



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Аница Л. Ранковић

**Фактори ризика за настанак интеракција између лекова
код пацијената са великим психијатријским
поремећајима**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2022. година



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Anica L. Ranković

**Faktori rizika za nastanak interakcija između lekova kod
pacijenata sa velikim psihijatrijskim poremećajima**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2022. godina



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Anica L. Ranković

**Risk factors for drug-drug interactions in patients with major
psychiatric disorders**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2022

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Аница Ранковић
Датум и место рођења: 13.04.1985. године, Лозница, Република Србија
Садашње запослење: Специјалиста клиничке фармације, Клиника за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, Београд
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима
Број страница: 111
Број слика: (слика 0, табела 30, графикона 17)
Број библиографских података: 189
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу; Клиника за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, Београд
Научна област (УДК): Клиничка и експериментална фармакологија
Ментор: Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 08.10. 2020. године
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-708/29 од 09.11.2020. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;2. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за уже научне области Фармакологија, Клиничка фармација и токсикологија, члан;3. Проф. др Марко Фолић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: <ol style="list-style-type: none">1. Доц. др Ана Пејчић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;2. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за уже научне области Фармакологија, Клиничка фармација и токсикологија, члан;3. Доц. др Радица Живковић- Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
Датум одбране дисертације:

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

<i>I Autor</i>
Ime i prezime: Anica Ranković
Datum i mesto rođenja: 13.04.1985. godine, Loznica, Republika Srbija
Sadašnje zaposlenje: Specijalista kliničke farmacije, Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd
<i>II Doktorska disertacija</i>
Naslov: Faktori rizika za nastanak interakcija između lekova kod pacijenata sa velikim psihijatrijskim
Broj stranica: 111
Broj slika: (slika 0, tabela 30, grafikona 17)
Broj bibliografskih podataka: 189
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd
Naučna oblast (UDK): Klinička i eksperimentalna farmakologija
Mentor: Prof. dr Slobodan Janković, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Klinička farmacija
<i>III Ocena i odbrana</i>
Datum prijave teme: 08.10.2020. godine
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske/umetničke disertacije:
IV-03-708/29 od 09.11.2020. godine.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata:
1. Prof. dr Goran Mihajlović, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Psihijatrija, predsednik;
2. Prof. dr Zoran Todorović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučne oblasti Farmakologija, Klinička farmacija i toksikologija, član;
3. Prof. dr Marko Folić, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Klinička farmacija, član.
Komisija za ocenu i odbranu doktorske/umetničke disertacije:
1. Doc. dr Ana Pejčić, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i Toksikologija, predsednik;
2. Prof. dr Zoran Todorović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučne oblasti Farmakologija, Klinička farmacija i toksikologija, član;
3. Doc. dr Radica Živković-Zarić, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i Toksikologija, član.
Datum odbrane disertacije:

THE DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

<i>I Author</i>
Name and surname: Anica Ranković
Date and place of birth: 13.04.1985., Loznica, Republic of Serbia
Current employment: Clinical pharmacy specialist, Clinic for psychiatric disorders "Dr Laza Lazarević", Belgrade
<i>II Doctoral Dissertation</i>
Title: Risk factors for drug-drug interactions in patients with major psychiatric disorders
No. of pages: 111
No. of images: (images 0, tables 30, graphs 17)
No. of bibliographic data: 189
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Clinic for psychiatric disorders "Dr Laza Lazarević" Belgrade
Scientific area (UDK): Clinical and experimental pharmacology
Mentor: Prof. dr Slobodan Janković, Full Professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Clinical Pharmacy
<i>III Grade and Dissertation Defense</i>
Topic Application Date: 08.10.2020.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic:
IV-03-708/29 from 09.11.2020.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Goran Mihajlović, Full Professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Psychiatry, president 2. Prof. dr Zoran Todorović, Full Professor at the Faculty of Medicine, University of Belgrade, for the narrower scientific field of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, member 3. Prof. dr Marko Folić, Full Professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Clinical Pharmacy, member
Commission for evaluation and defense of doctoral/artistic dissertation:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Doc. dr Ana Pejčić, Docent of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Pharmacology and Toxicology, president 2. Prof. dr Zoran Todorović, Full Professor at the Faculty of Medicine, University of Belgrade, for the narrower scientific field of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, member 3. Doc. dr Radica Živković-Zarić, Docent of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Pharmacology and Toxicology, member
Date of Dissertation Defense:

Посебну захвалност дугујем свом ментору, проф. др Слободану Јанковићу на подршци, саветима и несебичној помоћи у свим фазама израде докторске дисертације.

Захваљујем се својим родитељима Лазару и Милени и сестри Драги на разумевању, љубави, подршци и стрпљењу током израде докторске дисертације. Ову докторску дисертацију посвећујем њима.

Сажетак

Увод: Код пацијената са менталним болестима често су присутна и друга хронична обољења. Из тог разлога, многи пацијенти са психијатријским поремећајима користе више лекова. Како се повећава број лекова пацијента, повећава се и могућност нежељених реакција на лекове, нарочито оне настале услед интеракције лекова. Циљ ове студије био је да се открију најчешће потенцијалне интеракције лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима и фактора који могу да утичу на њихов број.

Материјал и метод: Истраживање је дизајнирано као опсервациона, ретроспективна и проспективна, кохортна студија која је спроведена на Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду. Базе Medscape®, Eprocrates® и Lexicomp® су коришћене за откривање потенцијалних интеракција између лекова.

Резултати: У студији је учествовало 511 пацијената, старости $44,63 \pm 11,81$ година. Просечан број потенцијалних лек-лек интеракција по пацијенту кретао се од $5,9 \pm 4,7$ претрагом Medscape базе, затим $8,2 \pm 5,4$ претрагом Eprocrates базе и $8,5 \pm 5,1$ интеракција применом Lexicomp базе. Сва три коришћена претраживача интеракција идентификовала су следеће факторе ризика за настанак лек-лек интеракција: CRP, број фармаколошких подгрупа, број преписаних лекова, број дијагноза, примена антиепилептика, антибиотика, антацида, витамина, број придружених коморбидитета, као и пут, облик и дозу примене лека.

Закључак: Откривени фактори ризика ће послужити за дефинисање субпопулације пацијената са високим ризиком за настанак интеракција, као и за планирање увођења мониторинга за рано откривање интеракција.

Кључне речи: психијатријски поремећаји, интеракције између лекова, фактори ризика.

Abstract

Objective: Other chronic diseases are often present in patients with mental illness. For this reason, many patients with psychiatric disorders use multiple medications. As the number of patients' medications increases, so does the possibility of adverse drug reactions, especially those caused by drug interactions. This study aimed to discover the most common potential drug interactions (pDDIs) in patients with major psychiatric disorders and the factors that may influence their number.

Methods: The research was designed as an observational, retrospective and prospective, cohort study conducted at the Clinic for Mental Disorders "Dr Laza Lazarevic", Belgrade. Medscape®, Epocrates® and Lexicomp® bases were used to detect potential drug interactions among inpatients.

Results: The study included 511 patients, 44.63 ± 11.81 years old. The average number of pDDIs per patient ranged from 5.9 ± 4.7 (Medscape), and 8.2 ± 5.4 (Epocrates) to 8.5 ± 5.1 (Lexicomp). The following risk factors were identified by all three interaction checkers used: CRP, number of pharmacological subgroups, number of prescribed drugs, number of diagnoses, antiepileptics, antibiotics, antacids, vitamins, number of associated comorbidities, route, form and dose of the drug.

Conclusions: The identified risk factors will serve to define the subpopulation of patients at high risk for interactions, as well as to plan the introduction of monitoring for early detection of interactions.

Keywords: psychiatric disorders, drug interactions, risk factors

Садржај

1 УВОД.....	1
1.1 Схизофренија	1
1.1.1 Дефиниција и епидемиологија.....	1
1.1.2 Етиологија схизофреније	1
1.1.3 Класификација схизофренија	2
1.1.4 Клиничка слика схизофреније.....	3
1.2 Депресивни поремећај	4
1.2.1 Дефиниција и епидемиологија.....	4
1.2.2 Етиологија депресивног поремећаја.....	4
1.2.3 Класификација депресивног поремећаја.....	6
1.2.4 Клиничка слика депресивног поремећаја	7
1.3 Биполарни поремећај	7
1.3.1 Дефиниција и епидемиологија.....	7
1.3.2 Етиологија биполарног афективног поремећаја	8
1.3.2 Класификација биполарног афективног поремећаја.....	8
1.3.3 Клиничка слика афективног биполарног поремећаја	9
1.4 Фармакотерапија	10
1.4.1 Антипсихотици	10
1.4.2 Антидепресиви.....	13
1.4.3 Бензодиазепини.....	15
1.4.4 Стабилизатори расположења	16
1.5. Интеракције лекова	18
1.5.1 Епидемиологија интеракција између лекова	18
1.5.2 Механизми интеракција лекова	18
1.5.3. Клинички значај интеракција лекова.....	22
1.5.4 Базе података о интеракцијама лекова	22
1.5.5 Интеракције лекова код психијатријских пацјената.....	233
1.5.5.1 Клинички значајне интеракције које могу деловати на централни нервни систем (ЦНС)	25
1.5.5.2 Клинички значајне интеракције које могу деловати на кардиоваскуларни систем	26
1.5.6 Фактори ризика	27
2 Циљеви и хипотезе студије	28
2.1 Циљеви студије	28

2.2 Хипотезе студије	28
3 Материјал и метод.....	29
3.1 Врста студије	29
3.2 Популација која се истраживала	29
3.3 Узорковање.....	29
3.4 Варијабле које су мерене у студији	29
3.5 Снага студије и величина узорка	32
3.6 Статистичка обрада података	32
4 Резултати.....	34
4.1 Основне карактеристике испитаника.....	34
4.2 Заступљеност и карактеристике потенцијалних интеракција између лекова.....	37
4.3 Најчешће потенцијалне интеракције између лекова	40
4.4 Очекивани исходи потенцијалних клиничких значајних интеракција, савети и препоруке за управљање лек-лек интеракцијама	44
4.5 Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова	48
5 Дискусија	89
5.1 Ограничења студије.....	96
6 Закључци	97
Референце.....	99

Скраћенице

СЗО – Светска здравствена организација
МКБ10 – Десета ревизија Међународне статистичке класификације болести и сродних здравствених проблема
НМДА – Н-метил-Д-аспартат
ГАБА - γ-аминобутерна киселина
АCh - ацетилхолин
ХХА осовина - хипоталамо-хипофизно-адренална осовина
АРА- Америчке психијатријске асоцијације
БП- Биполарни поремећај
ЕПС- Екстрапирамидални синдром
ТЦА -трициклични антидепресиви
ИМАО -инхибитори моноаминооксидазе
ИИМАО -иреверзибилне инхибитори моноаминооксидазе
РИМА - реверзибилне инхибиторе моноаминооксидаза А
ССРИ -селективни инхибитори поновног пријема серотонина
СНРИ -инхибиторе поновног пријема серотонина и норадреналина
НРИ -инхибиторе поновног пријема норадреналина
НДРИ- инхибиторе поновног пријема допамина и норадреналина
НаССА- антагонисте норадренергичких и серотонергичких рецептора
САРИ- серотонински антагонисти и инхибитори поновног пријема серотонина
ГИТ – Гастроинтестинални тракт
ЛЛИ- Лек-лек интеракција
ПЛИИ- Потенцијална лек-лек интеракција
АДМЕ- Апсорпција-Дистрибуција-Метаболизам-Елиминација
НСАИЛ – Нестероидни антиинфламаторни лекови
Р-gp- П- гликопротеин
ЦНС- Централни нервни систем
СУР – Цитохром *P450*
АТЦ – Анатомско-терапијско-хемијска класификација лекова
АЛТ – Аланин-аминотрансфераза
АСТ – Аспартат-аминотрансфераза
АЛР – Алкална- фосфатаза
GGT- Гама -глутамил трансфераза
CCI – Charlson-ов индекс коморбидитета
СК – Креатин-киназа
CRP – С-реактивни протеин
Le- Број леукоцита
Er- Број еритроцита,
Plt- Број тромбоцита
Hgb-Хемоглобин
Se- Седиментација
AU- Мокраћна киселина
ТП- Укупни протеини
ТБ- Укупни билирубин

ТХ- Укупни холестерол
ТГ- Триглицериди
К- Калијим
Na- Натријум
Fe- Гвожђе
СП-Систолни притисак
ДП- Дијастолни притисак
КСИ- Коронарна срчана инсуфицијенција
ПУ- Пептички улкус
РИ- Ренална инсуфицијенција
ИМ- инфаркт миокарда
БПКС- Болести периферних крвних судова
ЦВБ- Цереброваскуларна болест
ХОБП – Хронична опструктивна болест плућа
АТ заштита- Антитетанусна заштита
АСЕ- Ангиотензин- конвертујући ензим

1 УВОД

1.1 Схизофренија

1.1.1 Дефиниција и епидемиологија

Схизофренија представља озбиљан поремећај који припада групи психотичних поремећаја. Он може значајно да утиче на социјално функционисање пацијента, његове породичне односе и квалитет живота (1). Иако је прошло више од сто година од када је Емил Крепелин дефинисао деменцију прекокс (2), а Еуген Блојлер први увео и назив схизофренија (грч.схизо-цепати, фреин-душа) (3), њена патофизиологија, етиологија и неуропатологија и даље нису у целости познати (4). Према Светској здравственој организацији (СЗО), схизофренија се сматра једном од десет најчешћих болести које доприносе укупном оптерећењу болести светске популације (The Global Burden of Disease) (5), чија се преваленца креће око 1% становништва (6). Она укључује когнитивне, емоционалне и бихејвиоралне поремећаје који се први пут манифестују у периоду ране адолесценције и који су карактеристични за пацијенте мушког пола, док се код жена јављају 3-4 године касније. Могућа је и појава другог пика у периоду перименопаузе (6). Први симптоми се јављају најчешће између 15. и 44. године, дакле управо у периоду када се очекује највећи лични развој и продуктивност појединца (7, 8).

Подаци о болничком морбидитету у Републици Србији, у периоду од 2007. до 2011. године, показују да је број особа са дијагнозама душевних поремећаја и поремећаја понашања, које су биле лечене на психијатријским одељењима болница за краткотрајну хоспитализацију и у специјалним болницама, бележио пораст од 31 804 у 2007. години до 36 967 у 2011. години. У посматраном периоду број хоспитализованих само са дијагнозом схизофреније, такође, повећан је са 4 434 у 2007. години на 5 152 у 2011. години (за 16%) (9).

1.1.2 Етиологија схизофреније

Потенцијални узроци схизофреније недовољно су јасни и не постоји један узрочник, већ је схизофренија последица интеграције биолошких, генетских, психолошких и социјалних фактора (9). Резултати досадашњих истраживања етиологије и патогенезе схизофреније указују на интеракцију промена генске експресије, неуроимунолошких и неуробиолошких процеса, хипотоксично оштећење мозга, односно неуроразвојне и неуродегенеративне поремећаје (10, 11).

Теорија која интегрише све појединачне аспекте од којих сваки може бити значајан у одређеној мери јесте неуроразвојна теорија. Понајвише се за појаву првих симптома сматра да су последица сметњи у обради информација, односно несклада „финог штеловања“ синаптичке трансмисије, превасходно глутаматергичке и допаминергичке трансмисије које потичу од: генетских предиспозиција и последица интеракција тих предиспозиција са ризичним или протективним факторима окружења. Хронологија поремећаја досеже до најранијих фаза неуроразвоја почев од интраутериног периода и наставља се током детињства, да би се све више појачала у адолесценцији и раном

адултном добу. Током читавог неуроразвоја шанса за поремећај може да расте, али и да опада. До појаве поремећаја, тј. пуне клиничке слике, долази само ако фактори ризика превагну над заштитним факторима.

Неуробиолошка разматрања: развојем техника неуровизуелизације уочено је да у психозама схизофреног спектра постоје и структуралне и функционалне промене у различитим деловима мозга. Структуралне промене су дискретне и нису довољно специфичне да би снимак сам по себи могао да потврди или одбаци дијагнозу. У функционалном смислу данас се зна да су сумануте идеје и халуцинације повезане са променама у трансмисији допамина (12).

Главне хипотезе којима се објашњава механизам настанка симптома схизофреније су: допаминска хипотеза, те са њом повезана и хипотеза хипофункције НМДА рецептора. У мезолимбичкој допаминској пројекцији постоји повишен ниво допамина и то је разлог настанка позитивних симптома, док је у мезокортикалној пројекцији пад нивоа допамина одговоран за негативне и афективне симптоме. Међутим, допаминергичка хипотеза није довољна да објасни поремећаје из спектра схизофреније, јер код пацијената постоји шира когнитивна дисфункција за коју је највероватније одговоран глутаматергички систем. Допамински D₂ рецептори су циљ свих познатих антипсихотика. Значајну узрочну хипотезу схизофреније представља генетским и епигенетским утицајима узрокована неповезаност синапси које садрже НМДА рецепторе, укључујући прекомерну активност глутамата, ослабљено функционисање НМДА рецептора, те повећање мезолимбичког допамина, а снижење мезокортикалног допамина (13).

Неурохемијска теорија темељи се на томе да је схизофренија последица дисфункције неуротрансмитера у мозгу: ацетилхолина, серотонина, норадреналина, допамина, γ-аминобутерне киселине (ГАБА) и глутамата (14). Дисрегулације наведених неуротрансмитера могу настати при њиховој синтези, преузимању, ослобађању, метаболизму, броју транспортера, инактивацији, броју и структури пресинаптичких и постсинаптичких рецептора (15). Због етиопатогенетске хетерогености самог обољења не постоји убедљив доказ за било коју специфичну етиолошку теорију схизофреније (16).

1.1.3 Класификација схизофренија

Најзначајније су две класификације схизофреније: десета ревизија Међународне класификације болести (МКБ-10) (17) и пето издање Дијагностичког и статистичког приручника за менталне поремећаје Америчког психијатријског удружења (ДСМ-V) (18). Према важећој МКБ-10, схизофренија је означена као Ф 20, а разликује се више њених клиничких облика (Ф 20.0 - Ф 20.9): параноидна схизофренија, хебефрена схизофренија, кататона схизофренија, недиференцирана схизофренија, постсхизофрена депресија, резидуална схизофренија, једноставна схизофренија, друга и неспецифична схизофренија (17).

МКБ-11 је још увек у припреми и у њему су елиминисани горе поменути субтипови схизофреније, а употребљава се термин поремећај из спектра схизофреније (19).

1.1.4 Клиничка слика шизофреније

Шизофренија најчешће почиње постепено и пре појаве психотичних симптома. Око 75% случајева превасходно пролази кроз продромални период који траје између 2 и 5 година и одликује се поремећајима у личном и социјалном функционисању. Симптоми продромалне фазе су: напетост, потешкоће с концентрацијом, депресивно расположење, дисфункционалност, сметње спавања, запуштеност. Продромална фаза подсећа на адолесцентску кризу. Сматра се да је првих пет година од појаве симптома „критични период“, током којег је најважније применити сврсисходне терапијске интервенције, будући да су функционална оштећења интензивнија током првих година, што превасходно може утицати на прогнозу и ток болести.

Две главне димензије психопатологије поремећаја из спектра шизофреније су:

I Позитивни синдром (поремећај мишљења, опажања и доживљај себе)

II Негативни синдром (поремећај емоција, воље и афективитета)

Остале димензије су:

III Психомотрони синдром- понашање

IV Когнитивни синдром

V Афективни синдром /депресија/манија/

У раду са пацијентима срећу се комбинације појединих симптома и синдрома (20).

Одлике акутне психотичне епизоде су присуство позитивних симптома код чак 50% пацијената, и то: сумануте мисли и доживљај себе и стварности, халуцинације, повлачење из реалности у свој бизаран свет, дезорганизовано понашање и социјална дисфункционалност. Сматра се да од појаве симптома акутне фазе па до почетка лечења протекне 1 до 2 године (20 - 22).

Пацијенти у првој епизоди шизофреније показују и негативну симптоматологију која се означава као 5А (абулија, асоцијалност, анхедонија, алогија, афективна тупост) и која је слична оној која се јавља код хроничних пацијената, али се у интензитету разликује од ње.

Депресивни симптоми се најчешће јављају у фази након акутне епизоде са симптомима позитивног синдрома (пост психотична депресија). Депресивно расположење у раној фази шизофреније може бити присутно код чак 81% пацијената са првом епизодом, а клинички релевантна депресија јавља се код око 22% пацијената са првом епизодом шизофреније (23). У раној фази болести најтежа компликација депресије је суицид (24). Узимање антидепресивне терапије повезано је са смањеним суицидалним ризиком код шизофрених пацијената. Поред депресивних симптома, код особа са синдромима из спектра шизофреније могу се појавити и стања краткотрајне маније или чешће дисфорије. Ови симптоми могу бити узрок импулсивности и хетероагресивности. Иако је забележен значајан напредак у примени психофармаколошких лекова, чак код 70% пацијената може се очекивати релапс након прве епизоде шизофреније (25).

Током фазе стабилизације (наредних 6 месеци, уз примену терапије) долази до постепеног повлачења изражених психотичних симптома. Међутим, код неких пацијената могу се и даље запазити негативни симптоми слични онима који су се јављали и током продромалног периода. У току стабилне фазе схизофреније код око 20-30% пацијената нема доминантног испољавања симптома акутне фазе, док су код већине болесника присутни негативни и позитивни симптоми који не осцилују значајно у погледу интензитета. У већини случајева схизофренија је представљена као хронична рекурентна болест која се карактерише изменама акутних епизода и делимичних или комплетних ремисија с дугорочним пропадањем когнитивних и емоционалних функција (21).

1.2 Депресивни поремећај

1.2.1 Дефиниција и епидемиологија

Депресивни поремећај убраја се у поремећаје расположења и представља један од најчешћих психијатријских поремећаја. Карактерише га спектар когнитивних, психолошких, бихевиоралних и телесних симптома међу којима се истичу недостатак интереса, снижено расположење и способности уживања у уобичајеним активностима. Депресивни поремећај може се манифестовати једном епизодом болести или понављањем депресивних епизода. Појединачна депресивна епизода може бити и део клиничке слике других психијатријских поремећаја попут схизофреније, биполарног поремећаја или схизоафективног поремећаја. Када говоримо о секундарној депресији, депресивна епизода може бити део клиничке слике соматских болести као што су Кушингов синдром или хипотиреоза, Паркинсонова болест итд. (26,27).

Због високе стопе морбидитета и дисфункционалности коју узрокује у раном животном добу, депресивни поремећај представља значајан јавноздравствени и економски проблем друштва. Према литературним подацима, депресивни поремећај може проузроковати 1.3-4.4% свих случајева инвалидности и преране смрти светске популације (28). Епидемиолошка истраживања Светске здравствене организације (СЗО) доказала су да се преваленција депресивног поремећаја креће око 10-15% са тенденцијом сталног пораста и запажањем да је поремећај двоструко израженији код жена него мушкараца (29). Према пројекцијама СЗО предвиђа се да ће депресивни поремећај до 2030. године бити на другом месту оболевања у свету, одмах након ХИВ/АИДС-а (30).

1.2.2 Етиологија депресивног поремећаја

Депресивни поремећај је последица комплексног међуделовања генетских, биолошких и психосоцијалних чинилаца. Задњих година двадесетог века спроводена су опсежна истраживања која показују како дејство неуроанатомских, неуроимунолошких и неуроендокриних процеса утиче на генетске чиниоце у етиологији психијатријских поремећаја, па и депресије (31).

Моноаминска теорија депресије једна је од најстаријих биолошких теорија према којој је узрок депресије смањена концентрација моноаминских неуротрансмитера, односно

серотонина, норадреналина и допамина. Серотонин се у мозгу синтетише у језгрима рафе у можданом стаблу из прекурсора, аминокиселине триптофана. Након ослобађања из пресинаптичког неурона веже се на пресинаптичке и постсинаптичке рецепторе 5-ХТ1А, 5-ХТ1Б/Д, 5-ХТ2А, 5-ХТ2Б, 5-ХТ2Ц, 5-ХТ3, 5-ХТ5, 5-ХТ6, 5-ХТ7. Одговоран је за регулацију бројних функција попут расположења, апетита, спавања, когниције за доживљај самопоштовања, осећаја сигурности и релаксације, срчаног ритма, дисања, контроле импулса и агресивности (32). Једна од хипотеза које објашњавају улогу серотонина у појави депресивног поремећаја јесте серотонинска (индоламинска) хипотеза. Она претпоставља да је код пацијената у депресивној епизоди снижена активност 5-ХТ на основу налаза снижених концентрација метаболита 5-ХТ – 5 хидрокси-индол-сирћетне киселине у ликвору пацијената оболелих од депресије, као и на основу повољног терапијског одговора при примени селективних инхибитора преузимања серотонина (33).

Норадреналин се синтетише у норадренергичким неуронима у локусу церуелусу у понсу из аминокиселине тирозина као прекурсора. Лучење норадреналина из неурона регулисано је, између осталог, и функцијом пресинаптичког α -2 ауторецептора, док постсинаптички норадреналин делује на читав низ адренергичких рецептора, укључујући α 1, α 2А, α 2Б, α 2Ц, β 1, β 2 и β 3 рецепторе. Синтеза допамина одвија се у допаминергичким неуронима субстанције нигре у стријатуму из прекурсорске аминокиселине тирозина. Допамин се веже за пресинаптички Д2 и постсинаптичке Д1, Д2, Д3, Д4 и Д5 рецепторе. Допамин регулише когницију, емоције, моторичку активност и секрецију пролактина. Најобимнија истраживања спроведена су праћењем функција Д2 рецептора који представљају циљно место деловања већине антипсихотика (34).

Симптоми депресије који су директно повезани са недостатком норадреналина и допамина су анхедонија, депресивно расположење, осећај кривице, недостатак енергије, психомоторна ретардација и снижено самопоуздање, усамљеност, присуство страха и анксиозности.

Доказано је да и други неуротрансмитери имају одређену улогу у патогенези депресије, као што су: ацетилхолин (АCh), гамааминобутерна киселина (GABA) и глутамат. Као потврда томе, пронађено је постмортално да су вредности прекурсора АChа – холин биле снижене у мозгу болесника који су боловали од депресије. У прилог овој теорији доприноси сазнање да агонисти АCh могу да испровоцирају симптоме депресије код здравих особа, тако да се и код њих могу уочити симптоми попут поремећаја спавања и недостатка енергије, или чак могу погоршати клиничку слику код депресивних болесника (13). GABA је инхибиторни неуротрансмитер чије су концентрације смањене у плазми, цереброспиналном ликвору и мозгу депресивних болесника. Познато је да ексцесивна активност глутамата има неуротоксичан ефекат. Висока концентрација НМДА рецептора налази се у хипокампусу и сматра се да управо глутамат има важну улогу у настанку неурокогнитивних дефицита код болесника с тешким, понављајућим депресивним епизодама (35).

Неуроендокринолошки фактори имају битну улогу у патогенези депресије у виду поремећене функције хипоталамуса. Хипоталамус је жлезда која учествује у регулацији расположења путем лимбичког система и хормонске регулације. Дисфункција се јавља у хипоталамусу управо због моноаминских неуротрансмитера који га контролишу. Истраживања су показала да је код депресивних болесника повишена активност

хипоталамо-хипофизно-адреналне (ХХА) осовине, што резултира појачаним лучењем кортизола из надбубрежне жлезде (хиперкортизолемијом), а што даље проузрокује смањену активност глукортикоидних рецептора. Смањена активност глукортикоидних рецептора затим ствара немогућност да се снизи ниво кортизола током „дексаметазонског теста“ (36,37).

Резултати студија генетских чинилаца показали су да код родбине болесника оболелог од депресије постоји већа заступљеност депресивног поремећаја међу блиским сродницима у односу на општу популацију. Већи допринос истраживању наследних чинилаца у етиологији депресије дале су студије које су идентификовале специфичне генске локусе који кодирају протеине важне за функцију неуротрансмитера, нпр. цАМП респонсе елемент-биндинг протеин (ЦРЕБ1), триптофан хидроксилаза-2, БДНФ и СЛЦ6А4, који кодирају серотонински транспортер (СЕРТ) (38).

1.1.3 Класификација депресивног поремећаја

Према Међународној класификацији болести (МКБ-10), депресивни поремећај сврстава се у поремећаје расположења и поремећаје класификоване према шифрама F32 (Депресивна епизода која траје најмање 2 недеље) и F33 (Повратни депресивни поремећај) (17). Депресивну епизоду према МКБ-10 карактерише присуство најмање 4 од 10 дефинисаних симптома. *Типични:* депресивно расположење, анхедонија, губитак енергије и заморљивост, *други чести симптоми:* оштећена пажња и концентрација, поремећај сна, осећај кривице и безвредности, песимистичан поглед на будућност, поремећај апетита, идеје о суициду или самоповређивању. Тачна дијагноза врсте депресије зависи од тежине болести, од учесталости рецидива, као и од тога да ли постоје и психотични симптоми или не. Блага депресивна епизода захтева присуство минимум 4 симптома (два типична и два друга). Умерена депресивна епизода захтева присуство минимум 5 симптома (два типична и три друга). Тешка депресивна епизода без психотичних симптома захтева присуство минимум 7 симптома (три типична и четири друга). Тешка депресивна епизода са психотичним симптомима је установљена уколико су задовољени критеријуми за тешку депресивну епизоду уз присуство психотичних симптома као што су: сумануте идеје, хакуцинације и депресивни ступор.

У односу на четврту ревизију ове класификације (ДСМ- IV) Америчке психијатријачке асоцијације (АРА, 1994) у којој су депресивни поремећаји класификовани у оквиру групе поремећаја расположења (39), у петој (ДСМ-V) ревизији су депресивни поремећаји издвојени као посебна група у оквиру које се као најважнији препознају велики депресивни поремећај (појединачна и рекурентна депресивна епизода) и перзистентни депресивни поремећај (дистимија). У исту групу су додати пременструални дисфорични поремећај, депресивни поремећаји узроковани употребом лекова (супстанци), депресивни поремећај узрокован другим медицинским стањем и други означени или неозначени депресивни поремећаји. Критеријуми за постављање дијагнозе депресивног поремећаја су идентични у обе ревизије. Симптоми депресије према ДСМ-V класификацији су: депресивно расположење, смањено интересовање или задовољство у свим активностима, несаница или хиперсомнија, значајан губитак тежине или добијање на тежини, психомоторна агитација, осећај безвредности, умор, смањена концентрација, суицидалне идеје. Да би се поставила дијагноза депресије неопходно је да:

1. симптоми трају скоро сваки дан најмање две недеље
2. је присутно пет од девет симптома, где бар један од симптома мора бити депресивно расположење или губитак интересовања и задовољства (18).

1.1.4 Клиничка слика депресивног поремећаја

Код особа са депресивним поремећајем у највећој мери поремећени су: емоције (негативно оријентисане, у виду безразложне туге, равнодушност, утученост и осећање празнине), нагони (поремећени су: апетит, сан, сексуални нагон и нагон за животом), мишљење (особа негативно доживљава себе, а присутна су осећања кривице, губитака, беспомоћности, безнадежности, губитка самопоштовања, па те особе често помишљају на самоубиство) и воља (недостатак енергије и заморљивост). Поремећај спавања такође је учестали симптом, а може се јавити у облику иницијалне, интермитентне и терминалне инсомније, као и хиперсомније. Депресивне особе често имају поремећај пажње у виду расејаности или тешкоћа у концентрацији. Проблеми са либидом могу се јавити и код мушкараца и код жена. Најчешћим коморбидним поремећајима удруженим са депресијом сматрају се анксиозни поремећај, панични поремећај, генерализовани анксиозни поремећај, специфичне фобије, опсесивно-компулзивни поремећај (40).

1.3 Биполарни поремећај

1.3.1 Дефиниција и епидемиологија

Биполарни поремећај (БП) убраја се у поремећаје расположења. Најчешће се дефинише као поремећај цикличне природе, карактерише се два или више пута поновљеним епизодама у којима су расположење и понашање особе значајно измењени. У току болести јављају се епизоде депресије и епизоде маније или хипоманије између којих су интервали ремисије без имплицитних поремећаја расположења. Епизоде маније су карактеристичне за БП, а главна им је карактеристика повишено, раздражљиво или еуфорично расположење. МКБ-10 класификује биполарни афективни поремећај као јединствену дијагностичку категорију, док ДСМ-V одваја два подтипа: биполарни потемећај тип I (подразумева барем једну маничну или мешовиту епизоду у анамнези пацијента), и биполарни потемећај тип II (чине понављане депресивне епизоде са најмање једном хипоманичном епизодом у току живота пацијента) (41).

Такође, у оквиру биполарног поремећаја постоји велики број различитих клиничких слика, пре свега због разлика у учесталости промена расположења и испољавању симптома пихозе.

У литературним подацима варирају сазнања о преваленцији биполарног поремећаја. Процењује се да је преваленца биполарног поремећаја тип I око 1% и 1-2% за БП II. Преваленција БП I не разликује се драстично међу половима, док је БП II чешћи код жена (43). Постоје разлике између полова и у клиничкој слици, тако да су код мушкараца оболелих од БП I чешће маничне епизоде, док су код жена током живота присутније депресивне и мешовите епизоде. Доба у којој се болест може јавити изузетно варира (може

настати у детињству, али и све до педесете године живота). Прва епизода болести код БП I најчешћа је у доби између 12. и 20. године живота. Особа чији родитељи или блиски сродници болују од БП-а има око 5 до 10 пута већи ризик за развој БП-а у односу на ризик опште популације (44).

БП је важно диференцијално дијагностиковати у односу на: гранични поремећај личности, циклотимију, униполарну депресију и схизоафективни поремећај (45).

1.3.2 Етиологија биполарног афективног поремећаја

Етиологију биполарног поремећаја покушавају да објасне бројна истраживања. Поред општеприхваћених хипотеза: моноаминске и психодинамске хипотезе и генетских истраживања, истраживани су и други могући узроци у циљу испитивања дисфункције митохондрија и утицаја оксидативног стреса у биполарном поремећају (46).

Према класичној моноаминској хипотези, серотонин има централну улогу у патофизиологији униполарне депресије, тако да се снижена концентарција серотонина недвосмислено повезује с депресивним симптомима. Осим серотонина и други неуротрансмитери, попут допамина, ГАБА-е, глутамата и ацетилхолина имају важну улогу у патофизиологији биполарне депресије (47).

Хормонска неравнотежа и поремећаји хипоталамус-хипофиза-надбубрежне осовине (ХХА) укључене у хомеостазу и одговор на стрес такође могу придонети клиничкој слици биполарног поремећаја (48).

Инциденца биполарног афективног поремећаја је значајно већа код блиских сродника него у општој популацији. Објављена истраживања су показала да првостепени рођаци оболелих од БП имају чак 8-10 пута већи ризик за оболевање од БП у односу на општу популацију (49).

1.3.2 Класификација биполарног афективног поремећаја

Биполарни поремећај је дијагностичка категорија која је у МКБ-10 и ДСМ-IV сврстана у поремећаје расположења, док је у ДСМ-V одвојена од депресивног поремећаја с једне и схизофреније с друге стране, те чини спрегу између афективних и психотичних поремећаја. Према ДСМ-IV и МКБ-10, дијагноза БП-а не поставља се пре наступа маничне, хипоманичне или мешовите епизоде. Према критеријумима МКБ-10, биполарни афективни поремећај (F 31.0-31.9) издваја се као засебан дијагностички ентитет који се карактерише најмање два поновљеним епизодама у којима су расположење и активност особе били значајно поремећени. У току болести се смењују фазе маније или хипоманије и депресије. У постављању дијагнозе БАП-а узимају се у обзир дијагностички критеријуми одређени за маничну, односно за депресивну епизоду, уз неопходни критеријум да је у прошлости постојала бар једна афективна епизода (17,18,39).

1.3.3 Клиничка слика афективног биполарног поремећаја

Биполарни поремећај је хронични поремећај и углавном почиње депресивном епизодом. Код већине оболелих смењују се депресивне и маничне фазе, мада код 10-20% пацијената заступљене су само маничне епизоде. Њихова карактеристика је да обично почињу нагло (у периоду од неколико сати или дана) и уколико се не лече могу трајати и око три месеца, док епизоде депресије могу трајати и дуже, од 6 до 10 месеци. Манична епизода обично настаје нагло, свест је у већини случајева очувана, док је спољашњи изглед упадљив (необичне комбинације одеће, обуће и накита, претерана шминка), расположење је углавном повишено (еуфорично, бучно, експанзивно), са ниским фрустрационим прагом, што може довести до љутње, беса и агресије. Код неких пацијената присутна је и емоционална лабилност уз измене које се огледају у изразито добром расположењу, иритабилности и депресији у трајању од неколико минута до неколико сати. Мишљење је убрзано, са брзим протоком идеја, који у екстремним случајевима може ићи до бујице идеја, неологизама и „салате од речи“, па је говор неразумљив, сумануте величине, богатства, свемоћи (50).

Перцепција, интелигенција и памћење су углавном очувани. Вегетативне функције су појачане, спавање скраћено, а у психотичним епизодама могу бити присутне и халуцинације. Критичност је битно смањена или одсутна, без (довољног) увида у болест, због чега најчешће одбијају лечење.

Хипоманија је слична као маније, али слабијег интензитета. Карактеришу је неприкладно, повишено или раздражљиво расположење и промене у функционисању које околина примећује, али не доводе до значајнијих оштећења у социјалном и радном смислу, као ни до потреба за хоспитализацијом.

Депресију карактерише хетерогеност клиничке слике, испољава се многобројним симптомима, различитог интензитета и комбинација, од благе до психотичне депресије. Депресивна фаза може се развити нагло (током пар дана), или постепено (седмицама). Свест је очувана, као и оријентација. Спољашњи изглед карактерише се потиштеношћу, клонулошћу, оскудним покретима или доминирају симптоми агитације (немирно помицање, кршење прстију, понекад чупање косе), веома често запуштен изглед и спољашњост. Расположење је повишено у правцу безразложне туге, често доминира анксиозност, безнадежност, беспомоћност, осећај ниже вредности и кривице, губитак интересовања и способности уживања, страх од будућности. Веома су честе дневне варијације у расположењу, где у току јутра може доћи до погоршања, а током вечери до смањења сметњи. Код атипичних депресија је често присутан обрнут ритам. Пацијенти су троми, малаксали, уморни, неспособни за физичке напоре који су и мањег интензитета. Мишљење је успорено, асоцијације оскудне, а у садржају доминирају песимистичне, депресивне теме. Честа су и размишљања о безвредности живота, као и суицидалне идеје (51,52).

1.4 Фармакотерапија

1.4.1 Антипсихотици

Антипсихотици су група лекова који су у односу на фазе развоја класификовани на старије (прва генерација-,типични“) и новије (друга и трећа генерација-,атипични“). Оквири механизма деловања антипсихотика произилазе из антагонистичког деловања на постсинаптичке допаминске рецепторе (прва и друга генерација антипсихотика) или парцијалног постсинаптичког допаминског агонистичког/антагонистичког деловања (трећа генерација антипсихотика). Осим деловања на допаминске рецепторе, антипсихотици прве генерације делују већином и на хистаминске и мускаринске рецепторе. Деле се на нископотентне (левомепромазин и хлорпромазин) и на високопотентне (халоперидол и флуфеназин). Антипсихотици друге генерације осим што антагонизују Д2 рецепторе, делују и на постсинаптичке серотонинске рецепторе тако што антагонизују 5ХТ2а и ц рецепторе (рисперидон, палиперидон или мултитаргет молекули клозапин, оланзапин, зипрасидон, кветиапин). Додатна дејства, тј. ефекте могу остварити деловањем и на Д1, Д3 и Д4 рецепторе, адренергичке алфа 1 и 2, хистаминске и мускаринске. Антипсихотици треће генерације остварују своје ефекте парцијалним допаминским агонист/антагонист и парцијалним Д2 агонистичким дејством на рецепторе, са могућношћу деловања и на 5ХТ (1А) и (2А) рецепторе где спадају арипипразол, брекспипразол и карипразин.

Конвенционални антипсихотици (Прве генерације) због своје неселективности блокирају рецепторе и у другим допаминергичким путевима, не само у мезолимбичком, чија је хипердопаминергија одговорна за позитивне симптоме. То је разлог појаве њихових најчешћих нежељених дејстава: синдрома сличног Паркинсоновој болести (акинезија, тремор и ригидитет), акатизије, акутне дистоније, тардивне дискинезије. Такође, блокадом рецептора у нигростријатном – допаминском и тубероинфулдибуларном путу долази до аменореје, галактореје, гинекомастије и губитка либида код мушкараца. Конвенционални антипсихотици имају способност блокаде и М1 холинергичких рецептора изазивајући сувоћу уста, замућен вид и поспаност, опстипацију, као и отежано мокрење. Блокада хистаминских рецептора доводи до пораста телесне тежине и поспаности, док блокада α1 адренергичких рецептора може изазвати ортостатску хипотензију и поспаност. Конвенционални антипсихотици снажног антихолинергичког дејства ређе доводе до екстрапирамидалног синдрома (ЕПС) (13,53,54).

Табела 1. Механизам деловања антипсихотика (54, 55)

		Антагонисти допаминских D2-рецептора	Антагонисти серотонинских 5HT2A-рецептора	Антагонисти адренергичких $\alpha 1$ -рецептора	Антагонисти мускаринских M1-рецептора	Антагонисти хистаминских X1-рецептора	Остало
Антипсихотици прве генерације (стари/типични антипсихотици)	Халоперидол	+++	-	++	-		
	Флуфеназин	+++	+/-	+	-		
	Промазин	+	+-	+	++		
	Левомепромазин	+	-	++	++		
Антипсихотици друге генерације (нови/атипични антипсихотици)	Клопиксол	++	+/-	+	+		
	Клозапин	+	++	+++	+++	+++	
	Оланзапин	++	++	+	++	+++	
	Рисперидон	+++	+++	+++	-	-	
	Палиперидон	+++	+++	++	+	-	
	Амисулпирид	+++	+	-	-	-	
	Сулпирид	+++	-	-	-	-	
	Кветиапин	+	++	+++	++	+++	норадренергички транспортер
	Сертиндол	++	++	++	-	-	
	Асенапин	++	+++	+	+	+++	
	Зипрапидон	+++	+++	+	-	-	норадренергички/серотонински транспортер
Антипсихотици треће генерације (нови/атипични антипсихотици)	Лурасидон	+++	++++	+	-	-	
	Илоперидон	++	+++	+	+	+	
	Ариприразол	парцијални агонист/антагонист /D2	+++	++	-	+	
	Брексипразол	парцијални агонист/антагонист D3/D2	+++(+)	+	+	+	норадренергички/серотонински транспортер ГАБА Б
	Карипразин	парцијални агонист/антагонист /D2	+++	++	+	+++	D3/D5

Иако је у протеклим годинама забележен значајан напредак фармакотерапије оболелих од шизофреније, процењује се да свега око 20-30% болесника повољно реагује на лекове и наставља животом као пре почетка болести. Код око 20-30% и даље су умерено изражени симптоми шизофреније, а код око 40-60% болесника шизофренија значајно смањује квалитет живота (56). То указује и на потребу за применом других терапијских опција и рехабилитацијских поступака.

Болесници са шизофренијом захтевају континуирану терапију антипсихотикама. Дозирање је крајње индивидуално; заправо код сваког болесника треба почети са најмањим дозама, па их повећавати док се не добије ефекат. Затим даље наставити терапију са тако одређеном дозом. Примена антипсихотика значајно смањује ризик од релапса. Преопручује се да се са терапијом настави најмање две године после прве епизоде поремећаја. Након првог релапса антипсихотици се дају од две до пет година, а након више епизода више од пет година. Уколико је то неопходно дају се и доживотно (57-59).

Табела 2. Дозе антипсихотика у терапији шизофреније код особа старијих од 18 година (60)

Антипсихотик	Распон дозе у лечењу шизофреније	Максимална доза
Амисулприд	400-800 мг (50-300 мг код негативних симптома) дневно	1200 мг дневно
Ариприразол	10-30 мг дневно	30 мг дневно
<i>Дугоделујући облик</i>	160-400 мг и.м. месечно	400 мг месечно
Асенапин	5-10 мг дневно	10 мг дневно
Брекспипразол	2-4 мг дневно	4 мг дневно
Флуфеназин	2,5-20 мг дневно	40 мг дневно
<i>Дугоделујући облик</i>	12,5-100 мг и.м.; сваких 2 до 5 недеља	100 мг и.м.месечно
Халоперидол	1-15 мг дневно	30 мг дневно
<i>Дугоделујући облик</i>	50-100 мг и.м. месечно	450 мг и.м. месечно
<i>Краткоделујући облик</i>	2-5 мг и.м., сваких 4 до 8 сати	30 мг и. м дневно
Илоперидон	6-12мг дневно	12 мг дневно
Карипразин	1,5 -6 мг дневно	6 мг дневно
Клозапин	150-450 мг дневно	900 мг дневно
Кветиапин са брзим ослобађањем	400-750 мг днвно	800 мх дневно
Кветиапин са спорин ослобађањем	400-800 мг дневно	800 мг дневно
Лурасидон	40-160 мг дневно	160 мг дневно
Оланзапин	5-20 мг дневно	20 мг дневно
<i>Краткоделујући облик</i>	5-30 мг дневно	30 г дневно
<i>Дугоделујући облик</i>	210-600 мг и.м. месечно	600 мг и. м. месечно
Палиперидон	3-12 мг дневно	12 мг дневно
<i>Дуфоделујући облик</i>	50-150 мг и.м. месечно	150 мг и. м. Месечно
<i>Облик са модификовани ослобађањем</i>	175-525 мг и.м. на свака 3 месеца	525 мг и.м. на свака 3 месеца
Промазин	50-400 мг дневно	400 мг дневно у ампулантним, 800-1000 мг дневно у стационарним условима
<i>Краткоделујући облик</i>	50-400 мг дневно	400 мг дневно
Рисперидон	2-6 мг дневно	16 мг дневно
<i>Дугоделујући облик</i>	25-50 мг и.м. сваке две недеље	50 мг и.м. сваке две недеље
Сертиндол	12-20 мг дневно	24 мг дневно
Сулпирид	800-1200 мг дневно (200-400 мг код претежно негативних симптома)	1200 мг дневно
Зипрасидон	80-160 мг дневно	160 мг дневно
<i>Краткоделујући облик</i>	10-40 мг и.м. дневно	40 мг и. м. Дневно
Зуклопентиксол	20-60 мг дневно	100 мг дневно
<i>Краткоделујући облик</i>	50-150 мг и.м., може се поновити након 2 до 3 дана	400 мг и.м. укупно по циклусу лечења
<i>Дугоделујући облик</i>	200-400 мг и.м. сваке две до четири недеље	800 мг и. м. Месечно

1.4.2 Антидепресиви

Антидепресиви су група лекова који поред тога што се користе у терапији депресије, примењују се и у лечењу других менталних поремећаја. То су лекови који се у терапији психијатријских поремећаја користе још од шездесетих година прошлог века. Антидепресиви су класификовани у неколико група у односу на хемијску структуру или механизам деловања: „трициклични антидепресиви (ТЦА) и њима сродни (тетрациклични); инхибитори моноаминооксидазе (ИМАО) који се деле на ирреверзибилне (ИИМАО) и реверзибилне инхибиторе моноаминооксидаза А (РИМА); селективни инхибитори поновног преузимања серотонина (ССРИ); други антидепресиви, који обухватају: инхибиторе поновног преузимања норадреналина (НРИ), инхибиторе поновног преузимања допамина и норадреналина (НДРИ), двоструки инхибитори поновног преузимања серотонина и норадреналина (СНРИ), двоструки антагонисти норадренергичких алфа 2 и серотонергичких рецептора (НаССА), двоструки серотонински антагонисти и инхибитори поновног пријема серотонина (САРИ) и мелатонински агонист и специфични антагонист серотонина (61, 62).

Најстарији лекови који се користе у терапији депресије и других психијатријских поремећаја су трициклични антидепресиви. Добили су назив по својој хемијској структури. У групу ТЦА убрајају се: имипрамин, мапротилин, амитриптилин, кломипрамин. Ови лекови користе се све мање и представљају другу линију избора у третману депресивних поремећаја. Делују тако што блокирају пумпу за поновно преузимање норадреналина и серотонина (5-ХТ) и мањој мери допамина у пресинаптички неурон. Неспецифичном инхибицијом алфа-1, мускаринских и хистаминских-1 рецептора у срчаном мишићу, трициклични антидепресиви испољавају најзначајнија нежељена дејства (63).

Механизам дејства антидепресива инхибитора моноаминооксидазе (ИМАО) јесте повећање залиха моноаминских неуротрансмitera серотонина, норадреналина и допамина тако што се блокира њихов метаболизам. Већина ИМАО лекова је неселективна и ирреверзибилна. Маклобемид је нови лек из ове групе који је селективни и реверзибилни компетитивни инхибитор моноаминооксидазе-А (РИМА) и осим као антидепресив користи се и у лечењу социјалне фобије (64).

Неколико деценија касније почели су да се примењују лекови који делују специфично на серотонергичке и/или норадренергичке рецепторе, односно овакви антидепресиви имају добар терапијски одговор али мање нежељених дејстава.

Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина (ССРИ) се првенствено користе у терапији депресивних поремећаја, али нашли су примену у лечењу и других психијатријских индикација: опсесивно-компулзивног поремећаја, паничних поремећаја, генерализованог анксиозног поремећаја, посттрауматског стресног поремећаја, булимије и мигрене. У ову групу убрајају се: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, циталопрам, есциталопрам и сертралин. Флуоксетин је један од најпрописиванијих антидепресива. За разлику од ТЦА и ИМАО не делују кардиотоксично и изазивају мање антихолинергичких нежељених дејстава и самим тим су мање опасни при предозирању. Нежељена дејства ове групе лекова су последица њиховог деловања на 5-ХТ2 и 5-ХТ3 рецепторе чијом се стимулацијом испољава мучнина, главобоља, анксиозност, несаница, агитација, сексуална

дисфункција, дијареја или опстипација. Ова нежењена дејсва могу се постепено повући јер се после извесног времена рецептори прилагоде на већу количину серотонина (13, 65,66).

У групи селективних инхибитора поновног преузимања серотонина и норадреналина (СНРИ) убрајају се венлафаксин, десвенлафаксин, милнаципран и дулоксетин. Делују тако што селективно инхибишу поновно преузимање серотонина и норадреналина, али не делују на алфа-1 адренергичке, хистаминске и холинергичке рецепторе. Сличнији су ССРИ, а од ТЦА их разликује то што слабије делују на поновно преузимање допамина (67). Венлафаксин је предводник е групе лекова и у зависности од дозе лека различитим афинитетом делује на рецепторе, тј. у мањим дозама има већи афинитет за серотонергичке рецепторе, док се са повећањем дозе јављају норадренергички ефекти, а при високим дозама јављају допаминергички ефекти (68). СНРИ као група показују бољу учинковитост од ССРИ у лечењу болних синдрома.

Миртазапин је норадренергички и специфични серотонински антидепресив (НаССА). Миртазапин блокира пресинаптичке алфа 2 рецепторе на норадренергичким и серотонергичким неуронима, а блокира и постсинаптичке 5ХТ2 (што резултује смањењем учесталости сексуалних нежељених ефеката, али вероватно и погоршањем симптома опсесивно-компулзивног поремећаја) и 5ХТ3 рецептора (што резултује мањом учесталошћу мучнине). Миртазапин може довести до повећања телесне масе и седације. Због синергистичког ефекта често се комбинује са СНРИ антидепресивима у лечењу болесника који не одговарају добро на лечење само СНРИ антидепресивом. Ова комбинација се назива “Калифорнијско ракетно гориво“ због потенцијално моћног антидепресивног учинка који лансира болесника из дубина депресије.

Ребоксетин је антидепресив који селективно инхибира поновно преузимање норадреналина у пресинаптичке неуроне (НРИ). Међутим, нема изражене ефекте на алфа-1 и 2, бета адренергичке и мускаринске рецепторе (69).

Нефазодон и тразодон припадају серотонинским антагонистима и инхибиторима поновног преузимања серотонина (САРИ) блокирајући снажно 5-ХТ2А рецепторе и поновног преузимања серотонина, али то чине слабије у односу на ТЦА и ССРИ, тако да не испољавају антихолинергичке ефекте. Нафазодон је прототип ове групе лекова и има мањи потенцијал за појаву нежељених ефеката као што су сексуална дисфункција, инсомнија и анксиозност од ССРИ (70). Тразодон се често у нижим дозама користи у лечењу несанице, док у вишим дозама има антидепресивни ефекат. Способност тразодона да побољша сан код депресивних болесника може бити врло важан механизам којим се може појачати учинковитост других антидепресива.

Бупоприон је антидепресив који селективно инхибира поновно преузимање норадреналина и допамина (НДРИ). Његов механизам деловања се разликује од других антидепресива и намењен је пацијентима који имају изражене нежењене ефекте ССРИ и СНРИ. Нашао је примену и при одвикавању од пушења (71).

Агомелатин је антидепресив који показује агонистичка својства на мелатонинским рецепторима и антагонистичка на серотонинским 5ХТ2ц, те на тај начин ресинхронизује циркадијалне ритмове. Студије показују да агомелатин нема утицаја на преузимање моноамина и нема афинитет за алфа и бета адренергичке, холинергичке, допаминергичке и

бензодиазепинске рецепторе. Доводи до повећаног ослобађања норадреналина и допамина у фронталном кортексу, али нема утицаја на екстрацелуларну вредност серотонина (13).

1.4.3 Бензодиазепини

Бензодиазепини су група лекова који имају анксиолитичко, седативно и хипнотичко дејство. Своје ефекте бензодиазепини постижу везивањем лека за регулаторно место на ГАБАА рецептору, чиме се потенцира дејство гама-аминобутерне киселине (инхибиторног неуротрансмitera) у ЦНС-у. Осим смањења анксиозности, бензодиазепини доводе до неспецифичне депресије многих психичких функција: смањују агресивност, несаницу, фобију, паничне поремећаје, супресију конвулзија, релаксацију мишића, антероградну амнезију. Због брзог почетка испољавања дејства као и безбедног профила, бензодиазепини су добро прихваћени од стране великог броја пацијената што резултује високу комплијантност.

Бензодиазепини су много безбеднији лекови у случају да дође до предозирања у поређењу са барбитуратима, међутим и они поседују бројне нежељене ефекте који проистичу од њиховог механизма дејства (72). Најчешћи нежељени ефекти су: конфузија, вртоглавица, психомоторна успореност, амнезија, недосатак концентрације и координације, недостатак мануелне вештине, поспаност, парадоксална ексцитација и ризик од развоја толеранције и зависности. У клиничкој пракси најчешће се користи класификација бензодиазепина у односу на полувреме елиминације након оралне примене. Краткоделујући бензодиазепини имају просечно полувреме елиминације од 6-12 сати (етизолам, бротизолам, мидазолам, триазолам), код средње делујућих просечно полувреме елиминације је од 12-40 сати (бромазепам, алпразолам, лоразепам, нитразепам, оксазепам) а код дугоделујућих полувреме елиминације налази се у опсегу од 40-250 сати (диазепам, флуразепам, хлоразепат, хлордиазепоксид, клоназепам, Н-дезметилдиазепам, празепам) (73).

Алпразолам је кракodelујући бензодиазепин са полувременом елиминације од 6-12 сати. Може се користити и за лечење паничних поремећаја. Почетна доза алпразолама која се препоручује је 0,25-0,5 mg три пута дневно орално, док масимална дневна доза не би требало да прелази 4 mg (74).

Клоназепам је такође краткodelујући бензодиазепин. Поред тога што делује као високо потентни агонист ГАБАА рецептора, он је и агонист серотонинских рецептора, чиме остварује своје антиконвулзивне и антипсихотичне ефекте. Дневна масимална доза не би требало да прелази 4 mg, док масималну концентрацију клоназепам у плазми постиже после 1 до 4 сата оралне примене (75).

Лоразепам је још један лек из групе високо потентних бензодиазепина који има кратко полувреме елиминације. Лоразепам има значајно већи афинитет за везивање за ГАБАА рецепторе у односу на клоназепам, али мањи афинитет у односу на алпразолам. При лечењу анксиозних поремећаја дозирање лоразепамом започиње са 2-3 mg орално, обично распоређено у 3 дозе на дан, где не треба прелазити масималну дневну дозу од 10 mg (76).

Мидазолам је краткodelујући бензодиазепин који има изражен хипнотички ефекат, доста већи у односу на диазепам од кога је и око два пута потентнији. Сем тога што се мидазолам користи као анксиолитик, седатив и хипнотик, нашао је примену и у преоперативној припреми (77).

Диазепам је дугоделујући и средње потентни лек који је најчешће коришћени анксиолитик. Поред тога се користи као антиконвулзив, седатив и миорелаксанс у различитим фармацеутским облицима, тако да се може применити интрамускуларно, интравенски, орално и ректално. Дозирање зависи од индикације и треба да буде у граници од 5 mg до 30 mg дневно у подељеним дозама.

Бромазепам се у клиничкој пракси најчешће употребљава као анксиолитик, мада има и ефекат потентног хипнотика. Поред тога, може се примењивати и у терапији гастроинтестиналних спазма и енурезе, без или истовремено са антимукаринским лековима. Прописује се у дози од 1,5-12 mg три пута дневно. Бромазепам је средње-делујући бензодиазепин који се брзо апсорбује након оралне примене и већ након 1-2 сата достиже масимум концентрације у плазми. (78,79).

1.4.4 Стабилизатори расположења

Лечење пацијената са биполарним афективним поремећајем најчешће укључује лекове-стабилизаторе расположења који смањују и спречавају симптоме маније и депресије. Они обухватају различите групе лекова, од којих су најзначајнији литијум и неки антиконвулзиви тј. антиепилептици (80).

Литијум је најстарији лек из ове групе и представља златни стандард у лечењу манија због тога што је његова употреба истовремено терапијска и профилактичка (81). Међутим, постоје значајна ограничења примене литијума у терапији која се огледају у изостанку ефикасности код чак трећине маничних пацијената, посебно код оних с брзоциркулишућим обликом болести (82, 83). Друга група пацијената су они код којих долази до испољавања нежељених реакција на лек које не могу да се занемаре: дугорочна нежељена дејства на функцију штитасте жлезде и бубрега, повраћање или дијареја, наузеја, гојење, пад когниције и лоша координација, тремор, седација, губитак косе и акне. Карактеристично за литијум је да има узану терапијску ширину, што захтева мониторинг нивоа лека у крви. Дозирање литијума треба започети са 300-600 mg на дан са постепеним повећањем дозе док се не постигне уобичајена дневна доза од 900-1200 mg. Концентрација литијума у плазми треба да се креће од 0,6 до 1,2 mmol/l и концентрацију због полувремена елиминације треба одредити седмог дана од започињања или промене дозирања терапије.

Механизам дејства валпроичне киселине, иако је у употреби више од седамдесет година, остао је потпуно неразјашњен, мада се сматра да она инхибира функцију натријумских и/или калцијумских канала. Тиме појачава ГАБА инхибиторно дејство и редукује ексцитаторно дејство глутамата. Валпроична киселина се користи као психостабилизатор првог избора у терапији биполарног поремећаја, али и у комбинацији са литијумом за оне пацијенте код којих литијум у монотерапији није довољно ефикасан, тј., примењује се код пацијента са рапидно циклирајућом епизодом. Валпроати се постепено уводе у терапију све док се не достигне терапијска доза која се креће од 1000-2000 mg на дан. Серумске вредности концентрације валпроата треба да буду између 50-120 mg/l. (84). Код примене валпроинске киселине могу се јавити нежељени ефекти, као што су губитак косе, менструални поремећаји, полицистични јајници, хуперандроенизам, гојазност и инсулинска резистенција и седација. Неки нежељени ефекти могу ограничити корист од

примене валпроата. Тако нпр, код жена у герминативном периоду употреба валпроата може проузроковати дефекте у формирању неуралне цеви током феталног развоја (85).

Карбамазепин је антиконвулзив који је нашао примену као стабилизатор расположења. Механизам дејства није до краја разјашњен и сматра се да дејством на натријумске и/или калијумске канале доводи до пораста нивоа ГАБАе. За разлику од литијума и валпроичне киселине, карбамазепин није пихваћен у терапији као лек избора јер је његова ефикасност слабо документована и изражени су нежељени ефекти који укључују: седацију, хематолошке абнормалности, као и доста интеракција са другим лековима. Терапију је потребно започети са дневном дозом од 200-600 mg, постепено је повећавати док се не постигне уобичајена терапијска доза од 600-1800 mg на дан. За карбамазепин је такође потребно праћење концентрације нивоа лека у крви, где се терапијски опсег концентрација креће између 6-12 mg/l, а мерење концентрације се врши пет дана након започињања или промене терапије (13).

Ламотригин и габапентин су лекови који се користе за лечење биполарног поремећаја када литијум, валпроати и карбамазепин нису довољно ефикасни.

Ламотригин је лек који се користи у лечењу парцијалних епилепсија, има изражен антидепресивни ефекат и делује као стабилизатор у биполарном афективном поремећају, нарочито код болесника с брзим изменама фаза. Механизам није до краја познат, али претпоставља се да је инхибиција неуронске хиперекситабилности настала блокадом напона активираних натријумових и калцијумових канала. Према другим истраживањима механизам дејства заснован је на смањеном ослобађању глутамата и стабилизацији неуронских мембрана (86). Терапијска доза креће се од 25 до 400 mg на дан. Код око 10% пацијената може доћи до појаве еритема и осипа у првих неколико дана од започињања терапије, а код 1% болесника може доћи и до озбиљнијих дерматолошких реакција (Стевенс-Јохансонов синдром, ангиоедем и сл.). Остала нежељена дејства која се могу јавити су: вртоглавица, мучнина, повраћање, тремор, анемија, леукопенија, тромбоцитопенија и еозинофилија (87).

Габапентин је лек који је направљен као ГАБА аналог. Механизам његовог дејства је повећање ниво ГАБАе и смањење нивоа глутамата, али тако да не делује директно на ГАБА рецепторе, већ се високим афинитетом везује за субјединицу волтажно зависних калцијумових канала. Он је одобрен у примени као антиконвулзив. Терапијска доза која се користи у лечењу маничне епизоде креће се од 600 до 3800 mg. Аналог габапентин - прегабалин користи се такође као антиконвулзив и стабилизатор расположења (88).

Топирамат је лек који је одобрен као антиконвулзив и стабилизатор расположења. Његов механизам дејства још увек није у потпуности познат, али сматра се да блокадом Na-канала потенцира ГАБА-еричку активност путем ГАБА рецептора. Дејство топарамата на стабилизацију расположења постиже се мањим дозама од оних које се примењују као антиконвулзивно дејство. Такође код неких пацијената узрокују мршављење, што представља разлику у односу на друге стабилизатора расположења, који генерално узрокују гојење (89). Према неким ауторима, учинковитост топарамата, габапентина и прегабалина као психостабилизатора није доказана или је веома мала, али је њихова употреба оправдана у лечењу болних синдрома, неуроптске болести, фибромијалгије и код анксиозних стања (13).

1.5. Интеракције лекова

Интеракције лекова најчешће се дефинишу као измена фармакодинамских и/или фармакокинетских особина једног лека услед претходне или истовремене примене другог лека. Услед последице интеракције лекова, фармаколошки ефекат два или више истовремено примењена лека није сразмеран простом збиру њихових појединачних ефеката, већ се може клинички испољити као синергизам („ефекат истовремене употребе два лека је већи од збира појединачних ефеката“), антагонизам („дејство једног лека је често смањено или потпуно блокирано у присуству другог лека“) или идиосинкразија („пренаглашена реакција организма на лек“) (90, 91). Клинички значајна потенцијална интеракција дефинише се као потенцијална интеракција која може да утиче на безбедност терапије и доведе до појаве токсичности или губитка ефикасности, а која последично захтева већу пажњу и мониторинг од стране здравствених радника (92).

1.5.1 Епидемиологија интеракција између лекова

Инциденција клинички значајних интеракција између лекова код пацијената на болничком лечењу креће се од 27,8 до 51,4% (93-95). Приказани резултати добијени су претрагом различитих извора и указују да је велика разлика у преваленцији клиничких значајних интеракција последица најчешће броја лекова који су преписани, социо-демографских карактеристика популације и самог дизајна методологије истраживања (93, 94). Последица изложености потенцијалним интеракцијама између лекова код пацијената су нежељени догађаји и реакције, који могу довести до повећања морбидитета, дужине и трошкова болничког лечења, па и до морталитета. Претрагом литературе дошло се до података да постоје групе лекова које најчешће ступају у интеракције код пацијената који су на болничком лечењу. Ту спадају: лекови који се користе у терапији ЦНС-а, кардиоваскуларни лекови, антикоагуланси и антиагрегациони лекови, антиинфламаторни лекови и антиреуматици, антидијабетици и антиинфективни лекови (96, 97). Као последица интеракција наведених група лекова, најчешћи нежељени догађаји који су узроковали или продужили хоспитализацију били су: поремећај баланса електролита или течности, гастроинтестинално крварење; хипогликемија, промењено стање свести, слабост, летаргија и алергијска реакција (98).

1.5.2 Механизми интеракција лекова

Према механизмима настанка интеракција између лекова, интеракције су сврстане у четири основне категорије: фармацеутске и хемијске који се одвијају ван организма болесника, фармакокинетске и фармакодинамске.

„Хемијске и фармацеутске интеракције обухватају физичке и хемијске инкомпатибилности између лекова који се припремају за примену у истој боци или сету за инфузију, или ињекционом шприцу“. Уколико дође до промена физичко-хемијских особина лека, што се може врло често и визуелно уочити, неретко изостаје њихова ефикасност или пак повећава токсичност. Припремом лекова у истој боци могу се уочити промене боје раствора, замућеност, коагулација, преципитација. Такав пример интеракције је фуросемид са

диазепамом или халоперидолом, где применом оба лека у истом инјекционом шприцу могу довести до замућености или преципитације раствора (99).

Фармакокинетичке интеракције представљају све интеракције услед којих долази до промене концентрације лека на месту деловања, које су проузроковане процесима апсорпције, дистрибуције, метаболизма или излучивања лекова (100). Као последица „АДМЕ интеракција“ може се смањити ефикасност лекова или повећати њихова токсичност (101).

Лекови који се примењују оралним путем имају системско деловање. Највећи број интеракција на нивоу апсорпције врши се у лумену гастроинтестиналног тракта, тј. у танком цеву које има добру прокрвљеност и највећу апсорптивну површину. Постоје две значајне промене при интеракцији лекова на нивоу апсорпције: промена у брзини ресорпције лека и промена у укупној количини лека која након апсорпције доспева у циркулацију. Променом рН вредности може се утицати на брзину апсорпције. Тако на пример, антациди својим алкалним ефектом у гастроинтестиналном тракту (ГИТ-у) могу да ступе у интеракцију и смање дејство другог лека уколико се попије у исто време. Да би се избегла ова потенцијална интеракција неопходно је направити временски размак од 1-2 часа (102,103). Повећање рН у желуцу проузрокованим магнезијум хидроксидом може довести до повећања биорасположивости ибупрофена (104).

На биорасположивост лекова утиче и формирање комплекса или хелата. Лекови код којих је ниска биорасположивост (нпр. код бифосфоната), применом минерала из суплемената може бити додатно снижена. Слично је и са истовременом применом тетрациклина са јонима калцијума из хране или суплемената, при чему могу настати комплекси и хелати који отежавају апсорпцију антибиотика и смањење његовог ефекта. Да би се смањила могућност настанка ове интеракције, неопходно је направити временски размак у узимању ова два лека (105,106).

Промене у мотилитету ГИТ-а проузроковане лековима могу утицати на апсорпцију других лекова. Према томе, истовремена примена антимукаринских лекова и леводопамина успорава мотилитет гастроинтестиналног тракта, при чему се леводопамин метаболише и разграђује. Тиме се смањује ефекат апсорпције у циркулацији (107). Инхибицијом или индукцијом транспортних протеина може се утицати на биорасположивост лекова. Најзначајнији П-гликопротеин (енгл. P-glycoprotein - P-gp) при индукцији неких лекова може смањити биорасположивост дигоксина (108-110).

Концентрација дигоксина може бити смањена услед примене антибиотика широког спектра дејства које може да проузрокује промене у цревној флори и смањи апсорпцију лекова који се првасходно ресорбују и метаболишу у танком цреву посредством цревних бактерија (111,112).

Дистрибуција је фармакокинетички процес током ког могу настати интеракције код оних лекова који се у великој мери везују за протеине плазме, што је карактеристично за варфарин, декумарол, валпроинску киселину. Интеракција настаје тако што се два лека надмећу за исти везујући протеин, при чему долази до истискивања једног лека са везујућих места протеина. Такав процес узрокује повећане концентрације слободне фракције истиснутог лека. Албумин је протеин за кога се везују првасходно кисели

лекови (валпроинска киселина), али могу и базни, док се за α -1-кисели гликопротеин везују базни лекови (пропранолол, трициклични антидепресиви, лидокаин) (113).

Путем урина у непромењеном облику из организма се елиминише веома мали број лекова. Већина лекова да би могла да пређе у хидрофилнији облик подлеже метаболичким процесима и тек тада може да се излучи путем бубрега. Да би се лек метаболисао неопходно је да прође кроз две фазе биотрансформације. У првој фази метаболизма долази до припреме молекула лека за другу фазу увођењем функционалних група. Због тога се прва фаза метаболизма назива фаза функционализације и она обухвата хидролизу, оксидацију и редукцију лека, чиме се обезбеђују везивна места за функционалне групе у фази коњугације. Метаболит који настаје након прве фазе обично је хемијски реактивнији, а понекад може бити фармаколошки активан, па чак и токсичан у односу на полазно једињење. Групе које су најчешће укључене у формирање коњугата су: глукуронска, сулфатна, глутатионска, метил, ацетил и глицил. Од ензима II фазе-коњугације значајни су УДП-глукуронилтрансфераза која има широку супстратну специфичност и Н-ацетилтрансфераза која учествује у реакцијама ацетиловања и метиловања (114-116). Најзначајнији ензими који играју кључну улогу у метаболизму највећег броја лекова су изоензими CYP450 који чине велику суперфамилију сродних ензима: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5. Механизми интеракција на нивоу метаболизма лека најчешће се огледају у индукцији или инхибицији наведених микрозомних изоензима јетре (116). Тако да при хроничном узимању лека индуктори могу убрзати његов метаболизам и при томе довести до пада (смањења) концентрације тог лека у крви, при чему као последица може да се очекује смањење или изостајање терапијског ефекта лека. За разлику од индуктора, инхибитори могу успорити метаболизам лека и при томе довести до пораста његове или концентрације других лекова у крви, што може довести до испољавања нежељених реакција на лек и његове токсичности (117). Постоје и лекови који се примењују у инактивном облику (као „prodrug“, односно пролек), и који тек у процесу метаболизма постају фармаколошки активна једињења.

Последњих година истраживања су усмерена на откривање генетског полиморфизма изоензима CYP 450. Према томе, унутар популације јављају се различите варијанте гена истог ензима (среће се код око 1% популације), што даље доводи до значајне варијабилности метаболизма лека (118).

Највећи број лекова елиминише се из организма путем урина (бубрезима) или жучи (хепатобилијарни систем излучивања) и путем плућа (примаран пут елиминације испарљивих анестетика). Три основна механизма у процесу елиминације лекова на нивоу бубрега су: гломеруларна филтрација, активна тубуларна секреција и процес активне и пасивне тубуларне реасорпције, када лекови могу бити враћени у крвоток кроз епител тубула. Већина лекова слободно се филтрира у гломерулима, осим оних који се у великом проценту везују за протеине плазме. Лекови у облику слабих киселина и база активно се секретују у реналне тубуле и тако брже излучују. Због рН зависне расподеле може се фаворизовати излучивање слабо базних лекова применом лекова који закишељавају урин и супротно, алкалisaњем урина повећава се степен јонизације и излучивање слабо киселих лекова. Такође, липосолубилност утиче на елиминацију лекова, тако да се високолипосолубилни лекови пасивно реасорбују кроз тубуле, док филтриран лек заостаје у тубулима чија концентрација може достићи и до сто пута веће него у плазми. При

активном транспорту у мембрани тубула, лекови се могу такмичити за везивање за исти транспортни протеин, услед чега могу променити екскрецију другог лека. (119).

Фармакодинамске интеракције је теже класификовати у односу на фармакокинетичке интеракције и оне подразумевају оне интеракције код којих се ефекат једног лека мења у присуству другог лека и то на самом месту деловања. Веома често се лекови директно надмећу за рецепторе за које се везују, као што су, нпр, салбутамол и пропранолол, тј. β_2 -агонист и β -блокатор. Међутим, фармакодинамске интеракције могу бити веома сложене, индиректне и тешко препознатљиве јер се одвијају на више нивоа физиолошких процеса и за њихову идентификацију неопходно је да механизам дејства лекова који ступају у интеракцију у потпуности буде познат, што није увек случај (120).

У случају када се два лека истог фармаколошког ефекта примењују истовремено или када један лек потенцира дејство другог лека у погледу интензитета или трајања, при чему је њихов заједнички ефекат већи у односу на њихове појединачне, кажемо да они имају адитиван, синергистички или потенцирајући ефекат. Постоји доста примера када овакав ефекат примене два лека може бити штетан, односно може потенцирати испољавање нежељених дејстава (121). У случају истовремене примене анксиолитика и алкохола, где су обе супстанце депресори централног нервног система, може доћи до претеране спаности и психомоторне депресије. Приликом употребе антипсихотика, трицикличних антидепресива и антиаритмика са диуретицима може доћи до дисбаланса електролита, вентрикуларне аритмије и продужења QT интервала. Према томе, треба водити рачуна приликом примене ових лекова или их треба избегавати. Адитивни ефекат, односно синергизам, може да буде жељена и корисна интеракција два лека када при њиховим мањим дозама можемо постићи очекивани жељени терапијски ефекат (нпр. примена АЦЕ инхибитора и диуретика) (122).

За разлику од синергизма, антагонизам се јавља када је заједнички ефекат два лека мањи од збира њихових појединачних ефеката (114). На истом органу лекови могу деловати преко различитих рецептора који су и међусобно просторно одвојени и тада говоримо о физиолошком антагонизму. Међутим, постоји и варијанта када се лекови везују за исти рецептор, па један од њих може да поседује или опонаша унутрашњу активност (агониста), а други је нема или делује у супротном смеру или само омета везивање првог лека за рецептор. Тада говоримо о фармаколошком антагонизму (123).

Приликом такмичења агониста и антагониста за исто везивно место, тј. рецептор, може настати компетитивни (реверзибилни) или некомпетитивни (иреверзибилни) антагонизам (114,122). Постоје и лекови који после везивања за рецептор поседују унутрашњу активност, али је она знатно мања од унутрашње активности других лекова који се везују за исти рецептор и њих називамо парцијалним агонистима (парцијалним антагонистима) (114). У случају када се примене заједно са лековима који имају пуну унутрашњу активност (пуни агонисти), парцијални агонисти ће умањити њихов ефекат, јер ће заузети одређен број рецептора и тиме ће изазвати мањи ефекат него у случају примене само агонисте (123).

Антагонизам не мора бити само фармаколошки, може бити и хемијске природе. Он настаје када долази до хемијске реакције два лека у организму, при чему се ствара мање активно или неактивно једињење. (124).

1.5.3. Клинички значај интеракција лекова

Да би се класификовале потенцијалне лек-лек интеракције на основу њиховог клиничког значаја, неопходно је поред познавања механизма интеракције имати и информације о тежини и озбиљности могућег нежељеног исхода, које су прикупљене било у првој фази клиничких истраживања или у току постмаркетиншког праћења примене лека. На основу прикупљених података, интеракције се могу класификовати на:

- Озбиљне (major) последице – могу се манифестовати неуспехом терапије, хоспитализацијом, трајним оштећењем или пак смрћу.
- Умерене (moderate) последице – могу довести до погоршања здравственог стања болесника, па је неопходно пратити пацијента или применити одређене интервенције.
- Минорне (minor) последице – могу изазвати непријатност за пацијента, али оне немају значајнијег утицаја на сам исход терапије и нема потребе за увођењем медицинских интервенција. (125,126)

1.5.4 Базе података о интеракцијама лекова

У циљу идентификације клинички значајних интеракција лекова, последњих година развиле су се различите базе података (Drugs.com-Drug Interaction Checker, Lexi-Interact Online, Epocrates, Micromedex, iFacts, Medscape). Њихова основна идеја и сврсисходност примене јесте могућност да се веома брзо и адекватно процени постојање потенцијалних интеракција у вези са примењеном терапијом пацијента. Свака поменута база лекова пружа увид и даје препоруке о могућој корекцији терапије, избору алтернативног лека, упозорење у погледу смањења дозе или праћења пацијента уз сугестије вођења евиденције лабораторијских и клиничких параметара. Базе лекова се међусобно разликују у погледу квалитета и опширности информација које пружају у оквиру монографија сваке интеракције лека. Сем тога, разликују се и препоруке за здравствени тим, ниво ризика и степен озбиљности. Важне карактеристике електронских база које их међусобно разликују су сензитивност (могућност да идентификују клинички значајну интеракцију) и специфичност (интеракције које нису клинички значајне неопходно је да се занемаре). Студија која је поредила базе података (Medscape®, Epocrates®, Micromedex®, Lexi-Interact®, iFacts®) дошла је до закључка да су се као најтачнији показали Epocrates® и Lexi-Interact®, док је iFacts® садржао највише података о ЛЛИ (127-132).

Табела 3. Упоредни приказ карактеристика електронских база података које се користе при процени лек-лек интеракција (127-132)

База	Пристап	Информације које пружа	Сензитивност	Специфичност
Drugs.com	Бесплатан	озбиљност (мајор, модерате, минор), механизам интеракције, референце	40% (83)	99% (83)
Eprocrates	Бесплатан	озбиљност (контраиндикована, избегавај, прати, опрез), механизам интеракције	56% (81)	73% (81)
iFacts	Комерцијалан	озбиљност (мајор, модерате, минор); кратак преглед и приказ објављених студија	26% (81)	69% (81)
Lexicomp-Interact	Комерцијалан	ниво ризика (Х, Д, Ц, Б, А); озбиљност (мајор, модерате, минор); механизам интеракције; почетак ефекта; поузданост; референце	87% (84) 87-100% (82) 50% (83) 77% (81)	88% (84) 80-90% (82) 97% (83) 49% (81)
Medscape	Бесплатан	озбиљност (контраиндикована, озбиљна, прати, минор), механизам интеракције	69% (84) 47% (81)	92% (84) 53% (81)
Micromedex	Комерцијалан	озбиљност (контраиндикована, мајор, модерате, минор); почетак ефекта; поузданост	88% (84) 76% (83) 41% (81)	81% (84) 98% (83) 78% (81)

1.5.5 Интеракције лекова код психијатријских пацијената

Код пацијената са менталним болестима често су присутна и друга хронична стања попут кардиоваскуларне болести, дијабетеса, гојазности, астме, епилепсије и рака (133). Из тог разлога, многи пацијенти са психијатријским поремећајима користе више лекова. Како се повећава број лекова пацијента, повећава се и могућност нежељених реакција на лекове, нарочито оне настале услед интеракције лекова. Инциденција клинички значајних интеракција између лекова код пацијената на болничком лечењу креће се од 27,8 до 51,4% (93-95). У истраживању које је спроведено у Индији учествовало је 75 пацијената са психијатријским поремећајима. Примећено је да је инциденца потенцијалних лек-лек интеракција била 66,96%. На основу процене тежине било је око 7,46% контраиндикованих комбинација лекова, 52,73% *major* интеракција, 37,31% умерених интеракција и 19,82% минорних. Подаци о очекиваном почетку интеракције показали су да

је 34,82% интеракција било са одложеним ефектом и 14,92% са брзо очекиваним ефектом, док 50,24% интеракција нема специфичан почетак. Оланзапин је био одговоран за већину интеракција (134).

У психијатријској установи у Руској Федерацији учествовало је 500 пацијената који су подељени у две групе у односу на године старости. Примећено је да је код пацијената старијих од 65 година присутно 6,14% мајог интеракција, а у групи млађој од 65 година запажен је већи број потенцијално опасних интеракција 17,02%. Интеракције умереног значаја биле су уједначене заступљености у обе групе око 78% (135).

Истраживање спроведено у Етиопији показало је да 53,4% пацијената је имало најмање једну потенцијалну лек-лек интеракцију без обзира на врсту озбиљности. Од 266 идентификованих интеракција, већина је била умерена (53,7%) по тежини; са одложеним почетком (46,2%) и били су фармакокинетички по механизму (53,4%) (136).

Неке од најзначајнијих интеракција у које ступају лекови који се користе у психофармакотерапији могу смањити ефекат лечења или довести до појаве нежељених дејстава. Најчешће интеракције које се сусрећу у клиничкој пракси су фармакодинамичке. Настају када се лекови такмиче за исти рецептор или производе антагонистичке или синергистичке ефекте на исти циљни орган или систем. Синергистичке интеракције се могу користити у терапији, на пример у третману резистентне депресије литијумом и антидепресивом, али су често штетне. Уобичајени резултат синергизма је депресија централног нервног система (ЦНС), ефекти на кардиваскуларни систем (хипертензија или хипотензија) итд. (123,124). Најважније фармакокинетичке интеракције су последица утицаја на метаболизам или излучивање путем бубрега. Главни ензими укључени у метаболизам припадају систему цитохрома P450 (CYP 450). Клинички значајне интеракције су чешће резултат инхибиције ензима, али вероватноћа интеракције зависи од почетног нивоа активности ензима и доступности алтернативних метаболичких путева за елиминацију лека. Они који су важни у метаболизму психотропних лекова су CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, а последњи је одговоран за метаболизам више од 90% психијатријских лекова који пролазе кроз биотрансформацију јетре. Индуктори CYP система су мање бројни од инхибитора. Најважнији индуктори CYP3A4 ензима су карбамазепин, фенотропин, фенитоин, рифампицин и кантарион. Пример интеракције у психијатријској пракси је смањена ефикасност халоперидола када се започне примена са карбамазепином, као резултат индукције CYP3A4(137).

Већина инхибитора ензима делује специфично на појединачне ензиме CYP, тако да лек који инхибира CYP2A6 можда нема ефекта на CYP2C19. Инхибиција је обично последица компетитивног деловања на месту везивања ензима. Због тога, за разлику од индукције ензима, почетак и отказивање инхибиције зависе од нивоа у плазми (а самим тим и полуживота у плазми) инхибиционог лека (138). Стога ће лекови са кратким полуживотом, као што је циметидин, изазвати брзу инхибицију, али ће ефекти бити краткотрајни. Важни инхибитори CYP који су укључени у интеракције психијатријских лекова су: амијодарон, циметидин, омепразол, кларитромицин, флуоксетин, флувоксамин, индинавир, ритонавир, кетоназол, валпроати (118,119).

1.5.5.1 Клинички значајне интеракције које могу деловати на централни нервни систем (ЦНС)

Један од најзначајнијих нежељених дејстава психотропних лекова који се могу испољити при интеракцији са другим лековима је депресија централног нервног система. Јака седација као последица адитивног ефекта лекова са седативним својствима представља озбиљан проблем, нарочито код старијих и слабих пацијената, јер може довести до падова или повреда. Претерано спани пацијенти такође имају повећан ризик од венске тромбоемболије јер су везани за кревет. Литературни подаци о прописивању оланзапина препоручују избегавање истовремене употребе парентералних бензодиазепина и интрамускуларног оланзапина због ризика од адитивних нежељених ефеката (кардиореспираторна депресија, прекомерна седација). Слични фармаколошки ефекти се могу очекивати при оралној употреби ових лекова, али недостају специфичне препоруке и подаци клиничких студија које их потврђују. Употреба два или више лекова који могу потенцирати депресивну функцију ЦНС-а (било као терапијска намера или као нежељени ефекат) може често бити и клинички одговарајућа (139).

Инхибицијом изоензима СYP 450 (СYP2A6, СYP2D6, СYP2C9, СYP2C19, и СYP3A4) који су укључени у главни метаболизам анксиолитика и седатива може се изазвати дубока и продужена седација. Лекови који ступају у интеракцију на нивоу метаболизма са диазепамом, золпидемом и алпразоламом су група антивирусних лекова која инхибира протеазу: ритонавир, индинавир и ампренавир (140,141).

Поред депресије ЦНС-а изазване интеракцијом лекова могу се испољити и токсични ефекти на централни нервни систем преваходно укључујући ексцитацију и немир; тремор, ригидност и миоклонус; пирексију са знојењем и црвенилом; флукуацију виталних параметара и делиријум који могу изазвати стања слична коми, ступор и у најгорем случају смрт. Реакције које настају сматра се да су последица појачаног дејства биогених амина, односно серотонинског синдрома, која може бити резултат комбиноване употребе лекова који повећавају неуротрансмисију моноамина. Такве примере срећемо при истовременој употреби инхибитора моноамин оксидазе (МАОИ) са ССРИ, трицикличним антидепресивима, триптофаном или кантарионом. Такође се може јавити када се било који од ових лекова преписује заједно са: селегилином, клозапином, сибутрамином, линезолидом, золмитриптаном, суматриптаном (142).

Уколико је код пацијената примењен флувоксамин или мапротилин са клозапином, могу се испољити последице адитивног ефекта ова два лека који снижавају конвулзивни праг, што резултује учестали број конвулзивних напада. Ризик од повећаног броја епилептичних напада може бити резултат инхибиције метаболизма лека клозапина који има епилептогена својства уколико се примењује заједно са антибиотиком еритромицином који инхибира СYP3A4 изоензим који је главни у метаболизму клозапина. Појава епилептичних напада се може јавити код пацијената са епилепсијом као последица смањене концентрације антиепилептика у плазми, настале услед индукције метаболизма. На пример, кантарион индукује ензиме одговорне за метаболизам фенитоина и карбамазепина смањујући њихову концентрацију у плазми, а самим тим и њихов терапијски ефекат (143).

1.5.5.2 Клинички значајне интеракције које могу деловати на кардиоваскуларни систем

Иако се често сматра слабијим и мање значајним нежељеним ефектом психијатријских лекова, хипотензија може бити опасна, а нарочито треба бити опрезан код старијих људи. Хипотензија је нежељени антиадренергички ефекат многих фармакотерапијских лекова. Она представља адитивни резултат комбинације лекова који имају хипотензивне ефекте, као када се, на пример, комбинују МАО депресиви и лекови као што су диуретици, АЦЕ-инхибитори, петидин, селегилин (144).

Много чешћи и озбиљнији нежељени догађај психотропних лекова је хипертензија. Инхибиција моноамин оксидазе у ГИТ-у и јетри доводи до повећања нивоа амина (тирамина) у плазми који се налази у одређеним намирницама (145). МАОИ такође инхибирају пресинаптичку митохондријалну моноамин оксидазу са повећањем концентрације норадреналина у пресинаптичким везикулама. Као резултат томе, МАОИ примењивани у комбинацији са трицикличним и сродни антидепресивима могу довести до хипертензије (146).

Литературни подаци показују да продужење QT интервала изазвано поремећајима реполаризације може бити проузроковано лековима који продужавају QT интервал. Најчешћи облик проаритмогеног дејства лекова, стечени синдром продуженог QT интервала, за последицу може имати настанак вентрикуларне тахикардије типа *torsades de pointes* (147). Овај тип аритмија обично се завршава без последица и спонтано, али може прећи и у вентрикуларну фибрилацију која се може завршити чак и смртним исходом (148). Велики број фактора ризика може да утиче на склоност продужењу QT интервала: наследна срчана обољења, женски пол, генетски фактори, дисбаланс електролита (хипомагнезијемична, хипокалемија), брадикардија. Психијатријски пацијенти представљају популацију са значајним ризиком од продужавања QT интервала изазваног лековима, јер је доказано да велики број антипсихотика и антидепресива изазива значајно продужење QT интервала: антипсихотици (нпр. хлорпромазин, флуфеназин, тиоридазин, халоперидол, рисперидон, арипипразол, оланзапин, клозапин, кветиапин, палиперидон), антидепресиви (нпр. амитриптилин, мапротилин, докसेпин, имипрамин, флуоксетин, тразодон, венлафаксин, циталопрам, есциталопрам). Поред поменутих лекова, продужење QT интервала изазивају и други лекови: антиаритмици (нпр. хинидин, амјодарон, дизопирамид, прокаинамид, ибутилид, соталол), антибиотици (нпр. флуорохинолони – левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин; макролиди – еритромицин, азитромицин, кларитромицин), антимиотици (нпр. итраконазол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол); антималярици (нпр. хлорокин, халофантрин), имуносупресиви (нпр. такролимус); антихистаминици (нпр. астемизол, лоратадин, терфенадин, дифенхидрамин), диуретици (нпр. Триамтерен, индапамид); антиеметици (нпр. гранисетрон, ондансетрон, трописетрон), опиоиди (нпр. метадон). Најчешћи парови у интеракцији лек-лек са фармакодинамичком основом су оланзапин са флуоксетином, есциталопрамом, пантопразолом; рисперидон са домперидоном или халоперидолом; амитриптилин са циметидином, омепразолом, ципрофлоксацином (149,150).

Интеракције могу повећати ризик и потенцирати нежељене ефекте лекова који се истовремено примењују. Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина

(ССРИ), када се узимају са аспирином или другим нестероидним антиинфламаторним лековима механизмом синергистичке инхибиције агрегације тромбоцита, повећавају ризик од ГИТ крварења (151). Агранулоцитоза, као добро познат нежељени ефекат изазван употребом клозапина, може се значајније испољити када се његова концентрација у плазми повећава при истовременој примени лекова који инхибирају СYP ензиме, као што су ритонавир или циметидин (143). Токсичност литијума може бити проузрокована повећањем концентрације литијума у плазми услед смањеног излучивања лека као последица истовремене примене са диуретицима који штеде калијум (нпр. спиронолактоном), АЦЕ-инхибиторима, тиазидним диуретицима или нестероидним антиинфламаторнима (152).

1.5.6 Фактори ризика

Ризик од интеракција између лекова је врло велики код психијатријских болесника, и то из више разлога: то су болести које су хроничне и захтевају дуготрајну или доживотну терапију и пацијенти често имају више од једне психијатријске дијагнозе, због чега је политерапија неизбежна (133).

Литературни подаци наводе да су већи број лекова у терапији, старост пацијента и присуство веште коморбидитета доминантни предиктори појаве нежељених реакција на лекове и нежељених догађаја који захтевају хоспитализацију (153,154). Нежељене реакције на лек могу се јавити код било ког пацијента, али су старији пацијенти (који имају више од 65) изложени већем ризику за манифестацију нежељеног исхода, јер је код њих присутан већи број коморбидитета. Годинама им слабе и физиолошке функције које могу да утичу на фармакодинамске и фармакокинетичке процесе у организму (155).

Број лекова у терапији је доминантно најзаступљенији фактор ризика за појаву нежељених интеракција лека који директно повећава број лек-лек интеракција (156).

Истраживање спроведено у Бразилу где је учествовало 430 психијатријских пацијената у примарној пракси, интеракције лекова имало је 58,4%, док су као фактори ризика истакнути старост и број лекова (157). Истраживање спроведено у Пакистану у коме је учествовало 450 пацијената показало је за су број лекова, дужина хоспитализације и године пацијената фактори ризика за интеракције између лекова (158). До сличног закључка дошло се истраживањем у Саудијској Арабији, где је код 270 пацијената показано да старост и већи број преписаних лекова утиче на присуство интеракција лекова (159).

Истраживањем спроведеним у Србији, код пацијената са Паркинсоновом болести на Клиници за неурологију добијени су резултати да укупан број лекова, број коморбидитета, хоспитализација на неуролошком одељењу и употреба антипсихотика јесу релевантни предиктори потенцијалних интеракција лекова (160).

2 Циљеви и хипотезе студије

2.1 Циљеви студије

1. Утврдити најчешће потенцијалне интеракције између лекова код болесника са великим психијатријским поремећајима
2. Истражити који пацијенти са великим психијатријским поремећајима су изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова у односу на дијагнозу
3. Испитати факторе који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима

2.2 Хипотезе студије

1. Већи број прописаних лекова је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са великим психијатријским поремећајима.
2. Већи број различитих терапијских група лекова по АТЦ класификацији је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са великим психијатријским поремећајима
3. Болесници са шизофренијом су изложени већем броју потенцијалних интеракција између лекова у односу на пацијенте са афективно биполарним душевним обољењима и депресијом.
4. Број дијагноза пацијента је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима
5. Трајање хоспитализације је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима
6. Одређени витални и лабораторијски параметри могу представљати фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима
7. Године старости пацијента су фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима
8. Пушење је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима
9. Конзумирање алкохола је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима

3 Материјал и метод

3.1 Врста студије

Истраживање представља фармакоепидемиолошку, академску, неспонзорисану, неинтервенцијску, кохортну студију, где су прикупљени подаци анализирани ретроспективно и проспективно коришћењем медицинске документације пацијената. Пре почетка истраживања добијено је одобрење Етичког одбора Клинике за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“.

3.2 Популација која се истраживала

У студију су укључени пацијенти који су лечени у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду. Пацијенти који су укључени у студију су распоређени у три групе у односу на дијагнозу према МКБ-10 класификацији: Схизофренија (F 20.0-20.9), Афективно биполарна душевна обољења (F 31.0-31.9) и Депресија (F 32.0-32.9). Укључујући критеријуми су следећи: пацијенти лечени најмање 48 сати у Клиници, старији од 18 година и пацијенти који имају најмање два прописана лека. Искључујући критеријуми су: особе млађе од 18 година, труднице, одбијање учешћа у студији.

3.3 Узорковање

У истраживању су узети болесници који су били хоспитализовани на Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду, према укључујућим и искључујућим критеријумима у временском периоду од 18 месеци: од 01.01.2019. до 30.06.2020. 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 (Lexicomp®, Epocrates® и Medscape®). 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.

Коришћењем Lexicomp® базе лекова могу се добити информације: генерички и заштићен назив лека који ступа у интеракцију, опис механизма настанка и последица интеракције, подаци о озбиљности и тежини интеракције, очекивано време које је потребно за испољавање интеракције, представници групе лекова који ступају у интеракцију, поузданост информација која је поткрепљена литературним подацима клиничких испитивања и може бити одлична, добра или прихватљива и препоруке о мерама опреза које је потребно спровести у циљу избегавања, ублажавања или отклањања могућих интеракција. Свакој од интеракција додељен је степен клиничке значајности, односно

ризика за њен настанак који је означен словима абецеде (А, Б, Ц, Д, Х) и то тако да растући низ слова одговара расту процењеног ризика.

Према Lexicomp® бази, потенцијалне интеракције између лекова према озбиљности класификоване су на следећи начин:

1. Х (избећи примену) – Примену лекова у овој комбинацији треба избегавати јер се она сматра контраиндикованом, тј. ризик од истовремене примене лекова превазилази корист и треба га заменити повољнијом терапијском алтернативом.
2. Д (измена терапије) – Представља класификацију интеракција са великим степеном ризика, при чему је потребна процена односа користи од примене лека и ризика коју она носи на основу индивидуалних карактеристика пацијента. Да би се нежељена дејства лека елиминисала или свела на минимум, неопходно је предузети мере које укључују увођење алтернативног лека, корекцију режима дозирања или интензивно праћење пацијента.
3. Ц (пратити пацијента) – Код ове класификације озбиљности, корист од истовремене примене лека најчешће превазилази њен ризик. Неопходно је пратити пацијента како би се извршила корекција терапије или евидентирали потенцијални нежељени исходи.
4. Б (није потребна интервенција) – Подаци су показали да постоји интеракција лекова али да она није клинички значајна или је поткрепљена slabим доказима.
5. А (нема интеракције)- Литературни подаци потврђују да нема фармакодинамских и фармакокинетичких интеракција између лекова. Монографије А и Б немају клинички већ само истраживачки значај (126).

Из базе података Lexicomp® су анализирани и подаци о механизму настанка интеракције (фармакокинетичке, фармакодинамске или њихова комбинација), очекиваном почетку испољавања, саветима о поступку са болесником, могућем клиничком исходу (енгл. Patient Management и Discussion). Такође, приказани су и подаци о поткрепљености интеракције научним доказима, која је класификована на: одлична (енгл. *excellent*: постојање интеракције потврђено је контролисаним студијама), добра (енгл. *good*: постојање интеракције потврђено је документацијом, али недостају добро контролисане студије), правична (енгл. *fair*: доступна документација је лоша за потврду постојања интеракције, постоји сумња да интеракција постоји) и непозната (енгл. *unknown*).

Medscape® база (161) класификује потенцијалне интеракције између лекова према озбиљности на следећи начин:

1. Контраиндикована (енгл. *Contraindicated*) – комбинација лекова се избегава зато што постоји висок ризик који превазилази корист од примене лекова.
2. Озбиљна – Користи алтернативу (енгл. *Serious – Use alternative*) – класификација указује на озбиљну интеракцију, неопходно је редовано пратити пацијента или употребити алтернативни лек.

3. Прати пажљиво (енгл. Monitor closely) – може да постоји могућност за значајну интеракцију, али њена корист превазилази ризик. Потребно је праћење од стране лекара.

4. Блага (енгл. Minor) – интеракција је блага и нема клиничку значајност (161).

Еросcrates® база 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). (162)

Независне варијабле:

- 1) број прописаних лекова
- 2) број различитих АТС група лекова које су пацијенту прописане
- 3) број дијагноза
- 4) трајање хоспитализације.
- 5). Charlson-ов индекс коморбидитета.

Збуњујуће варијабле:

- 1) године,
- 2) пол,
- 3) прикупљане вредности лабораторијских параметара пацијента (уреа, број леукоцита, еритроцита, број тромбоцита, хемоглобин, калијум, натријум, гликемија, аспартат-аминотрасфераза (AST) аланин- аминотрансфераза (ALT), укупни билирубин, креатинин, С-реактивни протеин (CRP), протеини, холестерол, триглицериди)
- 4) вредности виталних параметара на почетку хоспитализације: фреквенција срчаног рада, систолни и дијастолни притисак.
- 5) пушачки статус
- 6) конзумирање алкохола и психоактивних супстанци

7) придружени коморбидитети и стања

3.5 Снага студије и величина узорка

На основу жељене снаге, студије од најмање 80%, вероватноће статистичке грешке првог типа од 5% и очекиване разлике у учесталости категоријских варијабли које карактеришу пацијенте (прописивање антиаритмика или антиепилептика) од 20% ($p_1 = 0.2$, $p_2 = 0.4$) према резултатима студије Јанковића и сарадника из 2018 (163), а користећи Хи-квадрат тест, потребна величина узорка је најмање 120 пацијената. За калкулацију величине узорка коришћен је програм G*Power 3.1.9.2. У студију је укључено 511 пацијената, јер укључивањем већег броја пацијената добија се хетерогенији узорак са аспекта индикација у оквиру психијатријских обољења, али и осталих коморбидитета, чиме се смањује степен пристрасности и повећава могућност генерализације резултата на ширу популацију пацијената са психијатријским поремећајима.

3.6 Статистичка обрада података

За статистичку обраду података коришћен је SPSS софтверски пакет верзија 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, US). По екстракцији података прикупљених из медицинске документације и њиховом кодирању формиране су табеле у статистичком програму, а затим извршена прво дескриптивна анализа, па онда анализа повезаности варијабли. Подаци су прво описани мерама централне тенденције и варијабилности. За сваку континуалну варијаблу од мера централне тенденције израчунати су средње вредности и медијана, а од мера варијабилности стандардна девијација и интерквartilни опсег (опсег у коме се налазе вредности варијабле између 25% и 75%, када се поређају по величини -interquartile range, IQR). За категоријске варијабле израчунате су учесталости појединих вредности (апсолутни број испитаника са датом вредношћу) и њихова процентуална заступљеност у целој студијској групи. Резултати дескриптивне статистике су приказани табеларно. Утицај појединих варијабли на исходе (број интеракција, према врстама добијеним различитим проверавачима) је испитан мултиплом линеарном регресијом. За сваки од исхода посебно изграђен је модел методом селекције варијабли уназад (енгл. „backward selection“), пошто је претходно проверено да ли регресиони модел задовољава следеће обавезне услове (164):

1. повезаност независних варијабли и зависних варијабли (исхода) је линеарног карактера;
2. не постоји колинеарност између независних варијабли – проверена је израчунавањем Фактора инфлације варијансе (VIF), који мора бити испод 10, и скором толеранције, који мора бити изнад 0.2.
3. постоји хомосцедастичност, тј. варијабилност резидуала (разлика између опсервираних и вредности израчунатих из формуле мултипле регресије) је слична у свим тачкама модела
4. вредности резидуала су нормално дистрибуиране – проверава се графиком очекивана кумулативна вероватноћа према опсервираној кумулативној вероватноћи

Квалитет модела се проверава израчунавањем прилагођеног коефицијента R^2 , који треба да буде што ближи јединици, и анализом варијансе, чији коефицијент F мора бити статистички значајан. Утицај појединих независних варијабли на одговарајући исход се процењује коефицијентом B , који мора бити значајан (вероватноћа нулте хипотезе „ p “ мора бити мање од 0.05) и чије границе поверења не смеју захватати нулу. Добијени резултати биће приказани графички и табеларно.

4 Резултати

4.1 Основне карактеристике испитаника

У студију је било укључено 511 пацијената, од којих је нешто већа заступљеност мушког пола 285 (55.8%), док је пацијената женског пола било 226 (44.2%). Основне карактеристике испитаника у току хоспитализације приказане су у Табела 1.

Табела 1. Карактеристике пацијената (n = 511)

Карактеристика (варијабла)	Вредност (средња вредност ± стандардна девијација, медијана, интерквартални опсег [IQR])	Тест нормалности (Колмогоров- Смирнов)
Године старости	44.63 ± 11.81, 46.00, [18]	0.055, p=0.001
Број дијагноза	2.52 ± 1.32, 2.00, [2]	0.175, p=0.000
Број придружених коморбидитета	0.59 ± 0.77, 0.00, [1]	0.349, p=0.000
Чарлсонов индекс коморбидитета	1.08 ± 1.31, 1.00, [2]	0.242, p=0.000
Систолни артеријски притисак (mmHg)	128.70 ± 19.66, 130.00, [25]	0.062, p=0.000
Дијастолни артеријски притисак (mmHg)	81.40 ± 11.71, 82.00, [15]	0.110, p=0.000
Фреквенција рада срца (/min)	77.85 ± 11.60, 77.00, [18]	0.059, p=0.000

Просечна дужина хоспитализације износила је око 32 дана. Лабораторијске анализе рађене су код пацијената одмах након пријема у болницу. Присуство алергија на лекове евидентирано је код 54 пацијента (10,6%). Вредности лабораторијских параметара приказани су у Табели 2.

Табела 2. Вредности лабораторијских параметара током хоспитализације (n = 511)

Карактеристика (варијабла)	Вредност (средња вредност ± стандардна девијација, медијана, интерквартални опсег [IQR])	Тест нормалности (Колмогоров- Смирнов)
Број леукоцита (x 10 ⁹ /L)	7.02 ± 2.21, 6.70, [2.7]	0.069, p=0.000
Број еритроцита (x 10 ¹² /L)	4.58 ± 0.51, 4.57, [0.64]	0.032, p=0.200
Број тромбоцита (x 10 ⁹ /L)	252.45 ± 69.21, 248.00, [99]	0.060, p=0.000
Хемоглобин (g/L)	139.20 ± 16.45, 140.00, [18]	0.072, p=0.000
Седиментација (mm/h)	15.20 ± 11.88, 12.00, [13]	0.135, p=0.000
CRP(mg/L)	7.13 ± 12.67, 4.00, [4.2]	0.293, p=0.000
Глукоза (mmol/L)	5.05 ± 1.07, 4.90, [0.9]	0.144, p=0.000
Уреа (mmol/L)	4.39 ± 3.24, 4.10, [2]	0.194, p=0.000
Креатинин (μmol/L)	85.11 ± 16.33, 85.00, [99]	0.062, p=0.000
Мокраћна киселина (μmol/L)	288.61 ± 127.55, 278.00, [118]	0.116, p=0.000
Укупни протеини (g/L)	70.11 ± 6.30, 70.00, [7]	0.073, p=0.000
Укупни билирубин (μmol/L)	8.63 ± 5.68, 7.30, [5]	0.143, p=0.000
Укупни холестерол (mmol/L)	5.15 ± 1.27, 5.00, [7.1]	0.064, p=0.000
Триглицериди (mmol/L)	1.74 ± 1.04, 1.48, [1.26]	0.118, p=0.000
AST (IU/L)	21.26 ± 13.35, 18.00, [11]	0.202, p=0.000

ALT (IU/L)	24.85 ± 16.75, 20.00, [14]	0.161, p=0.000
ALP (IU/L)	73.63 ± 24.18, 69.00, [29]	0.081, p=0.000
GGT (IU/L)	29.99 ± 22.08, 23.00, [19]	0.186, p=0.000
СК (IU/L)	211.08 ± 314.10, 102.00, [131]	0.279, p=0.000
Калијум (mmol/L)	4.38 ± 0.42, 4.37, [0.47]	0.058, p=0.000
Натријум (mmol/L)	140.61 ± 5.60, 141.30, [4]	0.156, p=0.000
Гвожђе (μmol/L)	15.15 ± 6.59, 14.30, [8.2]	0.060, p=0.000

Нешто више од половине испитиване популације имало је дијагнозу шизофреније (257, тј. 50.3% пацијената), док је број пацијената са биполарним и депресивним поремећајем био исти, по 127 пацијената (24.9%). Највећем броју пацијената 381 (74.6%) евидентирана је вишеструка хоспитализација у овој установи, док је број првих хоспитализација забележен код 46 (9%) пацијената, код нешто више пацијената 60 (11.7%) ово је била друга хоспитализација. У табели 3. приказани су придружени коморбидитети и стања пацијената током хоспитализације.

Табела 3. Придружени коморбидитети и стања (n = 511)

Карактеристика (варијабла)	Вредност (број, %)
Хипертензија	125, 24.5%
Инфекција респираторног тракта	109, 21.3%
Дислипидемија	76, 14.9%
Уринарне инфекције	65, 12.7%
Опстипација	50, 9.8%
Дијабетес	49, 9.6%
Анемија	49, 9.6%
Конгестивна срчана инсуфицијенција	42, 8.2%
ХОБП	26, 5.1%
Хипотиреоза	26, 5.1%
Пептички улкус	25, 4.9%
Ренална инсуфицијенција	23, 4.5%
Болести јетре	20, 3.9%
Реуматске болести	20, 3.9%
Инфаркт миокарда	17, 3.3%
Болести периферних крвних судова	17, 3.3%
Деменција	17, 3.3%
Цереброваскуларне болести	16, 3.1%
Малигнитет	16, 3.1%
Леукопенија	12, 2.3%

Више од половине пацијената су били пушачи 338 (66.1%), а нешто мање од 20 % пацијената су конзумирали алкохол, док је психоактивне супстанце конзумирало њих 54 (10,6%).

У Табели 4. приказани су подаци о фармакотерапији пацијената. Сваки пацијент у терапији је имао у просеку 6.71 ± 2.68 лекова. Број различитих терапијских група лекова по АТЦ подели који су прописани болеснику (2. ниво АТЦ класификације) је 4.93 ± 2.17 .

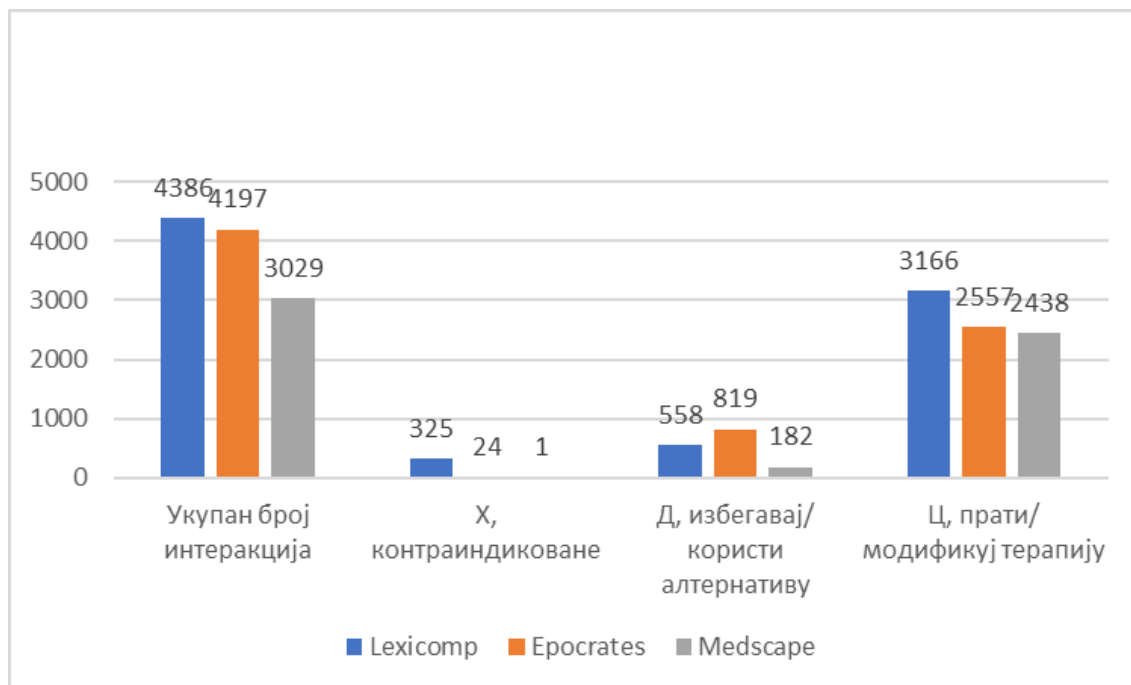
Табела 4. Подаци о фармакотерапији

Групе преписаних лекова	Вредност (број, %)
Антипсихотици	499, 97.7%
Анксиолитици	469, 91.8%
Антиепилептици	426, 83.4%
Антидепресиви	230, 45%
Хипнотици и седативи	201, 39.3%
Антибиотици	170, 33.3%
Антихипертензиви	122, 23.9%
Витамини	121, 23.7%
Диуретици	99, 19.4%
НСАИЛ	97, 19%
Антихолинергици	91, 17.8%
Антациди	69, 13.5%
Хиполипдемици	63, 12.3%
Антиаритмици	53, 10.4%
Лаксативи	50, 9.8%
Антидијабетици	48, 9.4%
Кортикостероиди	44, 8.6%
Антикоагулантни лекови	41, 8%
Бронходилататори	38, 7.4%
Антихистаминици	29, 5.7%
Лекови за болести штитасте жлезде	25, 4.9%
Аналгетици	24, 4.7%
Антитетанусна заштита	23, 4.5%
Антидијароици	18, 3.5%
Лекови против деменције	17, 3.3%
Допаминаргички лекови	11, 2.2%

4.2 Заступљеност и карактеристике потенцијалних интеракција између лекова

Укупан број примењених лекова у испитиваној популацији у току болничког лечења је 3430. Број лекова по пацијенту у току истраживања кретао се од 2 до 22. Применом све три базе претраживача запажено је да је било пацијената код којих није идентификована ниједна потенцијална интеракција и то претрагом Lexicomp® базе-један пацијент, према Eprocrates® бази 4 пацијента и претрагом Medscape® базе 11 пацијената. Потенцијално клинички значајне лек-лек интеракције претрагом Lexicomp® базе (X+D+C) идентификоване су код 4042 комбинације лекова. Међу њима најзаступљеније су биле потенцијалне ЛЛИ нивоа Ц (3166, 78,33%), потом Д (551, 13,63%), док је најнижа фреквенца пронађена за Х класу (325, 8%). У односу на Lexicomp® базу друга два претраживача су имала мањи број идентификованих лек-лек интеракција (Eprocrates® - 4197 и Medscape®- 3029 интеракција). Најзаступљенији нивои озбиљности интеракција били су прети/модификуј терапију према Eprocrates® бази (60,92%) и прати/ пажљиво према Medscape® бази (80,5%). Детаљан упоредан приказ броја идентификованих потенцијалних ЛЛИ претрагом све три базе у току хоспитализације дат је у Графикону 1.

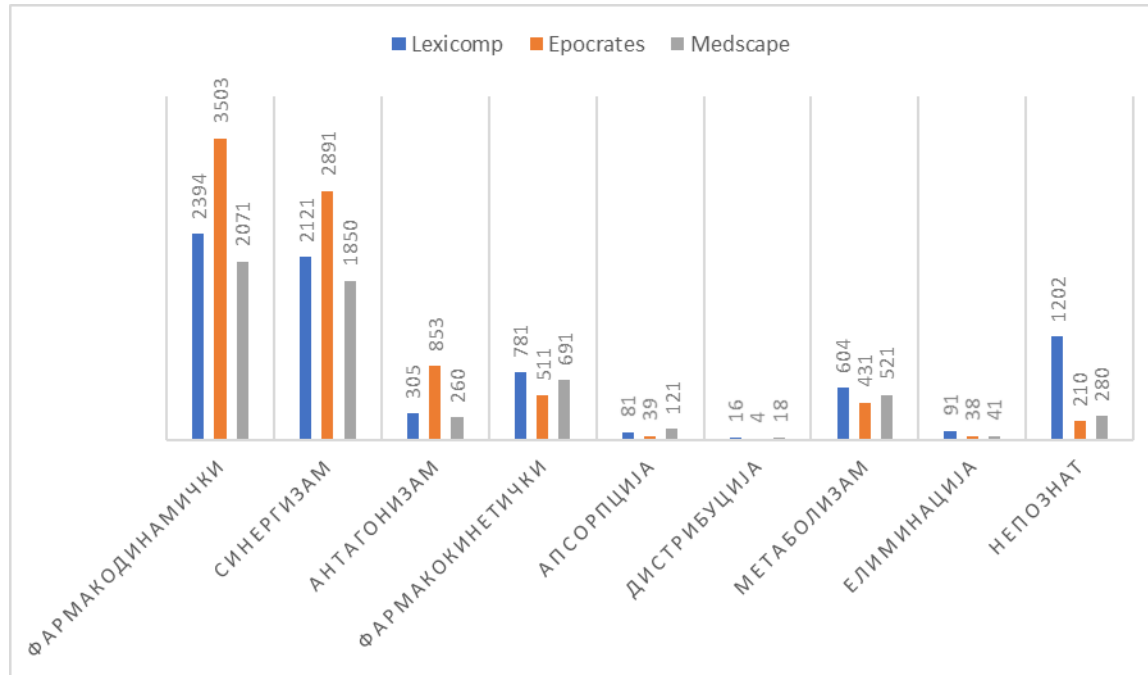
Графикон 1. Број клинички значајних интеракција у односу на претраживаче



Према свим базама података доминантан механизам настанка потенцијалних интеракција између лекова био је фармакодинамски механизам и то по типу синергизма. Зависно од базе претраживача, (Lexicomp® базе 48,5% Eprocrates® 63,3% и Medscape® 60,8%) комбинација лекова доводи до потенцијалних интеракција по типу синергизма. Потенцијалне интеракције непознатог механизма настанка биле су на другом месту по

заступљености, а најређе су биле присутне фармакокинетичке потенцијалне интеракције за Lexicomp® базу, док за друге две базе претраживача непознат механизам интеракције био је најмање заступљен. Упоредни приказ броја потенцијалних ЛЛИ у односу на механизам настанка интеракција приказан је Графиконом 2.

Графикон 2. Механизам настанка потенцијалних интеракција између лекова



Број потенцијалних интеракција у односу на сваки претраживач који је коришћен приказан је у Табели 5. Такође, у табели су приказани и број интеракција за сваки ниво ризика и механизам настанка за базе претраживача Epocrates® и Medscape®, док број интеракција претрагом Lexicomp® базе, поред наведених података, садржи и број интеракција класификованих према озбиљности, потктерпљености научним доказима, очекиваном почетку испољавања и условима примене који могу утицати на појаву интеракција.

Табела 5. Број и карактеристике потенцијалних интеракција између лекова

Карактеристика (варијабла)	Вредност (средња вредност ± стандардна девијација, медијана, интерквартални опсег [IQR])	Тест нормалности (Колмогоров- Смирнов)
Lexicomp® база	8.58 ± 5.16, 7.00, [6]	0.157, p=0.000
Ниво ризика		
X	0.64 ± 0.93, 0.00, [1]	0.347, p=0.000
D	1.09 ± 1.38, 1.00, [2]	0.259, p=0.000
C	6.20 ± 4.18, 5.00, [5]	0.170, p=0.000
B	0.67 ± 0.98, 0.00, [1]	0.367, p=0.000
Механизам настанка		
Фармакодинамске интеракције	4.68 ± 2.93, 4.00, [3]	0.197, p=0.000
Фармакодинамске инт. - синергизам	4.15 ± 2.32, 4.00, [2]	0.211, p=0.000
Фармакодинамске инт. - антагонизам	0.60 ± 1.01, 0.00, [1]	0.363, p=0.000
Фармакокинетичке интеракције	1.53 ± 2.00, 1.00, [2]	0.222, p=0.000
Фармакокинетичке инт. - апсорпција	0.16 ± 0.48, 0.00, [0]	0.507, p=0.000

Фармакокинетичке инт.- дистрибуција	0.03 ± 0.31, 0.00, [0]	0.522, p=0.000
Фармакокинетичке инт.- метаболизам	1.18 ± 1.35, 1.00, [2]	0.232, p=0.000
Фармакокинетичке инт.- елиминација	0.18 ± 0.58, 0.00, [0]	0.509, p=0.000
Интеракције непознатог механизма	2.35 ± 1.65, 2.00, [2]	0.211, p=0.000
Озбиљност		
Мајор- озбиљне интеракције	1.59 ± 1.42, 1.00, [1]	0.185, p=0.000
Moderate- умерене интеракције	8.35 ± 4.25, 5.00, [4]	0.161, p=0.000
Минор – интеракције	0.66 ± 1.16, 0.00, [1]	0.337, p=0.000
Поткрепљеност научним доказима		
Одлично документоване интеракције	0.34 ± 0.60, 0.00, [1]	0.431, p=0.000
Добро документоване интеракције	3.82 ± 2.60, 3.00, [3]	0.201, p=0.000
Задовољавајуће документоване интеракције	4.28 ± 2.79, 4.00, [4]	0.158, p=0.000
Слабо документоване интеракције	0.12 ± 0.53, 0.00, [0]	0.502, p=0.000
Очекиван почетак испољавања		
Брз	0.53 ± 0.95, 0.00, [1]	0.423, p=0.000
Одложени	0.13 ± 0.47, 0.00, [0]	0.522, p=0.000
Није прецизиран	7.81 ± 4.50, 7.00, [5]	0.137, p=0.000
Услови за испољавање		
Пут примене лека	0.66 ± 0.84, 0.00, [1]	0.325, p=0.000
Фармацеутски облик лека	0.39 ± 0.88, 0.00, [0]	0.471, p=0.000
Доза лека	0.13 ± 0.44, 0.00, [0]	0.521, p=0.000
Индикација	0.01 ± 0.11, 0.00, [0]	0.523, p=0.000
Epocrates® база	8.21 ± 5.43, 7.00, [5]	0.148, p=0.000
Ниво ризика		
Контраиндиковане	0.07 ± 0.44, 0.00, [0]	0.527, p=0.000
Избегавати/користи алтернативу	1.60 ± 1.84, 1.00, [3]	0.270, p=0.000
Пратити/ модификују терапију	5.00 ± 4.45, 4.00, [4]	0.187, p=0.000
Савет/ опрез	1.63 ± 1.61, 1.00, [3]	0.229, p=0.000
Механизам настанка		
Фармакодинамске интеракције	6.86 ± 4.33, 6.00, [5]	0.173, p=0.000
Фармакодинамске инт.- синергизам	5.66 ± 3.59, 5.00, [4]	0.163, p=0.000
Фармакодинамске инт.- антагонизам	1.67 ± 1.47, 2.00, [2]	0.186, p=0.000
Фармакокинетичке интеракције	1.00 ± 1.53, 0.00, [2]	0.288, p=0.000
Фармакокинетичке инт.-апсорпција	0.08 ± 0.34, 0.00, [0]	0.533, p=0.000
Фармакокинетичке инт.- дистрибуција	0.01 ± 0.09, 0.00, [0]	0.528, p=0.000
Фармакокинетичке инт.- метаболизам	0.84 ± 1.25, 0.00, [1]	0.324, p=0.000
Фармакокинетичке инт. - елиминација	0.07 ± 0.36, 0.00, [0]	0.532, p=0.000
Интеракције непознатог механизма	0.41 ± 0.84, 0.00, [1]	0.418, p=0.000
Medscape® база	5.93 ± 4.78, 5.00, [5]	0.157, p=0.000
Ниво ризика		
Контраиндиковане	0.01 ± 0.20, 0.00, [0]	0.520, p=0.000
Озбиљна- користи алтернативу	0.36 ± 0.86, 0.00, [0]	0.449, p=0.000
Пратити/ пажљиво	4.77 ± 3.84, 4.00, [5]	0.161, p=0.000
Блага	0.80 ± 1.19, 0.00, [1]	0.276, p=0.000
Механизам настанка		
Фармакодинамске интеракције	4.05 ± 3.18, 3.00, [3]	0.168, p=0.000
Фармакодинамске инт.- синергизам	3.62 ± 2.65, 3.00, [3]	0.185, p=0.000
Фармакодинамске инт.- а антагонизам	0.51 ± 1.04, 0.00, [1]	0.406, p=0.000
Фармакокинетичке интеракције	1.35 ± 1.93, 1.00, [2]	0.257, p=0.000
Фармакокинетичке инт. - апсорпција	0.24 ± 0.57, 0.00, [0]	0.482, p=0.000
Фармакокинетичке инт.- дистрибуција	0.04 ± 0.20, 0.00, [0]	0.537, p=0.000
Фармакокинетичке инт.- метаболизам	1.02 ± 1.59, 0.00, [2]	0.292, p=0.000
Фармакокинетичке инт. - елиминације	0.08 ± 0.40, 0.00, [0]	0.527, p=0.000
Интеракције непознатог механизма	0.55 ± 0.95, 0.00, [1]	0.382, p=0.000

4.3 Најчешће потенцијалне интеракције између лекова

Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према категоријама озбиљности за Lexicomp® базу података приказане су у Табели 6. У приказаним најчешћим потенцијалним интеракцијама између лекова учествовали су: антипсихотици (оланзапин, клозапин, халоперидол, рисперидон, левомепромазин), бензодиазепини (мидазолам, лоразепам, диазепам, бромазепам), антиепилептици (валпроинска киселина, карбамазепин, ламотригин), антидепресиви (серталин, есциталопрам), инхибитори протонске пумпе (пантопразол), диуретици (спиронолактон, фуросемид), бета-блокатори (бисопролол, пропранолол), статини (аторвастатин, росувастатин), антагонисти H₂ рецептора (ранитидин), антибиотици (метронидазол, цефтриаксон), антиеметици (метоклопрамид), тиреоидни хормони (левотироксин), бронходилататори (аминофилин, ипратропијум-бромид), антидијароици (лоперамид) и калијум-хлорид.

Најчешће контраиндиковане X потенцијалне интеракције по Lexicomp® бази су истовремена примена оланзапина и бензодиаземина (n = 146; 45%). Информације о прописивању оланзапина посебно препоручују избегавање комбинације интрамукуларног оланзапина са парентералним бензодиаземином због ризика од адитивних нежељених ефеката (кардиореспираторна депресија, прекомерна седација). Клинички значај и озбиљност ове интеракције могу бити нижи код оралне примене оланзапина и бензодиаземина.

Табела 6. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према Lexicomp® бази, нивоа ризика X- избећи примену

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Механизам настанка	Број интеракција (број, %)
1.Диазепам-Оланзапин	Повећан ризик од нежељених ефеката (кардиореспираторна депресија, прекомерна седација). Препорука се односи на избегавање истовремене примене парентералних бензодиаземина и оланзапина. Фармаколошки ефекти се могу очекивати и при оралној употреби, али недостају специфичне препоруке. Интеракција зависи од пута примене лека.	ФД-синергизам	48 (14,77%)
2.Мидазолам-Оланзапин			36 (11,08%)
3.Лоразепам-Оланзапин			32 (9,85%)
4.Бромазепам-Оланзапин			27 (8,31%)
5.Диазепам-Метронидазол	Метронидазол (системски) може појачати нежељени/токсични ефекат производа који садрже пропилен гликол или алкохол (нпр. парентерални бензодиазепини). Пријављене реакције су се кретале од благих кардиоваскуларних ефеката до смртог исхода.	Непознат	25 (7,69%)
6.Ипратропијум бромид/фенотерол-Оланзапин	Повећан ризик од нежељених дејстава истовремена употреба ипратропијума са лековима који имају антихолинергична својства (нпр. задржавање урина, констипација, тахикардија, сува уста, итд.).	ФД- синергизам	19 (5,84%)

7.Карбамазепин-Диазепам	Карбамазепин може појачати мијелосупресивни ефекат клозапина.	ФК, индукција ензима	19 (5,84%)
8.Карбамазепин-Клозапин	Карбамазепин може смањити концентрацију клозапина у серуму.	СУР1А2, СУР2Ц и СУР3А4.	17 (4,92%)
9.Лоразепам-Метронидазол	Метронидазол (системски) може појачати нежељени/токсични ефекат производа који садрже пропилен гликол или алкохол (нпр. парентерални бензодиазепини). Пријављене реакције су се кретале од благих кардиоваскуларних ефеката до смртог исхода.	Непознат	13 (4%)
10.Калијум хлорид-Оланзапин	Антихолинергички агенси могу појачати улцерогени ефекат калијум хлорида. Орални облици калијум хлорида су контраиндиковани код пацијената са поремећеним пражњењем желуца (нпр. антихолинергика) због ризика од иритације желуца и црева повезаних са продуженим контактом између ових лекова и слузокоже ГИТ-а.	ФК-дистрибуција	8 (2,5%)

ФД- фармакодинамски, ФК- фармакокинетички

Најчешће интеракције Д категорије којима се саветује измена терапије чине интеракције између клозапина и бензодиазепина (чак 25%). Детаљан приказ комбинације лекова које могу да доведу до интеракција озбиљности Д категорије - измена терапије, приказан је у табели 7.

Интеракција нивоа озбиљности Ц – пратити пацијента, има највише, чак 3166. Валприонска киселина је лек који најчешће ступа у интеракцију са другим лековима и чини око 35% свих интеракција ове групе. Најбројније су интеракције са диазепамом (277; 8,74%), халоперидолом (246; 7,77%), онзапином (192; 6,06%), бромазепамом (152; 4,80%) и клозапином (109; 3,44%). Сваки од наведених лекова који ступају у интеракцију потенцира депресију централног нервног система (ЦНС). Такви ефекти могу укључивати и атаксију, конфузију, поспаност, депресију дисања и слабост. Механизам настанка је фармакоконически- синергизам.

Табела 7. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према Lexicomp® бази, нивоа ризика Д- измена терапије

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Механизам настанка	Број интеракција (број, %)
1.Лоразепам-Валпроична киселина	Валпроати могу повећати концентрацију лоразепама у серуму. Пратити појачане ефекте лоразепама, посебно депресију ЦНС-а.	ФК-смањење метаболизма глукуронида	62 (11,11%)
2.Диазепам-Клозапин	Бензодиазепини могу да појачају нежељене/токсичне ефекте клозапина:		53 (9,50%)
3.Лоразепам-Клозапин	хиперсаливација, тешка респираторна депресија, хипотензија, несвестица или делиријум.	Непознат	45 (9,85%)
4.Бромазепам-Клозапин			41 (7,35%)
5.Халоперидол-Лоразепам	Бензодиазепини могу да појачају нежељене/токсичне ефекте халоперидола: хиперсаливација, тешка респираторна депресија, хипотензија, несвестица или делиријум.	Непознат	36 (6,45%)
6.Халперидол-Клозапин	Појачан ризик од нежељених дејстава: хиперсаливација, тешка респираторна депресија, хипотензија, несвестица или делиријум	Непознат	34 (6,09%)
7.Оланзапин-Клозапин	Антихолинергици могу да појачају ефекат гастроинтестиналне хипомотилности (опстипација, мучнина, абдоминални бол, повраћање) клозапина.	ФД, синергизам	27 (4,84%)
8.Валпроинска кис.-Золпидем			22 (3,94%)
9.Левомепромазин-Валпроинска киселина	Повећана депресија ЦНС-а	ФД-синергизам	17 (3,05%)
10.Левомепромазин-лоразепам			15 (2,69%)

ФД- фармакодинамски, ФК- фармакокинетички

У табели 8. приказане су начешће потенцијалне интеракције Epocrates® базе које су контраиндиковане. Има их укупно 24, доста мање у односу на број интеракција Х категорије озбиљности према Lexicomp® бази. Међутим, број интеракција категорије озбиљности Избегавај/ Користи алтернативу Epocrates® базе (најзначајније су приказане у Табели 9.) има доста више, чак 819 у односу на Д категорију Lexicomp® базе којих је 325. Поређењем две клинички најзначајније категорије ове две базе лекова, уочава се да су приближно исто заступљене, односно да оне чине око 20% интеракција од укупног броја потенцијално идентификованих интеракција лекова. Односно, збир интеракција које припадају категоријама Х и Д је 883 интеракције од 4386 укупно идентификоване интеракције Lexicomp® базе, а број интеракција категорија Контраиндиковано и Избегавај/ Користи алтернативу Epocrates® базе је 843 од 4198 интеракција идентификованих овом базом лекова.

Табела 8. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према Ероcrates® бази, нивоа ризика - Контраиндикована

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Механизам настанка	Број интеракција (број, %)
1. Калијум хлорид-Оланзапин	Индикувана за оралне облике калијума; комбинација може одложити пролаз чврстог калијума кроз ГИТ, инкр. ризик од улцеративних/стенотичних лезија (антихолинергици успоравају гастроинтестинални транзит, повећавају локалну изложеност високој концентрацији калијума).	ФК-дистрибуција	8 (33%)
2. Калијум хлорид-Халоперидол			6 (25%)
3. Калијум хлорид-Клозапин			4 (16%)
4.Лоразепам-Метоклопрамид	Комбинација може да повећа респираторну и депресију ЦНС-а, као и психомоторна оштећења	ФД- синергизам	3 (12,5%)
5.Мидазолам-Метоклопрамид			3 (12,5%)

ФД- фармакодинамски, ФК- фармакокинетички

Табела 9. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према Ероcrates® бази, нивоа ризика - Избегавај/ Користи алтернативу

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Механизам настанка	Број интеракција (број, %)
1.Лоразепам-Валпроична киселина	Валпроати могу повећати концентрацију лоразепама у серуму. Пратити појачане ефекте лоразепама, посебно депресију ЦНС-а.	ФК-смањење метаболизма глукуронида	62 (7,6%)
2.Халоперидол-Мидазолам	Повећан ризик од нежељених ефеката (кардиореспираторна депресија, прекомерна седација, ортостацка синкопа).	ФД-синергизам	55 (6,7%)
3. Диазепам-Оланзапин			48 (5,9%)
4.Оланзапин-Мидазолам			36 (4,4%)
5.Халоперидол-Клозапин	Комбинација може повећати. ризик од продужења QT интервала, срчане аритмије, хипотензија (укључујући ортостазу, синкопу), депресија ЦНС-а, психомоторно оштећење, напади, тешка констипација и други антихолинергички нежељени ефекти	ФД-синергизам	34 (4,15%)

ФД- фармакодинамски, ФК- фармакокинетички

У табели 10. приказане су најчешће интеракције лекова Medscape® базе којих укупно има најмање у односу на остале - 3029 интеракција. Такође, најмањи проценат око 6%, 183 интеракција чине клинички значајне интеракције интеракције, тј. категорије Контраиндикована и Озбиљна /Користи алтернативу.

Табела 10. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова према Medscape® бази, нивоа ризика – Контраиндикована и Озбиљна /Користи алтернативу

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Механизам настанка	Број интеракција (број, %)
Контраиндикована			
1.Еритромицин-Симвастатин	Еритромицин повећава ниво или ефекат симвастатина утичући на метаболизам јетреног ензима CYP3A4.	ФК- метаболизам инхибитор CYP3A4	1(0,03%)
Озбиљна/Користи алтернативу			
1.Клозапин-Оланзапин	Комбинација може повећати. ризик од продужења QT интервала, срчане аритмије, хипотензија	ФД- синергизам	27 (0,9 %)
2.Карбамазепин-Диазепам	Карбамазепин ће смањити ниво или ефекат диазепам утичући на метаболизам ензима CYP3A4.	ФК- метаболизам индуктор CYP3A4	19 (0,6 %)
3.Карбамазепин-Клозапин	Карбамазепин ће смањити ниво или ефекат клозапина утичући на метаболизам ензима CYP3A4	ФК- метаболизам индуктор CYP3A4	17(0,56 %)
4.Карбамазепин-Халоперидол	Карбамазепин ће смањити ниво или ефекат халоперидола утичући на метаболизам ензима CYP3A4	ФК- метаболизам индуктор CYP3A4	15(0,5 %)
5.Еритромицин-Диазепам	Еритромицин повећава ниво или ефекат диазепам утичући на метаболизам јетреног ензима CYP3A4	ФК- метаболизам инхибитор CYP3A4	7(0,23%)

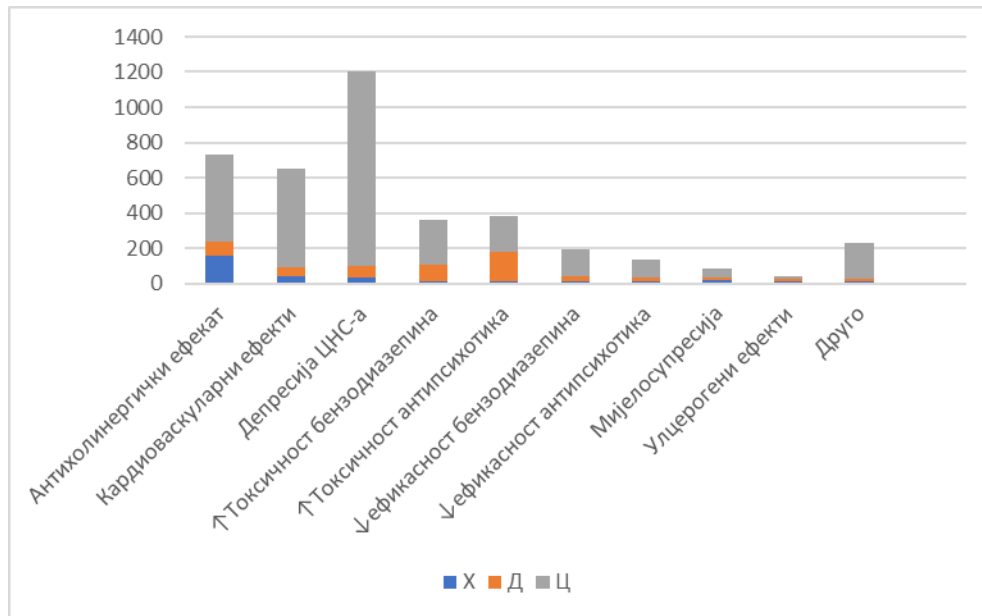
ФД- фармакодинамски, ФК- фармакокинетички

4.4 Очекивани исходи потенцијалних клиничких значајних интеракција, савети и препоруке за управљање лек-лек интеракцијама

На Графиконима 3, 4 и 5 приказане су учесталости могућих клиничких исхода потенцијалних интеракција између лекова по базама. Најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова Lexicomp® и Medscapes® базе је депресија ЦНС-а. Док је према Eprocrates® бази података најчешћи клинички исход интеракција био антихолинергички ефекат, депресија ЦНС-а је била на другом месту. Редослед учесталости осталих могућих клиничких исхода није се у великој мери разликовао међу базама, па су тако према Lexicomp® и Eprocrates® бази на трећем месту били кардиоваскуларни ефекти

који могу довести до промена у крвном притиску, фреквенцији и ритму рада срца. Према Medscapes® бази редослед је био обрнут: на другом месту били су ефекти на кардиоваскуларни систем, а на трећем антихолинергички ефекти. Према Medscapes® бази у односу на друге две базе изражајнији су (у већем проценту су заступљене у односу на друге клиничке исходе) ефекти који се односе на повећање токсичности бензодиазепина или антипсихотика, као и смањење ефикасности истих лекова.

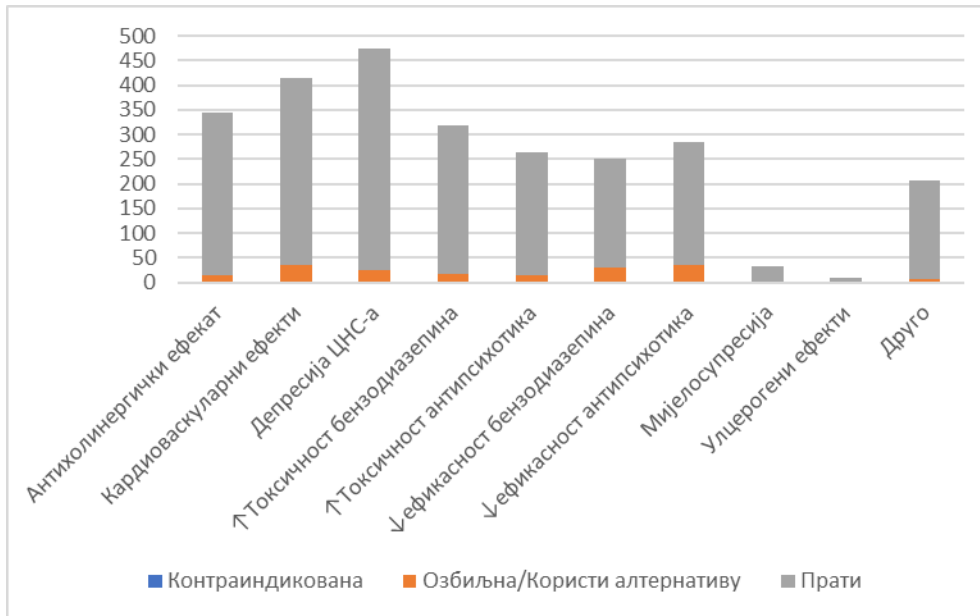
Графикон 3. Учесталост могућих клиничких исхода потенцијалних интеракција лекова идентификовани базом Lexicomp®



Графикон 4. Учесталост могућих клиничких исхода потенцијалних интеракција лекова идентификовани базом Epocrates®



Графикон 5. Учесталост могућих клиничких исхода потенцијалних интеракција лекова идентификовани базом Medscapes®



Монографије интерагујућих парова лекова коришћене су као извор података у циљу избегавања потенцијално клинички значајних лек-лек интеракција. База података Lexicomp® пружа нешто детаљније претпријаве у односу на Epocrates® и Medscape® базу. Предложене терапијске интервенције и савети приказани су у Графиконима 6. 7. и 8.

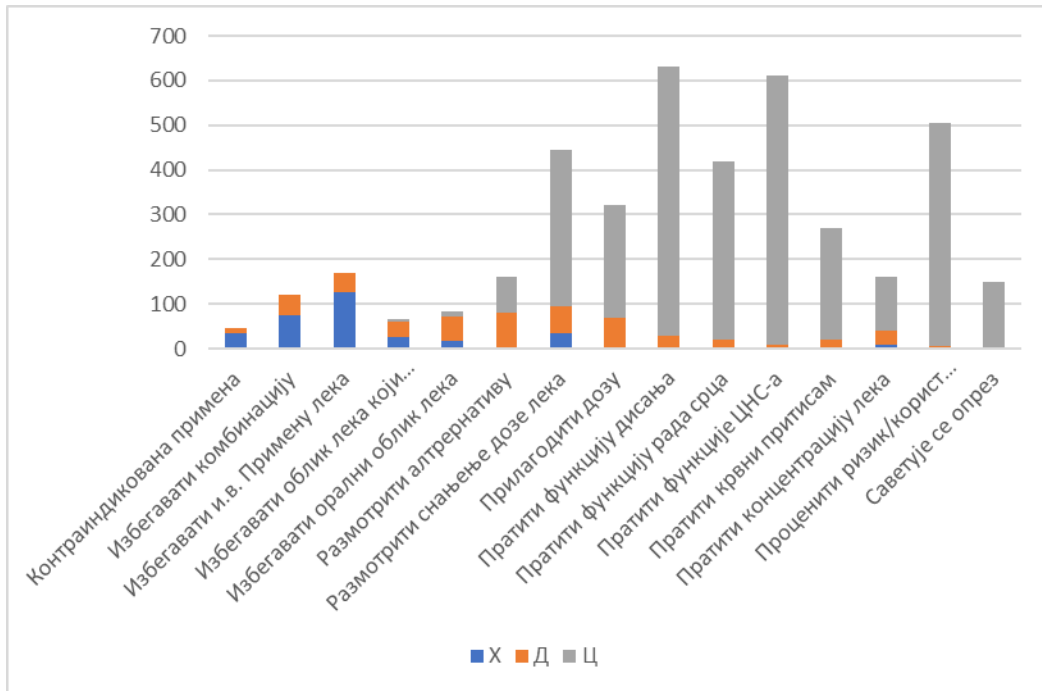
За Lexicomp® базу, најчешће препоруке за ниво X-контраиндиковани ниво ризика односе се на пут и облик примене лека. Према томе, најчешће треба избегавати истовремену интравенску употребу лека. Комбинација је контраиндикована и треба смањити дозу лека. Код категорије Д- (измена терапије) највише се саветује коришћење алтернативног лека као и разматрања у вези смањења и промене дозирања лека. Ниво ризика Ц (прати пацијента) код већине пацијената се препоручује спровођење одговарајућег плана праћења како би се на време уочили нежељени догађаји. Саветује се праћење функција дисања, ЦНС-а и рада срца.

По Epocrates® бази најчешћи савет био је да се процени однос ризика и користи истовремене примене лека (већином за потенцијалне интеракције типа Прати/модификуј терапију), а након тога је саветовано праћење функција ЦНС-а, дисања и рада срца. За потенцијалне интеракције типа Контраиндиковане најчешће препоруке су да се не користи пер ос облик лека. Док су за категорију избегавај/користи алтернативу најчешће препоруке да се избегава примена или користи алтернативни лек и да се размотри смањење и прилагођавање дозе лека.

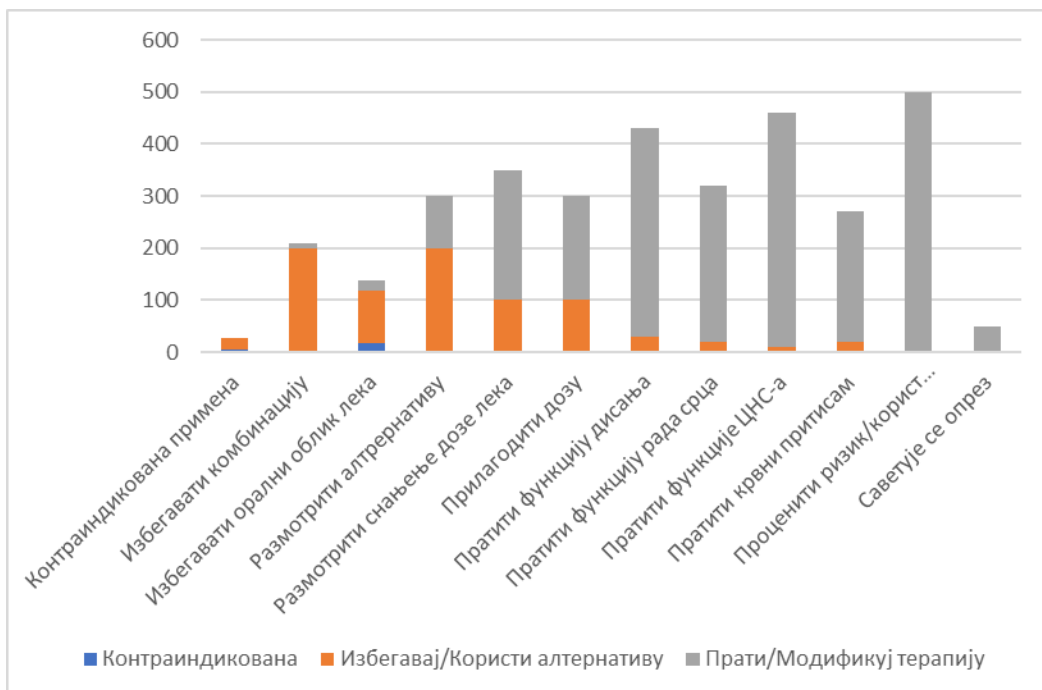
Према Medscape® бази најчешће се саветује да се комбинација лекова користи уз опрез и пажљиво праћење болесника, а након тога најчешћи савет је да се терапија модификује или користи алтернатива. Ови савети су се односили на потенцијалне интеракције типа

Прати пажљиво. 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.

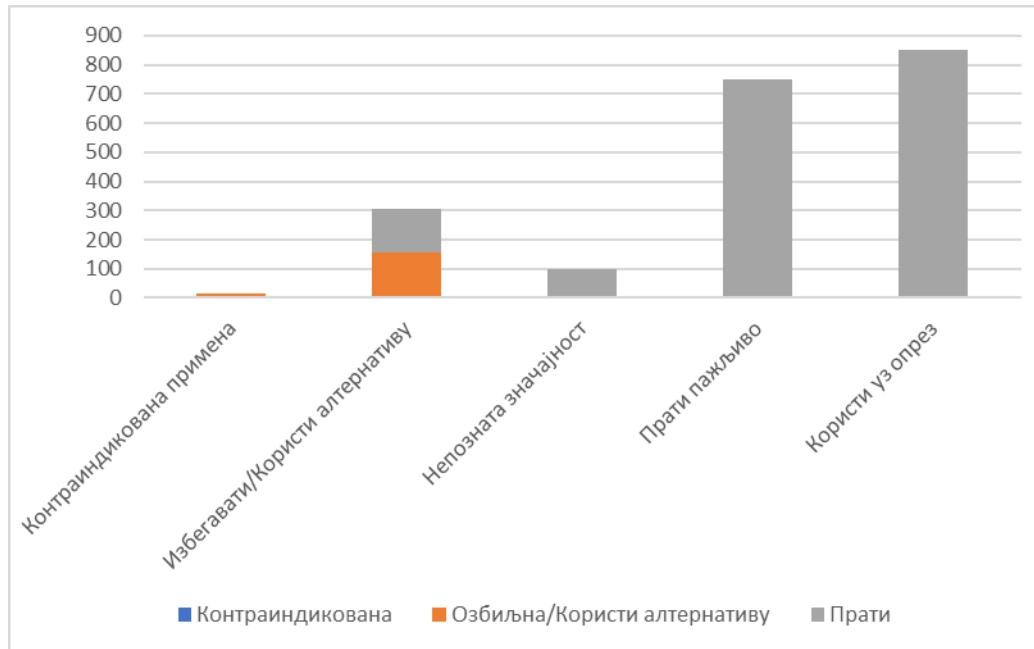
Графикон 6. Савети и препоруке за управљање лек- лек интеракција према Lexicomp® бази



Графикон 7. Савети и препоруке за управљање лек- лек интеракција према Eprocrates® бази



Графикон 8. Савети и препоруке за управљање лек- лек интеракција према Medscape® бази



4.5 Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова

Утицај варијабли на број интеракција према врстама добијеним различитим проверачима је испитан мултиплом линеарном регресијом. За сваки од исхода посебно изграђен је модел методом селекције варијабли уназад (енгл. „backward selection“). Добијени резултати претрагом Lexicomp® базе приказани су у Табелама 11. до Табела 17. Ту су представљени фактори ризика за укупан број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе, затим фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција али према нивоу ризика, механизму и озбиљности настанка потенцијалних интеракција. Од фактора који су анализирани у овом истраживању утврђено је да су значајни позитивни предиктори претрагом лекова уз помоћ Lexicomp® базе: CRP, глукоза, број прописаних лекова, примена антикоагуланаса, антибиотика, антацида, НСАИЛ, антитетанусне заштите, витамина, присуство дислипидемије, број придружених коморбидитета, број интеракција код којих пут примене, фармацеутски облик и доза лека повећавају испољавање интеракције. Негативна повезаност је са бројем потенцијалних интеракција између лекова показана за следеће варијабле: број леукоцита, триглицериди, примена антипсихотика, хипнотика и седатива, антидепресиваа, антиепилептика, допаминергичких лекова, антиаритмика, антихистаминика, број дијагноза, присуство уринарне инфекције, хипертензије и алергије.

На Графиконима 9. 10. и 11. приказане су нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу - Број потенцијалних интеракција између

лекова претрагом Lexicomp® базе (односе се на укупан број интеракција и према механизму настанка интеракција-фармакодинамске и фармакокинетичке).

Табела 11. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе

Варијабле	В	р	95% CI за В	Статистика колинеарности	
				Толеранција	VIF
Број леукоцита	-0.151	0.006	-0.260 ; -0.043	0.815	1.226
CRP	0.020	0.046	0.000 ; 0.039	0.772	1.296
Глукоза	0.325	0.003	0.109; 0.540	0.882	1.134
Триглицериди	-0.272	0.034	-0.524 ; -0.021	0.685	1.461
Број прописаних лекова	1.860	0.000	1.662 ; 2.059	0.166	6.006
Примена антипсихотика	-1.627	0.036	-3.145 ; -0.108	0.888	1.126
Примена хипнотика и седатива	-0.649	0.012	-1.153 ; -0.145	0.763	1.310
Примена антидепресива	-1.275	0.000	-1.879 ; -0.670	0.519	1.926
Примена антиепилептика	-0.636	0.047	-1.265 ; -0.008	0.856	1.168
Примена допаминергичких лекова	-2.681	0.001	-4.283 ; -1.078	0.868	1.152
Примена антиаритмика	-0.865	0.031	-1.653 ; -0.078	0.814	1.228
Примена антикоагуланаса	1.729	0.000	0.839 ; 2.620	0.802	1.247
Примена антибиотика	1.262	0.000	0.617 ; 1.907	0.508	1.970
Примена антацида	2.558	0.000	1.735 ; 3.381	0.594	1.684
Примена антихистаминика	-1.120	0.032	-2.141 ; -0.100	0.842	1.188
Примена НСАИЛ	1.165	0.000	0.534 ; 1.796	0.766	1.306
Примена антитетанусне заштите	1.566	0.006	0.448 ; 2.684	0.874	1.145
Примена витамина	1.910	0.000	1.278 ; 2.542	0.649	1.540
Број дијагноза	-1.306	0.000	-1.695 ; -0.918	0.180	5.557
Присуство дислипидемије	1.332	0.001	0.533 ; 2.130	0.582	1.719
Присуство уринарне инфекције	-0.861	0.029	-1.631 ; -0.090	0.712	1.404
Присуство хипертензије	-1.301	0.000	-1.970 ; -0.631	0.566	1.765
Број придружених коморбидитета	0.838	0.000	0.410 ; 1.266	0.436	2.292
Присуство алергије	-1.276	0.001	-1.992 ; -0.560	0.944	1.059
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.878	0.000	0.584 ; 1.172	0.772	1.296
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.724	0.000	0.447 ; 1.001	0.800	1.250
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	1.328	0.000	0.761 ; 1.894	0.743	1.346

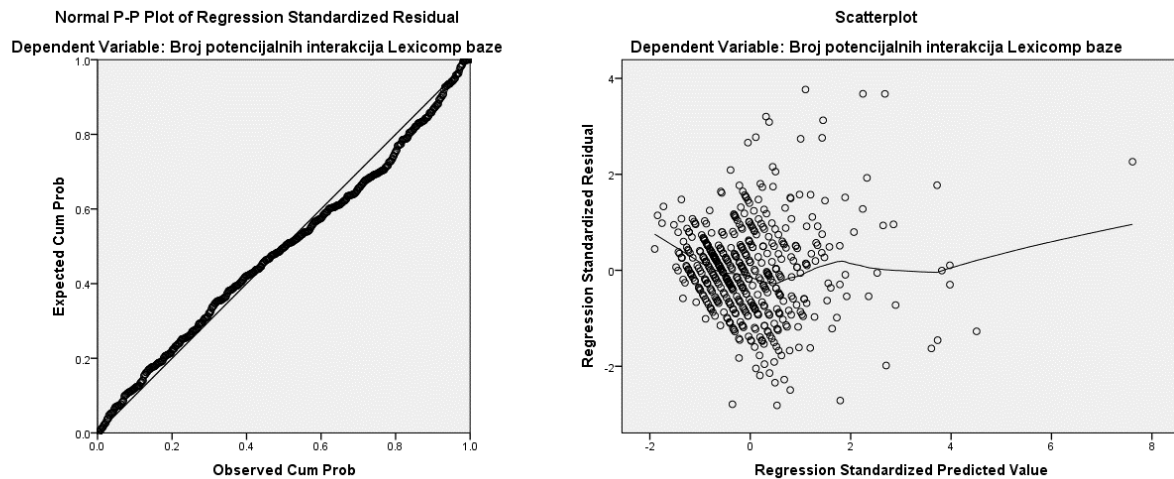
$R^2 = 0.767$; $F(p) = 51.91$ (0.000*)

Скраћенице: В – Нестандардизовани коефицијент; CI – Интервал поверења; VIF- Фактор инфлације варијансе; р – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R^2 - коефицијент детерминације, F- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за: број еритроцита, хемоглобин, уреу, креатинин, мокраћну киселину, укупне протеине, укупни билирубин, AST, ALT, ALP, СК, GGT, калијум, натријум, гвожђе, систолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, Чарлсонов индекс коморбидитета, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, пушачки статус, присуство инфекције респираторног тракта, присуство реналне инсуфицијенције, присуство цереброваскуларних болести, присуство болести јетре, присуство болести периферних крвних судова, присуство деменције, присуство малигнитета, присуство ХОБП-а, присуство леукопеније, присуство анемије, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство реуматске болести, присуство дијабетеса, присуство инфаркта миокарда, присуство опстипације, примена лекова против деменције, примена бронходилататора, примена хиполипемика, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена антихолинергика, примена антидијароика, примена диуретика, примена аналгетика, примена лаксатива, примена кортикостероида,

примена лекова против болести штитасте жлезде, примена анксиолитика, број интеракција насталих услед индикације

Графикон 9. Нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе



Табела 12. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе према нивоу ризика

Варијабле	B	p	95% CI	Статистика колинеарности	
				Толеранција	VIF
(X)- избећи примену					
Број леукоцита	0.033	0.019	0.005 ; 0.060	0.909	1.100
Глукоза	-0.062	0.044	-0.123 ; -0.002	0.799	1.251
Примена анксиолитика	-0.229	0.040	-0.447 ; -0.010	0.937	1.067
Примена антихолинергичких лекова	0.204	0.010	0.048 ; 0.360	0.954	1.049
Примена антикоагуланаса	0.356	0.003	0.118 ; 0.593	0.813	1.231
Примена антибиотика	0.276	0.004	0.091 ; 0.462	0.442	2.262
Примена антацида	-0.244	0.001	-0.435 ; -0.052	0.786	1.273
Примена антидијабетика	0.258	0.037	0.016 ; 0.501	0.674	1.483
Примена антихистаминака	0.500	0.001	0.215 ; 0.785	0.777	1.286
Примена бронходилататора	-0.640	0.003	-1.056 ; -0.223	0.283	3.533
Примена антидијароика	-0.409	0.013	-0.732 ; -0.086	0.953	1.049
Присуство респираторне инфекције	-0.351	0.001	-0.557 ; -0.144	0.455	2.198
Број придружених коморбидитета	0.159	0.033	0.013 ; 0.305	0.270	3.698
Присуство ХОБП-а	-0.554	0.028	-1.047 ; -0.061	0.288	3.475
Присуство реналне инсуфицијенције	0.309	0.047	0.004 ; 0.613	0.848	1.179
Присуство алергије	-0.253	0.010	-0.443 ; -0.062	0.957	1.045

Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.594	0.000	0.520 ; 0.668	0.876	1.141
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	0.145	0.048	0.001 ; 0.290	0.825	1.213
$R^2 = 0.489$; $F(p) = 22.1 (0.000^*)$					
Д- измена терапије					
Укупни билирубин	-0.017	0.047	-0.034 ; -0.000	0.957	1.045
Дијагноза	-0.237	0.000	-0.360 ; -0.114	0.860	1.163
Број АТС група лекова 2. ниво класиф.	0.180	0.000	0.103; 0.257	0.211	1.134
Примена хипнотика и седатива	-0.243	0.023	-0.452 ; -0.033	0.837	1.195
Примена допаминергичких лекова	-0.976	0.005	-1.657 ; -0.295	0.912	1.097
Примена хиполипемика	0.955	0.006	0.282 ; 1.628	0.182	5.501
Примена антацида	0.616	0.000	0.285 ; 0.958	0.694	1.441
Број дијагноза	-0.246	0.000	-0.382 ; -0.111	0.281	3.559
Присуство дислипидемије	-1.093	0.000	-1.705 ; -0.481	0.188	5.324
Присуство цереброваскуларних болести	0.685	0.025	0.088 ; 1.282	0.823	1.215
Присуство малигнитета	-0.921	0.002	-1.490 ; -0.352	0.906	1.104
Конзумација алкохола	-0.286	0.031	-0.547 ; -0.026	0.904	1.107
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	-0.225	0.001	-0.352 ; -0.099	0.789	1.267
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.683	0.000	0.563 ; 0.802	0.821	1.218
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	0.320	0.008	0.084 ; 0.1556	0.812	1.232
$R^2 = 0.383$; $F(p) = 17.669 (0.000^*)$					
Ц- пратити пацијента					
Године старости	-0.024	0.020	-0.045 ; -0.004	0.678	1.474
Глукоза	0.464	0.000	0.252 ; 0.675	0.763	1.311
Мокраћна киселина	0.002	0.013	0.000 ; 0.004	0.911	1.097
Триглицериди	-0.349	0.001	-0.563 ; -0.135	0.790	1.266
Број АТС група лекова 2. ниво класиф.	1.699	0.000	1.523 ; 1.876	0.177	5.658
Примена антиепилептика	-0.781	0.007	-1.351 ; -0.211	0.873	1.145
Примена антикоагуланаса	1.674	0.000	0.854 ; 2.494	0.793	1.261
Примена антибиотика	1.519	0.000	0.976 ; 2.061	0.603	1.660
Примена антацида	2.159	0.000	1.391 ; 2.926	0.572	1.748
Примена кортикостероида	1.033	0.025	0.132 ; 1.935	0.615	1.626
Примена антихистаминика	-1.431	0.006	-2.453 ; -0.409	0.703	1.422
Примена бронходилататора	1.313	0.005	0.391 ; 2.236	0.671	1.490
Примена НСАИЛ	1.053	0.000	0.475 ; 1.631	0.766	1.305
Примена лаксатива	1.233	0.001	0.490 ; 1.976	0.808	1.238
Примена антитетанусна заштите	1.739	0.001	0.729 ; 2.749	0.897	1.114
Примена витамина	1.765	0.000	1.177 ; 2.352	0.630	1.587
Број дијагноза	-0.678	0.000	-1.033 ; -0.323	0.180	5.544
Присуство дислипидемије	1.182	0.001	0.474 ; 1.891	0.619	1.616
Присуство хипертензије	-0.689	0.033	-1.322 ; -0.057	0.532	1.879
Број придружених коморбидитета	0.989	0.000	0.531 ; 1.448	0.319	3.137
Присуство пептичког улкуса	1.144	0.036	0.078 ; 2.211	0.743	1.346
Присуство дијабетеса	1.058	0.018	0.179 ; 1.938	0.866	1.155
Пушачки статус	0.515	0.025	0.064 ; 0.965	0.944	1.059
Бр. инт. код којих је фарм. пут лека ↑ испољавање интеракције	0.574	0.000	0.310 ; 1.837	0.806	1.241
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	0.717	0.006	0.208 ; 1.226	0.769	1.300
$R^2 = 0.703$; $F(p) = 41.155 (0.000^*)$					

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R^2 - коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за **ниво ризика Х-избећи примену**: број еритроцита, хемоглобин, триглицериди, мокраћна киселина, креатинин, укупни билирубин, *CRP*, *AST*, *ALT*, *ALP*, *СК*, *GGT*, калијум, гвожђе, уреа, укупни протеини, систолни артеријски притисак, број интеракција насталих услед индикације, конзумирање психоактивних супстанци, присуство болести периферних крвних судова, присуство деменције, присуство малигнитета, конзумирање алкохола, присуство анемије, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, број хоспитализација, примена антихипертензива, присуство опстипације, присуство цереброваскуларних болести, присуство болести јетре, присуство леукопеније, пушачки статус, примена диуретика, присуство реуматске болести, примена аналгетика, присуство инфаркта миокарда, примена лаксатива, примена кортикостероида, примена лекова за болести штитасте жлезде, присуство дијабетеса, присуство дислипидемије, примена хипнотика и седатива, примена витамина, трајање хоспитализације, године старости, број дијагноза, број тромбоцита, примена антидепресива, примена антиаритмика, укупни холестерол, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, примена допаминергичких лекова, број различитих прописаних АТС група лекова 2. ниво класификације, пол, седиментација, антитетанусна заштита, примена антипсихотика, примена лекова против деменције, примена *НСАИЛ*, присуство пептичког улкуса, присуство хипертензије, примена антиепилептика, присуство уринарне инфекције. **За ниво ризика Д- измена терапије**: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, креатинин, уреа, мокраћна киселина, глукоза, укупни протеини, укупни холестерол, триглицериди, калијум, натријум, гвожђе, седиментација, *CRP*, *СК*, *GGT*, *AST*, *ALP*, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, број придружених коморбидитета, Чарлсонов индекс коморбидитета, године старости, пол, трајање хоспитализације, присуство пептичког улкуса, присуство инфаркта миокарда, присуство болести периферних крвних судова, присуство леукопеније, присуство уринарне инфекције, присуство реуматске болести, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство хипертензије, присуство инфекције респираторног тракта, присуство *ХОБП-а*, присуство опстипације, присуство алергије, присуство болести јетре, присуство деменције, пушачки статус, антитетанусна заштита, примена кортикостероида, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена лаксатива, примена лекова против деменције, примена бронходилататора, примена витамина, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена антихолинергика, примена антидијароика, примена антидепресива, примена антипсихотика, примена антиаритмика, примена антикоагулантних лекова, примена аналгетика, примена антихистаминика, примена антиепилептика, примена диуретика, примена антибиотика, конзумирање психоактивних супстанци, број интеракција насталих услед индикације. **За ниво ризика Ц- пратити пацијента**: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, креатинин, уреа, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, калијум, натријум, гвожђе, седиментација, *CRP*, *СК*, *GGT*, *AST*, *ALP*, *ALT*, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, присуство болести периферних крвних судова, присуство леукопеније, присуство уринарне инфекције, присуство реуматске болести, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство *ХОБП-а*, присуство опстипације, присуство алергије, присуство болести јетре, присуство деменције, присуство цереброваскуларних болести, присуство малигнитета, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена лекова против деменције, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена антихолинергика, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена антиаритмика, примена аналгетика, примена антихистаминика, примена диуретика, примена анксиолитика, примена хиполепемика, примена хипнотика и седатива, примена допаминергичких лекова, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције.

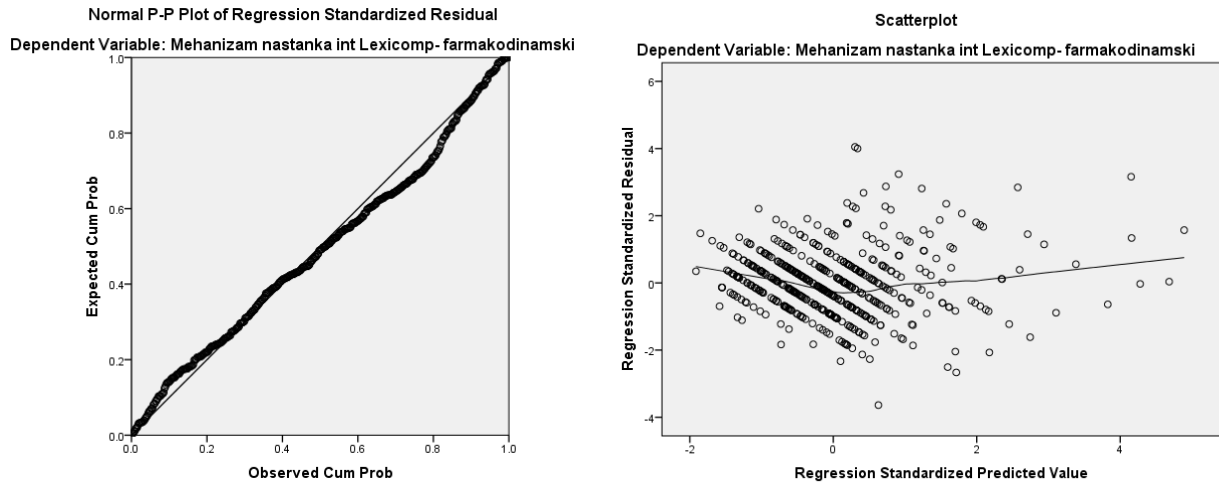
Табела 13. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције

Варијабле	В	р	95% CI	Статистика колинеарности	
				Толеранција	VIF
Број еритроцита	-0.345	0.033	-0.061 ; -0.028	0.790	1.266
Глукоза	0.195	0.007	0.055 ; 0.336	0.912	1.096
AST	0.011	0.047	0.000 ; 0.022	0.938	1.066
Бр. АТС група лекова 2. ниво класиф.	1.180	0.000	1.048 ; 1.313	0.177	5.658
Примена антихолинергика	0.716	0.000	0.315 ; 1.117	0.878	1.140
Примена диуретика	0.579	0.030	0.056 ; 1.103	0.487	2.054
Примена антикоагуланаса	1.159	0.000	0.568 ; 1.749	0.822	1.216
Примена антибиотика	1.036	0.000	0.668 ; 1.404	0.688	1.454
Примена антацида	1.291	0.000	0.764 ; 1.818	0.646	1.549
Примена бронходилататора	-1.020	0.001	-1.636 ; -0.404	0.792	1.262
Примена НСАИЛ	0.737	0.001	0.323 ; 1.151	0.792	1.262
Примена антитетанусна заштите	0.910	0.015	0.177 ; 1.644	0.895	1.117
Примена витамина	1.290	0.000	0.808 ; 1.711	0.648	1.544
Број дијагноза	-0.656	0.000	-1.033 ; -0.323	0.180	5.544
Присуство дислипидемије	0.892	0.000	0.411 ; 1.373	0.714	1.401
Присуство хипертензије	-0.818	0.001	-1.312 ; -0.324	0.462	2.166
Фреквенција рада срца	-0.013	0.046	-0.026 ; 0.000	0.956	1.046
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.497	0.000	0.301 ; 0.693	0.835	1.198
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.342	0.000	0.162 ; 0.522	0.881	1.135
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	0.415	0.026	0.049 ; 0.781	0.811	1.233
$R^2 = 0.633$; $F(p) = 39.136 (0.000^*)$					

Скраћенице: В – Нестандардизовани коефицијент; CI – Интервал поверења; VIF- Фактор инфлације варијансе; р – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R^2 - коефицијент детерминације, F- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за: број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, уреа, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, мокраћна киселина, калијум, гвожђе, седиментација, CRP, СК, GGT, ALP, ALT, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, број придружених коморбидитета, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, године старости, пушачки статус, дијагноза, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, присуство болести периферних крвних судова, присуство леукопеније, присуство уринарне инфекције, присуство реуматске болести, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство деменције, присуство цереброваскуларних болести, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство пептичког улкуса, присуство дијабетеса, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена лекова против деменције, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена антиаритмика, примена аналгетика, примена антихистаминика, примена анксиолитика, примена хиполепемика, примена хипнотика и седатива, примена допаминергичких лекова, примена антиепилептика, примена лаксатива, примена кортикостероида, примена антидепресива, број интеракција насталих услед индикације

Графикон 10. Нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције



Табела 14. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције (синергизам и антагонизам)

Варијабле	B	p	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
ФД- Синергизам					
Глукоза	0.195	0.002	0.070 ; 0.319	0.946	1.057
Натријум	0.027	0.025	0.003 ; 0.051	0.937	1.067
Број АТС група лекова 2. ниво клас.	0.809	0.000	0.694 ; 0.925	0.188	5.331
Примена хипнотика и седатива	-0.337	0.022	-0.626 ; -0.048	0.835	1.198
Примена антихипертензива	-0.747	0.001	-1.188 ; -0.306	0.478	2.091
Примена диуретика	0.569	0.018	0.100 ; 1.037	0.494	2.024
Примена хиполипемика	0.665	0.005	0.198 ; 1.132	0.723	1.383
Примена антикоагуланаса	1.026	0.000	0.495 ; 1.556	0.828	1.207
Примена антибиотика	0.862	0.000	0.524 ; 1.200	0.665	1.503
Примена антацида	1.076	0.000	0.602 ; 1.551	0.649	1.541
Примена бронходилататора	-1.286	0.000	-1.836 ; -0.736	0.809	1.236
Примена НСАИЛ	0.416	0.029	-0.043 ; 1.288	0.794	1.260
Примена витамина	0.744	0.000	0.368 ; 1.120	0.662	1.510
Број дијагноза	-0.460	0.000	-0.652 ; -0.267	0.268	3.733
Фреквенција рада срца	-0.016	0.046	-0.028 ; -0.005	0.978	1.023
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.386	0.000	0.212 ; 0.560	0.863	1.159
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.185	0.030	0.018 ; 0.352	0.832	1.203
$R^2 = 0.539$; $F(p) = 30.782 (0.000^*)$					

ФД- Антагонизам					
Године старости	-0.008	0.021	-0.015 ; -0.001	0.551	1.814
Хемоглобин	-0.006	0.006	-0.010 ; -0.002	0.764	1.309
ALP	0.004	0.008	0.001 ; 0.006	0.897	1.117
Калијум	-0.226	0.004	-0.379 ; -0.072	0.887	1.127
Број АТС група лекова 2. ниво клас.	0.280	0.000	0.228 ; 0.331	0.206	4.852
Примена антиепилептика	0.242	0.006	0.070 ; 0.414	0.886	1.129
Примена допаминергичких лекова	-1.019	0.000	-1.474 ; -0.565	0.915	1.092
Примена аналгетика	-0.398	0.010	-0.699 ; -0.097	0.932	1.073
Примена антикоагуланаса	0.276	0.027	0.032 ; 0.520	0.844	1.184
Примена антибиотика	0.263	0.001	0.107 ; 0.419	0.675	1.483
Примена антацида	0.323	0.004	0.106 ; 0.539	0.670	1.492
Примена кортикостероида	0.288	0.031	0.027 ; 0.549	0.691	1.448
Примена антихистаминика	-0.385	0.012	-0.685 ; -0.086	0.780	1.282
Примена витамина	0.389	0.000	0.214 ; 0.564	0.659	1.517
Број дијагноза	-0.141	0.004	-0.237 ; -0.045	0.231	4.326
Присуство дислипидемије	0.265	0.017	0.047 ; 0.482	0.613	1.632
Фреквенција рада срца	-0.016	0.046	-0.028 ; -0.005	0.978	1.023
Чарлсонов индекс коморбидитета	0.104	0.010	0.025 ; 0.182	0.347	2.881
Присуство деменције	-0.415	0.038	-0.807 ; -0.022	0.732	1.367
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.113	0.006	0.032 ; 0.194	0.855	1.169
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.145	0.000	0.069 ; 0.221	0.873	1.145
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	0.154	0.048	0.001 ; 0.308	0.811	1.233
$R^2 = 0.476$; $F(p) = 20.236 (0.000^*)$					

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R^2 - коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена према механизму настанка интеракција **Фармакодинамски-синергизам** за : број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, триглицериди, мокраћна киселина, калијум, гвожђе, CRP, СК, GGT, ALP, ALT, AST, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, број придружених коморбидитета, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, године старости, пушачки статус, дијагноза, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, присуство болести периферних крвних судова, присуство леукопеније, присуство уринарне инфекције, присуство реуматске болести, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство деменције, присуство цереброваскуларних болести, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство пептичког улкуса, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство дислипидемије, присуство алергије, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена лекова против деменције, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена антиаритмика, примена аналгетика, примена антихистаминика, примена анксиолитика, примена допаминергичких лекова, примена антиепилептика, примена лаксатива, примена кортикостероида, примена антидепресива, примена антихолинергичких лекова, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције. Регресија је прилагођена према механизму настанка интеракција **Фармакодинамски-антагонизам** за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, глукоза, креатинин, укупни протеини, укупни билирубин, триглицериди, мокраћна киселина, натријум, гвожђе, CRP, СК, GGT, ALT, AST, седиментација, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, број придружених коморбидитета, пол, пушачки статус, дијагноза, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, присуство болести периферних крвних судова, присуство леукопеније, присуство уринарне инфекције, присуство реуматске болести, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције,

присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство цереброваскуларних болести, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство пептичког улкуса, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство алергије, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена антиаритмика, примена анксиолитика, примена лаксатива, примена антидепресива, примена антихолинергичких лекова, примена антдијабетика, примена диуретика, примена антихипертензива, примена НСАИЛ, примена хипнотика иседатива, примена хиполипемика, примена бронходилататора, број интеракција насталих услед индикације

Табела 15. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе према механизму настанка - Фармакокинетичке интеракције

Варијабле	В	р	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
Пол	0.335	0.009	0.085 ; 0.585	0.914	1.094
Године старости	-0.012	0.046	-0.024 ; 0.000	0.726	1.378
Укупни билирубин	-0.023	0.034	-0.044 ; -0.002	0.957	1.045
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.397	0.000	0.293 ; 0.502	0.193	5.180
Примена хипнотика и седатива	0.309	0.023	0.044 ; 0.574	0.827	1.209
Примена допаминергичких лекова	-0.913	0.045	-1.805 ; -0.021	0.922	1.085
Примена диуретика	-0.916	0.000	-1.298 ; -0.545	0.658	1.520
Примена антиаритмика	-0.794	0.000	-1.220 ; -0.369	0.850	1.177
Примена антацида	0.680	0.002	0.243 ; 1.116	0.640	1.563
Примена антихистаминика	-0.810	0.008	-1.404 ; -0.217	0.771	1.297
Примена бронходилататора	0.775	0.004	0.244 ; 1.306	0.725	1.380
Примена витамина	0.664	0.000	0.320 ; 1.008	0.661	1.514
Број дијагноза	-0.329	0.001	-0.520 ; -0.138	0.229	4.370
Присуство уринарне инфекције	-0.546	0.006	-0.937 ; -0.155	0.828	1.207
Број придружених коморбидитета	0.425	0.000	0.192 ; 0.658	0.450	2.220
Присуство реуматске болести	0.932	0.006	0.267 ; 1.597	0.845	1.183
Пушачки статус	0.289	0.036	0.019 ; 0.559	0.865	1.156
Присуство алергије	-0.467	0.022	-0.868 ; -0.066	0.905	1.105
Дијастолни артеријски притисак	0.014	0.020	0.002 ; 0.025	0.803	1.246
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.238	0.004	0.075 ; 0.402	0.817	1.224
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.332	0.000	0.179 ; 0.486	0.824	1.213
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	0.675	0.000	0.371 ; 0.979	0.798	1.253

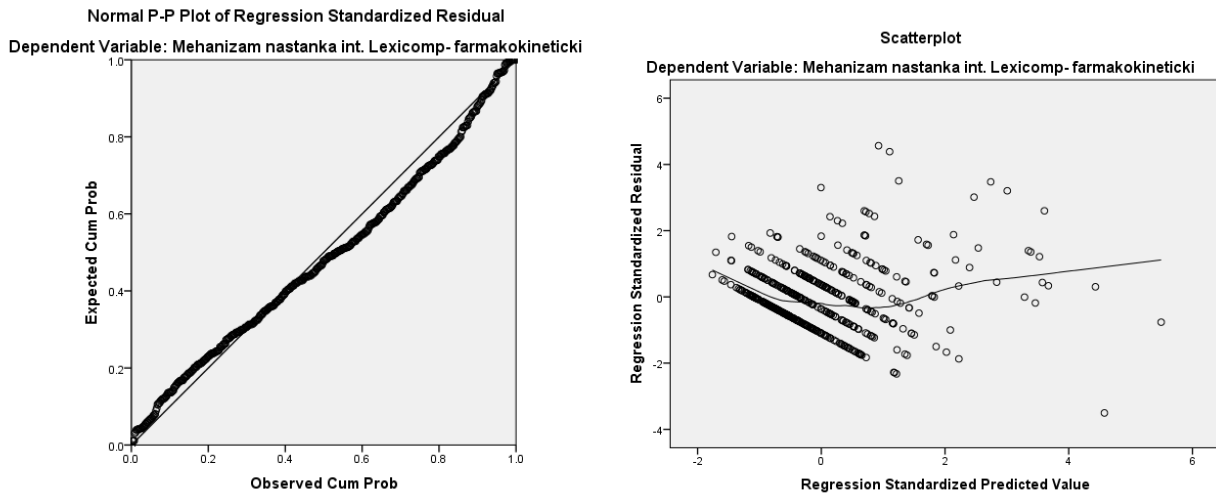
$R^2 = 0.490$; $F(p) = 20.598 (0.000^*)$

Скраћенице: В – Нестандардизовани коефицијент; CI – Интервал поверења; VIF- Фактор инфлације варијансе; р – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R2- коефицијент детерминације, F- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, триглицериди, мокраћна киселина, натријум, калијум, звожђе, CRP, CK, GGT, ALT, ALP, AST, седиментација, систолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, дијагноза, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, присуство болести периферних крвних судова, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство пептичког улкуса, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство дислипидемије, присуство деменције, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена антидијароика, примена антипсихотика,

примена анксиолитика, примена лаксатива, примена антидепресива, примена антихолинергичких лекова, примена антдијабетика, примена антихипертензива, примена хиполипемика, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антикоагуланаса, примена антиепилептика, примена кортикостероида, примена антибиотика, број интеракција насталих услед индикације

Графикон 11. Нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе према механизму настанка - Фармакокинетичке интеракције



Табела 16. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе према механизму настанка - Фармакокинетичке интеракције (апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација)

Варијабле	B	p	95% CI	Статистика колинеарности толеранција	VIF
ФД- апсорпција					
Број леукоцита	-0.018	0.039	-0.036 ; -0.001	0.842	1.188
ALP	0.002	0.032	0.000 ; 0.003	0.886	1.128
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.052	0.000	0.027 ; 0.078	0.282	3.543
Примена хипнотика и седатива	0.078	0.049	0.000 ; 0.156	0.838	1.194
Примена диуретика	-0.218	0.000	-0.323 ; -0.113	0.723	1.383
Примена лекова против болести штитасте жлезде	-0.262	0.003	-0.433 ; -0.090	0.905	1.105
Број дијагноза	-0.119	0.000	-0.179 ; -0.059	0.204	4.895
Присуство анемије	-0.134	0.046	-0.266 ; -0.002	0.822	1.216
Присуство дислипидемије	-0.248	0.044	-0.490 ; -0.007	0.169	5.902
Присуство уринарне инфекције	-0.200	0.001	-0.316 ; -0.084	0.829	1.207
Број придружених коморбидитета	0.164	0.000	0.093 ; 0.234	0.428	2.336
Присуство инфаркта миокарда	0.189	0.022	0.027 ; 0.351	0.829	1.207
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.067	0.005	0.020 ; 0.114	0.872	1.147

Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.083	0.000	0.037 ; 0.128	0.842	1.187
$R^2 = 0.257$; $F(p) = 9.792 (0.000^*)$					
ФД- дистрибуција					
Укупни холестерол	0.023	0.049	0.000 ; 0.046	0.701	1.426
Триглицериди	-0.030	0.033	-0.058 ; -0.002	0.741	1.349
Примена диуретика	-0.074	0.028	-0.139 ; -0.008	0.916	1.092
Примена хиполипемика	0.516	0.000	0.340 ; 0.691	0.187	5.358
Присуство дислипидемије	-0.503	0.000	-0.672 ; -0.334	0.171	5.837
Присуство уринарне инфекције	-0.107	0.006	-0.182 ; -0.031	0.971	1.030
Присуство реналне инсуфицијенције	0.128	0.045	0.003 ; 0.253	0.950	1.052
$R^2 = 0.096$; $F(p) = 6.416 (0.000^*)$					
ФД- метаболизам					
Године старости	-0.010	0.032	-0.018 ; -0.001	0.744	1.345
Број еритроцита	-0.205	0.030	-0.390 ; -0.020	0.884	1.131
Укупни билирубин	-0.023	0.006	-0.040 ; -0.007	0.890	1.123
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.200	0.000	0.135 ; 0.265	0.278	3.600
Примена анксиолитика	-0.529	0.002	-0.867 ; -0.192	0.914	1.094
Примена антидепресива	-0.284	0.020	-0.523 ; -0.045	0.557	1.794
Примена допаминергичких лекова	-0.736	0.030	-1.403 ; -0.070	0.923	1.084
Примена диуретика	-0.420	0.003	-0.692 ; -0.147	0.653	1.464
Примена антиаритмика	-0.432	0.008	-0.749 ; -0.115	0.858	1.166
Примена хиполипемика	-0.677	0.035	-1.304 ; -0.050	0.188	5.330
Примена антацида	0.496	0.004	0.158 ; 0.835	0.596	1.679
Примена антихистаминика	-0.477	0.033	-0.915 ; -0.039	0.792	1.262
Примена бронходилататора	0.526	0.011	0.220 ; 0.929	0.703	1.423
Примена витамина	0.548	0.000	0.292 ; 0.804	0.669	1.494
Присуство дислипидемије	0.676	0.021	0.101 ; 1.250	0.191	5.248
Број придружених коморбидитета	0.251	0.002	0.089 ; 0.413	0.521	1.921
Присуство реуматске болести	0.861	0.001	0.370 ; 1.351	0.869	1.151
Присуство пептичког улкуса	0.620	0.009	0.154 ; 1.087	0.777	1.287
Присуство алергије	-0.415	0.005	-0.705 ; -0.125	0.965	1.036
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.164	0.007	0.045 ; 0.282	0.866	1.154
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.178	0.002	0.068 ; 0.289	0.894	1.119
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	0.533	0.000	0.307 ; 0.759	0.812	1.231
$R^2 = 0.414$; $F(p) = 16.005 (0.000^*)$					
ФК- елиминација					
Пол	0.106	0.011	0.024 ; 0.188	0.889	1.125
CRP	-0.003	0.043	-0.007 ; 0.000	0.852	1.174
Мокраћна киселина	0.000	0.012	0.000 ; 0.001	0.925	1.081
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.075	0.000	0.048 ; 0.102	0.302	3.309
Примена анксиолитика	0.160	0.033	0.013 ; 0.306	0.909	1.100
Примена хипнотика и седатива	0.149	0.001	0.061 ; 0.238	0.780	1.282
Примена антидепресива	0.097	0.024	0.013 ; 0.180	0.847	1.181
Примена допаминергичких лекова	-0.299	0.040	-0.585 ; -0.014	0.940	1.063
Примена диуретика	-0.346	0.000	-0.465 ; -0.226	0.668	1.496
Примена антиаритмика	-0.207	0.003	-0.342 ; -0.072	0.884	1.131
Примена антибиотика	0.150	0.002	0.055 ; 0.245	0.736	1.359
Примена антацида	0.167	0.020	0.026 ; 0.307	0.647	1.545
Примена бронходилататора	0.219	0.011	0.050 ; 0.388	0.748	1.338

Присуство дислипидемије	0.246	0.000	0.111 ; 0.381	0.641	1.559
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.054	0.043	0.002 ; 0.106	0.831	1.204
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.138	0.000	0.089 ; 0.187	0.856	1.168
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	0.118	0.020	0.019 ; 0.216	0.793	1.261
$R^2 = 0.366$; $F(p) = 14.976 (0.000^*)$					

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R^2 - коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена према механизму настанка интеракција **Фармакокинетички-ансорпција** за: број еритроцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, мокраћна киселина, натријум, калијум, гвожђе, *CK*, *ALT*, *AST*, седиментација, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, дијагноза, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, године старости, пушачки статус, антитетанусна заштита, присуство болести периферних крвних судова, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство малигнитета, присуство пептичког улкуса, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство леукопеније, присуство алергије, присуство реуматске болести, присуство деменције, присуство цереброваскуларне болести, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена анксиолитика, примена лаксатива, примена антидепресива, примена антихолинергичких лекова, примена антдијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антикоагуланаса, примена антиепилептика, примена антибиотика, примена антиаритмика, примена допаминергичких лекова, примена витамина, примена *НСАИЛ*, примена антихистаминика, примена бронходилататора, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције. Регресија је прилагођена према механизму настанка интеракција **Фармакокинетички-дистрибуција** за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, мокраћна киселина, натријум, калијум, гвожђе, *CK*, *ALT*, *AST*, *ALP*, *CRP*, *GGT*, седиментација, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, дијагноза, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, број придружених коморбидитета, број различитих прописаних АТС група лекова 2. ниво класификације, број дијагноза, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, године старости, антитетанусна заштита, присуство болести периферних крвних судова, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство малигнитета, присуство пептичког улкуса, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство алергије, присуство реуматске болести, присуство деменције, присуство цереброваскуларне болести, присуство анемије, присуство инфаркта миокарда, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена анксиолитика, примена лаксатива, примена антидепресива, примена антихолинергичких лекова, примена антдијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антикоагуланаса, примена антиепилептика, примена антибиотика, примена антиаритмика, примена допаминергичких лекова, примена витамина, примена *НСАИЛ*, примена антихистаминика, примена бронходилататора, примена кортикостероида, примена хипнотика и седатива, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена антацида, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције. Регресија је прилагођена према механизму настанка интеракција **Фармакокинетички- метаболизам** за: број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, триглицериди, мокраћна киселина, натријум, калијум, гвожђе, *CRP*, *CK*, *GGT*, *ALT*, *ALP*, *AST*, седиментација, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, пол, пушачки статус, број дијагноза, присуство болести периферних крвних судова, присуство анемије, присуство реналне

инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство деменције, присуство цереброваскуларних болести, присуство уринарне инфекције, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена лаксатива, примена антихолинергичких лекова, примена антдијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антикоагуланаса, примена антиепилептика, примена кортикостероида, примена антибиотика, примена хипнотика и седатива, примена НСАИЛ, број интеракција насталих услед индикације. Регресија је прилагођена према механизму настанка интеракција **Фармакокинетички-елиминација** за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни билирубин, триглицериди, натријум, калијум, гвожђе, СК, GGT, ALT, ALP, AST, седиментација, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, године старости, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, пушачки статус, број дијагноза, број придружених коморбидитета, дијагноза, присуство болести периферних крвних судова, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство деменције, присуство цереброваскуларних болести, присуство уринарне инфекције, присуство леукопеније, присуство пептичког улкуса, присуство реуматске болести, присуство болести јетре, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена лаксатива, примена антихолинергичких лекова, примена антдијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антикоагуланаса, примена кортикостероида, примена НСАИЛ, примена витамина, примена хиполипемика, број интеракција насталих услед индикације.

Табела 17. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Lexicomp® базе према озбиљности настанка – мајор/озбиљне, модерате/умерене и минорне

Варијабле	В	р	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
Мајор/ Озбиљне					
СК	0.000	0.041	-0.001 ; 0.000	0.974	1.027
Дијагноза	-0.203	0.001	-0.317 ; -0.088	0.970	1.031
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.186	0.000	0.113 ; 0.258	0.249	4.023
Примена хипнотика и седатива	-0.254	0.016	-0.461 ; -0.047	0.839	1.191
Примена хиполипемика	0.897	0.008	0.232 ; 1.562	0.184	5.426
Примена антацида	0.527	0.002	0.200 ; 0.855	0.701	1.426
Број дијагноза	-0.223	0.001	-0.354 ; -0.930	0.362	3.313
Присуство дислипидемије	-0.791	0.011	-1.397 ; -0.186	0.189	5.287
Присуство цереброваскуларне болести	0.681	0.026	0.082 ; 1.280	0.849	1.178
Пушачки статус	-0.215	0.039	-0.419 ; -0.011	0.934	1.071
Присуство алергије	-0.502	0.002	-0.815 ; -0.189	0.916	1.092
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.457	0.000	0.331 ; 0.583	0.847	1.180
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.608	0.000	0.491 ; 0.726	0.866	1.154
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	0.248	0.037	0.015 ; 0.482	0.836	1.196
R ² = 0.430 ; F (р) = 25.004 (0.000*)					

Модерате/ Умерене					
Године старости	-0.022	0.033	-0.042 ; -0.002	0.686	1.458
Глукоза	0.279	0.009	0.070 ; 0.487	0.763	1.310
Мокраћна киселина	0.002	0.010	0.001 ; 0.004	0.926	1.080
Укупни холестерол	0.231	0.018	0.040 ; 0.422	0.645	1.551
Триглицериди	-0.251	0.029	-0.476 ; -0.026	0.691	1.447
Дијагноза	-0.355	0.028	-0.671 ; -0.039	0.554	1.805
Број АТС група лекова 2. ниво клас	1.692	0.000	1.515 ; 1.868	0.183	5.478
Примена антиепилептика	-0.582	0.043	-1.444 ; -0.020	0.868	1.152
Примена диуретика	-0.702	0.033	-1.348 ; -0.055	0.587	1.704
Примена антикоагуланаса	2.377	0.000	1.573 ; 3.180	0.816	1.225
Примена антибиотика	1.449	0.000	0.916 ; 1.982	0.603	1.658
Примена антацида	2.453	0.000	1.742 ; 3.165	0.651	1.537
Примена кортикостероида	1.632	0.000	0.778 ; 2.486	0.677	1.478
Примена антихистаминика	-1.278	0.012	-2.268 ; -0.287	0.749	1.336
Примена НСАИЛ	1.043	0.000	0.472 ; 1.613	0.767	1.304
Примена антитетанусне заштите	1.922	0.000	0.930 ; 2.913	0.900	1.111
Примена витамина	1.877	0.000	1.307 ; 2.448	0.650	1.539
Број дијагноза	-0.505	0.003	-0.841 ; -0.170	0.200	5.004
Присуство дислипидемије	1.731	0.000	0.388 ; 1.206	0.395	2.531
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.367	0.006	0.104 ; 0.631	0.847	1.181
$R^2 = 0.677$; $F(p) = 37.734 (0.000^*)$					
Минорне					
Седиментација	-0.016	0.000	-0.024 ; -0.007	0.650	1.538
CRP	0.035	0.000	0.026 ; 0.043	0.594	1.684
Укупни протеини	0.016	0.016	0.003 ; 0.029	0.969	1.032
Триглицериди	-0.085	0.034	-0.164 ; -0.007	0.967	1.034
Натријум	0.016	0.046	0.000 ; 0.031	0.877	1.140
Примена антипсихотика	-0.845	0.002	-1.390 ; -0.299	0.955	1.047
Примена хипнотика и седатива	-0.274	0.002	-0.445 ; -0.103	0.924	1.083
Примена антидепресива	-0.897	0.000	-1.068 ; -0.726	0.901	1.110
Примена допаминергичких лекова	-0.753	0.013	-1.347 ; -0.159	0.962	1.039
Примена антикоагуланаса	-0.363	0.023	-0.676 ; -0.050	0.923	1.084
Примена кортикостероида	-0.810	0.000	-1.166 ; -0.455	0.668	1.497
Присуство реуматске болести	0.720	0.005	0.214 ; 1.226	0.677	1.477
Бр. инт. код којих је доза примене лека ↑ испољавање интеракције	0.501	0.000	0.305 ; 0.697	0.891	1.123
$R^2 = 0.355$; $F(p) = 18.523 (0.000^*)$					

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R^2 - коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за **мајор/озбиљне** интеракције: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, мокраћна киселина, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, натријум, калијум, гвожђе, CRP, GGT, ALT, ALP, AST, седиментација, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, године старости, пол, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, број придружених коморбидитета, присуство болести периферних крвних судова, присуство анемије, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство деменције, присуство уринарне инфекције, присуство леукопеније, присуство пептичког улкуса, присуство реуматске болести, присуство болести јетре, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена лаксатива, примена антихолинергичких лекова,

примена антдијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антикоагуланаса, примена кортикостероида, примена НСАИЛ, примена витамина, примена бронходилататора, примена диуретика, примена антиепилептика, примена анксиолитика, примена антидепресива, примена допаминергичких лекова, примена антибиотика, примена антиаритмика, примена антихистаминика, број интеракција насталих услед индикације. Регресија је прилагођена за **модерате/умерене** интеракције: број еритроцита, број тромбоцита, хемоглобин, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни билирубин, натријум, калијум, гвожђе, CRP, СК, GGT, ALT, ALP, AST, седиментација, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, пол, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, присуство болести периферних крвних судова, присуство анемије, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство хипертензије, присуство деменције, присуство уринарне инфекције, присуство пептичког улкуса, присуство реуматске болести, присуство болести јетре, присуство цереброваскуларних болести, присуство алергије, присуство реналне инсуфицијенције, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена антидијабетика, примена антипсихотика, примена антихолинергичких лекова, примена антдијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена бронходилататора, примена анксиолитика, примена допаминергичких лекова, примена антиаритмика, примена хиполипемика, примена хипнотика и седатива, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције. Регресија је прилагођена за **минорне** интеракције: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, мокрћна киселина, укупни холестерол, укупни билирубин, калијум, гвожђе, СК, GGT, ALT, ALP, AST, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, године старости, пол, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, број придружених коморбидитета, пушачки статус, број различитих прописаних АТС група лекова 2. ниво класификације, дијагноза, број дијагноза, присуство болести периферних крвних судова, присуство анемије, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство деменције, присуство уринарне инфекције, присуство леукопеније, присуство пептичког улкуса, присуство болести јетре, присуство дислипидемије, присуство цереброваскуларне болести, присуство реналне инсуфицијенције, присуство алергије, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена лаксатива, примена антихолинергичких лекова, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена НСАИЛ, примена витамина, примена бронходилататора, примена диуретика, примена антиепилептика, примена антибиотика, примена антихистаминика, примена антацида, примена хиполипемика, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације.

Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по Ероcrates® бази приказани су у Табелама од 18. до 23. Такође на Графиконима 12., 13., и 14. приказане су нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу - Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Ероcrates® базе (односе се на укупан број интеракција и према механизму настанка интеракција-фармакодинамске и фармакокинетичке).

Позитивну корелацију са бројем потенцијалних интеракција између лекова по Ероcrates® бази имају следећи фактори: мушки пол, број тромбоцита, CRP, Број АТС група лекова 2. ниво класификације, примена антихолинергичких лекова, аналгетика, хиполипемика, антибиотика, антацида, антихистаминика, бронходилататора, НСАИЛ, лаксатива, лекова против болести штитасте жлезде, витамина, присуство инфекције респираторног тракта, инфаркта миокарда, болести периферних крвних судова, број придружених коморбидитета, присуство цереброваскуларне болести, деменције, реуматске болести,

болести јетре, дијабетеса, реналне инсуфицијенције, број интеракција код којих је пут примене, фармацеутски облик и доза лека повећавају испољавање интеракције. Док су фактори ризика са негативном корелацијом: седиментација, ALP, дијагноза и примена антидепресива.

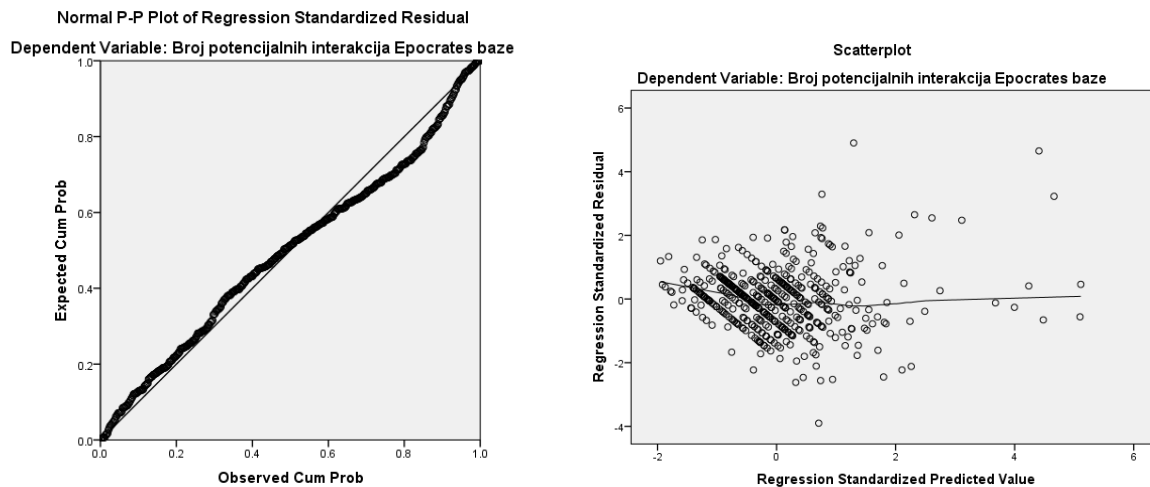
Табела 18. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Eprocrates® базе

Варијабле	В	р	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
Пол	1.071	0.000	0.510 ; 1.633	0.810	1.234
Број тромбоцита	0.004	0.037	0.000 ; 0.008	0.827	1.210
Седиментација	-0.035	0.018	-0.064 ; -0.006	0.534	1.873
CRP	0.032	0.016	0.006 ; 0.058	0.593	1.716
ALP	-0.018	0.002	-0.029 ; -0.007	0.827	1.209
Дијагноза	-0.560	0.009	-0.979 ; -0.141	0.522	1.914
Број АТС група лекова 2. ниво клас	2.161	0.000	1.956 ; 2.366	0.224	4.467
Примена хипнотика и седатива	-0.631	0.033	-1.211 ; -0.050	0.772	1.295
Примена антидепресива	-1.148	0.001	-1.838 ; -0.458	0.535	1.869
Примена антихолинергичких лекова	2.266	0.000	1.544 ; 2.987	0.826	1.211
Примена аналгетика	1.632	0.017	0.295 ; 2.969	0.819	1.220
Примена хиполипемика	2.641	0.000	1.705 ; 3.576	0.675	1.482
Примена антибиотика	0.934	0.034	0.073 ; 1.795	0.383	2.611
Примена антацида	3.162	0.000	2.223 ; 4.102	0.618	1.619
Примена антихистаминика	1.898	0.003	0.640 ; 3.157	0.767	1.303
Примена бронходилататора	2.937	0.000	1.728 ; 4.146	0.626	1.598
Примена НСАИЛ	0.785	0.037	0.049 ; 1.520	0.762	1.312
Примена лаксатива	1.993	0.000	1.045 ; 2.941	0.808	1.238
Примена лекова против болести штитасте жлезде	2.199	0.001	0.960 ; 3.438	0.881	1.135
Примена витамина	3.019	0.000	2.282 ; 3.755	0.646	1.548
Присуство инфекције респираторног тракта	0.962	0.034	0.073 ; 1.852	0.458	2.186
Број придружених коморбидитета	1.575	0.000	0.911 ; 2.240	0.248	4.038
Присуство инфаркта миокарда	1.754	0.006	0.501 ; 3.007	0.705	1.418
Присуство болести периферних крвних судова	1.794	0.024	0.239 ; 3.349	0.809	1.236
Присуство цереброваскуларне болести	1.826	0.043	0.059 ; 3.592	0.708	1.413
Присуство деменције	3.377	0.000	1.720 ; 5.034	0.713	1.402
Присуство реуматске болести	2.736	0.000	1.262 ; 4.210	0.770	1.298
Присуство болести јетре	1.990	0.009	0.497 ; 3.482	0.751	1.331
Присуство дијабетеса	2.764	0.000	1.668 ; 3.860	0.604	1.655
Присуство реналне инсуфицијенције	3.223	0.000	1.789 ; 4.657	0.743	1.346
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.632	0.000	0.287 ; 0.977	0.820	1.220
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.625	0.000	0.296 ; 0.955	0.803	1.246
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	1.328	0.000	0.761 ; 1.894	0.743	1.346
R ² = 0.614; F (p) = 34.918 (0.000*)					

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); *R2*- коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за: број еритроцита, број леукоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, калијум, натријум, гвожђе, СК, GGT, ALT, AST, триглицериди, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, године старости, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, пушачки статус, број дијагноза, присуство анемије, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство малигнитета, присуство хипертензије, присуство уринарне инфекције, присуство леукопеније, присуство пептичког улкуса, присуство дислипидемије, присуство алергије, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена диуретика, примена антиепилептика, примена анксиолитика, примена допаминергичких лекова, примена кортикостероида, примена антиаритмика, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена антикоагуланаса, број интеракција насталих услед индикације

Графикон 12. Нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Eprocrates® базе



19. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Eprocrates® базе према нивоу ризика

Варијабле	B	p	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
Контриндикована					
Натријум	-0.007	0.024	-0.124 ; -0.001	0.984	1.016
Примена антиепилептика	-0.104	0.036	-0.201 ; -0.207	0.986	1.014
Примена диуретика	-0.180	0.000	-0.273 ; -0.086	0.950	1.053
Примена антидијароика	-0.518	0.000	-0.714 ; -0.322	0.988	1.012
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	0.147	0.001	0.062 ; 0.232	0.940	1.064
$R^2 = 0.112$; $F(p) = 11.652 (0.000^*)$					

Избегавај/Користи алтернативу					
Пол	0.341	0.003	0.116 ; 0.565	0.931	1.075
Мокраћна киселина	0.001	0.001	0.001 ; 0.002	0.922	1.084
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.160	0.000	0.092 ; 0.229	0.369	2.711
Трајање хоспитализације у данима	0.019	0.000	0.009 ; 0.030	0.727	1.375
Примена хипнотика и седатива	-1.853	0.000	-2.090 ; -1.617	0.856	1.168
Примена допаминергичких лекова	-1.359	0.001	-2.161 ; -0.558	0.937	1.067
Примена НСАИЛ	0.515	0.001	0.206 ; 0.825	0.790	1.265
Примена антидијароика	-0.898	0.003	-1.494 ; -0.302	0.957	1.045
Присуство дислипидемије	0.451	0.011	0.105 ; 0.797	0.771	1.297
Присуство болести периферних крвних судова	0.791	0.012	0.175 ; 1.407	0.946	1.057
Присуство деменције	0.808	0.013	0.171 ; 1.444	0.886	1.129
Присуство реуматске болести	0.647	0.028	0.071 ; 1.224	0.925	1.081
Присуство болести јетре	0.616	0.035	0.042 ; 1.189	0.935	1.070
Присуство дијабетеса	0.399	0.037	0.023 ; 0.774	0.946	1.057
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.773	0.000	0.626 ; 0.920	0.833	1.201
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	-0.382	0.000	-0.519 ; -0.244	0.845	1.184
Бр. инт. код којих је доза лека ↑ испољавање интеракције	-0.296	0.034	-0.570 ; -0.022	0.866	1.240
$R^2 = 0.547$; $F(p) = 33.345 (0.000^*)$					
Прати/Модификуј					
Креатинин	-0.019	0.008	-0.032 ; -0.005	0.895	1.116
Дијагноза	-0.500	0.004	-0.841 ; -0.159	0.554	1.807
Број АТС група лекова 2. ниво клас	1.577	0.000	1.382 ; 1.771	0.175	5.713
Примена хипнотика и седатива	0.906	0.000	0.431 ; 1.382	0.808	1.238
Примена антидепресива	-0.832	0.005	-1.407 ; -0.257	0.541	1.850
Примена диуретика	-1.137	0.001	-1.804 ; -0.471	0.641	1.560
Примена антихолинергичких лекова	1.370	0.000	0.761 ; 1.978	0.815	1.228
Примена антиаритмика	-0.928	0.023	-1.728 ; -0.127	0.754	1.327
Примена хиполипемика	1.229	0.001	0.476 ; 1.983	0.729	1.372
Примена антацида	2.426	0.000	1.651 ; 3.200	0.638	1.567
Примена антихистаминика	1.602	0.002	0.568 ; 2.637	0.796	1.256
Примена бронходилататора	1.976	0.000	1.019 ; 2.933	0.701	1.427
Примена лаксатива	1.158	0.003	0.384 ; 1.933	0.849	1.177
Примена витамина	2.381	0.000	1.769 ; 2.993	0.656	1.524
Број дијагноза	-0.359	0.033	-0.689 ; -0.028	0.240	4.174
Присуство инфекције респираторног тракта	1.704	0.000	1.141 ; 2.267	0.801	1.248
Присуство конгестивне срчане инсуфицијенције	-1.562	0.001	-2.465 ; -0.658	0.732	1.366
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.908	0.000	0.637 ; 1.180	0.829	1.206
$R^2 = 0.659$; $F(p) = 40.261 (0.000^*)$					

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); *R2*- коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за ниво озбиљности -**контраиндиковане** интеракције: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, седиментација, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, мокраћна киселина, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, калијум, гвожђе, СК, CRP, GGT, ALT, AST, ALP, триглицериди, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, године старости, пол, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних

супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, пушачки статус, број дијагноза, дијагноза, број различитих прописаних АТС група лекова 2. ниво класификације, број придружених коморбидитета, присуство анемије, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство малигнитета, присуство хипертензије, присуство леукопеније, присуство пептичког улкуса, присуство дислипидемије, присуство алергије, присуство инфекције респираторног тракта, присуство реналне инсуфицијенције, присуство дијабетеса, присуство деменције, присуство инфаркта миокарда, присуство цереброваскуларне болести, присуство болести јетре, присуство реуматске болести, присуство болести периферних крвних судова, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена анксиолитика, примена допаминергичких лекова, примена кортикостероида, примена антиаритмика, примена антипсихотика, примена антикоагуланаса, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена витамина, примена хиполипемика, примена антацида, примена антихистаминика, примена антидепресив, примена хипнотика и седатива, примена бронходилататора, примена антихолинергичких лекова, примена лаксатива, примена аналгетика, примена НСАИЛ, примена антибиотика, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације. Регресија је прилагођена за ниво озбиљности- **избегавај/ користи алтернативу**: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, седиментација, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, калијум, натријум, гвожђе, СК, CRP, GGT, ALT, AST, ALP, триглицериди, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, године старости, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, пушачки статус, број дијагноза, дијагноза, број придружених коморбидитета, присуство анемије, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство малигнитета, присуство хипертензије, присуство леукопеније, присуство пептичког улкуса, присуство алергије, присуство инфекције респираторног тракта, присуство реналне инсуфицијенције, присуство инфаркта миокарда, присуство уринарне инфекције, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена анксиолитика, примена кортикостероида, примена антиаритмика, примена антипсихотика, примена антикоагуланаса, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена витамина, примена хиполипемика, примена антихистаминика, примена антидепресив, примена бронходилататора, примена антихолинергичких лекова, примена лаксатива, примена аналгетика, примена антибиотика, примена антиепилептика, примена диуретика, број интеракција насталих услед индикациј. Регресија је прилагођена за ниво озбиљности **прати/модификуј** : број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, седиментација, хемоглобин, уреа, мокраћна киселина, укупни протеини, укупни билирубин, укупни холестерол, калијум, натријум, гвожђе, CRP, GGT, ALT, AST, ALP, триглицериди, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, године старости, пол, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, пушачки статус, број придружених коморбидитета, присуство анемије, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство малигнитета, присуство хипертензије, присуство леукопеније, присуство пептичког улкуса, присуство алергије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство инфаркта миокарда, присуство уринарне инфекције, присуство болести јетре, присуство реуматске болести, присуство дислипидемије, присуство дијабетеса, присуство цереброваскуларне болести, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена анксиолитика, примена антипсихотика, примена антикоагуланаса, примена аналгетика, примена антибиотика, примена антиепилептика, примена допаминергичких лекова, примена НСАИЛ, примена антидијароика, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације

Табела 20. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Erosrates® базе према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције

Варијабле	В	р	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
ALP	-0.016	0.002	-0.026 ; -0.006	0.872	1.147
Дијагноза	-0.470	0.011	-0.833 ; -0.107	0.549	1.821
Број АТС група лекова 2. ниво клас	1.637	0.000	1.489 ; 1.824	0.265	3.780
Примена хипнотика и седатива	-0.888	0.001	-1.394 ; -0.382	0.801	1.248
Примена антидепресива	-1.109	0.000	-1.720 ; -0.497	0.537	1.863
Примена антихолинергичких лекова	1.754	0.000	1.120 ; 2.388	0.843	1.186
Примена хиполипемика	1.846	0.000	1.022 ; 2.670	0.685	1.460
Примена антацида	2.997	0.000	2.172 ; 3.821	0.633	1.581
Примена бронходилататора	1.933	0.000	0.875 ; 2.991	0.644	1.554
Примена антихистаминака	1.822	0.001	0.706 ; 2.939	0.768	1.302
Примена лаксатива	1.630	0.000	0.803 ; 2.458	0.835	1.197
Примена лекова против болести штитасте жлезде	1.809	0.001	0.721 ; 2.897	0.900	1.111
Примена витамина	2.364	0.000	1.724 ; 3.005	0.672	1.487
Присуство уринарне инфекције	1.458	0.000	0.716 ; 2.201	0.809	1.235
Присуство инфекције респираторног тракта	1.733	0.000	1.141 ; 2.324	0.816	1.226
Број придружених коморбидитета	1.321	0.000	0.725 ; 1.917	0.243	4.121
Присуство инфаркта миокарда	1.828	0.001	0.729 ; 2.927	0.722	1.385
Присуство болести периферних крвних судова	1.766	0.012	0.391 ; 3.142	0.815	1.227
Присуство деменције	3.016	0.000	1.565 ; 4.473	0.729	1.372
Присуство реуматске болести	2.505	0.000	1.210 ; 3.799	0.787	1.271
Присуство болести јетре	1.969	0.004	0.635 ; 3.303	0.741	1.350
Присуство дијабетеса	2.268	0.000	1.303 ; 3.234	0.613	1.631
Присуство реналне инсуфицијенције	2.246	0.001	0.985 ; 3.507	0.757	1.320
Конзумирање алкохола	0.700	0.028	0.075 ; 1.325	0.875	1.143
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.557	0.000	0.257 ; 0.857	0.855	1.170
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.392	0.008	0.102 ; 0.682	0.814	1.228

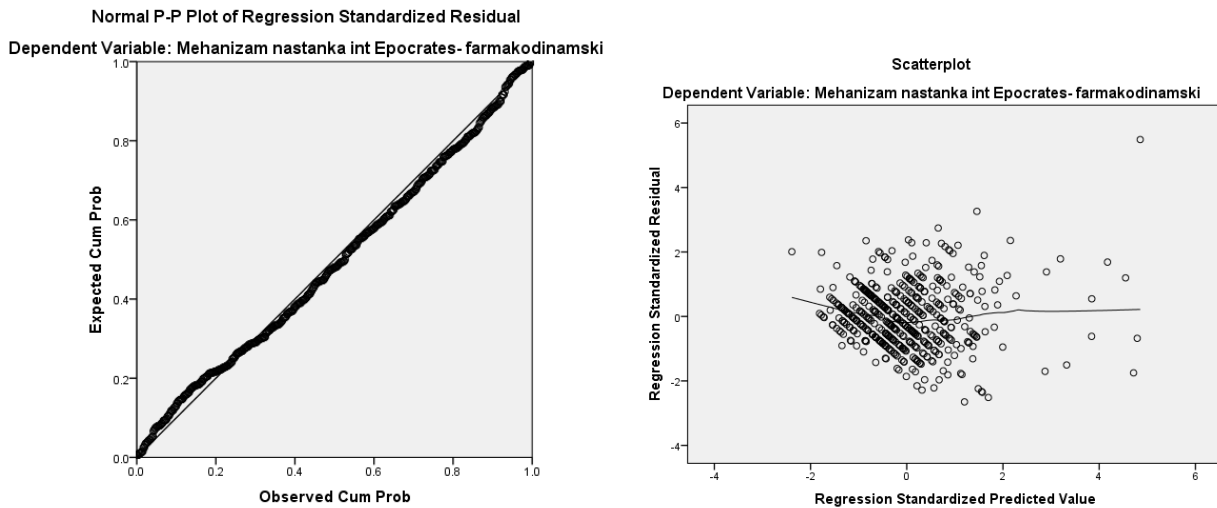
$R^2 = 0.620$; $F(p) = 30.660 (0.000^*)$

Скраћенице: В – Нестандардизовани коефицијент; CI – Интервал поверења; VIF- Фактор инфлације варијансе; р – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R2- коефицијент детерминације, F- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, мокраћна киселина, глукоза, калијум, натријум, гвожђе, седиментација, CRP, СК, GGT, AST, ALT, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, пушачки статус, број дијагноза, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, примена антитетанусне заштите, присуство леукопеније, присуство анемије, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство малигнитета, присуство пептичког улкуса, присуство дислипидемије, присуство хипертензије, присуство алергије, примена лекова против деменције, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена антиаритмика, примена аналгетика, примена анксиолитика, примена допаминергичких лекова, примена антиепилептика, примена кортикостероида,

примена антибиотика, примена диуретика, примена антикоагуланаса, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације

Графикон 13. Нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Epocrates® базе према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције



Табела 21. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Epocrates® базе према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције (синергизам и антагонизам)

Варијабле	B	p	95% CI	Статистика колинеарности толеранција VIF	
Синергизам					
Број тромбоцита	0.003	0.030	0.000 ; 0.007	0.897	1.115
ALP	-0.012	0.009	-0.021 ; -0.003	0.899	1.112
Натријум	0.040	0.041	0.002 ; 0.078	0.937	1.067
Дијагноза	-0.407	0.018	-0.745 ; -0.069	0.547	1.829
Број различитих прописаних АТС група лекова 2. ниво класификације	1.241	0.000	1.079 ; 1.404	0.243	4.120
Примена хипнотика и седатива	-0.954	0.000	-1.435 ; -0.473	0.765	1.307
Примена антидепресива	-0.899	0.002	-1.469 ; -0.329	0.534	1.873
Примена антиепилептика	-0.678	0.027	-1.278 ; -0.079	0.859	1.165
Примена антихолинергика	1.116	0.000	0.517 ; 1.715	0.815	1.227
Примена хиполипемика	1.771	0.000	1.035 ; 2.506	0.743	1.346
Примена антацида	2.674	0.000	1.873 ; 3.474	0.580	1.725
Примена бронходилататора	1.397	0.000	0.437 ; 2.356	0.676	1.479
Примена антихистаминика	1.284	0.014	0.259 ; 2.309	0.788	1.269
Примена лаксатива	1.486	0.000	0.716 ; 2.256	0.833	1.200

Примена лекова против болести штитасте жлезде	1.714	0.001	0.688 ; 2.739	0.875	1.143
Примена витамина	2.072	0.000	1.471 ; 2.673	0.061	1.513
Присуство уринарне инфекције	1.357	0.000	0.662 ; 2.052	0.799	1.251
Присуство инфекције респираторног тракта	1.492	0.000	0.937 ; 2.047	0.800	1.250
Присуство конгестивне срчане инсуфицијенције	-0.938	0.031	-1.789 ; -0.086	0.801	1.248
Присуство деменције	2.098	0.001	0.837 ; 3.359	0.837	1.194
Присуство пептичког улкуса	-1.606	0.004	-2.710 ; -0.501	0.755	1.325
Конзумирање алкохола	0.751	0.009	0.185 ; 1.317	0.922	1.085
Присуство дијабетеса	1.527	0.000	0.0782 ; 2.272	0.890	1.123
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.587	0.000	0.309 ; 0.865	0.858	1.165
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.369	0.007	0.101 ; 0.637	0.823	1.215
$R^2 = 0.530$; $F(p) = 21.525 (0.000^*)$					
Антагонизам					
Године старости	-0.018	0.002	-0.030 ; -0.007	0.493	2.029
Број хоспитализација	0.207	0.002	0.077 ; 0.337	0.549	1.821
Број леукоцита	-0.056	0.019	-0.103 ; -0.009	0.887	1.127
Број еритроцита	0.293	0.010	0.070 ; 0.515	0.730	1.369
Глукоза	0.100	0.042	0.003 ; 0.196	0.887	1.127
Укупни протеини	-0.025	0.005	-0.043 ; -0.008	0.764	1.309
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.257	0.000	0.192 ; 0.321	0.338	2.955
Примена антипсихотика	-0.735	0.030	-1.401 ; -0.070	0.929	1.076
Примена анксиолитика	-0.453	0.016	-0.821 ; -0.085	0.924	1.083
Примена хипнотика и седатива	-0.397	0.000	-0.610 ; -0.184	0.858	1.166
Примена антидепресива	-0.411	0.000	-0.635 ; -0.188	0.765	1.306
Примена антиепилептика	-0.455	0.002	-0.726 ; -0.164	0.863	1.158
Примена антихолинергика	0.289	0.037	0.017 ; 0.561	0.872	1.147
Примена диуретика	-0.497	0.001	-0.799 ; -0.195	0.667	1.500
Примена антацида	0.666	0.000	0.320 ; 1.012	0.685	1.461
Број придружених коморбидитета	0.310	0.001	0.130 ; 0.491	0.501	1.998
Присуство инфаркта миокарда	0.687	0.002	0.244 ; 1.130	0.845	1.183
$R^2 = 0.397$; $F(p) = 16.210 (0.000^*)$					

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R^2 - коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за механизму настанка - Фармакодинамске интеракције- **синергизам**: број еритроцита, број леукоцита, хемоглобин, седиментација, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, мокраћна киселина, калијум, гвожђе, CRP, СК, GGT, ALT, AST, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, број придружених коморбидитета, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, године старости, пушачки статус, број дијагноза, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, примена антитетанусне заштите, присуство болести периферних крвних судова, присуство леукопеније, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство цереброваскуларних болести, присуство инфаркта миокарда, присуство хипертензије, присуство дислипидемије, присуство малигнитета, присуство алергије, примена лекова против деменције, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена антиаритмика, примена анксиолитика, примена допаминергичких лекова, примена кортикостероида, примена НСАИЛ, примена антихипертензива, примена диуретика, примена антибиотика, примена антикоагуланаса, примена антидијабетика, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције. Регресија је прилагођена за механизму настанка - Фармакодинамске

интеракције **антагонизам**: број тромбоцита, хемоглобин, седиментација, уреа, креатинин, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, мокраћна киселина, калијум, натријум, гвожђе, CRP, CK, GGT, ALP, AST, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, пушачки статус, број дијагноза, дијагноза, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, примена антитетанусне заштите, присуство леукопеније, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство цереброваскуларних болести, присуство хипертензије, присуство дислипидемије, присуство алергије, присуство инфекције респираторног тракта, присуство дијабетеса, присуство уринарне инфекције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство реуматске болести, присуство деменције, присуство пептичког улкуса, примена лекова против деменције, примена антидијароика, примена допаминергичких лекова, примена кортикостероида, примена НСАИЛ, примена антихипертензива, примена антибиотика, примена антикоагуланаса, примена антидијабетика, примена лаксатива, примена антихистаминика, примена хиполипемика, примена витамина, примена аналгетика, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена бронходилататора, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције.

Табела 22. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Erosrates® базе према механизму настанка – Фармакокинетичке интеракције

Варијабле	В	р	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
Пол	0.330	0.006	0.095 ; 0.565	0.740	1.351
Седимантација	-0.021	0.000	-0.032 ; -0.010	0.589	1.699
CRP	0.012	0.032	0.001 ; 0.022	0.564	1.772
Уреа	-0.037	0.027	-0.069 ; -0.004	0.920	1.087
Креатинин	-0.012	0.001	-0.020 ; -0.005	0.690	1.450
Укупни протеини	0.021	0.014	0.004 ; 0.038	0.885	1.130
Натријум	-0.027	0.008	-0.046 ; -0.007	0.848	1.179
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.379	0.000	0.291 ; 0.466	0.197	5.073
Трајање хоспитализације у данима	0.011	0.032	0.001 ; 0.021	0.717	1.395
Примена хипнотика и седатива	0.268	0.019	0.044 ; 0.492	0.828	1.207
Примена антихолинергика	0.452	0.002	0.170 ; 0.734	0.863	1.159
Примена бронходилататора	0.952	0.000	0.519 ; 1.386	0.777	1.287
Број дијагноза	-0.236	0.005	-0.398 ; -0.073	0.224	4.456
Присуство анемије	0.605	0.006	0.176 ; 1.034	0.629	1.591
Присуство уринарне инфекције	-0.598	0.000	-0.931 ; -0.264	0.812	1.232
Број придружених коморбидитета	0.370	0.000	0.166 ; 0.573	0.421	2.374
Присуство пептичког улкуса	0.715	0.006	0.205 ; 1.224	0.832	1.202
Пушачки статус	0.298	0.008	0.079 ; 0.517	0.937	1.067
Бр. инг. код којих је доза примене лека ↑ испољавање интеракције	0.397	0.003	0.140 ; 0.654	0.800	1.250

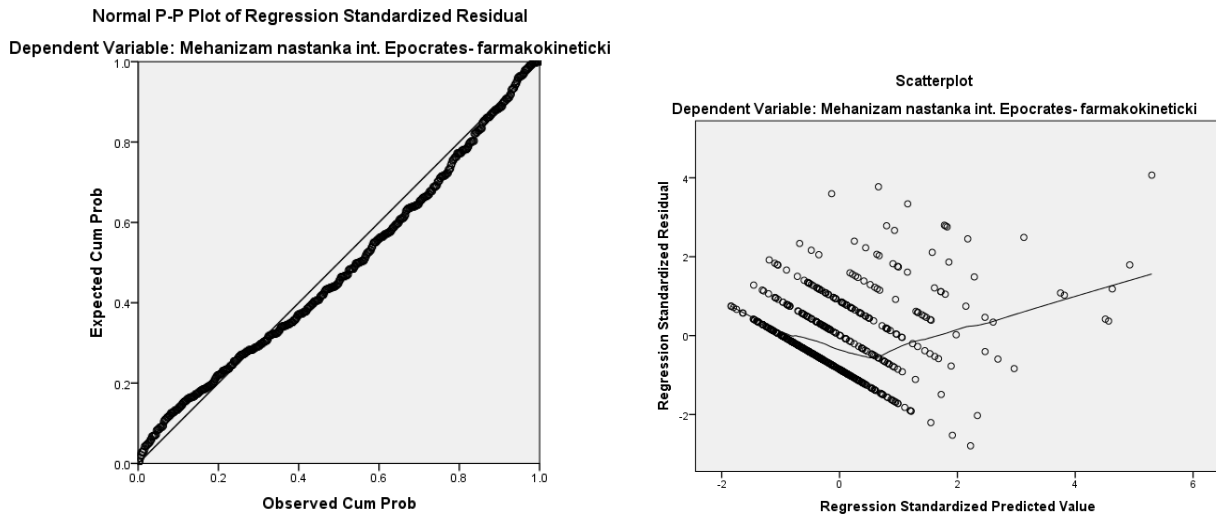
$R^2 = 0.414$; $F(p) = 14.298 (0.000^*)$

Скраћенице: В – Нестандардизовани коефицијент; CI – Интервал поверења; VIF- Фактор инфлације варијансе; р – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R2- коефицијент детерминације, F- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, укупни холестерол, триглицериди, калијум, гвожђе, CK, GGT, ALT, ALP, AST, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, дијагноза, године старости, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, присуство болести периферних крвних судова, присуство реналне

инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство дислипидемије, присуство деменције, присуство алергије, присуство леукопеније, присуство реуматске болести, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена анксиолитика, примена лаксатива, примена антидепресива, примена антихипертензива, примена хиполипемика, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антикоагуланаса, примена антиепилептика, примена кортикостероида, примена антибиотика, примена антиаритмика, примена антацида, примена допаминергичких лекова, примена антихистаминика, примена диуретика, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације

Графикон 14. Нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Epocrates® базе према механизму настанка - Фармакокинетичке интеракције



Табела 23. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Epocrates® базе према механизму настанка – Фармакокинетичке интеракције (апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација)

Варијабле	B	p	95% CI	Статистика колинеарности толеранција	VIF
Апсорпција					
Број тромбоцита	0.001	0.005	0.000 ; 0.001	0.810	1.234
Седиментација	-0.005	0.000	-0.007 ; 0.002	0.559	1.788
CRP	0.005	0.000	0.003 ; 0.007	0.588	1.701
Креатинин	-0.002	0.035	-0.003 ; 0.000	0.645	1.551
Мокраћна киселина	0.001	0.000	0.000 ; 0.001	0.914	1.094
Укупни протеини	0.004	0.024	0.001 ; 0.008	0.848	1.179
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.061	0.000	0.043 ; 0.080	0.202	4.959
Трајање хоспитализације у данима	0.002	0.041	0.000 ; 0.005	0.708	1.412

Примена анксиолитика	0.099	0.020	0.015 ; 0.182	0.891	1.123
Примена хипнотика и седатива	0.052	0.037	0.003 ; 0.102	0.794	1.259
Примена допаминергичких лекова	-0.183	0.030	-0.347 ; -0.018	0.892	1.122
Примена анатцида	-0.138	0.001	-0.222 ; -0.055	0.574	1.742
Примена антихистаминака	0.133	0.009	0.033 ; 0.234	0.892	1.121
Примена НСАИЛ	0.070	0.031	0.006 ; 0.133	0.762	1.312
Примена лаксатива	-0.443	0.001	-0.698 ; -0.188	0.083	12.113
Број дијагноза	-0.061	0.001	-0.095 ; -0.027	0.236	4.235
Присуство опстипације	0.395	0.002	0.142 ; 0.647	0.084	11.886
Број придружених коморбидитета	-0.103	0.001	-0.162 ; -0.045	0.238	4.205
Присуство инфаркта миокарда	-0.140	0.014	-0.250 ; -0.029	0.667	1.500
Присуство конгестивне срчане инсуфицијенције	-0.234	0.000	-0.332 ; -0.135	0.648	1.542
Присуство деменције	-0.217	0.004	-0.364 ; -0.069	0.665	1.503
Присуство пептичког улкуса	-0.261	0.000	-0.385 ; -0.138	0.654	1.528
Присуство болести јетре	-0.219	0.001	-0.349 ; -0.090	0.735	1.360
Присуство дијабетеса	-0.571	0.030	-1.086 ; -0.056	0.020	49.447
Присуство алергије	-0.135	0.000	-0.207 ; -0.063	0.931	1.074
Систолни артеријски притисак	-0.002	0.028	-0.004 ; 0.000	0.344	2.904
Диајстолни артеријски притисак	0.004	0.026	0.000 ; 0.007	0.340	2.944
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.046	0.002	0.016 ; 0.075	0.825	1.212
Бр. инт. код којих је фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.032	0.027	0.004 ; 0.060	0.808	1.238
$R^2 = 0.424$; $F(p) = 12.008 (0.000^*)$					
Дистрибуција					
Пол	-0.015	0.033	-0.030 ; -0.001	0.680	1.470
Године старости	0.001	0.012	0.000 ; 0.001	0.748	1.338
Седиментација	-0.001	0.002	-0.002 ; 0.000	0.587	1.704
CRP	0.002	0.000	0.002 ; 0.003	0.637	1.570
Креатинин	0.000	0.024	-0.001 ; 0.000	0.728	1.374
Укупни протеини	0.001	0.004	0.000 ; 0.002	0.838	1.194
Гвожђе	0.001	0.007	0.000 ; 0.002	0.855	1.170
Примена антикоагуланаса	-0.034	0.004	-0.057 ; -0.011	0.877	1.141
Примена бронходилататора	-0.076	0.000	-0.115 ; -0.037	0.322	3.101
Примена антидијароика	-0.048	0.003	-0.080 ; -0.016	0.972	1.028
Број придружених коморбидитета	-0.013	0.017	-0.023 ; -0.002	0.555	1.803
Присуство конгестивне срчане инсуфицијенције	-0.052	0.000	-0.076 ; -0.028	0.812	1.231
Присуство деменције	-0.068	0.000	-0.105 ; 0.031	0.773	1.294
Присуство ХОБП-а	0.092	0.000	0.044 ; 0.139	0.308	3.244
Диајстолни артеријски притисак	-0.001	0.027	-0.001 ; 0.000	0.851	1.175
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.012	0.002	0.004 ; 0.019	0.943	1.061
$R^2 = 0.242$; $F(p) = 10.543 (0.000^*)$					
Метаболизам					
Уреа	-0.036	0.018	-0.065 ; -0.006	0.919	1.088
Креатинин	-0.012	0.000	-0.019 ; -0.006	0.817	1.224
Укупни протеини	0.017	0.035	0.001 ; 0.032	0.893	1.119
Натријум	-0.028	0.001	-0.045 ; -0.011	0.936	1.068
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.203	0.000	0.140 ; 0.265	0.318	3.141
Примена антидепресива	-0.251	0.011	-0.445 ; -0.057	0.907	1.103
Примена антихолинергичких лекова	0.293	0.025	0.036 ; 0.549	0.875	1.143

Примена антихипертензива	0.317	0.042	0.012 ; 0.621	0.501	1.994
Примена антидијабетика	0.521	0.006	0.148 ; 0.893	0.712	1.404
Примена бронходилататора	0.598	0.003	0.203 ; 0.993	0.783	1.277
Примена витамина	0.395	0.009	0.098 ; 0.692	0.531	1.885
Присуство анемије	0.487	0.011	0.114 ; 0.861	0.696	1.438
Присуство уринарне инфекције	-0.590	0.000	-0.889 ; -0.291	0.848	1.180
Број придружених коморбидитета	0.309	0.001	0.121 ; 0.496	0.416	2.404
Присуство деменције	0.589	0.046	0.011 ; 1.167	0.784	1.276
Присуство пептичког улкуса	1.036	0.000	0.564 ; 1.509	0.808	1.237
Пушачки статус	0.240	0.020	0.039 ; 0.441	0.931	1.074
Бр. инт. код којих је доза примене лека ↑ испољавање интеракције	0.284	0.016	0.053 ; 0.515	0.829	1.207
$R^2 = 0.283$; $F(p) = 9.755 (0.000^*)$					

Елиминација

Пол	0.067	0.019	0.011 до 0.124	0.834	1.199
Седиментација	-0.003	0.016	-0.005 до -0.001	0.784	1.275
Мокраћна киселина	0.000	0.021	0.000 до 0.000	0.910	1.099
Укупни холестерол	0.027	0.014	0.005 до 0.048	0.869	1.151
ALT	0.003	0.001	0.001 до 0.005	0.745	1.342
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.061	0.000	0.042 до 0.080	0.263	3.805
Примена хипнотика и седатива	0.075	0.010	0.018 до 0.131	0.841	1.189
Примена допаминергичких лекова	-0.350	0.000	-0.542 до -0.158	0.922	1.084
Примена антикоагуланаса	0.150	0.004	0.047 до 0.253	0.853	1.172
Примена антибиотика	0.084	0.011	0.019 до 0.148	0.701	1.426
Примена кортикостероида	0.184	0.002	0.065 до 0.302	0.602	1.662
Присуство деменције	-0.387	0.000	-0.543 до -0.231	0.830	1.205
Присуство реуматске болести	-0.278	0.001	-0.440 до -0.116	0.655	1.526
Присуство дијабетеса	-0.177	0.000	-0.272 до -0.083	0.846	1.182
Систолни артеријски притисак	-0.004	0.000	-0.006 до -0.002	0.347	2.881
Дијастолни притисак	0.005	0.014	0.001 до 0.008	0.349	2.867
Фреквенција рада срца	0.002	0.047	0.000 до 0.004	0.984	1.017
Бр. инт. код којих је доза примене лека ↑ испољавање интеракције	0.117	0.000	0.052 до 0.181	0.829	1.206
$R^2 = 0.318$; $F(p) = 11.331 (0.000^*)$					

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R^2 - коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена према механизму настанка – Фармакокинетичке интеракције – **апсорпција** за: број еритроцита, број леукоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, укупни холестерол, укупни билирубин, натријум, гвожђе, *CK*, *ALT*, *AST*, *ALP*, *GGT*, триглицериди, дијагноза, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, године старости, пушачки статус, антитетанусна заштита, присуство болести периферних крвних судова, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство малигнитета, присуство хипертензије, присуство леукопеније, присуство анемије, присуство реуматске болести, присуство дислипидемије, присуство уринарне инфекције, присуство цереброваскуларне болести, примена антидијароика, примена антидепресива, примена антихолинергичких лекова, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антикоагуланаса, примена антиепилептика, примена антибиотика, примена антиаритмика, примена витамина, примена бронходилататора, примена кортикостероида, примена хиполипемика, примена диуретика, примена лекова против болести штитасте жлезде, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције. Регресија је прилагођена према механизму настанка – Фармакокинетичке интеракције – **дистрибуција** за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, глукоза, уреа, мокраћна киселина, укупни холестерол, укупни билирубин, натријум, калијум, *CK*, *ALT*, *AST*, *ALP*, *GGT*, триглицериди, систолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, дијагноза, број хоспитализација,

конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, пушачки статус, антитетанусна заштита, број дијагноза, трајање хоспитализације, број различитих прописаних АТС група лекова 2. ниво класификације, присуство болести периферних крвних судова, присуство инфекције респираторног тракта, присуство леукопеније, присуство анемије, присуство реуматске болести, присуство дислипидемије, присуство уринарне инфекције, присуство цереброваскуларне болести, присуство инфаркта миокарда, присуство болести јетре, присуство реналне инсуфицијенције, присуство алергије, присуство опстипације, присуство дијабетеса, присуство пептичког улкуса, примена антидепресива, примена антихолинергичких лекова, примена антихипертензива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антикоагуланаса, примена антиепилептика, примена антибиотика, примена антиаритмика, примена витамина, примена кортикостероида, примена хиполипемика, примена диуретика, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена лекова против деменције, примена анксиолитика, примена антипсихотика, примена антацида, примена лаксатива, примена НСАИД, примена антихипертензива, примена допаминергичких лекова, примена антидијабетика, примена хипнотика и седатива, примена антихистаминика, примена аналгетика, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције. Регресија је прилагођена према механизму настанка – Фармакокинетичке интеракције – **метабилозам** за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, укупни холестерол, триглицериди, мокраћна киселина, калијум, гвожђе, CRP, CK, GGT, ALT, ALP, AST, седиментација, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, пол, број дијагноза, дијагноза, године старости, присуство болести периферних крвних судова, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство дијабетеса, присуство хипертензије, присуство цереброваскуларних болести, присуство алергије, присуство леукопеније, присуство дислипидемије, присуство болести јетре, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена лаксатива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антикоагуланаса, примена антиепилептика, примена кортикостероида, примена антибиотика, примена хипнотика и седатива, примена хиполипемика, примена антиаритмика, примена антихистаминика, примена антацида, примена допаминергичких лекова, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције. Регресија је прилагођена према механизму настанка – Фармакокинетичке интеракције – **елиминација** за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, укупни билирубин, укупни протеини, триглицериди, калијум, натријум, гвожђе, CRP, CK, ALP, AST, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, антитетанусна заштита, дијагноза, године старости, пушачки статус, број придружених коморбидитета, присуство болести периферних крвних судова, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство хипертензије, присуство цереброваскуларних болести, присуство алергије, присуство леукопеније, присуство дислипидемије, присуство болести јетре, присуство уринарне инфекције, присуство пептичког улкуса, присуство опстипације, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена лаксатива, примена лекова против деменције, примена аналгетика, примена антиепилептика, примена хиполипемика, примена антиаритмика, примена антихистаминика, примена антацида, примена диуретика, примена антихипертензива, примена антидијабетика, примена витамина, примена антихолинергичких лекова, примена антидепресива, примена анксиолитика, примена бронходилататора, број интеракција насталих услед индикације, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције.

Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Medscapes® базе приказани су у табелама од Табела 24. до Табела 29. На Графиконима 15., 16., и 17 приказани су нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом

Medscapes® базе, ретроспективно за укупан број интеракција и интеракције настале фармакодинамичким и фармакокинетичким механизмом. Позитивни предиктори укупог броја потенцијаних интеракција по Medscapes® бази су: CRP, број АТС група лекова 2. ниво класификације, примена антиепилептика, антихолинергичких лекова, антихипертензива, хиполипемика, антибиотика, антацида, лаксатива, антитетанусне заштите, витамина, број придружених коморбидитета, присуство инфаркта миокарда, болести јетре и број интеракција код којих је пут примене и доза лека повећавају испољавање интеракције.

Табела 24. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Medscapes® базе

Варијабле	В	р	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
Године старости	-0.049	0.003	-0.081 ; -0.017	0.488	3.048
Број еритроцита	-0.678	0.031	-1.294 ; -0.063	0.706	1.417
Седиментација	-0.038	0.013	-0.069 ; -0.008	0.539	1.857
CRP	0.030	0.034	0.002 ; 0.057	0.585	1.709
Дијагноза	-0.642	0.005	-1.087 ; -0.196	0.511	1.956
Број АТС група лекова 2. ниво клас	1.577	0.000	1.327 ; 1.827	0.168	5.967
Примена антиепилептика	1.204	0.003	0.912 ; 1.996	0.802	1.247
Примена антихолинергичких лекова	1.121	0.005	0.348 ; 1.893	0.799	1.252
Примена антихипертензива	2.102	0.005	0.623 ; 3.582	0.176	5.669
Примена хиполипемика	1.671	0.001	0.693 ; 2.6649	0.684	1.461
Примена антибиотика	1.114	0.006	0.325 ; 1.903	0.506	1.977
Примена антацида	2.831	0.000	1.847 ; 3.814	0.626	1.599
Примена лаксатива	1.264	0.013	0.272 ; 2.256	0.817	1.224
Примена антитетанусне заштите	2.226	0.002	0.841 ; 3.611	0.846	1.182
Примена витамина	1.751	0.000	0.974 ; 2.528	0.644	1.553
Број дијагноза	-0.611	0.012	-1.086 ; -0.135	0.183	5.479
Присуство уринарне инфекције	-1.858	0.000	-2.803 ; -0.912	0.703	1.423
Присуство хипертензије	-1.548	0.044	-3.055 ; -0.042	0.167	5.977
Број придружених коморбидитета	0.916	0.002	0.335 ; 1.497	0.359	2.785
Присуство инфаркта миокарда	2.153	0.001	0.907 ; 3.400	0.790	1.266
Присуство болести јетре	1.966	0.011	0.450 ; 3.483	0.806	1.240
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.722	0.000	0.357 ; 1.087	0.811	1.233
Бр. инт. код којих доза лека ↑ испољавање интеракције	0.767	0.027	0.085 ; 1.449	0.789	1.268

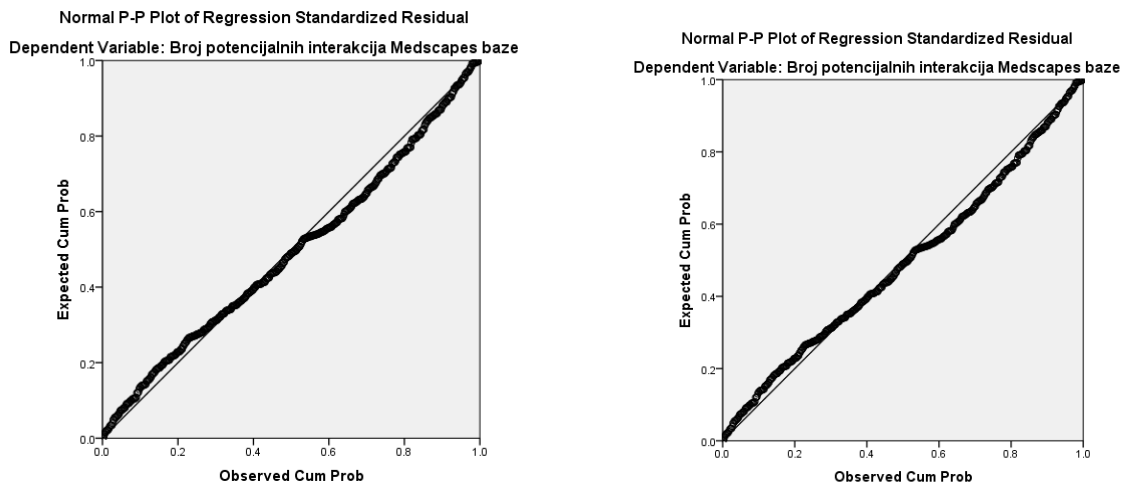
$R^2 = 0.555$; $F(p) = 21.471 (0.000^*)$

Скраћенице: В – Нестандардизовани коефицијент; CI – Интервал поверења; VIF- Фактор инфлације варијансе; р – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R2- коефицијент детерминације, F- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за: број леукоцита, број тромбоцита, глукоза, хемоглобин, уреа, креатинин, мокраћна киселина, укупни протеини, укупни билирубин, укупни холестерол, триглицериди, СК, АСТ, АЛТ, GGT, натријум, гвожђе, систолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, Чарлсонов индекс коморбидитета, пушачки статус, конзумирање алкохола, конзумирање психоактивних супстанци, пол, трајање хоспитализације, присуство болести периферних крвних судова, присуство цереброваскуларних болести, присуство реуматске болести, присуство деменције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство пептичког улкуса, присуство алергије, присуство анемије, присуство дислипидемије, присуство леукопеније, присуство малигнитета, присуство опстипације, присуство инфекције респираторног тракта, присуство дијабетеса, примена лекова против деменције, примена анксиолитика, примена антидијароика, примена антидијабетика, примена лекова против болести

штитасте жлезде, примена антиаритмика, примена допаминергичких лекова, примена антипсихотика, примена антикоагуланаса, примена диуретика, примена НСАИЛ, примена бронходилататора, примена кортикостероида, примена аналгетика, примена антихистаминика, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације.

Графикон 15. Нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Medscapes® базе



Табела 25. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Medscapes® базе према нивоу ризика

Варијабле	B	p	95% CI	Статистика колинеарности толеранција VIF	
Контраиндикована					
Трајање хоспитализације у данима	0.002	0.022	0.000 ; 0.003	0.856	1.169
Примена антибиотика	0.041	0.025	0.005 ; 0.077	0.938	1.067
Примена антидијабетика	-0.137	0.000	-0.203 ; -0.072	0.737	1.356
Примена антидијароика	-0.098	0.032	-0.188 ; -0.008	0.974	1.027
Чарлсонов индекс коморбидитета	-0.026	0.001	-0.041 ; -0.010	0.662	1.511
Пушачки статус	0.046	0.010	0.011 ; 0.082	0.958	1.044
Присуство малигнитета	-0.162	0.002	-0.263 ; -0.061	0.858	1.166
Бр. инт. код којих доза лека ↑ испољавање интеракције	0.090	0.000	0.051 ; 0.129	0.925	1.082
$R^2 = 0.101$; $F(p) = 6.089 (0.000^*)$					
Озбиљна/ Користи алтернативу					
GGT	0.004	0.008	0.001 ; 0.008	0.731	1.368
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.095	0.000	0.052 ; 0.138	0.302	3.306
Примена допаминергичких лекова	-1.347	0.000	-1.816 ; -0.878	0.897	1.115
Примена антихипертензива	0.241	0.029	0.025 ; 0.458	0.448	2.0230
Примена диуретика	-0.243	0.036	-0.469 ; -0.016	0.476	2.101
Примена антикоагуланаса	-0.375	0.006	-0.643 ; -0.107	0.730	1.370

Примена антацида	0.258	0.032	0.023 ; 0.494	0.593	1.688
Примена витамина	0.270	0.003	0.091 ; 0.449	0.659	1.517
Присуство уринарне инфекције	-0.329	0.001	-0.529 ; -0.129	0.855	1.170
Број придружених коморбидитета	0.608	0.000	0.353 ; 0.863	0.101	9.872
Присуство инфаркта миокарда	0.608	0.001	0.236 ; 0.981	0.482	2.076
Присуство цереброваскуларних болести	0.851	0.000	0.395 ; 1.306	0.641	1.561
Присуство деменције	0.782	0.001	0.337 ; 1.226	0.598	1.673
Присуство ХОБП-а	0.749	0.000	0.364 ; 1.134	0.530	1.887
Присуство реуматске болести	0.653	0.002	0.247 ; 1.058	0.614	1.630
Присуство пептичког улкуса	0.554	0.007	0.155 ; 0.953	0.512	1.953
Присуство болести јетре	1.111	0.000	0.673 ; 1.550	0.525	1.905
Присуство дијабетеса	0.745	0.000	0.412 ; 1.078	0.394	2.536
Присуство реналне инсуфицијенције	0.867	0.000	0.464 ; 1.270	0.567	1.762
Присуство малигнитета	0.448	0.046	0.008 ; 0.889	0.644	1.553
Бр. инт. код којих доза лека ↑ испољавање интеракције	0.373	0.000	0.216 ; 0.530	0.808	1.238
$R^2 = 0.310$; $F(p) = 10.139 (0.000^*)$					
Пратити/пажљиво					
Пол	0.632	0.015	0.126 ; 1.137	0.783	1.278
Године старости	-0.028	0.016	-0.050 ; 0.005	0.711	1.406
Глукоза	0.253	0.026	0.030 ; 0.475	0.870	1.149
Мокраћна киселина	0.003	0.004	0.001 ; 0.005	0.890	1.124
Укупни билирубин	-0.042	0.048	-0.084 ; 0.000	0.887	1.127
АЛТ	-0.023	0.004	-0.039 ; -0.007	0.704	1.421
Калијум	-0.708	0.017	-1.287 ; -0.129	0.848	1.180
Дијагноза	-0.530	0.001	-0.832 ; -0.228	0.789	1.267
Број АТС група лекова 2. ниво клас	1.361	0.000	1.142 ; 1.581	0.153	6.523
Примена антиепилептика	1.088	0.001	0.423 ; 1.752	0.805	1.241
Примена антихолинергичких лекова	1.004	0.003	0.343 ; 1.665	0.771	1.297
Примена антихипертензива	1.731	0.008	0.460 ; 3.002	0.169	5.915
Примена диуретика	1.027	0.016	0.191 ; 1.863	0.455	2.197
Примена хиполипемика	1.490	0.000	0.663 ; 2.317	0.677	1.478
Примена антибиотика	1.366	0.000	0.699 ; 2.032	0.501	1.998
Примена антацида	2.237	0.000	1.408 ; 3.065	0.623	1.606
Примена НСАИЛ	0.656	0.049	0.002 ; 1.310	0.757	1.321
Примена лаксатива	0.889	0.040	0.042 ; 1.736	0.793	1.260
Примена антитетанусне заштите	1.552	0.009	0.392 ; 2.712	0.853	1.173
Примена витамина	0.953	0.005	0.285 ; 1.621	0.616	1.624
Број дијагноза	-0.698	0.001	-1.095 ; -0.301	0.185	5.401
Присуство уринарне инфекције	-1.086	0.008	-1.888 ; -0.284	0.690	1.448
Присуство хипертензије	-1.689	0.010	-2.969 ; -0.408	0.164	6.105
Број придружених коморбидитета	0.613	0.011	0.144 ; 0.883	0.389	2.574
Присуство инфаркта миокарда	1.479	0.005	0.454 ; 2.505	0.825	1.212
Присуство ХОБП-а	-2.293	0.000	-3.446 ; -1.140	0.769	1.301
Бр. инт. код којих пут лека ↑ испољавање интеракције	0.778	0.000	0.476 ; 1.080	0.837	1.195
$R^2 = 0.522$; $F(p) = 17.316 (0.000^*)$					

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R^2 - коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

Регресија је прилагођена за **контраиндиковане интеракције: број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, уреа, мокраћна киселина, укупни протеини, укупни билирубин, укупни холестерол, триглицериди, СК, CRP, AST, ALT, ALP, GGT, седиментација, калијум, натријум, гвожђе, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, конзумирање алкохола, конзумирање психоактивних супстанци, пол, број различитих прописаних АТС група лекова 2. ниво класификације, дијагноза, број дијагноза, број хоспитализација, број придружених коморбидитета, године старости, примена антитетанусне заштите, присуство болести периферних крвних судова, присуство цереброваскуларних болести, присуство реуматске болести, присуство деменције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство алергије, присуство дислипидемије, присуство леукопеније, присуство опстипације, присуство инфекције респираторног тракта, присуство дијабетеса, присуство болести јетре, присуство инфаркта миокарда, присуство ХОБП-а, присуство уринарне инфекције, присуство хипертензије, присуство анемије, примена лекова против деменције, примена анксиолитика, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена антиаритмика, примена допаминергичких лекова, примена антипсихотика, примена антикоагуланаса, примена диуретика, примена НСАИЛ, примена бронходилататора, примена кортикостероида, примена аналгетика, примена антихистаминика, примена лаксатива, примена антацида, примена антиепилептика, примена хиполипемика, примена антихипертензива, примена антихолинергичких лекова, примена хипнотика и седатива, примена витамина, примена антидепресива, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације. Регресија је прилагођена за **озбиљне/ кориси алтернативу** интеракције: број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни билирубин, укупни холестерол, триглицериди, СК, CRP, AST, ALT, ALP, седиментација, калијум, натријум, гвожђе, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, конзумирање алкохола, конзумирање психоактивних супстанци, пол, дијагноза, број дијагноза, број хоспитализација, Чарлсонов индекс коморбидитета, године старости, присуство болести периферних крвних судова, присуство алергије, присуство дислипидемије, присуство леукопеније, присуство опстипације, присуство инфекције респираторног тракта, присуство хипертензије, присуство анемије, примена лекова против деменције, примена анксиолитика, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена антиаритмика, примена антипсихотика, примена НСАИЛ, примена бронходилататора, примена кортикостероида, примена аналгетика, примена антихистаминика, примена лаксатива, примена антиепилептика, примена хиполипемика, примена антихолинергичких лекова, примена хипнотика и седатива, примена антидепресива, примена антидијабетика, примена антидијароица, примена антибиотика, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације. Регресија је прилагођена за **прати/пажљиво** интеракције: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, триглицериди, СК, AST, ALP, натријум, гвожђе, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, конзумирање алкохола, конзумирање психоактивних супстанци, број хоспитализација, Чарлсонов индекс коморбидитета, пушачки статус, трајање хоспитализације, присуство болести периферних крвних судова, присуство дислипидемије, присуство леукопеније, присуство опстипације, присуство инфекције респираторног тракта, присуство анемије, присуство цереброваскуларне болести, присуство деменције, присуство пептичког улкуса, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство реуматске болести, присуство реналне инсуфицијенције, присуство болести јетре, присуство дијабетеса, присуство малигнитета, примена лекова против деменције, примена анксиолитика, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена антиаритмика, примена антипсихотика, примена бронходилататора, примена кортикостероида, примена аналгетика, примена антихистаминика, примена антидепресива, примена антидијабетика, примена антидијароица, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације.*

Табела 26. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Medscapes® базе према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције

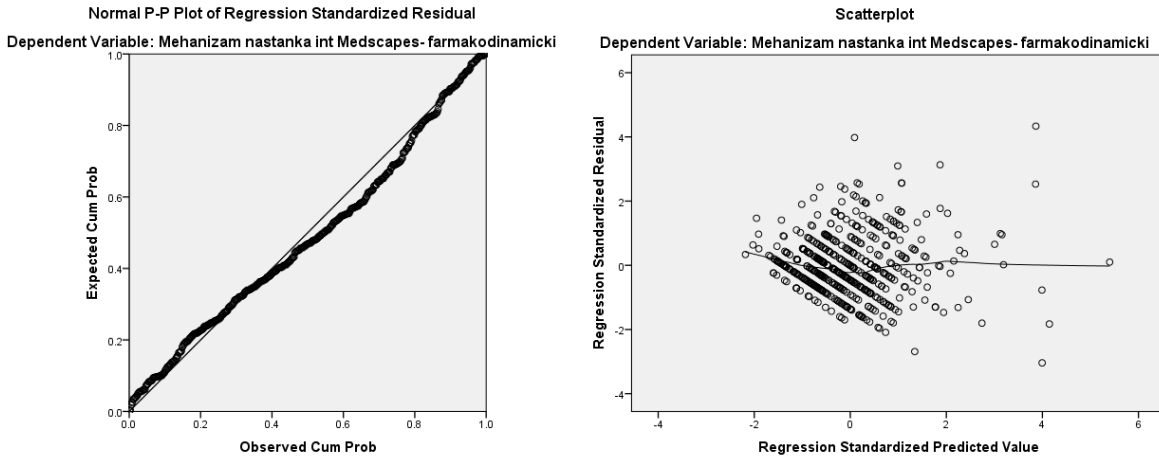
Варијабле	В	р	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
Хемоглобин	-0.013	0.049	-0.026 ; 0.000	0.836	1.196
Глукоза	0.191	0.045	0.004 ; 0.378	0.917	1.090
Мокраћна киселина	0.002	0.029	0.000 ; 0.003	0.936	1.069
Дијагноза	-0.523	0.000	-0.776 ; -0.270	0.842	1.188
Број АТС група лекова 2. ниво клас	1.298	0.000	1.109 ; 1.487	0.155	6.454
Примена хипнотика и седатива	-0.438	0.049	-0.875 ; -0.001	0.798	1.253
Примена антиепилептика	0.695	0.016	0.131 ; 1.259	0.836	1.196
Примена антихолинергичких лекова	1.038	0.000	0.477 ; 1.598	0.802	1.246
Примена антихипертензива	1.343	0.015	0.267 ; 2.419	0.176	5.673
Примена диуретика	0.963	0.008	0.248 ; 1.678	0.465	2.151
Примена антикоагуланаса	0.816	0.040	0.037 ; 1.596	0.841	1.189
Примена антибиотика	1.068	0.000	0.572 ; 1.564	0.676	1.479
Примена антацида	1.831	0.000	1.117 ; 2.544	0.628	1.593
Примена антихистаминика	1.104	0.025	0.139 ; 2.069	0.754	1.309
Примена антитетанусна заштите	0.910	0.015	0.177 ; 1.644	0.895	1.117
Примена витамина	1.246	0.000	0.672 ; 1.820	0.623	1.605
Број дијагноза	-0.477	0.002	-0.784 ; -0.171	0.232	4.304
Присуство дислипидемије	1.419	0.000	0.770 ; 2.067	0.700	1.429
Присуство ХОБП-а	-0.818	0.001	-1.312 ; -0.324	0.462	2.166
Фреквенција рада срца	-2.116	0.009	-3.711 ; 0.521	0.300	3.333

$R^2 = 0.480$; $F(p) = 19.794 (0.000^*)$

Скраћенице: В – Нестандардизовани коефицијент; CI – Интервал поверења; VIF- Фактор инфлације варијансе; р – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R2- коефицијент детерминације, F- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, калијум, натријум, гвожђе, седиментација, CRP, CK, GGT, ALP, ALT, AST, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, број придружених коморбидитета, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, године старости, пушачки статус, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање алкохола, конзумирање психоактивних супстанци, присуство болести периферних крвних судова, присуство леукопеније, присуство уринарне инфекције, присуство реуматске болести, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство деменције, присуство цереброваскуларних болести, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство пептичког улкуса, присуство дијабетеса, присуство ХОБП-а, присуство хипертензије, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена лекова против деменције, примена антидијабетика, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена антиаритмика, примена аналгетика, примена анксиолитика, примена хиполипемика, примена кортикостероида, примена антидепресива, примена допаминергичких лекова, примена антикоагуланаса, примена бронходилататора, примена антихипертензива, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације.

Графикон 16. Нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Medscapes® базе према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције



Табела 27. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Medscapes® базе према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције (синергизам и антагонизам)

Варијабле	B	p	95% CI	Статистика колинеарности толеранција VIF	
Синергизам					
Хемоглобин	-0.014	0.021	-0.025 ; -0.002	0.852	1.173
Дијагноза	-0.391	0.001	-0.618 ; -0.165	0.872	1.147
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.963	0.000	0.797 ; 1.129	0.167	5.989
Примена хипнотика и седатива	-0.573	0.004	-0.966 ; -0.180	0.823	1.215
Примена антиепилептика	0.583	0.026	0.070 ; 1.095	0.845	1.183
Примена антихолинергичких лекова	0.554	0.033	0.045 ; 1.064	0.811	1.233
Примена диуретика	0.831	0.003	0.275 ; 1.387	0.642	1.558
Примена антибиотика	0.585	0.010	0.142 ; 1.029	0.705	1.419
Примена антацида	1.334	0.000	0.703 ; 1.964	0.671	1.491
Примена антихистаминика	1.001	0.016	0.187 ; 1.814	0.898	1.113
Примена НСАИЛ	0.638	0.013	0.134 ; 1.112	0.794	1.260
Примена антитетанусна заштите	1.437	0.002	0.547 ; 2.326	0.905	1.105
Примена витамина	0.769	0.003	0.254 ; 1.284	0.647	1.546
Број дијагноза	-0.596	0.000	-0.862 ; -0.329	0.257	3.898
Присуство дислипидемије	1.199	0.000	0.629 ; 1.769	0.756	1.322
Бр. инт. код којих пут лека ↑ испољавање интеракције	0.600	0.000	0.364 ; 0.836	0.855	1.170
R2 = 0.383; F (p) = 16.769 (0.000*)					
Антагонизам					
Пол	0.142	0.049	0.001 ; 0.283	0.890	1.124
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.173	0.000	0.124 ; 0.221	0.280	3.577
Трајање хоспитализације у данима	-0.007	0.034	-0.014 ; -0.001	0.735	1.360
Примена анксиолитика	0.268	0.036	0.017 ; 0.518	0.923	1.083

Примена хипнотика и седатива	0.308	0.000	0.157 ; 0.459	0.790	1.266
Примена антидепресива	0.193	0.009	0.049 ; 0.337	0.853	1.173
Примена антиепилептика	0.229	0.015	0.044 ; 0.414	0.922	1.085
Примена допаминергичких лекова	-1.158	0.000	-1.655 ; -0.662	0.925	1.080
Примена антиаритмика	-0.502	0.000	-0.748 ; -0.257	0.795	1.258
Примена антибиотика	0.187	0.023	0.026 ; 0.347	0.762	1.313
Примена антацида	0.288	0.018	0.050 ; 0.527	0.666	1.500
Примена антихистаминика	0.452	0.006	0.129 ; 0.775	0.808	1.237
Примена бронходилататора	-0.743	0.000	-1.036 ; -0.450	0.742	1.348
Примена НСАИЛ	-0.200	0.038	-0.389 ; -0.011	0.803	1.246
Примена витамина	0.233	0.015	0.046 ; 0.420	0.696	1.436
Број придружених коморбидитета	0.233	0.001	0.095 ; 0.371	0.400	2.500
Присуство инфаркта миокарда	0.483	0.003	0.169 ; 0.797	0.780	1.282
Присуство конгестивне срчане инсуфицијенције	0.415	0.007	0.115 ; 0.716	0.654	1.529
Присуство болести периферних крвних судова	0.487	0.015	0.094 ; 0.881	0.878	1.139
Бр. инт. код којих је пут примене лека ↑ испољавање интеракције	0.250	0.000	0.160 ; 0.339	0.851	1.175
Бр. инт. код којих фарм. облик лека ↑ испољавање интеракције	0.213	0.000	0.128 ; 0.298	0.830	1.205

$R^2 = 0.442$; $F(p) = 17.771 (0.000^*)$

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R^2 - коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције- **синергизам** за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, уреа, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, калијум, натријум, гвожђе, седиментација, CRP, CK, GGT, ALP, ALT, AST, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, број придружених коморбидитета, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, године старости, пушачки статус, трајање хоспитализације, број хоспитализација, конзумирање алкохола, присуство болести периферних крвних судова, присуство леукопеније, присуство уринарне инфекције, присуство реуматске болести, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство опстипације, присуство болести јетре, присуство деменције, присуство цереброваскуларних болести, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство пептичког улкуса, присуство дијабетеса, присуство алергије, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена лекова против деменције, примена антидијабетика, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена антиаритмика, примена аналгетика, примена анксиолитика, примена хиполипемика, примена кортикостероида, примена антидепресива, примена допаминергичких лекова, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације. Регресија је прилагођена према механизму настанка - Фармакодинамске интеракције- **антагонизам** за: број еритроцита, број леукоцита, хемоглобин, глукоза, мокраћна киселина, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, калијум, натријум, гвожђе, седиментација, CRP, CK, GGT, ALP, ALT, AST, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, Чарлсонов индекс коморбидитета, године старости, пушачки статус, број хоспитализација, конзумирање алкохола, конзумирање психоактивних супстанци, број дијагноза, примена антитетанусне заштите, присуство леукопеније, присуство уринарне инфекције, присуство реуматске болести, присуство анемије, присуство инфекције респираторног тракта, присуство опстипације, присуство деменције, присуство цереброваскуларних болести, присуство малигнитета, присуство пептичког улкуса, присуство дијабетеса, присуство алергије, присуство дислипидемије, присуство хипертензије, присуство ХОБП-а, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена лекова против деменције, примена антидијабетика, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена аналгетика, примена хиполипемика, примена кортикостероида, примена диуретика, примена антихипертензива, примена антихолинергичких лекова,

примена антикоагуланаса, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације.

Табела 28. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Medscapes® базе према механизму настанка – Фармакокинетичке интеракције

Варијабле	В	р	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
Године старости	-0.017	0.018	-0.031 ; -0.003	0.564	1.773
Број хоспитализација	0.193	0.015	0.037 ; 0.349	0.630	1.587
Број еритроцита	-0.423	0.003	-0.701 ; -0.145	0.769	1.300
Седиментација	-0.030	0.000	-0.045 ; -0.016	0.559	1.790
CRP	0.020	0.002	0.008 ; 0.033	0.601	1.664
ALT	-0.015	0.001	-0.024 ; -0.006	0.697	1.434
ALP	0.007	0.011	0.002 ; 0.013	0.810	1.234
GGT	0.011	0.002	0.004 ; 0.018	0.651	1.536
СК	-0.001	0.015	-0.001 ; 0.000	0.956	1.035
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.394	0.000	0.314 ; 0.474	0.361	2.769
Примена антиепилептика	0.470	0.009	0.117 ; 0.823	0.898	1.114
Примена антихолинергичких лекова	0.392	0.026	0.046 ; 0.737	0.888	1.126
Примена антацида	0.473	0.041	0.020 ; 0.926	0.654	1.529
Примена кортикостероида	-0.919	0.001	-1.439 ; -0.400	0.746	1.341
Примена антихистаминика	-0.644	0.040	-1.259 ; -0.029	0.791	1.264
Примена антитетанусне заштите	0.730	0.027	0.085 ; 1.375	0.866	1.155
Примена витамина	0.587	0.001	0.229 ; 0.946	0.671	1.489
Присуство уринарне инфекције	-1.181	0.000	-1.624 ; -0.739	0.713	1.402
Присуство инфаркта миокарда	0.629	0.023	0.088 ; 1.170	0.932	1.073
Присуство болести периферних крвних судова	-1.213	0.001	-1.931 ; -0.495	0.935	1.069
Присуство болести јетре	0.867	0.033	0.069 ; 1.664	0.648	1.544
Присуство дијабетеса	0.694	0.002	0.250 ; 1.137	0.910	1.099
Бр. инт. код којих доза лека ↑ испољавање интеракције	0.405	0.012	0.089 ; 0.721	0.815	1.227

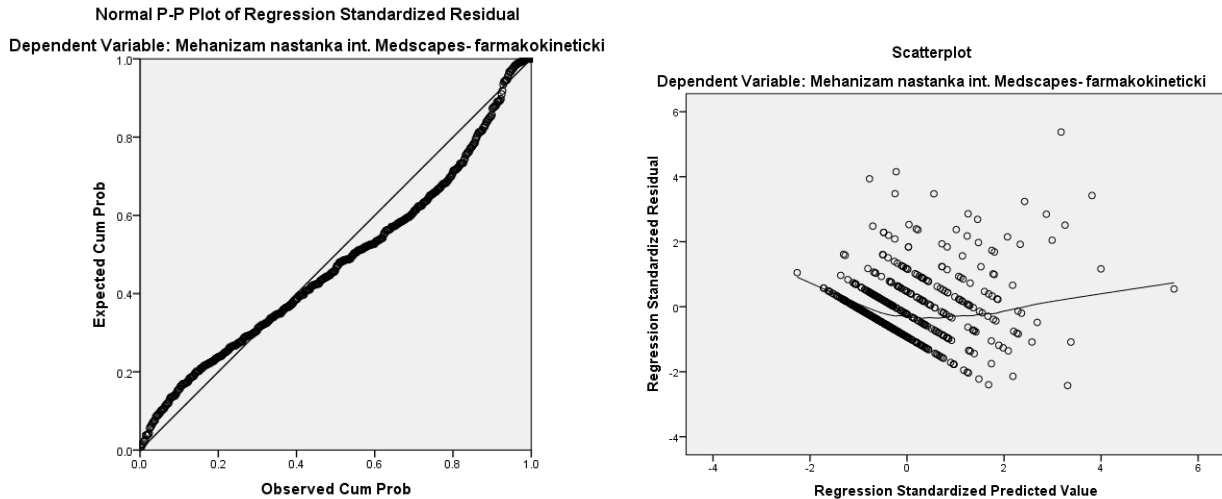
$R^2 = 0.416$; $F(p) = 14.946 (0.000^*)$

Скраћенице: В – Нестандардизовани коефицијент; CI – Интервал поверења; VIF- Фактор инфлације варијансе; р – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); R2- коефицијент детерминације, F- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена за: број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, мокраћна киселина, натријум, калијум, гвожђе, AST, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, дијагноза, трајање хоспитализације, број дијагноза, број придружених коморбидитета, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, пушачки статус, присуство анемије, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство ХОБП-а, присуство малигнитета, присуство пептичког улкуса, присуство хипертензије, присуство дислипидемије, присуство деменције, присуство леукопеније, присуство цереброваскуларних болести, присуство алергије, присуство реуматске болести, примена лекова за болести штитасте жлезде, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена анксиолитика, примена лаксатива, примена антидепресива, примена антидијабетика, примена антихипертензива, примена хиполипемика, примена лекова против деменције, примена антикоагуланаса, примена НСАИЛ, примена антиаритмика, примена диуретика, примена бронходилататора, примена хипнотика и седатива, примена допаминергичких лекова, број интеракција код којих је пут примене лека

повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације

Графикон 17. Нормалност дистрибуције и хомосцедастичност резидуалних вредности за зависну варијаблу Број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Medscapes® базе према механизму настанка - Фармакокинетичке интеракције



Табела 29. Фактори ризика који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова претрагом Medscapes® базе према механизму настанка – Фармакокинетичке интеракције (апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација)

Варијабле	B	p	95% CI	Статистика колинеарности	
				толеранција	VIF
Апсорпција					
Број еритроцита	0.142	0.029	0.015 ; 0.270	0.368	2.718
Хемоглобин	-0.006	0.018	-0.010 ; -0.001	0.278	3.592
AST	-0.004	0.009	-0.007 ; -0.001	0.868	1.152
GGT	0.002	0.018	0.058 ; 0.121	0.243	4.120
Дијагноза	-0.087	0.001	-0.138 ; -0.036	0.882	1.134
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.089	0.000	0.058 ; 0.121	0.243	4.120
Трајање хоспитализације у данима	-0.005	0.021	-0.009 ; -0.001	0.721	1.388
Примена антихолинергичких лекова	0.159	0.006	0.046 ; 0.272	0.843	1.187
Примена антиаритмика	-0.142	0.046	-0.282 ; -0.003	0.883	1.133
Примена антихистаминика	0.218	0.030	0.021 ; 0.415	0.784	1.276
Примена бронходилататора	-0.642	0.000	-0.935 ; -0.350	0.267	3.742
Примена лаксатива	-0.469	0.049	-0.936 ; -0.002	0.083	12.021
Примена лекова против болести штитасте жлезде	-0.284	0.005	-0.482 ; -0.086	0.862	1.160
Примена витамина	0.201	0.002	0.072 ; 0.330	0.528	1.895

Број дијагноза	-0.132	0.000	-0.194 ; -0.069	0.238	4.200
Присуство анемије	-0.276	0.003	-0.460 ; -0.002	0.537	1.861
Присуство дислипидемије	-0.182	0.006	-0.313 ; -0.052	0.739	1.353
Присуство уринарне инфекције	-0.406	0.000	-0.538 ; -0.274	0.809	1.236
$R^2 = 0.355$; $F(p) = 13.206 (0.000^*)$					
Дистрибуција					
Број леукоцита	-0.008	0.033	-0.015 ; -0.001	0.966	1.035
Примена хипнотика и седатива	-0.034	0.039	-0.065 ; -0.002	0.978	1.022
Примена диуретика	0.061	0.029	0.006 ; 0.115	0.523	1.913
Примена бронходилататора	-0.136	0.012	-0.241 ; -0.031	0.315	3.177
Примена хипертензива	-0.065	0.016	-0.117 ; -0.012	0.472	2.118
Присуство болести периферних крвних судова	-0.099	0.030	-0.188 ; -0.009	0.932	1.072
Присуство ХОБП-а	0.170	0.007	0.046 ; 0.294	0.322	3.104
Присуство пептичког улкуса	-0.100	0.007	-0.173 ; -0.028	0.980	1.020
Присуство реналне инсуфицијенције	-0.095	0.017	-0.173 ; -0.017	0.958	1.044
$R^2 = 0.074$; $F(p) = 3.920 (0.000^*)$					
Метаболизам					
Број еритроцита	-0.485	0.008	-0.843 ; -0.127	0.388	2.575
Хемоглобин	0.012	0.026	0.002 ; 0.023	0.400	2.501
Седиментација	-0.019	0.001	-0.030 ; -0.008	0.798	1.253
ALT	-0.011	0.003	-0.018 ; -0.004	0.951	1.051
ALP	0.007	0.010	0.002 ; 0.012	0.875	1.143
СК	0.000	0.011	-0.001 ; 0.000	0.973	1.028
Натријум	-0.031	0.006	-0.052 ; -0.009	0.890	1.124
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.144	0.000	0.082 ; 0.207	0.495	2.018
Примена котикостероида	-0.908	0.000	-1.376 ; -0.440	0.771	1.296
Примена антихистаминика	-0.831	0.003	-1.383 ; -0.278	0.823	1.215
Присуство уринарне инфекције	-0.769	0.000	-1.135 ; -0.403	0.875	1.143
Присуство хипертензије	-0.746	0.022	-1.386 ; -0.106	0.173	5.781
Присуство болести периферних крвних судова	-1.380	0.000	-2.045 ; -0.715	0.915	1.093
Присуство дијабетеса	0.518	0.012	0.115 ; 0.921	0.923	1.084
Бр. инт. код којих доза лека ↑ испољавање интеракције	0.307	0.034	0.023 ; 0.591	0.848	1.180
$R^2 = 0.298$; $F(p) = 11.797 (0.000^*)$					
Елиминација					
Године старости	-0.003	0.013	0.000 до -0.001	0.785	1.273
Број АТС група лекова 2. ниво клас	0.042	0.000	0.025 до 0.058	0.475	2.105
Примена антипсихотика	0.205	0.041	0.005 до 0.402	0.966	1.035
Примена диуретика	-0.172	0.000	-0.262 до -0.082	0.691	1.447
Примена хиполипемика	0.423	0.000	0.212 до 0.633	0.181	5.512
Примена бронходилататора	0.131	0.032	0.011 до 0.251	0.868	1.153
Примена антидијароика	0.182	0.032	0.010 до 0.348	0.918	1.089
Примена антитетанусне заштите	-0.271	0.000	-0.416 до -0.126	0.949	1.054
Присуство анемије	0.140	0.009	0.036 до 0.245	0.9000	1.111
Присуство леукопеније	-0.248	0.014	-0.445 до -0.050	0.960	1.042
Присуство дислипидемије	-0.440	0.000	-0.630 до -0.251	0.191	5.233
Присуство опстипације	0.133	0.014	0.027 до 0.239	0.886	1.129
Присуство цереброваскуларне болести	-0.221	0.028	-0.419 до -0.024	0.773	1.294
Конзумирање алкохола	0.088	0.035	0.006 до 0.170	0.885	1.129
Бр. инт. код којих доза лека ↑	0.112	0.003	0.038 до 0.187	0.823	1.215

испољавање интеракције

 $R^2 = 0.209; F(p) = 8.085 (0.000^*)$

Скраћенице: *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI* – Интервал поверења; *VIF*- Фактор инфлације варијансе; *p* – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$); *R2*- коефицијент детерминације, *F*- коефицијент варијансе

*Регресија је прилагођена према механизму настанка - Фармакокинетичке интеракције- **ансорпција** за: број леукоцита, број тромбоцита, седиментација, глукоза, креатинин, мокраћна киселина, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, натријум, калијум, гвожђе, *CK*, *CRP*, *ALT*, *ALP*, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, број придружених коморбидитета, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, пушачки статус, број хоспитализација, године старости, примена антитетанусне заштите, присуство реналне инсуфицијенције, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство инфекције респираторног тракта, присуство малигнитета, присуство пептичког улкуса, присуство хипертензије, присуство деменције, присуство леукопеније, присуство цереброваскуларних болести, присуство алергије, присуство болести периферних крвних судова, присуство инфаркта миокарда, присуство болести јетре, присуство дијабетеса, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена анксиолитика, примена антидепресива, примена антдијабетика, примена хиполипемика, примена лекова против деменције, примена антикоагуланаса, примена *НСАИЛ*, примена диуретика, примена хипнотика и седатива, примена допаминергичких лекова, примена кортикостероида, примена антиепилептика, примена антибиотика, примена аналгетика, примена антацида, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције број интеракција насталих услед индикације. Регресија је прилагођена према механизму настанка - Фармакокинетичке интеракције- **дистрибуција** за: број еритроцита, број тромбоцита, седиментација, хемоглобин, глукоза, уреа, креатинин, мокраћна киселина, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, натријум, калијум, гвожђе, *CK*, *CRP*, *ALT*, *ALP*, *AST*, *GGT*, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, број придружених коморбидитета, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, пушачки статус, број хоспитализација, године старости, број дијагноза, дијагноза, трајање хоспитализације, број различитих прописаних АТС група лекова 2. ниво класификације, присуство инфекције респираторног тракта, присуство малигнитета, присуство деменције, присуство леукопеније, присуство цереброваскуларних болести, присуство инфаркта миокарда, присуство болести јетре, присуство дијабетеса, присуство опстипације, присуство реуматске болести, присуство дислипидемије, присуство уринарне инфекције, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена анксиолитика, примена антидепресива, примена антдијабетика, примена хиполипемика, примена лекова против деменције, примена антикоагуланаса, примена *НСАИЛ*, примена допаминергичких лекова, примена антиепилептика, примена антибиотика, примена аналгетика, примена антацида, примена лаксатива, примена витамина, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена антихолинергичких лекова, примена антихистаминика, примена антихипертензива, примена антиаритмика, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је доза лека повећала испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације. Регресија је прилагођена према механизму настанка - Фармакокинетичке интеракције- **метаболизам** за: број леукоцита, број тромбоцита, глукоза, уреа, креатинин, мокраћна киселина, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, калијум, гвожђе, *CRP*, *AST*, *GGT*, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, број придружених коморбидитета, конзумирање психоактивних супстанци, конзумирање алкохола, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, пушачки статус, број хоспитализација, године старости, број дијагноза, дијагноза, трајање хоспитализације, присуство инфекције респираторног тракта, присуство малигнитета, присуство леукопеније, присуство цереброваскуларних болести, присуство инфаркта миокарда, присуство болести јетре, присуство опстипације, присуство реуматске болести, присуство дислипидемије, присуство конгестивне срчане инсуфицијенције, присуство алергије, присуство анемије, присуство пептичког улкуса, присуство реналне инсуфицијенције, присуство *ХОБП-а*, примена антидијароика, примена антипсихотика, примена анксиолитика, примена антидепресива, примена

антидијабетика, примена хиполипемика, примена лекова против деменције, примена антикоагуланаса, примена допаминергичких лекова, примена антиепилептика, примена антибиотика, примена антацида, примена лаксатива, примена витамина, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена антихолинергичких лекова, примена антиаритмика, примена хипнотика и седатива, примена бронходилататора, примена диуретика, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације. Регресија је прилагођена према механизму настанка - Фармакокинетичке интеракције- елиминација за: број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, седиментација, глукоза, уреа, креатинин, укупни протеини, укупни холестерол, укупни билирубин, триглицериди, калијум, натријум, гвожђе, СК, CRP, ALP, ALT, AST, GGT, систолни артеријски притисак, дијастолни артеријски притисак, фреквенција рада срца, број придружених коморбидитета, конзумирање психоактивних супстанци, Чарлсонов индекс коморбидитета, пол, пушачки статус, број хоспитализација, број дијагноза, трајање хоспитализације, присуство инфекције респираторног тракта, присуство малигнитета, присуство инфаркта миокарда, присуство болести јетре, присуство реуматске болести, присуство алергије, присуство пептичког улкуса, присуство реналне инсуфицијенције, присуство ХОБП-а, присуство дијабетеса, присуство уринарне инфекције, присуство деменције, присуство хипертензије, примена анксиолитика, примена антидепресива, примена антидијабетика, примена лекова против деменције, примена допаминергичких лекова, примена антиепилептика, примена антибиотика, примена антацида, примена лаксатива, примена витамина, примена лекова против болести штитасте жлезде, примена антихолинергичких лекова, примена антиаритмика, примена хипнотика и седатива, примена кортикостероида, примена антихипертензива, примена НСАИЛ, примена аналгетика, примена антихистаминика, број интеракција код којих је пут примене лека повећао испољавање интеракције, број интеракција код којих је фармацеутски облик лека повећао испољавање интеракције, број интеракција насталих услед индикације.

У Табели 30. приказан је упоредни приказ фактора ризика за све три базе претраге, за укупан број интеракција, као и за нивое ризика за сваку базу. Приказани су тако да су позитивне колерације између броја потенцијалних интеракција и фактора ризика означене са (+), док је негативна корелација означена са минус (-). Број плусева или минуса означава интезитет повезаности фактора ризика и броја интеракција.

Табела 30. Упоредни приказ фактора ризика за све три базе претраге

Варијабле	Lex	X	D	C	Еро	Кон	Избег	Прати	Med	Кон	Озб	Прати
Le	-	+										
Er									-			
Plt					+							
Hgb												
Se					-				-			
CRP	+				+				+			
Глу	+	-		+								+
Уреа												
Кре								-				
AU				+			+					+
ТП												
ТБ			-									-
ТХ												
ТГ	-			-								
AST												
ALT												-
ALP					-							
GGT											+	
СК												
К												-
Na						-						
Fe												
Год. старости				-					-			-
Пол					++		+					+
Бр. проп. лекова	++											
Бр. дијагноза	--		-	-	-			-	-			-
Бр. АТЦ група			+	++	+++		+	++	++		+	++
Бр. коморб.	+	+		+	++		+		+		+	+
Дужина хоспитал.							+			+		
Конз. алкохола			-									
Пушачи				+						+		
CCI										-		
СП												
ДП												
Фреквенција												
Хипертензија	--			-					--			--
Инф. респ. тракта		-			+			++				
Дислипидемија	++		--	++			+					
Уринарне инф.	-								--		-	--
Опстипација												
Дијабетес				++	+++		+				+	
Анемија												
КСИ								--				
ХОБП		-									+	---
Хипотиреоза												
ПУ				++							+	
РИ		+			++++						+	
Болести јетре					++				++		++	

Варијабле	Lex	X	D	C	Еро	Кон	Избег	Прати	Med	Кон	Озб	Прати
Реуматске б.					+++		+				+	
ИМ					++				+++		+	++
БПКС					++		+					
Деменција					++++		+				+	
ЦВБ			+		++						+	
Малигнитет			-							-	+	
Леукопенија												
Алергија	--	-										
Антипсихот	--											
Анксиолит		-										
Антиепилепт	-			-		-			++			++
Антидепрес	--			--				-				
Хипнотици	-		-	-	--		--	+				
Антибиотици	++	+		++	+				++	+		++
Антихиперт									+++		+	++
Витамици	++			++	++++			+++	++		+	+
Диуретици						-		--			-	++
НСАИЛ	++			++	+		+					+
Антихолин		+			+++			++	++			++
Антациди	+++	-	+	+++	++++			+++	+++		+	+++
Хиполипемиси			+		+++			++	++			++
Антиаритмици	-							-				
Лаксативи				++	++			++	++			+
Антидијабетици		+								-		
Кортикостероиди				++								
Антикоагуланти	++	+		++							-	
Бронходилататори		-		++	+++			++				
Антихистаминици	--	+		--	++			++				
Штитасте жлезде					+++							
Аналгетици					++							
АТ заштита	++			++					+++			++
Антидијаројици		-				-	-			-		
Деменција												
Допаминаргици	---		-				--				--	
Пут примене лека	+	+	-	+	+		+		+			+
Фарм.облик лека	+		+		+		-	+				
Доза лека	++	+	+	+	++	+	-		+	+	+	

Скраћенице: Le-број леукоцита, Ер- број еритроцита, Plt- број тромбоцита, Hgb-хемоглобин, Se-седиментација, Глу- глукоза, Кре- креатинин, AU- мокраћна киселина, TP- укупни протеини, TB- укупни билирубин, TX- укупни холестерол, TG- укупни триглицериди, K- Калијум, Na- Натријум, Fe- Гвожђе, CCI- Чарлсонов индекс коморбидитета, СП-сistolни притисак, ДП- дијастолни притисак, Фреквенција-фреквенција рада срца, КСИ- коронарна срчана инсуфицијенција, ХОБП- хронични опструктивни бронхитис, ПУ- пептички улкус, РИ- ренална инсуфицијенција, ИМ- инфаркт миокарда, БПКС- болести периферних крвних судова, ЦВБ- цереброваскуларне болести, НСАИЛ- нестероидни антиинфламатори, Антихолин- Антихолинргици, Штитасте жлезде- лекови за болести штитне жлезде, АТ заштитна-антитетанусна заштита, Lex- Lexicomp® база, Еро- Erosrates® база, Кон- Контраиндикована, Избег-Избегавати, Med- Medscape® баа, Кон- Контраиндикована, Озб- Озбињна.

5 Дискусија

На основу приказаног истраживања спроведена је детаљна процена озбиљности, врсте, учесталости, механизма, фактора ризика и преваленце потенцијалних лек-лек интеракција у току болничког лечења пацијената са психијатријским обољењима, како би се применом електронских база података проучили водећи извори њиховог настанка и проценила могућност превенције и минималне учесталости.

Ово истраживање је показало да је већина испитиваних пацијената са великим психијатријским поремећајима била изложена барем једној потенцијалној интеракцији између лекова током хоспитализације. Број пацијената који нису имали ниједну потенцијалну интеракцију лекова је занемарљиво мали (према Lexicomp® бази само 1 пацијент, према Epocrates® бази 4 пацијента и највише према Medscape® бази 11 пацијената). Најзаступљеније потенцијалне лек-лек интеракције претрагом лекова све три базе лекова према озбиљности настанка интеракција су на нивоу даљег праћења пацијента (према Lexicomp® и Medscape® бази око 80% и према Epocrates® бази око 60%) у односу на укупан број идентификованих интеракција. Већина интеракција по механизму настанка припадала је фармакодинамским интеракцијама, доминантно по типу синергизма зависно од базе претраживача (Lexicomp® базе 48,5% Epocrates® 63,3% и Medscape® 60,8%). Најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција у зависности од базе: према Epocrates® и Lexicomp® бази били су ефекти на централни нервни систем, односно депресија ЦНС-а, док према Medscape® бази најчешћи је био антихолинергички ефекат. Мушки пол, дужина хоспитализације, број прописаних лекова, број АТЦ група лекова, број коморбидитета, пушачки статус, од лабораторијских параметара: тромбоцити, CRP и мокраћна киселина; од праћених коморбидитета пацијената: дијабетес, пептички улкус, ренална инсуфицијенција, болести јетре, инфаркт миокарда, болести периферног крвног система, деменција, реуматоидне болести и цереброваскуларне болести; од примењених лекова: антибиотици, антихипертензиви, НСАИЛ, антихолинергици, антациди, хиполипдемици, лаксативи, кортикостероиди, аналгетици, лекови који се користе у болести штитне жлезде, витамини и антитетанусна заштита били су удружени са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова. С друге стране, године старости, број дијагноза, од лабораторијски вредности: седиментација, креатинин, укупни билирубин, триглицериди, ALT, ALP; од дијагноза: хипертензија, коронарна срчана инсуфицијенција и присуство уринарне инфекције; од примењиваних група лекова: антипсихотици, анксиолитици, антидепресиви, антиаритмици, антидијароици и допаминергички лекови, Чарлсонов индекс коморбидитета и подаци 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 свим базама које су коришћене за претрагу. Ефекат неких фактора зависио је од категорије нивоа ризика потенцијалне интеракције или од базе којом су претраге вршене, тако да су у неким случајевима позитивно, а у другим негативно корелирале са бројем потенцијалних интеракција. Ту се убрајају: леукоцити и глукоза; од коморбидитета: инфекција респираторног тракта, дислипидемија, ХОБП, присуство малигнитета; од лекова: антиепилептици, хипнотици и седативи, диуретици, бронходилататори, антихистаминици, антидијабетици, антикоагуланси и литературни подаци о особинама лека где у зависности од дозе, облика и пута примене лека могу довести до повећања испољавања интеракција.

За разлику од Medscape® и Epocrates® коришћених база за претрагу интеракција, Lexicomp® база пружа више података о потенцијалним интеракцијама и њиховим карактеристикама. У истраживању добили смо податке да је очекивани почетак испољавања потенцијалних интеракција у већини случајева није био прецизиран, а већина потенцијалних интеракција имала је задовољавајућу и добру поткрепљеност научним доказима, што је највероватније последица чињенице да су евидентни докази за постојање већине интеракција или да не постоје клинички контролисане студије којима би се могло потврдити њихово постојање. Према озбиљности потенцијалне интеракције лекова су код већине пацијената биле *Moderate*- тј. умерене, односно оне могу изазвати погоршање здравственог стања пацијента. У монографијама за одређене лек-лек интеракције наводе се и специфични фактори пацијента или лека при којима је повећан ризик од манифестације самих интеракција, односно услови при којима се сматра да ће доћи до њиховог испољавања (*Dependencies*). Нађено је да је најчешћи услов од којег зависи испољавање интеракција код пацијената са психијатријским поремећајима пут примене лека и то код нешто мање од 10% пацијената. Такође, још један од недостатака Medscape® и Epocrates® база је што немају у својим базама података неке од лекова који су присутни у Lexicomp® бази, што је и један од узрока мањег броја интеракција које су идентификоване претрагом ових база. То су лекови: миансерин, салбутамол, парацетамол, цефалексин, бромазепам, нитразепам, левомепромазин и бипериден.

У истраживању је показано да је код скоро свих пацијената била присутна бар једна интеракција лекова (према Lexicomp® и Epocrates® бази више од 99%, нешто мање према Medscape® бази 98%), што је у сагласности са резултатима других истраживања код популације пацијената са психијатријским поремећајима (165,166). Међутим, у неким истраживањима показано је да је број интеракција по пацијенту био мањи у односу на наше добијене резултате (134,135,158,167).

Групе лекова који су најзаступљеније су антипсихотици (око 98% пацијената), затим анксиолитици (око 92%) и антиепилептици (око 83%). Највише пацијената (око половине од укупног броја) је имало дијагнозу схизофреније, док су биполарни поремећај и депресија били подједнако заступљени по 25% од укупног броја пацијената. У сличном истраживању најпрописиванији лекови су били антидепресиви око 80%, затим антибиотици 73% и антипсихотици 70%, али је био и различит однос регрутованих пацијената (највише је било са дијагнозом депресије око 60%, схизофреније 13% и биполарни афективни поремећај око 6%) (168). Слични нашим резултатима добијени су и резултати у студији у којој су најпрописиванији антипсихотици, бензодиазепини и психостабилизатори. (165,169). Сваки пацијент је у просеку користио $6,71 \pm 2,68$ лекова, што је више у односу на просечан број лекова по пацијенту у односу на друге студије (156,165,170). У студији спроведеној у Мексику просечан број лекова по пацијенту је био већи него код нас $8,64 \pm 4,13$ (171). У истој студији број пушача је био сличан подацима до којих смо и ми дошли око 66%, док је више било пацијената који су конзумирали алкохол и психоактивне супстанце.

Најзаступљеније потенцијалне лек-лек интеракције претрагом лекова све три базе лекова према нивоу ризика настанка интеракција су на нивоу даљег праћења пацијента и према озбиљности потенцијалне интеракције лекова су код већине пацијената биле *Moderate*- тј. умерене, односно могле би изазвати погоршање здравственог стања пацијента. До оваквих сазнања дошло се и у предходним истраживањима где је већина интеракција била на нивоу

прћења пацијента, тј. умереног карактера, без обзира на различите базе претраге које су коришћене у истраживањима (97, 134,135, 172, 173).

Већина интеракција по механизму настанка припадала је фармакодинамским интеракцијама и доминантан је тип синергизма, што је и случај у већини студија (165,173). Међутим, има и оних код којих је доминантан фармакокинетски механизам интеракција (97, 168).

У истраживању смо добили податке да очекивани почетак испољавања потенцијалних интеракција употребом Lexicomp® базе у већини случајева није био прецизиран, а већина потенцијалних интеракција имала је задовољавајућу и добру поткрепљеност научним доказима, што је компатибилно са резултатима истраживања која су користила исту базу података (134).

Најчешће контраиндиковане Х потенцијалне интеракције по Lexicomp® бази су истовремена примена оланзапина и бензодиазефина (45%), док су начешће контраиндиковане потенцијалне интеракције добијене претрагом Epocrates® базе истовремена примена антипсихотика и калијум- хлорида (75%). Према Medscape® бази, у оквиру обиљних интеракција најчешће су комбинације клозапина и оланзапина, као и карбамазефина са антипсихотикама. У интеракцијама типа – користи алтернативу, према базама Lexicomp® и Epocrates® најчешће су комбинације валпроинаске киселине и лоразепама. Слични резултати су добијени у студији спроведеној у Бразилу, где је највише интеракција било између карбамазефина и антипсихотика и то по механизму-фармакокинетике (97). Према другим истраживањима, лекови који најчешће ступају у интеракције су: оланзапин, валпроинска киселина, диазепам, есциталопрам (165, 174). Док су, према неким истраживањима, најбројније интеракције халоперидола у комбинацији са другим лековима (135,169,170).

У истраживању смо дошли до закључка да је најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова Lexicomp® и Medscapes® базе депресија ЦНС-а. Док је према Epocrates® бази најчешћи клинички исход интеракција био антихолинергички ефекат, а депресија ЦНС-а је била на другом месту. Исходи интеракција зависе од лекова који ступају у интеракције, тако да се подаци добијени у другим истраживањима разликују међусобно. Тако нпр. код неких је највише заступљена седација, затим продужење QT интервала и хепатотоксичност (165), док је код других најизраженији антихолинергички ефекат и продужење QT интервала (167,174,175,176). У истраживању се проучавањем утицаја фактора ризика демографских и општих података пацијената на појаву потенцијалних интеракција лекова дошло до закључка да мушкарци, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, број коморбидитета и пушачки статус позитивно корелирају са бројем интеракција. Што се тиче пола, резултати других истраживања нису конзистентни, тако да по некима женски пол утиче на повећање интеракција (97,133, 170,175,177), док по другима на повећање утиче мушки пол (166,169). Број лекова и коморбидитета и дужина хоспитализације су параметар који је у свим истраживањима представљен као позитиван фактор ризика, што је потпуно очекивано јер све што је већи број коморбидитета, већи је и број преписаних лекова. Тиме су и могућности за настанак интеракција веће. Дужина хоспитализације је сразмерна озбиљности здравственог стања пацијента, тако да је потпуно очекивано укључивање већег броја лекова, а самим тим и већег броја интеракција (97,157,158,159,169,170,171,175,176).

У истраживању спроведеном у Бразилу приказани су резултати до којих смо и ми дошли, а то је да пушачи имају већи ризик за појаву потенцијалних интеракција и да конзумирање психоактивних супстанци не утиче на њихову учесталост (97). Број АТЦ група је такође позитиван предиктор интеракција, што је потпуно оправдано као последица већег броја преписаних лекова. До истог закључка су дошли и истраживачи у други студијама (135,157). У истраживању се дошло до закључка да пацијенти са великим психијатријским поремећајима нису били изложени већем броју потенцијалних интеракција између лекова у односу на дијагнозу, тј. у популацији испитаника која је подељена у три групе у односу на дијагнозу пацијената (схизофренија, депресија и биполарни поремећај) није примећено да је нека група пацијената била изложенија већем броју интеракција у односу на остале. У другим истраживањима је показано да су пацијенти са депресијом изложени већем броју потенцијалних интеракција између лекова у односу на пацијенте са афективно биполарним душевним обољењима и схизофренијом (97,177). Студија спроведена у Немачкој показала је да су пацијенти са схизофренијом имали мањи број потенцијалних интеракција у односу на пацијенте код којих су дијагностиковани други психијатријски поремећаји (175).

Године старости и број дијагноза су у негативној корелацији са бројем потенцијалних интеракција, тј. они су протективни предиктори лек-лек интеракција. Са годинама старости обично је већи број прописаних лекова, чиме би очекивано био већи број потенцијалних интеракција. Међутим, ова посебно осетљива популација захтева додатну посвећеност здравствених радника у одабиру и дозирању лекова како би се број интеракција свео на минимум. До сличних сазнања дошли су и у другим студијама (171,176), док се закључци у истраживањима не подударају у потпуности са истраживањем спроведеним у Бразилу (133,157). Систолни, дијастолни притисак и срчана фреквенција није доказано да утичу на појаву интеракција лекова ни за једну базу лекова.

Од лабораторијских параметара показано је да CRP, мокраћна киселина и GGT могу да утичу на повећан број интеракција лекова. Могући разлози за то су што је CRP показатељ инфламације, тако да пацијенти могу имати додатну терапију у виду антибиотика чија је примена такође позитиван предиктор за појаву интеракција. Мокраћна киселина и GGT су повећани у склопу других обољења и коморбидитета, нпр. болести јетре која је такође у позитивној корелацији са лек-лек интеракцијама. Ниво натријума, седиментација и присуство алергије су у негативној спрези, тј. повезани су са појавом мањег броја потенцијалних интеракција код пацијената. Праћење нивоа ових параметара је значајно код пацијената који су на интензивној нези, тако да је могуће да лекари обраћају више пажње на високоризичне болеснике са циљем да избегну примену лекова који нису неопходни. Тиме се смањује и број потенцијалних интеракција између лекова. Такође, укупни билирубин, триглицериди и ALP су протективни предиктори, што би се могло објаснити посебном пажњом лекара на ове параметре приликом прописивања терапије да би се могућа нежељена дејства лекова као што су метаболички синдром свела на минимум. Остали параметри као што су леукоцити, еритроцити и глукоза у зависности од базе којом су претраге вршене (у неким случајевима позитивно, а у другим негативно) корелирају са бројем потенцијалних интеракција. Веће вредности Charlson-овог индекса коморбидитета повезане су са мањим бројем потенцијалних интеракција, што би се могло објаснити тиме што лекари обраћају више пажње на високоризичне болеснике са циљем да избегну примену лекова који нису неопходни. Тиме се смањује и број потенцијалних интеракција између лекова.

Од праћених коморбидитета пацијената, са већим бројем потенцијалних интеракција повезује се дијабетес, пептички улкус, ренална инсуфицијенција, болести јетре, инфаркт миокарда, болести периферног крвног система, деменција, реуматоидне болести и цереброваскуларне болести, а од примењених лекова: антибиотици, антихипертензивни, НСАИЛ, антихолинергици, антациди, хиполипемичи, лаксативи, кортикостероиди, аналгетици, лекови који се користе у болести штитне жлезде, витамини и анитетанусна заштита. У сличном истраживању проучавани су утицај коморбидитета и других придружених хроничних болести код психијатријских пацијената, где су дошли до истих закључака да дијабетес, ренална инсуфицијенција, болести јетре и цереброваскуларне болести потенцирају испољавање потенцијалних лек-лек интеракција (177). Јетра и бубрези су најважнији органи везани за метаболизам и елиминацију лекова. Уколико је њихова функција смањена, тј. било да је изазвана акутним или хроничним оштећењем, долази до повећања концентрације лекова у организму, па самим тим и до веће могућности појаве нежељених дејстава на лекове. У истом истраживању је показано да је хипертензија позитиван предиктор настанка лек-лек интеракција, што је у супротности са резултатима до који смо ми дошли, тј. хипертензија је протективни фактор настанка интеракција.

Антациди и лаксативи уколико се примењују истовремено са другим лековима могу самњити њихову апсорпцију, тако што антациди који садрже двовалентне катјоне (као што су калцијум и/или магнезијум) стварају хелате. Инхибитори протонске пумпе инхибирају ензиме јетре CYP2C19 и CYP3A и тиме могу да утичу на метаболизам већине психотропних лекова. Они представљају лекове избора за лечење пептичког улкуса, што оправдава њихов заједнички утицај на појаву већег броја потенцијалних интеракција (178). Антихолинергици су показали да повећавају број потенцијалних лек-лек интеракција провером све три базе лекова, што је потврђено и у истраживању у Јужној Африци (169).

Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина и трициклични антидепресиви могу бити повезани са повећаним ризиком од крварења, тако што инхибирају адхезију и функцију тромбоцита. Истовремена примена НСАИЛ код пацијената који узимају ССРИ може значајно повећати ризик од крварења. У студији која је користила базу података истраживања опште праксе у Великој Британији, пацијенти који су истовремено употребљавали НСАИЛ и ССРИ су имали већи ризик од крварења у горњем делу ГИТ-а или перфорације чира (180). Поред тога, неки ССРИ инхибирају ЦИП2Ц9 ензим одговоран за метаболизам неких НСАИЛ (ибупрофена и диклофенака) (181). Оба наведена лека који су најзначајнији за настанак потенцијалних контраиндикованих интеракција су и најчешће коришћени НСАИЛ лекови у нашем истраживању.

Интеракције лекова са системским кортикостероидима имају фармакодинамичке и фармакокинетичке основе. Фармакокинетичке интеракције често се заснивају на интеракцијама на нивоу изоензима цитохрома P450 ЦИП3А4. Према томе, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитон и фенитоин су лекови који доводе до смањења концентрације кортикостероида у крви, али и сами кортикостероиди могу смањити ниво литијума у крви (182). У истраживању је доказано да кортикостероиди и НСАИЛ, као и присуство реуматоидних болести, могу да утичу на појаву већег броја интеракција лекова, што је потпуно оправдано јер су поменуте две групе лекова кључне у терапији пацијената са реуматоидним болестима.

Велики депресивни поремећаји и анксиозни поремећаји су веома распрострањени међу особама са аритмијом, исхемијском болешћу срца, срчаном инсуфицијенцијом, хипертензијом и дислипидемијом. У истраживању спроведеном у Бразилу показано је да су антиаритмици лекови који најчешће ступају у интеракције и који су одговорни за највише нежељених дејстава. Најчешћи проблеми изазвани овим интеракцијама су повезани са кардиотоксичношћу (продужење QT интервала, торсадес де поинтес, срчани застој), проузроковани повећаном изложеношћу изоенимима цитохрома P450 (ЦИП2Д6) или смањеним бубрежним клиренсом супстрата транспортера органских катјона 2 (ОЦТ2). Као последица интеракција антихипертензива и хиполипемика може настати хипертензивна криза, повећан ризик од крварења, миопатија и/или рабдомиолиза (183). Антипсихотици могу повећати ризик за појаву хипотензије при истовременој примени са антихипертензивима (184). До истих закључака дошли смо и у нашем истраживању, изузев утицаја антиаритмика за које је показано да имају протективан утицај на број потенцијалних интеракција. Анализом интеракција применом све три базе лекова дошло се до закључка који је контрадикторан у односу на ранија сазнања. Могуће објашњење је посебна брига и предострожност у преписивању ових лекова од стране лекара.

Претрагом литературе макролидни антибиотици, изониазид, цiproфлоксацин и ампицилин ступају у интеракцију фармакокинетичког типа и могу довести до токсичних концентрација антипсихотика. И обрнуто, карбамазепин може изазвати субтерапеутске концентрације доксицилина у плазми. Ове интеракције су узроковане инхибицијом или индукцијом цитохрома P450. Забележени су и случајеви који указују на интоксикацију литијумом при истовременој употреби тетрацилина и метронидазола. Клинички симптоми зависе од терапијског индекса датог лека, нпр. токсични и субтерапеутски нивои су описани за клозапин, али не и за халоперидол. Генерално, интеракције антибиотика и антипсихотика су обично ретке и бенигне (185).

Примена антипсихотика, анксиолитика, антидепресива и допаминергичких лекова има протективни ефекат на испољавање интеракција. Иако лекови који се користе у лечењу психијатријских пацијената највише и учествују у интеракцијама (што је показано у истраживању), овде је контрадикторно изведен закључак да се њиховом применом смањује број интеракција. Могући разлози су да психијатри приликом прописивања поменутих лекова највише пажње посвете избегавању интеракција из ове групе лекова као најкопентентнији у тој области. Такође, скоро сви пацијенти (преко 90%) у терапији користе наведене групе лекова, тако да је веома тешко проценити утицај њихове примене, јер их готово цела популација испитаника употребљава. У прилог томе може се додати да, према неким базама, претраге ове групе лекова и нису показале утицај на испољавање интеракција. За разлику од добијених резултата, у неким истраживањима је показано да антипсихотици, антидепресиви и антиепилетици потенцирају појаву интеракција лекова (170), али да њихов утицај није показао статистичку значајност (159). Када је у питању примена антипсихотика прве генерације са метоклопрамидом, могућа је појава контраиндикованих интеракција која за последицу може имати повећан ризик за појаву екстрапираминалних реакција и неуролептичког малигног синдрома (186). У нашем истраживању доказано је супротно. Примена антидијароика, од којих је највише заступљен метоклопрамид, може утицати на мањи број потенцијалних интеракција.

Неке испитиване варијабле у зависности од базе претраге интеракција могу позитивно или негативно да колерирају, од коморбидитета: инфекција респираторног тракта,

дислипидемија, ХОБП, присуство малигнитета; а од лекова: антиепилептици, хипнотици и седативи, диуретици, бронходилататори, антихистаминици, антидијабетици, антикоагуланси и литературни подаци о особинама лека где у зависности од дозе, облика и пута примене лека могу довести до повећања испољавања интеракција. Према досадашњим подацима, употребе антиепилептика (литијума) и антикоагуланаса могу да повећају испољавање интеракција лекова (159). Позитиван предиктор интеракције лекова јесте присуство хроничне опструктивне болести плућа код пацијената, малигнитет и дислипидемија (177). Што се тиче антидијабетика, релевантне интеракције са лековима се углавном односе на сулфонилурее, тиазолидиндионе и глиниде. Иако метформин има веома низак потенцијал интеракције, саветује се опрез када се истовремено користе лекови који оштећују функцију бубрега (187).

Сви наведени фактори ризика могу да буду основ за формирање субпопулације пацијената која има висок ризик за испољавање потенцијалних интеракција. На основу резултата студије могу се предузети конкретне корективне мере за отклањање фактора ризика или ублажавања њиховог утицаја.

Индивидуални приступ пацијенту представља основу рационалне фармакотерапије која има за циљ постизање максималних терапијских ефекта са минималним нежељеним дејствима. Да би се овакав стандард постигао, неопходно је стално праћење здравственог стања пацијента које се огледа у мерењу одређених здравствених параметара и сталним мониторингом ефикасности или појаве нежељених дејстава насталих услед примене терапије. Правилна и одговарајућа употреба лекова обезбеђује максималан клинички ефекат лека (најбољи ефекат, минималне нуспојаве) тако што се користи најбоља терапија за појединог пацијента у складу са његовим карактеристикама (старост, функција бубрега, јетре, телесна маса, физиолошко стање - трудноћа, лактација).

Посебну важност треба посветити пацијентима који имају новију или промењену терапију, како би се забележили евентуални нежељени ефекти или неочекиване појаве. Учествовање у процесу пријављивања нежељених ефеката лекова поставља фармацеута у положај здравственог стручњака који у директном контакту са болесником треба да прати безбедност терапије, пријављује нежељене догађаје, као и да учествује у развоју фармаковигилансе.

Сарадња са лекарима и другим здравственим радницима резултира најбољом могућом и најисплативијом терапијом за пацијента. Таква терапија се постиже саветовањем о одабиру лека, облику и начину примене лека, дози за сваког пацијента узимајући у обзир њихову већ постојећу терапију, њихов начин живота, способност разумевања и спровођења терапије. Посебну пажњу треба усмерити на редуковање броја лекова које пацијент користи, тј. полифармацију. Идентификовање фактора ризика везаних за болесника или за лек је такође важно подручје деловања фармацеута, посебно у превентивној делатности. Благовремено уочавање ризикофактора је добра основа за адекватну и безбедну терапију. Анализом терапије избегавају се штетне интеракције лекова, нежељена дејства и грешке у прописивању.

Пружене информације и савети о лековима морају бити тачни, потпуни и засновани на медицинским чињеницама и доказима, јер само као такви представљају темељ клиничке праксе фармацеута. Да би одговорио том задатку, фармацеут стално усавршава своја стручна знања и неопходно је да у свакодневном пружању здравствене заштите користи и

примењује електронске базе података за проверу интеракција између лекова које пружају корисне информације и подршку у доношењу клиничких одлука. Данас постоји велики број извора информација о интеракцијама између лекова који су доступни здравственим радницима, али ниједна од електронских база података за проверу интеракција између лекова се не користи рутински у здравственим установама у Србији. 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 друге изворе. Тренутно доступни системи имају доста недостатака и има доста предлога за њихово унапређивање. Упркос томе, ти системи укључују узимање у обзир демографских, клиничких, лабораторијских налаза, посебним стањима пацијента као и информација о режиму дозирања и начину примене лекова (188).

У Великој Британији фармацеутска здравствена заштита пацијената укључује редовну проверу интеракција за сваки прописани лек у терапији пацијената. Повећан ризик од фармакотерапијских проблема имају пацијенти: који примењују истовремено четири или више лекова, који су недавно отпуштени из болнице, старији од 75 година и пацијенти код којих је дошло до погоршања здравственог стања (189). Приликом идентификације фармакотерапијског проблема и потенцијалне интеракције лека, потребно је имати увид у све препарате које пацијент примењује укључујући прописане лекове, ОТЦ препарате, биљне и хомеопатске препарате.

5.1 Ограничења студије

Једно од значајних ограничења ове студије је уницентричност, што може довести до појаве системске грешке (bias) тј. пристрасности услед утицаја локалног и националног медицинског образовања на резултате. Друго, већина података прикупљани су ретроспективно из медицинске документације хоспитализованих пацијената, тако да клинички исходи пацијената, тј. појаве нежељених дејстава и реакција које су настале услед потенцијалних идентификованих интеракција нису могли бити праћени у нашој студији. Неопходно је и разликовати потенцијалне од стварних интеракција лекова. Потенцијалне лек-лек интеракције се односе на ситуацију у којој истовремена примена два лека на основу литературних података ступају у интеракцију одређене категорије ризика, док сама манифестација, односно вероватноћа да ће се заиста испољити нежељена реакција зависи од карактеристика пацијента и не може се предвидети са великом сигурношћу. Неопходан је непосредни контакт фармаколога или клиничких фармацеута са пацијентима, јер је тек тада могуће детаљније и тачније прикупљање информација како би се лакше препознали и отклонили нежељени исходи интеракције два лека. Такође, у медицинској документацији нису вођени подаци пацијената о терапији која је коришћена у виду суплемената и биљних препарата. Резултати који су представљени добијени су применом три електронске базе података о интеракцијама, али ниједна није била валидирана на популацији Србије, у којој би били присутни подаци карактеристични за поднебље и популацију (нпр: доступност лекова на тржишту, ендемска обољења или генетски полиморфизам). Претходно је потребно прилагодити или оформити базу са доступним лековима, јер, као што је већ наведено, неки лекови нису били у базама приликом претраге, што је нарочито карактеристично за Medscapes® и Eprocrates® базу.

6 Закључци

На основу приказаних резултата спроведеног истраживања у оквиру докторске дисертације могу се издвојити закључци:

- Већина пацијената са великим психијатријским поремећајима је имала барем једну потенцијалну интеракцију лекова. Број пацијената који нису имали ниједну потенцијалну интеракцију лекова је занемарљиво мали (према Lexicomp® бази само 1 пацијент (0,2%), према Eprocrates® бази 4 пацијента (0,78%) и највише према Medscape® бази 11 пацијената (2,15%) од 511 пацијената).
- Најзаступљеније потенцијалне лек-лек интеракције претрагом лекова све три базе лекова према озбиљности настанка интеракција су на нивоу даљег праћења пацијента (према Lexicomp® и Medscape® бази око 80% и према Eprocrates® бази око 60%) у односу на укупан број идентификованих интеракција. Валприонска киселина је лек који ступајући у интеракцију са другим лековима чини највећи проценат интеракција које захтевају даље праћење (око 35%).
- Најчешће контраиндиковане X потенцијалне интеракције по Lexicomp® бази су истовремена примена оланзапина и бензодиазефина (45%), док су најчешће контраиндиковане потенцијалне интеракције добијене претрагом Eprocrates® базе (истовремена примена антипсихотика и калијум- хлорида) (75%).
- Већина интеракција по механизму настанка припадала је фармакодинамским интеракцијама. Синергизам је процентуално представљен за сваку базу претраживача (Lexicomp® базе 48,5% Eprocrates® 63,3% и Medscape® 60,8%).
- У истраживању смо добили податке из Lexicomp® базе да очекивани почетак испољавања потенцијалне интеракције у већини случајева није био прецизиран, а већина потенцијалних интеракција имала је задовољавајућу и добру поткрепљеност научним доказима.
- Према озбиљности, потенцијалне интеракције лекова су код већине пацијената биле Moderate- тј. умерене, односно оне могу изазвати погоршање здравственог стања пацијента и најчешћи услов од којег зависи могуће испољавање интеракција је пут примене лека.
- Најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова Lexicomp® и Medscapes® базе је депресија ЦНС-а. Док је према Eprocrates® бази најчешћи клинички исход интеракција био антихолинергички ефекат, депресија ЦНС-а је била на другом месту.
- Код већине пацијената препоручује се примена плана праћења пацијената како би се на време уочиле нежељене реакције. Према Lexicomp® бази, највише савета се односи на праћење функција дисања, ЦНС-а и рада срца. По Eprocrates® бази најчешћи савет био је да се процени однос ризика и користи истовремене примене лека, а након тога је саветовано праћење функција ЦНС-а, дисања и рада срца. Према Medscapes® бази најчешћи савет је да се комбинација лекова користи уз опрез и пажљиво праћење болесника.

- Са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова били су удружени следећи фактори: мушки пол, дужина хоспитализације, број прописаних лекова, број АТЦ група лекова, број коморбидитета, пушачки статус. Од лабораторијских параметара: тромбоцити, CRP, глукоза и мокраћна киселина. Од праћених коморбидитета пацијената: дијабетес, пептички улкус, ренална инсуфицијенција, болести јетре, инфаркт миокарда, болести периферног крвног система, деменција, реуматоидне болести и цереброваскуларне болести. Од примењених лекова: антибиотици, антихипертензивни, НСАИЛ, антихолинергици, антациди, хиполипемички, лаксативи, кортикостероиди, аналгетици, лекови који се користе у болести штитне жлезде, витамини и анитетанусна заштита.
- Са појавом мањег броја потенцијалних интеракција између лекова били су удружени следећи фактори: године старости, број дијагноза, а од лабораторијских вредности: седиментација, креатинин, укупни билирубин, триглицериди, ALT, ALP. Од дијагноза: хипертензија, коронарна срчана инсуфицијенција и присуство уринарне инфекције, а од примењиваних група лекова: антипсихотици, анксиолитици, антидепресиви, антиаритмици, антидијабетици и допаминергички лекови, Чарлсонов индекс коморбидитета и подаци о алергији на лекове у медицинској документацији.
- Ефекат неких фактора зависио је од базе претраге и категорије озбиљности потенцијалних интеракција између лекова, тако да су у неким случајевима позитивно, а у другим негативно корелирале са бројем потенцијалних интеракција. Ту се убрајају: леукоцити, од коморбидитета: инфекција респираторног тракта, дислипидемија, ХОБП, присуство малигнитета; од лекова : антиепилептици, хипнотици и седативи, диуретици, бронходилататори, антихистаминици, антидијабетици, антикоагуланси и литературни подаци о особинама лека где у зависности од дозе, облика и пута примене лека могу довести до повећања испољавања интеракција.
- У свакодневној клиничкој пракси здравствени тим који брине о психијатријским пацијентима неопходно је да са посебном пажњом размотри могућност појаве потенцијалних интеракција између лекова, нарочито код оних код којих су присутни фактори који могу повећати њихов број. Откривени фактори ризика ће послужити за дефинисање субпопулације пацијената са високим ризиком за настанак интеракција, као и за планирање увођења мониторинга за рано откривање интеракција.

Референце

1. Lee RS, Hermens DF, Naismith SL, et al. Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. *Transl Psychiatry*. 2015; 28(5): 555-583.
2. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh: E & S Livingstone, 1919.
3. Stotz-Ingenlath G. Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of schizophrenia in 1911. *Med Health Care Philos*. 2000; 3(2): 153-169.
4. Hojajj CR. Reappraisal of Dementia Praecox: focus on clinical psychopathology. *World J Biol Psychiatry*. 2000; 1(1): 43-54.
5. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349(9063): 1436-1442.
6. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005; 2(5): 141-153.
7. Aleman A, Kahn RS, Selten J-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(6): 565-571.
8. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010; 22(5): 417-428.
9. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. *Shizofrenija: Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Klinički vodič, 20/13; Republika Srbija, Ministarstvo zdravlja, 2013; str. 16-17*
10. McIntosh A, Owens DC Moorhead W, Whalley H, Stanfield A, Hall J, et al. Longitudinal volume reductions in people at high genetic risk of schizophrenia as they develop psychosis. *Biol Psychiatry*. 2011; 69(10):953-958.
11. Yang J, Chen T, Sun L, et al. Potential metabolite markers in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2013; 18 (1): 67-78
12. Owen MJ Sawa A Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016; 388: 86-97
13. Stahl SM. *Stahl's. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press;2013.
14. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol*. 2014; 14:97-102
15. Cousinn H, Hagens S, Wallis G, et al. Resting GABA and glutamate concentrations do not predict visual gamma frequency or amplitude. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(25):9301-9316.
16. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia "just a fact". Fourth clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009; 110 (1-3): 1-23.

17. World Health Organisation. International statistical classification of diseases and related health problems - 10th revision, edition 2010
18. American Psychiatric Association, D. S., and American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Vol. 5. Washington, DC: American psychiatric association, 2013.
19. First MB. Harmonization of ICD-11 and DSM-V: opportunities and challenges. *Br J Psychiatry* 2009, 195(5):382-90.
20. Patel, Vikram, et al. "The Lancet Commission on global mental health and sustainable development." *The Lancet* 392.10157 (2018): 1553-1598.
21. Chan, S. K. W., Hui, C. L. M., Chang, W. C., Lee, E. H. M., Chen, E. Y. H. Ten-year follow-up of patients with first-episode schizophrenia spectrum disorder from an early intervention service: Predictors of clinical remission and functional recovery. *Schizophrenia Research*. 2018; 204: 65-71.
22. Üçok A. Treatment Principles of First-Episode Psychosis. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2021;58:12-16.
23. Herniman, S., Allott, K., Phillips, L., Wood, S., Uren, J., Mallawaarachchi, S., & Cotton, S. Depressive psychopathology in first-episode schizophrenia spectrum disorders: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Psychological Medicine*. 2019; 49(15): 2463-2474.
24. Stilo S. A., Murray R. M. Non-genetic factors in schizophrenia. *Current psychiatry reports*. 2019; 21(10), 1-10.
25. Müller N. Mechanisms of relapse prevention in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37(2): 141-147.
26. De Zwart P, Jeronimus B, De Jonge P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: A systematic review. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2019; 8(5): 544-562.
27. Jääskeläinen E, Juola T, Korpela H, Lehtiniemi H, Nietola M, Korkeila J, Miettunen J. Epidemiology of psychotic depression – systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2018; 48(6): 905-918.
28. Lam RW. *Depression*. Oxford: Oxford University Press;2012.
29. Lepine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:3-7.
30. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.
31. Durisko Z, Mulsant B, Andrews P. An adaptationist perspective on the etiology of depression. *Journal of Affective Disorders*. 2015; 172: 315-323.
32. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Segrati S, Hussey D, Garcia A i sur. Elevated Brain Monoamine Oxidase-A: An Explanation for the Monoamine Imbalance of Major Depression. *Arch Gen Psych*. 2006; 63:1209-16.

33. Shao X, Zhu G. Associations among monoamine neurotransmitter pathways, personality traits, and major depressive disorder. *Frontiers in psychiatry*. 2020; 11: 381.
34. Seki K, Yoshida S, Jaiswal K. Molecular mechanism of noradrenaline during the stress-induced major depressive disorder. *Neural regeneration research*. 2018; 13(7): 1159.
35. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan. *Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer;2014.
36. Ali F, Nemeroff B. Neuroendocrine alterations in major depressive disorder. In *Major Depressive Disorder*. Elsevier. 2020; 63-74.
37. Gillespie F, Nemeroff B. Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic medicine*. 2005; 67: 26-28.
38. Saveanu V, Nemeroff B. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric clinics*. 2012; 35(1): 51-71.
39. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, D.C. American Psychiatric Association, 1994.
40. Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders. Summary of the clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. *Am Psychol*. 2021.
41. Yatham LN, Malhi GS (ur). *Bipolar Disorder*. Oxford: Oxford University Press; 2011.
42. Carvalho A.F., Mc Intyre R.S, Dimelis D., Gonda X., Berk M., Nunes –Neto P.R., Cha D.S., et al. Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2014; 163: 56-64.
43. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-52.
44. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR i sur. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord*. 2005 ;7:465-70.
45. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P., Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry. Eleventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
46. Clay H, Sullivan S, Konradi C. Mitochondrial Dysfunction and Pathology in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29:311-24.
47. Miklowitz, J, Johnson L. *Bipolar disorder*. John Wiley & Sons Inc; 2008.
48. Feng G, Kang C, Yuan J, Zhang Y, Wei Y, Xu L, Yang J. Neuroendocrine abnormalities associated with untreated first episode patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 ;107: 119-123.
49. Escamilla MA, Zavala JM. Genetics of bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10:141-52.

50. McIntyre S. et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020; 396 (10265): 1841-1856.
51. Geddes R, Miklowitz J. Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*. 2013; 381 (9878): 1672-1682.
52. Scott J, Stanton B, Garland A, Ferrier N. Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychological medicine*. 2000; 30(2): 467-472.
53. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M. et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 192:20-41.
- 54 Ritter J. Rang and Dale's Pharmacology. Ninth edition. Edinburgh: Elsevier, 2020.
55. American Psychiatric Association Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020; 177(9):868-872.
56. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005; 10(1): 79-104.
57. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje shizofrenije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije (2013).
58. Đukić-Dejanović S, Lečić-Toševski D, Mihajlović G, Borovčanin M, Simić-Vukomanović I. Obim savremenih psihofarmakoterapijskih mogućnosti: aktuelno ostvarivanje u Srbiji. *Srp Arh Celokup Lek* 2011; 139:10-13.
59. Lopčević Z, Gajić T, Mihajlović G. and Stamatović-Gajić B. Dynamic pharmacotherapy-a relationship between psychotherapy and drug. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(8):639-644.
60. Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P, Avasthi A. Clinical Practice Guidelines for Management of Schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2017;59:19-33.
61. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije (2011).
62. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chairman A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391(10128): 1357-1366.
63. Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:109.
64. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):746-58.

65. Meghan G, Stahl S. Practical guide for prescribing MAOIs: debunking myths and removing barriers. *CNS Spectrums*. 2012; 17: 2—10.
66. Drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitors, especially with other psychotropics. *Prescribe Int*. 2001 Feb;10(51):25-31.
67. Milovanović, Srđan, and Milan Latas. "Desvenlafaxine: Short review of selective antidepressant of class of selective inhibitors of reuptake of serotonin and noradraniline-SNRI." *Engrami* 42.1 (2020): 102-114.
68. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019; 6(7): 601-609.
69. Louise C, Joanne L, Timothy C. Major Depressive Disorder: *Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy*: Elsevier; 2019.
70. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(12):1033-1049.
71. Dagan Y, Yager J. Severe bupropion XR abuse in a patient with long-standing bulimia nervosa and complex PTSD. *Int J Eat Disord*. 2018;51(10):1207-1209.
72. Blanco C, Han B, Jones CM, Johnson K, Compton WM. Prevalence and Correlates of Benzodiazepine Use, Misuse, and Use Disorders Among Adults in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(6): 16
73. Wright JD, Cogan JC, Huang Y, et al. Association of New Perioperative Benzodiazepine Use With Persistent Benzodiazepine Use. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6): 211-247.
74. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D, et al. Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs-A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(6):520-533.
75. Curtin F, Schulz P. Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis. *J Affect Disord*. 2004 Mar;78(3):201-208.
76. Calcaterra NE, Barrow JC. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(4):253-60.
77. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2008; 182: 335–60.
78. McClure FL, Niles JK, Kaufman HW, Gudin J. Concurrent Use of Opioids and Benzodiazepines: Evaluation of Prescription Drug Monitoring by a United States Laboratory. *J Addict Med*. 2017;11(6):420-426.
79. Jankovic S. Racionalna upotreba benzodiazepina. *Racionalna terapija*. 2009;(1):7-10.
80. López-Muñoz F, et al. A history of the pharmacological treatment of bipolar disorder. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2143.

81. Oruch R, et al. Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:464–473.
82. Kerr F, Bjedov I, Sofola-Adesakin O. Molecular Mechanisms of Lithium Action: Switching the Light on Multiple Targets for Dementia Using Animal Models. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:297.
83. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379 (9817):721-728.
84. Činčárová L, Zdráhal Z, Fajkus J. New perspectives of valproic acid in clinical practice. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(12):1535-47.
85. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(16):2090-103.
86. Amann B, Born C, Crespo M, Pomarol-Clotet E, McKenna P. Lamotrigine: when and where does it act in affective disorders? A systematic review. *J. Psychopharmacol.* 2011; 25: 1289–1294.
87. Prabhavalkar KS, Poovanpallil NB, Bhatt LK. Management of bipolar depression with lamotrigine: an antiepileptic mood stabilizer. *Front Pharmacol.* 2015;6:242.
88. Field MJ, Cox PJ, Stott E, et al. Identification of the $\alpha 2\text{-}\delta$ -1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(46):17537–17542.
89. Lee S, Sziklas V, Andermann F, et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2003;44:339-347.
90. Guieu B., Jourdan J.P., Dreneau A., Willand N., Rochais C., Dallemagne P. Desirable drug-drug interactions or when a matter of concern becomes a renewed therapeutic strategy. *Drug Discov. Today.* 2021; 26:315–328.
91. Niu J., Straubinger R.M., Mager D.E. Pharmacodynamic drug-drug interactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 105:1395–1406.
92. Li Y, Jimeno Yepes A. Xiao C. Combining Social Media and FDA Adverse Event Reporting System to Detect Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2020;43: 893–903.
93. Baxter K (editor). *Stockley's Drug Interactions.* 9th Edition. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2010.
94. Zwart-van Rijkom JEF, Uijtendaal EV, Ten Berg MJ, Van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug–drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68: 187-193.
95. Ahmad A, Khan MU, Haque I, Ivan R, Dasari R, Revanker M, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in general medicine ward of teaching hospital in southern India. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(2): FC10-3
96. McQuade BM, Campbell A. Drug Prescribing: Drug-Drug Interactions. *FP Essent.* 2021;508:25-32.

97. Zapelini do Nascimento D, Marques GM, Schuler-Trevisol F. Potential Psychotropic Drug Interactions among Drug-dependent People. *J Psychoactive Drugs*. 2021;53(2):168-176.
98. Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically significant drug interactions. *Am Fam Physician*. 2000;61(6):1745-54.
99. Edwards IR, Santoso B, Boxtel CJ van. *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*. Vol Rev. 2nd ed. Amsterdam: IOS Press;2008.
100. Baxter K, Stockley I. *Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management*. 10th ed. London: Pharmaceutical Press; 2012.
101. Tornio A, Filppula AM, Niemi M, Backman JT. Clinical Studies on Drug-Drug Interactions Involving Metabolism and Transport: Methodology, Pitfalls, and Interpretation. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1345-1361.
102. Leucuta SE, Vlase L. Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. *Curr Clin Pharmacol*. 2006;1(1):5-20.
103. Sadowski DC. Drug interactions with antacids. Mechanisms and clinical significance. *Drug Saf*. 1994;11(6):395-407.
104. Neuvonen PJ. The effect of magnesium hydroxide on the oral absorption of ibuprofen, ketoprofen and diclofenac. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31(3):263-6.
105. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(5):315-28.
106. Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs*. 1976;11(1):45-54.
107. Braun M, Cawello W, Andreas JO, Boekens H, Horstmann R. Lack of pharmacokinetic interactions between transdermal rotigotine and oral levodopa/carbidopa. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(9):1047-55.
108. Ledwith KVK Roberts AG. Cardiovascular Ion Channel Inhibitor Drug-Drug Interactions with P-glycoprotein. *AAPS J* 2016;19(2):409–20.
109. Müller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug-drug interactions. *Pharmacogenomics*. 2011;12(7):1017-37.
110. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-GP) Inducers on Exposure of P-GP Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(6):699-714.
111. Rodin SM, Johnson BF. Pharmacokinetic interactions with digoxin. *Clin Pharmacokinet*. 1988;15(4):227-44.
112. Brill MJE, Kristoffersson AN, Zhao C, Nielsen EI, Friberg LE. Semi-mechanistic pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibiotic drug combinations. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(7):697-706.

113. Ravindran S, Suthar JK, Rokade R, Deshpande P, Singh P, Pratinidhi A, Khambadkhar R, Utekar S. Pharmacokinetics, Metabolism, Distribution and Permeability of Nanomedicine. *Curr Drug Metab.* 2018;19(4):327-334.
114. Pokrajac M, Vučićević K, Miljković B. *Farmakokinetika*. Beograd: Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet; 2019.
115. Ilet KF, Tee LBG, Reeves PT, Minchin RF. Metabolism of drugs and other xenobiotics in gut lumen and wall. *Pharmacol Ther* 1990;46:67-93.
116. Nagar S Editor, Argikar UA Editor, Tweedie DJ Editor, Mohutsky M, Hall SD, Walker JM. S editor. Irreversible Enzyme Inhibition Kinetics and Drug-Drug Interactions. *Enzyme Kinetics in Drug Metabolism: Fundamentals and Applications*. 2014:57. *Methods Mol Biol* 2014;1113:57-91.
117. Li Y, Meng Q, Yang M, et al. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharm Sin B.* 2019;9(6):1113-1144.
118. Jacob A., Zhou M., Wu R., Wang P. The role of hepatic cytochrome P-450 in sepsis. *Int J Clin Exp Med.* 2009;2:203–211.
119. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:417-32.
120. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1395-1406.
121. Verrotti A, Lattanzi S, Brigo F, Zaccara G. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice. *Epilepsy Behav.* 2020 Mar;104(Pt A):106939. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.
122. Wambaugh MA, Denham ST, Ayala M, Brammer B, Stonehill MA, Brown JC. Synergistic and antagonistic drug interactions in the treatment of systemic fungal infections. *Elife.* 2020;59:54-60.
123. Wijesinghe R. A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with antipsychotics. *Ment Health Clin.* 2016;6(1):21-27.
124. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Essentials of clinical psychopharmacology*. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2013.
125. Vezmar Kovačević S, Miljković B. *Klinička farmacija u teoriji i praksi*. Beograd: Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet; 2018.
126. Lexi-Interact® [Internet]. Lexicomp Online®. Lexi-Comp, Inc., Hudson, Ohio. Available Доступно на: <https://online.lexi.com/lco/action/login>. Последњи пут посећено 01.03.2022.
127. Khushi 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.
128. Robles T, Vaupotic T, Mahar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):131-142.

129. Music N, Mahar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(7):875-882.
130. Reis AM, Cassiani SH. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci.* 2010;32(6):822-828.
131. Vonbach P, Dubied A, Krahenbuhl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci.* 2008;30(4):367-374.
132. Monteith S, Glenn T. A comparison of potential psychiatric drug interactions from six drug interaction database programs. *Psychiatry Res.* 2019 May;275:366-372.
133. Moore TJ, Mattison DR. Adult utilization of psychiatric drugs and differences by sex, age, and race. *JAMA Intern Med.* 2017;177: 274-275.
134. Sales S, Santosh P, Sharad C, Nandakumar UP, Chinju S, Juno J. Assessment of drug-drug interactions among patients with psychiatric disorders: A clinical pharmacist-led study. *Clinical Epidemiology and Global Health.* 2021; 13: 100930.
135. Kirilochev, Oleg O., et al. Potential drug-drug interactions in the psychiatric hospital: Frequency analysis. *Research Results in Pharmacology.* 2019; pp. 1+
136. Ayenew W, Asmamaw G, Issa A. Prevalence of potential drug-drug interactions and associated factors among outpatients and inpatients in Ethiopian hospitals: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21(1):63.
137. Davies SJ, Eayrs S, Pratt P, Lennard MS. Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:464–72.
138. Janković SM. Personalization of drug dose thematic issue: introduction article. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(12):1363-1367.
139. Marder SR, Sorsaburu S, Dunayevich E, et al. Case Reports of Postmarketing Adverse Event Experiences With Olanzapine Intramuscular Treatment in Patients With Agitation. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(4):433-41.
140. Aggarwal S., Mortensen O.V. Overview of Monoamine Transporters. [(accessed on 24 March 2021)]; *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2017 79:12–16.
141. Upton RN, Somogyi AA, Martinez AM, Colvill J, Grant C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the short-acting sedative CNS 7056 in sheep. *Br J Anaesth.* 2010 Dec;105(6):798-809.
142. Edinoff AN, Fort JM, Woo JJ, Causey CD, Burroughs CR, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Clozapine: Clinically Relevant Interactions and Considerations. *Neurol Int.* 2021 Sep 1;13(3):445-463.
143. Tóth K, Csukly G, Sirok D, Belic A, Kiss Á, Háfra E, Déri M, Menus Á, Bitter I, Monostory K. Potential Role of Patients' CYP3A-Status in Clozapine Pharmacokinetics. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017 ;20(7):529-537.

144. Ferinauli F, Narulita S, Hijriyati Y. Effect of antipsychotic drugs and orthostatic hypotension on the risk of falling in schizophrenic patients. *J Public Health Res.* 2021 Apr 14;10(2):2184.
145. Namiki H. Antipsychotic pitfalls: idiopathic intracranial hypertension and antipsychotic-induced weight gain. *BMJ Case Rep.* 2020 Jun 30;13(6):e236161.
146. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom.* 2016;85(5):270-88.
147. Siwek, M., Woroń, J., Gorostowicz, A. et al. Adverse effects of interactions between antipsychotics and medications used in the treatment of cardiovascular disorders. *Pharmacol. Rep* 2020;72:350–359.
148. Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005 Sep;20(5):243-51.
149. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013 Jan-Feb;54(1):1-13.
150. Zhu J, Hou W, Xu Y, Ji F, Wang G, Chen C, Lin C, Lin X, Li J, Zhuo C, Shao M. Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps. *Psychiatry Res.* 2019;281:112598.
151. Dalton SO, Sørensen HT, Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs.* 2006;20(2):143-51.
152. Bisogni V, Rossitto G, Reghin F, Padrini R, Rossi GP. Antihypertensive therapy in patients on chronic lithium treatment for bipolar disorders. *J Hypertens.* 2016;34(1):20-8.
153. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:153–58.
154. Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, et al. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:733–41.
155. Zerah L, Henrard S, Wilting I, O'Mahony D, Rodondi N, Dalleur O, Dalton K, Knol W, Haschke M, Spinewine A. Prevalence of drug-drug interactions in older people before and after hospital admission: analysis from the OPERAM trial. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):571.
156. Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Khan MI, Arsalan H, Javaid A, Guo Q, Khan F. Potential drug-drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. *Int J Clin Pharm.* 2013 Jun;35(3):455-62.
157. Borges TL, Vedana KGG, Castilho ECD, Miasso AI. Factors Associated with Potential Drug-Drug Interactions in Patients Attended in Primary Health Care: A Focus on Mental Health. *Issues Ment Health Nurs.* 2017;38(9):769-74.
158. Ismail M, Iqbal Z, Bilal Khattak M, Javaid A, Imran Khan M, Mehmood Khan T, Muhammad Asim S. Potential Drug-Drug Interactions in Psychiatric Ward of a Tertiary Care

Hospital: Prevalence, Levels and Association with Risk Factors. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2012; 11 (2): 289-296.

159. AlRuthia Y, Alkofide H, Alosaimi F, Sales I, Alnasser A, Aldahash A, Almutairi L, AlHusayni M, Alanazi M. Drug-drug interactions and pharmacists' interventions among psychiatric patients in outpatient clinics of a teaching hospital in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2019; 798–802.

160. Aleksić D. Z., Stefanović S. M., Milosavljević M. N., Milosavljević J. Z., Janković S. M. Frequency and predictors of potential drug: Drug interactions in hospitalized patients with Parkinson's diseases. *Hospital Pharmacology-International Multidisciplinary Journal*. 2021; 8(3), 1099-1108.

161. Medscape®. Multi-Drug Interaction Checker. Доступно на: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. Последњи пут посећено: 01.03.2022.

162. Epocrates®. Drug-Drug Interaction Checker. Online MultiCheck. <https://online.epocrates.com/interaction-check>. Последњи пут посећено: 01.03.2022.

163. 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. *Journal of critical care*. 2018 Feb 1;43:1-6.

164. Janković S. Analysing factors which influence treatment outcomes by multivariable linear regression. *Racionalna terapija*. 2018;10(1):31-35.

165. Zhelyazkova-Savova M. et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in psychiatric patients: a pilot study. *Scripta Scientifica Medica*. 2018; 34-40.

166. Gilman M. et al. The prescribing of potentially dangerous drug combinations involving antipsychotics within US physician offices. *Ment Health*. 2018; 780-786.

167. Mezgebe H. B., Seid K. Prevalence of potential drug-drug interactions among psychiatric patients in Ayder referral hospital, Mekelle, Tigray, Ethiopia. *J. Sci. Innov. Res*. 2015;4: 71-75.

168. Ostermann J, Berghöfer A, Andersohn F, Fischer F. Frequency and clinical relevance of potential cytochrome P450 drug interactions in a psychiatric patient population—an analysis based on German insurance claims data. *BMC Health Services Research*. 2016;16(1): 1-10.

169. Armstrong K, Temmingh H. Prevalence of and factors associated with antipsychotic polypharmacy in patients with serious mental illness: Findings from a cross-sectional study in an upper-middle-income country. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2017; 39: 293-301.

170. Silva S, Lima M, Ruas M. Analysis of Potential Drug Interactions in Brazilian Mental Health Services: Prevalence and Associated Factors. *Journal of Young Pharmacists*. 2018; 10(2): 237.

171. Carmona-Huerta J. et al. Polypharmacy in a hospitalized psychiatric population: risk estimation and damage quantification. *BMC psychiatry*. 2019; 19: 1-10.

172. Jain T. et al. Drug interactions and adverse drug reactions in hospitalized psychiatric patients: A critical element in providing safe medication use. *German J Psychiatry*. 2011;14: 26-34.

173. Lucca JM, Ramesh M, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in psychiatric patients: An empirical study. *Trop J Med Res.* 2016;19:29-35.
174. Das B, Rawat V. S, Ramasubbu K, Kumar B. Frequency, characteristics and nature of risk factors associated with use of QT interval prolonging medications and related drug-drug interactions in a cohort of psychiatry patients. *Therapies.* 2019;74(6): 599-609.
175. Wolff J. et al. Polypharmacy and the risk of drug–drug interactions and potentially inappropriate medications in hospital psychiatry. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2021; 30(9): 1258-1268.
176. Sengul M, Karadag F, Sengul C, Karakulah K, Kalkanci O, Herken H. Risk of psychotropic drug interactions in real-world settings: a pilot study in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2014; 24(3), 235-247.
177. Guo J, Wu J, Kelton M, Jing Y, Fan H, Keck P, Patel N. Exposure to potentially dangerous drug-drug interactions involving antipsychotics. *Psychiatric Services.* 2012; 63(11): 1080-1088.
178. Flockhart D, Desta Z, Mahal S. Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 39(4):295-309.
180. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11:1061-75.
181. Zullino D, Khazaal Y. Increased risk of gastrointestinal adverse effects under SSRI/NSAID combination may be due to pharmacokinetic interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(1):118–119.
182. Van Matre E, Satyanarayana G, Levi ME, Lindenfeld J, Mueller SW. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Immunosuppressant and Anti-Infective Agents: Antimetabolites and Corticosteroids. *Ann Transplant.* 2018; 23:66-74.
183. Castelli-Maia JM, Hofmann C, Chagas ACP, Liprandi AS, Alcocer A, Andrade LH, Wielgosz A. Major Cardiac-Psychiatric Drug-Drug Interactions: a Systematic Review of the Consistency of Drug Databases. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(3):441-454.
184. Bleakley S. Identifying and reducing the risk of antipsychotic drug interactions. *Prog Neurol Psychiatry.* 2012;16(2):20–24.
185. Spina E, Barbieri MA, Cicala G, de Leon J. Clinically Relevant Interactions between Atypical Antipsychotics and Anti-Infective Agents. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(12):439.
186. Matson JL, Mayville EA, Bielecki J, Smalls Y, Eckholdt CS. Tardive dyskinesia associated with metoclopramide in persons with developmental disabilities. *Res Dev Disabil.* 2002;23(3):224-33.
187. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):69-83.

188. Javelot H, Gitahy Falcao Faria C, Vandenberghe F, Dizet S, Langrée B. et al). Clinical Pharmacy in Psychiatry: Towards Promoting Clinical Expertise in Psychopharmacology. Pharmacy.2021; 9(3): 146.

189. Sweis D, Wong I. A survey on factors that could affect adverse drug reaction reporting according to hospital pharmacists in Great Britain. Drug Safety. 2000;23(2): 165-172.

CURRICULUM VITAE

Аница Ранковић

Датум и место рођења: 13.04.1985, Лозница

Адреса: Костолачка 58/12 Београд

E-mail: anica1304@yahoo.com

Контакт телефон: +381 64 252 49 46 +381 11 249 49 55

ОБРАЗОВАЊЕ

2000- 2004. Гимназија “Вук Караџић” Крупањ, општи смер

2004- 2010. Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду

- Тема дипломског рада: *Ензимско одређивање β -глюкана у производима од житарица*
Ментор: Проф. др Брижита Ђорђевић, Институт за Броматологију
- Факултет завршен са просечном оценом 8,42
- Дипломски рад одбрањен оценом 10

2013. - Уписала докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија

2015.-2018. – Специјализација из Клиничке фармације на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду

- Тема: Утицај антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније на пролактин и биохемијске параметре
- Специјалистички рад одбрањен оценом 10

НАУЧНИ РАД

2008.– Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Институт за Токсиколошку хемију, Ментор: Проф. др Весна Матовић

- Истраживање: Токсични метали Cd, Pb, Mn i Fe у изворским водама Гоча
Публикован у *Зборнику студентских радова* 2009. године

2009. – Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Институт за Броматологију, Ментор: Проф. др Брижита Ђорђевић

- Истраживање: Ензимско-гравиметријска метода у аналици дијетних влакана
Публикован у *Зборнику студентских радова* 2010. године

2009 – 2010. – NAPSer, учешће на 50. i 51. Конгресу студената биомедицинских наука

2016. – учешће на 29. ESNP Конгресу у Бечу, junior scientist, постер презентација

2017. –учешће на 30. ESNP Конгресу у Паризу, junior scientist, постер презентација

2018. – Трећа награда за постер презентацију VII Конгреса фармацеута Србије у Београду

2022. – Прва награда за постер презентацију VIII Конгреса фармацеута Србије у Београду

Публиковани радови:

1. Ranković A, Milentijevic I, Jankovic S. Factors associated with potential drug-drug interactions in psychiatric inpatients. *Eur J Hosp Pharm.* 2022. DOI: 10.1136/ejhpharm-2022-003262.
2. Ranković A, Janković S. Problems with the Administration of Antipsychotic Drugs in Depot Formulations in the Treatment of Schizophrenia. *Acta facultatis medicae Naissensis.* 2018;35(1):65-72. DOI: 10.2478/afmnai-2018-0007
3. Djokic G, Djukic Dejanovic S, Djordjevic V, Zivkovic N, Curcic D, Rankovic A, Radmanovic B, Janjic V. Interictal Ionized Magnesium/ Total Serum Magnesium Ratio in Serbian Population with Drug-Resistant Epilepsy- Whether is Severe Epilepsy in Fact Brain Injury? *Neuropsychiatry.* 2017; 7(5): 629–636. doi:10.4172/Neuropsychiatry.1000258

ПРИЛОГ 1

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ИНТЕРАКЦИЈА
ИЗМЕЂУ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ВЕЛИКИМ
ПСИХИЈАТРИЈСКИМ ПОРЕМЕЂАЈИМА

представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

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

У КРАГУЈЕВЦУ, 07.07.2022 године,

Аница Ранковић
потпис аутора

Образац 2

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

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ИНТЕРАКЦИЈА
ИЗМЕЂУ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ВЕЛИКИМ
ПСИХИЈАТРИЈСКИМ ПОРЕМЕЂАЈИМА

истоветне.

У КРАГУЈЕВУ, 07.07.2022 године,

Аница Ранковић
потпис аутора

Образац 3

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕЈа, АНИЦА РАНКОВИЋ, дозвољавам не дозвољавам

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

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ИНТЕРАКЦИЈА
ИЗМЕЂУ ЛЕЖОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ВЕЛИКИМ
ПСИХИЈАТРИЈСКИМ ПОРЕМЕЋАЈИМА

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, 07.07.2022 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/>