%)	5 (2,0%)
Антиаритмици	56 (22,9%)	43 (17,6%)	22 (9,0%)
Антибиотици	20 (8,2%)	75 (30,6%)	32 (13,1%)
Антикоагуланси	241 (98,4%)	187 (76,3%)	29 (11,8%)
Антиепилептици	5 (2,0%)	7 (2,9%)	6 (2,4%)
Антидепресиви	2 (0,8%)	6 (2,4%)	5 (2,0%)
Антидијабетици	35 (14,3%)	72 (29,4%)	57 (23,3%)
Антипсихотици	1 (0,4%)	10 (4,1%)	3 (1,2%)
Бета-блокатори	111 (45,3%)	184 (75,1%)	187 (76,3%)
Бронходилататори	27 (11,0%)	33 (13,5%)	20 (8,2%)
Блокатори калцијумских канала	38 (15,5%)	55 (22,4%)	57 (23,3%)
Кортикостероиди	8 (3,3%)	7 (2,9%)	7 (2,9%)
Диуретици	78 (31,8%)	127 (51,8%)	126 (51,4%)
Нитрати	135 (55,1%)	118 (48,2%)	118 (48,2%)
Инхибитори протонске пумпе	224 (91,4%)	238 (97,1%)	226 (92,2%)
Статини	156 (63,7%)	240 (98,0%)	236 (96,3%)
Антиагрегациони лекови	245 (100,0%)	245 (100,0%)	244 (99,6%)
– Аспирин	245 (100,0%)	245 (100,0%)	243 (99,2%)
– P2Y ₁₂ инхибитор – Клопидогрел	170 (69,4%)	156 (63,7%)	145 (59,2%)
– P2Y ₁₂ инхибитор – Тикагрелор	85 (34,7%)	104 (42,4%)	89 (36,3%)
– Антагониста гликопротеинских IIb/IIIa рецептора – Ептифибатид	10 (4,1%)	3 (1,2%)	0 (0,0%)

4.2 Потенцијалне интеракције између лекова по фазама лечења

4.2.1 Број потенцијалних интеракција између лекова

Према све три коришћене базе података сви болесници били су изложени барем једној потенцијалној интеракцији између лекова током све три фазе лечења (Табела 6). Према Medscape® бази није било контраиндикованих потенцијалних интеракција између лекова ни у једној фази лечења. Према Epocrates® и Micromedex® базама контраиндиковане потенцијалне интеракције биле су присутне код 50 (20,4%), 56 (22,9%) и

2 (0,8%) болесника у првој, другој односно трећој фази лечења. Према *Medscape*® и *Eprocrates*® базама у свим фазама лечења највише је било потенцијалних интеракција категорије Прати пажљиво, односно Прати/модификуј терапију. По *Micromedex*® бази у 1. фази је било више Тешких, а у 2. и 3. фази више Умерених потенцијалних интеракција.

Резултати *Friedman*-овог теста показали су постојање статистички значајне разлике у броју потенцијалних интеракција између лекова (како у њиховом укупном броју, тако и у броју по посебним категоријама озбиљности) између три посматране фазе лечења без обзира на коришћену базу података. Међутим, *post hoc Wilcoxon*-ови тестови показали су извесне разлике међу базама података. Иако је укупан број потенцијалних интеракција између лекова увек био највећи у 2. фази лечења према све три базе, статистички значајна разлика била је присутна у сва три *post hoc* теста само за потенцијалне интеракције према *Medscape*® бази података. Статистички значајна разлика у укупном броју потенцијалних интеракција према *Eprocrates*® и *Micromedex*® базама постојала је између 1. и 3. фазе, као и између 2. и 3. фазе, али не и између 1. и 2. фазе. Према томе, *post hoc* тестови су конзистентно показали да су болесници са АКС били изложени најмањем броју потенцијалних интеракција између лекова у 3. фази лечења, тј. на отпусту из болнице.

Post hoc анализа у погледу броја потенцијалних интеракција према посебним категоријама озбиљности показала је углавном сличне резултате: број потенцијалних интеракција између лекова увек је био значајно нижи у 3. него у 2. фази, а број интеракција типа Озбиљна – Користи алтернативу, Прати пажљиво и Блага по *Medscape*® бази увек је био значајно већи у 2. него у 1. фази. Такође, значајне разлике су примећене и у броју потенцијалних интеракција између 1. и 2. фазе за следеће категорије озбиљности: Избегавај/користи алтернативу, Прати/модификуј терапију и Саветује се опрез по *Eprocrates*® бази и Тешка и Умерена по *Micromedex*® бази. Број потенцијалних интеракција типа Избегавај/користи алтернативу по *Eprocrates*® бази и Тешка по *Micromedex*® бази био је значајно већи у 1. него у 2. фази, док је за остале наведене категорије број био значајно већи у 2. него у 1. фази. Број потенцијалних интеракција типа Озбиљна – Користи алтернативу и Прати пажљиво по *Medscape*® бази, Контраиндикована и Избегавај/користи алтернативу по *Eprocrates*® бази и Контраиндикована, Тешка и Блага по *Micromedex*® бази био је значајно нижи у 3. него у 1. фази.

Табела 6. Број потенцијалних интеракција између лекова по фазама лечења

Категорија потенцијалне интеракције између лекова	Средња вредност ± стандардна девијација; Медијана (опсег); Број (%) болесника који су имали барем једну потенцијалну интеракцију			Friedman-ов тест	Post hoc Wilcoxon-ови тестови
	1. фаза (n = 245)	2. фаза (n = 245)	3. фаза (n = 245)		
Medscape®					
Контраиндикована	0,00 ± 0,00; 0,00 (0,00); 0 (0,0%)	0,00 ± 0,00; 0,00 (0,00); 0 (0,0%)	0,00 ± 0,00; 0,00 (0,00); 0 (0,0%)	–	–
Озбиљна – Користи алтернативу	1,40 ± 1,58; 1,00 (0–9); 167 (68,2%)	1,76 ± 1,63; 1,00 (0–8); 201 (82,0%)	0,93 ± 0,90; 1,00 (0–7); 174 (71,0%)	$\chi^2(2) = 50,178$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -2,477$, $p = 0,013^{**}$ 1. и 3. фаза: $Z = -4,607$, $p = 0,000^{**}$ 2. и 3. фаза: $Z = -8,098$, $p = 0,000^{**}$
Прати пажљиво	12,69 ± 8,85; 10,00 (2–52); 245 (100,0%)	14,99 ± 9,52; 12,00 (2–48); 245 (100,0%)	8,64 ± 5,45; 7,00 (1–31); 245 (100,0%)	$\chi^2(2) = 123,805$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -2,752$, $p = 0,006^{**}$ 1. и 3. фаза: $Z = -6,793$, $p = 0,000^{**}$ 2. и 3. фаза: $Z = -11,814$, $p = 0,000^{**}$
Блага	1,42 ± 1,98; 1,00 (0–12); 147 (60,0%)	2,06 ± 2,65; 1,00 (0–14); 156 (63,7%)	1,16 ± 1,69; 1,00 (0–9); 134 (54,7%)	$\chi^2(2) = 37,716$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -3,473$, $p = 0,001^{**}$ 1. и 3. фаза: $Z = -2,301$, $p = 0,021$ 2. и 3. фаза: $Z = -7,068$, $p = 0,000^{**}$
Укупно	15,51 ± 11,74; 12,00 (2–69); 245 (100,0%)	18,80 ± 13,05; 15,00 (2–63); 245 (100,0%)	10,73 ± 7,11; 9,00 (1–41); 245 (100,0%)	$\chi^2(2) = 114,208$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -3,010$, $p = 0,003^{**}$ 1. и 3. фаза: $Z = -6,099$, $p = 0,000^{**}$ 2. и 3. фаза: $Z = -11,650$, $p = 0,000^{**}$
Eprocrates®					
Контраиндикована	0,20 ± 0,40; 0,00 (0–1); 50 (20,4%)	0,23 ± 0,43; 0,00 (0–2); 56 (22,9%)	0,01 ± 0,09; 0,00 (0–1); 2 (0,8%)	$\chi^2(2) = 57,130$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -0,778$, $p = 0,437$ 1. и 3. фаза: $Z = -6,656$, $p = 0,000^{**}$ 2. и 3. фаза: $Z = -7,285$, $p = 0,000^{**}$
Избегавај/користи алтернативу	3,96 ± 1,77; 3,00 (1–11); 245 (100,0%)	3,34 ± 2,10; 3,00 (0–14); 238 (97,1%)	1,16 ± 1,03; 1,00 (0–5); 183 (74,7%)	$\chi^2(2) = 304,179$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -4,088$, $p = 0,000^{**}$ 1. и 3. фаза: $Z = -13,022$, $p = 0,000^{**}$ 2. и 3. фаза: $Z = -11,951$, $p = 0,000^{**}$
Прати/модификуј терапију	6,20 ± 6,18; 4,00 (0–31); 220 (89,8%)	8,16 ± 6,65; 6,00 (0–36); 234 (95,5%)	6,28 ± 4,33; 6,00 (0–27); 232 (94,7%)	$\chi^2(2) = 28,626$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -4,152$, $p = 0,000^{**}$ 1. и 3. фаза: $Z = -0,916$, $p = 0,360$ 2. и 3. фаза: $Z = -6,323$, $p = 0,000^{**}$
Саветује се опрез	1,25 ± 1,49; 1,00 (0–7); 158 (64,5%)	1,66 ± 1,57; 1,00 (0–7); 198 (80,8%)	1,03 ± 0,96; 1,00 (0–5); 173 (70,6%)	$\chi^2(2) = 41,098$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -3,494$, $p = 0,000^{**}$ 1. и 3. фаза: $Z = -2,016$, $p = 0,044$ 2. и 3. фаза: $Z = -7,249$, $p = 0,000^{**}$
Укупно	11,62 ± 8,13; 9,00 (2–47); 245 (100,0%)	13,39 ± 9,19; 10,00 (2–48); 245 (100,0%)	8,47 ± 5,09; 7,00 (1–29); 245 (100,0%)	$\chi^2(2) = 103,077$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -2,189$, $p = 0,029$ 1. и 3. фаза: $Z = -5,955$, $p = 0,000^{**}$ 2. и 3. фаза: $Z = -10,739$, $p = 0,000^{**}$
Micromedex®					
Контраиндикована	0,21 ± 0,42; 0,00 (0–2); 50 (20,4%)	0,23 ± 0,43; 0,00 (0–2); 56 (22,9%)	0,01 ± 0,09; 0,00 (0–1); 2 (0,8%)	$\chi^2(2) = 56,516$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -0,647$, $p = 0,518$ 1. и 3. фаза: $Z = -6,607$, $p = 0,000^{**}$ 2. и 3. фаза: $Z = -7,285$, $p = 0,000^{**}$
Тешка	5,25 ± 3,01; 4,00 (1–20); 245 (100,0%)	4,58 ± 3,62; 3,00 (0–18); 244 (99,6%)	2,62 ± 1,79; 2,00 (0–10); 241 (98,4%)	$\chi^2(2) = 185,556$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -3,363$, $p = 0,001^{**}$ 1. и 3. фаза: $Z = -10,837$, $p = 0,000^{**}$ 2. и 3. фаза: $Z = -10,862$, $p = 0,000^{**}$
Умерена	3,82 ± 3,36; 3,00 (0–20); 229 (93,5%)	5,10 ± 3,50; 4,00 (0–23); 244 (99,6%)	3,60 ± 2,29; 3,00 (0–12); 241 (98,4%)	$\chi^2(2) = 59,491$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -5,151$, $p = 0,000^{**}$ 1. и 3. фаза: $Z = -0,912$, $p = 0,362$ 2. и 3. фаза: $Z = -8,725$, $p = 0,000^{**}$
Блага	0,20 ± 0,53; 0,00 (0–4); 39 (15,9%)	0,19 ± 0,43; 0,00 (0–2); 42 (17,1%)	0,06 ± 0,24; 0,00 (0–1); 15 (6,1%)	$\chi^2(2) = 28,386$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -0,297$, $p = 0,766$ 1. и 3. фаза: $Z = -4,416$, $p = 0,000^{**}$ 2. и 3. фаза: $Z = -5,231$, $p = 0,000^{**}$
Укупно	9,47 ± 6,07; 8,00 (2–40); 245 (100,0%)	10,11 ± 6,92; 8,00 (1–37); 245 (100,0%)	6,29 ± 3,66; 6,00 (1–21); 245 (100,0%)	$\chi^2(2) = 119,935$, $p = 0,000^*$	1. и 2. фаза: $Z = -0,758$, $p = 0,449$ 1. и 3. фаза: $Z = -7,827$, $p = 0,000^{**}$ 2. и 3. фаза: $Z = -11,040$, $p = 0,000^{**}$

* Статистички значајно: $p < 0,05$ (Friedman-ов тест)** Статистички значајно: $p < 0,0167$ (Bonferroni корекција за post hoc Wilcoxon-ове тестове)

4.2.2 Карактеристике потенцијалних интеракција између лекова

Број комбинација лекова који су учествовали у идентификованим потенцијалним интеракцијама и њихове карактеристике приказује Табела 7. Може се приметити да је највећи укупан број комбинација лекова који ступају у потенцијалне интеракције био идентификован у *Medscape*® бази, а најмањи у *Micromedex*® бази, независно од фазе лечења. Највећи број комбинација лекова је према свим базама података био идентификован у 2. фази лечења (468 комбинација у *Medscape*® бази, 350 комбинација у *Epocrates*® бази, 220 комбинација у *Micromedex*® бази), а најмањи у 3. фази (327 комбинација у *Medscape*® бази, 245 комбинација у *Epocrates*® бази, 139 комбинација у *Micromedex*® бази).

У свим фазама лечења већина комбинација лекова по *Medscape*® бази припадала је категорији потенцијалних интеракција Прати пажљиво (72,4%, 64,7% и 66,7%), а по *Epocrates*® бази Прати/модификуј терапију (64,3%, 64,6% и 69,4%). Према *Micromedex*® бази више од половине комбинација лекова у 1. и 2. фази лечења (53,8% и 53,2%) је припадало категорији Тешка потенцијална интеракција, док је у 3. фази већина (53,2%) припадала категорији Умерена потенцијална интеракција.

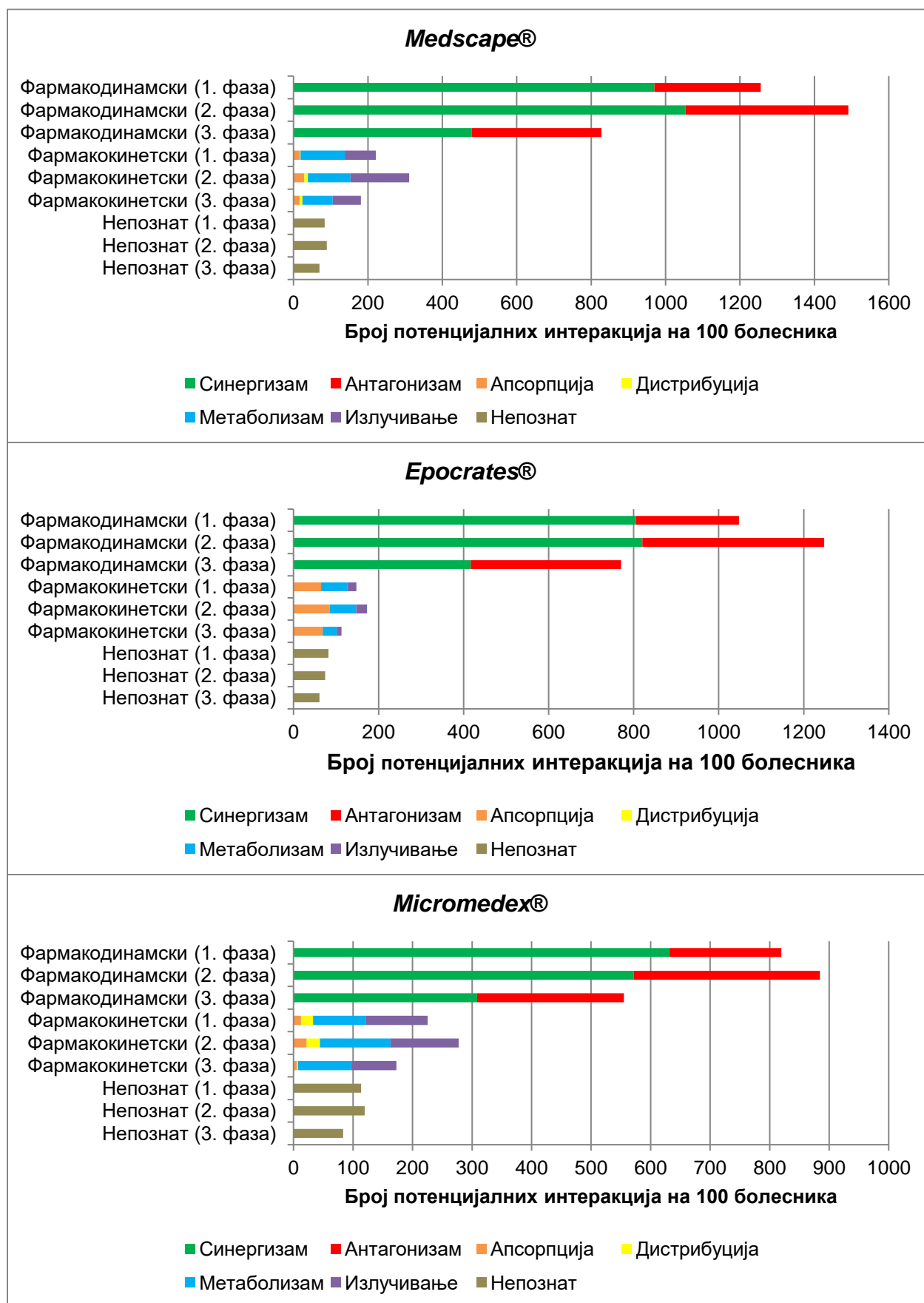
Према свим базама података доминантан механизам настанка потенцијалних интеракција између лекова у свим фазама лечења био је фармакодинамски механизам и то по типу синергизма. То се може приметити било да се посматрају само комбинације лекова (Табела 7), било број потенцијалних интеракција на 100 болесника (Графикон 1). Зависно од фазе лечења и посматране базе, од 39,7% до 65,9% комбинација лекова доводи до потенцијалних интеракција по типу синергизма, односно ако се посматра број потенцијалних интеракција на 100 болесника, тај број се креће од 309 до 1053 потенцијалних интеракција на 100 болесника. Фармакокинетске потенцијалне интеракције биле су на другом месту по заступљености, а најређе су биле присутне потенцијалне интеракције непознатог механизма настанка (Табела 7, Графикон 1).

Micromedex® база је једина од коришћених база која пружа податке о поткрепљености научним доказима и очекиваном почетку испољавања потенцијалних интеракција између лекова. Према овој бази у свим фазама лечења већина потенцијалних интеракција између лекова имала је правичну поткрепљеност научним доказима (Табела 7, Графикон 2), а очекивани почетак испољавања у већини случајева није био прецизиран (Табела 7, Графикон 3).

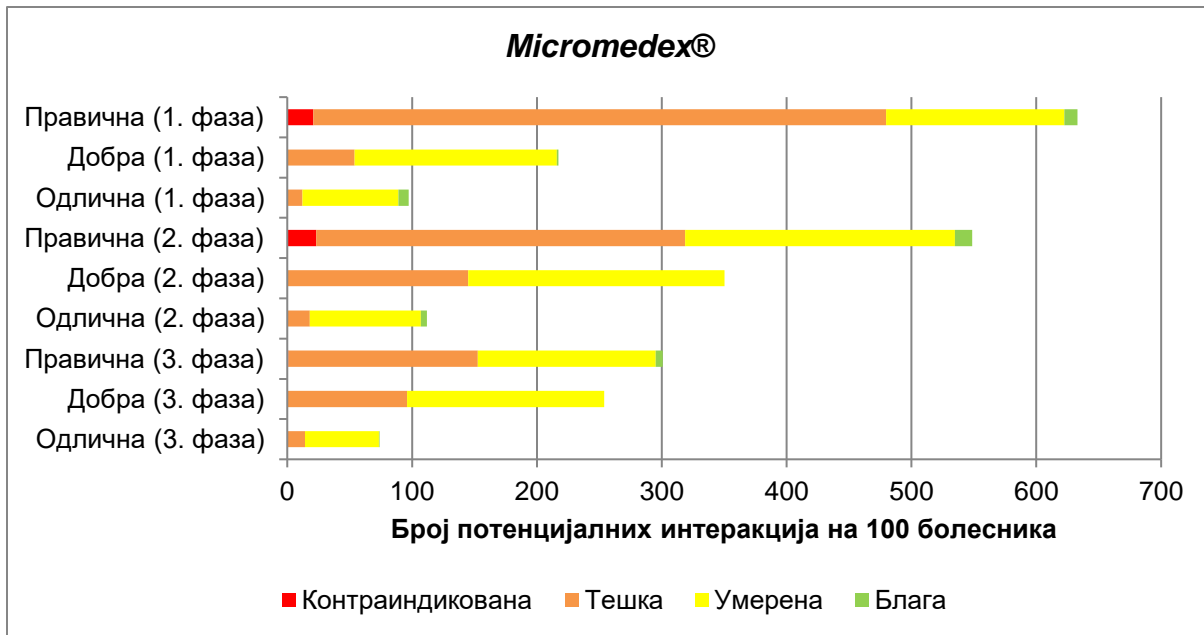
Табела 7. Број комбинација лекова који ступају у потенцијалне интеракције по фазама лечења и њихове карактеристике

Категорија потенцијалне интеракције између лекова	Број комбинација лекова (% у оквиру укупног броја комбинација лекова)		
	1. фаза	2. фаза	3. фаза
Medscape® база			
Контраиндикована	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Озбиљна – Користи алтернативу	55 (12,7%)	61 (13,0%)	32 (9,8%)
Прати пажљиво	314 (72,4%)	303 (64,7%)	218 (66,7%)
Блага	65 (15,0%)	104 (22,2%)	77 (23,5%)
Укупно	434 (100,0%)	468 (100,0%)	327 (100,0%)
<i>Механизам настанка*</i>			
<i>Фармакодинамски</i>	277 (63,8%)	265 (56,6%)	199 (60,9%)
Синергизам	200 (46,1%)	186 (39,7%)	130 (39,8%)
Антагонизам	82 (18,9%)	82 (17,5%)	69 (21,1%)
<i>Фармакокинетски</i>	138 (31,8%)	169 (36,1%)	100 (30,6%)
Апсорпција	12 (2,8%)	23 (4,9%)	16 (4,9%)
Дистрибуција	2 (0,5%)	9 (1,9%)	6 (1,8%)
Метаболизам	79 (18,2%)	71 (15,2%)	43 (13,1%)
Излучивање	45 (10,4%)	68 (14,5%)	35 (10,7%)
<i>Непознат</i>	22 (5,1%)	33 (7,1%)	30 (9,2%)
Eprocrates® база			
Контраиндикована	1 (0,3%)	3 (0,9%)	1 (0,4%)
Избегавај/користи алтернативу	49 (15,8%)	47 (13,4%)	23 (9,4%)
Прати/модификуј терапију	200 (64,3%)	226 (64,6%)	170 (69,4%)
Саветује се опрез	61 (19,6%)	74 (21,1%)	51 (20,8%)
Укупно	311 (100,0%)	350 (100,0%)	245 (100,0%)
<i>Механизам настанка*</i>			
<i>Фармакодинамски</i>	252 (81,0%)	269 (76,9%)	191 (78,0%)
Синергизам	205 (65,9%)	216 (61,7%)	137 (55,9%)
Антагонизам	68 (21,9%)	75 (21,4%)	69 (28,2%)
<i>Фармакокинетски</i>	67 (21,5%)	82 (23,4%)	44 (18,0%)
Апсорпција	14 (4,5%)	17 (4,9%)	12 (4,9%)
Дистрибуција	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Метаболизам	42 (13,5%)	40 (11,4%)	27 (11,0%)
Излучивање	16 (5,1%)	22 (6,3%)	7 (2,9%)
<i>Непознат</i>	11 (3,5%)	21 (6,0%)	17 (6,9%)
Micromedex® база			
Контраиндикована	2 (1,0%)	4 (1,8%)	1 (0,7%)
Тешка	107 (53,8%)	117 (53,2%)	61 (43,9%)
Умерена	86 (43,2%)	95 (43,2%)	74 (53,2%)
Блага	4 (2,0%)	4 (1,8%)	3 (2,2%)
Укупно	199 (100,0%)	220 (100,0%)	139 (100,0%)
<i>Механизам настанка*</i>			
<i>Фармакодинамски</i>	135 (67,8%)	137 (62,3%)	88(63,3%)
Синергизам	109 (54,8%)	111 (50,5%)	66 (47,5%)
Антагонизам	41 (20,6%)	43 (19,5%)	34 (24,5%)
<i>Фармакокинетски</i>	46 (23,1%)	53 (24,1%)	34 (24,5%)
Апсорпција	4 (2,0%)	11 (5,0%)	7 (5,0%)
Дистрибуција	1 (0,5%)	3 (1,4%)	3 (2,2%)
Метаболизам	30 (15,1%)	32 (14,5%)	23 (16,5%)
Излучивање	13 (6,5%)	14 (6,4%)	6 (4,3%)
<i>Непознат</i>	27 (13,6%)	39 (17,7%)	22 (15,8%)
<i>Очекивани почетак испољавања</i>			
Брз	37 (18,6%)	29 (13,2%)	29 (20,9%)
Одложен	46 (23,1%)	57 (25,9%)	42 (30,2%)
Није прецизиран	116 (58,3%)	134 (60,9%)	68 (48,9%)
<i>Поткрепљеност научним доказима</i>			
Одлична	21 (10,6%)	22 (10,0%)	12 (8,6%)
Добра	69 (34,7%)	70 (31,8%)	54 (38,8%)
Правична	109 (54,8%)	128 (58,2%)	73 (52,5%)

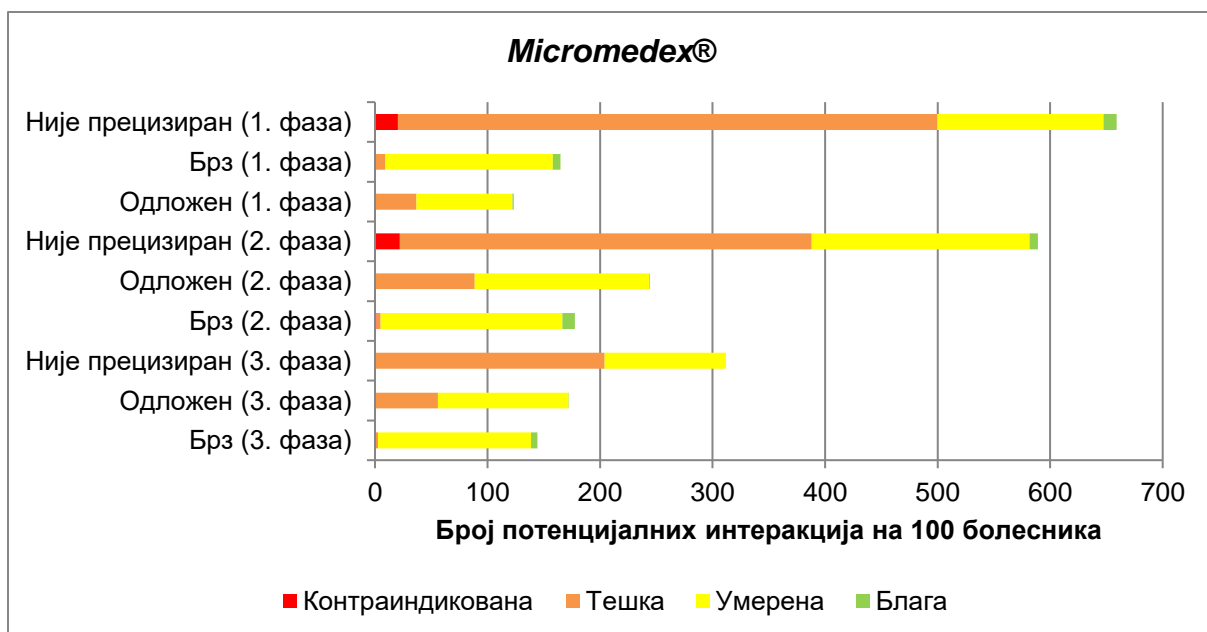
* Укупан збир процената који се односи на механизам настанка потенцијалних интеракција између лекова може бити већи од 100% зато што неке од њих настају комбинацијом различитих механизма.



Графикон 1. Механизам настанка потенцијалних интеракција између лекова



Графикон 2. Поткрепљеност потенцијалних интеракција између лекова научним доказима



Графикон 3. Очекивани почетак испољавања потенцијалних интеракција између лекова

4.2.3 Најчешће потенцијалне интеракције између лекова

4.2.3.1 Прва фаза

Најчешће потенцијалне интеракције између лекова у 1. фази лечења према категоријама озбиљности и базама података приказују Табела 8, Табела 9 и Табела 10. Када се посматрају све три табеле заједно може се видети да су најчешће комбинације лекова које су учествовале у потенцијалним интеракцијама независно од категорије озбиљности и коришћене базе података у овој фази лечења биле следеће:

1. аспирин + хепарин: могућ исход је повећан ризик од крварења ($n = 190$; 77,6%);
2. аспирин + клопидогрел: могућ исход је повећан ризик од крварења ($n = 170$; 69,4%);
3. пантопразол + клопидогрел: могућ исход је смањена ефикасност клопидогрела ($n = 149$; 60,8%);
4. клопидогрел + хепарин: могућ исход је повећан ризик од крварења ($n = 123$; 50,2%);
5. аспирин + нитроглицерин: могућ исход је повећана концентрација нитроглицерина и адитивна депресија тромбоцитне функције ($n = 116$; 47,3%).

У приказаним најчешћим потенцијалним интеракцијама између лекова у 1. фази лечења учествовали су антикоагуланси (хепарин, еноксапарин), антиагрегациони лекови (аспирин, клопидогрел, тикагрелор), нитрати (нитроглицерин), аналгетици (кеторолак, диклофенак), АСЕ инхибитори (периндоприл, рамиприл, еналаприл), инхибитори протонске пумпе (пантопразол), диуретици (фуросемид, индапамид), бета-блокатори (бисопролол), статини (аторвастатин, росувастатин), бронходилататори (аминофилин), антагонисти H_2 рецептора (ранитидин) и бензодиазепини (мидазолам).

Од свих наведених група лекова једино су аналгетици из групе нестероидних антиинфламаторних лекова (кеторолак, диклофенак) ступали у контраиндиковане потенцијалне интеракције са аспирином. Најчешћа контраиндикована потенцијална интеракција по *Eprocrates*® и *Micromedex*® базама укључивала је комбинацију аспирина и кеторолака ($n = 50$; 20,4%) која може повећати ризик од гастроинтестиналних нежељених ефеката и крварења. Друга пронађена контраиндикована потенцијална интеракција је укључивала истовремену примену диклофенака и кеторолака са истим могућим клиничким исходом ($n = 1$; 0,4%).

Табела 8. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према Medscape® бази у првој фази лечења

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције [механизам настанка*]	Број болесника (%)
Контраиндикована		
Ниједна није пронађена		
Озбиљна – Користи алтернативу		
1. аспирин + периндоприл	значајно ↓ бубрежне функције ↓ антихипертензивни ефекат АСЕ инхибитора [ФД]	60 (24,5%)
2. аспирин + кеторолак	један другом ↑ токсичност, контраиндиковано [ФД]	50 (20,4%)
3. аспирин + рамиприл	значајно ↓ бубрежне функције ↓ антихипертензивни ефекат АСЕ инхибитора [ФД]	36 (14,7%)
4. еноксапарин + хепарин	↑ антикоагулантног ефекта [ФД]	31 (12,7%)
5. аспирин + еналаприл	значајно ↓ бубрежне функције ↓ антихипертензивни ефекат АСЕ инхибитора [ФД]	24 (9,8%)
Прати пажљиво		
1. аспирин + хепарин	један другом ↑ токсичност [ФД]	190 (77,6%)
2. аспирин + клопидогрел	један другом ↑ токсичност [ФД]	170 (69,4%)
3. пантопразол + клопидогрел	пантопразол ↓ ефекат клопидогрела [ФК]	149 (60,8%)
4. хепарин + клопидогрел	један другом ↑ ефекат [ФД]	123 (50,2%)
5. аспирин + еноксапарин	један другом ↑ токсичност [ФД]	104 (42,4%)
Блага		
1. и.в. нитроглицерин + хепарин	и.в. нитроглицерин ↓ ефекат хепарина [Н]	69 (28,2%)
2. аспирин + фуросемид	аспирин ↓ ефекат фуросемида [ФД]	64 (26,1%)
3. аспирин + кеторолак	аспирин ↑ ниво или ефекат кеторолака [ФК]	50 (20,4%)
4. кеторолак + фуросемид	кеторолак ↓ ефекат фуросемида [ФД]	16 (6,5%)
5. индапамид + аспирин	индапамид ↑ ниво или ефекат аспирина [ФК]	14 (5,7%)
↑ – повећање/повећава/повећан, ↓ – смањење/смањује/смањен, и.в. – интравенски.		
*Механизам настанка интеракције: фармакокинетски (ФК), фармакодинамски (ФД), непознат (Н).		

Табела 9. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према *Eprocates*® бази у првој фази лечења

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције [механизам настанка*]	Број болесника (%)
Контраиндикована		
1. аспирин + кеторолак	↑ ризик од гастроинтестиналног крварења и нежељених ефеката [ФД]	50 (20,4%)
Избегавај/користи алтернативу		
1. аспирин + хепарин	↑ ризик од крварења [ФД]	190 (77,6%)
2. аспирин + клопидогрел	↑ ризик од крварења [ФД]	170 (69,4%)
3. клопидогрел + хепарин	↑ ризик од крварења [ФД]	123 (50,2%)
4. аспирин + еноксапарин	↑ ризик од крварења [ФД]	104 (42,4%)
5. клопидогрел + еноксапарин	↑ ризик од крварења [ФД]	85 (34,7%)
Прати/модификуј терапију		
1. аспирин + бисопролол	↓ антихипертензивна ефикасност [ФД]	91 (37,1%)
2. аспирин + тикагрелор	↑ ризик од крварења; ↓ ефикасност тикагрелора при дозама одржавања аспирина >100 mg/дневно [ФД; Н]	85 (34,7%)
3. хепарин + нитроглицерин	↓ антикоагулантног ефекта хепарина [Н]	83 (33,9%)
4. аторвастатин + бисопролол	↓ ефикасност хиполипемика [ФД]	66 (26,9%)
5. аспирин + фуросемид	↓ антихипертензивна, диуретска и натриуретска ефикасност фуросемида, ↑ ризик од ототоксичности и оштећења бубрежне функције [ФД]	64 (26,1%)
Саветује се опрез		
1. аторвастатин + клопидогрел	↑ ниво аторвастатина, ризик од миопатије и рабдомиолизе [ФК]	105 (42,9%)
2. клопидогрел + кеторолак	↑ ризик од крварења [ФД]	37 (15,1%)
3. кеторолак + тикагрелор	↑ ризик од крварења [ФД]	18 (7,3%)
4. фуросемид + кеторолак	↓ антихипертензивна, диуретска и натриуретска ефикасност фуросемида, ↑ ризик од оштећења бубрежне функције [ФД]	16 (6,5%)
5. клопидогрел + росувастатин	↑ ниво росувастатина, ризик од миопатије и рабдомиолизе [ФК]	13 (5,3%)
↑ – повећање/повећава/повећан, ↓ – смањење/смањује/смањен.		
*Механизам настанка интеракције: фармакокинетски (ФК), фармакодинамски (ФД), непознат (Н).		

Табела 10. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према *Micromedex*® бази у првој фази лечења

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције [механизам настанка/поткрепљеност научним доказима/очекивани почетак испољавања*]	Број болесника (%)
Контраиндикована		
1. аспирин + кеторолак	↑ ризик од гастроинтестиналних нежељених ефеката (пептички улкус, гастроинтестинално крварење и/или перфорација), ↑ ниво кеторолака у серуму [ФД и ФК/правична/није прецизиран]	50 (20,4%)
2. диклофенак + кеторолак	↑ ризик од гастроинтестиналних нежељених ефеката (пептички улкус, гастроинтестинално крварење и/или перфорација) [ФД/правична/брз]	1 (0,4%)
Тешка		
1. аспирин + хепарин	↑ ризик од крварења [ФД/правична/није прецизиран]	190 (77,6%)
2. аспирин + клопидогрел	↑ ризик од крварења [ФД/правична/није прецизиран]	170 (69,4%)
3. клопидогрел + хепарин	↑ ризик од крварења [ФД/правична/није прецизиран]	123 (50,2%)
4. аспирин + тикагрелор	↑ ризик од крварења; ↓ ефикасност тикагрелора при већим дозама аспирина [ФД; Н/правична/није прецизиран]	85 (34,7%)
клопидогрел + еноксапарин	↑ ризик од крварења [ФД/правична/није прецизиран]	85 (34,7%)
Умерена		
1. аспирин + нитроглицерин	↑ концентрација нитроглицерина и адитивна депресија тромбоцитне функције [ФК и ФД/добра/брз]	116 (47,3%)
2. аторвастатин + клопидогрел	↓ стварање активног метаболита клопидогрела [ФК/одлична/није прецизиран]	105 (42,9%)
3. аспирин + бисопролол	↑ крвног притиска [ФД/добра/одложен]	91 (37,1%)
4. хепарин + тикагрелор	↑ ризик од крварења [ФД/правична/није прецизиран]	73 (29,8%)
5. аспирин + периндоприл	↓ ефикасност периндоприла [ФД/правична/брз]	60 (24,5%)
Блага		
1. аспирин + ранитидин	↓ ниво салицилата у плазми и ↓ антиагрегациони ефекат аспирина [ФК/одлична/није прецизиран]	20 (8,2%)
2. аминофилин + фуросемид	измењена концентрација теофилина [Н/правична/брз]	17 (6,9%)
3. аторвастатин + мидазолам	продужен ефекат мидазолама [Н/правична/није прецизиран]	9 (3,7%)
4. аминофилин + ранитидин	↑ токсичност теофилина (мучнина, повраћање, палпитације, конвулзије) [ФК/добра/одложен]	3 (1,2%)

↑ – повећање/повећава/повећан, ↓ – смањење/смањује/смањен.
 *Механизам настанка интеракције: фармакокинетски (ФК), фармакодинамски (ФД), непознат (Н).
 Поткрепљеност интеракције научним доказима: одлична, добра, правична.
 Очекивани почетак испољавања интеракције: брз, одложен, није прецизиран.

4.2.3.2 Друга фаза

Најчешће потенцијалне интеракције између лекова у 2. фази лечења према категоријама озбиљности и базама података приказују Табела 11, Табела 12 и Табела 13. Када се посматрају све три табеле заједно може се видети да су најчешће комбинације лекова које су учествовале у потенцијалним интеракцијама независно од категорије озбиљности и коришћене базе података у овој фази лечења биле следеће:

1. аспирин + еноксапарин: могућ исход је повећан ризик од крварења ($n = 184$; 75,1%);
2. аспирин + бисопролол: могућ исход је смањена антихипертензивна ефикасност и повећан ниво калијума у серуму ($n = 168$; 68,6%);
3. аспирин + клопидогрел: могућ исход је повећан ризик од крварења ($n = 156$; 63,7%);
4. аторвастатин + бисопролол: могућ исход је смањена ефикасност хиполипемика ($n = 153$; 62,4%);
5. пантопразол + клопидогрел: могућ исход је смањена ефикасност клопидогрела ($n = 150$; 61,2%).

У приказаним најчешћим потенцијалним интеракцијама између лекова у 2. фази лечења учествовали су антикоагуланси (еноксапарин, аценокумарол), антиагрегациони лекови (аспирин, клопидогрел, тикагрелор), аналгетици (кеторолак), АСЕ инхибитори (периндоприл, рамиприл), инхибитори протонске пумпе (пантопразол), диуретици (спиронолактон, фуросемид, индапамид), бета-блокатори (бисопролол), статини (аторвастатин, росувастатин), бронходилататори (аминофилин), антагонисти H_2 рецептора (ранитидин), бензодиазепини (мидазолам), антидијабетици (инсулин), антибиотици (цефтриаксон), антипсихотици (халоперидол, рисперидон), антиеметици (метоклопрамид), тиреоидни хормони (левотироксин), антихолинергици (атропин), антидијароици (лоперамид) и калијум-хлорид.

Најчешћа контраиндикувана потенцијална интеракција по *Eocrates*[®] и *Micromedex*[®] базама укључивала је, као и у 1. фази лечења, комбинацију аспирина и кеторолака ($n = 52$; 21,2%) која може повећати ризик од гастроинтестиналних нежељених ефеката и крварења. Остале контраиндикуване интеракције су биле присутне у знатно мањем проценту (највише до 1,2%) и обухватале су истовремену примену атропина или лоперамида са калијум-хлоридом (повећан ризик за настанак улцерозних/стенотичних гастроинтестиналних лезија), односно истовремену примену антипсихотика (халоперидола или рисперидона) са метоклопрамидом која може повећати ризик за настанак екстрапирамидалних нежељених ефеката и малигног неуролептичког синдрома.

Табела 11. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према *Medscape*® бази у другој фази лечења

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције [механизам настанка*]	Број болесника (%)
Контраиндикована		
Ниједна није пронађена		
Озбиљна – Користи алтернативу		
1. аспирин + периндоприл	значајно ↓ бубрежне функције ↓ антихипертензивни ефекат АСЕ инхибитора [ФД]	113 (46,1%)
2. аспирин + рамиприл	значајно ↓ бубрежне функције ↓ антихипертензивни ефекат АСЕ инхибитора [ФД]	62 (25,3%)
3. аспирин + кеторолак	један другом ↑ токсичност, контраиндиковано [ФД]	52 (21,2%)
4. спиронолактон + калијум-хлорид	↑ ниво калијума у серуму [ФД]	40 (16,3%)
5. цефтриаксон + еноксапарин	↑ антикоагулантни ефекат еноксапарина [ФД]	27 (11,0%)
Прати пажљиво		
1. аспирин + еноксапарин	један другом ↑ токсичност [ФД]	184 (75,1%)
2. аспирин + бисопролол	↓ антихипертензивни ефекат бисопролола ↑ ниво калијума у серуму [ФД]	168 (68,6%)
3. аспирин + клопидогрел	један другом ↑ токсичност [ФД]	156 (63,7%)
4. пантопразол + клопидогрел	пантопразол ↓ ефекат клопидогрела [ФК]	150 (61,2%)
5. периндоприл + аспирин	оштећење бубрежне функције, посебно при високим дозама аспирина, код старијих особа и особа са хиповолемијом [ФД]	113 (46,1%)
Блага		
1. аспирин + фуросемид	аспирин ↓ ефекат фуросемида [ФД]	96 (39,2%)
2. аспирин + кеторолак	аспирин ↑ ниво или ефекат кеторолака [ФК]	52 (21,2%)
3. индапамид + аспирин	индапамид ↑ ниво или ефекат аспирина [ФК]	33 (13,5%)
4. кеторолак + фуросемид	кеторолак ↓ ефекат фуросемида [ФД]	25 (10,2%)
калијум-хлорид + инсулин	калијум-хлорид ↑ ефекат инсулина [ФД]	25 (10,2%)
↑ – повећање/повећава/повећан, ↓ – смањење/смањује/смањен.		
*Механизам настанка интеракције: фармакокинетски (ФК), фармакодинамски (ФД), непознат (Н).		

Табела 12. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према *Eprocrates*® бази у другој фази лечења

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције [механизам настанка*]	Број болесника (%)
Контраиндикована		
1. аспирин + кеторолак	↑ ризик од гастроинтестиналног крварења и нежељених ефеката [ФД]	52 (21,2%)
2. атропин + калијум-хлорид	↑ ризик од улцерозних/стенотичних гастроинтестиналних лезија [ФК]	3 (1,2%)
3. лоперамид + калијум-хлорид	↑ ризик од улцерозних/стенотичних гастроинтестиналних лезија [ФК]	2 (0,8%)
Избегавај/користи алтернативу		
1. аспирин + еноксапарин	↑ ризик од крварења [ФД]	184 (75,1%)
2. аспирин + клопидогрел	↑ ризик од крварења [ФД]	156 (63,7%)
3. клопидогрел + еноксапарин	↑ ризик од крварења [ФД]	109 (44,5%)
4. еноксапарин + тикагрелор	↑ ризик од крварења [ФД]	89 (36,3%)
5. бисопролол + инсулин	продужена хипогликемија, маскирање симптома хипогликемије [ФД]	40 (16,3%)
калијум-хлорид + спиронолактон	↑ ниво калијума у серуму [ФД]	40 (16,3%)
Прати/модификуј терапију		
1. аспирин + бисопролол	↓ антихипертензивна ефикасност [ФД]	168 (68,6%)
2. аторвастатин + бисопролол	↓ ефикасност хиполипемика [ФД]	153 (62,4%)
3. аспирин + периндоприл	↓ антихипертензивна ефикасност [ФД]	113 (46,1%)
4. аспирин + тикагрелор	↑ ризик од крварења; ↓ ефикасност тикагрелора при дозама одржавања аспирина >100 mg/дневно [ФД; Н]	104 (42,4%)
5. аспирин + фуросемид	↓ антихипертензивна, диуретска и натриуретска ефикасност фуросемида, ↑ ризик од ототоксичности и оштећења бубрежне функције [ФД]	96 (39,2%)
Саветује се опрез		
1. аторвастатин + клопидогрел	↑ ниво аторвастатина, ризик од миопатије и рабдомиолизе [ФК]	143 (58,4%)
2. клопидогрел + кеторолак	↑ ризик од крварења [ФД]	26 (10,6%)
3. фуросемид + кеторолак	↓ антихипертензивна, диуретска и натриуретска ефикасност фуросемида, ↑ ризик од оштећења бубрежне функције [ФД]	25 (10,2%)
кеторолак + тикагрелор	↑ ризик од крварења [ФД]	25 (10,2%)
4. клопидогрел + росувастатин	↑ ниво росувастатина, ризик од миопатије и рабдомиолизе [ФК]	20 (8,2%)
↑ – повећање/повећава/повећан, ↓ – смањење/смањује/смањен.		
*Механизам настанка интеракције: фармакокинетски (ФК), фармакодинамски (ФД), непознат (Н).		

Табела 13. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према *Micromedex*® бази у другој фази лечења

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције [механизам настанка/поткрепљеност научним доказима/очекивани почетак испољавања*]	Број болесника (%)
Контраиндикована		
1. аспирин + кеторолак	↑ ризик од гастроинтестиналних нежељених ефеката (пептички улкус, гастроинтестинално крварење и/или перфорација), ↑ ниво кеторолака у серуму [ФД и ФК/правична/није прецизиран]	52 (21,2%)
2. атропин + калијум-хлорид	↑ ризик од гастроинтестиналних лезија [ФК/правична/брз]	3 (1,2%)
3. халоперидол + метоклопрамид	↑ ризик од екстрапирамидалних нежељених ефеката и малигног неуролептичког синдрома [Н/правична/није прецизиран]	1 (0,4%)
метоклопрамид + рисперидон	↑ ризик од екстрапирамидалних нежељених ефеката и малигног неуролептичког синдрома [Н/правична/није прецизиран]	1 (0,4%)
Тешка		
1. аспирин + клопидогрел	↑ ризик од крварења [ФД/правична/није прецизиран]	156 (63,7%)
2. клопидогрел + еноксапарин	↑ ризик од крварења [ФД/правична/није прецизиран]	109 (44,5%)
3. аспирин + тикагрелор	↑ ризик од крварења; ↓ ефикасност тикагрелора при већим дозама аспирина [ФД; Н/правична/није прецизиран]	104 (42,4%)
4. аспирин + фуросемид	↓ ефикасност диуретика и могућа нефротоксичност [ФД/добра/није прецизиран]	96 (39,2%)
5. периндоприл + калијум-хлорид	↑ ниво калијума у серуму [ФД/правична/одложен]	53 (21,6%)
Умерена		
1. аспирин + бисопролол	↑ крвног притиска [ФД/добра/одложен]	168 (68,6%)
2. аторвастатин + клопидогрел	↓ стварање активног метаболита клопидогрела [ФК/одлична/није прецизиран]	143 (58,4%)
3. аспирин + периндоприл	↓ ефикасност периндоприла [ФД/правична/брз]	113 (46,1%)
4. еноксапарин + тикагрелор	↑ ризик од крварења [ФД/правична/није прецизиран]	89 (36,3%)
5. аспирин + рамиприл	↓ ефикасност рамиприла [ФД/правична/брз]	62 (25,3%)
Блага		
1. аминофилин + фуросемид	измењена концентрација теофилина [Н/правична/брз]	27 (11,0%)
2. аспирин + ранитидин	↓ ниво салицилата у плазми и ↓ антиагрегациони ефекат аспирина [ФК/одлична/није прецизиран]	11 (4,5%)
3. аторвастатин + мидазолам	продужен ефекат мидазолама [Н/правична/није прецизиран]	7 (2,9%)
4. аценокумарол + левотиросин	↑ ризик од крварења [ФД/одлична/одложен]	1 (0,4%)

↑ – повећање/повећава/повећан, ↓ – смањење/смањује/смањен.

*Механизам настанка интеракције: фармакокинетски (ФК), фармакодинамски (ФД), непознат (Н).

Поткрепљеност интеракције научним доказима: одлична, добра, правична.

Очекивани почетак испољавања интеракције: брз, одложен, није прецизиран.

4.2.3.3 Трећа фаза

Најчешће потенцијалне интеракције између лекова у 3. фази лечења према категоријама озбиљности и базама података приказују Табела 14, Табела 15 и Табела 16. Када се посматрају све три табеле заједно може се видети да су најчешће комбинације лекова које су учествовале у потенцијалним интеракцијама независно од категорије озбиљности и коришћене базе података у овој фази лечења биле следеће:

1. аспирин + бисопролол: могућ исход је смањена антихипертензивна ефикасност и повећан ниво калијума у серуму ($n = 163$; 66,5%);
2. аспирин + клопидогрел: могућ исход је повећан ризик од крварења ($n = 144$; 58,8%);
3. аторвастатин + бисопролол: могућ исход је смањена ефикасност хиполипемика ($n = 140$; 57,1%);
4. пантопразол + клопидогрел: могућ исход је смањена ефикасност клопидогрела ($n = 130$; 53,1%);
5. аторвастатин + клопидогрел: могућ исход је смањено стварање активног метаболита клопидогрела и повећан ниво аторвастатина уз ризик од појаве миопатије и рабдомиолизе ($n = 122$; 49,8%).

У приказаним најчешћим потенцијалним интеракцијама између лекова у 3. фази лечења учествовали су антикоагуланси (еноксапарин, аценокумарол), антиагрегациони лекови (аспирин, клопидогрел, тикагрелор), аналгетици (кеторолак), АСЕ инхибитори (периндоприл, рамиприл, фосиноприл), инхибитори протонске пумпе (пантопразол), диуретици (спиронолактон, фуросемид, хидрохлоротиазид, индапамид), бета-блокатори (бисопролол), статини (аторвастатин, росувастатин), бронходилататори (аминофилин, теофилин, ипратропијум), антидијабетици (метформин, инсулин), антибиотици (амоксицилин), блокатори калцијумских канала (амлодипин), тиреоидни хормони (левотироксин), нитрати (изосорбид-мононитрат), инхибитори ксантин-оксидазе (алопуринол) и калијум-хлорид.

Најчешћа контраиндикована потенцијална интеракција по *Eprocrates*[®] и *Micromedex*[®] базама је, као и у претходним фазама лечења, подразумевала истовремену примену аспирина и кеторолака, која може повећати ризик од гастроинтестиналних нежељених ефеката и крварења. За разлику од 1. и 2. фазе лечења, у 3. фази ова интеракција је била забележена код само два болесника (0,8%).

Табела 14. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према Medscape® бази у трећој фази лечења

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције [механизам настанка*]	Број болесника (%)
Контраиндикована		
Ниједна није пронађена		
Озбиљна – Користи алтернативу		
1. аспирин + периндоприл	значајно ↓ бубрежне функције ↓ антихипертензивни ефекат АСЕ инхибитора [ФД]	106 (43,3%)
2. аспирин + рамиприл	значајно ↓ бубрежне функције ↓ антихипертензивни ефекат АСЕ инхибитора [ФД]	50 (20,4%)
3. спиронолактон + калијум-хлорид	↑ ниво калијума у серуму [ФД]	19 (7,8%)
4. периндоприл + алопуринол	ризик од анафилаксе и Stevens-Johnson-овог синдрома [Н]	9 (3,7%)
5. алопуринол + теофилин	↑ ниво теофилина [ФК]	4 (1,6%)
аспирин + фосиноприл	значајно ↓ бубрежне функције ↓ антихипертензивни ефекат АСЕ инхибитора [ФД]	4 (1,6%)
Прати пажљиво		
1. аспирин + бисопролол	↓ антихипертензивни ефекат бисопролола ↑ ниво калијума у серуму [ФД]	163 (66,5%)
2. аспирин + клопидогрел	један другом ↑ токсичност [ФД]	144 (58,8%)
3. пантопразол + клопидогрел	пантопразол ↓ ефекат клопидогрела [ФК]	130 (53,1%)
4. периндоприл + аспирин	оштећење бубрежне функције, посебно при високим дозама аспирина, код старијих особа и особа са хиповолемијом [ФД]	106 (43,3%)
5. аспирин + тикагрелор	Дозе одржавања аспирина веће од 100 mg ↓ ефикасност тикагрелора. После иницијалне ударне дозе аспирина (обично 325 mg), тикагрелор треба примењивати са дозама одржавања аспирина од 75–100 mg. [Н]	89 (36,3%)
Блага		
1. аспирин + фуросемид	аспирин ↓ ефекат фуросемида [ФД]	79 (32,2%)
2. индапамид + аспирин	индапамид ↑ ниво или ефекат аспирина [ФК]	45 (18,4%)
3. индапамид + метформин	индапамид ↓ ефекат метформина [ФД]	9 (3,7%)
4. калијум-хлорид + инсулин	калијум-хлорид ↑ ефекат инсулина [ФД]	8 (3,3%)
5. фуросемид + метформин	фуросемид ↑ ефекат метформина [Н]	7 (2,9%)
хидрохлоротиазид + аспирин	хидрохлоротиазид ↑ ниво или ефекат аспирина [ФК]	7 (2,9%)
метформин + фуросемид	метформин ↓ ниво фуросемида [Н]	7 (2,9%)
калијум-хлорид + метформин	калијум-хлорид ↑ ефекат метформина [ФД]	7 (2,9%)
↑ – повећање/повећава/повећан, ↓ – смањење/смањује/смањен.		
*Механизам настанка интеракције: фармакокинетски (ФК), фармакодинамски (ФД), непознат (Н).		

Табела 15. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према *Eprocates*® бази у трећој фази лечења

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције [механизам настанка*]	Број болесника (%)
Контраиндикована		
1. аспирин + кеторолак	↑ ризик од гастроинтестиналног крварења и нежељених ефеката [ФД]	2 (0,8%)
Избегавај/користи алтернативу		
1. аспирин + клопидогрел	↑ ризик од крварења [ФД]	144 (58,8%)
2. бисопролол + инсулин	продужена хипогликемија, маскирање симптома хипогликемије [ФД]	30 (12,2%)
3. аспирин + еноксапарин	↑ ризик од крварења [ФД]	21 (8,6%)
4. калијум-хлорид + спиронолактон	↑ ниво калијума у серуму [ФД]	19 (7,8%)
5. алопуринол + аспирин	утицај на ниво мокраћне киселине у серуму и хипоурикемијску ефикасност [ФД]	15 (6,1%)
Прати/модификуј терапију		
1. аспирин + бисопролол	↓ антихипертензивна ефикасност [ФД]	163 (66,5%)
2. аторвастатин + бисопролол	↓ ефикасност хиполипемика [ФД]	140 (57,1%)
3. аспирин + периндоприл	↓ антихипертензивна ефикасност [ФД]	106 (43,3%)
4. аспирин + тикагрелор	↑ ризик од крварења; ↓ ефикасност тикагрелора при дозама одржавања аспирина >100 mg/дневно [ФД; Н]	89 (36,3%)
5. аспирин + фуросемид	↓ антихипертензивна, диуретска и натриуретска ефикасност фуросемида, ↑ ризик од ототоксичности и оштећења бубрежне функције [ФД]	79 (32,2%)
Саветује се опрез		
1. аторвастатин + клопидогрел	↑ ниво аторвастатина, ризик од миопатије и рабдомиолизе [ФК]	122 (49,8%)
2. амлодипин + изосорбид-мононитрат	↑ ризик од хипотензије [ФД]	22 (9,0%)
3. клопидогрел + росувастатин	↑ ниво росувастатина, ризик од миопатије и рабдомиолизе [ФК]	17 (6,9%)
4. алопуринол + фуросемид	↓ хипоурикемијске ефикасности [ФД]	9 (3,7%)
5. амоксицилин + пантопразол	↓ ниво и ефекат амоксицилина [ФК]	7 (2,9%)
ипратропијум + калијум-хлорид	↑ ризик од улцерозних/стенотичних гастроинтестиналних лезија [ФК]	7 (2,9%)
↑ – повећање/повећава/повећан, ↓ – смањење/смањује/смањен.		
*Механизам настанка интеракције: фармакокинетски (ФК), фармакодинамски (ФД), непознат (Н).		

Табела 16. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према *Micromedex*® бази у трећој фази лечења

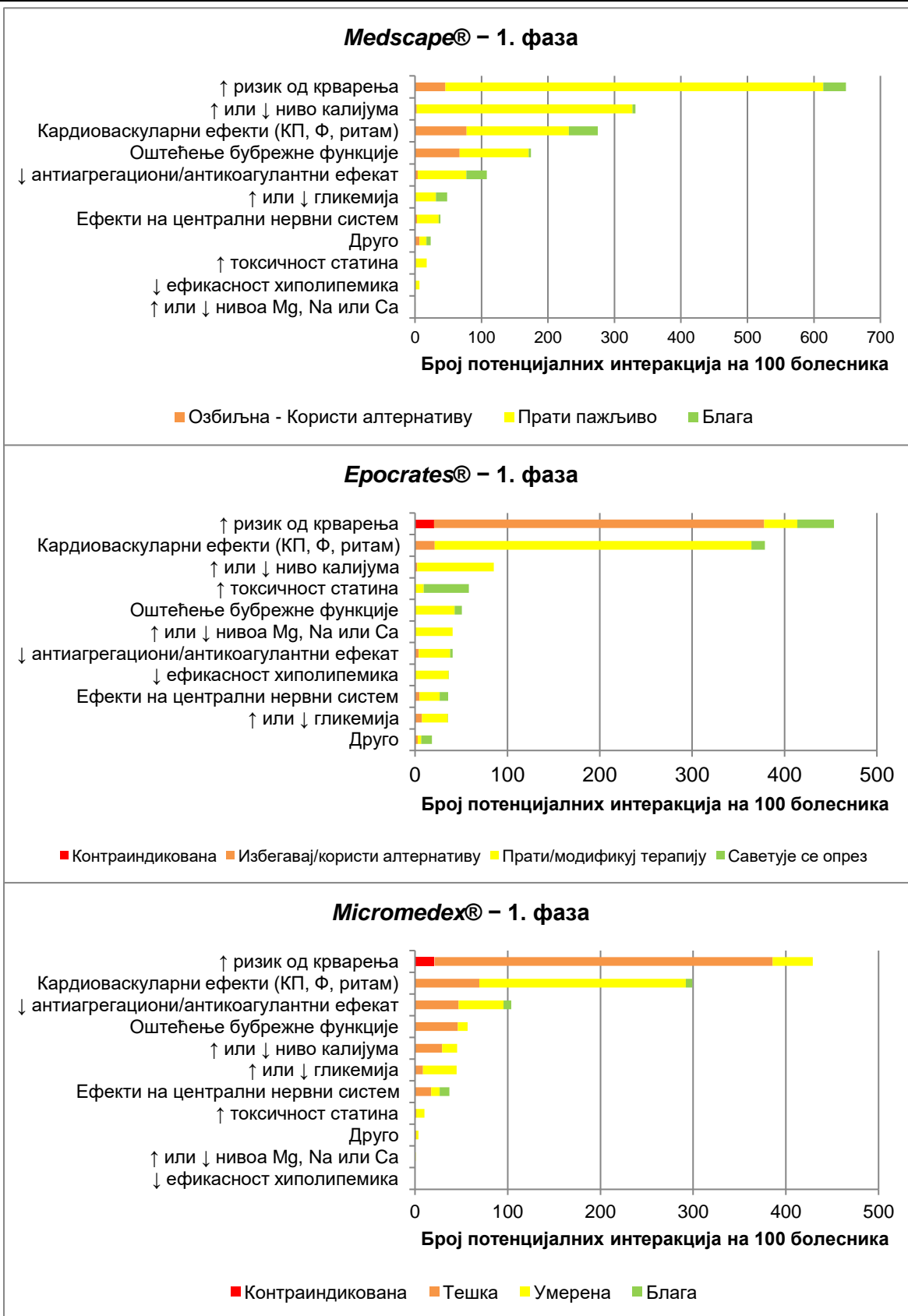
Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције [механизам настанка/поткрепљеност научним доказима/очекивани почетак испољавања*]	Број болесника (%)
Контраиндикована		
1. аспирин + кеторолак	↑ ризик од гастроинтестиналних нежељених ефеката (пептички улкус, гастроинтестинално крварење и/или перфорација), ↑ ниво кеторолака у серуму [ФД и ФК/правична/није прецизиран]	2 (0,8%)
Тешка		
1. аспирин + клопидогрел	↑ ризик од крварења [ФД/правична/није прецизиран]	144 (58,8%)
2. аспирин + тикагрелор	↑ ризик од крварења; ↓ ефикасност тикагрелора при већим дозама аспирина [ФД; Н/правична/није прецизиран]	89 (36,3%)
3. аспирин + фуросемид	↓ ефикасност диуретика и могућа нефротоксичност [ФД/добра/није прецизиран]	79 (32,2%)
4. аспирин + индапамид	↓ ефикасност диуретика и могућа нефротоксичност [ФД/добра/одложен]	45 (18,4%)
аспирин + спиронолактон	↓ ефикасност диуретика, хиперкалемија или могућа нефротоксичност [ФД/добра/није прецизиран]	45 (18,4%)
Умерена		
1. аспирин + бисопролол	↑ крвног притиска [ФД/добра/одложен]	163 (66,5%)
2. аторвастатин + клопидогрел	↓ стварање активног метаболита клопидогрела [ФК/одлична/није прецизиран]	122 (49,8%)
3. аспирин + периндоприл	↓ ефикасност периндоприла [ФД/правична/брз]	106 (43,3%)
4. аспирин + рамиприл	↓ ефикасност рамиприла [ФД/правична/брз]	50 (20,4%)
5. индапамид + периндоприл	↓ крвног притиска [ФД/правична/брз]	46 (18,8%)
Блага		
1. аминофилин + фуросемид	измењена концентрација теофилина [Н/правична/брз]	13 (5,3%)
2. аценокумарол + левотироксин	↑ ризик од крварења [ФД/одлична/одложен]	1 (0,4%)
фуросемид + теофилин	измењена концентрација теофилина [Н/правична/брз]	1 (0,4%)

↑ – повећање/повећава/повећан, ↓ – смањење/смањује/смањен.
 *Механизам настанка интеракције: фармакокинетски (ФК), фармакодинамски (ФД), непознат (Н).
 Поткрепљеност интеракције научним доказима: одлична, добра, правична.
 Очекивани почетак испољавања интеракције: брз, одложен, није прецизиран.

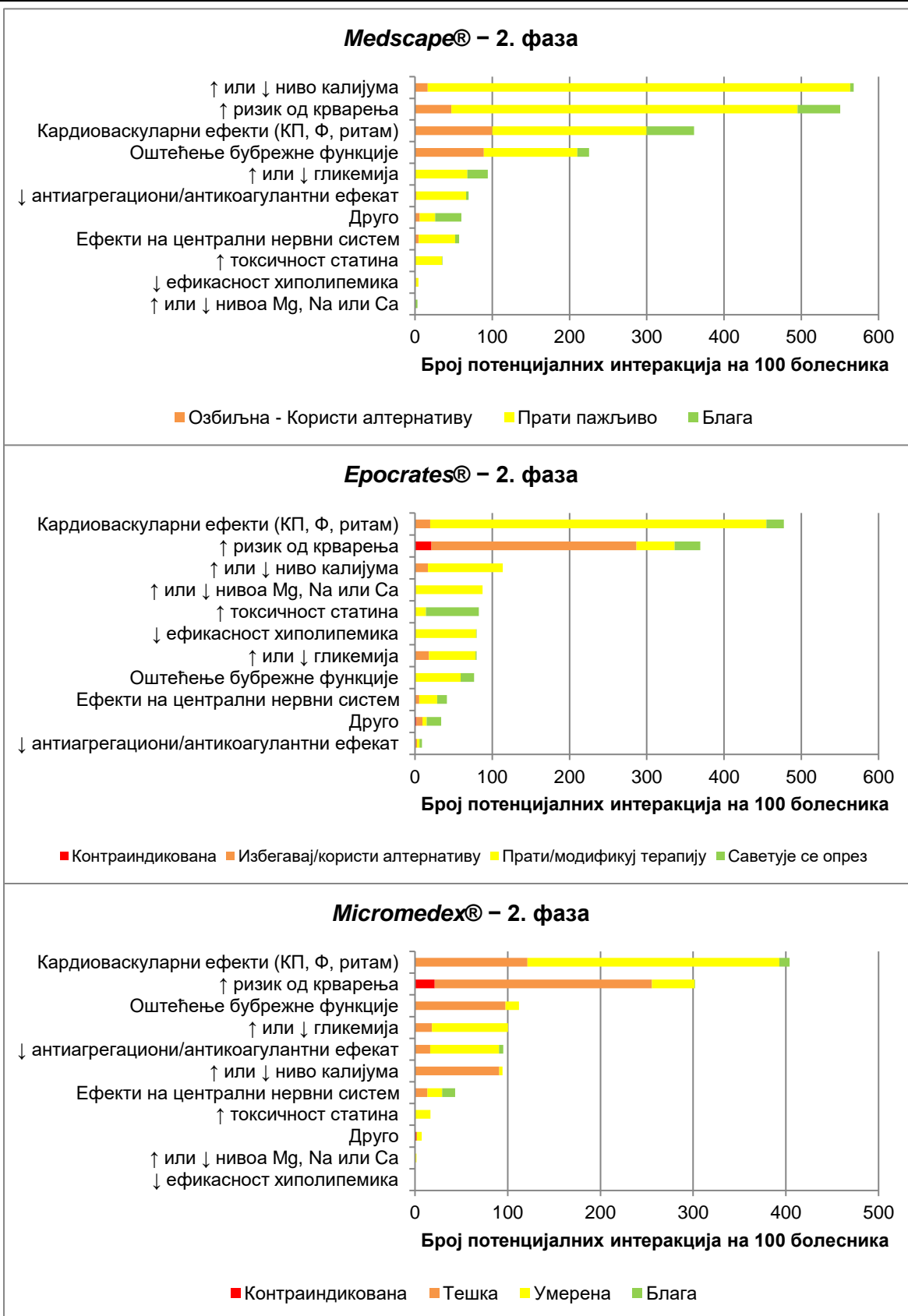
4.2.4 Могући клинички исходи потенцијалних интеракција између лекова и савети за поступак са болесником

Графикон 4, Графикон 5 и Графикон 6 приказују учесталост могућих клиничких исхода потенцијалних интеракција између лекова по базама података и фазама лечења изражену као број потенцијалних интеракција између лекова на 100 болесника. Повећан ризик од крварења био је најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова у 1. фази лечења према свим базама. Редослед учесталости осталих могућих клиничких исхода у 1. фази се донекле разликовао међу базама, па су тако према *Medscape*® бази на другом месту били ефекти на ниво калијума, а на трећем ефекти на кардиоваскуларни систем који могу довести до промена у крвном притиску, фреквенцији и ритму рада срца. Према *Eocrates*® бази редослед је био обрнут: на другом месту били су ефекти на кардиоваскуларни систем, а на трећем ефекти на ниво калијума. По *Micromedex*® бази на другом месту били су ефекти на кардиоваскуларни систем, а на трећем смањење антиагрегационог или антикоагулантног ефекта.

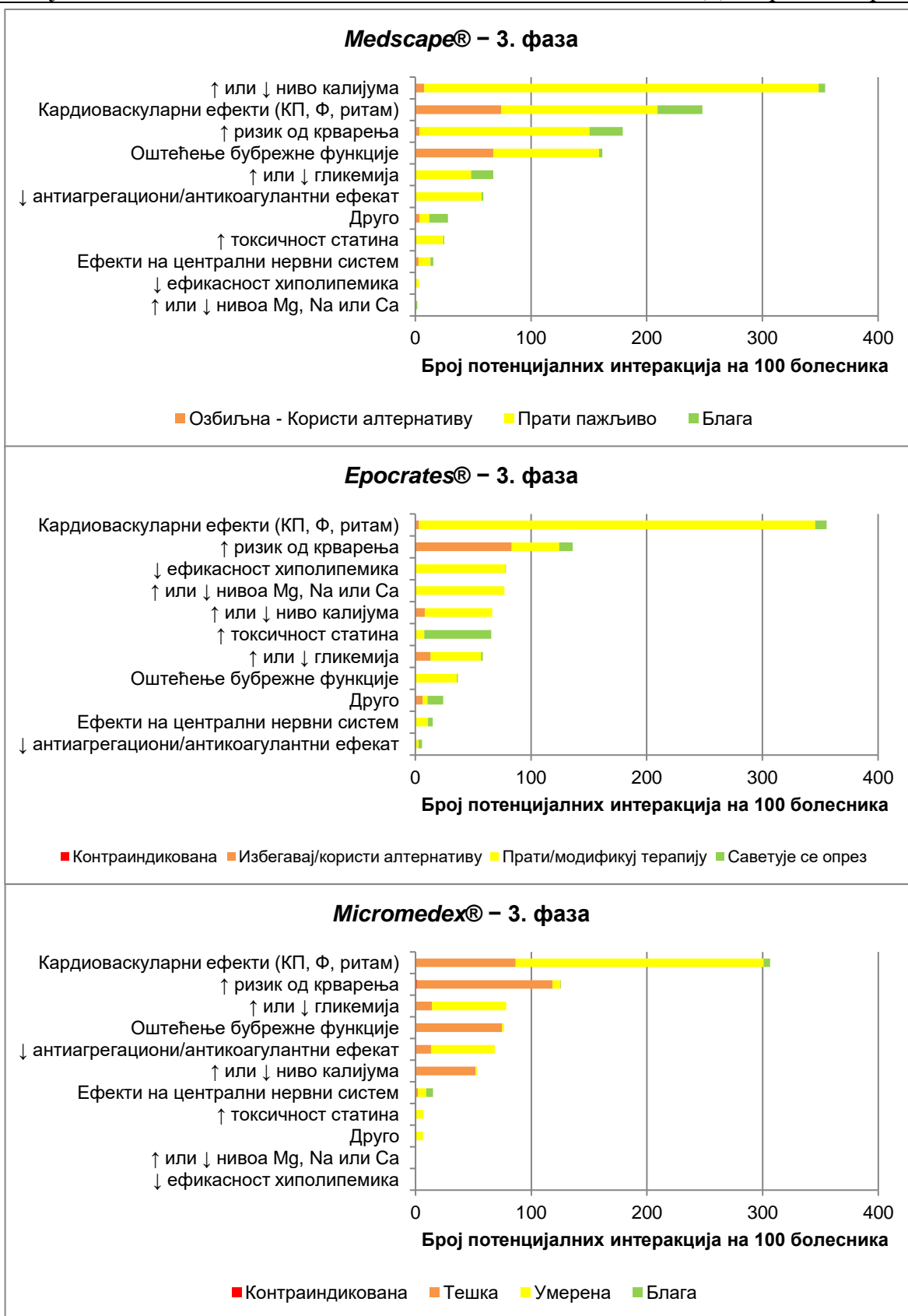
У 2. и 3. фази лечења најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција према *Medscape*® бази био је ефекат на ниво калијума (хипокалемија или хиперкалемија), док су према *Eocrates*® и *Micromedex*® базама најчешћи били ефекти на кардиоваскуларни систем. У 2. фази лечења ризик од крварења био је на другом месту по учесталости према свим базама. На трећем месту по *Medscape*® бази били су ефекти на кардиоваскуларни систем, по *Eocrates*® бази ефекти на ниво калијума, а према *Micromedex*® бази оштећење бубрежне функције. У 3. фази ризик од крварења био је на трећем месту по *Medscape*® бази, а на другом месту по *Eocrates*® и *Micromedex*® базама. На другом месту по *Medscape*® бази били су ефекти на кардиоваскуларни систем. На трећем месту по *Eocrates*® бази била је смањена ефикасност хиполипемика, а према *Micromedex*® бази повећање или смањење гликемије.



Графикон 4. Могући клинички исходи потенцијалних интеракција између лекова у првој фази лечења (КП – крвни притисак, Ф – фреквенција рада срца)



Графикон 5. Могући клинички исходи потенцијалних интеракција између лекова у другој фази лечења (КП – крвни притисак, Ф – фреквенција рада срца)



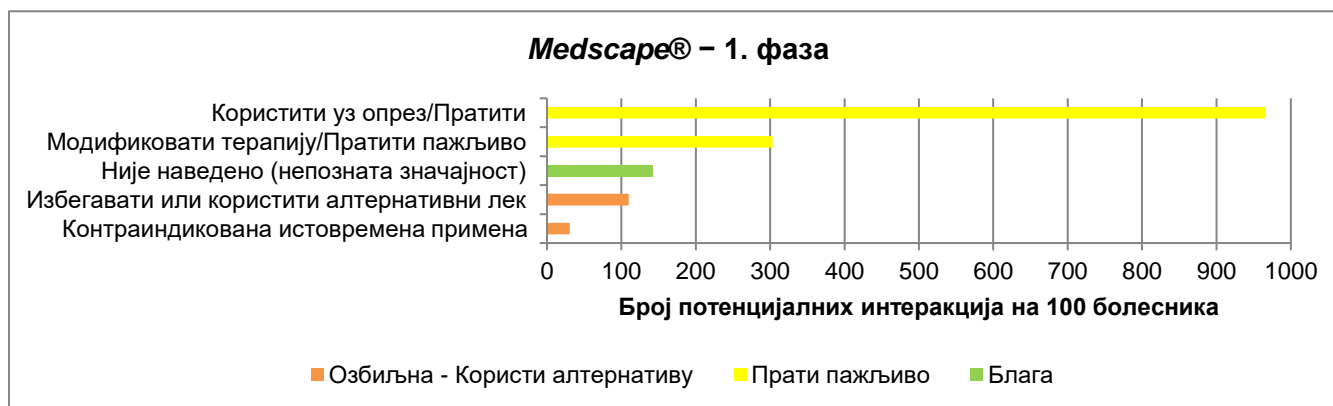
Графикон 6. Могући клинички исходи потенцијалних интеракција између лекова у трећој фази лечења (КП – крвни притисак, Ф – фреквенција рада срца)

Савете за поступак са болесником у односу на примену комбинација лекова које могу довести до потенцијалних интеракција у 1. фази лечења приказују Графикон 7, Графикон 8 и Графикон 9. Према *Medscape*® бази најчешће се саветује да се комбинација лекова користи уз опрез, односно праћење болесника, а након тога најчешћи савет је да се терапија модификује или прати пажљиво. Ови савети су се односили на потенцијалне интеракције типа Прати пажљиво. За Благе потенцијалне интеракције није било конкретног савета, већ је било наведено да је њихова значајност непозната. За потенцијалне интеракције типа Озбиљна – Користи алтернативу најчешће је саветовано да се та комбинација лекова избегава или да се користи алтернативни лек, а у мањем броју случајева било је наведено да је истовремена примена контраиндикована. Идентична учесталост савета по овој бази постојала је и у 2. и у 3. фази лечења (Графикон 10 и Графикон 13).

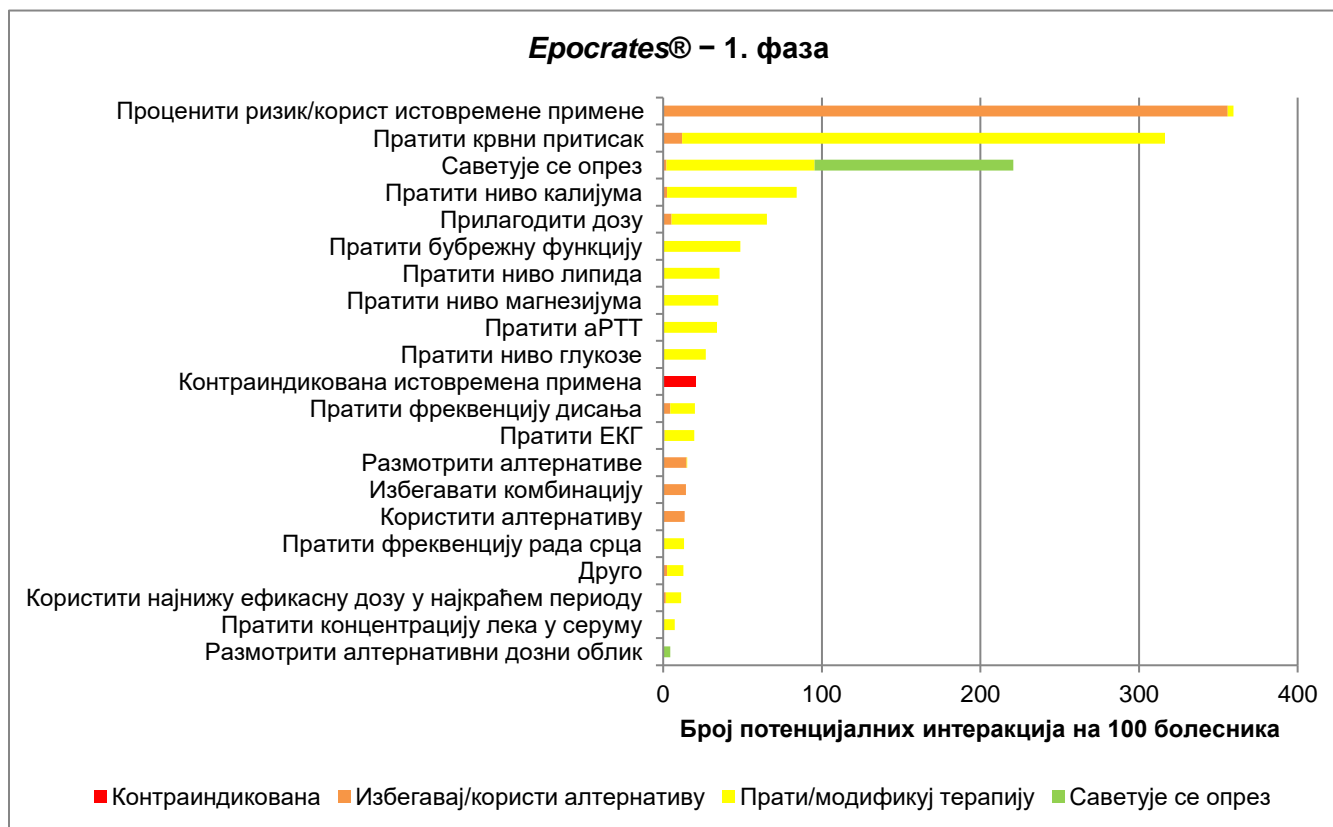
За разлику од *Medscape*® базе, *Eprocrates*® и *Micromedex*® базе пружају нешто детаљније инструкције. По *Eprocrates*® бази у 1. фази лечења најчешћи савет био је да се процени однос ризика и користи истовремене примене лека (већином за потенцијалне интеракције типа Избегавај/користи алтернативу), а након тога је саветовано праћење крвног притиска (доминантно за потенцијалне интеракције типа Прати/модификуј терапију) и опрез при истовременој примени (за потенцијалне интеракције типа Прати/модификуј терапију и Саветује се опрез). По *Micromedex*® бази најчешће је саветовано да се код болесника пази на појаву знакова крварења (доминантно за Тешке потенцијалне интеракције), а након тога следи савет о прилагођавању дозе лекова (који је обухватао Тешке, Умерене и Благе потенцијалне интеракције) и праћењу крвног притиска (за Тешке и Умерене потенцијалне интеракције).

По *Eprocrates*® бази у 2. фази лечења (Графикон 11) најчешћи савет се односио на праћење крвног притиска (већином за потенцијалне интеракције типа Прати/модификуј терапију), а након тога најчешће је саветована примена уз опрез (за потенцијалне интеракције типа Прати/модификуј терапију и Саветује се опрез) и процена односа ризика и користи истовремене примене (за потенцијалне интеракције типа Избегавај/користи алтернативу). Према *Micromedex*® бази (Графикон 12), такође је најчешће саветовано праћење крвног притиска (за Тешке и Умерене потенцијалне интеракције), а након тога прилагођавање дозе и употреба уз опрез (оба за Тешке, Умерене и Благе потенцијалне интеракције).

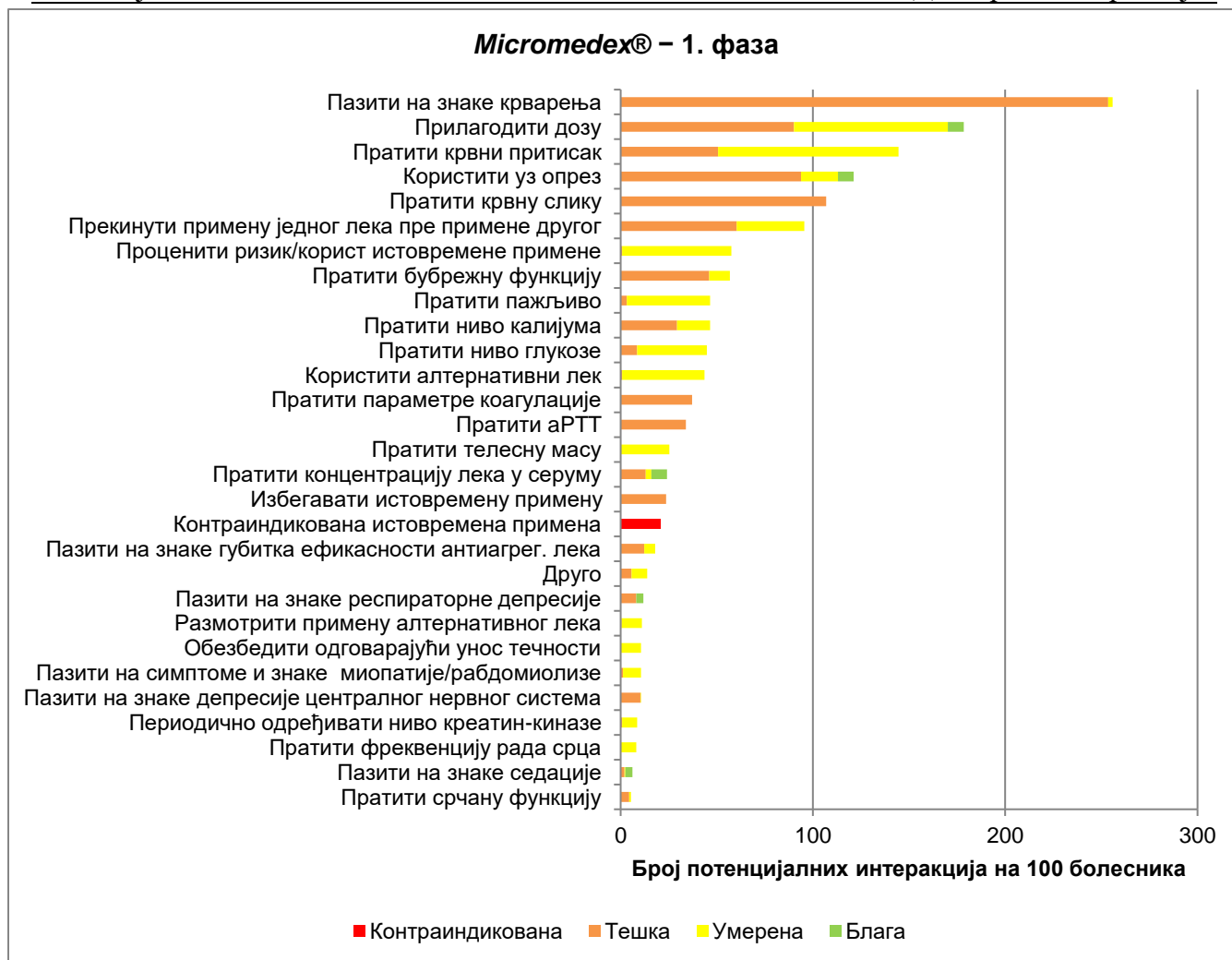
У 3. фази лечења по *Eprocrates*® бази (Графикон 14), такође, је најчешће саветовано праћење крвног притиска (за потенцијалне интеракције типа Прати/модификуј терапију), а након тога је најчешће саветован опрез (за потенцијалне интеракције типа Прати/модификуј терапију и Саветује се опрез) и процена односа ризика и користи истовремене примене (за потенцијалне интеракције типа Избегавај/користи алтернативу). По *Micromedex*® бази (Графикон 15) исто је најчешће саветовано праћење крвног притиска (за Тешке и Умерене потенцијалне интеракције), затим прилагођавање дозе (за Тешке, Умерене и Благе потенцијалне интеракције) и праћење нивоа глукозе (за Умерене и Тешке потенцијалне интеракције).



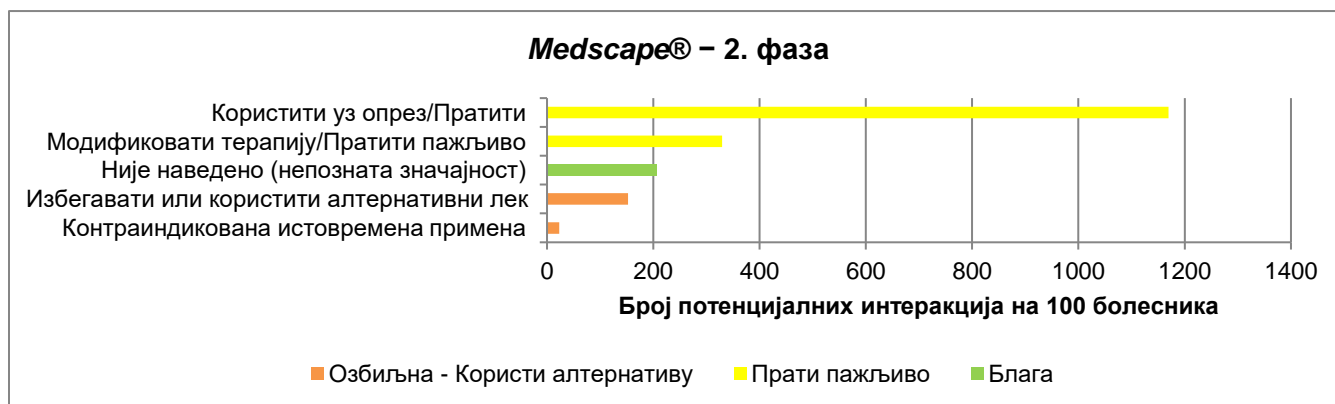
Графикон 7. Савети за поступак са болесником по *Medscape*® бази у првој фази лечења



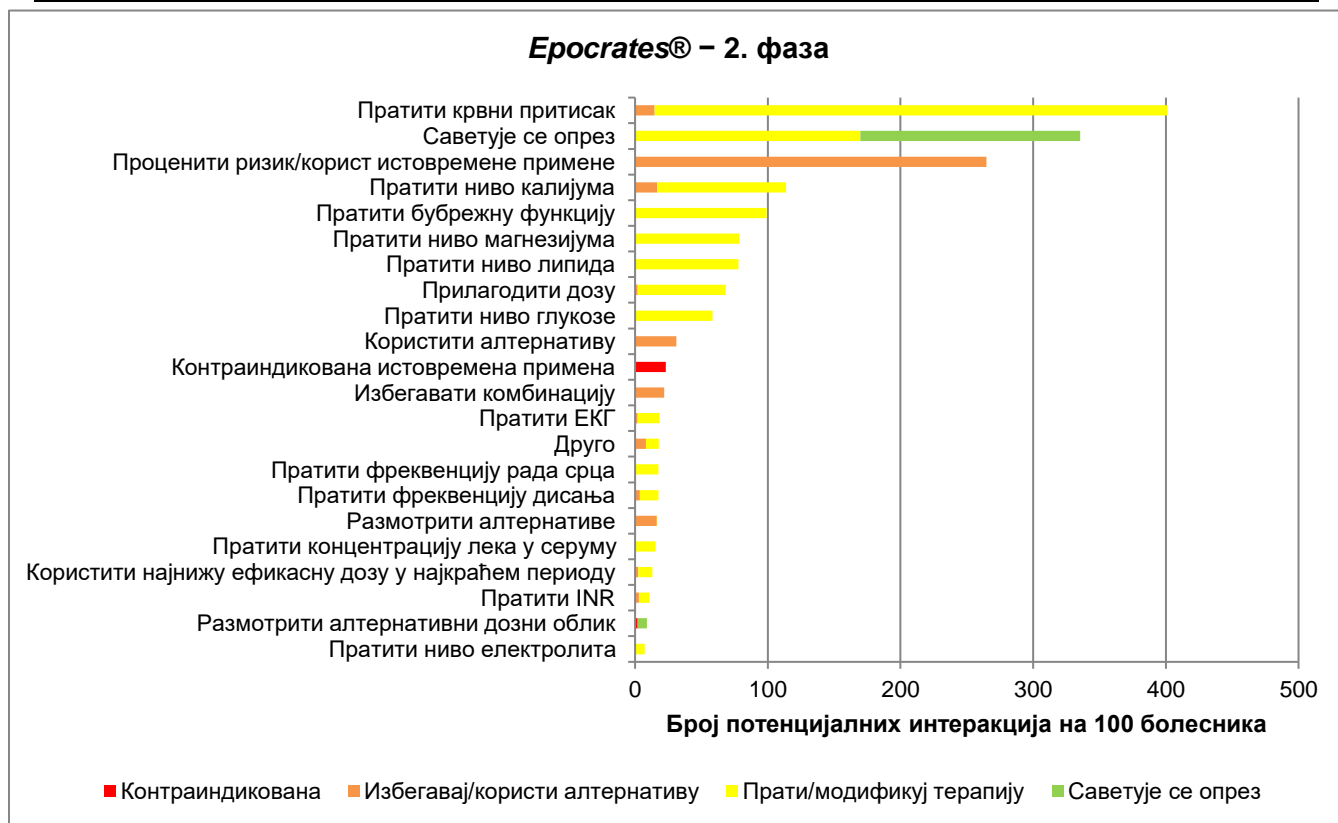
Графикон 8. Савети за поступак са болесником по *Eprocrates*® бази у првој фази лечења



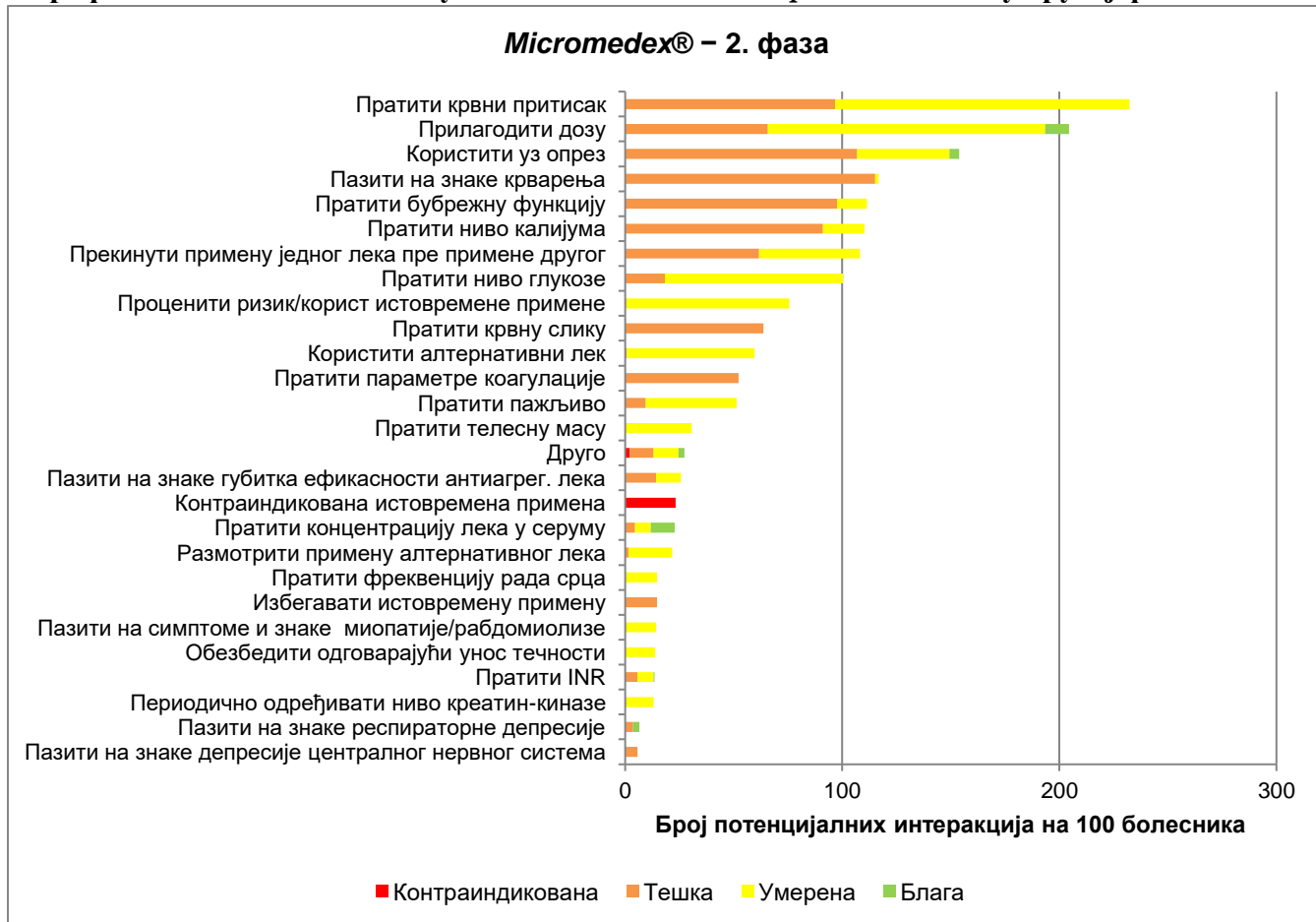
Графикон 9. Савети за поступак са болесником по *Micromedex*® бази у првој фази лечења



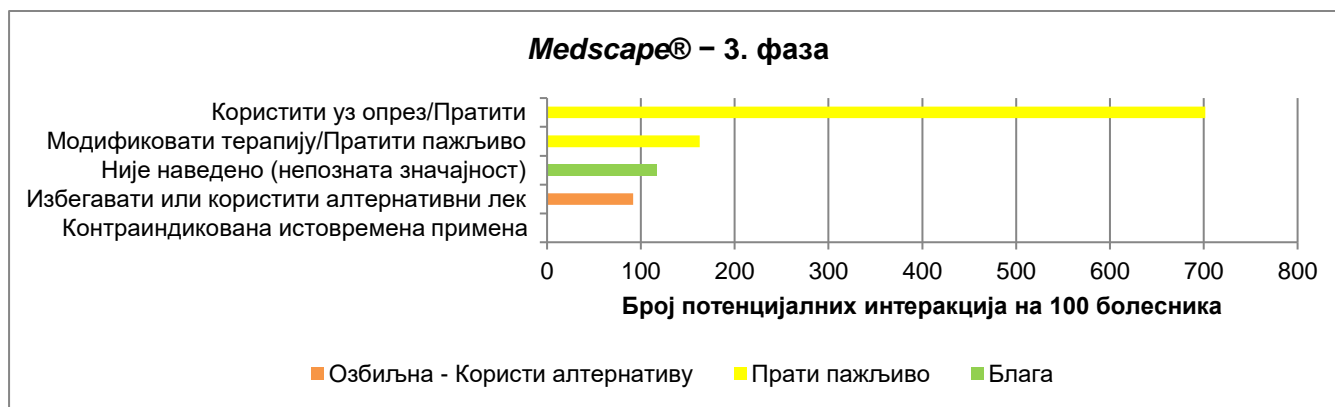
Графикон 10. Савети за поступак са болесником по *Medscape*® бази у другој фази лечења



Графикон 11. Савети за поступак са болесником по *Eprocrates*® бази у другој фази лечења



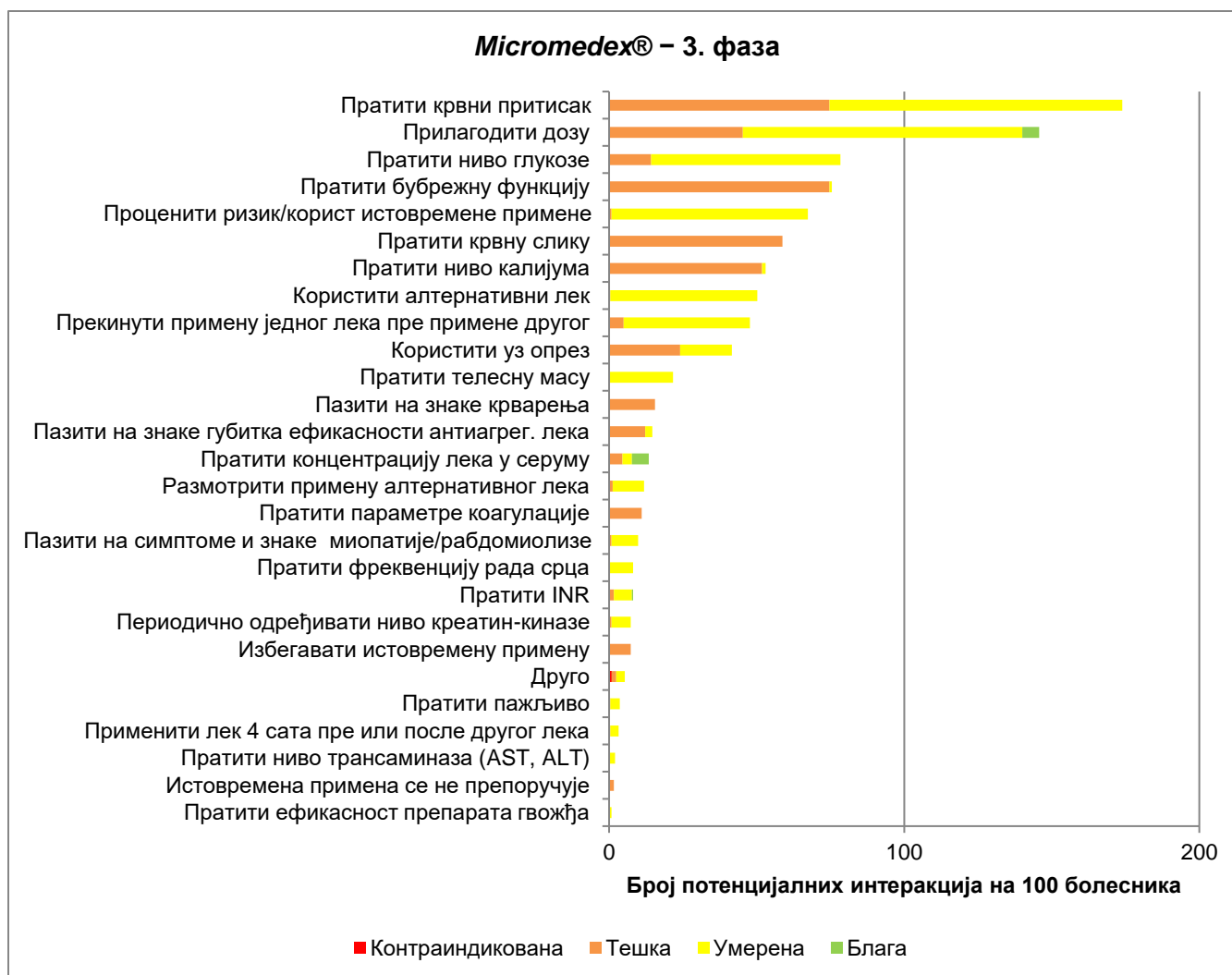
Графикон 12. Савети за поступак са болесником по *Micromedex*® бази у другој фази лечења



Графикон 13. Савети за поступак са болесником по Medscape® бази у трећој фази лечења



Графикон 14. Савети за поступак са болесником по Epocrates® бази у трећој фази лечења



Графикон 15. Савети за поступак са болесником по Micromedex® бази у трећој фази лечења

4.3 Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова

4.3.1 Прва фаза

Резултате хијерархијске мултипле линеарне регресије за појединачне категорије потенцијалних интеракција између лекова у 1. фази лечења приказују Табела 17, Табела 18, Табела 19 и Табела 20. Први корак регресионих модела за број потенцијалних интеракција између лекова према *Medscape*® бази објаснио је 58,2% (Озбиљна – Користи алтернативу), 81,9% (Прати пажљиво) и 70,7% (Блага) варијабилности броја одговарајућих категорија потенцијалних интеракција између лекова. Када су у питању потенцијалне интеракције према *Eprocrates*® бази, први корак регресионих модела објаснио је 63,2% (Контраиндикована), 51,8% (Избегавај/користи алтернативу), 82,2% (Прати/модификуј терапију) и 70,5% (Саветује се опрез) варијабилности броја наведених категорија потенцијалних интеракција између лекова. За потенцијалне интеракције по *Micromedex*® бази први корак регресионих модела објаснио је 63,0% (Контраиндикована), 63,7% (Тешка), 80,2% (Умерена) и 48,1% (Блага) варијабилности броја потенцијалних интеракција између лекова.

Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција између лекова у регресионим моделима биле су следеће варијабле: >6 сати од појаве симптома до пријема, примарна перкутана коронарна интервенција, *NSTE*-АКС, хронична опструктивна болест плућа, делиријум, срчана инсуфицијенција, дијабетес, хиперлипидемија, хипертензија, гојазност, систолни крвни притисак на пријему, *ALT*, *aPTT*, *CRP*, број прописаних лекова, *ACE* инхибитори, аналгетици, антиаритмици, антикоагуланси, антиепилептици, антидепресиви, антидијабетици, бета-блокатори, бронходилататори, кортикостероиди, диуретици и статини. С друге стране, значајни негативни предиктори броја потенцијалних интеракција између лекова били су: коронарографија после 24 сата хоспитализације, астма, цереброваскуларне болести и број лекара који су болеснику прописивали лекове.

Увођењем ефеката интеракција између варијабли у другом кораку хијерархијске мултипле линеарне регресионе анализе (Табела 20) дошло је до значајног повећања процента објашњене варијабилности броја потенцијалних интеракција категорије Прати/модификуј терапију по *Eprocrates*® бази (са 82,2% на 82,9%, $p = 0,036$) и броја Тешких потенцијалних интеракција по *Micromedex*® бази (са 63,7% на 65,8%, $p = 0,004$). На број потенцијалних интеракција категорије Прати/модификуј терапију по *Eprocrates*® бази значајно је позитивно утицала интеракција варијабли *NSTE*-АКС × Коронарографија после 24 сата хоспитализације, а на број Тешких потенцијалних интеракција по

Micromedex® бази интеракција варијабли *Charlson*-ов индекс коморбидитета × Дужина хоспитализације.

Табела 17. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по *Medscape*® бази у првој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Озбиљна – Користи алтернативу	<i>n</i> = 245		
<i>CRP</i>	0,008	0,001; 0,015	0,019*
Број прописаних лекова	0,117	0,066; 0,168	0,000*
Аналгетици	1,061	0,722; 1,400	0,000*
<i>ACE</i> инхибитори	1,052	0,702; 1,402	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,582; 15,606 (0,000*)		
Прати пажљиво	<i>n</i> = 245		
Срчана инсуфицијенција	5,633	2,302; 8,964	0,001*
<i>ALT</i>	0,026	0,008; 0,044	0,005*
Примарна перкутана коронарна интервенција (ПКИ)	1,504	0,061; 2,948	0,041*
Број лекара који су болеснику прописивали лекове	-0,783	-1,468; -0,098	0,025*
Број прописаних лекова	1,134	0,951; 1,316	0,000*
Аналгетици	3,719	2,465; 4,974	0,000*
<i>ACE</i> инхибитори	2,332	0,989; 3,676	0,001*
Бета-блокатори	3,473	2,216; 4,730	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,819; 47,994 (0,000*)		
Блага	<i>n</i> = 245		
Коронарографија после 24 сата хоспитализације	-0,623	-1,072; -0,173	0,007*
Астма	-1,311	-2,312; -0,309	0,011*
<i>CRP</i>	0,011	0,004; 0,018	0,003*
Примарна перкутана коронарна интервенција (ПКИ)	0,541	0,133; 0,950	0,010*
Број лекара који су болеснику прописивали лекове	-0,197	-0,391; -0,002	0,048*
Број прописаних лекова	0,148	0,089; 0,207	0,000*
Антидијабетици	0,699	0,110; 1,289	0,020*
Аналгетици	0,969	0,611; 1,328	0,000*
Кортикостероиди	1,927	1,035; 2,819	0,000*
Диуретици	1,663	1,274; 2,052	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,707; 27,073 (0,000*)		

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно (*p* < 0,05).

Варијабле унете у првом кораку: **Озбиљна – Користи алтернативу:** старост, мушки пол, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *NSTE-АКС*, дужина хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, *ССИ*, срчана инсуфицијенција, претходни инфаркт миокарда/ангина пекторис, инфекција, хипертензија, дијабетес, *ТИМ* ризик скор на пријему, *CRP*, примарна ПКИ, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, аналгетици, *ACE* инхибитори, антибиотици; **Прати пажљиво:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *ССИ*, срчана инсуфицијенција, астма, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, *ТИМ* ризик скор на пријему, *ALT*, примарна ПКИ, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, аналгетици, *ACE* инхибитори, бета-блокатори; **Блага:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *ССИ*, астма, инфекција, хипертензија, дијабетес, *ТИМ* ризик скор на пријему, *CRP*, примарна ПКИ, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антидијабетици, антибиотици, аналгетици, кортикостероиди, диуретици.

Интеракције између варијабли унете у другом кораку за све категорије потенцијалних интеракција:

NSTE-АКС × Коронарографија после 24 сата хоспитализације, *ССИ* × Дужина хоспитализације, Дијабетес × Хипертензија.

Табела 18. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по *Eprocrates*® бази у првој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Контраиндикована	<i>n</i> = 245		
Хипертензија	0,096	0,007; 0,186	0,035*
Примарна перкутана коронарна интервенција (ПКИ)	0,106	0,013; 0,198	0,025*
Аналгетици	0,702	0,623; 0,781	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,632; 20,309 (0,000*)		
Избегавај/користи алтернативу	<i>n</i> = 245		
Делиријум	1,406	0,292; 2,519	0,014*
<i>aPTT</i>	0,025	0,009; 0,041	0,002*
Број прописаних лекова	0,104	0,046; 0,163	0,001*
Антикоагуланси	1,471	0,108; 2,833	0,034*
Аналгетици	1,428	1,023; 1,834	0,000*
Бета-блокатори	0,564	0,162; 0,966	0,006*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,518; 11,396 (0,000*)		
Прати/модификуј терапију	<i>n</i> = 245		
Константа	-8,140	-11,997; -4,284	0,000*
<i>NSTE</i> -АКС	1,230	0,294; 2,166	0,010*
Коронарографија после 24 сата хоспитализације	-1,278	-2,369; -0,186	0,022*
Срчана инсуфицијенција	3,896	1,582; 6,211	0,001*
Цереброваскуларне болести	-1,955	-3,505; -0,406	0,014*
Астма	-2,909	-5,302; -0,517	0,017*
Систолни крвни притисак на пријему	0,024	0,010; 0,038	0,001*
<i>ALT</i>	0,017	0,004; 0,029	0,008*
Примарна перкутана коронарна интервенција (ПКИ)	1,478	0,474; 2,482	0,004*
Број прописаних лекова	0,641	0,513; 0,770	0,000*
<i>ACE</i> инхибитори	1,241	0,283; 2,199	0,011*
Бета-блокатори	2,506	1,632; 3,379	0,000*
Диуретици	4,343	3,379; 5,307	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,822; 48,976 (0,000*)		
Саветује се опрез	<i>n</i> = 245		
<i>aPTT</i>	0,027	0,016; 0,037	0,000*
<i>ALT</i>	0,007	0,003; 0,010	0,001*
Број прописаних лекова	0,129	0,090; 0,167	0,000*
Аналгетици	1,178	0,913; 1,442	0,000*
Кортикостероиди	1,865	1,175; 2,555	0,000*
Статини	0,488	0,235; 0,740	0,000*
Антиепилептици	1,723	0,885; 2,561	0,000*
Антидепресиви	2,928	1,644; 4,212	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,705; 25,351 (0,000*)		

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно (*p* < 0,05).

Варијабле унете у првом кораку: *Контраиндикована:* старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE*-АКС, коронарографија после 24 сата хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, *CCI*, хипертензија, дијабетес, гојазност, *TIMI* ризик скор на пријему, фреквенција срчаног рада на пријему, систолни крвни притисак на пријему, дијастолни крвни притисак на пријему, примарна ПКИ, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, аналгетици; **Избегавај/користи алтернативу:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE*-АКС, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *CCI*, делиријум, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, *aPTT*, примарна ПКИ, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антикоагуланси, аналгетици, *ACE* инхибитори, бета-блокатори; **Прати/модификуј терапију:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE*-АКС, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *CCI*, астма, срчана инсуфицијенција, цереброваскуларне болести, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, систолни крвни притисак на пријему, *ALT*, примарна ПКИ, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, *ACE* инхибитори, бета-блокатори, диуретици; **Саветује се опрез:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE*-АКС, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *CCI*, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, *aPTT*, *ALT*, калијум, примарна ПКИ, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, аналгетици, кортикостероиди, статини, антиепилептици, антидепресиви.

Интеракције између варијабли унете у другом кораку за све категорије потенцијалних интеракција: *NSTE*-АКС × Коронарографија после 24 сата хоспитализације, *CCI* × Дужина хоспитализације, Дијабетес × Хипертензија.

Табела 19. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по *Micromedex*® бази у првој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Контраиндикована	<i>n</i> = 245		
Константа	0,387	0,013; 0,762	0,043*
Хипертензија	0,110	0,017; 0,203	0,021*
Гојазност	0,212	0,062; 0,362	0,006*
Примарна перкутана коронарна интервенција (ПКИ)	0,113	0,017; 0,208	0,022*
Аналгетици	0,720	0,638; 0,802	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,630; 19,057 (0,000*)		
Тешка	<i>n</i> = 245		
Константа	-2,907	-5,504; -0,311	0,028*
Дијабетес	0,827	0,114; 1,539	0,023*
<i>aPTT</i>	0,056	0,033; 0,079	0,000*
<i>ALT</i>	0,012	0,003; 0,020	0,007*
Примарна перкутана коронарна интервенција (ПКИ)	0,963	0,265; 1,661	0,007*
Број прописаних лекова	0,250	0,159; 0,340	0,000*
Антиаритмици	0,818	0,202; 1,433	0,009*
Аналгетици	2,393	1,803; 2,983	0,000*
Диуретици	1,349	0,692; 2,006	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,637; 19,661 (0,000*)		
Умерена	<i>n</i> = 245		
Константа	-4,248	-7,099; -1,397	0,004*
Срчана инсуфицијенција	1,728	0,396; 3,060	0,011*
Хронична опструктивна болест плућа	1,082	0,238; 1,927	0,012*
Систолни крвни притисак на пријему	0,012	0,004; 0,020	0,003*
Број прописаних лекова	0,350	0,271; 0,428	0,000*
Антидијабетици	1,681	0,902; 2,460	0,000*
<i>АСЕ</i> инхибитори	0,876	0,328; 1,423	0,002*
Бета-блокатори	1,419	0,915; 1,922	0,000*
Диуретици	1,139	0,586; 1,692	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,802; 43,014 (0,000*)		
Блага	<i>n</i> = 245		
Константа	-0,582	-1,088; -0,075	0,025*
>6 сати од појаве симптома до пријема	0,152	0,039; 0,265	0,008*
Срчана инсуфицијенција	0,635	0,293; 0,977	0,000*
Хиперлипидемија	0,216	0,090; 0,342	0,001*
Број прописаних лекова	0,046	0,029; 0,063	0,000*
Бронходилататори	0,651	0,441; 0,862	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,481; 10,390 (0,000*)		

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$).

Варијабле унетe у првом кораку: **Контраиндикована:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, коронарографија после 24 сата хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, *ССИ*, деменција, хипертензија, дијабетес, гојазност, *ТИМ* ризик скор на пријему, фреквенција срчаног рада на пријему, систолни крвни притисак на пријему, дијастолни крвни притисак на пријему, примарна ПКИ, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, аналгетици; **Тешка:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, коронарографија после 24 сата хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, *ССИ*, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, *ТИМ* ризик скор на пријему, *aPTT*, *ALT*, примарна ПКИ, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антиаритмици, аналгетици, диуретици; **Умерена:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *ССИ*, хронична опструктивна болест плућа, срчана инсуфицијенција, цереброваскуларне болести, хипертензија, дијабетес, *ТИМ* ризик скор на пријему, систолни крвни притисак на пријему, калијум, примарна ПКИ, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антидијабетици, *АСЕ* инхибитори, бета-блокатори, диуретици; **Блага:** старост, мушки пол, *NSTE-АКС*, дужина хоспитализације, коронарографија после 24 сата хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, *ССИ*, срчана инсуфицијенција, хронична опструктивна болест плућа, пнеумонија, претходни инфаркт миокарда/ангина пекторис, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, *ТИМ* ризик скор на пријему, примарна ПКИ, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, бронходилататори.

Интеракције између варијабли унетe у другом кораку за све категорије потенцијалних интеракција: *NSTE-АКС* × Коронарографија после 24 сата хоспитализације, *ССИ* × Дужина хоспитализације, Дијабетес × Хипертензија.

Табела 20. Значајне интеракције између варијабли у првој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Прати/модификуј терапију по <i>Eprocates</i>® бази			
<i>n</i> = 245			
Константа	-7,885	-11,722; -3,998	0,000*
Коронарографија после 24 сата хоспитализације	-3,416	-5,254; -1,578	0,000*
Срчана инсуфицијенција	4,218	1,904; 6,533	0,000*
Астма	-2,867	-5,261; -0,474	0,019*
Цереброваскуларне болести	-2,112	-3,655; -0,569	0,008*
Систолни крвни притисак на пријему	0,023	0,009; 0,036	0,001*
<i>ALT</i>	0,018	0,006; 0,030	0,004*
Примарна перкутана коронарна интервенција (ПКИ)	1,122	0,098; 2,147	0,032*
Број прописаних лекова	0,654	0,526; 0,782	0,000*
<i>ACE</i> инхибитори	1,330	0,380; 2,281	0,006*
Бета-блокатори	2,563	1,692; 3,433	0,000*
Диуретици	4,308	3,355; 5,261	0,000*
<i>NSTE</i> -АКС × Коронарографија после 24 сата хоспитализације	2,928	0,900; 4,955	0,005*
Промена R^2 (<i>p</i>)	0,007 (0,036*)		
R^2 ; <i>F</i> (<i>p</i>) за други корак мултипле линеарне регресије	0,829; 44,304 (0,000*)		
Тешка по <i>Micromedex</i>® бази			
<i>n</i> = 245			
Константа	-3,489	-6,079; -0,900	0,008*
Дијабетес	2,145	0,738; 3,553	0,003*
<i>aPTT</i>	0,053	0,030; 0,076	0,000*
<i>ALT</i>	0,013	0,004; 0,021	0,003*
Примарна перкутана коронарна интервенција (ПКИ)	0,906	0,200; 1,612	0,012*
Број прописаних лекова	0,252	0,163; 0,341	0,000*
Антиаритмици	0,871	0,268; 1,475	0,005*
Аналгетици	2,433	1,852; 3,014	0,000*
Диуретици	1,416	0,772; 2,060	0,000*
<i>Charlson</i> -ов индекс коморбидитета × Дужина хоспитализације	0,059	0,025; 0,093	0,001*
Промена R^2 (<i>p</i>)	0,021 (0,004*)		
R^2 ; <i>F</i> (<i>p</i>) за други корак мултипле линеарне регресије	0,658; 18,486 (0,000*)		
Скраћенице: <i>B</i> – Нестандардизовани коефицијент; <i>CI</i> – Интервал поверења; <i>p</i> – Статистичка значајност;			
* – Статистички значајно ($p < 0,05$).			

4.3.2 Друга фаза

Резултате хијерархијске мултипле линеарне регресије за појединачне категорије потенцијалних интеракција између лекова у 2. фази лечења приказују Табела 21, Табела 22, Табела 23 и Табела 24. Први корак регресионих модела за број потенцијалних интеракција између лекова према *Medscape*® бази објаснио је 63,9% (Озбиљна – Користи алтернативу), 83,1% (Прати пажљиво) и 73,7% (Блага) варијабилности броја одговарајућих категорија потенцијалних интеракција између лекова. Када су у питању потенцијалне интеракције према *Epocrates*® бази, први корак регресионих модела објаснио је 61,6% (Контраиндикована), 68,5% (Избегавај/користи алтернативу), 82,1% (Прати/модификуј терапију) и 71,1% (Саветује се опрез) варијабилности броја наведених категорија потенцијалних интеракција између лекова. За потенцијалне интеракције по *Micromedex*® бази први корак регресионих модела објаснио је 66,8% (Контраиндикована), 69,2% (Тешка), 80,3% (Умерена) и 59,9% (Блага) варијабилности броја потенцијалних интеракција између лекова.

У регресионим моделима конзистентна позитивна повезаност са бројем потенцијалних интеракција између лекова показана је за следеће варијабле: мушки пол, дужина хоспитализације, *Charlson*-ов индекс коморбидитета, делиријум, раније присутне аритмије, *TIMI* ризик скор на пријему, *ALT*, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, *ACE* инхибитори, аналгетици, антиаритмици, антикоагуланси, антиепилептици, антидепресиви, антидијабетици, антипсихотици, бета-блокатори, бронходилататори и диуретици. С друге стране, значајна негативна повезаност са бројем потенцијалних интеракција између лекова конзистентно је показана за следеће варијабле: механичка вентилација, деменција, *aPTT* и податак о алергији на лекове у медицинској документацији. Може се запазити да се ефекат два фактора разликовао у зависности од категорије потенцијалних интеракција између лекова: тип АКС и дијабетес. *NSTE*-АКС је био позитиван предиктор броја потенцијалних интеракција категорије Прати/модификуј терапију по *Epocrates*® бази, док је *STE*-АКС био позитиван предиктор броја Контраиндикованих потенцијалних интеракција по *Micromedex*® бази. Дијабетес је био позитиван предиктор броја потенцијалних интеракција категорије Избегавај/користи алтернативу по *Epocrates*® бази, а негативан предиктор броја Контраиндикованих потенцијалних интеракција по *Micromedex*® бази.

Увођењем ефеката интеракција између варијабли у другом кораку хијерархијске мултипле линеарне регресионе анализе (Табела 24) дошло је до значајног повећања

процента објашњене варијабилности броја Благих потенцијалних интеракција по *Medscape*® бази (са 73,7% на 74,9%, $p = 0,005$). Две интеракције између варијабли биле су значајно позитивно повезане са бројем потенцијалних интеракција ове категорије: Дијабетес \times Хипертензија и *Charlson*-ов индекс коморбидитета \times Дужина хоспитализације.

Табела 21. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по *Medscape*® бази у другој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Озбиљна – Користи алтернативу	<i>n</i> = 245		
Деменција	-2,665	-4,243; -1,088	0,001*
Број прописаних лекова	0,128	0,075; 0,180	0,000*
Антидепресиви	1,715	0,823; 2,606	0,000*
Аналгетици	1,232	0,894; 1,570	0,000*
АСЕ инхибитори	0,829	0,492; 1,165	0,000*
Антиепилептици	1,326	0,472; 2,180	0,002*
Диуретици	0,380	0,045; 0,715	0,026*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,639; 18,763 (0,000*)		
Прати пажљиво	<i>n</i> = 245		
Константа	-9,911	-14,838; -4,984	0,000*
<i>ТМ</i> ризик скор на пријему	0,596	0,169; 1,023	0,006*
Механичка вентилација	-4,556	-8,519; -0,592	0,024*
Број прописаних лекова	0,971	0,743; 1,199	0,000*
Антикоагуланси	3,683	2,359; 5,007	0,000*
Аналгетици	4,368	3,047; 5,689	0,000*
Бета-блокатори	3,447	2,187; 4,708	0,000*
Бронходилататори	2,141	0,148; 4,135	0,035*
Диуретици	3,999	2,694; 5,303	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,831; 55,139 (0,000*)		
Блага	<i>n</i> = 245		
Константа	-2,821	-4,532; -1,110	0,001*
Механичка вентилација	-1,493	-2,923; -0,063	0,041*
Број лекара који су болеснику прописивали лекове	0,297	0,068; 0,526	0,011*
Број прописаних лекова	0,212	0,141; 0,284	0,000*
Антидијабетици	1,223	0,599; 1,847	0,000*
Аналгетици	0,947	0,492; 1,402	0,000*
Диуретици	1,389	0,935; 1,843	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,737; 31,329 (0,000*)		

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$).

Варијабле унете у првом кораку:

Озбиљна – Користи алтернативу: старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, >6 сати од појаве симптома до пријема, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *СС*, деменција, хипертензија, дијабетес, *ТМ* ризик скор на пријему, *аРТТ*, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антидепресиви, аналгетици, антиепилептици, диуретици, *АСЕ* инхибитори; **Прати пажљиво:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *СС*, срчана инсуфицијенција, *ТМ* ризик скор на пријему, хипертензија, дијабетес, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антикоагуланси, аналгетици, *АСЕ* инхибитори, бета-блокатори, бронходилататори, диуретици; **Блага:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *NSTE-АКС*, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, *СС*, *ТМ* ризик скор на пријему, пнеумонија, хипертензија, дијабетес, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антидијабетици, антибиотици, аналгетици, кортикостероиди, диуретици.

Интеракције између варијабли унете у другом кораку за све категорије потенцијалних интеракција:

СС \times Дужина хоспитализације, Дијабетес \times Хипертензија.

Табела 22. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по *Eprocrates*® бази у другој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Контраиндикована	<i>n</i> = 245		
Механичка вентилација	-0,351	-0,624; -0,078	0,012*
Деменција	-0,455	-0,872; -0,038	0,032*
Аналгетици	0,721	0,629; 0,813	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,616; 18,971 (0,000*)		
Избегавај/користи алтернативу	<i>n</i> = 245		
Константа	-1,736	-3,242; -0,230	0,024*
Мушки пол	0,398	0,045; 0,750	0,027*
Дужина хоспитализације	0,090	0,035; 0,144	0,001*
Раније присутне аритмије	1,217	0,243; 2,191	0,015*
Дијабетес	0,591	0,127; 1,056	0,013*
Број прописаних лекова	0,147	0,092; 0,201	0,000*
Антикоагуланси	2,204	1,815; 2,594	0,000*
Аналгетици	1,126	0,729; 1,523	0,000*
Бета-блокатори	0,543	0,167; 0,918	0,005*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,685; 25,794 (0,000*)		
Прати/модификуј терапију	<i>n</i> = 245		
Константа	-5,722	-9,450; -1,994	0,003*
<i>NSTE</i> -АКС	1,537	0,546; 2,527	0,003*
<i>Charlson</i> -ов индекс коморбидитета (<i>CCI</i>)	0,402	0,008; 0,797	0,046*
<i>TIMI</i> ризик скор на пријему	0,463	0,154; 0,771	0,003*
Број прописаних лекова	0,713	0,574; 0,852	0,000*
Антиаритмици	2,851	1,720; 3,982	0,000*
Антипсихотици	3,863	1,599; 6,128	0,001*
Бета-блокатори	2,340	1,438; 3,242	0,000*
Диуретици	3,696	2,758; 4,634	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,821; 54,149 (0,000*)		
Саветује се опрез	<i>n</i> = 245		
Константа	-1,602	-2,824; -0,380	0,010*
Деменција	-2,056	-3,427; -0,685	0,003*
<i>ALT</i>	0,007	0,003; 0,011	0,001*
Број лекара који су болеснику прописивали лекове	0,229	0,085; 0,374	0,002*
Број прописаних лекова	0,111	0,068; 0,154	0,000*
Аналгетици	1,162	0,875; 1,449	0,000*
Антиепилептици	1,002	0,265; 1,740	0,008*
Антидепресиви	3,211	2,417; 4,006	0,000*
Бронходилататори	0,679	0,272; 1,086	0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,711; 24,783 (0,000*)		

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно (*p* < 0,05).

Варијабле унете у првом кораку: **Контраиндикована:** старост, мушки пол, *STE*-АКС, дужина хоспитализације, коронарографија после 24 сата хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, *CCI*, деменција, делиријум, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, *aPTT*, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, аналгетици; **Избегавај/користи алтернативу:** старост, мушки пол, *STE*-АКС, дужина хоспитализације, коронарографија после 24 сата хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, *CCI*, раније присутне аритмије, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антикоагуланси, аналгетици, бета-блокатори; **Прати/модификуј терапију:** старост, мушки пол, *NSTE*-АКС, дужина хоспитализације, коронарографија после 24 сата хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, *CCI*, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антиаритмици, бета-блокатори, диуретици, антипсихотици; **Саветује се опрез:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE*-АКС, коронарографија после 24 сата хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, *CCI*, деменција, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, *ALT*, серумски креатинин, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антидепресиви, аналгетици, антиепилептици, бронходилататори.

Интеракције између варијабли унете у другом кораку за све категорије потенцијалних интеракција:
CCI × Дужина хоспитализације, Дијабетес × Хипертензија.

Табела 23. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по Micromedex® бази у другој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Контраиндикована	<i>n</i> = 245		
STE-АКС	0,121	0,047; 0,195	0,001*
Деменција	-0,528	-0,915; -0,142	0,008*
Делиријум	0,322	0,094; 0,551	0,006*
Дијабетес	-0,121	-0,219; -0,023	0,016*
<i>aPTT</i>	-0,004	-0,007; 0,000	0,024*
Механичка вентилација	-0,313	-0,565; -0,061	0,015*
Аналгетици	0,731	0,647; 0,815	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,668; 26,844 (0,000*)		
Тешка	<i>n</i> = 245		
<i>ТМI</i> ризик скор на пријему	0,259	0,034; 0,484	0,024*
Број прописаних лекова	0,292	0,184; 0,399	0,000*
Антиаритмици	1,075	0,213; 1,937	0,015*
Антидепресиви	2,117	0,287; 3,947	0,024*
Антикоагуланси	1,157	0,489; 1,824	0,001*
Аналгетици	2,270	1,575; 2,966	0,000*
Диуретици	1,851	1,169; 2,534	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,692; 22,670 (0,000*)		
Умерена	<i>n</i> = 245		
Константа	-2,423	-4,374; -0,471	0,015*
Податак о алергији на лекове у медицинској документацији	-0,784	-1,391; -0,177	0,012*
Број прописаних лекова	0,377	0,306; 0,448	0,000*
Антиаритмици	2,025	1,401; 2,650	0,000*
Антидијабетици	2,525	1,803; 3,247	0,000*
АСЕ инхибитори	1,588	1,049; 2,128	0,000*
Бета-блокатори	1,310	0,806; 1,815	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,803; 48,302 (0,000*)		
Блага	<i>n</i> = 245		
<i>ТМI</i> ризик скор на пријему	0,035	0,006; 0,065	0,019*
Број лекара који су болеснику прописивали лекове	0,054	0,008; 0,099	0,021*
Број прописаних лекова	0,025	0,012; 0,037	0,000*
Бронходилататори	0,570	0,429; 0,711	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,599; 18,787 (0,000*)		

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$).

Варијабле унете у првом кораку: **Контраиндикована:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *CCI*, *STE-АКС*, деменција, делиријум, хипертензија, дијабетес, *ТМI* ризик скор на пријему, систолни крвни притисак на пријему, *aPTT*, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, аналгетици; **Тешка:** старост, мушки пол, *NSTE-АКС*, коронарографија после 24 сата хоспитализације, дужина хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, *CCI*, поремећаји срчаног ритма после *АКС*, хипертензија, дијабетес, *ТМI* ризик скор на пријему, *aPTT*, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антидијабетици, антиаритмици, антидепресиви, антикоагуланси, аналгетици, диуретици; **Умерена:** старост, мушки пол, *NSTE-АКС*, дужина хоспитализације, *CCI*, хипертензија, дијабетес, деменција, срчана инсуфицијенција, *ТМI* ризик скор на пријему, примарна *ПКИ*, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, механичка вентилација, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, антидијабетици, антиаритмици, АСЕ инхибитори, бета-блокатори; **Блага:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, >6 сати од појаве симптома до пријема, *CCI*, срчана инсуфицијенција, хронична опструктивна болест плућа, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, *ТМI* ризик скор на пријему, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број лекара који су болеснику прописивали лекове, број прописаних лекова, бронходилататори.

Интеракције између варијабли унете у другом кораку за све категорије потенцијалних интеракција:

CCI × Дужина хоспитализације, Дијабетес × Хипертензија.

Табела 24. Значајне интеракције између варијабли у другој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Блага по Medscape® бази			
<i>n</i> = 245			
Константа	-2,554	-4,275; -0,834	0,004*
Дијабетес	-1,560	-2,693; -0,427	0,007*
Број лекара који су болеснику прописивали лекове	0,253	0,024; 0,482	0,030*
Број прописаних лекова	0,212	0,142; 0,282	0,000*
Антидијабетици	1,281	0,655; 1,906	0,000*
Аналгетици	1,055	0,604; 1,507	0,000*
Диуретици	1,369	0,921; 1,817	0,000*
Дијабетес × Хипертензија	1,178	0,094; 2,262	0,033*
<i>Charlson</i> -ов индекс коморбидитета × Дужина хоспитализације	0,028	0,000; 0,055	0,048*
Промена R^2 (<i>p</i>)	0,012 (0,005*)		
R^2 ; <i>F</i> (<i>p</i>) за други корак мултипле линеарне регресије	0,749; 30,071 (0,000*)		
Скраћенице: <i>B</i> – Нестандардизовани коефицијент; <i>CI</i> – Интервал поверења; <i>p</i> – Статистичка значајност;			
* – Статистички значајно ($p < 0,05$).			

4.3.3 Трећа фаза

Резултате хијерархијске мултипле линеарне регресије за појединачне категорије потенцијалних интеракција између лекова у 3. фази лечења приказују Табела 25, Табела 26, Табела 27 и Табела 28. Први корак регресионих модела за број потенцијалних интеракција између лекова према *Medscape*® бази објаснио је 49,1% (Озбиљна – Користи алтернативу), 76,8% (Прати пажљиво) и 58,0% (Блага) варијабилности броја одговарајућих категорија потенцијалних интеракција између лекова. Када су у питању потенцијалне интеракције према *Eprocrates*® бази, први корак регресионих модела објаснио је 62,2% (Избегавај/користи алтернативу), 76,2% (Прати/модификуј терапију) и 43,2% (Саветује се опрез) варијабилности броја наведених категорија потенцијалних интеракција између лекова. За потенцијалне интеракције по *Micromedex*® бази први корак регресионих модела објаснио је 65,0% (Тешка), 72,3% (Умерена) и 66,6% (Блага) варијабилности броја потенцијалних интеракција између лекова.

У регресионим моделима конзистентна позитивна повезаност са бројем потенцијалних интеракција између лекова показана је за следеће варијабле: старост, женски пол, примарна перкутана коронарна интервенција, хиперлипидемија, *LDL*, број прописаних лекова, *ACE* инхибитори, аналгетици, антиаритмици, антикоагуланси, антиепилептици, антидепресиви, антидијабетици, антипсихотици, бета-блокатори, бронходилататори, кортикостероиди и диуретици. С друге стране, значајна негативна повезаност са бројем потенцијалних интеракција између лекова конзистентно је показана за следеће варијабле: астма, делиријум и срчана инсуфицијенција. Може се запазити да се ефекат једног фактора разликовао у зависности од категорије потенцијалних интеракција између лекова: *Charlson*-ов индекс коморбидитета који је био позитиван предиктор броја потенцијалних интеракција категорије Саветује се опрез по *Eprocrates*® бази, а негативан предиктор броја потенцијалних интеракција категорије Озбиљна – Користи алтернативу по *Medscape*® бази.

Увођењем ефеката интеракција између варијабли у другом кораку хијерархијске мултипле линеарне регресионе анализе (Табела 28) дошло је до значајног повећања процента објашњене варијабилности броја Благих потенцијалних интеракција по *Micromedex*® бази (са 66,6% на 67,5%, $p = 0,038$). Интеракција између варијабли *Charlson*-ов индекс коморбидитета \times Дужина хоспитализације била је значајно позитивно повезана са бројем потенцијалних интеракција ове категорије.

Табела 25. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по Medscape® бази у трећој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Озбиљна – Користи алтернативу	<i>n</i> = 245		
Константа	-0,873	-1,634; -0,112	0,025*
Charlson-ов индекс коморбидитета (<i>CCI</i>)	-0,106	-0,195; -0,017	0,020*
Делиријум	-0,875	-1,533; -0,217	0,009*
Број прописаних лекова	0,105	0,068; 0,143	0,000*
Антидепресиви	1,074	0,430; 1,718	0,001*
Аналгетици	0,826	0,193; 1,460	0,011*
АСЕ инхибитори	0,712	0,493; 0,932	0,000*
Антиепилептици	0,727	0,134; 1,320	0,016*
Антипсихотици	2,705	1,765; 3,645	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,491; 10,807 (0,000*)		
Прати пажљиво	<i>n</i> = 245		
Константа	-5,959	-9,289; -2,628	0,001*
Астма	-3,939	-6,978; -0,900	0,011*
Број прописаних лекова	1,024	0,806; 1,243	0,000*
Антикоагуланси	2,997	1,779; 4,214	0,000*
Бета-блокатори	2,590	1,715; 3,464	0,000*
Кортикостероиди	4,920	1,808; 8,033	0,002*
Диуретици	2,666	1,767; 3,566	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,768; 33,314 (0,000*)		
Блага	<i>n</i> = 245		
Константа	-1,368	-2,689; -0,047	0,042*
Женски пол	0,329	0,001; 0,657	0,049*
Број прописаних лекова	0,107	0,024; 0,190	0,012*
Антидијабетици	1,099	0,553; 1,646	0,000*
Аналгетици	1,761	0,673; 2,849	0,002*
Кортикостероиди	2,409	1,383; 3,436	0,000*
Диуретици	1,313	0,942; 1,684	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,580; 17,345 (0,000*)		

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно (*p* < 0,05).

Варијабле унете у првом кораку:

Озбиљна – Користи алтернативу: старост, мушки пол, дужина хоспитализације, коронарографија после 24 сата хоспитализације, *CCI*, *NSTE-АКС*, делиријум, поремећаји срчаног ритма после *АКС*, хипертензија, дијабетес, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, *ТИМ* ризик скор на пријему, број прописаних лекова, антиаритмици, антидепресиви, аналгетици, *АСЕ* инхибитори, антиепилептици, антипсихотици; **Прати пажљиво:** старост, мушки пол, дужина хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, *NSTE-АКС*, *CCI*, астма, хипертензија, дијабетес, *ТИМ* ризик скор на пријему, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, антикоагуланси, аналгетици, кортикостероиди, *АСЕ* инхибитори, бета-блокатори, бронходилататори, диуретици, антипсихотици; **Блага:** старост, женски пол, дужина хоспитализације, >6 сати од појаве симптома до пријема, *NSTE-АКС*, *CCI*, долазак болесника службом хитне помоћи у установу, хипертензија, дијабетес, *ТИМ* ризик скор на пријему, примарна *ПКИ*, механичка вентилација, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, антидијабетици, аналгетици, кортикостероиди, диуретици.

Интеракције између варијабли унете у другом кораку за све категорије потенцијалних интеракција:

CCI × Дужина хоспитализације, Дијабетес × Хипертензија.

Табела 26. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по *Eprocrates*® бази у трећој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Избегавај/користи алтернативу	<i>n</i> = 245		
Константа	-0,825	-1,570; -0,081	0,030*
Број прописаних лекова	0,096	0,056; 0,135	0,000*
Антидијабетици	0,351	0,038; 0,664	0,028*
Антикоагуланси	1,934	1,655; 2,213	0,000*
Аналгетици	0,928	0,290; 1,567	0,005*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,622; 23,411 (0,000*)		
Прати/модификуј терапију	<i>n</i> = 245		
Константа	-4,590	-7,168; -2,011	0,001*
Примарна перкутана коронарна интервенција (ПКИ)	0,947	0,180; 1,714	0,016*
Број прописаних лекова	0,644	0,494; 0,795	0,000*
Антиаритмици	2,599	1,548; 3,650	0,000*
Антидијабетици	1,837	0,780; 2,894	0,001*
Антипсихотици	7,338	4,696; 9,979	0,000*
Бета-блокатори	1,909	1,221; 2,597	0,000*
Диуретици	3,328	2,614; 4,042	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,762; 40,239 (0,000*)		
Саветује се опрез	<i>n</i> = 245		
<i>Charlson</i> -ов индекс коморбидитета (<i>CCI</i>)	0,153	0,051; 0,254	0,004*
Астма	-1,175	-1,984; -0,366	0,005*
Број прописаних лекова	0,079	0,034; 0,125	0,001*
Аналгетици	1,452	0,744; 2,160	0,000*
Кортикостероиди	1,748	0,957; 2,540	0,000*
Антидепресиви	2,347	1,668; 3,025	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,432; 11,614 (0,000*)		

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$).

Варијабле унете у првом кораку: *Избегавај/користи алтернативу*: старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, *CCI*, астма, делиријум, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, примарна ПКИ, број прописаних лекова, антидијабетици, антикоагуланси, аналгетици, бета-блокатори; **Прати/модификуј терапију**: старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, *CCI*, срчана инсуфицијенција, цереброваскуларне болести, астма, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, примарна ПКИ, број прописаних лекова, антидијабетици, антипсихотици, бета-блокатори, диуретици, антиаритмици; **Саветује се опрез**: старост, мушки пол, дужина хоспитализације, *NSTE-АКС*, *CCI*, астма, деменција, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, примарна ПКИ, број прописаних лекова, антидепресиви, кортикостероиди, аналгетици.

Интеракције између варијабли унете у другом кораку за све категорије потенцијалних интеракција:
CCI × Дужина хоспитализације, Дијабетес × Хипертензија.

Табела 27. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по Micromedex® бази у трећој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
Тешка	<i>n</i> = 245		
Срчана инсуфицијенција	-1,012	-1,901; -0,122	0,026*
Број прописаних лекова	0,215	0,142; 0,288	0,000*
Антиаритмици	0,926	0,406; 1,446	0,001*
Антидијабетици	0,548	0,021; 1,076	0,042*
Антидепресиви	1,856	0,806; 2,905	0,001*
Антикоагуланси	1,143	0,683; 1,604	0,000*
Диуретици	1,458	1,100; 1,816	0,000*
Антипсихотици	1,736	0,358; 3,113	0,014*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,650; 23,304	(0,000*)	
Умерена	<i>n</i> = 245		
Константа	-3,852	-5,391; -2,314	0,000*
Старост	0,023	0,003; 0,043	0,025*
<i>LDL</i>	0,163	0,014; 0,313	0,032*
Број прописаних лекова	0,259	0,188; 0,329	0,000*
Антиаритмици	1,343	0,738; 1,947	0,000*
Антидијабетици	2,664	2,073; 3,255	0,000*
Аналгетици	1,547	0,368; 2,725	0,010*
<i>ACE</i> инхибитори	1,002	0,596; 1,408	0,000*
Бета-блокатори	1,023	0,637; 1,408	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,723; 34,767	(0,000*)	
Блага	<i>n</i> = 245		
Хиперлипидемија	0,046	0,002; 0,091	0,040*
Бронходилататори	0,657	0,576; 0,738	0,000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,666; 30,433	(0,000*)	

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$).

Варијабле унете у првом кораку: **Тешка:** старост, мушки пол, *NSTE-АКС*, дужина хоспитализације, *CCI*, срчана инсуфицијенција, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, примарна *ПКИ*, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, антиаритмици, антидијабетици, антидепресиви, антикоагуланси, диуретици, антипсихотици; **Умерена:** старост, мушки пол, *NSTE-АКС*, дужина хоспитализације, *CCI*, хипертензија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, *LDL*, триглицериди, примарна *ПКИ*, број прописаних лекова, антиаритмици, антидијабетици, *ACE* инхибитори, бета-блокатори, аналгетици; **Блага:** старост, мушки пол, *NSTE-АКС*, дужина хоспитализације, *CCI*, деменција, делиријум, поремећаји срчаног ритма после *АКС*, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, *TIMI* ризик скор на пријему, примарна *ПКИ*, број прописаних лекова, бронходилататори.

Интеракције између варијабли унете у другом кораку за све категорије потенцијалних интеракција:
CCI × Дужина хоспитализације, Дијабетес × Хипертензија.

Табела 28. Значајне интеракције између варијабли у трећој фази лечења

Варијабле	<i>B</i>	95 % <i>CI</i>	<i>p</i>
Блага по Micromedex® бази	<i>n</i> = 245		
Бронходилататори	0,652	0,571; 0,732	0,000*
<i>Charlson</i> -ов индекс коморбидитета × Дужина хоспитализације	0,003	0,001; 0,006	0,019*
Промена <i>R</i> ² (<i>p</i>)	0,009	(0,038*)	
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>) за други корак мултипле линеарне регресије	0,675; 27,787	(0,000*)	

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$).

4.3.4 Упоредни приказ фактора по фазама лечења

Табела 29 садржи упоредни приказ фактора за које је хијерархијска мултипла линеарна регресија показала да утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по фазама лечења. Конзистентна позитивна повезаност са бројем потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази лечења независно од категорије потенцијалне интеракције показана је за следеће варијабле: старост (3. фаза), >6 сати од појаве симптома до пријема (1. фаза), дужина хоспитализације (2. фаза), примарна перкутана коронарна интервенција (1. и 3. фаза), хронична опструктивна болест плућа (1. фаза), раније присутне аритмије (2. фаза), хиперлипидемија (1. и 3. фаза), хипертензија (1. фаза), гојазност (1. фаза), систолни крвни притисак на пријему (1. фаза), *TIMI* ризик скор на пријему (2. фаза), *ALT* (1. и 2. фаза), *CRP* (1. фаза), *LDL* (3. фаза), број прописаних лекова (све фазе), *ACE* инхибитори (све фазе), аналгетици (све фазе), антиаритмици (све фазе), антикоагуланси (све фазе), антиепилептици (све фазе), антидепресиви (све фазе), антидијабетици (све фазе), антипсихотици (2. и 3. фаза), бета-блокатори (све фазе), бронходилататори (све фазе), кортикостероиди (1. и 3. фаза), диуретици (све фазе) и статини (1. фаза).

Конзистентна негативна повезаност са бројем потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази лечења независно од категорије потенцијалне интеракције показана је за следеће варијабле: коронарографија после 24 сата хоспитализације (1. фаза), механичка вентилација (2. фаза), астма (1. и 3. фаза), цереброваскуларне болести (1. фаза), деменција (2. фаза) и податак о алергији на лекове у медицинској документацији (2. фаза).

Ефекат неких предиктора зависио је од фазе лечења и категорије озбиљности потенцијалних интеракција између лекова:

- пол (мушки пол: позитиван предиктор у 2. фази; женски пол: позитиван предиктор у 3. фази),
- тип АКС (*NSTE*-АКС: позитиван предиктор броја потенцијалних интеракција категорије Прати/модификуј терапију по *Epocrates*® бази у 1. и 2. фази; *STE*-АКС: позитиван предиктор броја Контраиндикованих потенцијалних интеракција по *Micromedex*® бази у 2. фази),
- *Charlson*-ов индекс коморбидитета (негативан предиктор броја потенцијалних интеракција категорије Озбиљна – Користи алтернативу по *Medscape*® бази у 3. фази; позитиван предиктор броја потенцијалних интеракција категорије Прати/модификуј терапију по *Epocrates*® бази у 2. фази и Саветује се опрез по *Epocrates*® бази у 3. фази),

- делиријум (позитиван предиктор у 1. и 2. фази, негативан предиктор у 3. фази),
- срчана инсуфицијенција (позитиван предиктор у 1. фази, негативан предиктор у 3. фази),
- дијабетес (негативан предиктор броја Контраиндикованих потенцијалних интеракција по *Micromedex*® бази у 2. фази, позитиван предиктор броја Тешких потенцијалних интеракција између лекова по *Micromedex*® бази у 1. фази и Избегавај/користи алтернативу по *Eprocrates*® бази у 2. фази),
- *aPTT* (позитиван предиктор у 1. фази, негативан предиктор у 2. фази),
- број лекара који су болеснику прописивали лекове (негативан предиктор у 1. фази, позитиван предиктор у 2. фази).

Када су у питању интеракције између варијабли значајна позитивна повезаност са бројем потенцијалних интеракција показана је за интеракцију варијабли *Charlson*-ов индекс коморбидитета × Дужина хоспитализације у све три фазе лечења. Значајна позитивна интеракција између варијабли *NSTE*-АКС × Коронарографија после 24 сата хоспитализације била је присутна у 1. фази, док је значајна позитивна интеракција између варијабли Дијабетес × Хипертензија била присутна само у 2. фази.

Табела 29. Упоредни приказ фактора по фазама лечења

Варијабле	1. фаза			2. фаза			3. фаза		
	MED	EPO	MIC	MED	EPO	MIC	MED	EPO	MIC
Социодемографски подаци, коморбидитети и хоспитализација									
Старост									+
Женски пол							+		
Мушки пол					+				
>6 сати од појаве симптома до пријема			+						
Коронарографија после 24 сата хоспитализације	-	-							
Дужина хоспитализације					+				
Механичка вентилација				--	-	-			
Примарна перкутана коронарна интервенција	++	++	++					+	
<i>NSTE</i> -АКС (<i>NSTEMI</i> , нестабилна ангина пекторис)		+			+				
<i>STE</i> -АКС (<i>STEMI</i>)						+			
<i>Charlson</i> -ов индекс коморбидитета					+		-	+	
Астма	-	-					-	-	
Цереброваскуларне болести		-							
Хронична опструктивна болест плућа			+						
Делиријум		+				+	-		
Деменција				-	--	-			
Срчана инсуфицијенција	+	+	++						-
Раније присутне аритмије					+				
Фактори ризика за настанак исхемијске болести срца									
Дијабетес			+		+	-			
Хиперлипидемија			+						+
Хипертензија		+	+						
Гојазност			+						
Параметри на пријему									
<i>TIMI</i> ризик скор				+	+	++			
Систолни крвни притисак		+	+						
Лабораторијски параметри									
<i>ALT</i>	+	++	+		+				
<i>aPTT</i>		++	+			-			
<i>CRP</i>	++								
<i>LDL</i>									+
Подаци о фармакотерапији									
Податак о алергији на лекове у медицинској документацији						-			
Број лекара који су болеснику прописивали лекове	--			+	+	+			
Број прописаних лекова	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
<i>ACE</i> инхибитори	++	+	+	+		+	+		+
Аналгетици	+++	+++	++	+++	+++	++	++	++	+
Антиаритмици			+		+	++		+	++
Антикоагуланси		+		+	+	+	+	+	+
Антиепилептици		+		+	+		+		
Антидепресиви		+		+	+	+	+	+	+
Антидијабетици	+		+	+		+	+	++	++
Антипсихотици					+		+	+	+
Бета-блокатори	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
Бронходилататори			+		+	+			+
Кортикостероиди	+	+					++	+	
Диуретици	+	+	++	+++	+	+	++	+	+
Статини		+							
Значајне интеракције између варијабли									
<i>Charlson</i> -ов индекс коморбидитета × Дужина хоспитализације			+	+					+
Дијабетес × Хипертензија				+					
<i>NSTE</i> -АКС × Коронарографија после 24 сата хоспитализације		+							

MED – Medscape®; EPO – Epocrates®; MIC – Micromedex®.

+/- означава постојање позитивне/негативне повезаности са бројем потенцијалних интеракција између лекова. Број + или - означава колико пута је одређени фактор био значајно повезан са бројем потенцијалних интеракција између лекова независно од категорије озбиљности потенцијалне интеракције.

5 Дискусија

Ово истраживање је показало да су болесници са АКС били изложени барем једној потенцијалној интеракцији између лекова током све три фазе лечења. Изложеност је била највећа у 2. фази лечења (од коронарографије до последњег дана хоспитализације), а најмања у 3 фази лечења (на отпусту из болнице). Већина интеракција у свим фазама лечења по механизму настанка припадала је фармакодинамским интеракцијама, доминантно по типу синергизма. Најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција у 1. фази лечења био је повећан ризик од крварења, а у 2. и 3 фази је зависио од базе: према *Medscape*® бази најчешћи је био ефекат на ниво калијума, док су према *Eprocrates*® и *Micromedex*® базама најчешћи били ефекти на кардиоваскуларни систем. Старост, >6 сати од појаве симптома до пријема, дужина хоспитализације, примарна перкутана коронарна интервенција, хронична опструктивна болест плућа, раније присутне аритмије, хиперлипидемија, хипертензија, гојазност, систолни крвни притисак на пријему, *TIMI* ризик скор на пријему, *ALT*, *CRP*, *LDL*, број прописаних лекова, *ACE* инхибитори, аналгетици, антиаритмици, антикоагуланси, антиепилептици, антидепресиви, антидијабетици, антипсихотици, бета-блокатори, бронходилататори, кортикостероиди, диуретици и статини били су удружени са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази лечења. С друге стране, коронарографија после 24 сата хоспитализације, механичка вентилација, астма, цереброваскуларне болести, деменција и податак о алергији на лекове у медицинској документацији показали су се као протективни фактори, тј. фактори који су били удружени са појавом мањег броја потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази лечења. Ефекат неких фактора зависио је од фазе лечења и категорије озбиљности потенцијалне интеракције: пол, тип АКС, *Charlson*-ов индекс коморбидитета, делиријум, срчана инсуфицијенција, дијабетес, *aPTT* и број лекара који су болеснику прописивали лекове. Такође, пронађене су и значајне позитивне интеракције између следећих фактора: *Charlson*-ов индекс коморбидитета и дужина хоспитализације, *NSTE*-АКС и коронарографија после 24 сата хоспитализације, дијабетес и хипертензија у барем једној фази лечења.

Претходно истраживање које се бавило испитивањем потенцијалних интеракција између лекова у популацији болесника са АКС показало је да је 99% рецепата садржало барем једну потенцијалну интеракцију између лекова [62], што је у сагласности са резултатима овог истраживања. Доминантан механизам настанка потенцијалних интеракција у свим фазама лечења био је фармакодинамски механизам. До истог закључка

дошла је и претходна студија спроведена у популацији болесника са АКС [62], као и студије спроведене у популацији кардиоваскуларних болесника [63,65,135]. По свему судећи ово је последица чињенице да главни лекови који се користе у терапији АКС, антикоагуланси и антиагрегациони лекови, као и лекови који се користе у секундарној превенцији, као што су АСЕ инхибитори, бета-блокатори и диуретици, већином ступају у фармакодинамске интеракције [70]. У 1. и 2. фази најчешће су биле потенцијалне интеракције између аспирина и антикоагуланаса (хепарина и еноксапарина), а у 3. фази између аспирина и бисопролола. У претходној студији, у којој су у обзир били узети рецепти болесника са АКС, најчешћа је била потенцијална интеракција између аспирина и клопидогрела [62]. Ове разлике се могу објаснити разликама у доступности појединих лекова и чињеницом да је двојна антиагрегациона терапија са тикагрелором била коришћена код већег броја болесника него у претходно спроведеној студији. На отпусту, тј. у 3. фази лечења, аспирин и тикагрелор били су прописани код 36,3% болесника, а аспирин и клопидогрел код 58,8% болесника. Потенцијалне интеракције у овом истраживању су већином припадале категорији Прати пажљиво (*Medscape*®) и Прати/модификуј терапију (*Epocrates*®). Једино су по *Micromedex*® бази у 1. фази више биле заступљене Тешке потенцијалне интеракције, а у 2. и 3. фази Умерене. Ови резултати су веома слични резултатима претходне студије спроведене у популацији АКС болесника где је већина интеракција била класификована као Умерена потенцијална интеракција [62], а слично је забележено и у студијама спроведеним у популацији кардиоваскуларних болесника [65,67]. По *Micromedex*® бази очекивани почетак испољавања потенцијалне интеракције у већини случајева није био прецизиран, а већина потенцијалних интеракција имала је правичну поткрепљеност научним доказима, што значи да је доступна документација лоша, али да фармаколошка разматрања наводе клиничаре да посумњају да интеракција постоји, или је документација добра за фармаколошки сличан лек. Ово је највероватније последица чињенице да су докази за постојање већине интеракција слаби или се могу ограничено генерализовати, а њихове стварне последице нису довољно познате [45].

Фармакотерапија АКС је комплексна и обухвата примену већег броја лекова у различитим фазама лечења [15,17,80]. Већи број прописаних лекова у овом истраживању био је значајно повезан са већим бројем потенцијалних интеракција између лекова, што је показано и у многим другим студијама [52,62–69]. Болесници са АКС били су изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова у 2. фази лечења, тј. након

коронарографије до последњег дана хоспитализације. У студији аутора *Vonbach et al.* примећено је да је број потенцијалних интеракција између лекова био значајно већи током хоспитализације, него на пријему или отпусту болесника који су били хоспитализовани на одељењу интерне медицине [128]. Ово је највероватније последица већег броја прописаних лекова током хоспитализације [128], односно већег броја прописаних лекова у 2. фази лечења у овом истраживању. Неке варијације које су примећене у броју појединачних категорија потенцијалних интеракција између лекова у различитим фазама лечења могле би бити објашњене разликама у класификацији између коришћених база података [47]. Дужа хоспитализација била је повезана са повећаним ризиком за појаву потенцијалних интеракција између лекова у већини претходних студија [62–65,67,68], док је у неким студијама примећено да је ризик већи код болесника са већим бројем коморбидитета [63,68]. У овом истраживању, дужа хоспитализација била је повезана са већим бројем потенцијалних интеракција у 2. фази лечења, док је већи *Charlson*-ов индекс коморбидитета био повезан са већим бројем потенцијалних интеракција мање озбиљности у 2. и 3. фази лечења. Поред тога, примећена је и значајна позитивна интеракција између ова два предиктора у све три фазе лечења, што изгледа указује на то да вероватноћа да болеснику буде прописан већи број лекова расте уколико је болесник дуже у болници и има већи број коморбидитета, а што последично повећава ризик за појаву већег броја потенцијалних интеракција између лекова.

Гојазност, срчана инсуфицијенција, хронична опструктивна болест плућа и примена бронходилататора, дијабетес и примена антидијабетика, хипертензија и виши систолни крвни притисак на пријему, као и хиперлипидемија и виши ниво *LDL*-а, употреба статина и виши ниво *ALT*-а били су повезани са већим бројем потенцијалних интеракција у овом истраживању. Примећена је и значајна позитивна интеракција између дијабетеса и хипертензије. Болесници са АКС који су гојазни и имају дијабетес имају и вишу инциденцију других коморбидитета и фактора ризика за кардиоваскуларне болести, тј. хипертензије и хиперлипидемије који захтевају примену више лекова [129,136], а што последично повећава ризик за појаву већег броја потенцијалних интеракција. Исто важи и за популацију високоризичних болесника са високом стопом морталитета, као што су болесници са АКС који имају срчану инсуфицијенцију или хроничну опструктивну болест плућа [129,137,138]. Међутим, неки од претходно споменутих коморбидитета изгледа да такође штите од појаве одређених потенцијалних интеракција: дијабетес од контраиндикованих потенцијалних интеракција у 2. фази лечења, а срчана

инсуфицијенција од тешких потенцијалних интеракција у 3. фази лечења. Такође, већа вредност *Charlson*-овог индекса коморбидитета била је повезана са мањим бројем озбиљних потенцијалних интеракција у 3. фази. Могуће је да лекари обраћају више пажње на високоризичне болеснике са циљем да избегну примену лекова који нису неопходни, чиме се последично смањује и број потенцијалних интеракција између лекова, посебно на отпусту када је показано да је њихов број најмањи.

Примећено је да је већа вредност *TIMI* ризик скор на пријему била повезана са већим бројем потенцијалних интеракција између лекова у 2. фази лечења. Ово би се могло објаснити високом специфичношћу *TIMI* ризик скор да предвиди лош исход у једномесечном периоду праћења болесника са АКС (укупни морталитет, нови или рекурентни инфаркт миокарда, потреба за реваскуларизацијом) [21,23,139]. *CRP*, још један прогностички маркер рекурентног нефаталног инфаркта миокарда или срчане смрти у *NSTEMI*, и маркер који вероватно рефлектује величину оштећења миокарда у *STEMI* [140], такође је био повезан са повећаним ризиком за појаву већег броја потенцијалних интеракција између лекова у овом истраживању. Код болесника са АКС и високом концентрацијом *CRP*-а инфламаторни систем бурније реагује на стимулусе, ризик за појаву компликација или смрти је већи, па код њих може бити индикуван агресивнији терапијски приступ [141]. Више од 6 сати од појаве симптома до пријема било је повезано са повећаним ризиком за појаву потенцијалних интеракција између лекова у 1. фази лечења. Претходне студије су показале да болесници са АКС са касном презентацијом (>6 сати од појаве симптома) имају вишу стопу нежељених исхода [142], што може указати на то да ови болесници захтевају примену већег броја лекова и да су самим тим изложени већем броју потенцијалних интеракција.

Резултати у погледу повезаности старости и пола са бројем потенцијалних интеракција између лекова нису конзистентни. Неке студије, као што је ова, показале су да је старост значајан фактор ризика за појаву потенцијалних интеракција између лекова [52,64,66,67,69], док неке нису потврдиле ову повезаност [63]. Старији болесници обично имају више коморбидитета, што за последицу има употребу већег броја лекова и повећава ризик за појаву потенцијалних интеракција међу њима [65,67,129]. У погледу пола, неке студије спроведене у популацији кардиоваскуларних болесника нису пронашле значајну повезаност [67], док су друге пронашле значајан утицај женског [69] или мушког пола [64]. У овом истраживању ризик за појаву већег броја потенцијалних интеракција у 2. фази лечења био је већи код мушкараца, док је у 3. фази био већи код жена. Примећено је да

постоји тенденција ређе или одложене примене реперфузионе терапије и осталих третмана заснованих на доказима код жена са АКС у поређењу са мушкарцима [15,143–145], што би могло објаснити овај резултат.

Повећан ризик за појаву крварења био је најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова у 1. фази лечења (од првог контакта са здравственом службом до коронарографије). Ово се и могло очекивати, с обзиром на то да се према важећим препорукама препоручује примена парентералних антикоагуланаса код свих болесника са АКС без контраиндикација што је пре могуће од иницијалне презентације уз антиагрегациону терапију и њихово укидање након ПКИ, сем уколико не постоји нека друга индикација за њихову примену [8,15,17,41]. Интересантно је и да је прва измерена вредност *aPTT*-а била повезана са повећаним ризиком за појаву већег броја потенцијалних интеракција између лекова у 1. фази лечења, што је највероватније последица значајне употребе парентералних антикоагуланаса у овој фази лечења. Међутим, у 2. фази, више измерене вредности *aPTT*-а деловале су протективно, што може указивати на већи опрез лекара код ових болесника у том периоду лечења. Ефекти на ниво калијума и кардиоваскуларни систем били су најчешћи након коронарографије и на отпусту болесника из болнице (2. и 3. фаза лечења). Ови ефекти су могући клинички исходи потенцијалних интеракција у којима учествују лекови са значајном улогом у секундарној превенцији након иницијалног збрињавања болесника са АКС: бета-блокатори, *АСЕ* инхибитори и диуретици [8] за које је у овом истраживању показано да су значајни независни фактори ризика за појаву већег броја потенцијалних интеракција.

Међу бројним групама лекова за које је у овом истраживању показано да значајно доприносе појави већег броја потенцијалних интеракција, аналгетици су били повезани са скоро свим појединачним категоријама озбиљности у свим фазама лечења. Аналгетици су били прописани код око 28% болесника у прве две фазе лечења, а око 20% њих добило је кеторолак, нестероидни антиинфламаторни лек (НСАИЛ). Ови болесници били су изложени његовој контраиндикованој потенцијалној интеракцији са аспирином која може повећати ризик за појаву гастроинтестиналног крварења. Истовремена примена кеторолака са другим антиагрегационим лековима, антикоагулансима и кортикостероидима, такође, може повећати ризик за појаву гастроинтестиналног крварења [146,147]. Поред тога, кеторолак (и други НСАИЛ) могу смањити ефикасност антихипертензива, док његова истовремена примена са *АСЕ* инхибиторима и блокаторима ангиотензинских рецептора може за последицу имати оштећење бубрежне функције [147,148]. Узимајући у обзир

њихове интеракције и повезаност са повећаним ризиком за појаву тромботских компликација и других нежељених исхода (укључујући нежељене кардиоваскуларне догађаје), НСАИЛ (сем аспирина) не би требало користити код болесника са АКС [12,149,150]. Интравенски опиоиди (нпр. морфин), чија се примена препоручује за ублажавање јаког бола у АКС према важећим препорукама [15,17], били су прописани мањем броју болесника у овом истраживању. Генерално гледано, прописивање опиоида у Србији је знатно мање у поређењу са другим земљама у региону, највероватније због страха од њихових могућих нежељених ефеката и потенцијала за изазивање зависности [151–153], док је кеторолак вероватно омиљени НСАИЛ у хитним службама због своје карактеристике да брзо и потентно ублажи мускулоскелетни или инфламаторни бол [150]. Морфин такође може да ступи у интеракције са другим лековима који се користе у лечењу АКС [15,17]. Његова примена повезана је са споријом апсорпцијом оралних антиагрегационих лекова (нпр. клопидогрел, тикагрелор, и прасугрел), одложеним почетком њиховог дејства и смањеним ефектом, што може довести до раног неуспеха терапије код предиспонираних болесника [15,17]. Друге стратегије за смањење болова код АКС болесника укључују примену бета-блокатора и нитрата код болесника који немају контраиндикације за њихову примену [154].

Лекови који делују на централни нервни систем (антидепресиви, антиепилептици и антипсихотици) били су значајно повезани са већим бројем потенцијалних интеракција између лекова у овом истраживању. Употреба антидепресива се значајно повећала код болесника са АКС, што је повећало и вероватноћу да се они користе код неких болесника који можда неће имати значајну корист, али ће зато бити изложени могућности за настанак клинички значајних интеракција [155]. Антидепресиви могу продужити QT интервал [156]. Овај ефекат може бити још више изражен када се користе истовремено са другим лековима који такође могу продужити QT интервал, као што су антипсихотици, антибиотици и антиаритмици [156]. Раније присутни поремећаји срчаног ритма и антиаритмици су такође били независни предиктори броја потенцијалних интеракција између лекова у овом истраживању. Поред тога, при истовременој примени селективних инхибитора преузимања серотонина са антиагрегационим лековима и антикоагулансима постоји повећан ризик за појаву крварења [157,158]. Када је у питању примена антипсихотика, у овом истраживању код малог броја болесника детектована је контраиндикована потенцијална интеракција метоклопрамида са рисперидоном и халоперидолом која за последицу може имати повећан ризик за појаву

екстрапирамидалних реакција и неуролептичког малигног синдрома. Осим тога, антипсихотици могу повећати ризик за појаву хипотензије при истовременој примени са антихипертензивима [159,160], а због утицаја на гликемију могу ступити и у интеракцију са антидијабетикима [161]. Антиепилептици, као што су карбамазепин и фенобарбитон, су индуктори *CYP3A4*, па могу смањити ниво или ефекат статина који се метаболишу преко овог ензима [162], док с друге стране, могу смањити ниво или ефекат тикагрелора индукцијом његовог метаболизма [83]. Узимајући у обзир све наведено, неопходно је пажљиво размотрити потенцијалне користи и ризике приликом прописивања антидепресива, антипсихотика и антиепилептика болесницима са АКС [83,155,162,163].

Примарна ПКИ била је значајно повезана са повећаним ризиком за појаву већег броја потенцијалних интеракција између лекова у 1. и 3. фази лечења. Двојна антиагрегациона терапија која је есенцијална за брз и одложен успех ове интервенције, посебно доприноси појави потенцијалних интеракција између лекова код болесника код којих је спроведена [70]. Такође, подгрупа болесника са АКС која је подвргнута ПКИ и има атријалну фибрилацију, историју венског тромбоемболизма или механичку валвулу захтева дуготрајну примену оралне антикоагулантне терапије, што такође може да повећа ризик за појаву већег броја потенцијалних интеракција између лекова [2,70], посебно на отпусту из болнице, а што је примећено и у овом истраживању.

Коронарографија спроведена након 24 сата хоспитализације деловала је протективно, тј. била је повезана са мањим бројем потенцијалних интеракција између лекова у 1. фази лечења. Међутим, примећена је значајна позитивна интеракција овог предиктора са *NSTE*-АКС, која је указала да су болесници са *NSTE*-АКС били под већим ризиком за појаву већег броја потенцијалних интеракција између лекова што је време одлагања коронарографије било дуже. *NSTE*-АКС је био и независан предиктор већег броја потенцијалних интеракција у 1. и 2. фази лечења. Коронарографија се обично одлаже код болесника са *NSTE*-АКС са средњим и ниским ризиком [12,17,34]. С друге стране, разлог за одлагање коронарографије код болесника са *STE*-АКС је углавном неприхватљив ризик од крварења повезан са катетеризацијом и ПКИ [164]. Могуће је да је *NSTE*-АКС болесницима са средњим и ниским ризиком потребан мањи број лекова, међутим, са даљим одлагањем коронарографије изгледа да се повећава вероватноћа да ће им бити прописан већи број лекова. Када су у питању *STE*-АКС болесници са високим ризиком, могуће је да су лекари обазривији приликом прописивања лекова, а што их изгледа последично штити од потенцијалних интеракција у 1. фази лечења. Међутим, болесници са

STE-АКС били су под већим ризиком за појаву контраиндикованих потенцијалних интеракција у 2. фази лечења. Претходно је већ споменуто да је најчешћа контраиндикована потенцијална интеракција укључивала примену аналгетика кеторолака. Како је *STE*-АКС последица потпуне оклузије, а *NSTE*-АКС делимичне [12], могуће је да су *STE*-АКС болесници имали већи ниво бола и да су самим тим имали и већу потребу за применом аналгетика, а што их је изложило већем ризику за појаву ове потенцијалне интеракције.

Болесници са когнитивним оштећењем и/или поремећајем свести, тј. болесници са деменцијом, цереброваскуларним болестима и болесници који су били на механичкој вентилацији били су под мањим ризиком за појаву потенцијалних интеракција између лекова. Већ је примећено да когнитивно оштећење (делиријум или деменција) могу деловати протективно на број потенцијалних интеракција између лекова код болесника хоспитализованих у јединици интензивне неге, са могућим објашњењем да лекари преузимају потпуну одговорност за прописивање лекова овим болесницима који су у исто време лишени права да самостално користе лекове које су сами употребљавали код куће [133]. Поред тога, примећено је да болесници са АКС који имају деменцију имају 27% мању вероватноћу да буду подвргнути инвазивној реперфузионој терапији, као и 22% мању вероватноћу да приме лекове који се препоручују према водичима (укључујући аспирин, бета-блокатор, АСЕ инхибитор или блокатор ангиотензинских рецептора, статин и клопидогрел) у периоду од најмање 30 дана или најмање 180 дана у оквиру 365 дана од првог АКС догађаја [165]. Једно од објашњења које су аутори дали је да је могуће да је било процењено да су ови болесници били подложнији нежељеним дејствима ових лекова, и да су у том случају ризици њихове примене били већи од њихове користи [165]. Када су у питању болесници који имају цереброваскуларне болести, узимајући у обзир чињеницу да нови $P2Y_{12}$ инхибитори могу повећати ризик за појаву интракранијалног крварења код болесника са АКС са претходним цереброваскуларним догађајима, могуће је да су лекари били обазривији приликом прописивања лекова овој популацији болесника [166–169]. Поред тога, болесници са АКС који имају и цереброваскуларну болест, имају мању вероватноћу да буду подвргнути ПКИ или операцији бајпаса коронарне артерије графтом, а на отпусту им се ређе прописује терапија према препорукама водича (аспирин, $P2Y_{12}$ инхибитори, бета-блокатори, АСЕ инхибитори, статини) и имају већу вероватноћу за појаву крварећих компликација [170,171]. Такође је примећено и да се код болесника са акутним инфарктом миокарда који се подвргну механичкој вентилацији током

хоспитализације ређе прописују кардиоваскуларни лекови који се препоручују према водичима (аспирин, $P2Y_{12}$ инхибитори, бета-блокатори) и реперфузиона терапија [172]. Могући разлог за ређе прописивање кардиоваскуларних лекова код ових болесника је постојање контраиндикација за њихову примену због акутних коморбидитета (нпр. крварење, тромбоцитопенија, хипотензија, акутна бубрежна инсуфицијенција, хиперкалемија), док је ређа примена реперфузионе терапије могућа последица касног пријема у болницу *STEMI* болесника [172]. Поред тога, болесници на механичкој вентилацији генерално захтевају већу употребу ресурса [173], што може да укључује и већу пажњу лекара. На основу претходно наведеног, протективни ефекат механичке вентилације би могао бити објашњен мањим бројем прописаних лекова и опрезношћу лекара приликом прописивања лекова овим болесницима.

Супротно од претходно објављене студије [133], ово истраживање је показало да делиријум може имати двострук утицај, тј. да може повећати ризик за појаву потенцијалних интеракција у 1. и 2. фази лечења, а да са друге стране може деловати протективно у 3. фази лечења. С обзиром на то да је делиријум пролазан, обично акутан и реверзибилан узрок церебралне дисфункције [174], није неочекивано да је ризик за појаву већег броја потенцијалних интеракција већи у прве две фазе лечења када се болесницима обично прописују антипсихотици који могу ступити у интеракције са другим лековима које болесник прима. Међутим, могуће је да су лекари након тога пажљивији, посебно ако се интеракција манифестује клинички. Делиријум је, иначе, повезан са порастом интрахоспиталног морталитета и једногодишњег морталитета код болесника који су били примљени у коронарну јединицу интензивне неге (50% болесника у овој студији било је хоспитализовано због АКС), а ниске дозе халоперидола и кветиапина које су биле прописане овим болесницима деловале су безбедно у кратком временском периоду код пажљиво праћених болесника [175]. Међутим, број болесника који је примио високе дозе антипсихотика био је мали и ова студија није имала довољну снагу да испита дозно-зависну везу између примене антипсихотика и клиничких нежељених исхода [175].

Већи број лекара који су болеснику прописивали лекове је такође имао различит ефекат у зависности од фазе лечења: деловао је протективно у 1. фази, а повећавао је ризик у 2. фази. Знајући да је АКС хитно стање и да већи број лекара може бити укључен у прописивање лекова док се не спроведе коронарографија, разумно је претпоставити да је сваки лекар који је прописивао лекове био посебно пажљив при кориговању терапије када је болесник прешао у његову надлежност. Изгледа да је ситуација била обрнута након

спровођења коронарографије. У болничким условима, лекари су више фокусирани на своју терапијску област што може повећати изложеност потенцијалним интеракцијама између лекова [176].

Астма и податак о алергији на лекове у медицинској документацији изгледа да штите од већег броја потенцијалних интеракција између лекова. Још једна студија која се бавила проценом потенцијалних интеракција између лекова код болесника који су били подвргнути радиодијагностичким процедурама је показала протективни ефекат податка о алергији на лекове, а овај ефекат би се могао објаснити већом пажњом лекара приликом избора фармаколошке терапије код алергичних болесника [177]. Астма, хронична инфламаторна болест дисајних путева, карактерише се бронхијалном хиперреактивношћу и реверзибилном опструкцијом дисајних путева [178]. До 10% болесника са астмом има и хиперсензитивност на аспирин [179]. Поред тога, бронхијална хиперреактивност као одговор на примену бета-блокатора и/или аспирин може за резултат имати брзи бронхоспазам, тешку диспнеју, па и могући смртни исход код осетљивих болесника са астмом [180]. Вероватно је да све ово доприноси обазривости лекара и последично смањује број потенцијалних интеракција између лекова у овој популацији болесника са АКС.

Када су у питању савети за поступак са болесником у односу на пронађене потенцијалне интеракције, према *Medscape*® бази у свим фазама лечења најчешће је саветовано да се комбинација лекова користи уз опрез, односно праћење болесника. У 1. фази лечења по *Epocrates*® бази најчешћи савет био је да се процени однос ризика и користи истовремене примене лека, а по *Micromedex*® бази да се пази на појаву знакова крварења. У 2. и 3. фази најчешћи савет по *Epocrates*® и *Micromedex*® базама односио се на праћење крвног притиска. Генерално гледано, *Epocrates*® и *Micromedex*® базе пружају знатно детаљније инструкције у односу на *Medscape*® базу у погледу параметара које би требало пратити код болесника са АКС уколико се примењују комбинације лекова који могу ступити у интеракцију, а то су поред крвног притиска били и електролити, калијум, магнезијум, натријум, глукоза, липиди, бубрежна функција, параметри коагулације, *aPTT* (пре свега у 1. фази), *INR* (пре свега у 2. и 3. фази), крвна слика, креатин-киназа, трансаминазе (*AST*, *ALT*), функција штитасте жлезде, концентрација лека у серуму, ЕКГ, фреквенција рада срца и дисања. Поред тога, препоручивало се и прилагођавање дозе или примена најниже ефикасне дозе у најкраћем могућем периоду, разматрање/примена алтернативног лека или алтернативног дозног облика, прекид примене једног лека пре

примене другог, као и обраћање пажње на поједине симптоме и знакове који могу указивати на настанак компликација (поред знакова крварења, знаци миопатије/рабдомиолизе, респираторне депресије, депресије централног нервног система, седације, губитка ефикасности антиагрегационе терапије). Сличне препоруке су пронађене и у студији спроведеној у популацији кардиоваскуларних болесника: коришћење алтернативног лека, праћење нивоа електролита, калијума, фреквенције рада срца, крвног притиска и глукозе [63].

Збрињавање потенцијалних интеракција између лекова је комплексан процес [181]. Препоруке које пружају поједине базе података могу се међусобно разликовати, или здравственом раднику на располагању може бити више опција: нпр. праћење болесника, примена алтернативног лека, прилагођавање дозе [181], што је примећено и у овом истраживању. Одлуку о начину збрињавања потенцијалне интеракције најчешће доноси здравствени радник, уз ограничено учешће болесника [182]. У свету се све већи акценат ставља на улогу болесника у доношењу одлуке о његовом лечењу, тј. наглашава се значај узимања у обзир и преференције болесника поред доступних научних доказа [181]. Показано је да постоје разлике у преференцијама за избор стратегије за збрињавање потенцијалних интеракција између лекова, како између здравствених радника, тако и међу самим болесницима [181]. У популацији фармацеута, једна група би дала приоритет избегавању промене хроничне терапије, друга избегавању узимања узорака крви, а трећа излечењу акутног проблема [181]. Код болесника има оних којима је од највећег значаја да се избегне промена лекова које хронично користе, други највећи значај придају стратегији у којој би били изложени најмањем ризику за нежељене последице, а трећи стратегији у којој не би било потребно да им се узима крв за лабораторијске анализе [181]. Квалитативна студија је показала да постоји више независних аспеката који утичу на преференције болесника: перцепција ризика, страх, прихватање неизвесности, отвореност према промени, спремност за ризик, поверење у здравственог радника, финансијско & практично оптерећење, здравствено стање, искуство и знање & претпоставке [182].

Ниједна од електронских база података за проверу интеракција између лекова се не користи рутински у здравственим установама у Србији [63]. Данас постоји велики број извора информација о интеракцијама између лекова који су доступни здравственим радницима [183]. Како се они међусобно знатно разликују, неопходно је да здравствени радници знају како да користе и процене информације које им пружају електронске базе података, књиге и други извори [183]. Посебан проблем приликом коришћења

електронских база података и компјутеризованих система за подршку у доношењу клиничке одлуке је често детектовање великог броја потенцијалних интеракција, од којих неке могу бити дискутабилне клиничке значајности [183,184]. Ово често води игнорисању упозорења о могућности за ступање лекова у интеракцију, и то чак и оних који су од великог клиничког значаја [185,186]. Тренутно доступни системи имају доста недостатака, и има доста предлога за њихово унапређивање, а који укључују узимање у обзир демографских, клиничких, лабораторијских и радиолошких налаза, као и информација о режиму дозирања лекова [184,186]. Информације о начину примене лекова су од великог значаја приликом разматрања ризика за клиничко испољавање потенцијалне интеракције између лекова [183]. Већина интеракција зависи од дозе лекова, тако да веће дозе једног од њих могу довести до интензивнијег испољавања интеракције [183]. Дужина истовремене примене два лека је такође значајна детерминанта исхода интеракције између лекова [183].

Ризике које носи одређена интеракција између лекова требало би да размотре чланови здравственог тима који учествују у лечењу болесника [187]. У здравственом тиму, кога чине лекар, медицинска сестра и фармацеут, сваки члан има своју улогу у тимском приступу за превенцију интеракција између лекова [188]. Улога лекара је да постави одговарајућу дијагнозу и пропише одговарајуће лекове, да редовно проверава потребу за применом прописаних лекова и прекине примену непотребних лекова, документује измене у терапији, када уводи нове лекове у терапију проверава да ли неки од њих ступа у потенцијалну интеракцију са другим лековима које болесник користи, покушава да избегне прописивање лекова мале терапијске ширине када постоје доступне једнако ефикасне алтернативе, прилагоди дозу или дозни интервал и имплементира план за пажљиво праћење болесника када није могуће избећи интеракције између лекова [188]. Медицинска сестра има улогу да процењује свакодневне активности болесника, нутритивни статус, води рачуна о хигијени уста, зуба и гастроинтестиналног тракта (обраћа посебно пажњу на антихолинергичка нежељена дејства), документује и пријављује падове болесника, појаву крварења, акутне промене у статусу болесника, процењује и прати примену лекова и комплијансу [188]. Фармацеути могу имати значајну улогу у утврђивању клиничког значаја интеракције и њеног збрињавања [187,188]. Улога фармацеута у тимском приступу обухвата успостављање терапијске везе са болесником и његовим старатељем/неговатељем ради процене ставова, преференција и комплијансе узимања лекова, документовање комплетних актуелних информација о лековима које болесник користи (укључујући и оне који се могу набавити без лекарског рецепта и

дијететске суплементе) и употреби алкохола, проверавање постојања интеракција између лекова, детектовање и документовање стварних интеракција између лекова у здравственом картону болесника уз план за праћење, предлагање лекова са нижим ризиком за ступање у интеракције, праћење нежељених исхода потенцијалних интеракција, едуковање болесника и његовог старатеља/неговатеља о употреби лекова који се могу набавити без лекарског рецепта, дијететских суплемената и потенцијалних интеракција лекова са храном, едуковање чланова здравственог тима о интеракцијама између лекова, документовање и пријављивање нежељених догађаја везаних за употребу лекова, усаглашавање листе актуелних лекова и прављење плана фармацеутске неге при преласку из болничких у ванболничке услове, и обрнуто, како би се обезбедио континуитет неге [188].

Постоје бројни водичи који дају препоруке за збрињавање болесника са АКС, међутим, ови документи у неким случајевима нису погодни за примену у свим здравственим установама [189]. Због тога је важно да свака здравствена установа има свој протокол за збрињавање ових болесника узимајући у обзир доступне ресурсе [189]. Усвајање и примена оваквих протокола може помоћи у смањењу варијабилности и побољшању квалитета пружене неге, њене ефикасности и на крају исхода лечења болесника [189]. Есенцијални кораци у прављењу протокола обухватају добијање подршке у здравственој установи, формирање искусног мултидисциплинарног тима састављеног од кардиолога, лекара и медицинских сестара службе хитне помоћи, лекара који раде у јединици интензивне неге, примарној здравственој заштити и фармацеута, и стицање детаљног разумевања ове болести [189]. Након тога би требало мапирати тренутни процес који се спроводи у здравственој установи, а затим успоставити циљеве, мере и промене које би требало имплементирати, направити протокол, започети његову примену и периодично га евалуирати и валидирати [189]. Један од позитивних примера је клиничка примена протокола фармацеутске неге у АКС који је развијен у болници у Јужној Кореји [190]. Овај протокол дефинише задатке и интервенције фармацеута у односу на евалуацију и оптимизацију прописане терапије, откривање проблема везаних за употребу лекова и саветовање болесника на отпусту из болнице у вези прописане терапије, а посебно је позитивно оцењена улога фармацеута у праћењу нежељених дејстава лекова или алергије на лекове, спречавање дуплирања терапије и интеракција између лекова [190].

Ово истраживање има нека ограничења која би требало размотрити. Прво, студија је била уницентрична, што је могло у резултате унети систематску грешку (*bias*) услед

утицаја квалитета локалног и националног медицинског образовања на резултате. Поред тога, анализиране су само потенцијалне интеракције између лекова. Није било могуће пратити њихове стварне клиничке исходе, што је додатно ограничење. Стварне интеракције између лекова могу бити тешке за идентификацију [70]. Иако се измењене концентрације могу измерити за одређени број лекова, може бити тешко описати њихов клинички утицај услед недостатка података о ефектима суб- и супра-терапијских концентрација лека код људи [70], а многи фактори (као што су конкомитантне болести или генетска предиспозиција) могу додатно отежати процену повезаности клиничких исхода и интеракција између лекова [51]. Тако код болесника са кардиоваскуларним болестима може бити тешко установити интеракцију између кардиоваскуларних лекова зато што се њен очекивани исход испољава у кардиоваскуларном систему и самим тим може бити приписан и самој кардиоваскуларној болести [63]. Поред тога, код болесника укључених у ово истраживање није мерена резидуална реактивност тромбоцита, па није било могуће проценити ризик од тромбозе и крварења у односу на примену антиагрегационе терапије. Упркос овим ограничењима, резултати овог истраживања имају посебан значај јер пружају увид у величину проблема и указују на мере које се могу предузети како би се побољшало збрињавање потенцијалних интеракција између лекова у популацији болесника са АКС.

6 Закључци

- Болесници са АКС били су изложени барем једној потенцијалној интеракцији између лекова током све три фазе лечења.
- Укупан број потенцијалних интеракција био је највећи у 2. фази лечења (од коронарографије до последњег дана хоспитализације) према свим базама, али је статистички значајна разлика између све три фазе показана само за потенцијалне интеракције по *Medscape*® бази. Статистички значајна разлика у укупном броју потенцијалних интеракција према *Epocrates*® и *Micromedex*® базама постојала је између 1. и 3. фазе, као и између 2. и 3. фазе, али не и између 1. и 2. фазе лечења. Болесници су били изложени најмањем броју потенцијалних интеракција између лекова у 3. фази лечења (на отпусту из болнице).
- Доминантан механизам настанка потенцијалних интеракција између лекова у свим фазама лечења био је фармакодинамски механизам по типу синергизма.
- Већина потенцијалних интеракција по *Micromedex*® бази имала је правичну поткрепљеност научним доказима, а очекивани почетак испољавања у већини случајева није био прецизиран.
- Повећан ризик од крварења био је најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова у 1. фази лечења према свим базама. У 2. и 3. фази најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција према *Medscape*® бази био је ефекат на ниво калијума, док су према *Epocrates*® и *Micromedex*® базама најчешћи били ефекти на кардиоваскуларни систем (крвни притисак, фреквенцију и ритам рада срца).
- Када су у питању савети за поступак са болесником у односу на пронађене потенцијалне интеракције, према *Medscape*® бази у свим фазама лечења најчешће је саветовано да се комбинација лекова користи уз опрез, односно праћење болесника. У 1. фази лечења по *Epocrates*® бази најчешћи савет био је да се процени однос ризика и користи истовремене примене лека, а по *Micromedex*® бази да се пази на појаву знакова крварења. У 2. и 3. фази најчешћи савет по *Epocrates*® и *Micromedex*® базама односио се на праћење крвног притиска.
- У 1. фази лечења, независно од категорије озбиљности и коришћене базе, најчешћа потенцијална интеракција била је између аспирина и хепарина (могућ исход је повећан ризик од крварења), у 2. фази између аспирина и еноксапарина (могућ исход је повећан ризик од крварења), а у 3. фази између аспирина и бисопролола (могућ исход је смањена антихипертензивна ефикасност и повећан ниво калијума).

- Најчешћа контраиндикована потенцијална интеракција у све три фазе лечења подразумевала је истовремену примену аспирина и кеторолака (могућ исход је повећан ризик од појаве гастроинтестиналног крварења и нежељених ефеката).
- Са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази лечења били су удружени следећи фактори: старост (3. фаза), >6 сати од појаве симптома до пријема (1. фаза), дужина хоспитализације (2. фаза), примарна перкутана коронарна интервенција (1. и 3. фаза), хронична опструктивна болест плућа (1. фаза), раније присутне аритмије (2. фаза), хиперлипидемија (1. и 3. фаза), хипертензија (1. фаза), гојазност (1. фаза), систолни крвни притисак на пријему (1. фаза), *TIMI* ризик скор на пријему (2. фаза), *ALT* (1. и 2. фаза), *CRP* (1. фаза), *LDL* (3. фаза), број прописаних лекова (све фазе), *ACE* инхибитори (све фазе), аналгетици (све фазе), антиаритмици (све фазе), антикоагуланси (све фазе), антиепилептици (све фазе), антидепресиви (све фазе), антидијабетици (све фазе), антипсихотици (2. и 3. фаза), бета-блокатори (све фазе), бронходилататори (све фазе), кортикостероиди (1. и 3. фаза), диуретици (све фазе) и статини (1. фаза).
- Са појавом мањег броја потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази лечења били су удружени следећи фактори: коронарографија после 24 сата хоспитализације (1. фаза), механичка вентилација (2. фаза), астма (1. и 3. фаза), цереброваскуларне болести (1. фаза), деменција (2. фаза) и податак о алергији на лекове у медицинској документацији (2. фаза).
- Ефекат неких фактора зависио је од фазе лечења и категорије озбиљности потенцијалних интеракција између лекова: пол, тип АКС, *Charlson*-ов индекс коморбидитета, делиријум, срчана инсуфицијенција, дијабетес, *aPTT* и број лекара који су болеснику прописивали лекове.
- Пронађене су значајне позитивне интеракције између следећих фактора: *Charlson*-ов индекс коморбидитета × Дужина хоспитализације (све три фазе), *NSTE*-АКС × Коронарографија после 24 сата хоспитализације (1. фаза) и Дијабетес × Хипертензија (2. фаза).
- Лекари би требало да обрате пажњу на могућност појаве потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС и то посебно код оних код којих су присутни фактори који могу повећати њихов број. Код болесника код којих су ови фактори присутни требало би извршити скрининг на потенцијалне интеракције између лекова.

7 Литература

1. Институт за јавно здравље Србије ‘Др Милан Јовановић Батут’. Инциденција и морталитет од акутног коронарног синдрома у Србији 2016. Регистар за акутни коронарни синдром у Србији, Извештај број 11. Институт за јавно здравље Србије ‘Др Милан Јовановић Батут’: Београд, 2017. Доступно на: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/2016Akutni%20koronarni%20sindrom.pdf>. Последњи пут посећено: 17.11.2018.
2. Patel NK, Elmariah S. Acute Coronary Syndromes. In: Lau JF, Barnes GD, Streiff MB, editors. Anticoagulation Therapy. Springer International Publishing: Cham, 2018: 197–216.
3. Drakopoulou M, Toutouzas K, Tousoulis D. Chapter 2.5 - Acute Coronary Syndromes. In: Tousoulis D, editor. Coronary Artery Disease. Academic Press: London, 2018: 201–233.
4. Widmer RJ, Pollak PM, Bell MR, Gersh BJ, Anavekar NS. The Evolving Face of Myocardial Reperfusion in Acute Coronary Syndromes: A Primer for the Internist. Mayo Clin Proc. 2018;93(2):199–216.
5. Ostojić M, Ašanin M, Vasiljević Pokrajčić Z, Peruničić J, Nedeljkovic M, Stanković G, et al. Akutni koronarni sindrom. Srce i krvni sudovi. 2011;30(3):161–172.
6. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе. Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење исхемијске болести срца. Агенција за акредитацију здравствених установа Србије: Београд, 2012. Доступно на: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20ishemijske%20bolesti%20srca.pdf>. Последњи пут посећено: 17.06.2018.
7. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E (editors). Braunwald’s heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11th Edition. Elsevier: Philadelphia, PA, 2018.
8. Dhoble A, Anderson HV. Strategies in Acute Coronary Syndrome. In: Lanzer P, editor. Textbook of Catheter-Based Cardiovascular Interventions. Springer International Publishing: Cham, 2018: 921–938.
9. Cvetanović G, Stojiljković M, Dimitrijević N, Randelović J. Kliničke i epidemiološke karakteristike akutnog koronarnog sindroma i ishod lečenja u Jablaničkom okrugu. Acta Medica Medianae. 2017;56(1):9–16.
10. Vasiljević Z, Mickovski-Katalina N, Panić G, Krotin M, Putniković B, Miljuš D, et al. Klinička obeležja, lečenje i smrtnost bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u Srbiji od

2002. do 2005. godine - analiza podataka Nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom. *Srp Arh Celok Lek.* 2007;135(11–12):645–654.

11. Кажих Т, Остојић М. Клиничка кардиоваскуларна фармакологија. 4. издање. Интегра: Београд, 2004.
12. Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non–ST-Segment Acute Coronary Syndromes. *Cardiol Clin.* 2018;36(1):37–52.
13. Savović S, Niković V, Bulajić R, Tuna R, Milenković D. Prehospitalni pristup bolesniku sa STEMI i značaj prvog medicinskog kontakta. *ABC - časopis urgentne medicine.* 2016;16(1):51–57.
14. Ilić SN, Deljanin-Ilić MŽ, Nikolić A. Akutni koronarni sindromi - prvi deo - klasifikacija, patofiziologija i dijagnostika. *Acta Medica Mediane.* 2005;44(1):31–37.
15. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119–177.
16. Gramins DL. Acute Coronary Syndrome. In: Salim A, Brown C, Inaba K, Martin MJ, editors. *Surgical Critical Care Therapy.* Springer International Publishing: Cham, 2018: 93–98.
17. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315.
18. Chang AM, Fischman DL, Hollander JE. Evaluation of Chest Pain and Acute Coronary Syndromes. *Cardiol Clin.* 2018;36(1):1–12.
19. Šalinger-Martinović S, Pavlović M, Apostolović S, Todorović L, Perišić Z, Damjanović M, et al. Procena ishemijskog i hemoragijskog rizika bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. *Srce i krvni sudovi.* 2014;33(2):105–109.
20. National Clinical Guideline Centre (UK). Assessment of risk. In: *Unstable Angina and NSTEMI: The Early Management of Unstable Angina and Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction.* (NICE Clinical Guidelines, No. 94). Royal College of Physicians (UK): London, 2010. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62737/>. Последњи пут посећено 20.08.2018.
21. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *Am Heart J.* 2013;165(4):441–450.

22. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
23. Krljanac G, Vasiljević Z, Mrdović I, Ašanin M, Savić L, Lasica R, et al. Značaj TIMI skora kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom. *Srce i krvni sudovi*. 2012;31(4):151–155.
24. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031–2037.
25. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835–842.
26. Miličić D. Pristup bolesniku s akutnim koronarnim sindromom. *Medicus*. 2003;12(1_Kardiologija):51–63.
27. Moscucci M. Grossman & Baim's cardiac catheterization, angiography, and intervention. Eighth edition. Wolter Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2014.
28. Pereira M, Lopes-Conceição L, Bennett K, Dias P, Laszczynska O, Lunet N, et al. Trends in pharmacological therapy following an acute coronary syndrome in Portugal: a systematic review. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(9):639–646.
29. Briffa T, Chow C, Clark A, Redfern J. How can we improve secondary prevention after ACS? *Med Today*. 2016;17(10):25–28.
30. Obradović S, Gligić B, Orozović V. Reperfuziona terapija akutnog infarkta miokarda. *Vojnosanit Pregl*. 2002;59(3):281–292.
31. Kovačević M, Srdanović I, Jung R. Šta nam novo donose preporuke za STEMI 2017? *Srce i krvni sudovi*. 2017;36(4):225–228.
32. Savonitto S, De Luca G, Goldstein P, van T' Hof A, Zeymer U, Morici N, et al. Antithrombotic therapy before, during and after emergency angioplasty for ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(2):173–190.
33. Makki N, Brennan TM, Girotra S. Acute coronary syndrome. *J Intensive Care Med*. 2015;30(4):186–200.
34. Damman P, de Winter RJ. Timing of revascularisation for acute coronary syndrome. *Lancet*. 2017;390(10096):717–718.

35. Miljković J. Kliničke karakteristike pacijenata na specijalizovanoj kardiološkoj rehabilitaciji nakon akutnog infarkta miokarda i evaluacija medikamentne terapije propisane ovim bolesnicima na otpustu iz bolnice. *Opšta medicina*. 2015;21(1–2):31–40.
36. Јанковић СМ (уредник). Фармакологија и токсикологија. 3. издање. Медицински факултет у Крагујевцу: Крагујевац, 2011.
37. Tantry US, Navarese EP, Myat A, Gurbel PA. Selection of P2Y12 Inhibitor in Percutaneous Coronary Intervention and/or Acute Coronary Syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;60(4–5):460–470.
38. Terzić B, Stepanović J. Lekovi koji se koriste u akutnom koronarnom sindromu. Srce i krvni sudovi. 2011;30(4):177–180.
39. Кажих Т. Готови лекови: приручник за фармакотерапију. 14. издање. Интегра: Београд, 2013.
40. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–260.
41. Zeitouni M, Kerneis M, Nafee T, Collet JP, Silvain J, Montalescot G. Anticoagulation in Acute Coronary Syndrome-State of the Art. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;60(4):508–513.
42. Dauerman HL. Anticoagulation Strategies for Primary Percutaneous Coronary Intervention: Current Controversies and Recommendations. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(5):e001947.
43. Onwordi EN, Gamal A, Zaman A. Anticoagulant Therapy for Acute Coronary Syndromes. *Interv Cardiol*. 2018;13(2):87–92.
44. Scheife RT, Hines LE, Boyce RD, Chung SP, Momper JD, Sommer CD, et al. Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug Saf*. 2015;38(2):197–206.
45. Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for Generating, Evaluating, and Implementing Drug-Drug Interaction Evidence. *Pharmacotherapy*. 2012;32(4):304–313.
46. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):257–263.

47. Kongsholm GG, Nielsen AKT, Damkier P. Drug interaction databases in medical literature: transparency of ownership, funding, classification algorithms, level of documentation, and staff qualifications. A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(11):1397–1402.
48. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12(3):266–272.
49. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15–27.
50. Alderman CP. Patient-Oriented Strategies for the Prevention of Drug Interactions. *Drug Saf.* 2000;22(2):103–109.
51. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):83–94.
52. Shakeel F, Khan JA, Aamir M, Shareef R, Shah N. Identification of clinically significant drug-drug interactions in cardiac intensive care units of two tertiary care hospitals in Peshawar, Pakistan. *Trop J Pharm Res.* 2016;15(10):2289–2295.
53. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007;30(5):379–407.
54. Kennedy C, Brewer L, Williams D. Drug interactions. *Medicine.* 2016;44(7):422–426.
55. Варагић ВМ, Милошевић МП. Фармакологија. 20. прерађено и допуњено издање. ELIT MEDICA: Београд, 2005.
56. Baxter K. Stockley's Drug Interactions. 9th edition. Pharmaceutical Press: London, 2010.
57. Nikolić B, Savić M. Hijerarhija dokaza u tumačenju kliničkog značaja interakcija lekova. *Med Pregl.* 2012;65(1–2):45–49.
58. Sánchez-López VA, Hernández-Cañaveral I, Huerta-Olvera SG. Comparison Between 2 Electronic Databases to Evaluate Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions of Surgical Patients. *Am J Ther.* 2018;25(6):e686-e687.
59. Conde-Estévez D, Echeverría-Esnal D, Tusquets I, Albanell J. Potential clinical relevant drug-drug interactions: comparison between different compendia, do we have a validated method? *Ann Oncol.* 2015;26(6):1272.
60. Bykov K, Gagne JJ. Generating Evidence of Clinical Outcomes of Drug-Drug Interactions. *Drug Saf.* 2017;40(2):101–103.

61. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):131–142.
62. de Lima TAM, de Godoy MF. Drug-drug interactions in prescriptions for hospitalized elderly with Acute Coronary Syndrome. *Rev Eletrônica Enferm*. 2017;19:a24.
63. Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Radovanović S, Stevanović P. The prevalence and preventability of potentially relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract*. 2017;71(10):e13005.
64. Ismail M, Iqbal Z, Bilal Khattak M, Javaid A, Imran Khan M, Khan T. Potential drug-drug interactions in cardiology ward of a teaching hospital. *HealthMED*. 2012;6(5):1618–1624.
65. Patel V, Acharya L, Rajakannan T, Surulivelrajan M, Guddattu V, Padmakumar R. Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. *Australas Med J*. 2011;4(1):9–14.
66. Jain S, Jain P, Sharma K, Saraswat P. A Prospective Analysis of Drug Interactions in Patients of Intensive Cardiac Care Unit. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):FC01-FC04.
67. Murtaza G, Khan MYG, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharm J*. 2016;24(2):220–225.
68. Sharma S, Chhetri HP, Alam K. A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(2):152–156.
69. Mateti U, Rajakannan T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy S, Ramachandran P. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients. *J Young Pharm*. 2011;3(4):329–333.
70. Dunn SP, Holmes DR, Moliterno DJ. Drug-drug interactions in cardiovascular catheterizations and interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(12):1195–1208.
71. Mackenzie IS, Coughtrie MWH, MacDonald TM, Wei L. Antiplatelet drug interactions. *J Intern Med*. 2010;268(6):516–529.
72. Squizzato A, Bellesini M, Takeda A, Middeldorp S, Donadini MP. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD005158.
73. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27(5):519–526.

-
74. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781–2789.
75. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292(1):45–54.
76. Harder S, Klinkhardt U. Thrombolytics: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 2000;23(5):391–399.
77. Califf RM. Glycoprotein IIb/IIIa blockade and thrombolytics: early lessons from the SPEED and GUSTO IV trials. *Am Heart J*. 1999;138(1 Pt 2):S12-15.
78. Savonitto S, Armstrong PW, Lincoff AM, Jia G, Sila CA, Booth J, et al. Risk of intracranial haemorrhage with combined fibrinolytic and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute myocardial infarction: Dichotomous response as a function of age in the GUSTO V trial. *Eur Heart J*. 2003;24(20):1807–1814.
79. De Jaegere PP, Arnold AA, Balk AH, Simoons ML. Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(2):289–294.
80. Bassand JP. Drug interactions in the setting of acute coronary syndromes and dual anti-platelet therapy. *Eur Heart J Suppl*. 2006;8(suppl G):G35–G37.
81. Alqahtani Z, Jamali F. Clinical Outcomes of Aspirin Interaction with Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1s):29854.
82. Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(2):147–166.
83. Siller-Matula JM, Trenk D, Krähenbühl S, Michelson AD, Delle-Karth G. Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y₁₂ receptor inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2014;12(1):2–13.
84. Coons JC, Schwier N, Harris J, Seybert AL. Pharmacokinetic evaluation of prasugrel for the treatment of myocardial infarction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(4):609–620.
85. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1266–1274.
86. Pelliccia F, Rollini F, Marazzi G, Greco C, Gaudio C, Angiolillo DJ. Drug-drug interactions between clopidogrel and novel cardiovascular drugs. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:332–336.
-

87. Gremmel T, Durstberger M, Eichelberger B, Koppensteiner R, Panzer S. Calcium-Channel Blockers Attenuate the Antiplatelet Effect of Clopidogrel. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(5):264–269.
88. Seo KD, Kim YD, Yoon YW, Kim JY, Lee KY. Antiplatelet effect of clopidogrel can be reduced by calcium-channel blockers. *Yonsei Med J.* 2014;55(3):683–688.
89. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1557–1563.
90. Harmsze AM, van Werkum JW, Souverein PC, Breet NJ, Bouman HJ, Hackeng CM, et al. Combined influence of proton-pump inhibitors, calcium-channel blockers and CYP2C19*2 on on-treatment platelet reactivity and on the occurrence of atherothrombotic events after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Haemost.* 2011;9(10):1892–1901.
91. Ojeifo O, Wiviott SD, Antman EM, Murphy SA, Udell JA, Bates ER, et al. Concomitant administration of clopidogrel with statins or calcium-channel blockers: insights from the TRITON-TIMI 38 (trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1275–1281.
92. Liu XQ, Lin S, Qiu LL, Lin L, Zhao YY, Xu HM, et al. Association of the use of amlodipine with clopidogrel response in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pharmazie.* 2014;69(11):814–817.
93. Sarafoff N, Neumann L, Morath T, Bernlochner I, Mehilli J, Schömig A, et al. Lack of impact of calcium-channel blockers on the pharmacodynamic effect and the clinical efficacy of clopidogrel after drug-eluting stenting. *Am Heart J.* 2011;161(3):605–610.
94. Good CW, Steinhubl SR, Brennan DM, Lincoff AM, Topol EJ, Berger PB. Is there a clinically significant interaction between calcium channel antagonists and clopidogrel?: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(1):77–81.
95. Wang CY, Lin ZF, Lee CM, Tsai YW, Huang TY, Shen LJ, et al. Concomitant use of calcium channel blockers with dual antiplatelet therapy and re-hospitalization for acute coronary syndrome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(3):229–238.
96. Schmidt M, Johansen MB, Maeng M, Kalsoft A, Jensen LO, Tilsted HH, et al. Concomitant use of clopidogrel and statins and risk of major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(1):161–170.

97. Vladojevic A, Delaney JAC, Lévesque LE, Dendukuri N, Boivin JF, Brophy JM. Investigation of an interaction between statins and clopidogrel after percutaneous coronary intervention: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(5):362–369.
98. Lotfi A, Schweiger MJ, Giugliano GR, Murphy SA, Cannon CP, TIMI 22 Investigators. High-dose atorvastatin does not negatively influence clinical outcomes among clopidogrel treated acute coronary syndrome patients--a Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) analysis. *Am Heart J.* 2008;155(5):954–958.
99. Park Y, Jeong Y-H, Tantry US, Ahn JH, Kwon TJ, Park JR, et al. Accelerated platelet inhibition by switching from atorvastatin to a non-CYP3A4-metabolized statin in patients with high platelet reactivity (ACCEL-STATIN) study. *Eur Heart J.* 2012;33(17):2151–2162.
100. Danielak D, Karaźniewicz-Łada M, Główka F. Assessment of the Risk of Rhabdomyolysis and Myopathy During Concomitant Treatment with Ticagrelor and Statins. *Drugs.* 2018;78:1105–1112.
101. Kubisa MJ, Jezewski MP, Gasecka A, Siller-Matula JM, Postuła M. Ticagrelor - toward more efficient platelet inhibition and beyond. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:129–140.
102. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J.* 2016;37(3):245–252.
103. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(1):e001593.
104. Kubica J, Kubica A, Jilma B, Adamski P, Hobl EL, Navarese EP, et al. Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y12 receptor inhibitors. *Int J Cardiol.* 2016;215:201–208.
105. Jozić T, Terzić B, Mitrović P, Kostić J, Milanov M, Stojanović M, et al. Rabdomioliza izazvana kombinacijom statina i fibrata - prikaz bolesnika. *Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal.* 2014;1(1):22–26.
106. Benes LB, Bassi NS, Davidson MH. The Risk of Hepatotoxicity, New Onset Diabetes and Rhabdomyolysis in the Era of High-Intensity Statin Therapy: Does Statin Type Matter? *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59(2):145–152.

-
107. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, Wu JL, Fang TC. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine*. 2016;95(2):e2487.
108. Onysko M, Anderson HM, Cai S, Winslow BT. 5 drug interactions you don't want to miss. *J Fam Pract*. 2017;66(11):680–686.
109. Khan S, Khan I, Novak M, Regmi A, Difilippo W. The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis. *Cureus*. 2018;10(1):e2020.
110. Ezad S, Cheema H, Collins N. Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction. *Oxf Med Case Rep*. 2018;2018(3):omx104.
111. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468–e495.
112. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):27C–31C.
113. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Statin Safety: An Assessment Using an Administrative Claims Database. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):S61–S68.
114. Danielak D, Karaźniewicz-Łada M, Główska F. Ticagrelor in modern cardiology - an up-to-date review of most important aspects of ticagrelor pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(2):103–112.
115. Teng R, Mitchell PD, Butler KA. Pharmacokinetic interaction studies of co-administration of ticagrelor and atorvastatin or simvastatin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):477–487.
116. Mrotzek SM, Rassaf T, Totzeck M. Ticagrelor Leads to Statin-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2017;18:1238–1241.
117. Kido K, Wheeler MB, Seratnaehai A, Bailey A, Bain JA. Rhabdomyolysis precipitated by possible interaction of ticagrelor with high-dose atorvastatin. *J Am Pharm Assoc*. 2015;55(3):320–323.
118. Banakh I, Haji K, Kung R, Gupta S, Tiruvoipati R. Severe Rhabdomyolysis due to Presumed Drug Interactions between Atorvastatin with Amlodipine and Ticagrelor. *Case Rep Crit Care*. 2017;2017:3801819.

119. Savić N, Gojković-Bukarica L. Produženi QT interval: genetska osnova i uticaj lekova. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65(4):308–312.
120. Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17:12.
121. Jurado Román A, Rubio Alonso B, Martín Asenjo R, Salguero Bodes R, López Gil M, Arribas Ynsaurriaga F. Proarrhythmic Potential of Amiodarone: An Underestimated Risk? *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(3):292–294.
122. Nafrialdi, Kurniawan TG, Setiawati A, Makmun LH. QT interval prolongation associated with amiodarone use in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. *Acta Medica Indones.* 2014;46(4):292–297.
123. Goldstein EJC, Owens RC, Nolin TD. Antimicrobial-Associated QT Interval Prolongation: Pointes of Interest. *Clin Infect Dis.* 2006;43(12):1603–1611.
124. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(5):241–253.
125. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. *Can Pharm J.* 2016;149(3):139–152.
126. Isbister GK. Risk assessment of drug-induced QT prolongation. *Aust Prescr.* 2015;38(1):20–24.
127. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care.* 2013;28(3):243–249.
128. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med.* 2008;19(6):413–420.
129. Foussas S. Acute Coronary Syndromes and Comorbidities. *Hellenic J Cardiol.* 2015;56(4):351–354.
130. IBM Micromedex®. Drug Interaction Checker. 2018. Доступно на: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Последњи пут посећено: 22.05.2018.
131. Medscape®. Multi-Drug Interaction Checker. Доступно на: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. Последњи пут посећено: 22.05.2018.
132. Epocrates®. Drug-Drug Interaction Checker. Online MultiCheck. <https://online.epocrates.com/interaction-check>. Последњи пут посећено: 22.05.2018.

133. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2018;43:1–6.
134. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149–1160.
135. Zaredar N, Koneri R, Swamy T. Assessment of Drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients at a Tertiary Care Hospital, Baptist Hospital, Bangalore. *World J Pharm Med Res.* 2017;3(1):210–215.
136. Foussas S. Obesity and Acute Coronary Syndromes. *Hellenic J Cardiol.* 2016;57(1):63–65.
137. Andell P, Sjögren J, Batra G, Szummer K, Koul S. Outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe coronary artery disease who had a coronary artery bypass graft or a percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(5):930–936.
138. Andell P, Koul S, Martinsson A, Sundström J, Jernberg T, Smith JG, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart.* 2014;1(1):e000002.
139. Alavi-Moghaddam M, Safari S, Alavi-Moghaddam H. Screening Characteristics of TIMI Score in Predicting Acute Coronary Syndrome Outcome; a Diagnostic Accuracy Study. *Emerg (Tehran).* 2017;5(1):e18.
140. del Val Martín D, Sanmartín Fernández M, Zamorano Gómez JL. Biomarkers in acute coronary syndrome. *IJC Metab Endocr.* 2015;8:20–23.
141. Miljković D, Kostić N. Nivo C-reaktivnog proteina u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. *Opšta medicina.* 2005;11(1–2):23–27.
142. Cullen L, Greenslade JH, Menzies L, Leong A, Than M, Pemberton C, et al. Time to presentation and 12-month health outcomes in patients presenting to the emergency department with symptoms of possible acute coronary syndrome. *Emerg Med J.* 2016;33(6):390–395.
143. Ferraz-Torres M, Belzunegui-Otano T, Marín-Fernandez B, Martínez-García Ó, Ibañez-Beroiz B. Differences in the treatment and evolution of acute coronary syndromes according to gender: what are the causes? *J Clin Nurs.* 2015;24(17–18):2468–2477.
144. Langabeer JR, Champagne-Langabeer T, Fowler R, Henry T. Gender-based outcome differences for emergency department presentation of non-STEMI acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med.* 2019;37(2):179-182.

145. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Kedev S, Davidovic G, et al. Delayed Care and Mortality Among Women and Men With Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e005968.
146. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug–drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ.* 2007;177(4):347–351.
147. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061–1075.
148. Floor-Schreudering A, De Smet PAGM, Buurma H, Kramers C, Tromp PC, Belitser SV, et al. NSAID-antihypertensive drug interactions: which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(1):91–99.
149. Abdi A, Basgut B. An Evidence-Based Review of Pain Management in Acute Myocardial Infarction. *J Cardiol Clin Res.* 2016;4(4):1067.
150. Keller DL. Ketorolac use in acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2013;126(5):e15.
151. Rančić N, Stamenković D, Dragojević-Simić V. Opioid analgesic consumption in Serbia during two years period (Opioid analgesic consumption in Serbia). *Serbian J Anesth Intensive Ther.* 2016;38(5–6):145–153.
152. Selakovic I, Raspopovic-Dubljanin E, Vujadinovic-Tomanovic S, Tulic G, Milovanovic D, Kadija M. Analgesic prescribing for patients discharged from an orthopaedic department: Analgesic prescribing for orthopaedic patients. *Serbian J Anesth Intensive Ther.* 2016;38(7–8):229–232.
153. Dragojevic-Simic V, Rancic N, Stamenkovic D, Simic R. Utilization of Parenteral Morphine by Application of ATC/DDD Methodology: Retrospective Study in the Referral Teaching Hospital. *Front Public Health.* 2017;5:232.
154. Parodi G. Editor’s Choice-Chest pain relief in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(3):277–281.
155. Czarny MJ, Arthurs E, Coffie D-F, Smith C, Steele RJ, Ziegelstein RC, et al. Prevalence of Antidepressant Prescription or Use in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 2011;6(11):1–9.
156. Tomaselli Muensterman E, Tisdale JE. Predictive Analytics for Identification of Patients at Risk for QT Interval Prolongation - A Systematic Review. *Pharmacotherapy.* 2018;38(8):813–821.

157. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ*. 2011;183(16):1835–1843.
158. Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):180–185.
159. Markowitz JS, Wells BG, Carson WH. Interactions between antipsychotic and antihypertensive drugs. *Ann Pharmacother*. 1995;29(6):603–609.
160. Bleakley S. Identifying and reducing the risk of antipsychotic drug interactions. *Prog Neurol Psychiatry*. 2012;16(2):20–24.
161. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(2):69–83.
162. Gedde-Dahl A, Devold HM, Molden E. Statin medication in patients treated with antiepileptic drugs in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(8):881–885.
163. Manolis TA, Manolis AA, Manolis AS. Cardiovascular Safety of Psychiatric Agents: A Cautionary Tale. *Angiology*. 2019;70(2):103-129.
164. Jaski BE, Grigoriadis CE, Dai X, Meredith RD, Ortiz BC, Stouffer GA, et al. Factors Associated With Ineligibility for PCI Differ Between Inpatient and Outpatient ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Intervent Cardiol*. 2016;29(4):363–369.
165. Lin CF, Wu FLL, Lin SW, Bai CH, Chan DC, Gau CS, et al. Age, dementia and care patterns after admission for acute coronary syndrome: an analysis from a nationwide cohort under the National Health Insurance coverage. *Drugs Aging*. 2012;29(10):819–828.
166. Goodwin MM, Desilets AR, Willett KC. Thienopyridines in Acute Coronary Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2011;45(2):207–217.
167. Deitelzweig SB, Ogbonnaya A, Berenson K, Lamerato LE, Costas JP, Makenbaeva D, et al. Prevalence of Stroke/Transient Ischemic Attack Among Patients with Acute Coronary Syndromes in a Real-World Setting. *Hosp Pract*. 2010;38(4):7–17.
168. Kalaria RN. Cerebrovascular Disease and Mechanisms of Cognitive Impairment: Evidence From Clinicopathological Studies in Humans. *Stroke*. 2012;43(9):2526–2534.
169. Ducrocq G, Steg PG. Treating coronary artery disease in patients with a history of cerebrovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(11):606–611.

170. Vagnarelli F, Taglieri N, Norscini G, Cinti L, Bacchi Reggiani ML, Corsini A, et al. Effect of cerebrovascular disease on long-term outcome of patients with acute coronary syndromes: findings from a large cohort of unselected patients. *Eur Heart J*. 2013;34(suppl 1):2784–2784.
171. Vagnarelli F, Corsini A, Lorenzini M, Ortolani P, Norscini G, Cinti L, et al. Long-term prognostic role of cerebrovascular disease and peripheral arterial disease across the spectrum of acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*. 2016;245:43–49.
172. Pesaro AEP, Katz M, Katz JN, Barbas CSV, Makdisse MR, Correa AG, et al. Mechanical Ventilation and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Retrospective Observational Study. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151302.
173. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1266–1271.
174. Lippmann S, Perugula ML. Delirium or Dementia? *Innov Clin Neurosci*. 2016;13(9–10):56–57.
175. Naksuk N, Thongprayoon C, Park JY, Sharma S, Gaba P, Rosenbaum AN, et al. Editor's Choice-Clinical impact of delirium and antipsychotic therapy: 10-Year experience from a referral coronary care unit. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(6):560–568.
176. Ledwidge M, Travers B, Ryder M, Ryan E, McDonald K. Specialist care of heart failure improves appropriate pharmacotherapy at the expense of greater polypharmacy and drug-interactions. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(2):235–243.
177. Lapi F, Vietri M, Moschini M, Cecchi E, Pugi A, Lucenteforte E, et al. Potential drug–drug interactions and radiodiagnostic procedures: an in-hospital survey. *Pharm World Sci*. 2010;32(2):200–205.
178. Liu H, Fu Y, Wang K. Asthma and risk of coronary heart disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(6):689–695.
179. Córdoba-Soriano JG, Corbí-Pascual M, López-Neyra I, Navarro-Cuartero J, Hidalgo-Olivares V, Barrionuevo-Sánchez MI, et al. Early aspirin desensitization in unstable patients with acute coronary syndrome: Short and long-term efficacy and safety. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(7):41–50.
180. Haines E. Considerations in treating acute coronary syndromes with possible coexisting asthma. *Br J Card Nurs*. 2011;6(2):58–61.
181. Heringa M, Floor-Schreudering A, Wouters H, De Smet PAGM, Bouvy ML. Preferences of Patients and Pharmacists with Regard to the Management of Drug-Drug Interactions: A Choice-Based Conjoint Analysis. *Drug Saf*. 2018;41(2):179–189.

-
182. Heringa M, Floor-Schreudering A, De Smet PAGM, Bouvy ML. Aspects influencing patients' preferences for the management of drug-drug interactions: A focus group study. *Patient Educ Couns*. 2018;101(4):723–729.
183. Hansten PD. Drug interaction management. *Pharm World Sci*. 2003;25(3):94–97.
184. Zenziper Straichman Y, Kurnik D, Matok I, Halkin H, Markovits N, Ziv A, et al. Prescriber response to computerized drug alerts for electronic prescriptions among hospitalized patients. *Int J Med Inf*. 2017;107:70–75.
185. Slight SP, Seger DL, Nanji KC, Cho I, Maniam N, Dykes PC, et al. Are we heeding the warning signs? Examining providers' overrides of computerized drug-drug interaction alerts in primary care. *PloS One*. 2013;8(12):e85071.
186. Smithburger PL, Buckley MS, Bejian S, Burenheide K, Kane-Gill SL. A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(6):871–882.
187. Hasan SS, Lim KN, Anwar M, Sathvik BS, Ahmadi K, Yuan AWL, et al. Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J*. 2012;53(8):526–531.
188. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370(9582):185–191.
189. Shah AP, Nathan S. Challenges in Implementation of Institutional Protocols for Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2018;122(2):356–363.
190. Kang JE, Yu JM, Choi JH, Chung I-M, Pyun WB, Kim SA, et al. Development and clinical application of an evidence-based pharmaceutical care service algorithm in acute coronary syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(3):366–376.

8 Биографија

Ана Пејчић рођена је 17.01.1992. године у Јагодини. Основну школу и Медицинску школу, смер медицинска сестра-техничар, завршила је у Ћуприји као носилац дипломе „Вук Караџић“ и награде за најбољег ученика генерације. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2010/2011. године, а дипломирала је 2015. године са просечном оценом 9,96 (девет и 96/100), чиме је стекла звање магистар фармације. Током студија била је носилац награде за најбољег студента генерације 2011, 2012, 2013. и 2014. године, као и похвале за најбољег дипломца 2015. године. Стручни испит за магистра фармације положила је пред комисијом Министарства здравља Републике Србије 28.04.2016. године. Школске 2015/2016. године уписала је Докторске академске студије, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија, на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Положила је све испите из наведеног изборног подручја и усмени докторски испит са просечном оценом 10 (десет). У периоду од 22.11.2017. до 22.11.2018. године била је на стручном усавршавању у области фармакотерапије као волонтер у Служби за клиничку фармакологију, Клиничког центра Крагујевац.

Била је носилац неколико стипендија: стипендије Фонда за младе таленте Републике Србије (школске 2014/2015. године), стипендије Фондације за стипендирање и подстицање напредовања најбољих студената, младих научних радника и уметника Универзитета у Крагујевцу као најбољи студент Факултета медицинских наука у Крагујевцу (2015. године) и стипендије Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије за стипендирање студената докторских академских студија и укључивање у научно-истраживачке пројекте Министарства (од 2016. до 2018. године). Од 01.04.2016. године је учесник пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја под називом „Фармаколошка анализа ефеката биолошки активних супстанци на изоловане глатке мишиће гастроинтестиналног и уrogenиталног тракта човека“, прво као Стипендиста Министарства, а затим од 01.12.2018. године као истраживач приправник запослен на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Учествовала је на више домаћих и међународних конгреса као аутор и коаутор презентованих научних радова. У септембру 2017. године учествовала је као предавач по позиву и модератор сесије на 12. Балканском конгресу хумане генетике и 8. Националној конференцији за ретке болести и лекове сирочиће у Бугарској. Учесник је бројних курсева, радионица и семинара. Течно говори, чита и пише енглески језик, а служи се немачким и италијанским језиком (основни ниво).

9 Библиографија

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M20)

1. **Pejčić AV**, Janković SM, Davidović G. Drug–drug interactions in patients with acute coronary syndrome across phases of treatment. *Intern Emerg Med*. 2018. *In Press* doi: 10.1007/s11739-018-1994-8. **M21 IF=2,453 (2017)**
2. **Pejčić A**, Janković SM, Opančina V, Babić G, Milosavljević M. Drug-drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(1):49-59. doi: 10.1080/17425255.2019.1552256. **M22 IF=3,151 (2017)**
3. **Pejčić A**, Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Ann Ist Super Sanità*. 2016;52(1):98–103. doi: 10.4415/ANN_16_01_16. **M23 IF=0,899 (2016)**
4. **Pejčić AV**, Iskrov G, Jakovljević MM, Stefanov R. Access to orphan drugs – comparison across Balkan countries. *Health Policy*. 2018;122(6):583–9. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.04.009. **M21 IF=2,293 (2017)**
5. Milovanović JR, Janković SM, **Pejčić A**, Milosavljević M, Opančina V, Radonjić V, Protrka Z, Kostić M. Evaluation of brivaracetam: a new drug to treat epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1381–9. doi: 10.1080/14656566.2017.1359260. **M21 IF=3,475 (2017)**
6. Jakovljević M, Varavikova EA, Walter H, Wascher A, **Pejčić AV**, Lesch OM. Alcohol Beverage Household Expenditure, Taxation and Government Revenues in Broader European WHO Region. *Front Pharmacol*. 2017;8:303. doi: 10.3389/fphar.2017.00303. **M21 IF=3,831 (2017)**
7. **Pejčić AV**, Jakovljević M. Pharmaceutical expenditure dynamics in the Balkan countries. *J Med Econ*. 2017;20(10):1013–17. doi: 10.1080/13696998.2017.1333514. **M22 IF=2,264 (2017)**
8. **Pejčić AV**, Iskrov G, Raycheva R, Stefanov R, Jakovljević M. Transposition and implementation of EU rare disease policy in Eastern Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(6):557–66. doi: 10.1080/14737167.2017.1388741. **M22 IF=1,797 (2017)**
9. **Pejčić AV**, Iskrov G, Stefanov R. Authors' reply to Rare diseases in Romania – a response to 'Transposition and implementation of EU rare diseases policy in Eastern Europe'. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(4):349–50. doi: 10.1080/14737167.2018.1491143. **M22 IF=1,797 (2017)**
10. Janković SM, **Pejčić AV**, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018;43:1–6. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.08.021. **M22 IF= 2.872 (2017)**
11. **Pejčić A**, Radunović A, Vulović M. Analysis of inpatient costs in patients with knee osteoarthritis treated by implantation of total condylar knee endoprosthesis. *Vojnosanit pregl*. 2018;75(10):989–997. doi: 10.2298/VSP161105033P. **M23 IF=0,405 (2017)**

12. Milosavljević MN, Janković SM, **Pejčić AV**, Milovanović JR, Opančina VD, Kostić MJ. Reslizumab versus placebo for poorly controlled, severe eosinophilic asthma: meta-analysis. *Vojnosanit pregl.* 2018;75(9):884–96. doi:10.2298/VSP161124013M. **M23 IF=0,405 (2017)**
13. Petrovic MS, Antonic RA, Bagi BI, Ilic IM, Kocovic AG, Milosavljevic MN, Nedovic NM, **Pejčić AV**, Vapljanin MZ, Sabanovic AM, Jankovic SM. Inappropriate prescribing of antibiotics to patients with acute bronchitis. *Vojnosanit Pregl.* 2019;76(07): *In Press* doi: 10.2298/VSP170731153P. **M23 IF=0,405 (2017)**
14. Živković Zarić RS, **Pejčić AV**, Janković SM, Kostić MJ, Milosavljević MN, Milosavljević MJ, Opančina VD. Antimicrobial treatment of *Kocuria kristinae* invasive infections: systematic review. *Journal of Chemotherapy* 2018. *In Press* doi: 10.1080/1120009X.2018.1542551. **M23 IF=1,490 (2017)**

Радови објављени у научним часописима националног значаја (M50)

1. **Пејчић А**, Пантић М. Анализа квалитета исхране ученика завршног разреда основне и средње школе. *Рационална терапија.* 2014;6(2):1–10. doi: 10.5937/RACTER6-5324. **M52**
2. **Pejčić AV**. Commentary: Growth of Global Health Spending Share in Low and Middle Income Countries. *Front Public Health.* 2017;5:52. doi: 10.3389/fpubh.2017.00052. **M51**
3. Luketina Sunjka M, **Pejčić A**, Jakovljevic M. Utilization patterns of complementary and alternative medicine in Australia, Canada and United States: popularity of dietary supplements, mind-body and manipulative therapies. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways.* 2017;18(1):15–20. doi: 10.7175/fe.v18i1.1304. **M52**
4. Jakovljevic M, **Pejčić AV**. Growth of Global Publishing Output of Health Economics in the Twenty-First Century: A Bibliographic Insight. *Front Public Health.* 2017;5:211. doi: 10.3389/fpubh.2017.00211. **M51**
5. **Pejčić AV**, Jakovljevic MB. Economic impact of traditional medicine practice worldwide. *Traditional Medicine Research.* 2017;2(2):60–74. doi: 10.12032/TMR201706039. **M52**
6. **Pejčić AV**, Iskrov GG. Expenditure trends of orphan drugs in Serbia: 8-year analysis of orphan drug market in Serbia. *Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal.* 2016;3(3):422–34. doi: 10.5937/hpimj1603422P.

Зборници са међународних научних скупова (M30)

1. **Pejčić A**, Jakovljevic M. PL-18 Orphan drugs in Serbia: Evaluation of Market Authorization, Pricing, Reimbursement and Expenditure. 12th Balkan Congress of Human Genetics and 8th National Conference for Rare Diseases, 8-10 September 2017, Plovdiv, Bulgaria. *Rare Diseases and Orphan Drugs* 2017;2(Supplement):12–3. **M32**
2. Jakovljevic M, Varavikova E, Walter H, Wascher A, **Pejčić A**, Lesch OM. OR3-6 Alcohol Beverage Household Expenditure, Taxation and Government Revenues in Broader European WHO Region. Abstracts of the 16th Congress of European Society for

Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA), 8–11 October 2017, Heraklion, Greece.
Alcohol Alcohol. 2017;52(S1):i31. doi: 10.1093/alcalc/agx074.26. **M34**

Зборници скупова националног значаја (M60)

1. **Пејчић А**, Кочовић А. Анализа текстова везаних за лекове и медицинска средства у српској дневној и недељној штампи. XXXVI октобарски здравствени дани – Сажечи радова, Српско Лекарско Друштво, окружна подружница Крагујевац: Медицински часопис 2011; 45(Суплемент 1): 21. **M64**
2. **Пејчић А**. Анализа квалитета исхране ученика завршног разреда средње школе. 54. Конгрес студената биомедицинских наука Србије са интернационалним учешћем – Књига сажетака. Копаоник, Србија, 28.04.-02.05.2013; 90. **M64**
3. Милутиновић Ј, **Пејчић А**. Синтеза и карактеризација комплекса платине(IV) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине. 55. Конгрес студената биомедицинских наука Србије са интернационалним учешћем – Књига сажетака. Врњачка Бања, Србија, 26.04.-30.04.2014; 551. **M64**
4. **Пејчић А**, Милутиновић Ј. Синтеза и карактеризација бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине. 55. Конгрес студената биомедицинских наука Србије са интернационалним учешћем – Књига сажетака. Врњачка Бања, Србија, 26.04.-30.04.2014; 550. **M64**
5. **Пејчић А**. Анализа начина лечења пацијената са дијабетесним улкусним стопалом. 55. Конгрес студената биомедицинских наука Србије са интернационалним учешћем – Књига сажетака. Врњачка Бања, Србија, 26.04.-30.04.2014; 646. **M64**
6. **Пејчић А**. Анализа фактора ризика за појаву дисменореје у студентској популацији и њене карактеристике. 56. Конгрес студената биомедицинских наука Србије са интернационалним учешћем – Књига сажетака. Врњачка Бања, Србија, 24.04.-28.04.2015; 595. **M64**
7. Милосављевић М, **Пејчић А**, Недељковић Т, Пешић Н, Јанковић С. ПП-11 Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената на интензивној нези. Књига сажетака. Пети национални конгрес рационалне терапије у медицини – са међународним учешћем, Крагујевац, Србија. Рационална терапија 2017;9(1):133–4. **M64**
8. Јаковљевић МБ, **Пејчић АВ**. Финансијска издвајања за лекове у земљама Балкана. Српско лекарско друштво, Секција за клиничку фармакологију и Академија медицинских наука: Симпозијум IX Недеља болничке клиничке фармакологије – Књига сажетака. Београд, Србија, 25-26.11.2017; 42–3. **M64**

10 Прилог**КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА****УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ****ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ****Редни број:****РБ****Идентификациони број:****ИБР****Тип документације:****ТД**

Монографска публикација

Тип записа:**ТЗ**

Текстуални штампани материјал

Врста рада:**ВР**

Докторска дисертација

Аутор:**АУ**

Ана Пејчић

Ментор/коментор:**МН**

др сци. мед. Горан Давидовић, ванредни професор

Наслов рада:**НР**

Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фазе лечења

Језик публикације:**ЈП**

Српски (ћирилица)

Језик извода:**ЈИ**

Српски (ћирилица)/Енглески

Земља публиковања:**ЗП**

Србија

Уже географско подручје:**УГП**

Централна Србија

Година:**ГО**

2019.

Издавач:**ИЗ**

Ауторски репринт

Место и адреса:**МС**34 000 Крагујевац, Србија
Светозара Марковића 69**Физички опис рада:****ФО**

168 страна, 10 поглавља, 15 графикана, 29 табела и 190 референци

Научна област:**НО**

Медицина

Научна дисциплина:
ДИ

Фармакологија

Предметна одредница/кључне речи:
ПО

Акутни коронарни синдром, интеракције између лекова, фазе лечења, фактори ризика

УДК

Чува се:
ЧУ

Библиотека Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Србија

Важна напомена:
ВН

Извод:
ИД

Увод: Акутни коронарни синдром (АКС) представља значајан узрок морбидитета и морталитета широм света. Циљеви ове студије били су откривање фазе лечења у којој су болесници са АКС изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова, као и утврђивање најчешћих потенцијалних интеракција и фактора који утичу на њихов број у три фазе лечења: од првог контакта са здравственом службом до коронарографије (1. фаза), од коронарографије до последњег дана хоспитализације (2. фаза) и на отпусту из болнице (3. фаза).

Материјал и метод: Истраживање је дизајнирано као опсервациона ретроспективна кохортна клиничка студија која је спроведена на Клиници за кардиологију, Клиничког центра у Крагујевцу. Базе *Medscape*[®], *Eocrates*[®] и *Micromedex*[®] су коришћене за откривање потенцијалних интеракција између лекова.

Резултати: У студију је укључено 245 болесника. Укупан број потенцијалних интеракција био је највећи у 2. фази лечења према свим базама, али је статистички значајна разлика између све три фазе показана само за потенцијалне интеракције по *Medscape*[®] бази. У 1. фази лечења, независно од категорије озбиљности и коришћене базе, најчешћа потенцијална интеракција била је између аспирина и хепарина, у 2. фази између аспирина и еноксапарина, а у 3. фази између аспирина и бисопролола. У барем једној фази лечења старост, >6 сати од појаве симптома до пријема, дужина хоспитализације, примарна перкутана коронарна интервенција, хронична опструктивна болест плућа, раније присутне аритмије, хиперлипидемија, хипертензија, гојазност, систолни крвни притисак на пријему, *TIMI* ризик скор на пријему, *ALT*, *CRP*, *LDL*, број прописаних лекова и различите фармаколошке групе лекова су повећавали ризик за појаву већег броја потенцијалних интеракција, док су коронарографија после 24 сата хоспитализације, механичка вентилација, астма, цереброваскуларне болести, деменција и податак о алергији на лекове у медицинској документацији деловали протективно. Ефекат пола, типа АКС-а, *Charlson*-овог индекса коморбидитета, делиријума, срчане инсуфицијенције, дијабетеса, *aPTT*-а и броја лекара који су болеснику прописивали лекове зависно је од фазе лечења и категорије озбиљности потенцијалних интеракција између лекова.

Закључак: Лекари би требало да обрате посебну пажњу на могућност појаве потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС код којих су присутни фактори који могу повећати њихов број.

Датум прихватања теме од стране ННВ:
ДП

30.05.2018. године

Датум одбране:
ДО

**Чланови комисије:
КО**

1. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник;
2. Проф. др Радмила Величковић Радовановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакокинетика, члан;
3. Доц. др Виолета Ирић Ћупић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

KEY WORDS DOCUMENTATION**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC**

Accession number:
ANO

Identification number:
INO

Documentation type: Monographic publication
DT

Type of record: Textual printed material
TR

Contents code: PhD thesis
CC

Author: Ana Pejčić
AU

Mentor/co-mentor Associate Professor Goran Davidović, MD, PhD
MN

Title: Drug-drug interactions in patients with acute
coronary syndrome across phases of treatment
TI

Language of text: Serbian (Cyrillic)
LT

Language of abstract: Serbian (Cyrillic)/English
LA

Country of publication: Serbia
CP

Locality of publication: Central Serbia
LP

Publication year: 2019
PY

Publisher: Author reprint
PU

Publication place: 34 000 Kragujevac, Serbia
Svetozara Markovića 69
PP

Physical description: 168 pages, 10 chapters, 15 figures, 29 tables, 190
references
PD

Scientific field: Medicine
SF

Scientific discipline: Pharmacology
SD

Subject/key words:
SKW

Acute coronary syndrome, drug-drug interactions, phases of treatment, risk factors

UDC

Holding data:
HD

Library of Faculty of Medical Sciences,
University of Kragujevac, Svetozara Markovića
69, 34000 Kragujevac, Serbia

Note:
N

Abstract:
AB

Introduction: Acute coronary syndrome (ACS) is an important cause of morbidity and mortality worldwide. The objectives of this study were to reveal the treatment phase in which ACS patients were exposed to the highest number of potential drug-drug interactions (pDDIs), as well as to determine the most common pDDIs and risk factors for pDDIs in three phases of ACS treatment: from the point of first medical contact to the coronary angiography (1st phase), after coronary angiography to the last day of hospitalization (2nd phase) and at discharge from hospital (3rd phase).

Material and method: A retrospective observational cohort clinical study was conducted at the Clinic for Cardiology of the Clinical Centre Kragujevac, a public tertiary care hospital in Kragujevac, Serbia. Medscape®, Epocrates® and Micromedex® were used to detect pDDIs.

Results: This study included 245 ACS patients. According to all three interaction checkers total number of pDDIs was highest in 2nd phase, but a statistically significant difference between all three phases was shown only for pDDIs detected by Medscape®. The most common pDDIs across phases of treatment regardless of the severity category and interaction checker were aspirin + heparin (1st phase), aspirin + enoxaparin (2nd phase) and aspirin + bisoprolol (3rd phase). In at least one treatment phase age, >6 hours from the beginning of the symptoms to admission, longer hospitalization, primary percutaneous coronary intervention, chronic obstructive pulmonary disease, prior arrhythmias, hyperlipidemia, hypertension, obesity, systolic blood pressure at admission, TIMI risk score at admission, ALT, CRP, LDL, number of prescribed drugs and various pharmacological classes increased risk of pDDIs, while coronary angiography after 24 hours of hospitalization, mechanical ventilation, asthma, cerebrovascular diseases, dementia and drug allergy protected against them. Effects of gender, type of ACS, Charlson Comorbidity Index, delirium, heart failure, diabetes, aPTT and number of prescribers depended on the phase of treatment and pDDI severity.

Conclusion: In conclusion, physicians should be vigilant to the possibility of pDDIs in patients harbouring factors which may increase their rate.

Accepted by the Scientific Board on:
ASB

30.05.2018.

Defended on:
DE

Thesis defended board
(Degree/name/surname/title/faculty)
DB

1. Full Professor Slobodan Janković, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, chairman;
2. Associate Professor Radmila Veličković Radovanović, MD, PhD, Faculty of Medicine, University of Niš, member;
3. Assistant Professor Violeta Irić Čupić, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, member.

Образац 1. Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Ана Пејчић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фазе лечења“

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 27.03.2019 године,

Ана Пејчић
потпис аутора

Образац 2. Изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације

Образац 2

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Ана Пејчић _____,

 дозвољавам не дозвољавам

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

„Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фазе лечења“

која је одбрањена на Факултету медицинских наука _____

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

Овом Изјавом такође

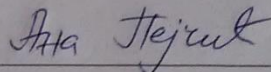
 дозвољавам не дозвољавам¹

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

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

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 27.03.2019 године,



потпис аутора

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

Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације

Internal and Emergency Medicine
<https://doi.org/10.1007/s11739-018-1994-8>

IM - ORIGINAL



Drug–drug interactions in patients with acute coronary syndrome across phases of treatment

Ana V. Pejčić¹ · Slobodan M. Janković² · Goran Davidović³

Received: 26 September 2018 / Accepted: 20 November 2018
© Società Italiana di Medicina Interna 2018

Abstract

The objective of this study is to evaluate potential drug–drug interactions (pDDIs) and risk factors for pDDIs in three phases of an acute coronary syndrome (ACS) treatment: from the point of first medical contact to the coronary angiography (first phase), after coronary angiography to the last day of hospitalization (second phase), and at discharge from hospital (third phase). This retrospective observational cohort clinical study was conducted at the Clinic for Cardiology of the Clinical Centre Kragujevac, a public tertiary care hospital in Kragujevac, Serbia. Micromedex[®] interaction checker was used to detect pDDIs. This study included 245 ACS patients. All patients were exposed to at least one pDDI in all the phases of treatment. Mean total number of pDDIs was 9.47 ± 6.07 , 10.11 ± 6.92 , and 6.29 ± 3.66 in first, second, and third phases, respectively. Age, > 6 h from the beginning of the symptoms to admission, primary PCI, STE-ACS, COPD, delirium, hyperlipidemia, hypertension, obesity, systolic blood pressure at admission, TIMI risk score at admission, ALT, LDL, number of physicians who prescribed drugs to a single patient, number of prescribed drugs, and various pharmacological classes increased risk of pDDIs. Mechanical ventilation, dementia, and drug allergy noted in the medical documentation protected against them. Effects of heart failure, diabetes, and aPTT depended on phase of treatment and severity of pDDI. In conclusion, physicians should be vigilant to the possibility of pDDIs in patients harbouring factors that may increase their rate.

Keywords Acute coronary syndrome · Drug–drug interactions · Risk factors · Phases of treatment

Introduction

Acute coronary syndrome (ACS) is an important cause of morbidity and mortality worldwide, and its clinical manifestations include ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), and unstable angina pectoris (UAP) [1].

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11739-018-1994-8>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Ana V. Pejčić
anapejic201502@yahoo.com

¹ Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovića 69, Kragujevac 34000, Serbia

² Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovića 69, Kragujevac 34000, Serbia

³ Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovića 69, Kragujevac 34000, Serbia

Evaluation of coronary anatomy by coronary angiography provides crucial information needed to select the most appropriate treatment strategy in ACS patients: percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass grafting (CABG) surgery, or medical therapy [2–4]. Initial and long-term treatment of ACS involves multiple medications with some differences in their use before and after coronary angiography [2, 3, 5]. In addition, ACS patients usually have other comorbidities requiring long-term pharmacotherapy, which put them in high risk of drug–drug interactions (DDIs) [2, 3, 5].

DDI is defined as a “clinically meaningful alteration in the exposure and/or response to a drug (object drug) that has occurred as a result of the co-administration of another drug (precipitant drug)” [6]. Response may refer to either precipitation of an adverse event or alteration of the therapeutic effect of the object drug [6]. Potential DDI (pDDI) is defined as the “co-prescription or co-administration of two drugs known to interact,” meaning that a DDI, i.e., its manifestation, could occur in the exposed patient [6]. The majority of the previous studies assessed pDDIs in all patients who were

hospitalized on either cardiology wards or cardiac intensive-care units [7–14]. These studies show a high prevalence of pDDIs (up to 97%), while results regarding the influence of majority of the assessed risk factors (age, gender, number of comorbidities, and length of hospitalization) are inconsistent [7–14]. Only the number of prescribed drugs is consistently associated with the occurrence of pDDIs [7–14]. To the best of our knowledge, only one study up to now assesses pDDIs in ACS patients [15]. An analysis of 607 prescriptions from 119 hospitalized ACS patients shows that 99% of the prescriptions have at least one pDDI [15]. Correlation between the number of pDDIs and three variables is assessed in that analysis: age, days of hospitalization, and number of drugs [15]. Only the days of hospitalization and number of drugs are significantly positively correlated with the number of pDDIs [15].

The previous studies do not pay a particular attention to the different phases of treatment of ACS when evaluating pDDIs. Considering the crucial role of coronary angiography in the treatment of ACS and differences in therapy before and after it is performed, as well as in the therapy at discharge, the main objective of this study is to evaluate pDDIs and risk factors for individual severity categories of pDDIs across different phases of treatment of ACS patients.

Methods

This retrospective observational cohort clinical study was conducted at the Clinic for Cardiology of the Clinical Centre Kragujevac, a public tertiary care hospital in Kragujevac, Serbia. The Ethics Committee of the Clinical Centre Kragujevac had approved the study prior to its initiation.

The cohort consisted of all consecutive patients admitted to the Clinic for Cardiology between January 01, 2017 and December 31, 2017 who were older than 18 years, had a diagnosis of ACS manifested as unstable angina pectoris (ICD-10: I20.0) or acute myocardial infarction with or without ST-segment elevation (ICD-10: I21, I22), who underwent coronary angiography, and received at least two drugs during a hospitalization longer than 24 h. Exclusion criteria were: pregnancy, incomplete medical documentation, pre-existing innate or acquired disorders of haemostasis, and administration of drugs affecting haemostasis prior to the moment that patient was considered eligible for inclusion in the study.

The data were collected from the patients' medical records. Pharmacotherapy data regarding every day of the patients' treatment were collected. All drugs were classified in accordance with Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification [16]. The following variables were taken into account: age, gender, length of hospitalization, manifestation of ACS (STEMI [STE-ACS];

NSTEMI, UAP [NSTE-ACS]), time elapsed from the beginning of the symptoms to admission (< 2 h, 2–6 h, 6–12 h, 12–24 h, > 24 h), arrival by ambulance, timing of coronary angiography (within 24 h of hospitalization or later), the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk score at admission, heart rate (at admission, in second and third phases), systolic and diastolic blood pressure (at admission, in second and third phases), corrected QT (QTc) interval according to Bazett's formula (at admission, in second and third phases), laboratory parameters at baseline [first measured values of creatine kinase (CK), creatine kinase—MB (CK-MB), troponin A2, urea, serum creatinine, white and red blood cell count, platelet count, hemoglobin, potassium, international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT), blood glucose level, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, C-reactive protein (CRP), total cholesterol, low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins (HDL), and triglycerides], risk factors for coronary heart disease (diabetes, hypertension, hyperlipidemia, smoking, obesity, and positive family history), comorbidities [especially presence of dementia, delirium, heart failure, renal failure, liver cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, prior arrhythmias, cerebrovascular diseases, history of myocardial infarction/angina pectoris, and anemia], Charlson Comorbidity Index (CCI), complications during hospitalization [reinfarction, bleeding, arrhythmias after ACS, infections—e.g., urinary tract infection (UTI), pneumonia, *Clostridium difficile* infection, and others], mechanical ventilation, type of reperfusion therapy (PCI, CABG surgery, fibrinolytic therapy, and no reperfusion therapy), angiographic information (number of diseased vessels, lesion location, i.e., diseased coronary artery or arteries, and number of implanted stents), pharmacotherapy data regarding all drugs prescribed to each patient [number of prescribed drugs, number of different therapeutic subgroups prescribed (second level of ATC classification), prescribing antiarrhythmic drugs, antibiotics, antidiabetics, antidepressants, analgesics, anticoagulants, anticonvulsants, antipsychotics, corticosteroids, statins, ACE inhibitors, beta-blockers, calcium channel blockers, bronchodilators, proton-pump inhibitors, contrast media, antiplatelet therapy, diuretics or nitrates, drug allergy noted in the medical documentation, and number of physicians who prescribed drugs to a single patient], and interaction checker data (number and description of the pDDI).

A potential DDI was defined in accordance with the Consensus Recommendations for Systematic Evaluation of Drug–Drug Interaction Evidence for Clinical Decision Support as “co-prescription or co-administration of two drugs known to interact” [6]. The presence and classification of pDDIs was determined by Micromedex® interaction checker,

which classifies pDDIs as Contraindicated, Major, Moderate, and Minor [17].

Screening for pDDIs was performed in three phases of treatment: from the point of first medical contact to the coronary angiography (first phase), after coronary angiography to the last day of hospitalization (second phase), and at discharge from hospital (third phase).

All analyses were performed using Statistical Program for Social Sciences (SPSS version 18). The data were analyzed by descriptive statistics. Measures of central tendency (mean and median) and measures of dispersion (standard deviation and range) were used for continuous variables. Categorical variables were presented as frequencies (%).

Differences in number of pDDIs per patient across three phases of treatment were assessed by Friedman non-parametric test (Kolmogorov–Smirnov test showed non-normal distribution of these variables). In case of a significant difference, post hoc testing involved individual Wilcoxon signed-rank tests using a Bonferroni adjusted alpha value to control for type 1 error. After applying Bonferroni correction for number of comparisons (three), revised alpha level for determining statistical significance was $0.05/3 = 0.0167$.

The influence of potential risk factors on the number of different severity categories of pDDIs per patient during each phase of treatment was evaluated by hierarchical multiple linear regression analysis. The potential predictor variables were entered in the first block. A complete list of entered variables is provided in Supplementary Text 1 in Electronic Supplementary Material. Interaction terms created by multiplying two predictors were entered in the second block to test for moderator effects: NSTEMI-ACS \times coronary angiography after 24 h of hospitalization (first phase), CCI \times length of hospitalization (all phases), and Diabetes \times hypertension (all phases). Continuous variables (CCI and length of hospitalization) were centred by subtracting the sample mean from the individual value before interaction terms were formed to avoid multicollinearity. Statistical validity of the regression was checked by analysis of variance (F value) and percentage of the outcome (number of pDDIs per patient) variability explained (R^2). Influence of potential risk factors on the outcome was assessed by their B coefficients in the regression equation, including 95% confidence intervals (CIs). A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

This study includes 245 ACS patients. ACS is manifested as STEMI in 140 (57.1%) patients, while 67 (27.3%) and 38 (15.5%) patients have NSTEMI and UAP, respectively. Distribution of the patients according to the time elapsed from the first occurrence of the symptoms to the admission

is as follows: 59 patients (24.1%) were admitted within the first 2 h, 61 patients (24.9%) were admitted after 2–6 h, 39 patients (15.9%) after 6–12 h, 22 patients (9.0%) after 12–24 h, and 64 patients (26.1%) after 24 h. One hundred and fourteen patients (46.5%) arrived by ambulance. Coronary angiography was performed within 24 h of hospitalization in 171 (69.8%) patients: 126 (90.0%) STEMI (STE-ACS) patients and 45 (42.9%) NSTEMI-ACS patients. Most patients have single-vessel disease ($n = 172$; 70.2%). Two-vessel disease is identified in 43 (17.6%) patients and three-vessel disease in 30 (12.2%) patients. The lesions are most frequently located in the left anterior descending artery ($n = 163$, i.e., 66.5% of patients), followed by the right coronary artery ($n = 115$; 46.9%), left circumflex artery ($n = 60$; 24.5%), and left main coronary artery ($n = 10$; 4.1%). The majority of patients underwent primary PCI ($n = 196$; 80.0%). CABG surgery was indicated in 28 patients (11.4%), while only 7 patients (2.9%) were treated with fibrinolytic therapy followed by rescue PCI. One stent was implanted in 138 patients (56.3%), two stents in 38 patients (15.5%), and three or more stents in 27 patients (11.0%). Reperfusion therapy was not initiated in 14 patients (5.7%). Mechanical ventilation was used in 5 patients (2.0%). Other characteristics of the study population are reported in Table 1, while Table 2 reports pharmacotherapy data. Drug allergy was noted in the medical documentation of 34 patients (13.9%).

All patients had at least one pDDI in all three phases of treatment (Table 3). There was a significant difference in the number of pDDIs among phases of treatment, both in terms of total number of pDDIs and number of individual severity categories of pDDIs. Although the total number of pDDIs is highest in second phase, a significant difference is found between first and third phases, and second and third phases, but not between first and second phases of treatment, indicating that the total number of pDDIs is lowest in third phase. Post hoc analysis in terms of number of individual severity categories of pDDIs shows some similarities: number of pDDIs is always significantly lower in third compared to second phase. However, comparisons between first and second phases and first and third phases show some differences. The number of Major pDDIs is higher in first compared to second phase, while the number of Moderate pDDIs is higher in second compared to first phase. On the other hand, the number of Contraindicated, Major, and Minor pDDIs is significantly lower in third compared to first phase.

Table 4 provides a description and frequency of Contraindicated pDDIs across the phases of treatment. The most common pDDIs of other severity categories are provided in Supplementary Table 1. An increased risk of bleeding is the most common possible clinical outcome of pDDIs in first treatment phase (Supplementary Fig. 1). Effects on cardiovascular system with possible changes in blood pressure,

Table 1 Characteristics of the study population ($n=245$)

Variable	Mean \pm standard deviation; median (range) or number (%)		
Age (years)	62.3 \pm 9.7; 62.0 (35–90)		
Gender (male/female)	169 (69.0%)/76 (31.0%)		
Length of hospitalization (days)	8.1 \pm 3.9; 7.0 (2–25)		
TIMI risk score at admission	2.7 \pm 1.5; 3.0 (0–8)		
	At admission	In second phase	In third phase
Heart rate (beats per minute)	78.6 \pm 19.2; 77.0 (32–142)	76.7 \pm 15.5; 75.0 (52–144)	69.7 \pm 8.6; 69.0 (53–83)
Systolic blood pressure (mmHg)	144.5 \pm 28.5; 145.0 (60–220)	125.8 \pm 15.9; 125 (100–195)	124.2 \pm 13.2; 125 (90–175)
Diastolic blood pressure (mmHg)	84.6 \pm 17.9; 85.0 (30–135)	76.6 \pm 9.2; 80 (60–105)	70.3 \pm 8.0; 70 (60–95)
QTc interval (ms)	421.1 \pm 27.4; 409 (383–487)	424.1 \pm 21.5; 419 (367–466)	435.7 \pm 37.6; 424 (378–565)
Laboratory test results (first measured values)			
CK (U/L)	356.7 \pm 630.6; 155.0 (7–4204)		
CK-MB (U/L)	39.8 \pm 66.0; 18.0 (6–451)		
Troponin A2 (ng/mL)	3.889 \pm 12.602; 0.275 (0.000–85.000)		
INR	1.06 \pm 0.09; 1.05 (0.90–1.50)		
aPTT (s)	28.7 \pm 11.0; 27.7 (20.2–188.8)		
Total cholesterol (mmol/L)	5.64 \pm 1.36; 5.60 (2.72–13.80)		
LDL (mmol/L)	3.56 \pm 1.11; 3.47 (0.24–9.31)		
HDL (mmol/L)	1.09 \pm 0.27; 1.08 (0.51–2.07)		
Triglycerides (mmol/L)	2.23 \pm 1.85; 1.80 (0.52–17.30)		
Urea (mmol/L)	6.6 \pm 2.6; 6.1 (2.6–21.5)		
Serum creatinine (μ mol/L)	97.3 \pm 31.0; 91.0 (49–270)		
Red blood cell count ($10^{12}/L$)	4.7 \pm 0.5; 4.7 (3.1–7.7)		
Hemoglobin (g/L)	140.3 \pm 14.7; 142.0 (96–178)		
White blood cell count ($10^9/L$)	10.4 \pm 3.4; 9.9 (4.9–26.6)		
CRP (mg/L)	12.2 \pm 24.2; 4.5 (0.3–150.4)		
Platelet count ($10^9/L$)	246.2 \pm 60.0; 239.0 (135–457)		
Potassium (mmol/L)	4.2 \pm 0.5; 4.2 (2.9–5.9)		
Blood glucose level (mmol/L)	8.3 \pm 4.0; 7.2 (3.9–29.6)		
AST (IU/L)	50.3 \pm 63.9; 31.0 (12–557)		
ALT (IU/L)	32.3 \pm 29.8; 25.0 (7–319)		
Total bilirubin (μ mol/L)	13.6 \pm 7.2; 12.2 (2.3–56.9)		
Risk factors for coronary heart disease			
Hypertension	195 (79.6%)		
Hyperlipidemia	187 (76.3%)		
Smoking	88 (35.9%)		
Diabetes	85 (34.7%)		
Positive family history	70 (28.6%)		
Obesity	14 (5.7%)		
Comorbidities			
Charlson comorbidity index (CCI)	2.1 \pm 1.5; 2.0 (0–7)		
Anemia	36 (14.7%)		
Asthma	6 (2.4%)		
Cerebrovascular diseases	16 (6.5%)		
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	18 (7.3%)		
Delirium	6 (2.4%)		
Dementia	2 (0.8%)		
Heart failure	7 (2.9%)		
History of myocardial infarction/angina pectoris	9 (3.7%)		

Internal and Emergency Medicine

Table 1 (continued)

Variable	Mean \pm standard deviation; median (range) or number (%)
Liver cirrhosis	0 (0.0%)
Prior arrhythmias	7 (2.9%)
Renal failure	28 (11.4%)
Complications during hospitalization	
Arrhythmias after ACS	70 (28.6%)
Bleeding	19 (7.8%)
Infections [UTI; pneumonia; <i>C. difficile</i> infection; other]	46 (18.8%) [9 (3.7%); 22 (9.0%); 2 (0.8%); 13 (5.3%)]
Reinfarction	1 (0.4%)

Table 2 Pharmacotherapy data

Variable	Mean \pm standard deviation; median (range) or number (%)		
	First phase (<i>n</i> = 245)	Second phase (<i>n</i> = 245)	Third phase (<i>n</i> = 245)
Number of prescribed drugs	10.3 \pm 4.6; 9.0 (4–33)	12.7 \pm 5.0; 12.0 (4–33)	9.4 \pm 2.9; 9.0 (4–21)
Number of different therapeutic subgroups prescribed (second level of ATC classification)	6.7 \pm 2.9; 6.0 (2–15)	8.7 \pm 2.7; 8.0 (2–17)	7.2 \pm 1.9; 7.0 (3–12)
Number of physicians who prescribed drugs to a single patient	2.9 \pm 0.9; 3.0 (1–9)	1.8 \pm 1.2; 1.0 (1–10)	–
Pharmacological drug classes			
ACE inhibitors	120 (49.0%)	190 (77.6%)	187 (76.3%)
Analgesics	69 (28.2%)	67 (27.3%)	5 (2.0%)
Antiarrhythmic drugs	56 (22.9%)	43 (17.6%)	22 (9.0%)
Antibiotics	20 (8.2%)	75 (30.6%)	32 (13.1%)
Anticoagulants	241 (98.4%)	187 (76.3%)	29 (11.8%)
Anticonvulsants	5 (2.0%)	7 (2.9%)	6 (2.4%)
Antidepressants	2 (0.8%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)
Antidiabetics	35 (14.3%)	72 (29.4%)	57 (23.3%)
Antipsychotics	1 (0.4%)	10 (4.1%)	3 (1.2%)
Beta-blockers	111 (45.3%)	184 (75.1%)	187 (76.3%)
Bronchodilators	27 (11.0%)	33 (13.5%)	20 (8.2%)
Calcium channel blockers	38 (15.5%)	55 (22.4%)	57 (23.3%)
Contrast media	245 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Corticosteroids	8 (3.3%)	7 (2.9%)	7 (2.9%)
Diuretics	78 (31.8%)	127 (51.8%)	126 (51.4%)
Nitrates	135 (55.1%)	118 (48.2%)	118 (48.2%)
Proton-pump inhibitors	224 (91.4%)	238 (97.1%)	226 (92.2%)
Statins	156 (63.7%)	240 (98.0%)	236 (96.3%)
Antiplatelet therapy	245 (100.0%)	245 (100.0%)	244 (99.6%)
Aspirin	245 (100.0%)	245 (100.0%)	243 (99.2%)
P2Y ₁₂ inhibitor—clopidogrel	170 (69.4%)	156 (63.7%)	145 (59.2%)
P2Y ₁₂ inhibitor—ticagrelor	85 (34.7%)	104 (42.4%)	89 (36.3%)
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor—eptifibatide	10 (4.1%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)

heart rate, or rhythm are most common in second and third phases.

The results of the hierarchical multiple linear regression analysis are shown in Table 5 and Supplementary Table 2. A consistent positive association with the number of pDDIs

is found in at least one of the phases for following variables: age (third phase), > 6 h from the beginning of the symptoms to admission (first phase), primary PCI (first phase), STE-ACS (second phase), COPD (first phase), delirium (second phase), hyperlipidemia (first and third phase), hypertension

Table 3 Number of potential drug–drug interactions in ACS patients across phases of treatment

Type of interaction	Mean ± standard deviation; median (range)			Friedman test	Post hoc Wilcoxon tests		
	First phase (n=245)	Second phase (n=245)	Third phase (n=245)		First vs. second phase	First vs. third phase	Second vs. third phase
Contraindicated	0.21 ± 0.42; 0.00 (0–2)	0.23 ± 0.43; 0.00 (0–2)	0.01 ± 0.09; 0.00 (0–1)	$\chi^2 (2) = 56.516, p = 0.000^*$	$Z = -0.647, p = 0.518$	$Z = -6.607, p = 0.000^{**}$	$Z = -7.285, p = 0.000^{**}$
Major	5.25 ± 3.01; 4.00 (1–20)	4.58 ± 3.62; 3.00 (0–18)	2.62 ± 1.79; 2.00 (0–10)	$\chi^2 (2) = 185.556, p = 0.000^*$	$Z = -3.363, p = 0.001^{**}$	$Z = -10.837, p = 0.000^{**}$	$Z = -10.862, p = 0.000^{**}$
Moderate	3.82 ± 3.36; 3.00 (0–20)	5.10 ± 3.50; 4.00 (0–23)	3.60 ± 2.29; 3.00 (0–12)	$\chi^2 (2) = 59.491, p = 0.000^*$	$Z = -5.151, p = 0.000^{**}$	$Z = -0.912, p = 0.362$	$Z = -8.725, p = 0.000^{**}$
Minor	0.20 ± 0.53; 0.00 (0–4)	0.19 ± 0.43; 0.00 (0–2)	0.06 ± 0.24; 0.00 (0–1)	$\chi^2 (2) = 28.386, p = 0.000^*$	$Z = -0.297, p = 0.766$	$Z = -4.416, p = 0.000^{**}$	$Z = -5.231, p = 0.000^{**}$
Total	9.47 ± 6.07; 8.00 (2–40)	10.11 ± 6.92; 8.00 (1–37)	6.29 ± 3.66; 6.00 (1–21)	$\chi^2 (2) = 119.935, p = 0.000^*$	$Z = -0.758, p = 0.449$	$Z = -7.827, p = 0.000^{**}$	$Z = -11.040, p = 0.000^{**}$

*Statistically significant: $p < 0.05$ (Friedman test)

**Statistically significant: $p < 0.0167$ (Bonferroni correction applied for post hoc Wilcoxon tests)

Table 4 Description and frequency of Contraindicated pDDIs across phases of treatment

Combination	Possible clinical outcome	Phase: n (%)		
		First	Second	Third
Aspirin + ketorolac	↑ Gastrointestinal adverse effects (peptic ulcers, gastrointestinal bleeding, and/or perforation) and possible ↑ serum ketorolac levels	50 (20.4)	52 (21.2)	2 (0.8)
Diclofenac + ketorolac	↑ Gastrointestinal adverse effects (peptic ulcers, gastrointestinal bleeding, and/or perforation)	1 (0.4)	–	–
Atropine + potassium chloride	↑ Risk of gastrointestinal lesions	–	3 (1.2)	–
Haloperidol + metoclopramide	↑ Risk of extrapyramidal reactions and neuroleptic malignant syndrome	–	1 (0.4)	–
Metoclopramide + risperidone	↑ Risk of extrapyramidal reactions and neuroleptic malignant syndrome	–	1 (0.4)	–

↑ increased/enhanced; ↓ decreased/reduced

(first phase), obesity (first phase), systolic blood pressure at admission (first phase), TIMI risk score at admission (second phase), ALT (first phase), LDL (third phase), number of physicians who prescribed drugs to a single patient (second phase), number of prescribed drugs (all phases), ACE inhibitors (all phases), analgesics (all phases), antiarrhythmic drugs (all phases), anticoagulants (second and third phases), antidepressants (second and third phases), antidiabetics (all phases), antipsychotics (third phase), beta-blockers (all phases), bronchodilators (all phases), and diuretics (all phases).

A consistent negative association is observed for mechanical ventilation (second phase), dementia (second phase), and drug allergy noted in the medical documentation (second phase).

The effect of some predictors depends on the phase of treatment and severity of pDDIs: heart failure (positive for Moderate and Minor pDDIs in first phase, and negative for Major pDDIs in third phase), diabetes (negative for Contraindicated pDDIs in second phase and positive for Major pDDIs in first phase), and aPTT (positive for Major pDDIs

in first phase and negative for Contraindicated pDDIs in second phase).

Tested interaction terms contribute to a significant increase in explained variance in two models (Supplementary Table 2). A significant positive interaction is detected between CCI and the length of hospitalization (first and third phases).

Discussion

All ACS patients are exposed to at least one pDDI in all three phases of treatment. The lowest exposure to pDDIs is detected at discharge from hospital. Age, > 6 h from the beginning of the symptoms to admission, primary PCI, STE-ACS, COPD, delirium, hyperlipidemia, hypertension, obesity, systolic blood pressure at admission, TIMI risk score at admission, ALT, LDL, number of physicians who prescribed drugs to a single patient, number of prescribed drugs, ACE inhibitors, analgesics, antiarrhythmic drugs, anticoagulants, antidepressants, antidiabetics, antipsychotics, beta-blockers,

Internal and Emergency Medicine

Table 5 Risk factors for potential drug–drug interactions detected by Micromedex® across phases of treatment

Variable	First phase			Second phase			Third phase		
	B	95%CI	<i>p</i>	B	95%CI	<i>p</i>	B	95%CI	<i>p</i>
Contraindicated	<i>n</i> = 245			<i>n</i> = 245			–		
Constant	0.387	0.013; 0.762	0.043*	–	–	–	–	–	–
STE-ACS	–	–	–	0.121	0.047; 0.195	0.001*	–	–	–
Dementia	–	–	–	– 0.528	– 0.915; – 0.142	0.008*	–	–	–
Delirium	–	–	–	0.322	0.094; 0.551	0.006*	–	–	–
Hypertension	0.110	0.017; 0.203	0.021*	–	–	–	–	–	–
Diabetes	–	–	–	– 0.121	– 0.219; – 0.023	0.016*	–	–	–
Obesity	0.212	0.062; 0.362	0.006*	–	–	–	–	–	–
aPTT	–	–	–	– 0.004	– 0.007; 0.000	0.024*	–	–	–
Primary PCI	0.113	0.017; 0.208	0.022*	–	–	–	–	–	–
Mechanical ventilation	–	–	–	– 0.313	– 0.565; – 0.061	0.015*	–	–	–
Analgesics	0.720	0.638; 0.802	0.000*	0.731	0.647; 0.815	0.000*	–	–	–
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0.630; 19.057 (0.000*)			0.668; 26.844 (0.000*)			–		
Major	<i>n</i> = 245			<i>n</i> = 245			<i>n</i> = 245		
Constant	– 2.907	– 5.504; – 0.311	0.028*	–	–	–	–	–	–
Heart failure	–	–	–	–	–	–	– 1.012	– 1.901; – 0.122	0.026*
Diabetes	0.827	0.114; 1.539	0.023*	–	–	–	–	–	–
aPTT	0.056	0.033; 0.079	0.000*	–	–	–	–	–	–
ALT	0.012	0.003; 0.020	0.007*	–	–	–	–	–	–
TIMI risk score at admission	–	–	–	0.259	0.034; 0.484	0.024*	–	–	–
Primary PCI	0.963	0.265; 1.661	0.007*	–	–	–	–	–	–
Number of prescribed drugs	0.250	0.159; 0.340	0.000*	0.292	0.184; 0.399	0.000*	0.215	0.142; 0.288	0.000*
Antiarrhythmic drugs	0.818	0.202; 1.433	0.009*	1.075	0.213; 1.937	0.015*	0.926	0.406; 1.446	0.001*
Antidiabetics	–	–	–	–	–	–	0.548	0.021; 1.076	0.042*
Antidepressants	–	–	–	2.117	0.287; 3.947	0.024*	1.856	0.806; 2.905	0.001*
Anticoagulants	–	–	–	1.157	0.489; 1.824	0.001*	1.143	0.683; 1.604	0.000*
Analgesics	2.393	1.803; 2.983	0.000*	2.270	1.575; 2.966	0.000*	–	–	–
Diuretics	1.349	0.692; 2.006	0.000*	1.851	1.169; 2.534	0.000*	1.458	1.100; 1.816	0.000*
Antipsychotics	–	–	–	–	–	–	1.736	0.358; 3.113	0.014*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0.637; 19.661 (0.000*)			0.692; 22.670 (0.000*)			0.650; 23.304 (0.000*)		
Moderate	<i>n</i> = 245			<i>n</i> = 245			<i>n</i> = 245		
Constant	– 4.248	– 7.099; – 1.397	0.004*	– 2.423	– 4.374; – 0.471	0.015*	– 3.852	– 5.391; – 2.314	0.000*
Age	–	–	–	–	–	–	0.023	0.003; 0.043	0.025*
Heart failure	1.728	0.396; 3.060	0.011*	–	–	–	–	–	–
COPD	1.082	0.238; 1.927	0.012*	–	–	–	–	–	–

Table 5 (continued)

Variable	First phase			Second phase			Third phase		
	B	95%CI	<i>p</i>	B	95%CI	<i>p</i>	B	95%CI	<i>p</i>
Systolic BP at admission	0.012	0.004; 0.020	0.003*	–	–	–	–	–	–
LDL	–	–	–	–	–	–	0.163	0.014; 0.313	0.032*
Drug allergy noted in the medical documentation	–	–	–	– 0.784	– 1.391; – 0.177	0.012*	–	–	–
Number of prescribed drugs	0.350	0.271; 0.428	0.000*	0.377	0.306; 0.448	0.000*	0.259	0.188; 0.329	0.000*
Antiarrhythmic drugs	–	–	–	2.025	1.401; 2.650	0.000*	1.343	0.738; 1.947	0.000*
Antidiabetics	1.681	0.902; 2.460	0.000*	2.525	1.803; 3.247	0.000*	2.664	2.073; 3.255	0.000*
Analgesics	–	–	–	–	–	–	1.547	0.368; 2.725	0.010*
ACE inhibitors	0.876	0.328; 1.423	0.002*	1.588	1.049; 2.128	0.000*	1.002	0.596; 1.408	0.000*
Beta-blockers	1.419	0.915; 1.922	0.000*	1.310	0.806; 1.815	0.000*	1.023	0.637; 1.408	0.000*
Diuretics	1.139	0.586; 1.692	0.000*	–	–	–	–	–	–
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0.802; 43.014 (0.000*)			0.803; 48.302 (0.000*)			0.723; 34.767 (0.000*)		
Minor	<i>n</i> = 245			<i>n</i> = 245			<i>n</i> = 245		
Constant	– 0.582	– 1.088; – 0.075	0.025*	–	–	–	–	–	–
> 6 h from the beginning of the symptoms to admission	0.152	0.039; 0.265	0.008*	–	–	–	–	–	–
Heart failure	0.635	0.293; 0.977	0.000*	–	–	–	–	–	–
TIMI risk score at admission	–	–	–	0.035	0.006; 0.065	0.019*	–	–	–
Hyperlipidemia	0.216	0.090; 0.342	0.001*	–	–	–	0.046	0.002; 0.091	0.040*
Number of physicians who prescribed drugs to a single patient	–	–	–	0.054	0.008; 0.099	0.021*	–	–	–
Number of prescribed drugs	0.046	0.029; 0.063	0.000*	0.025	0.012; 0.037	0.000*	–	–	–
Bronchodilators	0.651	0.441; 0.862	0.000*	0.570	0.429; 0.711	0.000*	0.657	0.576; 0.738	0.000*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0.481; 10.390 (0.000*)			0.599; 18.787 (0.000*)			0.666; 30.433 (0.000*)		

Complete list of variables entered in block 1 and 2 of hierarchical multiple linear regression analysis is provided in Supplementary Text 1 in Electronic Supplementary Material

B unstandardized coefficient, *CI* confidence interval, *p* statistical significance, * statistically significant (*p* < 0.05)

bronchodilators, and diuretics seem to increase the risk of pDDIs in ACS patients. On the other hand, mechanical ventilation, dementia, and drug allergy noted in the medical documentation seem to protect against them. Effects of heart failure, diabetes, and aPTT depend on the phase of treatment and severity of pDDI. In addition, a significant positive interaction is detected between CCI and the length of hospitalization.

A previous study detects at least one pDDI in 99% of ACS patients' prescriptions [15], which concurs with our findings. The pharmacotherapy of ACS is complex and multiple drugs across different phases of treatment are needed to achieve an adequate clinical outcome [2, 3, 5]. Concurrent prescribing of antiplatelet therapy, ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker, beta-blocker, and statin at hospital discharge is associated with lower all-cause mortality that persists for up to 12 months after discharge [18], while, in ACS patients undergoing PCI, periprocedural loading doses of statins, like atorvastatin, seem to reduce the rate of major adverse cardiovascular events at 30 days, primarily in STEMI patients [19]. However, a higher number of prescribed drugs is associated with a significantly increased risk of pDDIs in many studies [7–15], including ours. The average total number of pDDIs is highest in second phase (after coronary angiography was performed up to the last day of hospitalization). However, a significant difference is observed only between first and third and second and third phases, but not between first and second phases. Vonbach et al. reported a significantly higher number of pDDIs during hospitalization compared to admission and discharge in patients hospitalized at internal medicine department, which is likely a consequence of a higher number of prescribed drugs during hospitalization [20]. The different observation of our study might be explained by differences in study population, design, and used interaction checkers.

A longer hospitalization is associated with an increased risk of pDDIs in many previous studies [7, 9, 10, 12, 13, 15], while some report an increased risk with multimorbidity [7, 13]. We observe a significant positive interaction between these two predictors in first and third phases of treatment. It seems that the chance of getting multiple drugs increases with a longer hospital stay and number of comorbidities, consequently, increasing the risk of pDDIs. More physicians involved in prescribing drugs increase the risk of pDDIs during second phase. In the hospital setting, physicians seem to focus on their own therapeutic area, which may increase exposure to pDDIs [21].

Obesity, heart failure, COPD and bronchodilators use, diabetes and antidiabetics use, hypertension and higher systolic blood pressure at admission, as well as hyperlipidemia and higher LDL and ALT are all associated with a higher number of pDDIs in our study. Obese and diabetic patients have a higher incidence of other comorbidities and

cardiovascular risk factors requiring multiple drug therapy [22, 23], which puts them at a higher risk of pDDIs. Similarly, this is true for high-risk populations with increased mortality rates, like ACS patients with heart failure or COPD [23, 24]. However, some comorbidities seem to protect from certain pDDIs: diabetes from Contraindicated pDDIs in second phase and heart failure from Major pDDIs in third phase. A possible explanation is that physicians pay more attention to these high-risk patients to avoid unnecessary medications and pDDIs.

A higher TIMI risk score at admission is associated with an increased risk of pDDIs during second phase. This might be attributed to its high specificity to predict 30-day adverse outcomes following ACS [25]. In addition, > 6 h from the beginning of the symptoms to admission is also associated with the increased risk of pDDIs in first phase. Late ACS presenters (> 6 h postsymptom onset) have a higher rate of adverse outcomes [26], which suggests that these patients require more drugs, and are thus exposed to higher number of pDDIs.

Results regarding the association of age with pDDIs are inconsistent. Some studies, like ours, report a significant positive association between age and pDDIs [8, 9, 11, 12, 14], while others do not [7]. Older patients usually have more comorbidities, which in turn lead to multiple drug therapy and increase the risk of pDDIs [10, 12, 23].

An increased risk of bleeding is most common potential clinical outcome of pDDIs detected from the point of first medical contact to coronary angiography. This is expected as the current guidelines recommend starting all patients without contraindications on parenteral anticoagulant as soon as possible after the initial presentation in addition to antiplatelet therapy, and discontinuing anticoagulants after PCI, unless otherwise indicated [1–3]. Primary PCI significantly increases the risk of pDDIs in first phase. Dual antiplatelet therapy, which is essential to immediate and extended interventional success, particularly contributes to pDDIs in ACS patients undergoing PCI [27]. Interestingly, aPTT is associated with an increased risk of pDDIs in first phase of treatment, which might be a consequence of high use of parenteral anticoagulants in this treatment phase. On the other hand, higher baseline aPTT acts protectively in second phase of treatment, suggesting that physicians are more cautious in these patients. The effects on the cardiovascular system are most common after coronary angiography and at discharge from hospital. These effects are possible clinical outcomes of pDDIs of drugs with an important role in secondary prevention: beta-blockers, ACE inhibitors, and diuretics [1], which are identified as independent risk factors for pDDIs in our study.

Analgesics increase the risk of pDDIs across all the phases of treatment. About 28% of patients are prescribed analgesics in the first two phases of treatment, and about

20% of them are prescribed ketorolac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). These patients are exposed to its contraindicated potential interaction with aspirin, which may increase the risk of gastrointestinal bleeding. Concomitant use of ketorolac with the other antiplatelet drugs, anticoagulants, and corticosteroids may also increase the risk of gastrointestinal bleeding. Considering their interactions and association with other adverse outcomes, NSAIDs (except aspirin) should not be used in ACS patients [28, 29]. Intravenous opioids (e.g., morphine) that are recommended for pain relief by the current ACS guidelines [2, 3] were prescribed to a minority of patients in our study. In general, prescribing of opioids in Serbia is lower compared to other countries probably because of the fear of their potential side effects and addictive potential [30], while ketorolac might be a favourite NSAID due to its ability to rapidly and potently relieve pain [29]. Morphine may also interact with the other drugs used in ACS treatment [2, 3]. It may delay onset of action and diminish effects of oral antiplatelets, which might result in the early treatment failure in susceptible patients [2, 3].

STE-ACS patients have an increased risk of Contraindicated pDDIs in second phase. As previously mentioned, the most common contraindicated potential interaction involves the analgesic: ketorolac. STE-ACS occurs when there is a complete vessel occlusion, while NSTEMI-ACS is a result of subtotal occlusion [28], so STE-ACS patients may have a higher level of pain, thus, having a higher need for an analgesic, which exposes them to a higher risk of this pDDI.

Drugs affecting the central nervous system (antidepressants and antipsychotics) significantly contribute to the number of pDDIs in our study. Antidepressant use has increased considerably in ACS patients, raising the possibility that they are being used by some patients who may not benefit meaningfully in addition to being exposed to significant DDIs [31]. Antidepressants may prolong the QT interval [32]. This effect may be even more profound when combined with other QT interval prolonging drugs including antipsychotics, antibiotics, and antiarrhythmic drugs [32]. Antiarrhythmic drugs are independent predictors of the number of pDDIs in our patients, as well. Furthermore, selective serotonin reuptake inhibitors combined with antiplatelets and anticoagulants may increase the risk of bleeding [33, 34]. Therefore, careful consideration needs to be given to balance between potential benefits and harms when prescribing antidepressants and antipsychotics to ACS patients [31, 35].

ACS patients with cognitive impairment or impaired consciousness, i.e., patients with dementia and mechanical ventilation have lower risk of pDDIs in our study. It was previously observed that use of cardiovascular pharmacotherapy (e.g., aspirin, P2Y₁₂ inhibitors, and beta-blockers) and reperfusion therapy is less common in patients with acute myocardial infarction treated with mechanical ventilation [36].

Drug contraindications associated with acute comorbidities may lead to less common use of cardiovascular pharmacotherapy in mechanically ventilated patients, while lower use of reperfusion therapy might be attributed to delayed admission that might contraindicate reperfusion in STEMI patients [36]. In addition, mechanically ventilated patients generally require more resources [37], which may involve more physician attention, as well. Therefore, the protective effect of mechanical ventilation on the occurrence of pDDIs might be explained by a lower number of prescribed drugs and vigilance of physicians when prescribing drugs. It was reported that cognitive impairment may protect intensive-care unit (ICU) patients from pDDIs with the possible explanation that physicians take over complete responsibility for prescribing to cognitively impaired patients [38]. On the other hand, delirium increases the risk of pDDIs in second phase. Since delirium is a transient cause of cerebral dysfunction [39], it is not unexpected that the risk of pDDIs is increased during hospitalization when patients are usually prescribed antipsychotics that may interact with other drugs.

Several take home messages can be derived from our results. Above all, physicians should be vigilant to the possibility of pDDIs particularly in the subsets of patients harbouring factors that may increase their rate. In first treatment phase, the risk of pDDI seems to be higher in patients admitted > 6 h from the beginning of the symptoms, undergoing primary PCI, with higher systolic blood pressure at admission, ALT and aPTT, multiple comorbidities (e.g., COPD, heart failure, diabetes, hyperlipidemia, hypertension, and obesity), who are likely to be hospitalized longer and are prescribed multiple drugs, so pDDI screening should be performed in patients with these characteristics. In second treatment phase, this should be done in patients with STE-ACS, delirium, and higher TIMI risk score at admission, who are prescribed multiple drugs by multiple physicians. At discharge, screening for pDDIs should be performed in older patients, with multiple comorbidities, hyperlipidemia, and higher LDL, who have been hospitalized longer and are prescribed multiple drugs. Drugs associated with a higher number of pDDIs to which particular attention should be paid are: antidepressants, antipsychotics, analgesics, antiarrhythmic drugs, anticoagulants, antidiabetics, ACE inhibitors, beta-blockers, bronchodilators, and diuretics. Risk of pDDIs in ACS patients seems to be higher compared to the general patient population on medical wards and ICU. Up to 100% of ACS patients may be exposed to at least one pDDI, while about 33% of general patients and 67% of ICU patients may experience a pDDI during their hospital stay [40]. Some risk factors for pDDIs in ACS patients are similar to general patient population (e.g., older age and higher number of prescribed drugs [41]), but, in ACS patients, there are some disease-specific risk factors, as well (e.g., type of ACS and TIMI risk score).

Our work has some limitations that need to be considered. First, the study is unicentric, which might have introduced a bias of local and national quality of medical education in the results. In addition, we analyzed only potential DDIs. Their clinical outcomes could not be followed in our study, which is another limitation. Actual DDIs can be difficult to identify [27]. Although altered concentrations of drugs can be objectively measured for most of the drugs in research setting, it is more difficult to describe their clinical impact [27], and many factors (such as concomitant disease or genetic predisposition) make the causality assessment of the interaction difficult [42]. In addition, measurement of residual platelet reactivity was not performed in our patients, so we were not able to evaluate their thrombotic and bleeding risk with regard to antiplatelet therapy. Despite these limitations, the findings of our study could serve as a useful input for understanding the extent of the problem, and taking measures to improve the management of DDIs in ACS patients.

Conclusion

The lowest exposure to pDDIs is detected at discharge from hospital. Age, > 6 h from the beginning of the symptoms to admission, primary PCI, STE-ACS, COPD, delirium, hyperlipidemia, hypertension, obesity, systolic blood pressure at admission, TIMI risk score at admission, ALT, LDL, number of physicians who prescribed drugs to a single patient, number of prescribed drugs, and prescribing of certain pharmacological classes seem to increase risk of pDDIs in ACS patients. On the other hand, mechanical ventilation, dementia, and drug allergy noted in the medical documentation seem to protect against them. Effects of heart failure, diabetes, and aPTT depend on the phase of treatment and severity of pDDI. Physicians should pay more attention to the possibility of pDDIs in patients harbouring factors that may increase their rate.

Acknowledgements This work was partially supported by the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia (grant number 175007). Ana V. Pejić is awarded with the Scholarship of the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia for PhD students.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Statement of human and animal rights The Ethics Committee of the Clinical Centre Kragujevac approved the study prior to its initiation. All procedures performed in studies involving human participants are in accordance with the ethical standards of the institutional or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent This is a retrospective study, and for this type of study, formal consent is not required.

Data availability statement The data sets generated during or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

- Dhoble A, Anderson HV (2018) Strategies in Acute Coronary Syndrome. In: Lanzer P (ed) Textbook of catheter-based cardiovascular interventions. Springer International Publishing, Cham, pp 921–938
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37:267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- Ibanez B, James S, Agewall S et al (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 39:119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Moscucci M (2014) Grossman & Baim's cardiac catheterization, angiography, and intervention, 8th edn. Wolter Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Bassand J-P (2006) Drug interactions in the setting of acute coronary syndromes and dual anti-platelet therapy. *Eur Heart J Suppl* 8:G35–G37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sul053>
- Scheife RT, Hines LE, Boyce RD et al (2015) Consensus recommendations for systematic evaluation of drug–drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug Saf* 38:197–206. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0262-8>
- Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Radovanović S, Stevanović P (2017) The prevalence and preventability of potentially relevant drug–drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: a cross-sectional study. *Int J Clin Pract* 71:e13005. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13005>
- Shakeel F, Khan JA, Aamir M, Shareef R, Shah N (2016) Identification of clinically significant drug–drug interactions in cardiac intensive care units of two tertiary care hospitals in Peshawar, Pakistan. *Trop J Pharm Res* 15:2289–2295. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i10.31>
- Ismail M, Iqbal Z, Bilal Khattak M, Javaid A, Imran Khan M, Khan T (2012) Potential drug–drug interactions in cardiology ward of a teaching hospital. *HealthMED* 6:1618–1624
- Patel V, Acharya LD, Rajakannan T, Surulivelrajan M, Guddattu V, Padmakumar R (2011) Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. *Australas Med J* 4:9–14. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2011.450>
- Jain S, Jain P, Sharma K, Saraswat P (2017) A prospective analysis of drug interactions in patients of intensive cardiac care unit. *J Clin Diagn Res* 11:FC01-FC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23638.9403>
- Murtaza G, Khan MYG, Azhar S, Khan SA, Khan TM (2016) Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharm J* 24:220–225. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.009>
- Sharma S, Chhetri HP, Alam K (2014) A study of potential drug–drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. *Indian J Pharmacol* 46:152–156. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.129303>

14. Mateti U, Rajakannan T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy S, Ramachandran P (2011) Drug–drug interactions in hospitalized cardiac patients. *J Young Pharm* 3:329–333. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.90246>
15. de Lima TAM, de Godoy MF (2017) Drug–drug interactions in prescriptions for hospitalized elderly with acute coronary syndrome. *Rev Eletrônica Enferm* 19:a24. <https://doi.org/10.5216/ree.v19.42764>
16. WHO collaborating centre for drug statistics methodology (2018) ATC/DDD Index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 22 May 2018
17. IBM Micromedex® Drug Interaction Checker. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accessed 22 May 2018
18. Al Zakwani I, Zubaid M, Alsheikh Ali AA, Almahmeed W, Rashed W (2018) Effect of evidence based cardiac drug therapy on mortality in patients with acute coronary syndrome: Findings from the Gulf COAST registry. *Cardiovasc Ther*. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12463>
19. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, de Andrade Jesuino I et al (2018) Timing of loading dose of atorvastatin in Patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: insights from the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3408>
20. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH (2008) Prevalence of drug–drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med* 19:413–420. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.12.002>
21. Ledwidge M, Travers B, Ryder M, Ryan E, McDonald K (2004) Specialist care of heart failure improves appropriate pharmacotherapy at the expense of greater polypharmacy and drug–interactions. *Eur J Heart Fail* 6:235–243. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.08.003>
22. Foussas S (2016) Obesity and acute coronary syndromes. *Hellenic J Cardiol* 57:63–65. [https://doi.org/10.1016/S1109-9666\(16\)30023-9](https://doi.org/10.1016/S1109-9666(16)30023-9)
23. Foussas S (2015) Acute coronary syndromes and comorbidities. *Hellenic J Cardiol* 56:351–354
24. Andell P, Koul S, Martinsson A, Sundström J, Jernberg T, Smith JG, James S, Lindahl B, Erlinge D (2014) Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart* 1:e000002. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2013-000002>
25. Alavi-Moghaddam M, Safari S, Alavi-Moghaddam H (2017) Screening characteristics of TIMI score in predicting acute coronary syndrome outcome: a diagnostic accuracy study. *Emerg Tehran* 5:e18
26. Cullen L, Greenslade JH, Menzies L et al (2016) Time to presentation and 12-month health outcomes in patients presenting to the emergency department with symptoms of possible acute coronary syndrome. *Emerg Med J* 33:390–395. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2015-204978>
27. Dunn SP, Holmes DR, Moliterno DJ (2012) Drug–drug interactions in cardiovascular catheterizations and interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 5:1195–1208. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.10.005>
28. Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J (2018) Non-ST-segment acute coronary syndromes. *Cardiol Clin* 36:37–52. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.08.003>
29. Keller DL (2013) Ketorolac use in acute coronary syndromes. *Am J Med* 126:e15. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.08.023>
30. Rančić N, Stamenković D, Dragojević-Simić V (2016) Opioid analgesic consumption in Serbia during two years period (Opioid analgesic consumption in Serbia). *Serbian J Anesth Intensive Ther* 38:145–153. <https://doi.org/10.5937/sjait1606145R>
31. Czarny MJ, Arthurs E, Coffie D-F, Smith C, Steele RJ, Ziegelstein RC, Thombs BD (2011) Prevalence of antidepressant prescription or use in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *PLoS One* 6:1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027671>
32. Tomaselli Muensterman E, Tisdale JE (2018) Predictive analytics for identification of patients at risk for QT Interval prolongation—a systematic review. *Pharmacotherapy* 38:813–821. <https://doi.org/10.1002/phar.2146>
33. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E (2011) Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 183:1835–1843. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100912>
34. Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A (2008) Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch Intern Med* 168:180–185. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.32>
35. Manolis TA, Manolis AA, Manolis AS (2018) Cardiovascular safety of psychiatric agents: a cautionary tale. *Angiology*. <https://doi.org/10.1177/0003319718780145>
36. Pesaro AEP, Katz M, Katz JN et al (2016) Mechanical ventilation and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a retrospective observational study. *PLoS One* 11:e0151302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151302>
37. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT (2005) Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 33:1266–1271
38. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM (2018) Risk factors for potential drug–drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care* 43:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2017.08.021>
39. Lippmann S, Perugula ML (2016) Delirium or Dementia? *Innov Clin Neurosci* 13:56–57
40. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT (2018) Drug–drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 74:15–27. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2357-5>
41. Sindhu MS, Kannan B (2013) Investigating the factors affecting drug–drug interactions. *Int J Pharm Bio Sci* 4:467–476
42. Magro L, Moretti U, Leone R (2012) Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 11:83–94. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.631910>



Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology



ISSN: 1742-5255 (Print) 1744-7607 (Online) Journal homepage: <http://tandfonline.com/loi/iemt20>


Drug–drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation

Ana Pejčić, Slobodan M. Janković, Valentina Opančina, Goran Babić & Miloš Milosavljević

To cite this article: Ana Pejčić, Slobodan M. Janković, Valentina Opančina, Goran Babić & Miloš Milosavljević (2019) Drug–drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15:1, 49-59, DOI: [10.1080/17425255.2019.1552256](https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1552256)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1552256>

 View supplementary material [↗](#)

 Accepted author version posted online: 27 Nov 2018.
Published online: 27 Nov 2018.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 20

 View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<http://tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iemt20>

REVIEW



Drug–drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation

Ana Pejčić , Slobodan M. Janković , Valentina Opančina, Goran Babić and Miloš Milosavljević

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

ABSTRACT

Introduction: Recipients of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are exposed to numerous drugs in both pre- and post-transplantation period, which creates an opportunity for drug–drug interactions (DDIs); if clinically relevant DDIs happen, the risk of adverse treatment outcomes is increased.

Areas covered: This review is focused on DDIs in recipients of HSCT that were observed and published as clinical trials, case series or case reports. Relevant publications were found by the systematic search of the following online databases: MEDLINE, SCOPUS, EBSCO, and SCINDEX.

Expert opinion: The most important DDIs involve cytostatic or immunosuppressant drug on one side, and antimicrobial drugs on the other. The majority of clinically relevant interactions have pharmacokinetic character, involving drug metabolizing enzymes in the liver. Antifungal azoles inhibit metabolism of many cytostatic and immunosuppressant drugs at cytochromes and increase their plasma concentrations. Macrolide antibiotics and fluoroquinolones should be avoided in HSCT recipients, as they have much larger potential for DDIs than other antibiotic groups. HSCT recipients increasingly receive new immunomodulating drugs, and further observational studies are needed to reveal unsuspected DDIs with clinical relevance.

ARTICLE HISTORY

Received 13 June 2018
Accepted 21 November 2018

KEYWORDS

Drug–drug interactions;
hematopoietic stem cell
transplantation; prevention;
immunosuppressant drugs;
cytostatic drugs

1. Introduction

Numerous malignant (hematologic and lymphoid neoplasms primarily, but also some other) and nonmalignant diseases (auto-immune, genetic and other) are increasingly treated by Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), not only as the last option after other treatments turned out to be ineffective, but also in the early phases of the therapy. Although both autologous, syngeneic and allogeneic HSCTs are used, the autologous are tolerated better, with somewhat decreased effectiveness [1]. The patients receiving syngeneic or allogeneic HSCT are conditioned before the transplantation, and later on, they usually require immunosuppressant therapy for prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD) [2]. With such therapy the immune system becomes compromised, and these patients are prone to various infectious complications, which require antimicrobial prophylaxis and/or therapy.

Complex therapeutic procedure as HSCT requires the use of a plethora of drugs, which could be classified into three large therapeutic groups: cytostatic drugs, immunosuppressant medication, and antimicrobial drugs. With such large number of drugs prescribed to a single patient chances of clinically significant drug–drug interactions (DDIs) are increased, and it was shown previously that DDIs in HSCT patients were associated with adverse outcomes [3]. Majority of DDIs could be prevented if the prescribers think of them in the moment of prescribing. Although there are many online and offline

interaction checkers available, it is of prime importance that a prescriber is familiar with clinically relevant, potential DDIs which may have the most serious consequences.

The aim of this article was to give a short overview of DDIs (grouped according to the therapeutic area) that actually were observed in patients receiving HSCT, with focus on those with clinical relevance.

2. Methods

Relevant publications were systematically searched for in the following online databases of published research articles: MEDLINE (available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), SCOPUS (available at <https://www.scopus.com>), EBSCO (available at <http://kobson.nb.rs/kobson.82.html#Wx6n9kiFPIU>) and SCINDEX (available at <https://scindeks.ceon.rs/>). The search and evaluation of retrieved articles were done by four of the authors (AP, VO, MM, and SJ), from March 1st to May 31st, 2018. In total, 865 articles about DDIs with immunosuppressant drugs were retrieved from the abovementioned databases, and 49 included in the review; DDIs with cytostatic drugs were found in 366 articles, but only 14 were included, and from 301 publications found about DDIs with other drugs 27 were taken into account. Details of the search strategies for each of the databases could be found in the supplementary file, as well as the list of publications retrieved from the databases, which satisfied the

Article highlights

- There is great potential for DDIs in recipients of HSCT, but clinically relevant interactions are infrequently encountered;
- Majority of clinically relevant interactions are pharmacokinetic in nature, involving drug metabolizing enzymes in the liver;
- Antifungal agents belonging to azoles are frequently given to HSCT recipients, and they increase plasma concentrations of many cytostatic and immunosuppressant drugs due to strong inhibition of their metabolism at cytochromes;
- Macrolide antibiotics and fluoroquinolones should be avoided in HSCT recipients, as they have much larger potential for DDIs than other antibiotic groups;
- Calcium channel blockers and opioids should be used carefully in hemopoietic stem cell transplanted patients as they have potential to increase plasma concentrations of cytostatic and immunosuppressant drugs;
- New immunomodulating drugs are increasingly used for conditioning of HSCT recipients, and further observational studies are needed to reveal unsuspected DDIs with clinical relevance

This box summarizes key points contained in the article.

inclusion criteria (clinical trials or observational studies on humans or case series or case reports, DDIs with clinical relevance), and did not meet the exclusion criteria (review articles, expert opinions, guidelines). For the purpose of this study DDIs with clinical relevance were defined as DDIs associated with any of the following: clinical or laboratory signs of toxicity causally related (as estimated by authors of the respective study) to simultaneous administration of the drug pair; loss of efficacy of one or both drugs from the drug pair, believed to be caused by interaction between them (again as estimated by authors of respective study); or change of drug therapy due to recognition of a DDI with adverse consequences.

3. DDIs involving cytostatic drugs

Reports on clinically relevant DDIs experienced by HSTC recipients were not found in the literature for the following cytostatic drugs searched for by name: melphalan, carmustine, cisplatin, fludarabine, and cytarabine. Interactions of other cytostatic drugs were searched for by more general terms, like 'cytostatics' and 'cytostatic agents'.

3.1. Alkylating agents

3.1.1. Busulfan

Busulfan is an alkylating agent used in combination with another cytostatic drug from the same (e.g. cyclophosphamide) or other chemical group for conditioning patients undergoing autologous or allogeneic HSCT for either malignant or nonmalignant disorders [4,5]. Busulfan is metabolized primarily by liver glutathione S-transferase (GST)-mediated conjugation with glutathione, while cytochrome P450 (CYP) enzymes have a less significant role [6]. When busulfan is used together with antifungal azoles, e.g. voriconazole [7] or itraconazole [8], the concentration of this alkylating agent in the blood is increased because azoles inhibit flavin-containing monooxygenase-3 (FMO3) enzyme, responsible for the oxidation of tetrahydrothiophene, the intermediate metabolite of

busulfan [7]. Several CYP isoforms are also involved in the oxidation of tetrahydrothiophene, so azoles have additional inhibitory effects on the metabolism of busulfan [8]. In contrast to the effect of azoles, hepatic cytochrome inducers, like phenytoin, decrease blood concentration of busulfan if co-administered [9]. Interactions of busulfan with metronidazole in patients undergoing HSCT were also reported [10,11]. Metronidazole reduced clearance of busulfan, resulting with higher busulfan trough concentrations and higher risk of veno-occlusive disease [12]. The data on potential interaction between busulfan and fludarabine are quite controversial. In the study of Bonin et al. [13], measurement of pharmacokinetics parameters of both drugs suggested that clinically relevant busulfan-fludarabine interaction was unlikely. On the other hand, another study [14] showed that on the fourth day of co-therapy with busulfan and fludarabine, busulfan clearance was reduced. Fludarabine has specific metabolism, and the mechanism by which fludarabine influenced busulfan clearance remained obscure [14]. Melphalan, also often used in patients undergoing HSCT, is metabolized in a similar manner as busulfan. In the study of Bouligand et al [15], it was shown that concomitant use of busulfan and melphalan increased the risk of hepatotoxicity of melphalan, probably by blockade of its metabolism (Table 1).

3.1.2. Cyclophosphamide

Cyclophosphamide is another alkylating agent frequently used for myeloablative conditioning therapy in patients undergoing HSCT. Metabolism of cyclophosphamide in liver is complex and includes oxidation by CYPs, conjugation with glutathione and conversion by aldehyde dehydrogenase [16]. Azole anti-fungals, e.g. itraconazole or fluconazole, inhibit various CYPs [17] and divert metabolism of cyclophosphamide to increased synthesis of acrolein, which in turn causes hepatic sinusoidal obstruction syndrome, also known as the veno-occlusive dis-

Table 1. Observed DDIs involving cytostatic drugs in patients receiving HSCT.

Interacting drug pairs	Description
BUSULFAN	
Busulfan + Itraconazole	Increased blood level of busulfan [8].
Busulfan + Voriconazole	Increased blood level of busulfan [7].
Busulfan + Metronidazole	Increased blood level of busulfan [10,11].
Busulfan - Fludarabine	Increased blood level of busulfan [14].
Busulfan + Melphalan	Increased risk of hepatotoxicity [15].
Busulfan + Phenytoin	Decreased blood level of busulfan [9].
CYCLOPHOSPHAMIDE	
Cyclophosphamide + Cyclosporine A	Reduced serum CsA concentrations for two weeks following HSCT [19].
Cyclophosphamide + Fluconazole	Veno-occlusive liver disease due to increased synthesis of acrolein [17].
Cyclophosphamide + Itraconazole	Veno-occlusive liver disease due to increased synthesis of acrolein [17].
Cyclophosphamide + Thiotepa	Thiotepa decreases clearance of cyclophosphamide [20].
Cyclophosphamide + Pentostatin	Pentostatin increases the acute toxicity of high dose cyclophosphamide [21].
ETOPOSIDE	
Etoposide+ Anticonvulsants	Anticonvulsants increase clearance of etoposide by hepatic enzyme induction [23,24].
Etoposide + Carboplatin	Decreased clearance of etoposide [23].
IRINOTECAN	
Irinotecan + Phenytoin	Increased irinotecan clearance [89].

ease [18]. It was also suggested that the administration of cyclophosphamide during conditioning can reduce serum levels of cyclosporine A during the two weeks following HSCT [19]. Median serum cyclosporine A concentration in 54 patients who received the regimen containing cyclophosphamide (149.7 ng/ml; 95% CI: 132.1–167.4) was significantly lower than that in 49 patients receiving the regimen without cyclophosphamide (217.3 ng/ml; 95% CI: 198.9–235.6) [19]. The mechanism of this effect was not clear, but it could have been an induction of metabolism by cyclophosphamide [19]. Cyclophosphamide also may interact with other cytostatic drugs, like thiotepa and pentostatin. In the study of Chen et al [20], 15 patients with metastatic breast cancer receiving autologous bone marrow transplantation were treated with two courses of chemotherapy: the first course was composed of high doses of cyclophosphamide only, while in the second course thiotepa was also included. Thiotepa decreased clearance of cyclophosphamide at the beginning of the second course [20]. On the other side, cardiac toxicity of cyclophosphamide was much more pronounced with the addition of only one dose of pentostatin, and two patients died due to this interaction [21] (Table 1).

3.2. Topoisomerase II inhibitors

3.2.1. Etoposide

Etoposide is a DNA topoisomerase II inhibitor widely used in the treatment of a variety of malignancies, and sometimes followed by therapy-related leukemia. The most important metabolic pathway of etoposide includes CYP3A4 [22]. CYP3A4 inducers, like phenytoin, increase etoposide clearance and decrease plasma levels of this cytostatic, so in the case of concomitant therapy, it is necessary to increase the dose of etoposide. In the study of Rodman et al [23], seven patients who received concomitant anticonvulsant therapy had significantly higher ($P < .01$) average clearance of etoposide CI (23.7 mL/min/m²) than 22 patients who did not receive drugs known to alter hepatic metabolism (13.4 mL/min/m²). In the study of Mross et al [24], concomitant busulfan and/or phenytoin increased plasma clearance of etoposide. On the other hand, Rodman et al [23] showed that high-dose carboplatin decreased the clearance of etoposide.

3.3. Immunosuppressant drugs

Reports on clinically relevant DDIs in HSCT recipients were not found in the literature for the following immunosuppressant drugs searched for by name: prednisolone, prednisone, methotrexate, muromonab-cd3, antilymphocyte serum, antithymocyte globulin, and immunoglobulins. Interactions of other immunosuppressant drugs were searched for by more general term, 'immunosuppressive agents'.

3.3.1. Non-specific immunosuppressant drugs

3.3.1.1. Corticosteroids

3.3.1.1.1. *Budesonide*. Budesonide is considered to be 'non-absorbable' corticosteroid, as it is subject to extensive first-

pass elimination in the liver (80–90%) that limits its systemic effects [25]. Inactivation of budesonide occurs via cytochrome P450 isoenzymes, so concomitant use of the azoles competing for the same CYPs may increase its bioavailability, leading to iatrogenic Cushing's syndrome [25]. The occurrence of Cushing syndrome was described in five patients who received allogeneic HSCT and experienced acute or chronic GVHD; after cessation of parenteral corticosteroids oral budesonide was continued for further 21 days or more in addition to fluconazole or voriconazole for fungal prophylaxis [25]. The initial dose of budesonide was 9 mg per day and the dose was further titrated depending on clinical response [25]. Although parenteral corticosteroids were not administered for at least 21 days, budesonide taken orally was associated with suppression of morning plasma cortisol, suggesting significant systemic absorption and notable plasma levels of the drug. Iatrogenic Cushing's syndrome rapidly developed in these patients, with a median weight gain of 5.7 kg, facial mooning, central obesity and glucose intolerance [25] (Table 2).

3.3.1.1.2. *Methylprednisolone*. The occurrence of generalized convulsions during concomitant use of high-dose methylprednisolone (HDMP) and cyclosporine A was described in children and adults receiving allogeneic bone marrow transplantation [26,27]. Four children (10–18 years old) developed generalized convulsions which were controlled by diazepam or combination of diazepam and phenytoin several days after HDMP was initiated [27]. An adult patient, a 25-year old woman with acute myeloid leukemia and confirmed GVHD, experienced generalized convulsions controlled by diazepam two days after the second course of HDMP/cyclosporine A [26]. Cyclosporin A is neurotoxic by itself, and it causes focal vasoconstriction of intracranial arteries through release of endothelin, which produces ischemia of white matter and axonal swelling. Methylprednisolone inhibits metabolism of cyclosporine A and increases its plasma concentration, potentiating neurotoxic effects. .

3.3.2. Specific T-cell immunosuppressive drugs

3.3.2.1. *Calcineurin inhibitors*. Metabolism of calcineurin inhibitors, cyclosporine A (CsA) and tacrolimus goes predominantly through CYP3A4 [28]. They are both CYP3A4 substrates and inhibitors, and also substrates of P-glycoprotein (P-gp), so their drug interactions profiles are similar [28]. The differences may be attributed to relative contributions of liver or intestinal metabolism, affinity to bind to specific CYP isoenzymes, as well as the involvement of other transport systems [28]. It is essential to know which drugs may affect their plasma concentrations, as both of them have narrow therapeutic window [28]. If their plasma concentrations are too high, toxic effects may occur (e.g. nephrotoxicity, neurotoxicity) [28]. On the other hand, inadequate immunosuppression as a result of their subtherapeutic concentrations can lead to increased risk of GVHD or graft rejection [28] (Table 2).

3.3.2.1.1. *Cyclosporine A (CsA)*. Significant increase of CsA blood concentration in HSCT recipients was observed with concomitant use of CYP3A4 inhibitors: fluconazole [29,30], itraconazole [31–33], posaconazole [34] or voriconazole [35–40]. Oral fluconazole seems to have greater impact on CsA plasma concentration than intravenous fluconazole in these patients, and

Table 2. Observed DDIs involving immunosuppressant drugs in patients with HSCT.

Interacting drug pairs	Description
Corticosteroids	
Budesonide	
+ azoles (fluconazole and voriconazole)	Increased systemic availability of budesonide and induction of Cushing's syndrome [25].
Methylprednisolone	
+ cyclosporine A	Generalized convulsions [26,27].
Calcineurin inhibitors	
Cyclosporine A (CsA)	
+ amphotericin B	Worsening of renal function. [46]
+ bosentan	Significant decrease of CsA blood concentration leading to subtherapeutic blood level. [48]
+ calcium channel blockers (nicardipine, amlodipine)	Significant increase of CsA blood levels. [43]
+ caspofungin	Median concentration/dose ratio of CsA is significantly elevated. [42]
+ cyclophosphamide	Reduction of serum CsA concentrations for two weeks following HSCT. [19]
+ fluconazole	Significant increase of CsA blood concentrations. [29,30]
+ imatinib	Significant increase of CsA blood level. [44,45]
+ itraconazole	Significant increase of CsA blood concentration with a wide interindividual variability [31–33].
+ oxymetholone	Increased hepatotoxicity. [47]
+ phenobarbitone	Significant decrease of CsA blood concentration leading to subtherapeutic blood level. [49]
+ posaconazole	Significant increase of CsA blood levels. [34]
+ rifampin	Subtherapeutic cyclosporine concentrations. [50]
+ voriconazole	Significant increase of CsA blood level. [35–40]
Tacrolimus	
+ azithromycin	Marked increase of tacrolimus blood level. [61]
+ clarithromycin	Reduction of serum CsA concentrations for two weeks following HSCT. [60]
+ clotrimazole	Supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic HSCT recipient resulting with acute kidney injury. [51]
+ fentanyl	Significant decrease of the tacrolimus clearance. [62]
+ fluconazole	Increase of tacrolimus blood concentration [29]. [30,52]
+ itraconazole	Significant increase of tacrolimus blood level with a wide interindividual variability [31–33,53]
+ lansoprazole	In a HSCT patient with CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations, blood tacrolimus concentration decreased after reduction of the lansoprazole dose. [63]
+ rifampin	Subtherapeutic (undetectable) tacrolimus concentrations. [64]
+ risperidone	Increase in the concentration/dose ratio of tacrolimus following the coadministration of voriconazole in a HSCT recipient. [59]
+ ritonavir	Potentially toxic high blood levels of tacrolimus. [57]
+ teicoplanin	Mean serum creatinine level is elevated. [65]
+ voriconazole	Significant increase of tacrolimus blood level. [54–56]
mTor inhibitors	
Sirolimus (rapamycin)	
+ aprepitant	Two-fold increase of sirolimus blood levels [66].
+ clotrimazole	Supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in allogeneic HSCT recipients resulting with acute kidney injury. [51]
+ fluconazole	Increase in sirolimus blood concentrations. [67]
+ itraconazole	Supratherapeutic trough levels of sirolimus. [68]
+ mirabegron	Supratherapeutic serum concentrations of sirolimus. [73]
+ posaconazole	Increase of sirolimus blood concentration. [69,70]
+ rifampin	Undetectable sirolimus trough concentrations. [74]
+ voriconazole	Significantly increased exposure to sirolimus. [71,72]
Antimetabolites	
Mycophenolate mofetil	
+ ciprofloxacin	Decrease in mycophenolate mofetil plasma concentration. [75]

monitoring of blood levels is recommended especially when its route of administration is switched from intravenous to oral [30]. It was shown that concentrations of fluconazole in the liver are much higher if the same dose was given orally instead of intravenously, and it is believed that higher concentrations produce more pronounced inhibition of CYP3A4 and consequently greater exposure of other tissues to CsA [30]. The similar difference in interaction intensity between oral and intravenous formulation was not observed with other triazoles. Sánchez-Ortega et al. noted that effect of posaconazole on CsA blood concentration can already be detected within the first week of combined treatment; however, CsA dose reduction is not required immediately, but it can be safely guided by therapeutic drug monitoring [34]. Seven of 41 patients (17%) included in this study had CsA-related toxicities, including renal dysfunction (n = 4), hypertension (n = 1), essential tremor (n = 1), and mild thrombotic

microangiopathy (n = 1), all of which resolved with dose adjustment [34]. However, there is a wide spectrum of inter-individual variability in the magnitude of interaction with itraconazole and voriconazole, so it is recommended to closely monitor CsA concentration and adjust dose on an individual basis [31,35–40]. Some clinical studies did not show dose-limiting or serious adverse effects associated with increased concentration of CsA during concomitant use with voriconazole [35,37], but adverse effects have been described [39]. Eighteen-year-old female patient, with no history of epilepsy, who was receiving 'cyclosporin A-mycophenolate-methylprednisolone' antirejection therapy together voriconazole for one week, had increase of CsA plasma concentration from 230 to 378 ng/ml after initiating voriconazole, which was accompanied with headache, dizziness, blurred vision, and epileptiform seizures, whereas head MRI showed leukoencephalopathy in bilateral occipital and left

frontal lobes [39]. The main mechanism of interactions between triazoles and calcineurin inhibitors including CsA is inhibition of CYP3A4. Since voriconazole and itraconazole are more potent inhibitors of CYP3A4 than fluconazole and posaconazole, it is not surprising that voriconazole and itraconazole are more frequently engaged in clinically relevant interactions with calcineurin inhibitors [41].

Caspofungin can significantly increase plasma levels of CsA in allogeneic HSCT patients, but serious adverse effects on liver or renal function that could be associated with this drug combination were not observed [42]. The authors of this study did not offer an explanation of mechanism of interaction between caspofungin and CsA [42]. Caspofungin is metabolized by nonenzymatic hydrolysis and not by CYPs, although in vitro studies suggested that it can inhibit CYP3A4 [42]. It is possible that certain ethnic specificities are responsible, as this study was conducted in the Japanese population, but further research is needed to confirm or oppose this hypothesis [42].

Calcium channel blockers [43] and imatinib [44,45] may also lead to the increased exposure and effect of CsA by inhibiting the CYP3A4 pathway of CsA metabolism or P-glycoprotein. Bernard et al. reported that mean percentage of increase in CsA dose-normalized trough blood concentration was 86.5, 74.3, and 5.1% for nifedipine, amlodipine, and lacidipine, respectively [43]. Lacidipine may be the best option among calcium channel blockers to treat high blood pressure related to cyclosporine, because significant drug interaction with CsA is lacking [43]. If nifedipine or amlodipine are the only options available, monitoring of plasma concentrations is required [43]. Supra-therapeutic CsA concentrations caused by imatinib coincided with an increase in creatinine concentration (increase range 13–64 $\mu\text{mol/L}$) in 13 out of 16 patients [44]. It is recommended to reduce the dose of CsA for at least 25–40% in patients who also take imatinib, and to closely monitor its blood concentrations [44,45]

Concomitant use of CsA and a nephrotoxic or a hepatotoxic drug may result in nephrotoxicity [46] or hepatotoxicity [47]. In a retrospective study involving 86 patients who underwent allogeneic HSCT and were receiving a combination of CsA and amphotericin B, a statistically significant, but clinically tolerable worsening of renal function was observed [46]. It was suggested that with a 24-hour infusion and strict salt repletion, amphotericin B deoxycholate can be administered safely in HSCT patients in combination with CsA for proven or suspected fungal infections [46]. A case of severe cholestatic jaundice was reported during treatment for post-allogeneic bone marrow transplantation hypoplasia with oxymetholone while the patient was receiving concurrent CsA [47]. Liver function tests were within the normal range prior to the combined use of these drugs [47]. CsA was maintained to give a plasma level of 100–250 ng/ml, whereas oxymetholone was started at 50 mg bd, and afterwards, when the expected therapeutic response was not obtained, the dose was increased to 50 mg tid [47]. Derangement in liver function tests was noted: ALT was 488, AST 133, ALP 442 and bilirubin 68 $\mu\text{mol/L}$ [47]. CsA level was 107 ng/ml [47]. Oxymetholone was discontinued, while CsA was at first given in reduced doses, and then discontinued until evidence of cholestasis

completely diminished [47]. It was suggested that the combination of CsA and androgens should be avoided [47]. Dose reduction of oxymetholone and CsA may be advisable if use of such combination is absolutely necessary [47].

The significant decrease of CsA blood concentrations was noted during concomitant use with bosentan [48], cyclophosphamide, phenobarbitone [49] and rifampin [50].

Bosentan is a specific endothelin receptor antagonist and it is a known inducer of CYP3A4 and CYP2C9 [48]. A report described a case of the one year old male infant with malignant osteopetrosis admitted for allogeneic HSCT [48]. During the pre-transplant workup, severe pulmonary arterial hypertension was diagnosed, and treatment was started with oral sildenafil (4 mg/kg/d) and bosentan (3 mg/kg/d) [48]. The patient consistently had subtherapeutic CsA levels, even when the dose was increased to 7 mg/kg/d [48]. After the discontinuation of bosentan, an increase in CsA levels was noted [48]. CsA levels then reached the therapeutic range and the total daily dose was lowered down to 3 mg/kg/d, still maintaining steady-state therapeutic levels of CsA [48].

Phenobarbital and rifampin are well known CYP P450 inducers [49,50]. Rifampin-CsA interaction led to subtherapeutic CsA concentrations and subsequently to acute GVHD in a 10-year-old HSCT recipient [50]. Phenobarbital – CsA interaction was observed in a 4-year-old girl who underwent HSCT [49]. Twenty-three days before HSCT she had a generalized seizure due to a minor subarachnoidal hemorrhage, and phenobarbital was initiated at a dose of 50 mg twice daily [49]. CsA at a dose of 25 mg/kg was administered orally from the day before HSCT, and reduced to 12.5 mg/kg daily on day 4 [49]. The patient had a serum level of phenobarbital of about 120 $\mu\text{mol/L}$ before HSCT and CsA could not be detected in the serum (detection limit 60 ng/ml), even after increasing the dose to 18 mg/kg on day 10 [49]. Phenobarbital was reduced on day 36 to 50 mg per day and further to 25 mg on the day 44, after which there was a rise in trough serum CsA level [49]. (Table 2)

3.3.2.1.2. Tacrolimus. Significant increase of tacrolimus blood concentration in HSCT recipients was reported with concomitant use of CYP3A4 inhibitors: clotrimazole [51], fluconazole [29,30,52], itraconazole [31,32,53], voriconazole [54–56] and ritonavir [57]. As already mentioned, interactions with itraconazole and voriconazole are more frequent and more severe [41]. Clotrimazole troches induced supra-therapeutic blood levels of tacrolimus and sirolimus in an allogeneic HSCT recipient resulting with acute kidney injury [51]. The patient renal function improved after temporary stopping of immunosuppressant drugs, and administration of phenytoin to help induce metabolism [51]. Although clotrimazole is poorly absorbed from the small intestine, the interaction with tacrolimus takes place at intestinal epithelium, where even small quantities of clotrimazole inhibit CYP3A4 and P-glycoprotein efflux pump, increasing significantly bioavailability of tacrolimus [58]. The transient occurrence of acquired Pelger-Huët anomaly of granulocytes, anemia, glycosuria, hyperglycemia, and increased serum creatinine levels that may be associated with tacrolimus toxicity due to drug interaction with fluconazole were reported [52]. Also, oral fluconazole seems to have a greater impact on tacrolimus concentration than intravenous fluconazole, so monitoring of blood levels is recommended especially when its route of

administration is switched from intravenous to oral [30]. There is a wide spectrum of inter-individual variability in the magnitude of the interaction of tacrolimus with itraconazole and voriconazole, so it is recommended to closely monitor tacrolimus concentration and adjust dose on an individual basis [31,53–56]. The case of an 8-fold increase in the concentration/dose ratio of tacrolimus following the co-administration of voriconazole in an HSCT recipient was described [59]. The observed interaction was much more intense than expected, and the patient had been treated with oral risperidone, too [59]. It was hypothesized that CYP3A inhibition in the small intestine by voriconazole and P-gp inhibition in the small intestine by risperidone had synergistic effect on the bioavailability of tacrolimus [59]. In another study co-administration of itraconazole and tacrolimus did not alter the dose-adjusted through plasma concentrations of tacrolimus in a patient with a CYP3A5*1/*1 allele, but it did change this value in patients with CYP3A5*3 alleles [32]. Potentially toxic blood levels of tacrolimus (33.6 ng/mL) were noted during concomitant use with ritonavir in a 47-year-old patient with a history of HIV and Hepatitis B coinfection [57]. Despite high levels of tacrolimus, the patient did not develop clinical toxicity [57].

Macrolide antibiotics, such as erythromycin and clarithromycin, are also known inhibitors of CYP3A4 [60,61]. The significant increase of tacrolimus blood concentration associated with rise of serum creatinine was noted during the concomitant use with clarithromycin [60]. On the other hand, another macrolide, azithromycin, has unique azalide structure and shows pharmacokinetics different from other drugs in this group [61]. However, despite minimal effect on CYPs reported in some studies, marked increase in the tacrolimus blood concentration exceeding measurable level without dilution (>30.0 ng/mL) was noted after only two doses of azithromycin [61].

Fentanyl is metabolized by CYP3A4 and is classified as the CYP3A4 substrate with a narrow therapeutic range, like tacrolimus [62]. The significant decrease of tacrolimus clearance (from 1.28 to 0.68 mL/min/kg) was observed with concomitant use of fentanyl in 6 patients who underwent allogeneic HSCT [62]. Blood concentration and clearance of tacrolimus were reverted by stopping the continuous infusion of fentanyl; the dose of tacrolimus was constant during the administration of fentanyl [62].

The significant decrease of tacrolimus blood concentrations was noted during concomitant use with lansoprazole [63] and rifampin [64]. In an HSCT patient with CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations, blood tacrolimus concentration decreased after reduction of the lansoprazole dose, which appeared to be caused by a reduction in plasma concentration of voriconazole [63]. The trough level of tacrolimus became undetectable after initiation of anti-tuberculosis therapy including rifampin in an HSCT patient [64]. Administration of oral-solution of itraconazole successfully offset the effect of rifampin on the tacrolimus metabolism, resulting in the achievement of a therapeutic blood level of tacrolimus [64]. The patient did not develop GVHD during or after the period of undetectable blood levels of tacrolimus [64].

Concomitant use of tacrolimus and nephrotoxic drugs may result with nephrotoxicity [65]. A retrospective evaluation of 67

patients who received intravenous tacrolimus and teicoplanin concomitantly for >4 days after allogeneic HSCT showed that the mean serum creatinine level tended to rise after their co-administration [65]. The increase was reversible and no patient required hemodialysis [65]. (Table 2)

3.3.2.2. mTor inhibitors

3.3.2.2.1. Sirolimus (rapamycin). Sirolimus is a substrate and inhibitor of P-gp and CYP3A4 [28]. Significant increase of sirolimus blood concentration in HSCT recipients was reported with concomitant use of CYP3A4 inhibitors: aprepitant [66], clotrimazole [51], fluconazole [67], itraconazole [68], posaconazole [69,70] and voriconazole [71,72]. The two-fold increase of sirolimus blood levels (measured one to three days after loading dose) was reported during concomitant use with aprepitant, but no significant effects on clinical outcomes (survival, GVHD, thrombotic microangiopathy) were observed [66]. As previously mentioned, clotrimazole troches induced supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic HSCT recipient, resulting with acute kidney injury [51]. Discontinuation of fluconazole caused marked reduction in sirolimus trough levels, requiring >200% increase in sirolimus dose to achieve initial therapeutic levels [67]. Co-administration of posaconazole oral suspension with oral sirolimus increased the sirolimus concentration/dose ratio by approximately 2.7-fold in HSCT patients [69]. An initial empiric oral sirolimus dose reduction between 50% and 65% may be recommended for most clinically stable patients with close sirolimus concentration monitoring for at least 3 weeks following posaconazole initiation [69]. In another study, 6 patients experienced sirolimus trough levels greater than 12 ng/mL during coadministration, but only one patient experienced an adverse event potentially associated with sirolimus exposure during the first month of co-administration [70]. In this study, concurrent sirolimus and posaconazole use seems to be well tolerated with a 33% to 50% empiric sirolimus dose reduction and close monitoring of serum sirolimus trough levels at the time of posaconazole initiation [70]. Marty et al. identified in their medical record review 11 patients who received voriconazole and sirolimus concomitantly for a median of 33 days [71]. In eight patients whose sirolimus dose was initially reduced by 90%, trough sirolimus levels were similar to those obtained before voriconazole administration and no obvious significant toxicity from either drug was observed during co-administration [71]. Serious adverse events were observed in 2 patients to whom sirolimus dosing was not adjusted during voriconazole administration [71].

Mirabegron is a substrate of CYP2D6 (minor), CYP3A4 (minor), P-gp and an inhibitor of CYP2D6 (moderate) and P-gp (weak) [73]. Supratherapeutic serum concentrations of sirolimus (19.2 µg/L) were observed six days after starting mirabegron for BK viruria-associated cystitis in an HSCT patient [73]. Mirabegron was then discontinued and sirolimus was withheld, and then restarted once the serum concentration was within goal [73].

Sirolimus trough concentrations were undetectable 2 days after starting rifampin, a CYP450 inducer [74]. Therapeutic sirolimus concentrations were achieved four days later, at

a sirolimus dose of 16–18 mg/day orally [74]. Rifampin was discontinued after nine days and sirolimus dose was adjusted accordingly, maintaining therapeutic levels throughout follow-up [74]. The patient suffered a flare of chronic skin graft versus host disease requiring etanercept, high-dose systemic steroids, and topical steroids [74]. (Table 2)

3.3.2.3. Antimetabolites

3.3.2.3.1. *Mycophenolate mofetil*. Metabolism of mycophenolate mofetil is complex [28]. It involves the rapid conversion to mycophenolic acid (MPA), metabolism of MPA to 7-O-MPA glucuronide (MPAG) by UGT enzymes, possible MPAG enterohepatic recirculation by intestinal bacteria, and MPAG excretion by active tubular secretion and, to a lesser extent, P-gp, into the urine [28]. An interaction involving mycophenolate mofetil and ciprofloxacin was described in a 17-year-old female patient who received intravenous mycophenolate mofetil after HSCT [75]. On the day 2 of mycophenolate mofetil therapy, the MPA area under the plasma concentration-time curve was 30.3 mg·hour/L [75]. On the day 8, although dose had remained unchanged, the MPA area under the plasma concentration-time curve unexpectedly dropped to 10.7 mg·hour/L [75]. The patient subsequently developed severe GVHD and died [75]. Ciprofloxacin is partially excreted by trans-intestinal elimination after intravenous administration and it may greatly reduce burden of enterobacteria in the colon, which is important for MPA enterohepatic recirculation [75].

4. Other agents

Studies reporting clinically relevant DDIs in HSTC recipients were not found in the literature for the following 'other agents' searched for by name: acyclovir, valganciclovir, ganciclovir, valganciclovir, famciclovir, foscarnet, metronidazole, and fluoroquinolone. Interactions of other drugs were searched for by general terms, like 'benzodiazepine', 'opioid analgesic', 'antimicrobial drug', 'antimicrobial agent', 'antibiotic', 'antiviral drug', 'antifungal drug' and 'antifungal agent'.

4.1. Antimicrobial agents

4.1.1. Antifungal agents

4.1.1.1. *Azoles*. Azoles differ in their propensity to cause DDIs, due to individual specificities of metabolism and diverse affinities for the CYP isoenzymes, CYP3A4 being the most

relevant. The most important DDIs of azoles are those with cyclosporine and tacrolimus [76], but these drugs also may interact with other concomitant medication in recipients of HSCT (Table 3)

4.1.1.2. *Fluconazole*. Fluconazole could be engaged in diverse DDIs, as it is metabolized by the CYP3A4 isoenzyme, and CYP2C9 isoenzyme is inhibited by fluconazole [79]. Apart from interacting with immunosuppressant and cytostatic drugs (see Tables 1 and 2), fluconazole may interfere with corticosteroids, estrogens, oxycodone, fentanyl and methadone [79], but these interactions were not specifically documented in HSTC recipients. Important interactions observed in HSTC recipients were that with phenytoin, whose plasma levels become elevated and toxicity enhanced (at doses of 200mg or greater per day), and with warfarin, leading to hypoprothrombinemia and prolonged INR [80].

4.1.1.3. *Itraconazole*. Itraconazole is metabolized mostly by CYP3A4 enzyme [68]. Like fluconazole, itraconazole interacts with a number of immunosuppressants (cyclosporine, tacrolimus, etc.) and cytostatic drugs (see Tables 1 and 2) [32]. Although itraconazole increases plasma levels of terfenadine, astemizole, felodipine, benzodiazepines, and cisapride, while on the other hand, CYP3A4 inducers, like carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, isoniazid, rifampin or rifabutin [31,81], decrease the plasma concentration of itraconazole, such interactions were not reported specifically in HSTC recipients.

4.1.1.4. *Voriconazole*. Voriconazole is metabolized via CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4, being both substrate and inhibitor of these cytochromes, which explains numerous DDIs observed in the HSTC recipients. Adverse consequences of DDIs involving voriconazole could be prevented by either dose adjustments after monitoring plasma concentrations, or by avoidance of concomitant use (e.g. it is contraindicated to co-administer voriconazole with sirolimus, ergot alkaloids, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, quinidine, rifampin or rifabutin) [80].

4.1.1.5. *Echinocandins*. Caspofungin is not metabolized via CYP450, and thus is infrequently involved in DDIs. Its dose should be adjusted when administered with dexamethasone or phenytoin [42]. On the other hand, micafungin is

Table 3. Observed DDIs involving agents other than immunosuppressant drugs and cytostatic drugs, in patients receiving HSCT.

Interacting drug pairs	Description
Voriconazole – alprazolam	Inhibition of alprazolam metabolism [86]
Itraconazole – (s)warfarin	Increase plasma concentration of (s) warfarin [77]
Rifampin–sirolimus–voriconazole	Undetectable sirolimus in plasma [74]
Tacrolimus – Lansoprazole – Voriconazole	In a HSTC patient with CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations, blood tacrolimus concentration decreased after reduction of the lansoprazole dose [63]
Granisetron + Fluconazole	Fluconazole may enhance the QT-prolonging effects of granisetron [78]
Sulfamethoxazole-Trimethoprim + Fluconazole	Decreased metabolism of sulfamethoxazole-trimethoprim [78]
Phenytoin + Fluconazole	Increased serum concentration of phenytoin [78]
Ciprofloxacin + Fluconazole	Fluconazole may enhance the QT-prolonging effects of ciprofloxacin [78]
Diazepam + Fluconazole	Decreased metabolism of diazepam [78]
Methylprednisolone + Phenytoin	Decreased serum concentration of methylprednisolone [78]

metabolized via CYP3A4, and the most important DDI involving micafungin is that with sirolimus, whose plasma level becomes elevated [82].

4.1.2. Antibiotics

Interactions between antibiotics and other drugs metabolized by the same cytochromes (CYP3A4 and CYP2C9) were described in the HSCT recipients [80]. Patients who receive fluoroquinolones should be monitored for prolongation of QT interval when co-administered with drugs that inhibit their metabolism (like azoles, foscarnet, etc.) and increase plasma concentration [83,84]. Metronidazole interaction with busulfan is also clinically relevant, as toxicity of the latter could be enhanced [10]. (Table 3) Carbapenems (ertapenem, imipenem, and meropenem) may decrease plasma levels of valproate, leading to loss of its protective action against seizures [85]. Aminoglycosides are nephrotoxic, and their simultaneous administration with other nephrotoxic drugs (like cyclosporine A or amphotericin B) causes summation of toxic effects on kidneys, so strict monitoring of creatinine clearance is mandatory in these patients.

4.2. Benzodiazepines

Benzodiazepines do not engage often in clinically relevant pharmacokinetic DDIs. Diazepam is metabolized via CYP2C19 and CYP3A4, and midazolam, triazolam, and alprazolam by CYP3A4 only. Recipients of HSCT are sometimes over sedated when metabolism of benzodiazepines is inhibited by concomitantly prescribed azoles [86].

4.3. Opioid analgesics

If fentanyl, sufentanil and/or alfentanil are prescribed together with inhibitors of CYP3A4 isoenzymes (e.g. with azoles), the patient should be monitored for signs of respiratory depression due to the elevation of plasma concentrations of these opioids [80]. Besides, fentanyl may decrease the clearance of tacrolimus and increase its toxicity (Table 2).

5. Conclusion

Majority of DDIs observed in recipients of the HSCT involve cytostatic or immunosuppressant drug on one side, and antimicrobial drugs (especially antifungal drugs and antibiotics) on the other. However, as the character of these interactions is mostly pharmacokinetic (due to different mechanisms of drug action), only those antimicrobial drugs which are metabolized by cytochromes in the liver are involved, e.g. azoles, macrolide antibiotics, and fluoroquinolones. The chief consequence of these interactions is an increase in plasma concentrations of cytostatic or immunosuppressant drugs and their augmented toxicity, what could be prevented in the majority of cases by dose adjustment. Other drug groups that interact in recipients of HSCT with cytostatic or immunosuppressant drugs are first-generation anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine), which induce cytochromes and decrease the plasma concentration of the former drugs, and analgesics, which either inhibit metabolism or increase the risk of liver toxicity. As noted previously, regular check-up of prescribed

therapy prior to drug dispensing is the only reliable way of discovering potential DDIs, what is the first step in their prevention.

6. Expert opinion

Although recipients of HSCT are unavoidably exposed to polypharmacy (i.e. intake of 5 or more drugs in the same time), and there are numerous publications about potential interactions among the prescribed drugs, just a handful of studies reported DDIs that actually happened. Since clinical relevance of DDIs is the main interest of prescribers, especially when prescribing to recipients of HSCT, who depend on the narrow range of plasma target concentrations for optimal therapeutic effect and low rate of adverse effects, observational clinical studies which describe real-life consequences of combining many drugs are indispensable, and require careful interpretation. First, the prescribers want to know what DDIs really happen in practice, and second, when they do, are the induced changes clinically relevant.

This study summarized current knowledge about clinically relevant DDIs that were observed in recipients of HSCT, classifying them according to the prevailing therapeutic group: interactions involving cytostatic, immunosuppressant, and other (mostly antimicrobial) drugs. The most important DDIs involved cytostatic or immunosuppressant drug on one side, and antimicrobial drugs (especially antifungal drugs and antibiotics) on the other. Since the majority of cytostatic and immunosuppressant drugs are metabolized on cytochromes in the liver, it is not surprising that antifungal azoles, macrolide antibiotics and fluoroquinolones (i.e. antimicrobials which are substrates and largely inhibitors of cytochromes) can inhibit their metabolism and increase their plasma concentration to toxic levels. On the other hand, the first-generation anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine), which induce cytochromes and decrease the plasma concentration of drugs used to ensure engraftment of transplanted hematopoietic stem cells, may lead to loss of therapeutic effect and graft failure. Other important drug groups that may interact with cytostatic and immunosuppressant drugs bearing serious consequences are calcium channel blockers nicardipine and amlodipine (increase plasma levels of cyclosporine) and opioid fentanyl (decrease tacrolimus clearance and may increase chances of hepatic failure). However, we are far from complete understanding of the clinical relevance of DDIs in recipients of HSCT, and only new and comprehensive observational clinical studies followed by systematic reviews could give us the full picture. What makes this goal difficult to achieve is a relative rarity of the HSCT procedures, i.e. a small number of available patients who received HSCT, while in the same time DDIs are phenomena with the relatively rare occurrence themselves. Therefore, in order to 'catch' and explain DDIs in recipients of HSCT only certain research design, like case/control study, is suitable, which tolerate small group numbers, and yet may offer a realistic estimate of risk. Consequences of the DDIs should also be studied with the similar design, as revealing risk factors for death or an organ failure could be of great help when deciding what drugs to avoid in recipients of HSCT.

Clinicians who prescribe drug therapy to recipients of HSCT should always check their prescriptions for potential DDIs with one of the validated interaction checkers (Micromedex, Medscape, Epocrates, Lexicomp, or else), and then explore clinical relevance of the DDIs found, using this one or similar review. If co-administration of the interacting drug pair is not essential, at least one of the drugs could be replaced with less or non-interacting agent (e.g. instead of macrolide antibiotic to use a tetracycline). More frequently co-administration of drugs with potential clinically relevant interaction could not be avoided; however, since the majority of the interactions described in this review were pharmacokinetic, clinicians should employ therapeutic drug monitoring, i.e. plasma concentrations of the drugs should be measured and doses of the respective drugs adjusted according to difference between observed and target plasma levels.

New knowledge about regulatory mechanisms of the immune system is mounting continuously, and drugs with more selective action are increasingly used for so-called 'non-myeloablative' conditioning prior to HSCT in order to induce more balanced myelosuppression which would still allow donor's stem cell engraftment, but with reduced risk from infectious complications. Numerous therapeutic approaches are currently tested, with new drugs (Janus kinase inhibitors, bortezomib, interleukin 6 blockers, etc.) or with old ones used in different circumstances, like post-transplant cyclophosphamide [87]. This would create a new setting for the occurrence of DDIs, and further observational studies will be necessary to spot unsuspected but clinically important DDIs, keeping us alert and capable of preventing them on time.

Significant advances were made recently with computational-based methods for predicting interactions between drugs and their targets, which are very helpful in the process of new drugs development [88]. Probably the same methods could be used for predicting the action of drugs that are administered to HSCT recipients on key metabolizing or membrane transport systems, and therefore give us an opportunity to predict DDIs, too. With such information, we could make a more meaningful analysis of clinical data, and discover new DDIs with clinical relevance [84,89–92].

Funding

This paper was funded by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia, Grant No 175007.

Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

ORCID

Ana Pejčić  <http://orcid.org/0000-0003-1741-0025>

Slobodan M. Janković  <http://orcid.org/0000-0002-1519-8828>

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (-) or of considerable interest (-*) to readers.

- Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Jun 8. doi: 10.1038/s41409-018-0196-3. [Epub ahead of print]
- Copelan EA Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354(17):1813–1826.
- Review valuable for understanding hematopoietic stem-cell transplantation as a therapeutic procedure.**
- Valverde IA, Da Silva MJ, Retto MP Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantations. *J Oncol Pharm Pract*. 2018 Jan 1.
- Copelan EA, Biggs JC, Thompson JM, et al. Treatment for acute myelocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation following preparation with BU-CY2. *Blood* 1991; 78: 838–843.
- Lucarelli G, Giardini C, Baronciani D Bone marrow transplantation in thalassemia. *Semin Hematol* 1995; 32: 297–303.
- Poonkuzhali B, Chandy M, Srivastava A, et al. Glutathione S-transferase activity influences busulfan pharmacokinetics in patients with beta-thalassemia major undergoing bone marrow transplantation. *Drug Metab Dispos* 2001; 29(3): 264–267.
- El-Serafi I, Terelius Y, Abedi-Valugerdi M, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) role in busulphan metabolic pathway. *PLoS One* 2017; 12(11): e0187294.
- Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP, et al. Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. *GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo)*. *Anticancer Res* 1996; 16(4A): 2083–2088.
- one of the key observational studies of DDIs in bone marrow transplantation recipients**
- Hassan M, Oberg G, Björkholm M, et al. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33(3): 181–186.
- Chung H, Yu KS, Hong KT, et al. A significant influence of metronidazole on busulfan pharmacokinetics: a case report of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2017; 39(3): 208–210.
- Nilsson C, Aschan J, Hentschke P, et al. The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6): 429–435.
- Gulbis AM, Culotta KS, Jones RB, et al. Busulfan and metronidazole: an often forgotten but significant drug interaction. *Ann Pharmacother* 2011; 45(7–8): e39.
- Bonin M, Pursche S, Bergeman T, et al. F-ara-A pharmacokinetics during reduced-intensity conditioning therapy with fludarabine and busulfan. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(4): 201–206.
- de Castro FA, Lanchote VL, Voltarelli JC, et al. Influence of fludarabine on the pharmacokinetics of oral busulfan during pretransplant conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol* 2013; 53(11): 1205–1211.
- key study revealing busulfan and fludarabine interaction.**
- Bouligand J, Boland I, Valteau-Couanet D, et al. In children and adolescents, the pharmacodynamics of high-dose busulfan is dependent on the second alkylating agent used in the combined regimen (melphalan or thiotepa). *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(10): 979–986.
- Ren S, Kalhorn TF, McDonald GB, et al. Pharmacokinetics of cyclophosphamide and its metabolites in bone marrow transplantation patients. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 289–301.

17. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood* 2004; 103(4): 1557–1559.
18. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 2043–2048.
19. Nagamura F, Takahashi T, Takeuchi M, et al. Effect of cyclophosphamide on serum cyclosporine levels at the conditioning of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(11): 1051–1058.
20. Chen TL, Passos-Coelho JL, Noe DA, et al. Nonlinear pharmacokinetics of cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer receiving high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation. *Cancer Res* 1995; 55(4): 810–816.
21. Gryn J, Gordon R, Bapat A, et al. Pentostatin increases the acute toxicity of high dose cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12(3): 217–220.
22. Zhuo X, Zheng N, Felix CA, et al. Kinetics and regulation of cytochrome P450-mediated etoposide metabolism. *Drug Metab Dispos* 2004; 32(9): 993–1000.
23. Rodman JH, Murry DJ, Madden T, et al. Altered etoposide pharmacokinetics and time to engraftment in pediatric patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1994; 12(11): 2390–2397.
24. Mross K, Bewermeier P, Krüger W, et al. Pharmacokinetics of undiluted or diluted high-dose etoposide with or without busulfan administered to patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1994; 12(7): 1468–1474.
25. El Fakih R, Obi GA, Scholoff A, et al. Systemic effects of oral budesonide in hematopoietic transplant: implications of drug interaction with azoles. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(10): 1370–1371.
26. Boogaerts MA, Zachee P, Verwilghen RL. Cyclosporin, methylprednisolone, and convulsions. *Lancet Lond Engl* 1982; 2(8309): 1216–1217.
27. Durrant S, Chipping PM, Palmer S, et al., methylprednisolone, and convulsions. *Lancet* 1982; 320(8302): 829–830.
28. Poon A, Ly LK. Common potential drug interactions following hematopoietic cell transplantation. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, et al., editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2016: 1206–1217.
29. Osowski CL, Dix SP, Lin LS, et al. Evaluation of the drug interaction between intravenous high-dose fluconazole and cyclosporine or tacrolimus in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 1996; 61(8): 1268–1272.
- **Among the first studies pointing to the clinical relevance of azoles-cyclosporine interactions.**
30. Mihara A, Mori T, Aisa Y et al. Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(1): 89–91.
- **Important to understand impact of administration route to clinical relevance of a DDI.**
31. Mori T, Aisa Y, Kato J, et al. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of solution itraconazole. *Int J Hematol* 2009; 90(1): 103–107.
32. Nara M, Takahashi N, Miura M et al. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(6): 1321–1329.
33. Leather H, Boyette RM, Tian L, et al. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(3): 325–334.
34. Sánchez-Ortega I, Vázquez L, Montes C et al. Effect of posaconazole on cyclosporine blood levels and dose adjustment in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(12): 6422–6424.
35. Masoumi HT, Hadjibabaie M, Vaezi M, et al. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in Iranian HSCT Patients. *J Res Pharm Pract* 2017; 6(2): 77–82.
36. Kikuchi T, Mori T, Yamane A et al. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2012; 26(5): E544–548.
37. Mori T, Aisa Y, Kato J et al. Drug interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(6): 371–374.
38. Valenzuela R, Torres JP, Salas C et al. Drug interaction of voriconazole-cyclosporine in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation (2013–2014). *Rev Chil Infectologia Organismo Soc Chil Infectologia* 2017; 34(1): 14–18.
39. Caihong Q, Weimin L, Jieming Z. Elevation of blood cyclosporin levels by voriconazole leading to leukoencephalopathy. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4(4): 294–297.
- **Important to understand severity of DDIs' consequences**
40. Groll AH, Kolve H, Ehler K et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and cyclosporin A following allogeneic bone marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(1): 113–114.
41. Neofytos D, Avdic E, Magiorakos AP. Clinical safety and tolerability issues in use of triazole derivatives in management of fungal infections. *Drug Healthc Patient Saf* 2010; 2: 27–38.
42. Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A et al. Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83(9): 2000–2007.
43. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction of calcium channel blockers with cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant children. *Ann Pharmacother* 2014; 48(12): 1580–1584.
44. Atiq F, Broers AEC, Andrews LM et al. A clinically relevant pharmacokinetic interaction between cyclosporine and imatinib. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(6): 719–723.
45. Bleyzac N, Kebaili K, Mialou V et al. Pharmacokinetic drug interaction between cyclosporine and imatinib in bone marrow transplant children and model-based reappraisal of imatinib drug interaction profile. *Ther Drug Monit* 2014; 36(6): 724–729.
46. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR et al. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132(23–24): 316–320.
47. Wood P, Yin JA. Oxymetholone hepatotoxicity enhanced by concomitant use of cyclosporin A in a bone marrow transplant patient. *Clin Lab Haematol* 1994; 16(2): 201–204.
48. Masarwa R, Shamriz O, Zilkha A et al. Bosentan-induced reduction in Cyclosporine-A Levels: a rare interaction in an infant with osteopetrosis and severe pulmonary hypertension. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(7): 573–574.
49. Carstensen H, Jacobsen N, Dieperink H. Interaction between cyclosporin A and phenobarbitone. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21(5): 550–551.
50. Zelunka EJ. Intravenous cyclosporine-rifampin interaction in a pediatric bone marrow transplant recipient. *Pharmacotherapy* 2002; 22(3): 387–390.
51. El-Asmar J, Gonzalez R, Bookout R, et al. Clotrimazole troches induce supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic hematopoietic cell-transplant recipient resulting in acute kidney injury. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2016; 9(4): 157–161.
52. Gondo H, Okamura C, Osaki K et al. Acquired Pelger-Huët anomaly in association with concomitant tacrolimus and fluconazole therapy following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(11): 1255–1257.
53. Nara M, Takahashi N, Miura M et al. Effect of oral itraconazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in a hematopoietic stem cell

- transplant recipient with CYP3A5*3/*3. *Am J Hematol.* 2010; 85(8): 634–635.
54. Mori T, Kato J, Yamane A, et al. Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2012; 95(5): 564–569.
 55. Iwamoto T, Monma F, Fujieda A et al. Effect of genetic polymorphism of CYP3A5 and CYP2C19 and concomitant use of voriconazole on blood tacrolimus concentration in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit.* 2015; 37(5): 581–588.
 56. Takashima M, Taniguchi R, Yano I et al. Pharmacokinetic interactions between calcineurin inhibitors and azole antifungals in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Iryo Yakugaku Jpn J Pharm HealthC Sci* 2009; 35(4): 233–239.
 57. Miceli M, Cronin S, Ayash L et al. Significant interaction of tacrolimus with ritonavir during allogeneic hematopoietic SCT in an HIV-infected patient. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(8): 1140–1142.
 58. Choy M Tacrolimus interaction with clotrimazole: a concise case report and literature review. *Pharm Ther* 2010; 35(10): 568–569.
 59. Watanabe N, Higashi H, Nakamura S et al. The possible clinical impact of risperidone on P-glycoprotein-mediated transport of tacrolimus: a case report and in vitro study. *Biopharm Drug Dispos.* 2018; 39(1): 30–37.
 60. Ibrahim RB, Abella EM, Chandrasekar PH Tacrolimus-clarithromycin interaction in a patient receiving bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2002; 36(12): 1971–1972.
 61. Mori T, Aisa Y, Nakazato T et al. Tacrolimus-azithromycin interaction in a recipient of allogeneic bone marrow transplantation. *Transpl Int* 2005; 18(6): 757–758.
 62. Kitazawa F, Fuchida S-I, Kado Y et al. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and fentanyl in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant* 2017; 22: 575–580.
 63. Iwamoto T, Monma F, Fujieda A et al. Hepatic drug interaction between tacrolimus and lansoprazole in a bone marrow transplant patient receiving voriconazole and harboring CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations. *Clin Ther.* 2011; 33(8): 1077–1080.
 64. Mori T, Aisa Y, Kato J et al. Overcoming the effect of rifampin on the tacrolimus metabolism by itraconazole administration in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Int J Hematol.* 2010; 91(3): 553–554.
 65. Mori T, Shimizu T, Kato J et al. Nephrotoxicity of concomitant use of tacrolimus and teicoplanin in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16(2): 329–332.
 66. **Example of pharmacodynamic drug-drug interaction.**
 66. Shayani S, Palmer JM, Stiller T et al. Aprepitant (Emend) significantly increases sirolimus levels in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(2): 291–293.
 67. Nwaroh E, Jupp J, Judasingh E, et al. Clinical impact and management of fluconazole discontinuation on sirolimus levels in bone marrow transplant patients. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24(3): 235–238.
 68. Said A, Gamicck JJ, Dieterle N et al. Sirolimus-itraconazole interaction in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Pharmacotherapy.* 2006; 26(2): 289–295.
 69. Cho E, Chan H, Nguyen HM et al. Management of drug interaction between posaconazole and sirolimus in patients who undergo hematopoietic stem cell transplant. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(6): 578–585.
 70. Kubiak DW, Koo S, Hammond SP et al. Safety of posaconazole and sirolimus coadministration in allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(9): 1462–1465.
 71. Marty FM, Lowry CM, Cutler CS et al. Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12(5): 552–559.
 72. Ceberio I, Dai K, Devlin SM et al. Safety of voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(3): 438–443.
 73. Engle JA, Fair C Sirolimus and mirabegron interaction in a hematopoietic cell transplant patient. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24(8): 627–631.
 74. Wasko JA, Westholder JS, Jacobson PA Rifampin-sirolimus-voriconazole interaction in a hematopoietic cell transplant recipient. *J Oncol Pharm Pract* 2017; 23(1): 75–79.
 75. Goutelle S, Mialou V, Gouraud A et al. Probable drug interaction between intravenous ciprofloxacin and mycophenolate mofetil in a bone marrow transplant recipient: *Pharmacotherapy.* 2011; 31(1): 114.
 76. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 111–180.
 77. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res* 2001; 7(8): 2182–2194.
 78. Murry DJ, Cherrick I, Salama V, et al. Influence of phenytoin on the disposition of irinotecan: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(2): 130–133.
 79. Kowalsky SF, Dixon DM Fluconazole: a new antifungal agent. *Clin Pharm* 1991; 10: 179–194.
 80. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E 3rd, et al. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(7): 989–1006.
 81. Bonay M, Jonville-Bera AP, Diot P et al. Possible interaction between phenobarbital, carbamazepine and itraconazole. *Drug Saf* 1993; 9: 309–311.
 82. Inoue Y, Saito T, Ogawa K, et al. Drug interactions between micafungin at high doses and cyclosporine A in febrile neutropenia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50(11): 831–837.
 83. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011; 117: e75–e87.
 84. Brill F, Gonzalez CD, Di Girolamo G Antimicrobial agents associated with Q-T interval prolongation. *Curr Drug Saf* 2010; 5: 85–92.
 85. Wen Z-P, Fan -S-S, Du C et al. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42(2): 221–227.
 86. Egger SS, Meier S, Leu C, et al. Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(7): 1197–1203.
 87. Servais S, Beguin Y, Delens L, et al. Novel approaches for preventing acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Invest Drugs* 2016; 25(8): 957–972.
 88. Wang L, You ZH, Chen X, et al. A computational-based method for predicting drug-target interactions by using stacked autoencoder deep neural network. *J Comput Biol* 2018; 25(3): 361–373.
 89. Chao NJ Pharmacologic Prevention of Acute Graft-versus-Host Disease. In: thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Wiley-Blackwell, New York. 2016: 990–1006.
 90. Tirkkonen T, Heikkila P, Huupponen R, et al. Potential CYP2C9-mediated drug-drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. *J Intern Med* 2010; 268: 359–366.
 91. Miura M, Takahashi N, Kanno S, et al. Drug interaction of (S)-warfarin, and not (R)-warfarin, with itraconazole in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Clin Chim Acta* 2011; 412(21–22): 2002–2006.
 92. Gholaminezhad S, Hadjibabaie M, Gholami K, et al. Pattern and associated factors of potential drug-drug interactions in both pre- and early post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. *Ann Hematol* 2014; 93(11): 1913–1922.

Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students

Ana Pejčić and Slobodan Janković

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Abstract

Objectives. The aim of this study was to investigate associated risk factors for dysmenorrhea in a sample of Serbian university students.

Methods. A case-control study was conducted among undergraduate students ($n = 288$) attending lectures during 2014/2015 academic year at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac.

Results. The only significant associations were between dysmenorrhea and age at menarche (OR adjusted = 0.74; 95% CI 0.58-0.95; $p = 0.017$), family history of dysmenorrhea (OR adjusted = 3.39; 95% CI 1.74-6.63; $p = 0.000$), duration of menstrual flow (OR adjusted = 1.52; 95% CI 1.16-1.99; $p = 0.002$) and smoking at least one cigarette a day (OR adjusted = 5.09; 95% CI 1.83-14.15; $p = 0.002$). The factors associated with dysmenorrhea were not interacting with each other.

Conclusion. Our results suggest that earlier age at menarche, longer duration of menstrual flow, prior family history of dysmenorrhea and smoking at least one cigarette a day are important risk factors associated with dysmenorrhea. Smoking cessation should be strongly encouraged.

Key words

- dysmenorrhea
- students
- risk factors

INTRODUCTION

Menstruation is a normal physiological process that occurs approximately once a month in women of reproductive age as a result of the breakdown of the endometrial tissue [1, 2]. This process is triggered by fall in progesterone and estrogen levels in the late secretory phase of menstrual cycle in the absence of pregnancy [2]. Women may experience certain discomfort and pain in the lower abdomen before or during their menstruation, but this normally should not affect their ability to perform everyday activities [3-5]. On the other hand, some women experience pain which is severe enough to limit normal daily activities and/or require medication, and this kind of pain is called dysmenorrhea [4-8]. Dysmenorrhea can be categorized as primary or secondary [7]. Primary dysmenorrhea refers to pain in the absence of obvious pelvic pathology [8, 9]. Secondary dysmenorrhea is attributed to some underlying pelvic disease or structural abnormality [4]. The reported prevalence of dysmenorrhea among university students considerably varies between 51% and 92.5% [10, 11]. Differences in definition of dysmenorrhea are the most important reasons for this variation. Some of the authors of the previously conducted studies did not consider severity of pain or effects of menstrual pain on daily activities, and used term "dysmenorrhea" to describe pain of any severity associated with menstruation [5, 9].

There is a range of factors which were associated with

dysmenorrhea in various studies [9]. Most of the studies conducted among university students showed that earlier age at menarche is a significant risk factor for dysmenorrhea, probably due to continuing hormonal imbalance [3, 4, 12, 13]. Some studies showed that increased severity of menstrual pain could be associated with older age [8], longer length of menstruation [4, 12, 14] and positive family history of dysmenorrhea [14, 15]. The studies which have examined association of factors such as alcohol consumption, coffee consumption and smoking with dysmenorrhea show mostly conflicting or inconclusive results [9]. For example, several studies indicated that smokers are more likely to experience dysmenorrhea [15-17], but other studies did not confirm this association [13, 14, 18]. One study from Turkey detected that coffee consumption is an important risk factor for dysmenorrhea [14] and another study from Iran reported that prevalence and risk of dysmenorrhea was higher among students who had higher intakes of caffeine [19]. But still it is unclear how exactly this is related to dysmenorrhea occurrence and it was suggested that it might be due to vasoconstricting effect of caffeine [19]. There are also studies which did not confirm this association [5, 10, 15]. The studies regarding effect of alcohol consumption contain some contradictions. One study showed that consumption of alcohol more than once per week decreased the odds of having dysmenorrhea, but in women with exist-

ing dysmenorrhea it increased the odds of having severe pain and pain lasting more than two days [17]. Recently conducted studies didn't find any association of alcohol consumption with occurrence of dysmenorrhea [13, 14, 20, 21]. Also, to our knowledge, there have been no studies conducted in Serbia that examined risk factors for dysmenorrhea.

With these aspects in mind, the aim of this study was to investigate associated risk factors for dysmenorrhea in a sample of Serbian university students, and therefore resolve controversies made by opposing results of previous studies.

METHODS

Study design and setting

This study was conducted at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, public higher education institution located at the city of Kragujevac in Serbia. The design of our study was of the case-control type, with the primary aim to assess the association between various risk factors and the occurrence of dysmenorrhea defined by menstrual pain that interferes with daily activities and requires medication during each menstrual period.

Study size

Based on the expected study power of 80%, the probability of the statistical error type 1 (α) of 0.05, and supposed difference in average age at menarche between the study groups (based on the results from a study conducted in Italy, which showed significant difference in mean age at menarche – in a group of students with pain 12.45 and in a group of students without pain 13.13 years [5]), we calculated a minimal number of 59 students per group. We used difference in average age at menarche between the study groups to calculate sample size because majority of previously conducted studies among university students consistently reported that earlier age at menarche is a significant risk factor for dysmenorrhea compared to other tested variables.

Participants: cases and controls

The participants were undergraduate students attending lectures during 2014/2015 academic year. A total of 288 students were enrolled during the study period. The students from the study sample who had menstrual pain that interfered with daily activities and required medication during each menstrual period in the last year were the cases in this study. The other students from the study sample who did not meet the above-mentioned criteria were the controls.

Data collection and variables

Data were collected using a self-reported questionnaire which was specially designed for this research. The questionnaire was anonymously completed by each participant who consented to participate in the study. The students were asked to provide information about age, height, weight, smoking, alcohol and coffee consumption, physical activity, chronic diseases, gynecological disorders, use of oral contraceptives, previous gynecological surgical procedures, family history of

dysmenorrhea, sex life history, abortion, pregnancy and menstrual history. Women who reported that they had experienced menstrual pain completed additional questions regarding the characteristics of pain and influence of pain on their ability to perform everyday activities.

Each participant's body mass index was calculated as the subject's weight in kilograms divided by height in squared meters (kg/m^2). The other variables that were followed were: smoking at least one cigarette a day, consuming alcohol more than one day per week, consuming at least one cup of coffee daily and being physically active more than 30 minutes in addition to routine daily activities more than one day per week. The period between the first day of menstruation and the day immediately prior to the next menstruation was defined as the menstrual cycle. Menstrual cycles were considered to be regular if ranged between 21 to 35 days. A family history of dysmenorrhea was defined as positive if a student's first degree relative (mother or sister) had a history of dysmenorrhea.

Statistical analysis

The frequency of each risk factor was determined for both cases and controls. The results of continuous data were expressed as mean \pm standard deviation (SD). The differences between cases and controls in the observed characteristics were assessed by the Student *t*-test or Mann-Whitney *U* test for continuous variables and the χ^2 -test for categorical variables. The differences were considered significant if probability of null hypothesis was less than 0.05. In order to estimate the association between potential risk factors and dysmenorrhea, crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using logistic regression.

Ethical approval

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac (No. 01-3098).

RESULTS

This study included 265 pharmacy students and 23 medicine students. Mean age of a total of 288 participants was 21.5 ± 1.81 years, ranging from 18 to 29 years. Menstrual pain was reported by 84.8% (244 out of 288) students, with 43.8% (126 out of 288) reporting that pain occurred during each period in the last year, and 41% (118 out of 288) reporting that pain occurred during some periods in the last year. Forty-four students (15.2%) reported that they did not have pain during menstruation in the last year.

We classified those having menstrual pain that interfered with daily activities and required medication during each menstrual period in the last year as having dysmenorrhea (cases) and this gives a rate of 29.9% (86 out of 288). Baseline characteristics of the cases and controls, and the differences between them, are shown in *Table 1*. Significant differences between the cases and controls were observed in following features: students with dysmenorrhea (cases) had an earlier menarche ($p = 0.015$), longer duration of menstrual flow ($p = 0.000$),

Table 1
Baseline characteristics of cases and controls

Variable	Cases (n = 86)	Controls (n = 202)	Test value and significance of null hypothesis	Crude odds ratios with 95% confidence intervals
Age (years)	21.84 ± 1.74	21.83 ± 2.13	U = 7603.5; p = 0.089	1.11 (0.97-1.28)
BMI (kg/m ²)	20.48 ± 2.27	20.65 ± 2.13	T = 1.305; p = 0.193	0.92 (0.82-1.04)
Age at menarche	12.55 ± 1.33	13.0 ± 1.29	U = 7080.0; p=0.015*	0.76 (0.63-0.93)
Duration of menstrual flow (days)	5.87 ± 1.17	5.24 ± 0.9	U = 6401.5; p=0.000*	1.53 (1.22-1.91)
Family history of dysmenorrhea	60/79 (75.9%)	86/181 (47.5%)	χ ² = 16.92; p = 0.000*	3.49 (1.93-6.31)
Use of oral contraceptives	2 (2.3%)	12 (5.9%)	χ ² = 1.01; p = 0.314	0.38 (0.08-1.72)
Have regular menstrual cycles	77 (89.5%)	189 (93.6%)	χ ² = 0.846; p = 0.349	0.59 (0.24-1.43)
Residence (rural vs. urban)	Rural: 16 (18.6%) Urban: 70 (81.4%)	Rural: 35 (17.3%) Urban: 167 (82.7%)	χ ² = 0.008; p = 0.927	1.09 (0.57-2.10)
Chronic disease	4 (4.7%)	17 (8.4%)	χ ² = 0.769; p = 0.381	0.53 (0.17-1.63)
Had sexual intercourse	59/84 (70.2%)	118/195 (60.5%)	χ ² = 1.993; p = 0.158	1.54 (0.89-2.67)
Age at first sexual intercourse	18.38 ± 1.82	18.81 ± 1.71	U = 2830.0; p = 0.141	0.86 (0.71-1.04)
Number of sexual partners	1.75 ± 0.75	1.74 ± 1.12	U = 2955.0; p = 0.292	0.99 (0.72-1.36)
Gynecological condition (endometriosis, polycystic ovaries, etc.)	10 (11.6%)	17 (8.4%)	χ ² = 1.993; p = 0.158	1.43 (0.63-3.27)
Had surgical gynecological procedure	4 (4.7%)	5 (2.5%)	χ ² = 0.362; p = 0.548	0.52 (0.14-1.99)
Previous pregnancy	0 (0%)	2 (1%)	χ ² = 0.025; p = 0.875	0.99 (0.98-1.01)
Smoking at least one cigarette a day	18 (20.9%)	15 (7.4%)	χ ² = 9.553; p = 0.002*	3.30 (1.58-6.91)
Consuming at least one cup of coffee daily	63 (73.3%)	119 (58.9%)	χ ² = 4.738; p = 0.030*	1.91 (1.09-3.32)
Consuming alcohol more than one day per week	20 (23.3%)	39 (19.3%)	χ ² = 0.360; p = 0.548	1.27 (0.69-2.33)
Being physically active more than 30 minutes in addition to routine daily activities more than one day per week	41 (47.7%)	124 (61.4%)	χ ² = 4.091; p = 0.043*	0.57 (0.34-0.95)

Results are presented as mean ± SD, or n (%); *Significant difference.

family history of dysmenorrhea (p = 0.000), were more likely to smoke at least one cigarette a day (p = 0.002), have regular daily coffee intake (p = 0.030) and were less likely to be physically active more than 30 minutes in addition to routine daily activities more than one day per week p = 0.043). None of the participants had history of previous abortions. Also, there were no participants who were pregnant at the time of completing the questionnaire.

The results of the logistic regression analysis (Cox & Snell R square 0.208, Nagelkerke R square 0.294, Hosmer-Lemeshow Chi square 7.372, df = 8, p = 0.497) with adjustment for potential confounders are shown in Table 2. The adjusted model of logistic regression included 258 participants (79 cases and 179 controls). This was due to missing data when multiple variables were included in the adjusted model (2 participants did not know how old they were when they experienced first menstruation, 28 participants did not know if any of their family members had dysmenorrhea and 9 participants did not provide answers on the question if they have ever had sexual intercourse). The only significant associations were between dysmenorrhea and age at menarche, family history of dysmenorrhea, duration of menstrual flow, and smoking at least one cigarette a day. Although the crude odds ratios for “consuming

at least one cup of coffee daily” and “being physically active more than 30 minutes in addition to routine daily activities more than one day per week” (Table 1) were significantly different from one, after adjustment confidence limits of these odds ratios included the value of one. The interactions between risk factors which are likely to have an additive risk for dysmenorrhea were investigated (Table 3). The analysis did not show a clear synergistic effect for any of the factors that were individually associated with dysmenorrhea. After adjustment, the odds ratios dropped down and their confidence intervals included 1, so they were not statistically significant (p > 0.05).

DISCUSSION

The obtained results show that significant risk factors associated with dysmenorrhea were: earlier age at menarche, family history of dysmenorrhea, longer duration of menstrual flow and smoking at least one cigarette a day. These factors were not interacting with each other.

In the present study it was observed that students who earlier reached menarche were more likely to experience dysmenorrhea. This finding is consistent with results of the majority of studies, such as those conducted among Nigerian, Hong Kong, Bangladesh and Japanese university students [3, 4, 12, 13]. This may

RISK FACTORS FOR DYSMENORRHEA

Table 2
Crude and adjusted odds ratios (OR) of the risk factors for dysmenorrhea

Risk factors	Crude OR (95% CI)	p	Number of women included in the model: total (cases/controls)	Adjusted* OR (95% CI)	p	Number of women included in the model: total (cases/controls)
Age at menarche	0.76 (0.63-0.93)	0.008*	286 (86/200)	0.74 (0.58-0.95)	0.017*	258 (79/179)
Family history of dysmenorrhea	3.49 (1.93-6.31)	0.000*	260 (79/181)	3.39 (1.74-6.63)	0.000*	
Duration of menstrual flow	1.53 (1.22-1.91)	0.000*	288 (86/202)	1.52 (1.16-1.99)	0.002*	
Smoking at least one cigarette a day	3.30 (1.58-6.91)	0.002*	288 (86/202)	5.09 (1.83-14.15)	0.002*	
Gynecological condition (endometriosis, polycystic ovaries, etc.)	1.43 (0.63-3.27)	0.394	288 (86/202)	1.47 (0.51-4.29)	0.479	

p – Statistical significance

* Adjusted for age, age at menarche, duration of menstrual flow, smoking at least one cigarette a day, consuming alcohol more than one day per week, consuming at least one cup of coffee daily, being physically active more than 30 minutes in addition to routine daily activities more than one day per week, body mass index, use of oral contraceptives, family history of dysmenorrhea, regular menstrual periods, place of residence (rural vs. urban), chronic disease, gynecological condition, previous gynecological surgical procedures

* Statistically significant

be attributed to the similarity of hormonal pattern and ovulatory efficiency of early maturing girls and adult females that could lead to a longer exposure to uterine prostaglandins which are responsible for pain [15, 22]. On the other hand, the study conducted among Turkish nursing students did not find statistically significant increased odds for occurrence of dysmenorrhea in students who had earlier menarche [18]. In this study only 56 students didn't have dysmenorrhea opposed to 315 who reported dysmenorrhea, and this small number of controls might be the reason for not reaching statistical significance in logistic regression analysis [18]. Another significant risk factor for dysmenorrhea was presence of longer duration of menstrual flow. The majority of previous studies such as those conducted in Hong Kong, Iran, Bangladesh, Nigeria and Turkey reported similar results [3, 4, 12, 14, 19].

Family history of dysmenorrhea was also an important predictor for the dysmenorrhea occurrence. This result is in line with studies performed among university students in Ethiopia, Turkey and Iran [6, 14, 15, 18, 19, 23]. Some researchers suggested that this may be due to behavior learned from their mothers and sisters [6, 15, 19, 23, 24]. However, some studies suggested that there is a genetic susceptibility to dysmenorrhea [24, 25]. Cytochrome P450 2D6, glutathione S-transferase Mu and Estrogen receptor 1 gene polymorphisms were associated with increased risk of dysmenorrhea but exact biological mechanism by which these gene polymorphisms could contribute to dysmenorrhea occurrence has yet to be determined [25, 26]. Also, the results of the recently conducted meta-analysis observed trend towards an increased risk of the variant progesterone receptor gene polymorphism allele and predisposition

Table 3
The interactions between significant risk factors for dysmenorrhea

Risk factors	Crude OR (95% CI)	Statistical significance (p)	Adjusted* OR (95% CI)	Statistical significance (p)
Family history of dysmenorrhea and smoking at least one cigarette a day	5.70 (1.91-16.99)	0.002*	0.42 (0.06-2.78)	0.371
Family history of dysmenorrhea and age at menarche	1.08 (1.04-1.13)	0.000*	0.72 (0.42-1.23)	0.228
Family history of dysmenorrhea and duration of menstrual flow	1.30 (1.18-1.44)	0.000*	1.45 (0.82-2.54)	0.195
Smoking at least one cigarette a day and age at menarche	1.10 (1.04-1.17)	0.001*	0.67 (0.30-1.46)	0.314
Smoking at least one cigarette a day and duration of menstrual flow	1.26 (1.11-1.44)	0.001*	0.02 (0.42-2.46)	0.966
Age at menarche and duration of menstrual flow	1.02 (1.01-1.03)	0.028*	0.96 (0.80-1.16)	0.686

* Adjusted for age, age at menarche, duration of menstrual flow, smoking at least one cigarette a day, consuming alcohol more than one day per week, consuming at least one cup of coffee daily, being physically active more than 30 minutes in addition to routine daily activities more than one day per week, body mass index, use of oral contraceptives, family history of dysmenorrhea, regular menstrual periods, place of residence (rural vs. urban), chronic disease, gynecological condition, previous gynecological surgical procedures.

* Statistically significant

for the endometriosis which is one of the common causes of secondary dysmenorrhea [27].

Among the examined lifestyle factors only smoking at least one cigarette a day was significantly associated with dysmenorrhea. Inconsistent results for the association between smoking and dysmenorrhea can be found in literature. Study conducted among Turkish university students showed that cigarette smokers had 1.6-fold higher risk compared with nonsmokers [15]. The one-year prospective study conducted among college women in the USA showed that current smokers had a 1.5-fold increased risk of experiencing pain lasting longer than two days [17]. Although it is not entirely clear how smoking might contribute to dysmenorrhea, one of the possible explanations is the fact that nicotine acts as a vasoconstrictor which leads to reduced blood flow in endometrium and decreased amount of oxygen available to the uterus which result in pain [16]. On the contrary, two other studies conducted in Turkey and one study conducted in Japan did not detect significant association of dysmenorrhea with smoking status and authors tried to explain this discrepancy by the fact that they did not ask what is the dose of cigarettes used and the duration of smoking [13, 14, 18]. Nevertheless, smoking cessation should be strongly encouraged as it may have other harmful effects on health. The results of our study did not identify association of alcohol and coffee consumption with dysmenorrhea occurrence, which is in accordance with most of the previously conducted studies [5, 10, 13-15, 20, 21]. Our results did not detect older age as significant risk factor for dysmenorrhea which is in accordance with results of the studies conducted among Hong Kong and Turkish university students [12, 18]. On the other hand, studies conducted in Nigeria and Egypt reported that participants older than 15 and 17 years, respectively, were more likely to have dysmenorrhea [8, 28]. Participants in these studies were younger (10-19 years) than participants in our study so this might explain discrepancy [8, 28]. The possible reason for more frequent occurrence of dysmenorrhea in older age is that the probability of ovulation increases with age, and the fact that menstrual pain is more likely to occur during ovulatory cycles [17]. Studies which have included participants of wider age range (18-51 years), showed that the prevalence and

risk for dysmenorrhea was highest in women between 20 and 24 years of age and that both prevalence and risk for dysmenorrhea decrease after the age of 25 [23, 29, 30]. This observation could be attributed to the fact that women are more likely to get pregnant and give birth as they become older and this protective effect of pregnancy and delivery may be a result of lower release of prostaglandin by endometrium and disappearance of uterine adrenergic nerves [9, 22]. Previously conducted studies did not examine interactions of risk factors, but our study showed that factors that were associated with dysmenorrhea acted independently.

Limitation of our study is the fact that data were obtained through self-report method, therefore its accuracy depends on the truthfulness of the respondents and their willingness to share experiences on a sensitive topic like menstruation. Still, it is important to emphasize that self-report method is difficult to avoid since there is no biomedical marker for dysmenorrhea and the fact that pain is subjective phenomenon. Additional limitation of the study is the fact that we did not collect any data (demographic, clinical, motivation) on students who refused to participate. Another important limitation is that we could not differentiate between primary and secondary dysmenorrhea, since gynecological examination was not performed. Nevertheless, this study still brings important insights regarding dysmenorrhea and associated risk factors for its occurrence in female university students.

CONCLUSION

Our results suggest that earlier age at menarche, longer duration of menstrual flow, prior family history of dysmenorrhea and smoking at least one cigarette a day are important risk factors associated with dysmenorrhea. Smoking cessation should be strongly encouraged.

Conflict of interest statement

There are no potential conflicts of interest or any financial or personal relationships with other people or organizations that could inappropriately bias conduct and findings of this study.

Received on 26 May 2015.

Accepted on 26 October 2015.

REFERENCES

1. Maybin JA, Critchley HO. Progesterone: a pivotal hormone at menstruation. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1221:88-97. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.05953.x
2. Berbic M, Ng CH, Fraser IS. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric* 2014;17(Suppl. 2):47-53. DOI: 10.3109/13697137.2014.963964
3. Hossain, MG, Sabiruzzaman M, Islam S, Hisyam RZ, Lestrel PE, Kamarul T. Influence of anthropometric measures and socio-demographic factors on menstrual pain and irregular menstrual cycles among university students in Bangladesh. *Anthropological Science* 2011;119(3):239-46. DOI: <http://doi.org/10.1537/ase.100903>
4. Loto OM, Adewumi TA, Adewuya AO. Prevalence and correlates of dysmenorrhea among Nigerian college women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48(4):442-4. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2008.00869.x
5. Grandi G, Ferrari S, Xholli A, Cannoletta M, Palma F, Romani C, Volpe A, Cagnacci A. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? *J Pain Res* 2012;5:169-74. DOI: 10.2147/JPR.S30602
6. Potur DC, Bilgin NC, Komurcu N. Prevalence of dysmenorrhea in university students in Turkey: effect on daily activities and evaluation of different pain management methods. *Pain Manag Nurs* 2014;15(4):768-77. DOI: 10.1016/j.pmn.2013.07.012
7. Okoro RN, Malgwi H, Okoro GO. Self-reported knowledge of dysmenorrhoea and its negative academic impacts among a group of female university students. *Novel*

- Sci Int J Med Sci* 2012;1(7):220-5.
8. El Gilany AH, Badawi K, El Fedawy S. Epidemiology of dysmenorrhoea among adolescent students in Mansoura, Egypt. *East Mediterr Health J* 2005;11(1-2):155-63.
 9. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev* 2014;36:104-13. DOI: 10.1093/epirev/mxt009
 10. Cheng HF, Lin YH. Selection and efficacy of self-management strategies for dysmenorrhea in young Taiwanese women. *J Clin Nurs* 2011;20(7-8):1018-25. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2010.03363.x
 11. Anandha Lakshmi S, Priy M, Saraswathi I, Saravanan A, Ramamchandran C. Prevalence of premenstrual syndrome and dysmenorrhoea among female medical students and its association with college absenteeism. *Int J Biol Med Res* 2011;2(4):1011-6.
 12. Chia CF, Lai JH, Cheung PK, Kwong LT, Lau FP, Leung KH, Leung MT, Wong FC, Ngu SF. Dysmenorrhoea among Hong Kong university students: prevalence, impact, and management. *Hong Kong Med J* 2013;19(3):222-8. DOI: 10.12809/hkmj133807
 13. Yamamoto K, Okazaki A, Sakamoto Y, Funatsu M. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J Physiol Anthropol* 2009;28(3):129-36.
 14. Unsal A, Ayranci U, Tozun M, Arslan G, Calik E. Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2010;115(2):138-45. DOI: 10.3109/03009730903457218
 15. Ozerdogan N, Sayiner D, Ayranci U, Unsal A, Giray S. Prevalence and predictors of dysmenorrhea among students at a university in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107(1):39-43. DOI:10.1016/j.ijgo.2009.05.010
 16. Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology* 1994;5(4):469-72.
 17. Harlow SD, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(11):1134-42.
 18. Seven M, Güvenç G, Akyüz A, Eski F. Evaluating dysmenorrhea in a sample of Turkish nursing students. *Pain Manag Nurs* 2014;15(3):664-71. DOI: 10.1016/j.pmn.2013.07.006
 19. Faramarzi M, Salmalian H. Association of psychologic and nonpsychologic factors with primary dysmenorrhea. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(8):e16307. DOI: 10.5812/ircmj.16307
 20. Nohara M, Momoeda M, Kubota T, Nakabayashi M. Menstrual cycle and menstrual pain problems and related risk factors among Japanese female workers. *Ind Health* 2011;49(2):228-34.
 21. Unsal A, Tozun M, Aslan G, Ayranci U, Alkan G. Evaluation of dysmenorrhea among women and its impact on quality of life in a region of western Turkey. *Pak J Med Sci* 2010;26(1):142-7.
 22. Okoro R, Malgwi H, Okoro G. Evaluation of Factors that Increase the Severity of Dysmenorrhoea among University Female Students in Maiduguri, North Eastern Nigeria. *Int J Allied Health Sci Pract* 2013;11:1-10.
 23. Shiferaw MT, Wubshet M, Tegabu D. Menstrual problems and associated factors among students of Bahir Dar University, Amhara National Regional State, Ethiopia: A cross-sectional survey. *Pan Afr Med J* 2014;17:246. DOI: 10.11604/pamj.2014.17.246.2230
 24. Tavallae M, Joffres MR, Corber SJ, Bayanzadeh M, Rad MM. The prevalence of menstrual pain and associated risk factors among Iranian women. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(5):442-51. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01362.x
 25. Wu D, Wang X, Chen D, Niu T, Ni J, Liu X, Xu X. Metabolic gene polymorphisms and risk of dysmenorrhea. *Epidemiology* 2000;11(6):648-53.
 26. Woo HY, Kim KH, Lim SW. Estrogen receptor 1, glutathione S-transferase P1, glutathione S-transferase M1, and glutathione S-transferase T1 genes with dysmenorrhea in Korean female adolescents. *Korean J Lab Med* 2010;30(1):76-83. DOI: 10.3343/kjlm.2010.30.1.76
 27. Pabalan N, Salvador A, Jarjanazi H, Christofolini DM, Barbosa CP, Bianco B. Association of the progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(5):1015-22. DOI: 10.1007/s00404-014-3308-3
 28. Nwankwo TO, Aniebue UU, Aniebue PN. Menstrual disorders in adolescent school girls in Enugu, Nigeria. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23(6):358-63. DOI: 10.1016/j.jpag.2010.04.001
 29. Patel V, Tanksale V, Sahasrabhojane M, Gupte S, Nevrekar P. The burden and determinants of dysmenorrhoea: a population-based survey of 2262 women in Goa, India. *BJOG* 2006;113(4):453-63.
 30. Ohde S, Tokuda Y, Takahashi O, Yanai H, Hinohara S, Fukui T. Dysmenorrhea among Japanese women. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100(1):13-7. DOI: 10.11604/pamj.2014.17.246.2230