УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Дејан З. Алексић

Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге

Докторска дисертација

Ментор: др сци. мед. Срђан Стефановић, доцент

Крагујевац, 2020. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I Аутор
Име и презиме: Дејан Алексић
Датум и место рођења: 25.4.1987. Краљево, Србија
Садашње запослење: Истраживач сарадник, Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Катедра за неурологију
II Докторска дисертација
Наслов: Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге
Број страница: 180
Број слика: 0
Број библиографских података: 215
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Клиника за неурологију, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: доц. др Срђан Стефановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација
III Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 26.6.2015.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-103/6 од 1.3.2016.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф. др Гордана Тончев, редовни професор, ужа научна област неурологија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, председник 2. Проф. др Светлана Милетић Дракулић, ванредни професор, ужа научна област неурологија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, члан 3. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор, ужа научна област фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија, Медицински факултет, Универзитет у Београду, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. Проф. др Гордана Тончев, редовни професор, ужа научна област неурологија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, председник 2. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор, ужа научна област фармакологија са токсикологијом, Клиничка фармација, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, члан 3. Проф. др Евица Динчић, ванредни професор, ужа научна област неурологија, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет Одбране у Београду, члан
Датум одбране дисертације:

САЖЕТАК

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

Conclusions: This research point out that patients with stroke are often exposed to pDDIs. Full precautions from a prevention standpoint should be devoted to the addition of any new drug to

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

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

ЗАХВАЛНИЦА

Велико хвала свим мојим учитељима током претходних 25 година образовања. Ваша посвећеност своме послу увек је била мотивација да свакодневно напредујем ка овом циљу.

Захваљујем се ментору доц. др Срђану Стефановићу на великој стручној помоћи и на свим пријатељским саветима током досадашњег научно-истраживачког рада, посебно током израде ове дисертације.

Неизмерно хвала проф. др Слободану Јанковићу на идеји из које се изродила Докторска теза и увек брзој и максималној помоћи током досадашњег бављења науком.

Тешко је изрећи количину захвалности проф.др Гордани Тончев за сва моја знања, постигнућа и успехе на пољу неурологије и неуронаука. Али, пре свега хвала на примеру понашања једног професора неурологије према својим пацијентима, специјализантима, студентима, колегама, особљу, сарадницима...

Др сци мед Милошу Милосављевићу, посебно хвала на помоћи у прикупљању обимних података који су значајно допринели резултатима Дисертације.

Велику захвалност дугујем свим колегама који су учествовали у спровођењу Фокус групе и Делфи процеса без којих ова Докторска дисертација не би била свеобухватна.

Захваљујем се административном особљу Клинике за неурологију (Љиљана Мирчевић, Ружица Милићевић) за сву логистичку подршку током „кретања“ кроз архив историја болести испитаника у овој тези.

Пријатељима, рођацима и колегама који су све ове године имали поверења у мене и љубави уз које је воља за израду Докторске дисерације била увек на високом нивоу.

Мајци Снежани, баби Слободанки и деди Станиславу

САДРЖАЈ

СКРАЋЕНИЦЕ

АИМУ-акутни исхемијски мождани удар

ACE-angiotensin converting enzyme

AIDS-Acquired immunodeficiency syndrome

АМУ-акутни мождани удар

aPTT-activated partial thromboplastin time

ATC-anatomical therapeutic classification

АФ-fibrilatio atriorum, атријална фибрилација

CCI-Charlson comorbidity index

CD-compact disc

CYP3A4-Cytochrome P450 3A4

ДМ-diabetes mellitus

DOAC-direct oral anticoagulants

ЕКГ-електрокардиографија

ZHIAS- Zurich Iinteraction System

ИЦХ-интрацеребрална хеморагија

INR-International Normalised Ratio

ЈИН-јединица интензивне неге

ЈМУ-јединица за мождани удар

ЈНИН-јединица неуролошке интензивне неге

КТ-компјутеризована томографија

КМЕ-континуирана медицинска едукација

LDL-low density lipoprotein

MARS-Mobile App Rating Scale

MMSE-mini-mental status examination

МОА-моноамино оксидаза

МР-магнетна резонанца

NIHSS-National Institutes of Health Stroke Scale

NOAC-novel oral anticoagulants

НСАИЛ-нестероидни антиинфламаторни лекови

ОАК-орална антикоагулантна терапија

OR-odds ratio

ПИЛ-потенцијалне интеракције лекова

PT-prothrombin time

ПЗЗ-примарна здравствена заштита

rtPA-рекомбинантног ткивног активатора плазминогена

САД-Сједињене Америчке Државе

САХ-субарахноидална хеморагија

SFINX-Swedish, Finnish, Interaction X-referencing

SWOG-Southwest Oncology Group

УЦ-ургентни центар

ХОБП-хронична опструктивна болест плућа

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

ХТА-hipertensio arterialis

1.УВОД

1.1 МОЖДАНИ УДАР

1.1.1 ДЕФИНИЦИЈА И КЛАСИФИКАЦИЈА

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

1.1.2 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

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

У Србији је АМУ водећи узрок смрти код жена (20,8% свих смрти) и други узрок код мушкараца (15,5%). Стопа смртности, за године живота прилагођена, у Србији је 2000. године износила 122,6/100.000 [8]. Показано је 2002. године да је АМУ први узрок смртности у хоспиталним условима у Србији [9]. Ова болест представља и велико материјално оптерећење за друштвену заједницу, јер трошкови лечења једног болесника

(рачунајући хоспитализацију, рехабилитацију, одсуствовање са посла) износе од 59.800 до 230.000 $ [7].

Стандардизована стопа инциденције хеморагијског АМУ је 48,41 на 100.000 људи-година [10]. Инциденција ИЦХ је у просеку 24,6 на 100.000 људи-година, с тим да расте са годинама старости [11] и већа је код мушкараца [12]. Учесталост смртних исхода од ИЦХ износи 30-48% у државама средњег и ниског степена развоја и знатно је виша него у развијеним државама [13].

Инциденција САХ је око 9 случајева на 100.000 људи-година [14], док се смртност креће од 25% до 30% [13,15].

1.1.3 ФАКТОРИ РИЗИКА

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

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

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

1.1.4 КОМОРБИДИТЕТИ

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

Charlson comorbidity index (CCI), као показатељ десетогодишњег ризика од смртног исхода код пацијената са удруженим болестима показује јасно лошији исход код случајева са ИЦХ и са већим бројем коморбидитета. Најчешћи коморбидитети код ИЦХ, исказани овим индексом, јесу цереброваскуларне болести (23,5%), ДМ (19,8%), хронична болест плућа (11,1%), средње тешка и тешка хронична бубрежна слабост (10,7%) и деменција (10,3%) [19].

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

1.1.5 ДИЈАГНОЗА

1.1.5.1 АКУТНИ ИСХЕМИЈСКИ МОЖДАНИ УДАР

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

1.1.5.2 ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЈА

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

1.1.5.3 СУБАРАХНОИДАЛНА ХЕМОРАГИЈА

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

1.1.6 ТЕРАПИЈА

1.1.6.1 АКУТНИ ИСХЕМИЈСКИ МОЖДАНИ УДАР

Интравенска тромболитичка терапија

Код пацијента са АИМУ унутар прва 4,5 сата од почетка болести индикована је примена рекомбинантног ткивног активатора плазминогена (*rtPA*) у дози од 0,9 *mg/kg* (максимална доза од 90 *mg*). Индикована је код свих пацијената старијих од 18 година унутар прва 3 сата од почетка тегоба. Лечење *rtPA* у временском периоду од 3 до 4,5 сата препоручује се за пацијенте старости ≤80 година, без историје ДМ и претходног АМУ, чији је *NIHS* скор ≤25, који не узимају оралну антикоагулантну (ОАК) терапију и који су без исхемијске лезије која укључује више од једне трећине територије средње мождане

артерије. Терапија се може применити ако се крвни притисак може безбедно снизити (до <185/110 *mmHg*) са антихипертензивним лековима и ако су почетне вредности гликемије преко 2,8 *mmol/L*. Ова терапија се препоручује и пацијентима који су пре АИМУ користили антиагрегациону терапију (чак и комбинацију апсирина и клопидогрела) на основу доказа да корист примене надмашује могући благо повећани ризик од симптоматске ИЦХ. Пацијенти са завршним стадијумом хроничне бубрежне слабости на хемодијализи и повишеним активираним парцијалним тромбопластинским временом (*aPTT*), могу имати повећан ризик за хеморагијске компликације [21,23-25].

Механичка тромбектомија

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

Секундарна превенција

Под секундарном превенцијом АИМУ подразумевамо примену мера након АИМУ у циљу спречавања понављања АИМУ. Око 70% пацијената са АИМУ су хипертоничари. Препорука је да се вредности крвног притиска одржавају испод 140/90 *mmHg*. Не постоје најјасније смернице у погледу оптималног избора тачно одређеног антихипертензивног

лека или комбинације, али подаци говоре да треба користити диуретике или комбинацију диуретика и инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима (*ACE*) [28]. Препорука је да се примене статини код пацијената који су имали АИМУ атеросклеротског порекла, са нагласком на снижење *LDL* на вредности испод 2,6 *mmol/L* [29]. Висока преваленција ДМ (25% до 45%) је јако важан фактор ризика за поновљени АИМУ. Саветује се наставак антидијабетесне терапије код свих оболелих од ДМ, док се код пацијената са инсулинском резистенцијом, тј. предијабетесним стањем препоручује промена начина живота, дијета и физичка активност и редовне контроле да би се спречио развој ДМ [30]. Релативни ризик од АИМУ, инфаркта срца или смрти је мањи за 22% захваљујући примени антиагрегационе терапије [31]. Антиагрегациона терапија је индикована код болесника са АИМУ који није последица кардиоемболизације и ту се препоручује аспирин (50-325 mg дневно), комбинација аспирина и дипиридамола од 200 mg два пута дневно или клопидогрел 75 mg дневно [29]. За превенцију поновљеног АИМУ код АФ најбитнија је примена ОАК, јер су истраживања показала ефикасност у односу на моно- или двојну антиагрегациону терапију [32]. Употреба нових, директних (*non-vitamin K*) оралних антикоагуланаса (*NOAC*, *DOAC*) као што је дабигатран, ривароксабан, апиксабан и едоксабан проширила је маневарски простор лекара код ове скупине пацијената који су до тада само добијали варфарин (који захтева редовну контролу *INR*-а са циљним вредностима 2,0-3,0) [33]. Код пацијената са АФ, који из било којег разлога не могу примати ОАК, треба прописати аспирин у монотерапији или разумно може бити да се дода и клопидогрел. У акутном збрињавању пацијената са АИМУ који су у терапији имали ОАК препоручује се прекид ове терпије и увођење терапије са нискомолекуларним хепарином, због ризика од хеморагијске трансформације исхемијске лезије, на око 2 седмице, када се може размотрити поновно увођење ОАК [29].

1.1.6.2 ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЈА

Терапија ИЦХ подразумева мере ургентног збрињавања пацијента и консултацију специјалисте неурохирургије због доношења одлуке о хируршком лечењу. Ако неурохируршка интервенција није индикована пацијент се лечи у ЈНИН где се примењује симптоматска терапија. Антиедематозна терапија подразумева примену 20% манитола или

хипертоних раствора натријум-хлорида (код великог хематома, можданог едема, повишеног интракранијалног притиска, почетних знакова можданог укљештења). Индиковано је снижавање ХТА, до испод 140/90 *mmHg* (применом лабеталола или хидралазина), реверзија коагулопатије (витамин К, концентрат протромбинског комплекса и свежа смрзнута плазма код крварења узрокованог варфарином; идаруцизунам код дабигатрана; медицински угаљ, концентрат протромбинског комплекса код ривароксабана, апиксабана, едоксабана). Гликемију треба држати у вредностима између 5,5 и 8,3 *mmol/L*, и треба регулисати телесну температуру. Као профилаксу дубоке венске тромбозе код пацијената са стабилним хематомом примена хепарина или нискомолекуларног хепарина се може започети 48 часова након пријема у болницу [4].

1.1.6.3 СУБАРАХНОИДАЛНА ХЕМОРАГИЈА

Након постављања дијагнозе САХ потребно је консултовати специјалисту неурохирургије ради одлуке о хируршком збрињавању пацијента. Ако није индикована хируршка интервенција симптоматска терапија одређеног процента пацијената са САХ се спроводи у ЈНИН. Превенција поновног крварења подразумева контролу крвног притиска (одржавати испод 160 *mmHg*) најбоље применом лабеталола и адекватну аналгезију и седацију пацијента (метамизол или парацетамол). Превенција вазоспазма подразумева примену нимодипина, 0,2 *mg/ml* при брзини од 10 *ml/h*, или оралну терапију 60 *mg*/4*h*. Класичан концепт 3Х терапије за развијени вазоспазам (хиперволемија, хипертензија, хемодилуција) сада почиње да се мења и да хиперволемија место препушта стању нормоволемије [5].

1.2 ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА

1.2.1 ДЕФИНИЦИЈА

Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) су интеракције које се дешавају између два лека унутар једног организма са могућим утицајем на клиничке ефекте једног и/или оба

лека. Ефекат ПИЛ може бити смањење или повећање ефикасности једног или оба лека или промена безбедоносног профила једног од лекова [34] Клинички значај непожељних ПИЛ огледа се највише у њиховој могућности да се испоље нежељеним догађајима у вези са применом лекова и наводи се да могу бити одговорне за 10-17% ових реакција [35]. Нежељени ефекти који су последица ПИЛ се могу превенирати спречавањем ПИЛ. Због тога се ови нежељени догађаји у вези са лековима у највећем проценту случајева могу бити спречени. Спречавање ПИЛ и нежељених догађаја у вези са њима је значајан фактор превенције морбидитета и морталитета узрокованих ПИЛ-а, самим тим и смртног исхода који може бити са таквом појавом повезан [34].

1.2. 2 ИСТОРИЈАТ

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

У почетку су уџбеници, монографије и друге штампане публикације биле једина литература о интеракцијама лекова. Први компјутерски систем за откривање интеракција лекова потиче из 1972. године који је коришћен у појединим научним центрима [40]. Због тога су у широј употреби још увек били водичи за интеракције у штампаној форми. Тако се у раду о историји интеракција лекова наводи да се у Гилмановој књизи *The Pharmacological Basis of Therapeutics* [41] из 1985. године налази 1700 страна додатка о

интеракцијама лекова [42]. Захваљујући развоју технологије базе лекова и интеракције између тих лекова постају део преносиве базе података (*CD*) те тако бивају коришћене у већем броју истраживачких центара. Развојем интернета створила се могућност да базе података о интеракцијама лекова знатно лакше доспевају до свих заинтересованих корисника.

Truven Health Analytics, део *IBM Watson Health* корпорације развио је бројне корисне алате за истраживања из области медицине у претходних 40 година [43]. Тако је развијен и *IBM Micromedex* који је постао веома валидан извор података о ПИЛ који је развојем технике мобилних телефона постао доступан и као мобилна апликација, од 2016. године [44]. Поређење овог програма као извора података, са другим изворима (*Lexi-Interact, iFacts, Medscape, Epocrates*) показало је да *Micromedex* има највећу специфичност (0,78) и да је на другом месту према укупном скору у који су ушли елементи тачности (стварно позитивни, лажно позитивни, стварно негативни, лажно негативни, позитивна и негативна предиктивна вредност) и свеобухватности (тежина ПИЛ, почетак, механизам, ниво, мере, дискусија, референце, заснованост, ефекат, повезани лекови) [45]. Студије су показале и да је *Micromedex* најчешће коришћена електронска база података за идентификацију ПИЛ [46,47]. Студија која је анализирала 23 доступне мобилне апликације за ПИЛ које су у широкој употреби је показала да је просечна оцена за све апликације 3,23/5 (према њиховом дефинисаном скору (*Mobile App Rating Scale-MARS*) који је обухватао 23 ставке са могућим оценама од 1 до 5) [48]. *Micromedex* дели ПИЛ према тежини на контраиндиковане (контраиндикована комбинација лекова за истовремену употребу), тешке (комбинација лекова која може угрозити живот), средње тешке (комбинација лекова која може имати за последицу погоршање стања болесника) благе (интеракција са ограниченим клиничким ефектима) и непознате ПИЛ [44]. Други програм по учесталости коришћења је *Drug Interaction Facts software* који дели ПИЛ према тежини на тешке (животно угрожавајуће), средње тешке (погоршање стања пацијента) и благе (мали ефекат) [49]. На трећем месту по коришћењу је био *Lexi-Comp drug interaction* програм који ПИЛ према тежини класификује на сличан начин (мада је опис другачији) и то на тешке (резултат интеракције може довести од смрти, хоспитализације, повреде са последицама или неефикасности терапије), средње тешке (резултат интеракције може

захтевати медицинску интервенцију) и благе (у већини случајева ефекат се може толерисати) [50].

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

1.2.3 ЗНАЧАЈ

Схватање важности интеракција лекова се значајно променило у последњих 5 деценија. Студија из 1974. године наводи да постоји опасност да лекари постану толико оптерећени интеракцијама лекова и чак погођени новим поремећајем названим синдромом „интеракције лекова-анксиозност". Аутор наводи да лекари у веома развијеној форми овог синдрома развијају „терапеутску парализу" која може бити прилично штетна за пацијента јер му не прописују адекватну терапију. Овим радом аутор је желео да скрене пажњу на то да је мали проценат ПИЛ клинички значајан и да су дотадашњи подаци најмање били засновани на истраживањима на људима [52]. Са друге стране, бројне студије публиковане током последњих деценија, показале су њихов реалан значај на нивоу појединца, здравствене установе и целе државе. Једна студија је утврдила повезаност присуства ≥3 ПИЛ по пацијенту са смртношћу хоспитализованих пацијената старијих од 60 година [53]. Истраживања су показала и велики економски значај ПИЛ, јер ПИЛ преко директних или индиректних последица до којих доводе могу дати економске трошкове [54,55]. Због тога су истраживачи саветовали да лекари треба да се упознају са ПИЛ лекова које најчешће користи у свакодневној пракси, посебну пажњу треба обратити на ПИЛ лекова уске терапијске ширине и да треба да буду упознати са разним помоћним средствима за теоријско описивање и евидентирање ПИЛ као што су таблице, графици или рачунарски програми, и кад год је могуће, приликом прописивања лекова треба изабрати лек који унутар своје терапијске групе има најмањи потенцијал за интеракције [56].

1.2.4 УЧЕСТАЛОСТ И НАЈЧЕШЋЕ ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА У РАЗЛИЧИТИМ КЛИНИЧКИМ ОКРУЖЕЊИМА

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

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

ПИЛ код кардиолошких болесника: Кардиолошки пацијенти су због примене лекова за бројне коморбидитете, због распрострањености кардиоваскуларних болести и повезаности са АИМУ битна популација пацијената која је у значајној мери изложена ПИЛ. Резултати истраживања су показала учесталост ПИЛ од 30,67% до 91,1% пацијената (70-72). Најчешће комбинације лекова на које треба обратити пажњу јесу аспирин са хепарином, варфарином и клопидогрелом, спиронолактон са дигоксином и рамиприлом, клопидогрел са инхибторима протонске пумпе, карведилол/салбутамол и аторвастатин/омепразол [71,73].

ПИЛ код пацијената хоспитализованим у општим болницама: У овој групи јако хетерогених студија резултати учесталости ПИЛ су се кретали између 17% и 100% [74-84], са контраиндикованим ПИЛ код 9,2% пацијената [84]. Студије које су навеле и учествовање у истраживању неуролошких болесника показале су учесталост ПИЛ од 52,8% (17% болесника са АИМУ) преко 65% (18% са АИМУ) до 78,2% (2,8% неуролошких болесника) [85-87] и у тим студијама је 1,3% пацијената имало контраиндиковане и 21,3% тешке ПИЛ [86]. Најчешће ПИЛ код ових пацијената су

обухватале антиагрегациону, антикоагулантну и антибиотску терапију, *ACE* инхибиторе, диуретике, бета блокаторе, калцијумске антагонисте, дигоксин, статине, НСАИЛ, инхибиторе протонске пумпе [76,78,79,83,84]. У истраживању на онколошким пацијентима доминантно су биле присутне ПИЛ које садрже лекове из Н групе према *ATC* класификацији и то: лоразепам/морфин, халоперидол/метоклопрамид, мидазолам/морфин [88].

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

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

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

ПИЛ код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа (ХОБП): Код ових пацијената је показан мањи просечан број ПИЛ (6,5±5,7) на пријему него на отпусту из болнице (7.2±5.6). Повећана је учесталост ПИЛ које су иначе ретке, и то комбинација β-блокатора и β2 агониста [96]. Још су *Egger* и сарадници закључили да је учесталост ПИЛ на отпусту за 34% већа него на пријему [97]. Додатне анализе су показале учесталост ПИЛ на пријему од 60-68,5%, а на отпусту пораст на 69,1 и 88% [98,99], као и пораст преваленције тешких ПИЛ са 18,9% на 24,2%, али и да је шанса за смртни исход више него дупло већа након 3 месеца код оних пацијената који су били изложени најмање двема тешким ПИЛ (*OR* = 2,62 (1,00-6,68)) [99].

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

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

ПИЛ код психијатријских болесника: Психијатријски лекови су у групи лекова са великим потенцијалом за интеракције. У једном истраживању спроведеном у психијатријској клиници које је обухватило и хоспитализоване и амбулантне пацијенте коришћен је *Micromedex* и фреквенца ПИЛ је била 81,8%. Код 6,02% пацијената су откривене контраиндиковане ПИЛ, и то хлорпромазин/тиоридазин [103]. Контрадикторни су подаци о учесталости ПИЛ код пацијената са схизофренијом. Када се примени *Drugs.com* програм долазимо до закључка о високој учесталости ПИЛ код ових пацијената (86/126) и да је најчешћа ПИЛ халоперидол/биперидон [104]. Много веће истраживање ПИЛ код 27 909 пацијената са схизофренијом показало је значајно мању учесталост ПИЛ (23%). Пацијенти са рисперидоном били су у највећем ризику од ПИЛ, а затим са оланзапином, кветиапином и клозапином [105].

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

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

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

1.4 УЛОГА ДЕЛФИ ТЕХНИКЕ У УПРАВЉАЊУ ПОТЕНЦИЈАЛНИМ ИНТЕРАКЦИЈАМА ЛЕКОВА

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

клиничких струдија за испитивање нових лекова против карцинома, компаније *SWOG cancer research network* која је један од пионира клиничког испитивања антиканцерских лекова [123]. Већина студијских центара (51%) је изјавила да је провера постојања ПИЛ урађена само приликом анализе укључујућих и искључујућих критеријума, према протоколу, на почетку клиничке студије. Координатори за клиничка истраживања (56%) и студијске сестре (45%) су вршили проверу постојања ПИЛ, док истраживање ПИЛ од стране фармацеута није било актуелна пракса, најчешће због неукључивања фармацеута у клиничка истраживања [124].

1.5 ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА КОД НЕУРОЛОШКИХ БОЛЕСНИКА

Резултати малог броја истраживања о учесталости и факторима ризика за ПИЛ у овој скупини пацијената су веома хетерогени. Дуго времена се зна да су антиепилептици посебно битни лекови за интеракције и да су пацијенти са епилепсијом подложни ПИЛ јер је некима од њих за успешну контролу напада потребан већи број антиепилептика. Једна од најзначајнијих ПИЛ између два антиепилептика је интеракција ламотригина и валпроата, која представља фармакокинетичку интеракцију на нивоу инхибиције метаболизма у јетри. Велики проценат фармакокинетичких ПИЛ последица је метаболичких процеса у јетри и конвенционални антиепилептици који индукују ензиме јетре као што су фенитоин, фенобарбитон и карбамазепин могу убрзати метаболизам лекова као што су ламотригин, топирамат, орални контрацептиви, антидепресиви и варфарин. Са друге стране, соли валпроата инхибирају метаболизам фенобарбитона, ламотригина и карбамазепина, циметидидин инхибира метаболизам фенитоина и карбамазепина и еритромицин инхибира метаболизам карбамазепина [125]. У истраживању са 150 ратних ветерана где су најчешће дијагнозе биле епилепсија, хронична главобоља, хроничан бол и повреде кичмене мождине, а најчешће прописивани лекови антиепилептици, антидепресиви, антихипертензиви и антипсихотици, детектовано је укупно 1239 ПИЛ су детектоване код 148/150 пацијената и то најчешће средње тешке (92,7%) и тешке (49,3% пацијената) ПИЛ [126]. Анализа ПИЛ код групе од 71 пацијента

оболелих од епилепсије уз помоћ програма *Micromedex* показало је да су антипсихотици, инхибитори преузимања серотонина (*SSRI*) и статини најчешће заступљени у ПИЛ са антиепилептицима [127]. Ретроспективно истраживање које је урађено на 263 пацијента, старим 65 и више година, који су посетили УЦ и као дијагнозу имали синкопу (72%) или стање слично синкопи (28%) показало је да су, од 196 пацијената са више од једног лека, код 128 (65%) биле присутне ПИЛ. Показано је постојање корелације између броја ПИЛ и броја прописаних лекова. У групи пацијената са 2-3 лека њих 16% је имало ПИЛ, у групи са 4-7 лекова 37% и ако су узимали ≥8 лекова учесталост ПИЛ је била 83% [128]. У Мексику је спроведено истраживање на пацијентима који су смештени у установама за дементне особе и *Micromedex* је показао да су ПИЛ биле присутне код 107 (59,10%) пацијената и то контраиндиковане ПИЛ код 64 (59,81%) пацијента. Највише коришћени лекови су били лекови против деменције, антидепресиви, антипсихотици и седативи. Три најчешће ПИЛ су биле циталопрам/антиагрегациона терапија, клопидогрел/омепразол и клопидогрел/аспирин [129]. У истраживању које је укључило све хоспитализоване неуролошке пацијенте током једне године коришћен је систем за проверавање ПИЛ *CDSS MediQ*. Добијене ПИЛ су након тога рекласификоване додатним програмом који се зове *Zurich Iinteraction System (ZHIAS).* У анализу ПИЛ укључено је 484 пацијента (42,6% је имало АИМУ, 13,8% инфламаторне и демијелинизирајуће болести, 9,3% епилепсију, 8,1% главобољу, 7% поремећаје виших когнитивних функција). Детектовано је 8 контраиндикованих ПИЛ. Класе лекова које су најчешће биле клинички значајне у ПИЛ су антиконвулзиви, кардиоваскуларни лекови, антидепресиви, анксиолитици и седативи, аналгетици и антипсихотици [130]. Двомесечна ретроспективна студија на 79 неуролошких пацијената анализирала је ПИЛ на отпусту. То су били пацијенти доминантно са АИМУ и са хеморагијским АМУ док су најчешће присутни коморбидитети били ХТА, дислипидемија и ДМ. ХТА и ДМ су били чешћи у групи пацијената са ПИЛ који су чинили 72% узорка [131].

1.5.1 ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА КОД ОБОЛЕЛИХ ОД МОЖДАНОГ УДАРА

Мали је број истраживања који је за циљ имао ПИЛ код оболелих од АМУ. Једна од студија је процењивала ризик од АИМУ код пацијената који су користили антипсихотике најмање месец дана пре АИМУ. Резултати су показали да је повећан ризик од АИМУ код употребе рисперидона и кветиапина [132]. Истраживање ПИЛ код оболелих од АМУ у четворомесечном периоду уз *Micromedex* програм код 190 са АИМУ и код 10 хоспитализованих пацијената са хеморагијским АМУ показало је учесталост ПИЛ од 89,5%. Лекови који су највише били укључени у ПИЛ су аспирин, клопидогрел, антихипертензиви и статини. Најчешће клинички значајне ПИЛ су биле амлодипин/клопидогрел, аспирин/клопидогрел и амлодипин/аспирин [133]. Истраживање које је спроведено на пацијентима са АМУ урађено је на 146 пацијената (74,7% са АИМУ) на пријему у болницу. Најчешћи коморбидитети су били ХТА, дислипидемија, ДМ, АФ и инфаркт миокарда. Откривено је укупно 582 ПИЛ, од чега су пацијенти са АИМУ били изложени 111, а са хеморагијским АМУ 38 различитих ПИЛ. Забележене су 149 озбиљне (контраиндиковане и тешке) ПИЛ и код 61% пацијента је забалежена бар једна ПИЛ ове врсте. Озбиљних ПИЛ је више било међу онима са поновљеним, него првим АИМУ (74% према 50%) Најчешће ПИЛ су биле клопидогрел/статини, клопидогрел/инхибитори протонске пумпе, а код 6 пацијената са хеморагијским АМУ забележили су ПИЛ између антиагрегационе, антикоагуланте терапије и *SSRI* које повећавају ризик од крварења [134].

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

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

Када су у питању интеракције аспирина и варфарина важно је поменути да је у студији на здравим испитаницима 75 mg аспирина дневно удвостручило губитак крви из желудачне слузнице, док истовремена примена варфарина није даље повећала крварење [135]. Код пацијената са АФ кумулативна инциденција крварења након 3 године се није разликовала код оних који су примали аспирин/варфарин од оне забележене код монотерапије овим лековима [136]. У мета-анализи рандомизираних, контролисаних студија примена варфарина и аспирина од 80 mg до 325 mg дневно је била повезана са 2,5 пута повећаним ризиком од великог крварења, у поређењу са самим аспирином, иако је стварна учесталост била ниска (1,5% у односу на 0,6%). Број пацијената потребан за лечење који је узроковао једно велико крварење је био 100, док је број пацијената које треба лечити да би се избегао један велики нежељени догађај (АИМУ, инфаркт миокарда или смрт) био 33 [137,138]. Аспирин има ефекат на желудачну слузницу у виду иритације и може изазвати гастроинтестинално крварење, чак и у дозама од 75 mg дневно, и такође смањује агрегацију тромбоцита и продужава време крварења. Докази указују на то да је аспирин/варфарин комбинација још увек повезана са повећаним ризиком од крварења, са релативно малим апсолутним ризиком. У одређеним групама пацијената, као што су они са механичким срчаним залиском корист од комбиноване употребе превазилази повећани ризик од крварења. У другим индикацијама за варфарин недостају поуздани докази о безбедности за истовремену примену [139]. Преглед осталих потенцијално клинички значајних интеракција лекова налази се у табели 1.

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

Лек 1	Лек 2	Потенцијална непожељна интеракција	Механизам интеракције	Препорука
Аспирин	Бета блокатори [140-142]	<антихипертензивног дејства бета блокатора <ефикасности карведилола код срчане инсуфицијенције	непознат	недовољни докази
Аспирин	Клопидогрел [143,144]	повећана учесталост крварења опасног по живот	утицај на агрегацију тромбоцита индуковану колагеном	праћење пацијента
Аспирин	*ACE* инхибитори [34,145,146]	<антихипертензивни ефекат еналаприла	инхибиција синтезе простагландина посредована аспирином може смањити ефекат *ACE* инхибитора	нису неопходне посебне мере код малих доза аспирина
Аспирин	Хепарин [147]	благо повећање ризика од озбиљног крварења	аспирин инхибира агрегацију тромбоцита и продужава време крварења	праћење знакова крварења
ACE инхибитори	Калијум [34,148]	хиперкалијемија	*ACE* инхибитори одржавају ниво К стабилним	пратити ниво калијума
ACE инхибитори	Диуретици [34,149,150]	„хипотензија прве дозе” и акутна бубрежна слабост	хиповолемија посредована диуретицима пре увођења *ACE* инхибитора	пратити ниво урее и креатинина
Диуретици	Дигоксин [34,151,152]	токсичност дигоксина	токсичност посредована хипокалијемијом изазваном диуретицима	пратити ниво калијума
Статини	Варфарин [34,153-155]	росувастатин повећава ефекат варфарина, остали статини минималан исти ефекат	непознат	појачана контрола код росувастатина
Симвастатин	Амиодарон [156,157]	миопатија и рабдомиолиза	амиодарон инхибише изоензиме *CIP450*	симвастатин ≤20 mg
Статини	Дигоксин [34,158-160]	повећања серумског нивоа дигоксина	инхибиторних ефеката статина на *P*-гликопротеин	није клинички значајна код већине пацијената

1.7 ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА У РАЗЛИЧИТИМ КЛИНИЧКИМ ОКРУЖЕЊИМА

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

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

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

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

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

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

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

2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

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

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

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

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

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

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

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

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

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

3.1 КВАНТИТАТИВНА МЕТОДА

3.1.1 Врста студије

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

3.1.2 Популација која се истраживала

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

Пацијенти су лечени у периоду између 1.1.2012. и 31.12.2014. године у јединици интензивне неуролошке неге (ЈНИН) у цереброваскуларном одељењу (ЦВО) у Клиници за неурологију Клиничког центра у Крагујевцу. ЦВО садржи 18 постеља и у овом одељењу се хоспитализују пацијенти са клиничком сликом тешког АМУ и пацијенти оболели од

других неуролошких болести који захтевају стални мониторинг виталних функција и који су потенцијално респираторно угрожени.

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

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

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

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

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

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

Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) су израчунате уз помоћ *online* програма који се зове *Micromedex® 2.0* [44]. Процес је подразумевао да се за сваког пацијента за сваки дан хоспитализације у програм унесу прописани лекови и након тога из свих добијених парова лекова који улазе у интеркације издвојене су и табеларно приказане контраиндиковане, тешке, средње тешке и благе ПИЛ. Такође је извршена анализа ПИЛ

према њиховој научној заснованости. „Одлична” научна заснованост значи да су контролисане студије јасно установиле постојање интеракције. „Добра” научна заснованост означава да документација снажно сугерише да интеракција постоји, али недостају добро контролисане студије. И „правична” научна заснованост подразумева да је расположива документација неадекватна, у смислу литерарних недостатака када је реч о чврстим доказима о постојању ПИЛ, али фармаколошка разматрања наводе на сумњу на постојање интеракције или је документација добра за фармаколошки сличан лек [44]. У свим категоријама ПИЛ, и према тежини и научној заснованости, издвојене су најчешће интеракције. Такође су издвојени појединачни лекови који су најчешће били укључени у ПИЛ.

Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета Клиничког центра Крагујевац (одлука број 01/8745 од 9.9.2013. године за период од 1.1.2011-31.12.2012. и амандман одлука број 01/2975 од 22.4.2014. за продужење времена за ретроспективну случај-контрола студију за период од 1.1.2013. до 31.12.2014). Студија је изведена уз поштовање начела Хелсиншке декларације о заштити права испитаника, и у складу са принципима Добре клиничке праксе и Добре праксе научно-истраживачког рада.

3.1.3 Узорковање и груписање

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

Из студије су искључени пацијенти који су имали само један прописан лек за свакодневну употребу, били хоспитализовани краће од 7 дана и који су у ЈНИН били хоспитализовани због неке друге неуролошке дијагнозе (метастатске болести мозга, акутне инфламаторне демијелинизационе полинеуропатије, респираторног погоршања код осталих неуролошких болести, пацијенти са недостајућим подацима у расположивој медицинској документацији релевантној за ово истраживање, ...). Издвојене су све главне отпусне дијагнозе које нису АМУ и избројани пацијенти. За сваку појединачну дијагнозу

којој је припадало ≥5 пацијената избројано је колики број пацијената има ту дијагнозу, док су сви остали пацијенти са припадајућим дијагнозама сврстани у групу „остале дијагнозе“.

Пацијенте са дијагнозом АИМУ, којих је било 696, смо након идентификованих ПИЛ поделили у две групе: случајеве (пацијенти са контраиндикованим ПИЛ) и контроле. Из контролне групе смо коришћењем функције *randbetween* у *ekscel* програму издвојили 4 контролне групе које су садржале пацијенте мечоване по полу и годинама старости (±3 године) у односу на групу случајева (за сваки случај 4 контроле) . Случајеви (n = 111) су били пацијенти са најмање једном контраиндикованом ПИЛ, која је детектована уз помоћ програма *Micromedex® 2.0,* а контролну групу (n = 444) су представљали пацијенти који нису били изложени контраиндикованим ПИЛ.

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

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

3.1.4 Варијабле које су мерене у студији

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

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

1) Пол, категоријска варијабла са две категорије: мушки и женски пол.
2) Број дијагноза, евидентирана као континуална варијабла.

3) Утицај коморбидитета који су представљени као *CCI,* евидентирана као ординална варијабла.

4) Други коморбидитети: а) ХТА, б) АФ, в) анемија, г) запаљење плућа, д) делиријум, ђ) епилепсија, е) кома. Категоријске варијабле са две категорије: присутно и одсутно.

5) Фебрилност (повишење телесне температуре на ≥ 38°C) бар једном током хоспитализације. Категоријска варијабла са две категорије: присутно и одсутно.

6) Примена инсулинске терапије, тј. акутни поремећај гликорегулације током АМУ: категоријска варијабла са две категорије: присутно и одсутно.

7) Број прописаних лекова. Континуална варијабла.

8) Полифармација. Категоријска варијабла са 3 категорије: 0-4, 5-8 и ≥9 лекова.

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

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

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

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

9) Научна заснованост ПИЛ: „одлична”, „добра” и „правична” ПИЛ. Свака категорија ПИЛ према научној заснованости је категоријска варијабла са две категорије: присутне и нису присутне.

3.1.5 Снага студије и величина узорка

При коришћењу хи-квадрат теста, величина узорка, када се тражи разлика у заступљености једне од вредности дихотоме варијабле (већи-мањи број лекова, дужа-краћа хоспитализација, мушки-женски пол) између две групе (група 1-изложена ПИЛ лекова, група 2 – није изложена ПИЛ) рачуна се преко формуле $n=К \times \frac{[p1(1-p1)+p2(1-p2)]}{(p1-p2)^2}$ [170].

Према резултатима *Lima* и сарадника [63], од 102 пацијента који су испунили критеријуме за укучивање у студију, у групи случајева (са непожељним интеракцијама) је било 59, а у контролној (без интеракција лекова) 43 пацијента. У групи случајева 38 од 59 пацијената било је прописано више од 9 лекова (број 9 је изабран од стране аутора студије као арбитарни број лекова), тј. 64% пацијената (што нам даје вредност *p1* од 0,64), а у контролној групи 21 од укупно 43 пацијента узимао је већи број лекова од броја 9, тј. 48% (што нам даје вредност *p2* од 0,48). Заменом вредности К (која се очитава из табеле и за студију снаге 80% и вероватноћу грешке првог степена од 5% (α = 0,05) износи 7,8) [170], *p1* и *p2* у формули за израчунавање величине узорка, добили смо да је укупна величина узорка за дистрибуцију испитаника према поредбеним групама у односу 1:1, *n* = 146. У циљу ојачања студије смо формирали четвороструку већу контролну групу од групе случајева.

3.1.6 Статистичка обрада података

Дескриптивни статистички подаци су изражени у аритметичким срединама са стандардном девијацијом и медијаном са интерквартални рангом (*IQR* 25-75) за континуиране варијабле, на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста који је коришћен да би се проверила нормалност расподеле нумеричких резултата. Категоријске варијабле су

приказане као апсолутна и релативна учесталост (број, односно процентуална заступљеност испитаника са одређеном категоријом). Значајност разлике између групе случајева и контролне групе за параметарске континуалне варијабле испитана је независним *Studentov-им T*-тестом, а за непараметарске варијабле *Mann-Whitney U* тестом и *Kruskal-Wallis*-овим тестом. Поређења између категоријских варијабли су урађена коришћењем хи-квадрат теста (χ^2). Код табеле 2x2 узета је вредност Јејтсове (*Yates*) корекције за хи-квадрат тест. За малу учесталост појединих категорија коришћен је *Fiserov* тест стварне вероватноће. За анализу смера и јачине повезаности две варијабле коришћен је *Pirsonov* или *Spirmanov* коефицијент. Вредност $p<0,05$ је сматрана статистички значајном. Утицај потенцијалних фактора ризика и протективних фактора тј. збуњујућих и независних варијабли на дихотомни исход (присутне/нису присутне контраиндиковане ПИЛ) израчунат је уз помоћ униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије (БЛР). Јачина повезаности је изражена вредностима сировог и прилагођеног *odds ratio* (*OR)* са припадајућим 95% интервалом поверења (95% *CI*). На клинички значајну повезаност узрока и исхода су указивали вредности *OR* са 95% *CI* који није обухватао јединицу. Све статистичке анализе су урађене у компјутерском програму *SPSS,* верзија 18 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, US*). Резултати истраживања су приказани текстуално, табеларно и графички.

3.2 КВАЛИТАТИВНЕ МЕТОДЕ

3.2.1 ИНТЕРВЈУ МЕТОДОМ ФОКУС ГРУПЕ

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

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

3.2.1.1 Карактеристике спроведене фокус групе

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

3.2.1.2 Испитаници

Састанку фокусгрупног интервјуа присуствовали су сви позвани учесници, укупно 7. Међу члановима фокус групе била су 2 клиничка фармаколога, од којих један редовни, а други ванредни професор клиничке фармакологије Факултета медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу (КФ1, КФ2). Остали чланови су били 3 неуролога, од тога један ванредни професор неурологије и други асистент на предмету неурологија на Факултету медицинских наука. Сва три неуролога су на неодређено време запошљени лекари специјалисти на Клиници за неурологију Клиничког центра Крагујевац (Н1, Н2, Н3). Преостали чланови су били специјалиста клиничке фармације који ради у Централној апотеци Клиничког центра у Крагујевцу (Ф) и висока струковна медицинска сестра са Клинике за неурологију (С).

3.2.1.3 Спровођење фокусгрупног интервјуа

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

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

3.2.1.4 Транскрипција и анализа фокусгрупног интервјуа

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

теме разговора. Унутар прве тематске целине постојала су три питања, унутар друге целине низ примера и у склопу треће целине низ решења.

3.2.2 ДЕЛФИ ТЕХНИКА

Квалитативни делфи метод је широко прихваћен и коришћен за постизање сагласности међу стручњацима на задату тему. Делфи метод подразумева комуникацију писменим путем са стручњацима у датој области од интереса. Унапред осмишљени упитник отворене форме се шаље електронским путем на *email* адресе претходно одабраним стручњацима. Након процеса слања електронских писама очекује се одговор учесника у истраживању у наредном периоду од око 2 недеље. Када пристигну одговори из завршеног првог круга истраживања врши се анализа одговора која подразумева да се на свако постављено питање формира заједнички закључак који може бити сагласност свих стручњака или може садржати супростављене ставове. Од пристиглих одговора се формира други упитник који представља сумацију одговора из првог упитника. Истим експертима се онда поново шаље упитник где они имају увид у заједничке ставове и мишљења свих експерата из првог круга испитивања, али и мишљења која нису сагласна са већином. На тај начин могуће је да и своје закључке и одговоре из првог круга коригују, ако за то увиде потребу. Тако се делфи процесом постиже или се тежи да се постигне што већи степен слагања међу експертима о појединим темама из области истраживања. Након другог круга одговора (некада је потребно и више кругова) доносе се закључци о постигнутим слагањима и о темама за које постоје супростављена мишљења. На тај начин се истраживање и завршава. Резултати делфи методе могу бити нове идеје, ставови, предлози и решења на задати проблем, али такође и нова поља за истраживања, поготово у оквиру тема где концензус мишљења стручњака из области истраживања није постигнут [177,178].

3.2.2.1 Испитаници

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

3.2.2.2 Кругови испитивања и анализа делфи технике

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

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

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

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

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

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

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. РЕЗУЛТАТИ СЕЛЕКЦИОНОГ ПРОЦЕСА

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

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

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

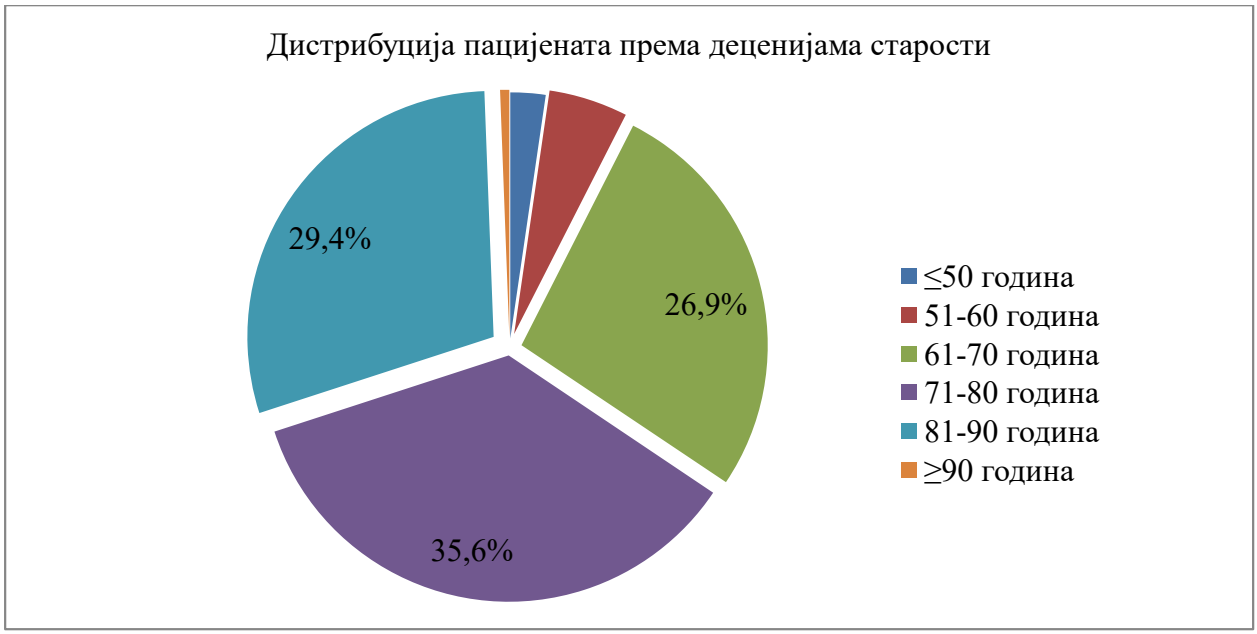
Табела 2. Пацијенти искључени из истраживања са приказом дијагнозе и бројем (%) пацијената

Дијагноза	Број пацијената (%)
1.Епилепсија	36 (20)
2.Малигна болест	36 (20)
3.Деменција	18 (10)
4.Хипертензивна енцефалопатија	11 (6,11)
5.Душевни поремећај узрокован оштећењем и дисфункцијом мозга и болешћу тела	10 (5,56)
6.Запаљенске болести централног нервног система	7 (3.89)
7. Менингеом	6 (3,33)
8.Паркинсонизам	6 (3,33)
9.Метаболичка енцефалопатија	5 (2,78)
10. *Guillan-Barreov* синдром	5 (2, 78)
11.Остале дијагнозе	45 (25)
Укупно	185 (100)

4.2 АКУТНИ ИСХЕМИЈСКИ МОЖДАНИ УДАР (АИМУ)

4.2.1 Основне карактеристике испитаника

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



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

Постојала је разлика у годинама старости пацијената према дијагнози (АИМУ, n = 696, интрацеребрална хеморагија n = 110, субарахноидална хеморагија n = 26), јер су пацијенти са АИМУ имали већу медијану година старости (77,00) (*IQR* = 70-82) од остале две групе пацијената (69,00 (*IQR* = 60-78), односно 63,00 (*IQR* = 55,5-75,5)) (χ^2 = 52,807, p = 0,000).

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

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

Повишену температуру изнад 38,0°C имало је 213 (30,6%) пацијената. Просечне вредности систолног крвног притиска током читаве хоспитализације биле су преко 130 *mmHg* код 494 (71,3%) пацијената. Подаци о диурези пацијената са АИМУ су: минимална 600,00 *ml*, максимална 3550,00 *ml*, просечно 2181,38 ± 297,87 *ml*.

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

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

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

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

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

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

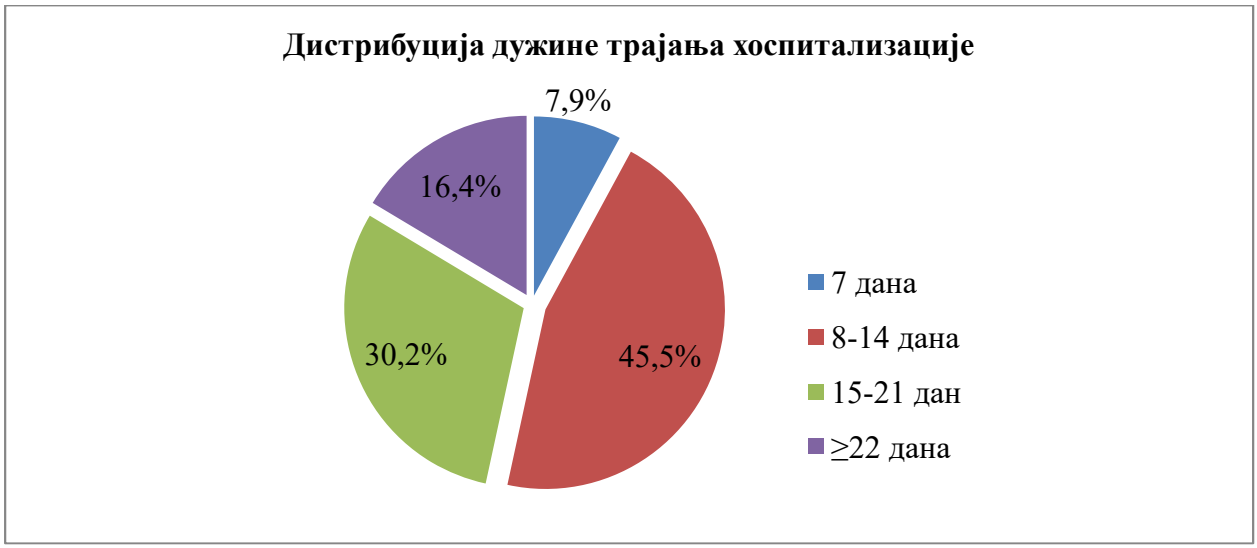
Табела 4. Основне карактеристике хоспитализације, фактора ризика и коморбидитета пацијената са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

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

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

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

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



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

4.2.2 Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ)

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

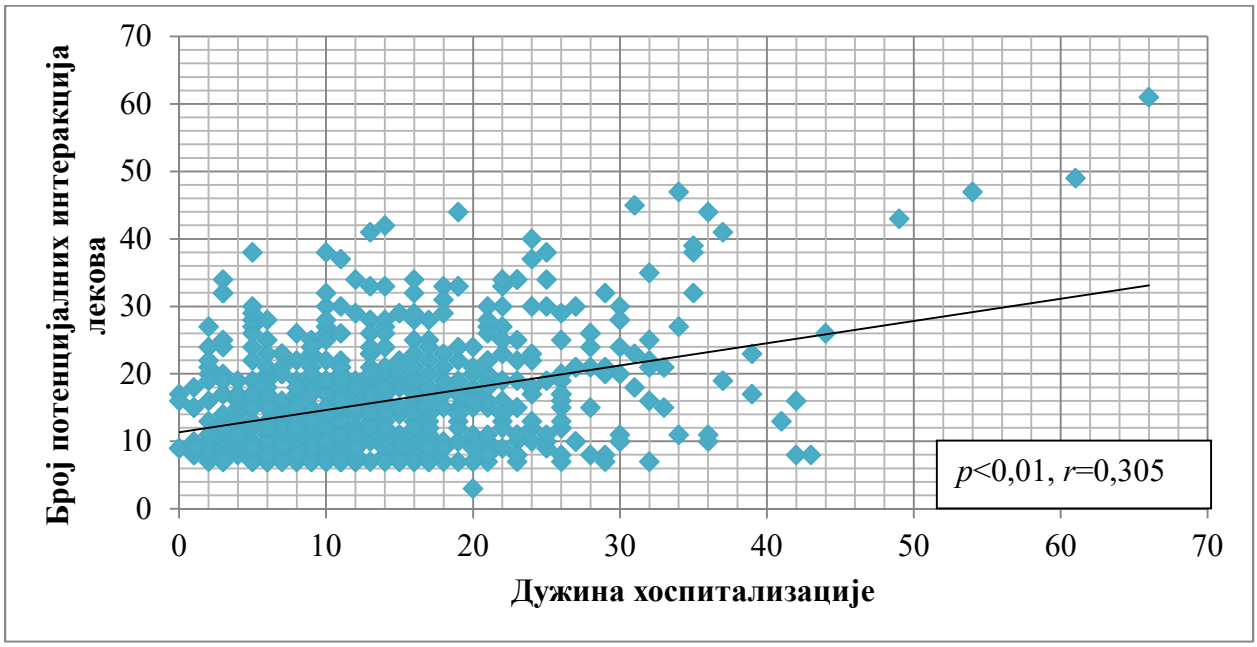
Лекови из Ц групе (лекови који делују на кардиоваскуларни систем) према анатомско-терапијско-хемијској (*ATC*) класификацији су најчешћи лекови у забележеним ПИЛ (35,12%), на другом месту су били лекови из Н групе (делују на нервни систем) (14,56%) и Б групе (крв и крвотворни органи) (14,19% укупних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

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

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

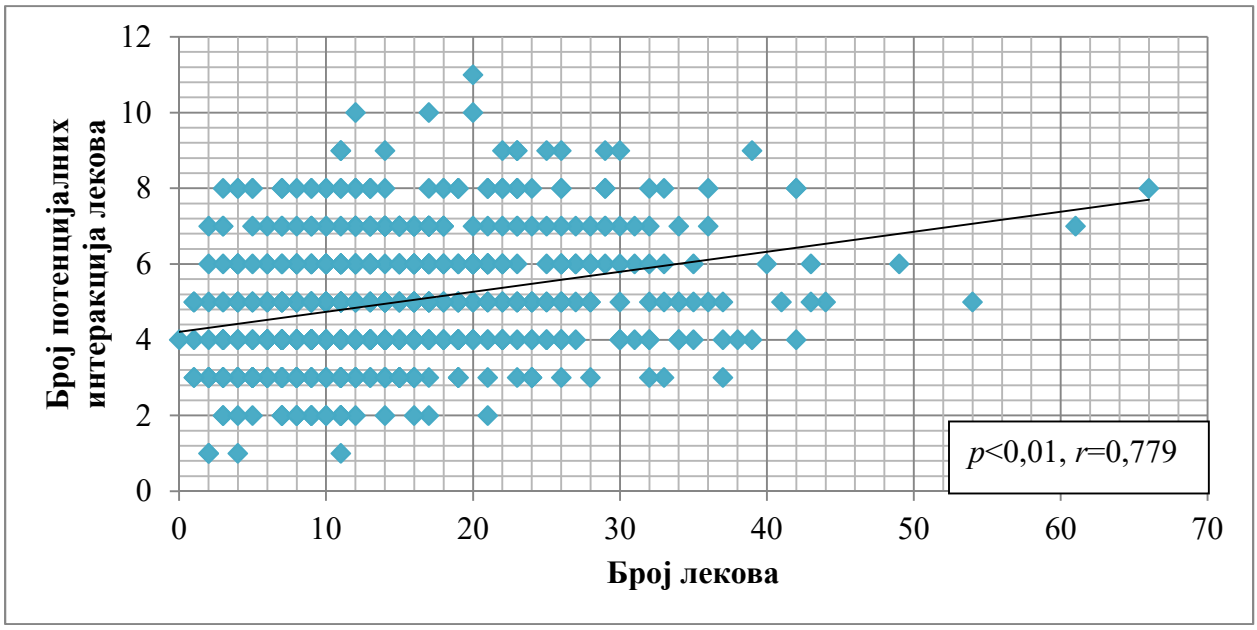
ПИЛ	Медијана: 13,00 *IQR*: 9-19
Тежина ПИЛ	***n* (%) пацијената**
Контраиндиковане ПИЛ	111 (16,0)
Тешке ПИЛ	680 (97,8)
Средње тешке ПИЛ	671 (96,5)
Благе ПИЛ	571 (82,2)
Научна заснованост ПИЛ	***n* (%) пацијената**
Одлична научна заснованост ПИЛ	643 (92,5)
Добра научна заснованост ПИЛ	669 (96,3)
Правична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

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



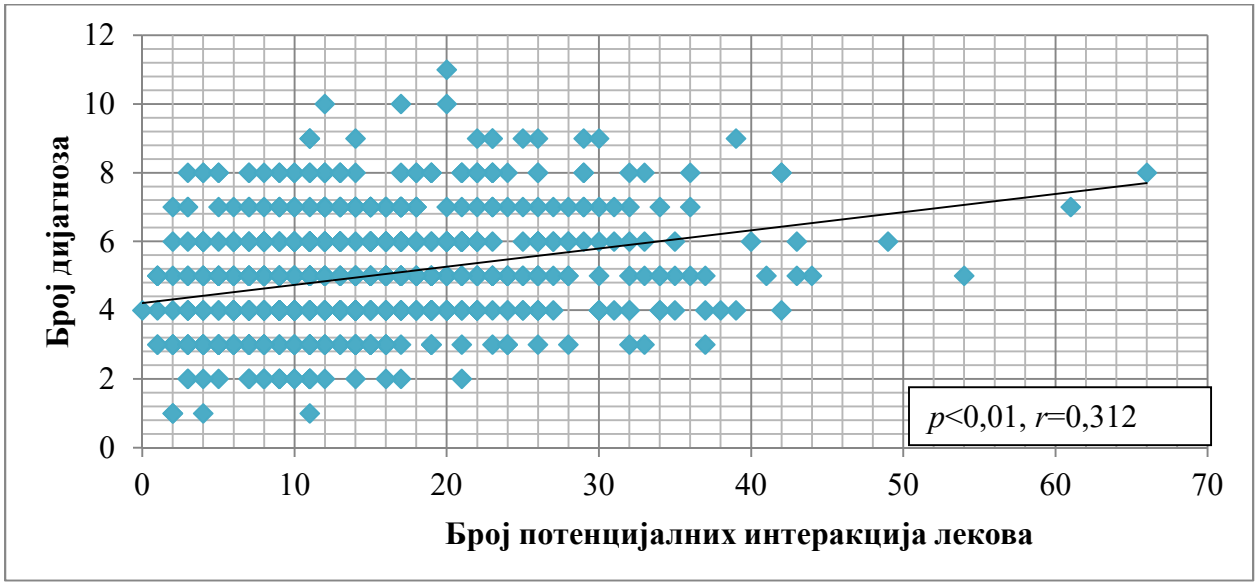
Графикон 4. Корелација између броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) и дужине хоспитализације болесника са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ)

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3 Контраиндиковане ПИЛ

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

Постојала је статистички значајна разлика у просечном броју леукоцита пацијената са контраиндикованим ПИЛ (11,97 ± 0,44910^9/L) и без њих (10,71 ± 0,15910^9/L) (U = 26195; z=-3,00; p=0,003) и у просечној вредности натријума пацијената са контраиндикованим ПИЛ (142,12 ± 4,942 *mmol/L*) и без ових ПИЛ (140,72 ± 5,252 *mmol/*)(U = 25665; z = -3,457; p=0,001).

Смртни исход је забележен чешће у групи пацијената са контраиндикованим ПИЛ него у групи болесника без ових ПИЛ (43,2% према 32,4%, χ^2 = 4,121, p = 0,022).

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

Табела 11. Демографске и клиничке карактеристике група испитаника

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

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

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

*статистички значајна разлика

Посматрајући сирови *OR* као значајни фактори ризика за контраиндиковане ПИЛ су се издвојили повишена телесна температура, акутни поремећај гликорегулације, двојна антиагрегациона терапија, антибиотици, антипсихотици, дужина хоспитализације и број прописаних лекова. Међутим, након кориговања за вредности збуњујућих и других

независних варијабли, у погледу значајне повезаности са опсервираним исходом издвојили су се примена антипсихотика и број прописаних лекова (табела 12).

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

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

*статистички значајна разлика

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

4.3.ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЈА (ИЦХ)

4.3.1 Основне карактеристике испитаника

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.2 Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ)

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

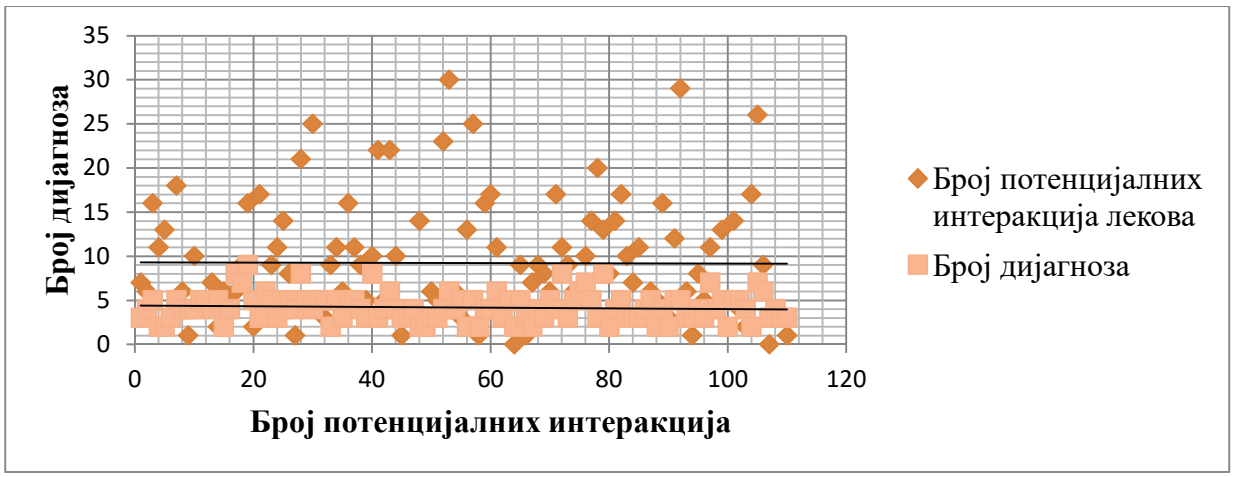
У овој групи пацијената забележено је укупно 258 различитих ПИЛ, укупно 1016 ПИЛ у целокупном узорку за све дане хоспитализације, с тим да је 125 (46,51%) ПИЛ било забележено само код једног пацијента, 43 (16,67%) код 2 и 27 (10,46%) код 3 пацијента.

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

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

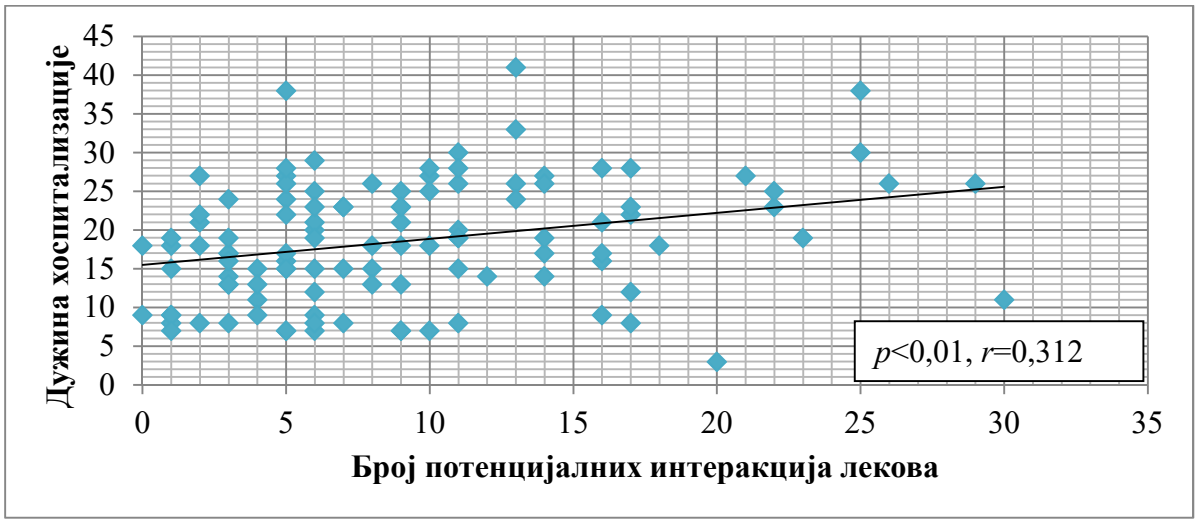
Карактеристика ПИЛ	
Тежина ПИЛ	***n* (%) пацијената**
Контраиндиковане ПИЛ	22 (20,0)
Тешке ПИЛ	100 (90,9)
Средње тешке ПИЛ	100 (90,9)
Благе ПИЛ	39 (35,5)
Научна заснованост ПИЛ	***n* (%) пацијената**
Одлична научна заснованост ПИЛ	86 (78,2)
Добра научна заснованост ПИЛ	100 (90,9)
Правична научна заснованост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

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



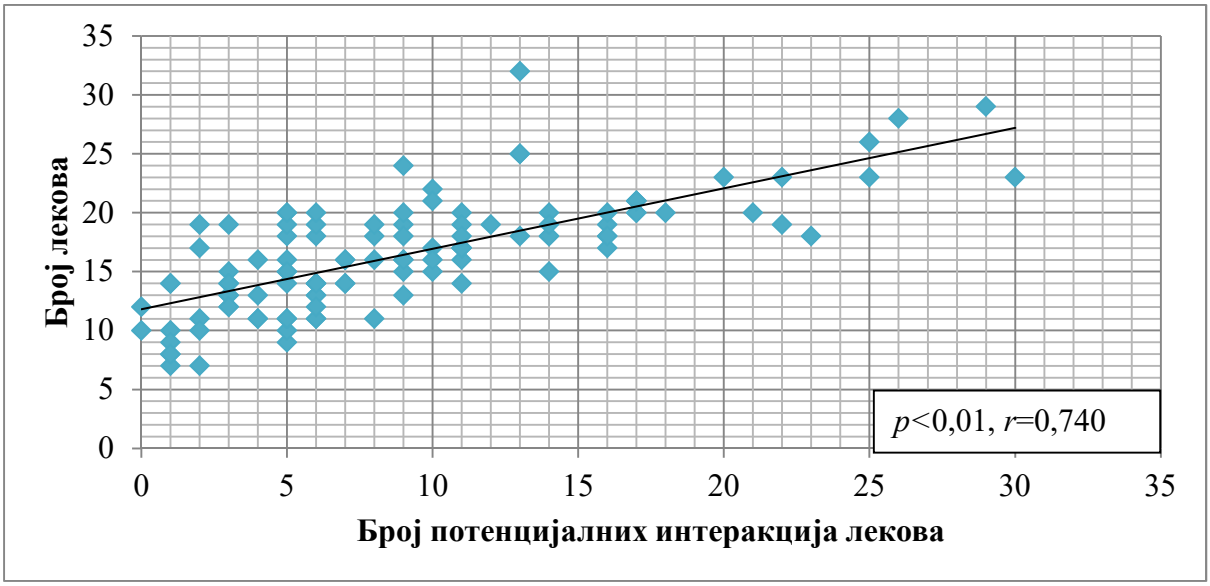
Графикон 7. Корелација између укупног броја потенцијалних интеракција лекова (ПИЛ) и броја дијагноза код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

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



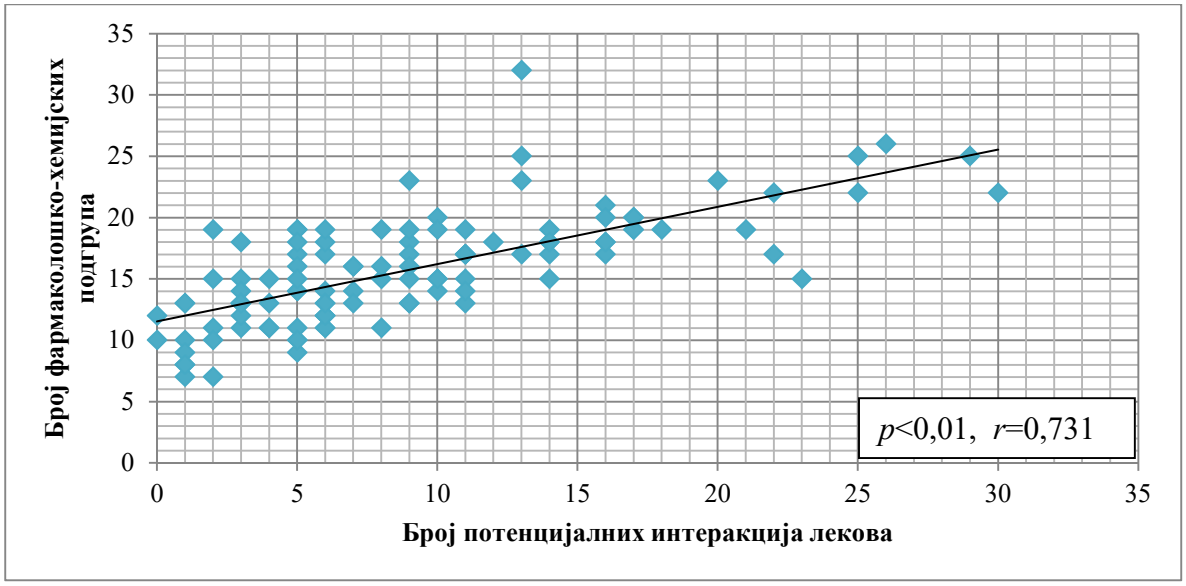
Графикон 8. Корелација између укупног броја ПИЛ и дужине хоспитализације код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ)

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.3 Контраиндиковане ПИЛ

С обзиром на релативно мали број пацијената у групи са ИЦХ који је био изложен контраиндикованим ПИЛ (n = 20), није рађено мечовање пацијената према полу и старости већ је анализа урађена на целокупном узорку пацијената. Није постојала статистички значајна разлика пацијената у ове две групе према годинама старости (p = 0,517*)* ни према полу (p = 0,057).

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

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

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

[a]број пацијената је био <5 у најмање једној групи

*статистички значајна разлика

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

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

[a]број пацијената је био <5 у најмање једној групи

*статистички значајна разлика

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

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

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

[a]број пацијената је био <5 у најмање једној групи

*статистички значајна разлика

У табели 23 су приказани сирови и прилагођени *OR* са 95% интервалом поверења где се могу видети фактори ризика повезани са контраиндикованим ПИЛ у групи пацијената са ИЦХ. Као значајни фактори су се издвојили број фармаколошко-хемијских подгрупа лекова према *ATC* класификацији (*OR* = 1,192 (1,052-1,351)) и антикоагулантна терапија (*OR* = 7,400 (1,119-48,962)).

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

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

*статистички значајна разлика

4.4 СУБАРАХНОИДАЛНА ХЕМОРАГИЈА (САХ)

4.4.1 Основне карактеристике испитаника

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

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

Повишену телесну температуру изнад 38,0°C имало је 8 (30,8%) пацијената бар једном током хоспитализације. Просечне вредности систолног крвног притиска током читаве хоспитализације су биле преко 130 *mmHg* код 14 (53,8%) пацијената. Подаци о

диурези пацијената са САХ су следећи: минимална је била 1000,00 *ml*, максимална 3014,29 *ml*, просечно 2254,74 ± 358,77 *ml*.

Код 19 пацијената (73,1%) забележен је повољан исход хоспитализације и отпуштени су на кућно лечење, док је код 26,9% исход хоспитализације био неповољан. Код 3 (11.5%) пацијента хоспитализација се завршила смртних исходом, док су 4 (15,38%) пацијента због погоршања општег стања преведена на стационарно одељење УЦ Клиничког центра Крагујевац.

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

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

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

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

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

Карактеристика	**Вредност** ***n*** **(%)**
Карактеристике хоспитализације	
Број дијагноза	Медијана 3,00 *IQR*: 2-6
Дужина хоспитализације (у данима)	Медијана 17,50 *IQR*: 12,25-21
Карактеристике фактора ризика и коморбидитета	
Хипертензија	15 (57,7)
Кардиомиопатија	5 (19,2)
Фибрилација преткомора	1 (3,8)
Дијабетес мелитус 2	4 (15,4)
Хронична бубрежна слабост	0
Деменција	0
Акутни поремећај регулације гликемије	11 (42,3)
Акутни поремећај бубрежне функције	3 (11,5)
Брзина гломеруларне филтрације (ml/min/1,73m^2)	Медијана: 87 *IQR*: 71-105
Пнеумонија	3 (11,5)
Делиријум	0
Епилепсија	2 (7,7)
Анемија	0
Хронична опструктивна болест плућа	1 (3,8)
Кома	2 (7,7)
Цироза јетре	0
CCI прилагођен на године старости (са утицајем година)	Медијана: 4 *IQR*: 3-4,25
CCI (без утицаја година)	Медијана: 2 *IQR*: 1-3

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

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

4.4.2 Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ)

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

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

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

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

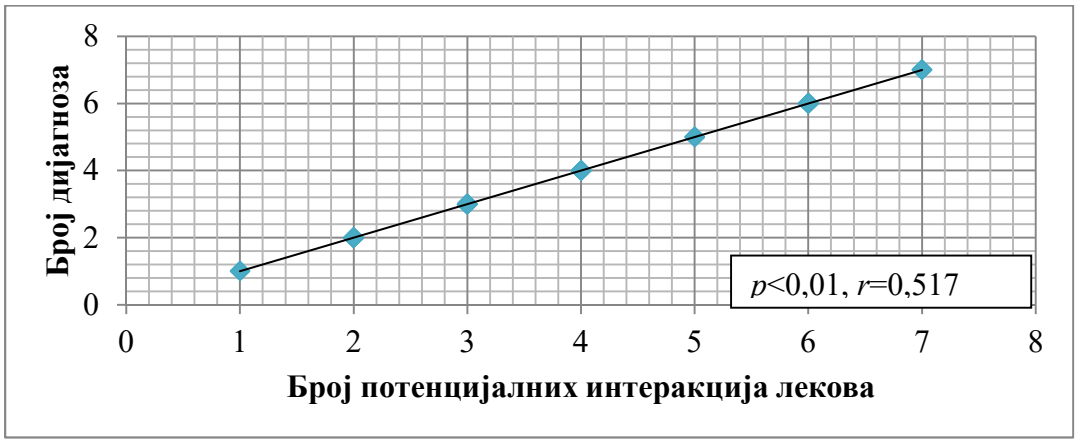
Потврђена је позитивна корелација укупног броја ПИЛ и просечне вредности гликемије код пацијената са САХ (p = 0,021, r = 0,451).

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

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

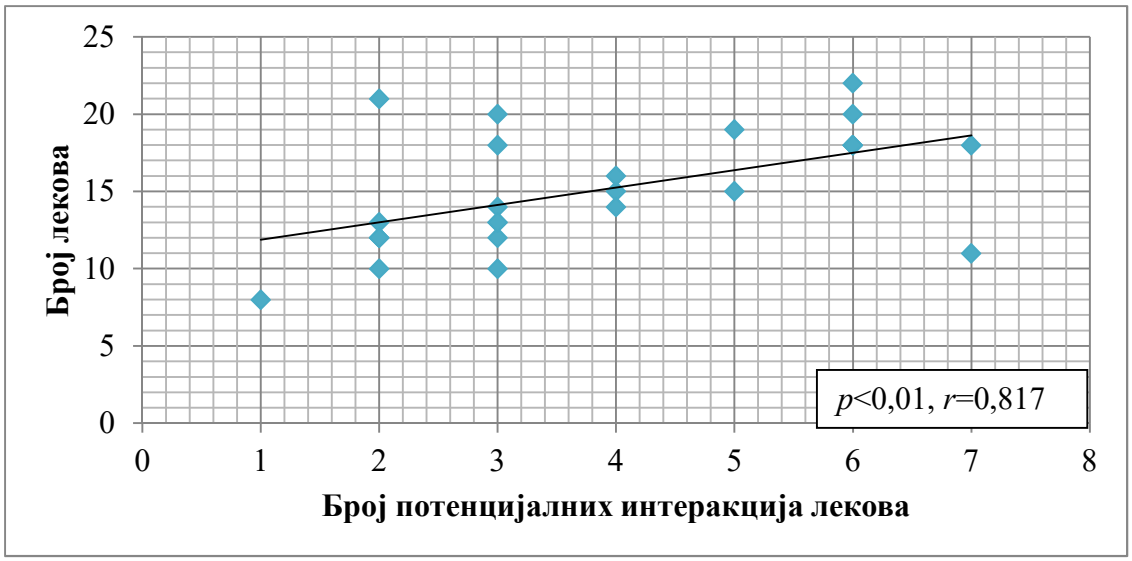
Карактеристике ПИЛ	
Тежина ПИЛ	***n* (%) ПИЛ**
Контраиндиковане ПИЛ	5 (4,72)
Тешке ПИЛ	52 (49,06)
Средње тешке ПИЛ	43 (40,57)
Благе ПИЛ	6 (5,66)
Укупно	**106 (100)**
Научна заснованост ПИЛ	***n* (%) ПИЛ**
Одлична научна заснованост ПИЛ	13 (12,26)
Добра научна заснованост ПИЛ	47 (44,34)
Правична научна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

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



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

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



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

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

У табели 29 су приказане све контраиндиковане ПИЛ и остале најчешће ПИЛ класификоване према тежини код болесника са САХ, док су у табели 30 приказане најчешће ПИЛ код пацијената са САХ према научној заснованости.

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

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

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

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

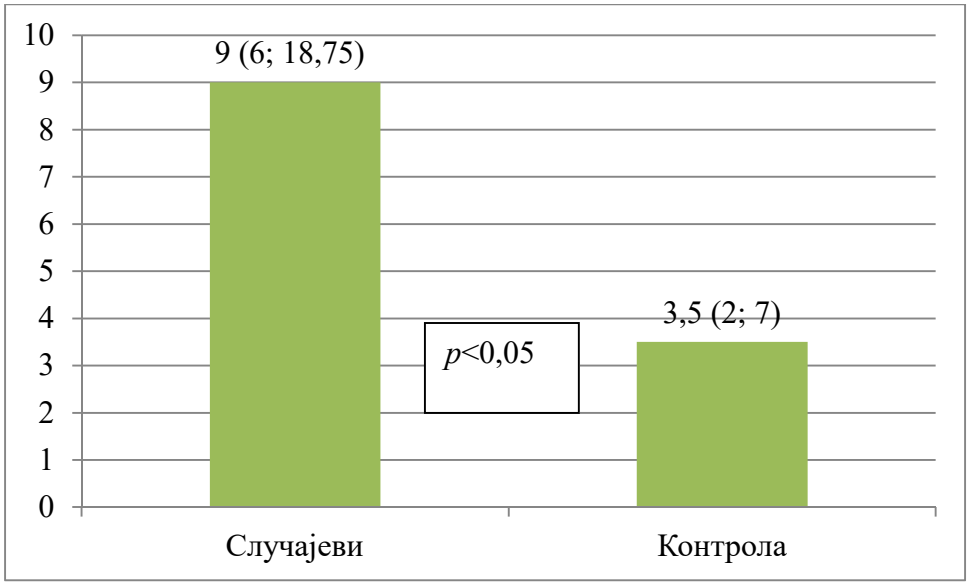
Најчешћи лекови у паровима ПИЛ код пацијената са САХ су приказани у табели 31, и то су били диклофенак, рамиприл и Рингеров раствор (учешће сваког појединачног лека у броју различитих ПИЛ и *АТС* група којој лек припада и који је то проценат од укупног броја ПИЛ).

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

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

4.4.3. Контраиндиковане потенцијалне интеракције лекова

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



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

Постојала је статистички значајно већа диуреза код пацијената са контраиндикованим ПИЛ (2451,88 ± 254,73 *ml*) у односу на контролну групу (2167,12±368,10 *ml*) (U = 27; Z=-2,502; p= 0,011).

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

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

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

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

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

[a]-најмање једна група има вредност <5
*статистички значајна разлика

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

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

[a]-најмање једна група има вредност <5
*статистички значајна разлика

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

4.5 РЕЗУЛТАТИ ИНТЕРВЈУА МЕТОДОМ ФОКУС ГРУПЕ

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

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

Прва тематска целина:

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

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

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

2. Информисаност о *online* проверавачима за ПИЛ

Постоји разлика у информисаности и знању о *online* проверавачима за ПИЛ између чланова фокус групе. Клинички фармаколози и фармацеут су информисани о њиховом

постојању, поседују искуство у коришћењу и имају знање о предностима и манама проверавача интеракција. Сматрају да је проверавање ПИЛ и доношење одлуке након утврђивања њиховог постојања додатна услуга, посебно код нестабилних пацијената.

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

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

3. Искуства са непожељним интеракцијама лекова

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

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

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

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

Друга тематска целина:

Анализа разлога недовољне упознатости са ПИЛ код пацијената у ЈНИН

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Трећа тематска целина:

Могућности побољшања стања у подручју непожељних ПИЛ код пацијената у ЈНИН

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

су најчешће у свакодневној пракси код неуролошких пацијената и које би требало да знају све медицинске сестре и која би била истакнута на видним местима на Клиници за неурологију.

4.6 РЕЗУЛТАТИ ДЕЛФИ ПРОЦЕСА

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

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

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

Фактори који би могли бити важни за велику изложеност пацијената са АИМУ потенцијалним интеракцијама лекова истакнути од ове групе су старија животна доб, нарушеност адаптационо-компензаторних механизама организма, могућа смањена функција јетре и бубрега, бројни коморбидитети, полифармација, одређене групе лекова

који примају пацијенти са АИМУ као што је антикоагулантна терапија, антибиотици и бројне компликације током лечења код ове групе пацијената. Неколико подгрупа пацијената са АИМУ су у посебном ризику од ПИЛ: старији пацијенти, пацијенти са већим бројем коморбидитета, политерапијом, компромитованом функцијом кардиоваскуларног система, метаболичким дистрес синдромима, патологијом хепатобилијарног и реналног система, са АФ, септичним синдромима и аутоимуним болестима. Пацијенти са одређеним коморбидитетима су у већем ризику од изложености ПИЛ због тога што сви коморбидитети захтевају додатно прописивање терапије и онда је пацијент са политерапијом изложен већем ризику од ПИЛ.

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

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

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

Мере које се могу предузети на нивоу Републике Србије у ЈНИН да би се у свакодневној пракси смањила изложеност пацијената са АИМУ потенцијалним интеракцијама лекова јесу увођење интернет *online* проверавача интеракција лекова у свакодневну клиничку праксу у ЈНИН, формирање тима експерата који би путем разних

метода едукације (нпр. штампаног материјала) предаставио клинички најзначајније ПИЛ и континуирана медицинска едукација лекара о овом проблему.

5. ДИСКУСИЈА

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

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

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

посматраном трогодишњем периоду (2012-2014) и смртни исход је забележен чешће у групи пацијената са контраиндикованим ПИЛ него у групи болесника без ових ПИЛ (43,2% према 32,4%) код болесника са АИМУ. Анализом групе пацијената са АИМУ смо добили да су потенцијално битни фактори ризика за контраиндиковане ПИЛ број дијагноза, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, повишена телесна температура, акутни поремећај гликорегулације, примена двојне антиагрегационе терапије, антибиотика и антипсихотика. Урађеним допунским тестирањем издвојили су се антипсихотици и број прописаних лекова. Код ИЦХ били су се издвојили дужина хоспитализације, број прописаних лекова, број фармаколошко-хемијских подгрупа и примена антикоагулантне терапије. У накнадној обради од важних фактора ризика су остали број фармаколошко-хемијских подгрупа и примена антикоагулантне терапије. Што се тиче САХ, иако су се у прелиминарној статистичкој анализи издвојили фактор ДМ и брзина гломеруларне филтрације, у накнадним анализама, није потврђен утицај ових фактора, мада је број пацијената по групама био мали.

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

Према концензусу стручњака из делфи групе подгрупе пацијената са АИМУ који су у посебном ризику од ПИЛ јесу старији пацијенти, пацијенти са већим бројем коморбидитета, политерапијом, компромитованом функцијом кардиоваскуларног система,

метаболичким дистрес синдромима, патологијом хепатобилијарног и реналног система, АФ, септичним синдромима и аутоимуним болестима. Фактори који би могли бити важни за велику изложеност пацијената са АИМУ су: старија животна доб, нарушеност адаптационо компензаторних механизама организма, могућа смањена функција јетре и бубрега, бројни коморбидитети, полифармација, одређене групе лекова као што су антикоагулантна терапија, антибиотици и бројне компликације током лечења код ове групе пацијената. Групе лекова који имају посебно велику учесталост у ПИЛ су неуролептици, антиепилептици, антибиотици, антеагрегациони лекови, антимикотици, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), кардиотонични гликозиди, амиодарон и аминофилин.

5.1 УЧЕСТАЛОСТ ПОТЕНЦИЈАЛНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ЛЕКОВА

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

Коришћењем *Micromedexa* учесталост ПИЛ у УЦ у истраживањима у којима нису били доминантно неуролошки пацијенти је варирала од 5,4% до 62% [59-61]. Наше истраживање је показало и значајно већу учесталост ПИЛ него та група студија, а било је и веће него у студији у УЦ са пацијентима са синкопом и синкопи сличном стању где је учесталост била 65% [128]. Разлика у учесталости ПИЛ се делимично може објаснити

тиме да је већина пацијената са синкопом са блажом клиничком сликом, са мање фактора ризика, мање коморбидитета и без компликација током хоспитализације. Једно истраживање у мултидисциплинарној клиници које је садржало највећи број пацијената са болестима централног и периферног нервног система (епилепсија, хронична главобоља, хроничан бол, повреде кичмене мождине) показало је да су скоро сви пацијенти (148/150) били изложеи најмање једној ПИЛ [128], што представља скоро идентичну учесталост нашем узорку. Са друге стране, у Мексику је спроведено истраживање на пацијентима који су дементни и смештени у установама где је коришћен *Micromedex* на значајно старијем узорку пацијената (80,11±8,28 година) и ПИЛ су биле присутне код 59,10% пацијената [129]. Иако деменција дели са АМУ значајан број фактора ризика, хоспитализација [103-105] и компликације током хоспитализације делимично могу додатно објаснити разлику у учесталости ПИЛ. Ретроспективна студија на 79 неуролошких пацијената анализирала је ПИЛ на отпусту са закључком да око половина пацијената има 5 и више лекова и да је 72% пацијената изложено ПИЛ [131]. Кад упоредимо са нашим узорком пацијената који у просеку има 17 лекова и са методолошком разликом да смо ПИЛ рачунали свакодневно током хоспитализације, може нам донекле објаснити разлику у фреквенцији ПИЛ. Једно истраживање на старијим пацијентима који су оболели од менталних болести и који су били изложени полифармацији провера ПИЛ је вршена не пријему (учесталост ПИЛ је била 67%), током хоспитализације (74,5%) и на отпусту (80,8%). Тако је још једном потврђено да је и код ових пацијената сама хоспитализација битан фактор који повећава изложеност пацијената ПИЛ [179]. Раније је истакнуто да је учесталост ПИЛ значајно већа код пацијената хоспитализованих у ЈИН, што и јесте наша студијска популација. Тамо се проценат пацијената који су изложени ПИЛ кретао од 57,7% до 89% [63-68]. Код кардиолошких, нефролошких, пацијената са ДМ су такође описане велике учесталости ПИЛ која се кретала и до 95,9% [72,93,95], а наши резултати су показали да највећи проценат прописаних лекова припада Ц категорији (за лечење кардиоваскуларних болести), значајан је број пацијената имао ДМ као фактор ризика, одређен проценат је имао и хроничну бубрежну слабост што једним делом објашњава високу учесталост ПИЛ у овој студији.

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

5.2. ТЕЖИНА И НАУЧНА ЗАСНОВАНОСТ ПОТЕНЦИЈАЛНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ЛЕКОВА

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

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

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

5.3 НАЈЧЕШЋЕ КОНТРАИНДИКОВАНЕ ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА

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

Цефтриаксон/калцијум (Рингеров раствор, калцијум глуконат): Због ризика од стварања талога између цефтриаксона и калцијума, истовремена употреба интравенске инфузије код новорођенчади је контраиндикована. Документована је смрт 6 новорођенчади/одојчади између првог и педесетог дана живота због кардиопулмоналних догађаја. Доказ о кристалном материјалу или белом талогу у крвним судовима био је присутан код 4 смртна случаја [183]. Тако да су препоруке да се цефтриаксон не сме мешати или истовремено примењивати са интравенским растворима који садрже калцијум у истој интравенској линији примене. Пре 2009. године ова забрана се односила и на

одрасле пацијенте [184]. Након 2009. нова истраживања су показала да се код пацијената који нису новорођенчад могу примењивати цефтриаксон и раствори који садрже калцијум уколико су инфузионе линије раздвојене [185]. Ово је добро научно заснована ПИЛ и била је најчешћа контраиндикована ПИЛ у нашем узорку пацијената, и то код 60 са АИМУ, код 9 са ИЦХ и код 5 пацијената са САХ. У више студија је пријављена на првом месту по учесталости [68,91], а такође се цефтриаксон помиње као лек који је најчешће укључен у тешке ПИЛ [87].

Кеторолак/НСАИЛ (аспирин, диклофенак, ибупрофен): Орална примена ове комбинације лекова повећава ризик од индуковања озбиљних нежељених догађаја (пептични улкус, гастроинтестинално крварење и/или перфорација) [186]. Укупно 30 (3,61%) наших пацијената (са АИМУ и ИЦХ) било је изложено истовременој примени кеторолака и аспирина бар једном током хоспитализације, најчешће интравенској примени кеторолака. Кеторолак/диклофенак комбинација је била ординирана у терапији код 10 пацијената из нашег узорка (1,20%) са АМУ. У једном истраживању на реуматолошким пацијентима показано је да је најчешћа интеракција кеторолака управо са диклофенаком и да је била присутна код 36 (37,5%) пацијената [187]. Кеторолак/ибупрофен је била најређа од поменутих ПИЛ у нашем узорку, описана код једног пацијента са АИМУ.

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

5.4 НАЈЧЕШЋЕ ТЕШКЕ ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА

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

Калијум/*АСЕ* инхибитори: Ова интеракција је била међу најчешћим код пацијената са ИЦХ и САХ у нашој студији. Описани су случајеви са тешким хиперкалемијама и аритмијама због ингестије ове комбинације [128,192]. Најчешћа ПИЛ еналаприл/калијум--хлорид приказана је у једном од радова што говори о њеној учесталости и потенцијалном клиничком значају [82].

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

Диклофенак/еноксапарин: Истовремена употреба НСАИЛ са нискомолекуларним хепарином може повећати ризик од великог крварења, укључујући епидуралне или

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

Диклофенак/клопидогрел: Истовремена употреба антиагрегационог лека као што је клопидогрел и НСАИЛ може повећати ризик од крварења, укључујући и гастроинтестинално и интрацеребрално крварење, посебно са хроничном употребом НСАИЛ. Саветује се опрез и праћење пацијента, а посебно знакова крварења [197,198]. У нашем узорку код 150 (21,55%) пацијената са АИМУ забележено је присуство ове тешке ПИЛ.

У оквиру наше фокус групе поменут је и значај тешке ПИЛ као што је дабигатран/верапамил, мада није била забележена ни код једног нашег пацијента. Верапамил повећава концентрацију дабигатрана у крви, ако се примени унутар једног сата оралним путем, што може повећати клиничке ефекте дабигатрана [199]. Друга ПИЛ на коју је скренута пажња јесте амиодарон/варфарин, тешка ПИЛ које је одлично научно заснована, забележена код 23 (3,30%) пацијента са АИМУ и код једног (0,91%) са ИЦХ. Студија је показала да под дејством амиодарона долази до инхибиције *P4502C9* изоензима, који је одговоран за конверзију варфарина у његов главни метаболички продукт због чега долази до повећања антикоагулантног ефекта варфарина [200].

Стручњаци из делфи процеса су навели да лекови који имају посебно велику учесталост у ПИЛ јесу лекови индуктори ензима јетре. Највећи број лекова који припада овој групи, а који би могао бити од значаја у неуролошком окружењу јесу антиепилептици, што је у ранијим истраживањима већ наглашено [125]. У нашем узорку су биле присутне интеракције фенобарбитона, и то најчешће са диклофенаком (код 20 (2,40%) пацијената у целом узорку). Фенобарбитон може убрзати метаболизам варфарина, што је посебно наглашено у нашем делфи процесу, а то је интеракција од раније позната, али с обзиром да је варфарин трећи лек по учесталости у ПИЛ код наших пацијената треба

бити обазрив, мада је фенобарбитон значајно ређе у употреби него раније [125]. Карбамазепин је забележен у 15 различитих ПИЛ код АИМУ и 4 код ИЦХ, али је мали број пацијената био изложен овим ПИЛ, највише њих 5, интеракцији са диклофенаком. Спиронолактон је релативно чешће био заступљен у ПИЛ у овој студији, учествовао је у 14 различитих ПИЛ, од којих је спиронолактон/калијум хлорид била најчешћа (код укупно 40 (4,81%) пацијената) и већ је раније на њу скренута пажња као једном од најчешћих ПИЛ код старих лица [101]. Експерти су поменули да због потенцијала за интеракције и на аминофилин треба обратити пажњу. У овој студији аминофилин је учествовао у 28 различитих ПИЛ и то са ранитидином код 210 (25,24%) пацијената и са фуросемидом код 173 (20,79%) пацијента, што су две најчешће забележене ПИЛ аминофилина, али су обе добро научно засноване и благе према тежини. У делфи процесу је поменута и ПИЛ између НСАИЛ и *SSRI,* која је тешка и одлично научно документована ПИЛ и повећава ризик од тешких гастроинтестиналних нежељених дејстава [201], али није било значајно честа у нашем узорку. Код пацијената са АИМУ смо забележили интеракцију флуоксетин/диклофенак код једног (0,14%) и пароксетин/диклофенак код једног (0,14%) и сертралин/диклофенак код 17 (2,44%) пацијената, док је један (0,91%) пацијент са ИЦХ био изложен ПИЛ сертралин/кеторолак.

5.5 ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА

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

процентуална заступљеност ПИЛ у ове три групе. Експерти из делфи процеса су на првом месту међу факторима ризика за ПИЛ навели старије животно доба пацијената.

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

Дужина хоспитализације: Показана је корелација између дужине хоспитализације и броја ПИЛ [70]. И за овај фактор је тешко анализирати његов независни допринос броју и учесталости ПИЛ јер су многа истраживања дизајнирана да рачунају присуство ПИЛ у само једној временској тачки (једна посета лекару, апотекару, на пријему, током једног дана хоспитализације) тако да онда, осим ако није на отпусту, тешко је повезати дужину хоспитализације са бројем и учесталошћу ПИЛ. Истраживања која су радила анализу ПИЛ на пријему и на отпусту показала су да хоспитализација значајно доприноси излагању ПИЛ [94,98,99]. С обзиром да смо ми рачунали ПИЛ код пацијената током свих дана хоспитализације, показали смо да у групи оболелих са АИМУ и ИЦХ постоји корелација дужине хоспитализације и броја ПИЛ. Овај фактор се и у униваријантној логистичкој регресији издвојио као битан елемент, али у мултиваријантној анализи није остао као независтан фактор ризика за ПИЛ.

Број дијагноза: Број дијагноза као независни предиктор за ПИЛ је отежано анализирати јер постоји веза броја дијагноза са годинама старости и директно је последица броја фактора ризика и коморбидитета. Ипак је у једном истраживању показано у моделу мултиваријантне логистичке регресије његов значај за ПИЛ, и то је речено >2 дијагнозе у комбинацији са >3 прописана лека [204]. У нашој студији показана је

корелација између броја ПИЛ и броја дијагноза код пацијената са ИЦХ и САХ. Експерти из делфи процеса наводе бројне коморбидитете и компликације као важан фактор ризика у популацији пацијената са АИМУ.

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

Терапијске групе лекова: Од 190 укључених пацијената који су користили психотропне лекове њих 58,4% је имало ПИЛ, што је највиши проценат у условима примарне здравствене заштите [206]. Истраживање ПИЛ код 71 пацијента оболелог од епилепсије уз помоћ програма *Micromedex* такође је дало на увид да су антипсихотици најчешћа група лекова која улази у интеракције са антиепилептицима код ове групе пацијената. Након антипсихотика, групе лекова које су највише у ПИЛ са антиепилептицима били су *SSRI* и статини [127]. У нашем истраживању је код ИЦХ постојала корелација укупног броја ПИЛ са бројем фармаколошко-хемијских подгрупа и такође је између групе са и без контраиндикованих ПИЛ постојала статистички значајна разлика по броју фармаколошко-хемијских подгрупа лекова и у мултиваријантној регресији ово се издвојило као значајан фактор ризика за ПИЛ. У групи пацијената са САХ је такође постојала корелација између укупног броја ПИЛ и броја фармаколошко-хемијских подгрупа лекова. Међу лековима који су поменути и од стране чланова наше

делфи групе, као категорије лекова који су значајни код пацијената са АИМУ, налазе се антибиотици, антимикотици и НСАИЛ. Број лекова у комбинацији са прописаним антипсихотицима су била два фактора ризика која су значајно допринела учесталости контраиндикованих ПИЛ у групи са АИМУ.

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

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

Комбинација фактора ризика: Већина студија је мултиваријантном логистичком регресијом показала комбинацију различитог фактора ризика за изложеност ПИЛ у различитим клиничким окружењима. Тако је доказан значај година старости и броја прописаних лекова [208,209], броја лекова и женског пола [63], броја лекова и хоспитализације [102] броја лекова и дужине хоспитализације [210], броја лекова и дијагнозе артритиса [101]. Као комбинација три значајна фактора ризика су се показали: полифармација, ХТА и исхемијска болест срца [61], ≥5 лекова, карцином плућа и хоспитализација [211]. Удруженост више фактора ризика је показана у следећим студијама: број лекова, ХТА, ≤60 година, трајање хоспитализације ≥5 дана [91], затим мушки пол, ≥65 година, ≥7 прописаних лекова, ≥4 дана хоспитализације [71], и број лекова, дужина хоспитализације, цена лечења и *CCI* [163].

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

Наше истраживање је показало да је поред броја прописаних лекова, употреба антипсихотика (а код наших пацијената најчешће је била употреба рисперидона, халоперидола и клозапина) веома важан фактор ризик за контраиндиковане ПИЛ код АИМУ. Даље, наше истраживање је показало већу смртност у групи пацијената са АИМУ са контраиндикованим ПИЛ него у групи без ових ПИЛ. Све заједно треба бити довољно јако да побуди забринутост и опрез приликом примене антипсихотика код болесника са можданим ударом, посебно у популацији са АИМУ. ПИЛ антипсихотика су у нашем узорку пацијената биле ретке, али ова група лекова има велики потенцијал за интеракције

са значајним бројем лекова, посебно нова генерација антипсихотика са другим лековима из Н групе [212].

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

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

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

нове студије које неће само поредити варфарин са *NOAC*-има већ и ове лекове међусобно [116].

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

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

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

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

Наши стручњаци током делфи процеса су се сложили да су *online* проверавачи за ПИЛ јако важни у популацији оболелих од АИМУ у ЈНИН, иако су клинички фармаколози навели да подаци о ПИЛ у њима нису увек и потпуно поуздани и дат је савет да их треба проверити из осталих извора литературе о ПИЛ. Недостаци компјутерских програма за ПИЛ, који су и у литератури наведени, јесу велики број лажно позитивних сигнала, одсуство историје у вези са управљањем интеракцијама, недостатак правовремених ажурирања базе података и одсуство јасних смерница за управљање интеракцијама. Најважнији савети који потичу из литературе за побољшање програма о ПИЛ јесу конфигурисање програма који ће да пружи боље информације о доступним опцијама и у којем ће основне базе података бити брже ажуриране [121].

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

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

Укидање одређених лекова пацијентима који су на палијативној нези могло би смањити просечан број лекова који пацијенти примају и ризик од одређених ПИЛ. Иако у

нашем истраживању у оквиру делфи технике нису посебно помињани пацијенти због чијег клиничког стања и веома лоше прогнозе због основног обољења припадају палијативној нези, они су део сваке ЈНИН. Треба поменути ПИЛ које код њих треба избећи, најбоље укидањем појединих лекова из наведених комбинација, а према једној групи експерата то су следеће ПИЛ: симвастатин/амлодипин, лисиноприл/спиронолактон, ибупрофен/аспирин, клопидогрел/варфарин и симвастатин/фенофибрат [122].

5.6 БУДУЋНОСТ У ПРОУЧАВАЊУ ПОТЕНЦИЈАЛНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ЛЕКОВА

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

5.7 ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ

Главно ограничење студије лежи у ретроспективном дизајну, тако да су све нетачне или непотпуне информације из историја болести могле утицати на резултате и евентуално довести до непрецизних закључака. Ово је студија о ПИЛ који су откривене на основу теоријског знања, а не на основу стварних клиничких догађаја. Истраживање је спроведено у једном центру, што потенцијално може утицати на генерализацију резултата.

Значајан проценат историја болести је искључен из анализе, у складу са критеријумима за искључивање, које би могли утицати на резултате овог истраживања. Коришћен је само један *online* проверавач за ПИЛ (*Micromedex*®), иако постоје одређене разлике између различитих извора знања о ПИЛ.

6. ЗАКЉУЧАК

Квантитативни део истраживања донео је следеће резулате:

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

7. Двојна антиагрегациона терапија, антибиотици и антипсихотици су групе лекова које су статистички значајно више била заступљене у групи пацијената са контраиндикованим ПИЛ оболелих од АИМУ. Антипсихотици су се издвојили као важан фактор ризика за контраиндиковане ПИЛ код АИМУ. Антикоагулантна терапија је била чешће прописивана пацијентима са контраиндикованим ПИЛ у групи са ИЦХ и представља значајан фактор ризика за ове ПИЛ.
8. Смртни исход је забележен чешће у групи пацијената са контраиндикованим ПИЛ него у групи болесника без ових ПИЛ у групи оболелих од АИМУ, што може бити индиректни показатељ клиничког значаја уочених контраиндикованих ПИЛ, али на основу којег се не могу са прецизношћу доносити даљи закључци и мере, због чега су неопходна даља истраживања у овој области.

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

1. Сви чланови фокус групе су се сложили да су ПИЛ озбиљан проблем у свакодневном раду, посебно код оболелих од АМУ који се лече у ЈНИН.
2. Клинички фармаколози и фармацеут су информисани о постојању *online* проверачача за ПИЛ, поседују искуство у коришћењу и имају знање о предностима и манама истих. Са друге стране неуролози и неуролошка сестра су исказали непознавање тог аспекта проблема ПИЛ. У току свог специјалистичког школовања као ни у свом свакодневном лекарском послу неуролози се нису сусретали са проверавачима интеракција лекова и за пацијенте хоспитализоване у ЈНИН се не врши рутинска провера постојања ПИЛ уз помоћ *online* проверавача.
3. Сви лекари учесници фокусгрупног интервјуа поседују лично или индиректно искуство о ПИЛ из свакодневне праксе (ламотригин/валпроат, варфарин/амиодарон и дабигатран/верапамил).
4. Не постоји потцењивање проблема интеракција лекова међу учесницима фокусгрупног интервјуа, али сагледавање интеракција лекова за једног сложеног пацијента захтева најмање 20-30 минута (сагласни су сви фармаколози и

фармацеут) што у свакодневном неуролошком клиничком раду представља велики изазов, посебно због недостатка времена.

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

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

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

-поновна анализа ПИЛ и евалуација спроведених мера едукације.

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

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

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

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

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

1. ПИЛ код болесника са АИМУ који се лече у ЈНИН су значајне у свакодневној пракси.
2. Постојање *online* проверавача у свакодневној пракси је корисно, иако је од стране клиничког фармаколога скренута пажња да подаци о ПИЛ нису увек и потпуно поуздани и дат савет да их треба проверити из осталих извора литературе о интеракцијама.
3. Основна мера подизања нивоа знања и свести код неуролога о постојању ПИЛ код пацијената са АИМУ је едукација о ПИЛ.
4. Фактори који би могли бити важни за велику изложеност пацијената са АИМУ потенцијалним интеракцијама лекова су: старија животна доб, нарушеност

адаптационо-компензаторних механизама организма, смањена функција јетре и бубрега, коморбидитети, полифармација, одређене групе лекова који примају пацијенти са АИМУ (антикоагулантна терапија, антибиотици) и бројне компликације током лечења код ове групе пацијената.

5. Подгрупе пацијената са АИМУ који су у посебном ризику од ПИЛ: старији пацијенти, пацијенти са већим бројем коморбидитета, политерапијом, компромитованом функцијом кардиоваскуларног система, метаболичким дистрес синдромима, патологијом хепатобилијарног и реналног система, атријалном фибрилацијом, септичним синдромима, и аутоимуним болестима.
6. Значај коморбидитета као фактор ризика од ПИЛ се посматра у сметлу полифармације којој су неминовно изложени пацијенти са већим бројем коморбидитета.
7. Групе лекова који имају посебно велику учесталост у ПИЛ су неуролептици, антиепилептици, антибиотици, антиагрегациони лекови, антимикотици, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), кардиотонични гликозиди.
8. Примери ПИЛ из личног искуства: варфарин/барбитурати; инхибитори преузимања серотонина (*SSRI*)/НСАИЛ.
9. Мере које се на нивоу појединца и на нивоу Републике Србије могу применити да би се смањила учесталост ПИЛ код АИМУ у ЈНИН су следеће:

-Едукација о ПИЛ на нивоу основних и интегрисаних академских студија медицине, на нивоу здравствених специјализација, као и едукација неуролога кроз разне врсте континуиране медицинске едукације.

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

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

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

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

7.ЛИТЕРАТУРА

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

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

18. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. Stroke. 2005; 36(12): 2773-80.
19. Bar B, Hemphill JC 3rd. Charlson comorbidity index adjustment in intracerebral hemorrhage. Stroke. 2011; 42(10): 2944–46.
20. Hammer A, Steiner A, Ranaie G, Yakubov E, Erbguth F, Hammer CM, et al. Impact of Comorbidities and Smoking on the Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Sci Rep. 2018; 8(1): 12335.
21. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Ishemijski moždani udar, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.
22. Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija, Knjiga 1, Izdanje 2010. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut". Beograd, 2013.
23. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA. 1995; 274(13): 1017-25.
24. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008; 359(13): 1317-29.
25. Furie KL, Jayaraman MV. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2018; 49(3): 509-10.
26. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al; ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Int J Stroke. 2016; 11(1): 134-47.
27. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018; 378(1): 11-21.

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

38. Sjöqvist F. Psychotropic drugs (2). Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other substances. Proc R Soc Med. 1965; 58(11 Part 2): 967-78. Review.
39. Burns JJ, Conney AH. Enzyme Stimulation and Inhibition in the Metabolism of drugs. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1965; 58(11 Pt 2): 955-60.
40. Cohen SN, Armstrong MF, Crouse L, Hunn GS. A Computer-Based System for Prospective Detection and Prevention of Drug Interactions. Therapeutic innovation & regulatory science. 1972: 6(1): 81-86.
41. Gilman AG, Goodman LS, Rail TW, Murad F, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed. New York: Macmillan, 1985.
42. Sjöqvist F, Böttiger Y. Historical perspectives: drug interactions – it all began with cheese. JIM. 2010; 268 (6): 512-15.
43. Truven Health Analytics. [Online]. Доступно на http://truvenhealth.com/about-us, посећено 3.8.2019.
44. Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Доступно на: https://www.micromedexsolutions.com/ (посећено 3.8.2019).
45. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. J Res Pharm Pract. 2016; 5(4): 257-263.
46. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71(2): 131-142.
47. Zheng WY, Richardson LC, Li L, *et al*. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2018; 74(1): 15-27.
48. Kim BY, Sharafoddini A, Tran N, Wen EY, Lee J. Consumer Mobile Apps for Potential Drug-Drug Interaction Check: Systematic Review and Content Analysis Using the Mobile App Rating Scale (MARS). JMIR Mhealth Uhealth. 2018; 6(3): e74.
49. Drug Interaction Facts Software, version 4.0. http://www.factsandcomparisons.com
50. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. (Lexi-Drugs). Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.; Avgust 15, 2019.

51. Ayvaz S, Horn J, Hassanzadeh O, Zhu Q, Stan J, Tatonetti NP, et al. Toward a complete dataset of drug-drug interaction information from publicly available sources. J Biomed Inform. 2015; 55: 206-17
52. Azarnoff DL. Drug interactions: Clinical significance. Clinical pharmacology & therapeutics. 1974; 16 (5 part 2): 986-8.
53. Rosas-Carrasco O, García-Peña C, Sánchez-García S, Vargas-Alarcón G, Gutiérrez-Robledo LM, Juárez-Cedillo T. The relationship between potential drug-drug interactions and mortality rate of elderly hospitalized patients. Rev Invest Clin. 2011; 63 (6): 564-73.
54. Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, Ben-Joseph R, Ohsfeldt R, Summers KH. Economic impact of potential drug-drug interactions among osteoarthritis patients taking opioids. Pain Pract. 2012; 12(1): 33-44.
55. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics. 2013; 4(Suppl1): S73-S77.
56. Sandson N. Drug-drug interactions: the silent epidemic. Psychiatr Serv. 2005; 56(1): 22-4.
57. Karas S Jr. The potential for drug interactions. Ann Emerg Med. 1981; 10(12): 627-30.
58. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. Ann Emerg Med. 2001; 38(6): 666-71.
59. Heininger-Rothbucher D, Bischinger S, Ulmer H, Pechlaner C, Speer G, Wiedermann CJ. Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room. Resuscitation. 2001; 49(3): 283-8.
60. Marino A, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, Bini G, Calsolaro V, Mantarro S, et al. ANCESTRAL-ED Study Group. Expected and actual adverse drug-drug interactions in elderly patients accessing the emergency department: data from the ANCESTRAL-ED study. Expert Opin Drug Saf. 2016; 15(sup2): 45-50.
61. Dookeeram D, Bidaisee S, Paul JF, Nunes P, Robertson P, Maharaj VR et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in emergency department patients in the Caribbean. Int J Clin Pharm. 2017; 39(5): 1119-27.

62. Hassan FA, Taylor DM, Leow FHP, Doolan G, Knott JC. Potential Interactions between Drugs Taken by Emergency Department Patients of an Australian Hospital. BJCP. 2006: 36(4): 266-70.
63. Lima RE, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. Rev Lat Am Enfermagem. 2009; 17(2): 222-7.
64. Saaby L, Olesen C, Fedder J, Haunstrup E. Drug-drug interactions in intensive care patients. Ugeskr Laeger. 2009; 171(39): 2817-22.
65. Bista D, Saha A, Mishra P, Palaian S, Shankar PR. Pattern of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a teaching hospital in Nepal: a pilot study. Journal of clinical and diagnostic research. 2009; 3: 1713-16.
66. Reis AM, Cassiani SH. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. Clinics (Sao Paulo). 2011; 66(1): 9-15.
67. Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Granja S, Falcão AL, Moriel P, Mazzola PG. Clinical relevancy and risks of potential drug-drug interactions in intensive therapy. Saudi Pharm J. 2015; 23(4): 366-70.
68. Ismail M, Khan F, Noor S, Haider I, Haq IU, Ali Z, et al. Potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan. Int J Clin Pharm. 2016; 38(5): 1052-6.
69. Jain S, Jain P, Sharma K, Saraswat P. A Prospective Analysis of Drug Interactions in Patients of Intensive Cardiac Care Unit. J Clin Diagn Res. 2017; 11(3): FC01-FC04.
70. Patel VK, Acharya LD, Rajakannan T, Surulivelrajan M, Guddattu V, Padmakumar R. Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. Australas Med J. 2011; 4(1): 9-14.
71. Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Javaid A, Khan MI, Javaid A, et al. Potential drug-drug interactions in cardiology ward of a teaching hospital. Healthmed 2012; 6: 1618-24.
72. Murtaza G, Khan MY, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. Saudi Pharm J. 2016; 24(2): 220-5.

73. Aghajani MH, Sistanizad M, Abbasinazari M, Ghamsari MA, Ayazkhoo L, Safi O, et al. Potential Drug-drug Interactions in Post-CCU of a Teaching Hospital. Iran J Pharm Res. 2013; 12(1): 243-8.
74. Durrence CW 3rd, DiPiro JT, May JR, Nesbit RR Jr, Sisley JF, Cooper JW. Potential drug interactions in surgical patients. Am J Hosp Pharm. 1985; 42(7): 1553-6.
75. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. J Pharm Pharm Sci. 2006; 9(3): 427-33.
76. Mino-León D, Galván-Plata ME, Doubova SV, Flores-Hernandez S, Reyes-Morales H. A pharmacoepidemiological study of potential drug interactions and their determinant factors in hospitalized patients. Rev Invest Clin. 2011; 63(2): 170-8.
77. Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. J Clin Pharmacol. 2011; 51(7): 1043-50.
78. Soherwardi S, Chogtu B, Faizal P. Surveillance of the potential drug-drug interactions in the medicine department of a tertiary care hospital. JCDR. 2012; 6(7): 1258-61.
79. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69(9): 1717-24.
80. Sharma S, Chhetri HP, Alam K. A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. Indian J Pharmacol. 2014; 46(2): 152-6.
81. Ahmad A, Khan MU, Haque I, Ivan R, Dasari R, Revanker M, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in general medicine ward of teaching hospital in southern India. J Clin Diagn Res. 2015; 9(2): 10-13.
82. Kaliamurthy K, Kumar A, Punniyakotti S, Devanandan P. Study of Drug-Drug Interactions in General medicine Department of a Tertiary Care Hospital. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2015; 5 (12): 122-4.
83. Teka F, Teklay G, Ayalew E, Teshome T. Potential drug-drug interactions among elderly patients admitted to medical ward of Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: a cross sectional study. BMC Res Notes. 2016; 9(1): 431.

84. Mousavi S, Ghanbari G. Potential drug-drug interactions among hospitalized patients in a developing country. Caspian J Intern Med. 2017; 8(4): 282-8.
85. Rahmawati F, Hidayati N, Rochmah W, Sulaiman SAS. Potentiality of drug-drug interactions in hospitalized geriatric patients in a private hospital, Yogyakarta, Indonesia. Asian J Pharm Clin Res. 2010; 3(3): 191-4.
86. Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Khan MI, Arsalan H, Javaid A, et al. Potential drug-drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. Int J Clin Pharm. 2013; 35(3): 455-62.
87. Tesfaye ZT, Nedi T. Potential drug-drug interactions in inpatients treated at the Internal Medicine ward of Tikur Anbessa Specialized Hospital. Drug Healthc Patient Saf. 2017; 9: 71-6.
88. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. Int J Clin Pharm. 2015; 37(6): 1021-7.
89. Marquito AB, Fernandes NM, Colugnati FA, de Paula RB. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. J Bras Nefrol. 2014; 36(1): 26-34.
90. Al-Ramahi R, Raddad AR, Rashed AO, Bsharat A, Abu-Ghazaleh D, Yasin E, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions among Palestinian hemodialysis patients. BMC Nephrol. 2016; 17: 96.
91. Saleem A, Mashood I, Khan TM. Clinical relevancy and determinants of potential drug-drug interactions in chronic kidney disease patients: Result from a retrospective analysis. Integr Pharm Res Pract 2017; 6: 71-7.
92. Fasipe OJ, Akhideno PE, Nwaiwu O, Adelosoye AA. Assessment of prescribed medications and pattern of distribution for potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients attending the Nephrology Clinic of Lagos University Teaching Hospital in Sub-Saharan West Africa. Clin Pharmacol. 2017; 9: 125-32.
93. Amkreutz J, Koch A, Buendgens L, Muehlfeld A, Trautwein C, Eisert A. Prevalence and nature of potential drug-drug interactions among kidney transplant patients in a German intensive care unit. Int J Clin Pharm. 2017; 39(5): 1128-39.

94. Franz CC, Egger S, Born C, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68(2): 179-88.
95. de Araújo MF, dos Santos Alves Pde J, Veras VS, de Araújo TM, Zanetti ML, Damasceno MM. Drug interactions in Brazilian type 2 diabetes patients. Int J Nurs Pract. 2013; 19(4): 423-30.
96. Roblek T, Trobec K, Mrhar A, Lainscak M. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Arch Med Sci 2014; 10(5): 920-32.
97. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 58(11): 773-8.
98. Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. Drug Saf. 2006; 29(1): 79-90.
99. Pasina L, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, et al. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013; 22(10): 1054-60.
100. Gavronski M, Volmer D, Hartikainen S, Zharkvosky A. Potential drug interactions with statins: Estonian register-based study. Open Med (Wars) 2015; 10(1): 254-60.
101. Teramura-Grönblad M, Raivio M, Savikko N, Muurinen S, Soini H, Suominen M. Potentially severe drug–drug interactions among older people and associations in assisted living facilities in Finland: a cross-sectional study. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 2016; 34(3): 250-7.
102. Hanlon JT, Perera S, Newman AB, Thorpe JM, Donohue JM, Simonsick EM, al. Health ABC Study. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. J Clin Pharm Ther. 2017; 42(2): 228-33.
103. Mezgebe HB, Seid K. Prevalence of potential drug-drug interactions among psychiatric patients in Ayder referral hospital. J Sci Innov Res. 2015; 4(2): 71-5.

104. Ocaña-Zurita MC, Juárez-Rojop IE, Genis A, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, Lilia López-Narváez M, et al. Potential drug-drug interaction in Mexican patients with schizophrenia. Int J Psychiatry Clin Pract. 2016; 20(4): 249-53.
105. Guo JJ, Wu J, Kelton CM, Jing Y, Fan H, Keck PE, et al. Exposure to potentially dangerous drug-drug interactions involving antipsychotics. Psychiatr Serv. 2012; 63(11): 1080-8.
106. Wong LP. Focus group discussion: a tool for health and medical research. Singapore Med J. 2008; 49(3): 256-60.
107. Krueger RA, Casey MA. Focus Group: A Practical Guide for Applied Research. 5th ed. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc., 2015.
108. Lapane KL, Waring ME, Schneider KL, Dubé C, Quilliam BJ. A mixed method study of the merits of e-prescribing drug alerts in primary care. J Gen Intern Med. 2008; 23(4): 442-6.
109. Rahmner PB, Tomson G, Rosenqvist U, Gustafsson LL & Holmström. “Limit work to here and now”—A focus group study on how emergency physicians view their work in relation to patients’ drug treatment. International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being 2008. 3; 3: 155-64.
110. Moen J, Bohm A, Tillenius T, Antonov K, Nilsson JL, Ring L. "I don't know how many of these [medicines] are necessary.." - a focus group study among elderly users of multiple medicines. Patient Educ Couns. 2009; 74(2): 135-41.
111. Askari M, Eslami S, Louws M, Dongelmans D, Wierenga P, Kuiper R, et al. Relevance of drug-drug interaction in the ICU - perceptions of intensivists and pharmacists. Stud Health Technol Inform. 2012; 180: 716-20.
112. Shiyanbola OO, Mort JR. Exploring consumer understanding and preferences for pharmacy quality information. Pharm Pract (Granada). 2014; 12(4): 468.
113. Shiyanbola OO, Mort JR. Patients' perceived value of pharmacy quality measures: a mixed-methods study. BMJ Open. 2015; 5(1): e006086.
114. Uhl MC, Muth C, Gerlach FM, Schoch GG, Müller BS. Patient-perceived barriers and facilitators to the implementation of a medication review in primary care: a qualitative thematic analysis. BMC Fam Pract. 2018; 19(1): 3.

115. Reeve E, Low LF, Hilmer SN. Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: a qualitative focus group study. Br J Gen Pract. 2016; 66(649): e552-60.
116. Eek AK, Øie E, Granas AG. Prescribing of NOACs has outnumbered warfarin: exploring how physicians choose anticoagulant treatments. Eur J Clin Pharmacol. 2018; 74(3): 323-30.
117. Heringa M, Floor-Schreudering A, De Smet PAGM, Bouvy ML. Aspects influencing patients' preferences for the management of drug-drug interactions: A focus group study. Patient Educ Couns. 2018; 101(4): 723-29.
118. Herber OR, Gies V, Schwappach D, Thürmann P, Wilm S. Patient information leaflets: informing or frightening? A focus group study exploring patients' emotional reactions and subsequent behavior towards package leaflets of commonly prescribed medications in family practices. BMC Family Practice. 2014; 15: 163.
119. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. Int J Clin Pharm. 2016; 38(3): 655-62.
120. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC, et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. J Am Pharm Assoc (2003). 2004; 44(2): 142-51.
121. Schillemans S, De Loof H, De Meyer GR. Critical evaluation of interaction screening software available in pharmacies. J Pharm Belg. 2012; (4): 4-13.
122. Todd A, Nazar H, Pearson H, Andrew L, Baker L, Husband A. Inappropriate prescribing in patients accessing specialist palliative day care services. Int J Clin Pharm. 2014; 36(3): 535-43.
123. SWOG: Homepage. Доступно на https://www.swog.org/. Посећено 15.10.2019.
124. Hertz DL, Siden R, Modlin J, Gabel LL, Wong SF. Drug interaction screening in SWOG clinical trials. American Journal of Health-System Pharmacy. 2018; 75 (10): 607-12.
125. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia. 2002; 43(4): 365-85. Review.

126. Gharakhani M, Razeghi Jahromi SR, Sadeghian H, Faghihzadeh S, Kazemi H, Arabkheradmand J, et al. Potential drug interactions in war-injured veterans. IJPT. 2011; pt 10: 44-8.
127. Eyal S, Rasaby S, Ekstein D. Concomitant therapy in people with epilepsy: potential drug-drug interactions and patient awareness. Epilepsy Behav. 2014; 31: 369-76.
128. Gaeta TJ, Fiorini M, Ender K, Bove J, Diaz J. Potential drug-drug interactions in elderly patients presenting with syncope. J Emerg Med. 2002; 22(2): 159-62.
129. Bogetti-Salazar M, González-González C, Juárez-Cedillo T, Sánchez-García S, Rosas-Carrasco O. Severe potential drug-drug interactions in older adults with dementia and associated factors. Clinics (Sao Paulo). 2016; 71(1): 17-21.
130. Guzek M, Zorina OI, Semmler A, Gonzenbach RR, Huber M, Kullak-Ublick GA, et al. Evaluation of drug interactions and dosing in 484 neurological inpatients using clinical decision support software and an extended operational interaction classification system (Zurich Interaction System). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011; 20(9): 930-8.
131. Busa G, Burlina A, Damuzzo V, Chiumente M, Palozzo AC. Comorbidity, Polytherapy, and Drug Interactions in a Neurological Context: An Example of a Multidisciplinary Approach to Promote the Rational Use of Drugs. J Pharm Pract. 2018; 31(1): 58-65.
132. Shin JY, Choi NK, Jung SY, Lee J, Kwon JS, Park BJ. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. J Psychopharmacol. 2013; 27(7): 638-44.
133. Venkateswaramurthy N, Krishnaveni K, Mercy Freeda R, Sambath Kumar R. Assessment of potential drug–drug interaction in stroke patients. Int J Pharm Pharm Sci. 2016; 8(12): 221-4.
134. Caratozzolo S, Gipponi S, Marengoni A, Pari E, Scalvini A, Pasina L, et al. Potentially Serious Drug-Drug Interactions in Older Patients Hospitalized for Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. Eur Neurol. 2016; 76(3-4): 161-66.
135. Prichard PJ, Kitchingman GK, Walt RP, Daneshmend TK, Hawkey CJ. Human gastric mucosal bleeding induced by low dose aspirin, but not warfarin. BMJ. 1989; 298: 493-6.
136. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin

for stroke prevention in atrial fibrillation. Second Copenhagen atrial fibrillation, aspirin, and anticoagulant study. Arch Intern Med. 1998; 158: 1513-21.

137. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143: 241-50.
138. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. Eur Heart J. 2006; 27: 519-26.
139. Larson RJ, Fischer ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? A systematic review and meta-analysis. J Gen Intern Med. 2004; 19: 879-86.
140. Mills EH, Whitworth JA, Andrews J, Kincaid-Smith P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure. Aust N Z J Med (1982); 12: 478-82.
141. Chalmers JP, West MJ, Wing LMH, Bune AJC, Graham JR. Effects of indomethacin, sulindac, naproxen, aspirin, and paracetamol in treated hypertensive patients. Clin Exp Hypertens A. 1984; 6: 1077-93.
142. Sziegoleit W, Rausch J, Polák G, György M, Dekov E, Békés M. Influence of acetylsalicylic acid on acute circulatory effects of the beta-blocking agents pindolol and propranolol in humans. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1982; 20: 423-30
143. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al, on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004; 364: 331-7.
144. Product Information: PLAVIX(R) oral tablets, clopidogrel bisulfate oral tablets. Bristol--Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership (per FDA), Bridgewater, NJ, Dec, 2011.
145. Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F, Guazzi M, Santambrogio G, Rossi M, et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 79-86.

146. Nawarskas JJ, Townsend RR, Cirigliano MD, Spinler SA. Effect of aspirin on blood pressure in hypertensive patients taking enalapril or losartan. Am J Hypertens. 1999; 12: 784-9.
147. Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour J-G, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med. 1988; 319: 1105-11.
148. Stoltz ML, Andrews CE. Severe hyperkalemia during very-low-calorie diets and angiotensin converting enzyme use. JAMA. 1990; 264: 2737-8.
149. Dahlström U, Karlsson E. Captopril and spironolactone therapy for refractory congestive heart failure. Am J Cardiol. 1993; 71: 29A-33A.
150. Mandal AK, Markert RJ, Saklayen MG, Mankus RA, Yokokawa K. Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. Clin Nephrol. 1994; 42: 170-4.
151. Shapiro S, Slone D, Lewis GP, Jick H. The epidemiology of digoxin. A study in three Boston Hospitals. J Chron Dis. 1969; 22: 361-71.
152. Ogilvie RI, Ruedy J. An educational program in digitalis therapy. JAMA. 1972; 222: 50-55.
153. Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. Pharmacotherapy 2004; 24: 285-90.
154. Mondillo S, Ballo P, Galderisi M. Rosuvastatin–acenocoumarol interaction. Clin Ther. 2005; 27: 782-4.
155. Grau E, Perella M, Pastor E. Simvastatin-oral anticoagulant interaction. Lancet. 1996; 347: 405-6.
156. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse events with concomitant amiodarone and statin therapy. Prev Cardiol. 2005; 8: 95-7.
157. Zocor (Simvastatin). Merck Sharp & Dohme Limited. UK Summary of product characteristics, 2018.
158. Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. Am J Hypertens. 1993; 6 (Suppl): 375S-382S.
159. Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. Am J Health-Syst Pharm.1995; 52: 1639-45.

160. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, Wu X, Reyner EL, Zegarac EA, et al. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. J Clin Pharmacol. 2000; 40: 91-8.
161. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med. 1996; 14(5): 447-50.
162. Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira FD, Koenig A, Westphal GA. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. Rev Bras Ter Intensiva. 2008; 20(4): 349-54.
163. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. J Pharm Pharm Sci. 2009; 12(3): 266-72.
164. Rafieii H, Mansoor A, Ranjab H, Sepehri G, Nanaz A, Amiri M. The prevalence of potential drug interactions in Intensive Care Units. Iranian Journal of Critical Care Nursing. 2012; 4 (4): 191-96.
165. Sepehri G, Khazaelli P, Dahooie FA, Sepehri E, Dehghani MR. Prevalence of potential drug interactions in an Iranian general hospital. Indian J Pharm Sci. 2012; 74(1): 75-9.
166. Kapadia J, Thakor D, Desai C. Dikshit R.K. A Study of Potential Drug-Drug Interactions in Indoor Patients of Medicine Department at a Tertiary Care Hospital. JAPS. 2013; 3(10): 89-96.
167. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. Stroke. 2004; 35(8): 1941-5.
168. Charlson Comorbiditiy Index (CCI) - MDCalc. Доступно на https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci. Посећено 19.10.2019.
169. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150(9): 604-12.
170. Hulley SB, Cummings SR, Warren SB, Grady DG, Newman TB. Designing clinical research. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 3rd ed; 2007.
171. Beck LC, Trombetta WL, Share S. Using focus group sessions beforee decisions are made. North Carolina Medical Journal. 1986; 47 (2): 73-4.
172. Bender DE, Ewbank D. The focus group as a tool for health research: issues in design and analysis. Health Transit Rev. 1994; 4(1): 63-80.

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

184. Gin A, Walker S. Notice to Hospitals Regarding Ceftriaxone–Calcium Incompatibility: What's a Clinician to Do? The Canadian Journal of Hospital Pharmacy. 2009; 62(2): 157-8.
185. Steadman E, Raisch DW, Bennett CL, Esterly JS, Becker T, Postelnick M, et al. Evaluation of a Potential Clinical Interaction between Ceftriaxone and Calcium. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010; 54(4): 1534-40.
186. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. Ther Clin Risk Manag. 2015; 11: 1061-75.
187. Peláez-Ballestasa I, Meléndez-Mercado C, Hernández-Garduño A, Viramontes-Madrid JL, Burgos-Vargas R. Drug-drug interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs with other drugs in patients with rheumatic diseases. Reumatol Clin. 2005; 1(2): 116-20.
188. Product Information: REGLAN(R) oral tablets, metoclopramide oral tablets. ANI Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Baudette, MN, Aug, 2017.
189. Davis A, Day RO & Begg EJ: Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. Aust N Z J Med. 1986; 16: 537-46.
190. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. Arch Intern Med 1998; 158: 1108-12.
191. Paterson CA, Jacobs D, Rasmussen S, Youngberg SP, McGuinness N. Randomized, open-label, 5-way crossover study to evaluate the pharmacokinetic/pharmacodynamics interaction between furosemide and the non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2011; 49(8): 477-90.
192. Cook B: Angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics (letter). Br Med J (Clin Res) 1987; 295: 1351-52.
193. Hohlfeld T. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti--inflammatory drugs-pharmacological mechanisms and clinical relevance. Thromb Haemost. 2013; 109(5): 825-33.
194. Lea M, Rognan SE, Koristovic R, Wyller TB, Molden E. Severity and management of drug-drug interactions in acute geriatric patients. Drugs Aging. 2013; 30(9): 721-7.

195. Faunø P, Petersen KD & Husted SE. Increased blood loss after preoperative NSAID. Acta orthop Scand 1993; 64: 522-24.
196. Porterfield WR & Wu CL. Epidural hematoma in an ambulatory surgical patient. J Clin Anesth 1997; 9: 74-6.
197. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. CMAJ. 2007; 177(4): 347-51.
198. Nam YH, Brensinger CM, Bilker WB, Leonard CE, Kasner SE, Grosser T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study. PLoS One. 2018; 13(3):e0193800.
199. Eisert WG, Hauel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30(10): 1885-9.
200. Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, Gibaldi M, Eddy AC, Trager WF, et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. Clin Pharmacol Ther. 1992; 51(4): 398-407.
201. de Jong JC, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. Br J Clin Pharmacol. 2003; 55(6): 591-95.
202. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. Scand J Prim Health Care. 2003; 21(3): 153-8.
203. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. Ann Pharmacother. 2013; 47(3): 324-32.
204. Costa AJ. Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. Fam Pract. 1991; 8(3): 234-6.
205. Liu R, AbdulHameed MDM, Kumar K, Yu X, Wallqvist A, Reifman J. Data-driven prediction of adverse drug reactions induced by drug-drug interactions. BMC Pharmacol Toxicol. 2017; 18(1): 44.

206. Borges TL, Vedana KGG, Castilho ECD, Miasso AI. Factors Associated with Potential Drug-Drug Interactions in Patients Attended in Primary Health Care: A Focus on Mental Health. Issues Ment Health Nurs. 2017; 38(9): 769-74.
207. Kuypers DR. Immunotherapy in elderly transplant recipients: a guide to clinically significant drug interactions. Drugs Aging. 2009; 26(9): 715-37.
208. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study. Res Social Adm Pharm. 2018; 14(6): 572-80.
209. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. J Clin Pharm Ther. 2009; 34(4): 377-86.
210. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2005; 56(3): 286-90.
211. Alkan A, Yaşar A, Karcı E, Köksoy EB, Ürün M, Şenler FÇ et al. Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. Support Care Cancer. 2017; 25(1): 229-36.
212. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007; 100(1): 4-22.
213. Rahmner PB, Eiermann B, Korkmaz S, Gustafsson LL, Gruvén M, Maxwell S, et al. Physicians' reported needs of drug information at point of care in Sweden. Br J Clin Pharmacol. 2012; 73(1): 115-25.
214. Floor-Schreudering A, Geerts AF, Aronson JK, Bouvy ML, Ferner RE, De Smet PA. Checklist for standardized reporting of drug-drug interaction management guidelines. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70(3): 313-8.
215. Wang X, Zhang P, Chiang CW, Wu H, Shen L, Ning X, et al. Mixture drug-count response model for the high-dimensional drug combinatory effect on myopathy. Stat Med. 2018; 37(4): 673-86.

8. БИОГРАФИЈА

Дејан Алексић је рођен 25.4.1987. године у Краљеву. Завршио је средњу медицинску школу 2006. године. На Медицинском факултету Универзитета у Београду дипломирао је 2012. године са просечном оценом 9,78. Био је носилац награде за најбољег студента 4. године студија. Докторске академске студије, смер Неуронауке, уписао је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2012, усмени докторски испит положио је 2014. године са оценом 10. Студије здравствене специјализације из неурологије на Факултету медицинских наука уписао је 1.6.2016. године.

Био је стипендиста Фонда за младе таленте Републике Србије (школске 2011/12. године), Министарства вере и дијаспоре (2011/12) и Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије за стипендирање студената докторских академских студија и укључивање у научно-истраживачке пројекте Министарства (2013-2014).

Од 5.5.2014. године запослен је на Факултету медицинских наука, прво као сарадник у настави (2014-2016), затим као истраживач приправник (2016-2019) и тренутно као истраживач сарадник (2019-) на предмету Неурологија. На Клиници за неурологију Клиничког центра Крагујевац посао лекара обавља од 15.10.2013. године, најпре у својству волонтера, а од 1.6.2016. као специјализант неурологије.

Дејан Алексић је као презентер учествовао на бројним неуролошким скуповима (двадесета пролећна школа Европске академије за неурологију, Аустрија, 2019; друга јесења школа Европске академије за неурологију, Грчка, 2019; *Adriatic Neurology Forum*, Бечићи, Црна Гора, 2016. и 2019; Монополи, Бари, Италија, 2018; Национални курс/семинар прве категорије за младе неурологе на Палићу 2017, 2018, 2019; Симпозијум о мултиплој склерози за југоисточну Европу, САНУ, Београд, 2018; Интердисциплинарни стручни скуп, Игало, Црна Гора, 2019). Члан је Лекарске коморе, Српског лекарског друштва, Друштва младих неуролога Србије, Секције истраживача и специјализаната Европске академије за неурологију, Српског друштва за неуронауке и Европске федерације за неуронауке, Европске организације за мождани удар. Аутор и коаутор је већег броја научних радова који су објављени у часописима индексираним на *SCI* листи: 8 публикација категорије М20 (у 3 први аутор) и 8 публикација категорије М50 (у 1 први аутор). Говори енглески језик. Самостално користи рачунар.

9.БИБЛИОГРАФИЈА

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (М20)

1. **Aleksic D**, Miletic Drakulic S, Boskovic-Matic T, Simovic S, Toncev G. Unusual case of stroke related to Kocuria Kristinae endocarditis treated with surgical procedure. Hippokratia 2016; 20(3): 231-4. **M23 IF = 0,520 (2018)**
2. **Aleksic DZ**, Milosavljevic MN, Bukonjic AM, Milovanovic JR, Protrka ZM, Radonjic VB, Jankovic SM, Stefanovic SM. Translation to Serbia, cultural adaptation, reliability testing and validation of the questionnaire estimating the fear of injections. Vojnosanit Pregl. 2019; 76(02): 202-9. **M23 IF = 0,272 (2018)**
3. Miletic-Drakulic DS, Jevdjic J, **Aleksic D**, Toncev G. Unusual case of Marchiafava-Bignami disease presenting as axial hypotonia. Vojnosanitet Pregl 2019; 76(6); 645-7. **M23 IF = 0,272 (2018)**
4. Miletic-Drakulic S, **Aleksic DZ**. Unusual case reports of recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy: the patient from romany population and the 82-year-old patient. Vojnosanit Pregl 2020; DOI: doi.org/10.2298/VSP171225023M **M23 IF = 0,272 (2018)**
5. Boskovic Matic T, Toncev G, Gavrilovic A, **Aleksic D**. Suffering from cerebral small vessel disease with and without metabolic syndrome. Open Medicine. 2019; 14: 479-84. **M22 IF = 1,221 (2018)**
6. Lazarevic S, Azanjac Arsic A, **Aleksic D**, Toncev G, Miletic-Drakulic S. Depression and Fatigue in Patients With Multiple Sclerosis Have No Influence on the Parameters of Cognitive Evoked Potentials. J Clin Neurophysiol. 2019; doi: 10.1097/WNP.0000000000000640. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31725033. **M23 IF = 1,673 (2018)**
7. **Aleksic DZ**, Jankovic SM, Mlosavljevic MN, Toncev GL, Miletic Drakulic SD, Stefanovic SM. Potential Drug-drug Interactions in Acute Ischemic Stroke Patients at the Neurological Intensive Care Unit. Open Med (Wars). 2019;14:813-26. doi: 10.1515/med-2019-0093. eCollection 2019. PubMed PMID: 31737786; PubMed Central PMCID: PMC6843487. **M22 IF = 1,221 (2018)**

8. Azanjac Arsic A, Toncev G, Miletic Drakulic S, Vesic K, **Aleksic D**, Maric G, Pekmezovic T. Family history of disease and risk of glioma occurrence: results of the case-control study. Vojnosanitet Pregl 2020. ID:/doi.org/10.2298/VSP191127991A **M23 IF = 0,272 (2018)**

Радови објављени у научним часописима националног значаја (М50)

1. Toncev G, Vesic K, **Aleksic D**, Simovic S. Higher Serum Uric Acid Levels in Multiple Sclerosis Patients after Long Term Interferon beta Treatment. Ser J Exp Clin Res 2017; 18(3): 227-30. **M51**
2. Divjak A, **Aleksic D**, Parezanovic ilic K. Impact of rehabilitation on health related quality of life in patients with hip osteoarthritis. Ser J Exp Clin Res 2017; 18(2): 139-44. **M51**
3. Boskovic Matic T, Gavrilovic A, Simovic S, **Aleksic D**, Vesic K, Azanjac Arsic A, Toncev S, Miletic Drakulic S. Specific polymorphism 4G/5G gene for PAI-1 as a possible cause of cerebral venous thrombosis: a case report. Ser J Exp Clin Res 2017; 18(2): 169-73. **M51**
4. Simovic S, **Aleksic D**, Boskovic Matic T, Vesic K, Toncev S, Miletic Drakulic S, Toncev G. Temporal variations of stroke occurence. Ser J Exp Clin Res 2017; 18(1): 33-8. **M51**
5. Toncev S, **Aleksic D**, Toncev G. Prevalence of asymptomatic abdominal aortic aneurysm in patients with carotid stenosis. Ser J Exp Clin Res 2016; 17(4): 315-20. **M51**
6. Gavrilovic A, Miletic-Drakulic S, Boskovic-Matic T, Vesic K, **Aleksic D**, Toncev S, Gavrilovic J. EEG abnormalities as diagnostic and prognostic factor for encephalitis. Ser J Exp Clin Res 2016; 17(3): 225-9. **M51**
7. Jankovic SM, **Aleksic DZ**, Bukonjic AM, Tomovic DL. Factors influencing knowledge transfer from faculty to PhD students. Racionalna terapija, 2016; 8(1): 1-9. **M52**
8. **Aleksic D**, Bukonjic A, Stefanovic S. Non-opioid analgesics consumption at the surgery departments of a secondary care hospital in general hospital in Kraljevo, Serbia. Ser J Exp Clin Res 2015; 16(3): 229-33. **M51**

Зборници са међународних научних скупова (М30)

1. Ana Azanjac Arsić, **Dejan Aleksić**, Katarina Vesić, Svetlana Miletić Drakulić, Gordana Tončev. Porodična istorija bolesti i rizik od nastanka glioma: rezultati slučaj kontrola studije. Zbornik sažetaka XII/XVIII Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Vrnjačka Banja 28.11-1.12.2019. p46. **(M34)**
2. **Dejan Aleksić**, Slobodan Janković, Miloš Milosavljević, Ana Azanjac Arsić, Gordana Tončev, Svetlana Miletić Drakulić, Srđan Stefanović. Potencijalne interakcije lekova kod pacijenata sa intracerebralnom hemoragijom. Zbornik sažetaka XII/XVIII Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Vrnjačka Banja 28.11-01.12.2019. p47-8. **M34**
3. **Aleksic D**, Toncev G, Miletic Drakulic S, Milosavljevic M, Jankovic S, Stefanovic S. Risk factors for Contraindicated Potential drug-drug Interactions in Acute Intracerebral Hemorrhage Patients. Abstract book 5th Congress of the European Academy of Neurology, Oslo, 29.6-2.7.2019. European Journal of Neurology 2019, 26(Suppl. 1): 347-551, p363. **M34**
4. **Aleksic D**, Toncev G. Month of birth, Vitamin D and relapsing-remitting multiple sclerosis: a case control study. Abstract book 5th Congress of the European Academy of Neurology, Oslo, 29.6-2.7.2019. European Journal of Neurology 2019, 26(Suppl. 1): 347-551, p472. **M34**
5. **D. Aleksic**, G. Toncev, S. Miletic Drakulic, M. Milosavljevic S. Stefanovic, S. Jankovic. Risk factors for potential clopidogrel drug-drug interactions in stroke patients. Abstract book 27th European stroke conference, Athens, 11-13.04.2018. Cerebovasc Dis 2018; 45(supp 1):1-485, p101-2. **M34**
6. **Dejan Aleksić**, Gordana Tončev, Svetlana Miletić-Drakulić, Miloš Milosavljević, Srđan Stefanović i Slobodan Janković. Analiza nepoželjnih interakcija lekova kod pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom. Zbornik sažetaka XI/XVII Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem Beograd 24-26.11.2017. p21-2. **M34**
7. Snežana Lazarević, **Dejan Aleksić**, Romana Suša, Zorica Lazić, Ivan Čekerevac, Gordana Zlatić, Svetlana Miletić-Drakulić, Gordana Tončev. Procena potencijalnih

uticaja leukotrijenskih receptora na kognitivne sposobnosti. Zbornik sažetaka XI/XVII Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem Beograd 24-26.11.2017. p25. **M34**

8. **D.Aleksic**. Unusuall case of stroke related to Kocuria Kristinae endocarditis cured by surgery treatment. ECNP Seminar in Neuropsychopharmacology. Vrdnik, Serbia 2016, apr 22-24. P33. **M34**
9. G. Toncev, K. Vesic, D. Mijailovic, S. Miletic Drakulic, T. Boskovic Matic, A. Gavrilovic, **D. Aleksic**, A. Azanjac, S. Simovic. Adherence to interferon-beta treatment in patients with relapsing-remitting form of multiple sclerosis in Serbian district Sumadija. 31st Congress of the European committee for treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS). Barselona, Spain, 2015, oct 7-10; EP1334. Multiple sclerosis Journal (2015); 21:696-696. **M34**
10. G.Toncev, D.Mijailovic, S.Miletic Drakulic, T.Boskovic Matic, A. Gavrilovic, K.Vesic, **D.Aleksic**, A.Azanjac, S.Simovic. Depression correlates with sexual dysfunction and fatigue in multiple sclerosis patients. XXII World congress of neurology. Santago, Chile, 2015, oct 31-nov 5; WFN015-0712. **M34**
11. **Aleksić D**, Mijailović Đ, Azanjac-Arsić A, Vesić K, Simović S, Bošković-Matić T, Gavrilović A, Miletić- Drakulić S, Tončev G. Anksioznost korelira sa zamorom i seksualnom disfunkcijom kod pacijenata sa multiplom sklerozom. Zbornik sažetaka X/XVI Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Novi Sad 22-24.10.2015. p121. **M34**
12. Jekić Đ, Simović S, **Aleksić D**. Značaj doplersonografije karotida kod akutne insuficijencije aortnih i mitralnih valvula - prikaz slučaja. Zbornik sažetaka X/XVI Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Novi Sad 22-24.10.2015. p133. **M34**
13. Vesić K, Mijailović Đ, Azanjac-Arsić A, Simović S, **Aleksić D**, Bošković-Matić T, Gavrilović A, Miletić-Drakulić S, Tončev G. Dugotrajna adherenca u terapiji interferonom-beta kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom. Zbornik sažetaka X/XVI Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Novi Sad 22-24.10.2015. p74. **M34**

14. Simović S, Mijailović Đ, Bošković Matić T, Gavrilović A, Azanjac Arsić A, Vesić K, **Aleksić D**, Miletić Drakulić S, Tončev G. Depresija korelira sa seksualnom disfunkcijom i zamorom kod obolelih od multiple skleroze. Zbornik sažetaka X/XVI Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Novi Sad 22-24.10.2015. p67. **M34**

Зборници скупова националног значаја (М60)

1. **Дејан Алексић**, Снежана Лазаревић, Катарина Весић, Татјана Бошковић Матић, Светлана Милетић Дракулић, Славчо Тончев, Гордана Тончев. Утицај фактора ризика и придружених болести на дужину хоспитализације пацијената са можданим ударом. Мед Час 2016; 50, p28 (Суплемент 1). **М64**
2. Снежана Лазаревић, **Дејан Алексић**, Катарина Весић, Татјана Бошковић Матић, Светлана Милетић Дракулић, Славчо Тончев, Гордана Тончев. Утицај фактора ризика и придружених болести на исход хоспитализације пацијената са можданим ударом. Мед Час 2016; 50, p30 (Суплемент 1). **М64**
3. **Алексић Д**, Букоњић А, Стефановић С. Тренд потрошње неопиоидних аналгетика на хируршким одељењима здравственог центра „Студеница“ у Краљеву. Мед Час 2013; p47 (Суплемент 1). **М64**
4. Букоњић А, **Алексић Д**, Стефановић С. Анализа потрошње антибиотика на хируршким одељењима здравственог центра „Студеница” у Краљеву. Мед Час 2013; p47 (Суплемент 1). **М64**
5. **Алексић Д**, Мартиновић В. Одређивање вазомоторне реактивности ултразвучном методом код пацијената са транзиторним исхемијским атаком. 52. конгрес студената биомедицинских наука са интернационалним учешћем у Будви, 2011. године, зборник сажетака p704. **М64**
6. **Алексић Д**, Божић Б. Испитивање С гена хепатитис Б вируса код пацијената са хроничним хепатитисом. 51. конгрес студената биомедицинских наука са интернационалним учешћем на Охридском језеру, 2010. године, зборник сажетака p211. **М64**

10.ПРИЛОГ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број **РБ:**	
Идентификациони број **ИБР:**	
Тип документације: **ТД**	Монографска публикација
Тип записа: **ТЗ**	Текстуални штампани материјал
Врста рада: **ВР**	Докторска дисертација
Аутор: **АУ**	Дејан Алексић
Ментор/коментор: **МН**	др сци. мед Срђан Стефановић, доцент
Наслов рада: **НР**	Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге
Језик публикације: **ЈП**	Српски (ћирилица)
Језик извода: **ЈИ**	Српски(ћирилица)/Енглески
Земља публиковања: **ЗП**	Србија
Уже географско подручје: **УГП**	Централна Србија
Година: **ГО**	2020.
Издавач: **ИЗ**	Ауторски репринт
Место и адреса: **МС**	34000 Крагујевац, Србија Светозара марковића 69

Физичи опис рада: 180 страна, 10 поглавља, 13 графикона, 32 табеле, 215 референци
ФО
Научна област: Медицина
НО
Научна дисциплина: Неуронауке
ДИ
Предметна одредница/ кључне речи: *online* идентификатори, *Micromedex*, потенцијалне интеракције лекова, акутни мождани удар, фактори ризика, рисперидон
ПО:
УДК
Чува се: Библиотека Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Србија
ЧУ
Важна напомена-
МН:

Извод - ИД:

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

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

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

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

Датум прихватања теме од стране ННВ: 24.02.2016.
ДП

Датум одбране:
ДО

Чланови комисије:
КО

1. Проф. др Гордана Тончев, редовни професор, ужа научна област неурологија,Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, председник
2. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор, ужа научна област фармакологија са токсикологијом, Клиничка фармација, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, члан
3. Проф. др Евица Динчић, ванредни професор, ужа научна област неурологија, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет Одбране у Београду, члан

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession number:	
ANO	
Identification number:	
INO	
Documentation type:	Monographic publication
DT	
Type of record:	Textual printed material
TR	
Contents code:	PhD thesis
CC	
Author:	Dejan Aleksić
AU	
Menthor/co-menthor	Assistant Professor Srdjan Stefanovic,
MN	MD,PhD
Title:	Risk factor analysis for adverse drug-
TI	drug interactions in patients in a
	neurological intensive care unit
Language of text:	Serbian (Cyrilic)
LT	
Language of abstract:	Serbian(Cyrilic)/English
Country of publication:	Serbia
CP	
Locality of publication:	Central Serbia
LP	
Publication year:	2020
PY	
Publisher:	Author reprint

PU

Publication place: 34 000 Kragujevac, Serbia

PP Svetozara Markovića 69

Physical description: 180 pages, 10 chapters, 13 figures, 32 tables, 215 references

PD

Scientific field: Medicine

SF

Scientific discipline: Neurosciences

SD

Suvject/key words: online checkers, Micromedex, potential drug-drug interactions, stroke, risk factors, risperidone

SKW

UDC

Holding dara: Library of Faculty of medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

Note:

N

Abstract:

AB

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

Material and method: This observational retrospective cohort and nested case-control study was carried out among patients treated for stroke in the Neurological Intensive Care Unit (NICU). pDDIs were identified using Micromedex® software. Based on the presence or absence of contraindicated pDDI,

participants were divided into cases and controls group in all three different study populations (acute ischemic stroke (AIS), intracerebral hemorrhage (ICH) and subarachnoid hemorrhage (SAH)). Two qualitative methods were also implemented: focus group and delphi process.

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

Conclusions: This research point out that patients with stroke are often exposed to pDDIs. Full precautions from a prevention standpoint should be devoted to the addition of any new drug to therapy, especially when neurologists decide to prescribe antipsychotics, such as risperidone in patients with AIS, as well as anticoagulant therapy (low molecular weight heparin) and warfarin). in patients with ICH. Focus group members agreed that introducing an electronic prescribing program into the NICU with an alarm that warns about pDDIs while prescribing and introducing new drug would be one way to reduce the incidence of pDDIs. Experts from the delphi process have reached a consensus in defining the recommendation/guidelines of evidence based medicine of pDDIs in patients with AIS.

Accepted by the Scientic Board on: 24.02.2016.

ASB

Defended on:

DE

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty)

DB

1.Full Professor Gordana Tončev, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, chairman;

2.Full Professor Slobodan Janković, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, member

3.Associate Professor Evica Dinčić, Md, PhD, Faculty of Medicine, Military Medical Academy, University of Defance, Belgrade, member

,

Образац 1: Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Дејан Алексић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге"

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

Овом Изјавом такође потврђујем:

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

У Крагујевцу, 14.2.2020. године,

потпис аутора

Образац 2: Изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације

Образац 2

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Дејан Алексић,

☑ дозвољавам

☐ не дозвољавам

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

„Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге"

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

Овом Изјавом такође

☑ дозвољавам

☐ не дозвољавам[1]

[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 прерада[2]

У Крагујевцу, 14.2.2020 године,

потпис аутора

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

Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације

DE GRUYTER Open Med. 2019; 14: 813-826

Research Article

Dejan Z. Aleksic*, Slobodan M. Jankovic, Milos N. Mlosavljevic, Gordana L. Toncev, Svetlana D. Miletic Drakulic, Srdjan M. Stefanovic

Potential drug-drug interactions in acute ischemic stroke patients at the Neurological Intensive Care Unit

https://doi.org/10.1515/med-2019-0093
received July 19, 2019; accepted September 22, 2019

Abstract: Background: Clinically relevant potential drug-drug interactions are considered preventable adverse drug reactions.

Objective: The aim of this study was to ascertain the frequency of potential drug-drug interactions in acute ischemic stroke patients and to explore factors associated with occurrence of potentially contraindicated drug-drug interactions.

Methods: This observational retrospective cohort and nested case-control study was carried out among patients treated for acute ischemic stroke at the Neurological Intensive Care Unit in the Clinical Centre Kragujevac, Serbia. The potentially drug-drug interactions for each day of hospitalization were identified using Micromedex® software. Based on the existence or absence of potentially contraindicated drug-drug interactions, the participants were divided into a group of cases (n=111) and the control group (n=444).

Results: A total of 696 patients were analysed. All patients had a minimum of one potential drug-drug interaction during hospitalization. The most common drugs involved in potential drug-drug interactions were aspirin (8.02%), diclofenac (7.49%) and warfarin (7.14%). The number of medications prescribed for simultaneous use during hospitalisation and the use of antipsychotics in therapy significantly increased the likelihood of potentially contraindicated drug-drug interactions after adjustment by means of logistic regression for 1.2 and 3 times, respectively.

Conclusions: This study suggests that patients with acute ischemic stroke are frequently exposed to potential drug-drug interactions. It is essential to identify potentially drug-drug interactions in these patients as early as possible in order to prevent adverse drug reactions and ensure safe recovery. Besides, full attention should be paid when adding each new medication in therapy, particularly when a neurologist decides to prescribe antipsychotics, such as risperidone.

Keywords: Online checkers; Risk factors; Risperidone

***Corresponding author: Dejan Z. Aleksic,** University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia, E-mail: drdeal1987@gmail.com
Slobodan M. Jankovic, Milos N. Mlosavljevic, University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Pharmacology and toxicology, Kragujevac, Serbia
Gordana L. Toncev, Svetlana D. Miletic Drakulic, University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Neurology, Kragujevac, Serbia
Srdjan M. Stefanovic, University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Department of Pharmacy, Kragujevac, Serbia

1 Introduction

Potential drug-drug interactions (pDDIs) occur when the effects of one drug may be altered by the effects of another drug(s) during their concomitant use. In a small percentage of cases, drug-drug interactions have a clinical relevance and can lead to serious harm; if recognized in time, they could be avoided by therapy modifications, and that is why they are considered to be preventable adverse drug reactions (ADRs) [1]. Therefore, it is essential to recognize the importance of pDDIs, although in most cases they do not require any action other than additional monitoring [2]. The pDDIs can be classified by severity, depending on the theoretical source of information for their analysis. There are several online checkers varying in regard to sensitivity and specificity to detect pDDIs in routine practice, like Micromedex®, Drug Interaction Facts®, Lexi-Interact®, Pharmavista®, EpocratesRx®, etc [3]. These pieces of software are very practical and applicable in everyday

clinical work as they not only reveal the pairs of medications involved in pDDIs, but also classify pDDIs according to severity, e.g. the Micromedex® 2.0 Drug-Reax System differentiates between potentially contraindicated drug-drug interactions (pCDDI), major, moderate and minor pDDIs [4]. It is quite clear that the identification of pCDDI deserves special attention when prescribing drug combinations.

Exposure to contraindicated drug-drug reactions (CDDIs) significantly increases during hospitalisation [5]. This can be explained by advanced age and multimorbidity in the majority of inpatients, as well as by frequently impaired renal and/or liver function, resulting in electrolyte disturbances. In addition, these patients are commonly prescribed many drugs simultaneously, and the main route of drug administration is intravenous [6].

A previous study of pDDIs in 146 patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke at admission showed 582 different pDDIs, with a pDDI prevalence of 61% [7]. Additionally, in a study carried out on 200 patients, of whom 190 were treated for ischemic stroke, the prevalence of pDDIs was 89.5% [8]. Multimorbidity and polypharmacy were significantly more common in patients with stroke [9], making these patients very vulnerable regarding the occurrence of pDDIs.

To our best knowledge there are no published studies about risk factors for pDDIs/pCDDIs among stroke patients during their hospitalization. The studies on hospitalized patients with other diagnoses showed that the total number of prescribed drugs [1,2,6,10], the length of hospitalisation [1,6] and older age [6] were the most frequently associated with pDDIs.

The objective of our study was to determine the frequency of pDDIs in acute ischemic stroke patients and to identify the type of drugs involved in the most common pDDIs, as well as to explore factors associated with the pCDDIs.

2 Materials and methods

This observational retrospective cohort and nested case-control study was conducted among consecutively enrolled inpatients with ischemic stroke treated at the Neurological Intensive Care Unit (NICU) of the Clinical Center of Kragujevac (CCK), Serbia, during the period from 01/01/2012 to 31/12/2014. The study was approved by Ethics Committee of the CCK (No. 01/8745).

The data were collected from the patient files. The inclusion criteria were: adult patients (older than 18 years) who had been treated in the NICU, those with a diagnosis of acute ischemic stroke (ICD-10 code I63.0-I63.5), and those who were prescribed two or more drugs during hospitalization. The following patients were excluded from the study: patients who were treated in the NICU for less than 7 days, those who had some other primary illness (i.e. status epilepticus, malignant disease, inflammatory CNS disorders, multiple sclerosis, Guillain-Barré Syndrome, etc.), and those with incomplete data in their medical files.

The pDDIs for each day of hospitalization at the NICU were identified by means of Micromedex® software [4]. A systematic review showed that Micromedex® was the most commonly used drug-drug interaction software primarily due to its high sensitivity (≥83%) and specificity (≥90%) [3]. According to this online checker, pDDIs were categorized by severity (i.e. contraindicated, major, moderate, and minor) and by scientific evidence (as excellent, good, and fairly proved).

Contraindicated pDDIs with excellent or good literature evidence support has the most relevance for clinical practice as such drug combinations would inevitably lead to treatment failure or adverse drug events imposing the greatest risk of morbidity and mortality. Slightly less significant pDDIs are contraindicated interactions which were fairly proven based on literature data and major pDDIs which could be life-threatening and/or seek for an efficacious intervention to prevent serious adverse effects. The occurrence of moderate pDDIs increases the risk of exacerbation of patient's condition to a certain extent and usually requires changes of pharmacotherapy. Minor pDDIs are of the least clinical significance and usually do not require changes of therapy. The total number of pDDIs, number of pDDIs per patient, and frequency of individual drug pairs involved in pDDIs were determined, followed by the most common drug pairs within all pDDI categories. When a particular drug was not available in the Micromedex® database (21 drugs) its pDDIs were not taken into account. All study investigators extracted data from patients' records, while two clinical pharmacologists, i.e. SJ and SS, independently reviewed and completely agreed with the classification of pDDIs according to evidence and severity.

In accordance to the specific outcome of interest, i.e. the existence or absence of pCDDI, the patients enrolled in the retrospective cohort were divided into two groups: cases where the participants had at least one pCDDI, while the control group consisted of those without exposure to pCDDI, and who were individually matched to each patient in group of cases by gender and age (± 3 years). For each case from the study cohort we first matched by sex

and age (±10 years) all available potential controls from the same cohort. Actual controls used in the study (four for each case) were then chosen randomly, step by step for each case. Cases and controls were then explored in terms of differences in previous exposure to putative risk factors for the occurrence of pCDDI.

The following factors were examined for their contribution to pCDDIs in NICU: sex (male; female); age (in years); transfer from another department to NICU; indication for hospital admission; diagnosis at discharge; number of diagnoses assigned to a patient during hospitalization; the influence of existing co-morbidities (such as diabetes mellitus, liver disease, malignancy, AIDS, chronic kidney disease, chronic congestive heart failure, myocardial infarction, hemiplegia, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, dementia, chronic obstructive pulmonary disease, connective tissue disease and peptic ulcer disease) on a 10-year risk of mortality, which was assessed using the Charlson Comorbidity Index (CCI) with and without adjustment for age [11]; occurrence of recurrent stroke; length of hospitalization (hospitalization only in NICU, in days); body temperature (at least one episode of body temperature above 38ºC during NICU stay was considered to be fever); glycaemia (all values measured during hospitalization were used and the average value per patient during hospitalization was calculated) and disturbances of glucose level during the stay in NICU (an average value of glycaemia above 6.1 mmol/L was considered as abnormal); the estimated glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the Modification of Diet in Renal Disease-MDRD) equation [12]. Acute kidney injury during stroke was defined as GFR below 60 ml/min/1.73 m^2 during the stay in the NICU; number of prescribed drugs and polypharmacy (five or more medications daily). All prescribed medications during the hospitalization in the NICU were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and the therapeutic group of drugs); certain groups of drugs used for acute ischemic stroke and/or its complications (dual antiplatelet therapy, anticoagulant therapy (divided into separate groups based on whether the patients were switched to oral anticoagulants), statins, antidepressants, antipsychotics, anticonvulsants, antibiotics); data indicating the severity and scientific evidence of pDDIs other than pCDDI (i.e. major, moderate, minor, excellent, good and fair evidence).

An a priori calculation of the required sample size for this nested case-control study was performed using a Z test for assessing the differences between two independent proportions and the following baseline parameters: i) the power of the study of at least 80%; ii) the probability of an error type I of 5% (α=0.05); and iii) the effect size, taken from the study by Lima et al [13], where more than 9 prescribed drugs per patients was identified as the most important factor associated with the occurrence of pDDI. At that, 64% patients in the group of cases and 48% of controls used > 9 drugs simultaneously. Using the commercial software package G*Power [14] a total sample size of at least 370 participants was obtained, if the distribution between compared groups had been 4:1 in favor of controls (i.e. 74 cases and 296 controls).

The IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc, Chicago IL), version 20, was used to perform all statistical analyses. The continuous data were summarized as means with standard deviations (mean ± SD) or medians, interquartile ranges (IQRs) and minimum and maximum values depending on the normality of data distribution, which had been tested by the Kolmogorov-Smirnov test. The categorical variables were presented as frequencies and percentages. Student's T-test and the Mann-Whitney U test were used for examining the differences between continuous variables. The Chi-square test (χ^2) was used for comparisons of categorical variables. The Spearman´s correlation coefficient was used for determining the direction and strength of the connection between certain continuous variables and the total number of pDDI. The influence of confounding and independent variables on the occurrence of dichotomous outcome (i.e. pCDDI) was calculated using a conditional logistic regression model with a backward stepwise selection of predictors. The strength of an association is expressed by crude and adjusted odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95% CI). Significant association was assumed if 95% CI had not included the value of 1. The $p < 0.05$ was considered a statistically significant value for all analyses.

3 Results

A total of 1472 consecutively chosen medical records of patients treated in the NICU were analyzed. Six hundred and forty (43, 48%) medical records were excluded from the study: 456 (30%) patients due to stay in the NICU for less than 7 days, 141 (9.58%) patients because the diagnosis of stroke could not be confirmed at admission to hospital and 43 (2.92%) patients who met both exclusion criteria. The remaining 832 (56.52%) patients had a stroke: 136 (9.24%) of them were with hemorrhagic and 696 (47.28%) with acute ischemic stroke (Figure 1).

In the sample of patients with ischemic stroke, there were more women (53.4%), with a median age of 77.00

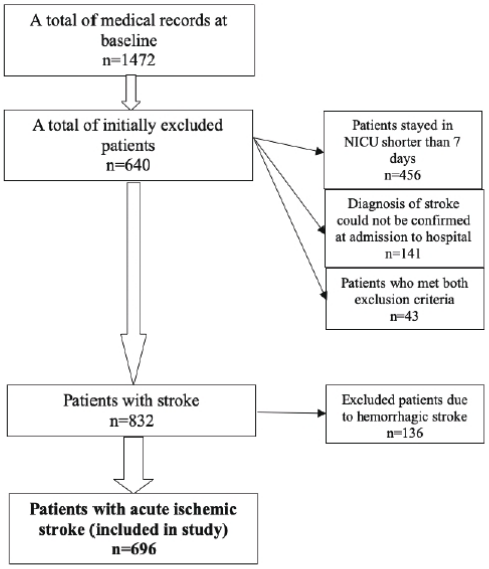


Figure 1: Patients´ selection process.

(IQR=70-82) and 85.6% of patients were aged ≥65 years. These and other demographics, clinical characteristics of patients and characteristics of hospitalization are shown in Table 1. Over the observation period, 224 different drugs were administered to all patients during their stay in the NICU.

The average number of pDDI was 14.84 ± 9.01 (minimum 1, maximum 66). The total of 10368 pDDIs was observed in entire sample of patients including all days of hospitalization in NICU, of which there were 561 different combinations of medications. Characteristics of pDDIs of the cohort with acute ischemic stroke are shown in Table 2. A significant correlation between the total number of pDDIs and the length of hospitalization in NICU was observed, ($p<0.001$, $r=0.305$). However, the relationship between the total number of pDDIs and the number of drugs used concomitantly was also significant and positive ($p<0.001$, $r=0.779$).

The cardiovascular drugs (C category according to ATC classification) were found to have the highest prevalence among all medications that are involved in observed pDDI (197different pDDI, i.e. 35.12% of total pDDI).

Twelve different drugs were responsible for 362 different pDDIs (65.57%). The most common drugs involved in pDDIs were aspirin (45 pDDIs, 8.02%), diclofenac (42 pDDIs, 7.49%) and warfarin (39 pDDIs, 7.14%). Dual antiplatelet therapy (aspirin-clopidogrel) was recorded in 21.26% of patients. Risperidone was the most commonly used antipsychotic (19.83%) and it was potentially involved in interactions mostly with ranitidine (115 patients, 16.58% of patients) and with metoclopramide (which was identified as contraindicated pDDI in 2.30% of patients). The selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) were the most commonly used antidepressants (3.5%). pDDIs between SSRIs and aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were recorded in 2.4% and 4.74% of patients, respectively.

At least one pCDDI occurred in 111 patients (15.95%). Ninety-nine (15.66%) patients had one pCDDI, 11 (1.58%) patients had two pCDDIs and one (0.14%) patient had three pCDDIs.

Table 3 shows the most common pDDI pairs according to severity of pDDI. The most frequent pCDDIs were ceftriaxone-Ringer´s solution (calcium gluconate) (8.62%), ketorolac-aspirin (3.88%) and metoclopramide-risperidone (2.30%), while a combination between aspirin and diclofenac (55.32%), diclofenac and furosemide (38.79%) and aspirin and furosemide (40.66%), were identified as the most common major pDDI.

A fatal outcome was more common in the group experiencing pCDDIs than in the group without exposure to such an event (43.2% vs. 32.4%, $\chi^2=4.121$ $p=0.022$).

The differences between cases (n=111) and controls (n=444) in terms of their baseline demographic and clinical features, as well as types of medication therapy and characteristics of pDDI (except pCDDI), are shown in Tables 4.a, 4.b. The prevalence of most risk factors and confounding variables did not differ statistically significantly between these two groups of patients. The higher percentage of patients with fever during hospitalization in the NICU and patients with disturbances of glucose levels during their stay in the NICU in the group of cases, was observed (Table 4.a). Furthermore, the greater number of diagnoses, longer hospitalization in the NICU and a higher number of prescribed drugs were observed in the group of cases compared to the controls (Table 4.a). Finally, dual antiplatelet therapy, antibiotics and antipsychotics were a more commonly prescribed medication in the group of cases (Table 4.b).

The strength of multivariate logistic regression was acceptable (Cox & Snell R square 0.159, Nagelkerke R square 0.261, Hosmer-Lemeshow Chi square 6.436, df=8, p=0.599, overall model accuracy of 82.2%). Although the crude ORs for these factors in univariate regression models had indicated a significant positive relationship with pCDDIs, only the number of medications prescribed

Table 1: Characteristics of cohort with acute ischemic stroke.

VARIABLES	VALUES n (%) of median (IQR[1])
Demographic characteristics	
Number of patients	696 (100)
Age (years)	77 (70-82)
Sex (M/F[2])	324/372 (46.6/53.4)
Characteristics of hospitalization	
Transfer from another ward	2 (0.28)
Length of hospitalization in NICU[3] (days)	Median 14.00 IQR: 10-19
Death	248 (35.6)
Comorbidities	
Number of diagnosis	Median 5.00 IQR: 4-6
Fever	213 (30.6)
Recurrent stroke	84 (12.1)
Hypertension	530 (76.1)
Cardiomyopathy	283 (40.7)
Atrial fibrillation	230 (33.0)
Diabetes mellitus type 2	205 (29.5)
Disturbances of glucose level during hospitalization in NICUwithout DM2[4]	225 (45.9)
Chronic kidney disease	124 (17.8)
Acute kidney injury during hospitalization in NICU	253 (44.7)
Glomerulal filtration rate (ml/min/1.72m^2)	Median 57.00 IQR: 35.75-77
Liver chirosis	2 (0.28)
Pneumonia	66 (9.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	34 (4.9)
Delirium	65 (9.3)
Epilepsy	65 (9.3)
Coma	31 (4.5)
Dementia	26 (3.7)
Anemia	37 (5.3)
Age-adjusted Charlson Comorbiditiy Index (with influence of ages)	Median 6.00 IQR: 5-8.
Charlson Comorbiditiy Index (without adjustment of age)	Median 3.00 IQR: 2-5.
Number and type of prescribed medications during hospitalization in NICU	
Number of drugs prescribed	Median 17,00 IQR: 14-20
Number of pharmacological/therapeutic subgroups of drugs prescribed according to ATC[5] classification	Median 6.00 IQR: 5-6
Polypharmacy	
5-8 drugs	10 (1.4%)
≥9 drugs	686 (98.6%)
Anticoagulant therapy	422 (60.7)
Anticoagulant therapy without OAC[6]	360 (51.8)
Anticoagulant therapy with OAC	51 (7.3)
Dual antiplatelet therapy	148 (21.3)

Table 1 continued: Characteristics of cohort with acute ischemic stroke.

VARIABLES	VALUES n (%) of median (IQR[1])
Antibiotics	552 (79.3)
Antipsychotics	141 (20.3)
Antidepressants	29 (4.2)
HMG-CoA[7] reductase inhibitors (statins)	149 (21.4)

[1] - interquartile rang
[2] - male/female
[3] - Neurological Intensive Care Unit
[4] - diabetes mellitus type 2
[5] - Anatomical Therapeutic Chemical
[6] - oral anticoagulant
[7] - hydroxymethylglutaryl-coenzyme A

Table 2: Characteristics of potential drug-drug interactions pDDI1 of cohort with acute ischemic stroke.

Variables	n (%) of patients/median (IQR[2])
pDDI	Median 13.00 IQR: 9-19
Contraindicated pDDI	111 (15.95)
Major pDDI	680 (97.70)
Moderate pDDI	671 (96.41)
Minor pDDI	571 (82.04)
Excellent evidence of pDDI	643 (92.38)
Good evidence of pDDI	669 (96.12)
Fair evidence of pDDI	680 (97.70)

pDDI[1]-potential drug-drug interaction
IQR[2]-interquartile range

for simultaneous use during stay in NICU and the use of antipsychotics in therapy significantly increased the likelihood of pCDDIs after adjustment by means of logistic regression (Table 5), for 1.2 and 3 times, respectively.

4 Discussion

The most relevant finding of this research was the very high prevalence of observed pDDIs in patients treated in the NICU, who were exposed to at least one pDDI regardless of severity. Cardiovascular drugs and NSAIDs were the most commonly involved medications in the pDDI. Besides this, approximately one-sixth of patients were prescribed drugs whose simultaneous use was potentially contraindicated, and the presence of such combinations were significantly higher in the deceased. The main identified factors that contributed to exposure to pCDDIs were the number of prescribed drugs and prescription of antipsychotics.

The reasons for the appearance of pDDIs/pCDDIs in severe patients with acute ischemic stroke relies on potentially inappropriate prescribing due to their exclusively prolonged hospital treatment mostly with the parenteral application of drugs, their functional inability as well as usually identified cardiovascular or other important comorbidities and advanced age of patients. As a rule, such a medical condition often requires the simultaneous use of many drugs which increases the risk of drug interactions. These multiple prescriptions commonly include medications with variable pharmacokinetic features and a narrow therapeutic index, exposing the patients to pCCDIs with its well-known negative consequences, including death.

Other studies that mostly had used Micromedex® as an online drug interaction checker, demonstrated various prevalences of pDDIs in the ICU, ranging from 46.3% to 90.3% [1].However, there was a small number of studies examining their frequency in neurological patients. A study of only 79 such patients showed that the frequency of pDDIs at discharge from the general neurological department was 72% [15], while in patients with stroke (ischemic and hemorrhagic), the prevalence of pDDIs was 61%-89.5% [7,8]. The highest frequency of pDDIs (98% for highly significant interactions), was observed in patients from the ICU among antimicrobial drugs [16], and 95.9% in patients with CKD [17]. A review about the prevalence of pDDIs showed that their frequency was 67% in the ICU and 33% in general departments [1].

Table 3: All contraindicated potential drug-drug interactions pDDIs and the most frequent major, moderate and minor pDDIs.

No.	Drug 1	Drug 2	Scientific Documentation (evidence)	No (%) of patients
Contraindicated pDDI				
1	Ceftriaxone	Ringer´s solution	Good	47 (6,75)
2	Ketorolac	Aspirin	Fair	27 (3,88)
3	Metoclopramide	Risperidone	Fair	16 (2,30)
4	Ceftriaxone	Calcium gluconate	Good	13 (1,87)
5	Ketorolac	Diclofenac	Fair	6 (0,86)
6	Ringer´solution	Atropine	Fair	3 (0,43)
7	Clarithromycin	Simvastatin	Good	2 (0,28)
8	Fluconazole	Amiodarone	Fair	2 (0,28)
9	Potassium chloride	Atropine	Fair	2 (0,28)
10	Potassium chloride	Amantadine	Fair	1 (0,14)
11	Ketorolac	Ibuprofen	Fair	1 (0,14)
12	Ketorolac	Pentoxifylline	Fair	1 (0,14)
13	Metoclopramide	Chlorpromazine	Fair	1 (0,14)
14	Metoclopramide	Fluoxetine	Fair	1 (0,14)
15	Metoclopramide	Trazodone	Fair	1 (0,14)
Major pDDI				
1	Aspirin	Diclofenac	Fair	385 (55,32)
2	Diclofenac	Furosemide	Good	270 (38,79)
3	Aspirin	Furosemide	Good	283 (40,66)
4	Diclofenac	Enoxaparine	Good	194 (28,16)
5	Clopidogrel	Diclofenac	Fair	150 (21,55)
Moderate pDDI				
1	Aspirin	Bisoprolol	Good	242 (34,77)
2	Bisoprolol	Diclofenac	Good	199 (28,29)
3	Aspirin	Ramipril	Fair	159 (22,84)
4	Diclofenac	Enalapril	Excellent	121 (17,38)
5	Diclofenac	Ramipril	Excellent	136 (19,50)
Minor pDDI				
1	Aspirin	Ranitidine	Excellent	499 (71,69)
2	Aminophylline	Ranitidine	Good	189 (27,15)
3	Aminophylline	Furosemide	Fair	158 (22,70)

A study of pDDIs in stroke patients revealed serious DDIs, potentially associated with the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in 17% of patients before hospitalization [7].A number of other studies included seriously ill patients with various other diagnoses who stayed in hospital longer than 24 hours [18] or 48 hours [19], and the likelihood of exposure to pDDI was lower than in our sample. Our sample included patients who stayed in hospital for at least 7 days and since a positive correlation was shown between the length of stay and pDDIs [6,20] the higher frequency of pDDIs in our patients was expected. We noticed exposure to pDDI during the entire hospitalization, not just at admission [15,21] or at discharge, [7,21] which is in line with results of previous studies [19,22]. Also, in certain studies, the frequency of pDDIs was determined only during a specific day of hospitalisation [23]

Table 4A: Baseline demographic and clinical characteristics of cases and controls.

Variables		Cases n=111 (25%)	Controls n=444 (75%)	Test value and p	Crude OR[1] with 95% CI[2]
Demographic characteristics					
Sex	**Male**	***54 (48.6%)***	216 (48.6%)	$\chi 2^3$=0.000	OR=1.000
	Female	***57 (51.4%)***	228 (51.4%)	p=1.000	(0.660-1.516)
Age (years)		Median 74.00 (IQR[4]=68-81)	Median 76.00 (IQR=71;81	U[5]=22750 Z=-1.253 p=0.210	OR=0.980 (0.958-1.004)
Older than 65 years		95 (85.6%)	389 (87.6%)	χ^2=0.171 p=0.567	OR=0.839 (0.461-1.530)
Comorbidities					
Number of diagnosis		Median 5.00 IQR 4-7	Median 5.00 IQR 4-6	U=18333.000 Z=-4.251 p=0.000*[6]	OR=1.304 (1.150 -1.479)
Recurrent stroke		16 (14.4%)	53 (11.9%)	χ^2=0.299 p=0.479	OR=1.243 (0.680-2.269)
Hypertension		92 (82.9%)	335 (75.5)	χ^2=2.362 p=0.096	OR=1.575 (0.919-2.701)
Cardiomyopathy		42 (37.8%)	172 (38.7%)	χ^2=0.004 p=0.862	OR=0.963 (0.627-1.477)
Atrial fibrillation		32 (28.8%)	152 (34.2%)	χ^2=0.940 p=0.279	OR=0.778 (0.494-1.227)
Diabetes mellitus type 2		43 (38.7%)	130 (29.3%)	χ^2=3.276 p=0.054	OR=1.527 (0.990 -2.355)
Chronic kidney disease		26 (23.4%)	73 (16.4%)	χ^2=2.496 p=0.086	OR=1.555 (0.937-2.578)
Chronic obstructive pulmonary disease		4 (3.6%)	23 (5.2%)	χ^2=0.197 p=0.490	OR=0.684 (0.232-2.021)
Epilepsy		15 (13.5%)	36 (8.1%)	χ^2=2.495 p=0.078	OR=1.771 0.932-3.365)
Dementia		5 (4.5%)	19 (4.3%)	χ^2=0.000 p=0.917	OR=1.055 (0.385-2.891)
Anemia		9 (8.1%)	21 (4.7%)	χ^2=1.376 p=0.159	OR=1.777 (0.790-3.996)
Charlson comorbiditiy index without adjustment of age		Median 4.00 IQR 2-5	Median 3.00 IQR 2-4	U=22382.500 Z=-1.518 p=0.129	OR=1.093 (0.975-1.226)
Complications during stay in NI[7]					
Fever		45 (40.5%)	127 (28.6%)	χ^2=5.371 p=0.015*	OR=1.702 (1.106-2.619)
Disturbances of glucose level without DM2[8]		39 (57.4%)	131 (41.7%)	χ^2=4.916 p=0.019*	OR=1.879 (1.105-3.139)
Acute kidney injury without CKD[9]		45 (54.2%)	161 (43.9%)	χ^2=2.518 p=0.087	OR=1.515 (0.939-2.445)
Pneumonia		13 (11.7%)	39 (8.8%)	χ^2=0.585 p=0.344	OR=1.378 (0.708-2.680)
Delirium		11 (9.9%)	42 (9.5%)	χ^2=0.000 p=0.885	OR=1.053 (0.523-2.118)
Coma		8 (7.2%)	16 (3.6%)	χ^2=1.984 p=0.095	OR=2.078 (0.866-4.987)
Characteristics of hospitalization and treatment in NICU					

Table 4A continued: Baseline demographic and clinical characteristics of cases and controls.

Length of hospitalization	Median 17.00 IQR 12-24	Median 13.00 IQR 10-18	U=17539.500 Z=-4.708 p<0.001*	OR=1.056 (1.031 -1.081)
Number of prescribed drugs	Median 21.00 IQR 18-25	Median 16.00 IQR 13-19	U=11573.000 Z=p<0.001-8.664*	OR=1.184 (1.136 -1.233)

[1] - odds ratio
[2] - confidence interval
[3] - chi squared test
[4] - interquartile rang
[5] - Mann-Whitney U test
[6]- statistically significant
[7] - Neurological Intensive Care Unit
[8]- diabetes mellitus type 2
[9] - chronic kidney disease

Table 4B: Type of therapy and potential drug-drug interactions (pDDI) characteristics of cases and controls.

Variables	Cases n=111 (25%)	Controls n=444 (75%)	Test value and p	Crude OR[1] with 95% CI[2]
HMG-CoA3 reductase inhibitors (statins)	23 (20.7%)	99 (22.3%)	χ^2 [4]=0.053 p=0.720	OR=0.911 (0.547-1.518)
Anticoagulant therapy	68 (61.3%)	262 (59%)	χ^2=0.105 p=0.666	OR=1.099 (0.717-1.682)
Dual antiplatelet therapy	35 (31.5%)	92 (20.7%)	χ^2=5.285 p=0.015*[5]	OR=0.568 (0.358-0.900)
Antibiotics	105 (94.6%)	338 (76.1%)	χ^2=17.674 p<0.001*	OR=5.488 (2.343-12.855)
Antipsychotics	38 (34.2%)	86 (19.4%)	χ^2=10.468 p=0.001*	OR=2.167 (1.372 -3.423)
Antidepressants	7 (6.3%)	18 (4.1%)	χ^2=0.589 p=0.306	OR=1.593 (0.648-3.914)
Major pDDI	110 (99.1%)	432 (97.3%)	χ^2=0.596 p=0.262	OR=3.056 (0.393 -23.752)
Moderate pDDI	110 (99.1%)	426 (95.9%)	χ^2=1.802 p=0.102	OR=4.648 (0.614-35.197)
Minor pDDI	93 (83.8%)	368 (82.9%)	χ^2=0.007 p=0.821	OR=1.067 (0.608-1.872)
Excellent evidence of pDDI	104 (93.7%)	411 (92.6%)	χ^2=0.042 p=0.682	OR=1.193 (0.513-2.773)
Good evidence of pDDI	110 (99.1%)	423 (95.3%)	χ^2=2.488 p=0.064	OR=5.461 (0.727-41.044)
Fair evidence of pDDI	110 (99.1%)	426 (98.2%)	χ^2=0.064 p=0.501	OR=2.018 (0.250 -16.308)

[1] - odds ratio
[2]- confidence interval
[3]- hydroxymethylglutaryl-coenzyme A
[4] - chi squared test
5 –statistically significant

or only at one prescription event per patient [24], so that could be the reason why the frequency of pDDIs in these studies was lower. In addition, relatively large and diverse number of consultants who treated our patients, following a pattern of prescribing which favored treatment of symptoms, could also explain the differences in the prevalence of pDDIs in our sample compared to previous studies.

Table 5: Significant risk factors for potentially contraindicated drug-drug interactions (pCDDI) in stroke patients.

Variables	Crude OR[1] with 95% CI[2]	Adjusted OR with 95% CI
Fever	OR=1.702 (1.106-2.619) p=0.016*	OR=0.942 (0.776-1.143) p=0.544
Disturbances of glucose level during hospitalization in NICU3 without DM2[4]	OR=1.879 (1.105-3.139) p=0.020*	OR=0.956 (0.491-1.862-) p=0.895
Dual antiplatelet therapy	OR=0.568 (0.358-0.900) p=0.016*	OR=0.600 (0.308-1.172) p=0.135
Antibiotics	OR=5.488 (2.343-12.855) p<0.001*[5]	OR=1.403 (0.484-4.068) p=0.532
Antipsychotics	OR=2.167 (1.372 -3.423) p<0.001*	OR=3.010 (1.587-5.711) p<0.001*
Charlson comorbiditiy index without adjustment of age	OR=1.093 (0.975-1.226) p=0.128	OR=0.940 (0.776-1.139) p=0.528
Length of hospitalization in NICU	OR=1.056 (1.031 -1.081) p<0.001*	OR=0.984 (0.946-1.023) p=0.408
Number of prescribed drugs	OR=1.184 (1.136 -1.233) p<0.001*	OR=1.202 (1.120-1.290) p<0.001*

[1] - odds ratio
[2]- confidence interval
[3] - Neurological Intesive Care Unit
[4]- diabetes mellitus type 2
[5]- statistically significant

High numbers of comorbidities (hypertension [25], hyperlipidemia [26], diabetes mellitus [27], chronic kidney disease [28], arrhythmia [29], heart failure [30], epilepsy [31] significantly affected the frequency of pDDIs in previous studies. A high frequency of pDDIs was registered in patients with cardiac disorders, up to 91.6% [32] which was similar to our results where a large percentage of patients had cardiac comorbidities. The frequency of pDDIs in elderly patients who often have altered pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as impaired autoregulatory mechanisms, is significantly higher due to them being usually prescribed with multiple medications. Thus, they are at particularly increased risk for the occurrence of ADRs [32]. In our sample majority of patients were aged ≥65 years which contributed to the high frequency of pDDIs.

The average number of different drugs prescribed to our patients was significantly higher than in most other studies, although one study showed an average number of drugs of 17.09, which was similar to our study. In that study, pDDIs occurred in 90.02% of patients [10]. Goldberg et al showed that the risk of DDI in patients taking two different drugs was 13%, and this risk increased to 82% in patients taking 7 or more drugs concomitantly [33]. A sample of 8000 outpatients showed that the average number of drugs per patient had significantly increased in time, from 9.05 (1983-1984) to 14.6 (2003-2004) and consequently, the risk was higher for severe pDDIs [34]. A very large proportion of our patients had major polypharmacy imposing an increased risk of "prescribing cascade" (i.e. additional drug prescribing in order to treat adverse effects of drugs), whereby both phenomena could possibly clarify the high prevalence of pDDIs/pCDDIs in our study.

Most ICU patients receive antibiotic therapy similarly to our sample of patients (Table 1), and studies have shown a very high frequency of pDDIs which include antimicro-

bial therapy, of up to 46% [16]. The most common pCDDI, in our sample, was a combination of ceftriaxon and Ringer's solution (that may cause intravascular precipitation of calcium-ceftriaxone complex) [35]. The most common pCDDI in the study of Teka et al was clarithromycin-simvastatin, which we recorded in 2.8% of our patients [36].

Rodriques et al showed that metoclopramide was the most common drug included in pCDDIs [18], while in our patients it appeared in 26.67% of different pCDDIs.

Although one study showed that NSAIDs do not affect the efficacy of SSRIs, and that this combination should not be avoided [37], a recent study reported an increased risk of intracranial hemorrhage in patients taking these groups of drugs concomitantly [38].

Similarly to our investigation, in a study by Uijtendaal et al, 20 pDDIs pairs were responsible for more than 90% of all pDDIs at admission to ICU [39]. Besides, ten pDDIs cover two-thirds of total exposure time to DDIs in another study [40]. This is one of the reasons that can help to reduce the number of pDDIs by better information and education of neurologist about drugs that are involved in the highest percentage of pDDIs [41].The most common major pDDIs, such as aspirin-diclofenac, diclofenac-enoxaparin, clopidogrel-diclofenac, may increase the risk of bleeding, and therefore it is necessary to monitor clinical features, laboratory parameters (PT, aPTT, INR) in these patients [38]. Simultaneous use of diclofenac-furosemide and aspirin-furosemide may be nephrotoxic and requires careful monitoring of renal function [4].

Frequency of pCDDIs in our patients was higher than the frequency of pCDDIs observed in prior studies (2.08%, in psychiatric patients [43] and 9.2% in patients hospitalized in internal medicine wards [44]). A similar frequency of pCDDIs of 13.4% was observed in patients with CKD [28].

In our sample there were 15 different pCDDIs, resembling the study by Rodriques et al conducted at the ICU, where 12 different pCDDI were observed [1]. ANCESTRAL-ED study, which was conducted on 3473 patients on admission to the emergency department (ED), showed 67 different pCDDIs, which is higher than in our sample, which is probably due to a larger number of patients included in the study, so less frequent pCDDIs have been discovered [45].In previous studies, the length of hospitalisation [1,6] was shown as a significant risk factor for pDDIs. In our results, the final model of logistic regression eliminated this factor, although the length of hospitalisation in NICU was statistically longer in patients with the occurrence of pCDDIs.

Furthermore, a high prevalence of pDDIs was previously demonstrated in patients with DM [27]. The incidence of disturbances of glucose level during stay in NICU ranged up to 40%, [46] as it was observed in our patients (45.9%). These patients received therapy for elevated glycemic values and therefore, this factor was found to be significantly associated with pCDDIs in univariate logistic regression analysis, but after adjustment for other independent and confounding variables, its importance disappeared.

Crude OR pointed to dual antiplatelet therapy as an important risk factor for pCDDIs, but in the multivariate analysis such a significance disappeared. Slightly more than one fifth of our patients had aspirin-clopidogrel pDDIs which is one of reasons of high frequency of pDDIs in stroke patients [8]. Meta-analyses showed that use of dual antiplatelet in acute ischemic stroke reduces the risk of recurrent stroke but long-term dual antiplatelet treatment increases the risk of systemic and intracranial hemorrhage [47]. However, recently published guidelines clearly recommended the regular use of combined aspirin and clopidogrel up to 10-21 days in patients with minor stroke to reduce the risk of recurrent stroke, but not in patients with major stroke due to a high risk of intracranial bleeding [48]. We believe that adherence to this recommendation by competent physicians may explain our finding, since the incidence of minor stroke in our environment correlates with the number of patients in our study in which such an interaction was observed.

In our study we identified two key factors contributing to the occurrence of pCDDIs: the number of prescribed drugs and the use of antipsychotics. The number of prescribed drugs was the most common factor associated with DDI in previous studies [1,2,6,8,10]. However, in the present study, we made one step forward in terms of confirming its influence on the occurrence of pCDDIs in patients with ischemic stroke. At that, as previously mentioned, the vast majority of our participants were prescribed with cardiovascular drugs, NSAIDs and antibiotics with a tendency to be involved in pCDDIs.

In patients with psychiatric comorbidity, prevalence of pCDDIs was 2.8% and that of pDDIs 81.65%, probably due to prescribing antipsychotic drugs that have great potential for interactions [43]. However, in our sample the prevalence of pCDDIs involving antipsychotics was significantly higher,. Risperidone, as the most frequently prescribed antipsychotic drug, has great potential for drug-drug interactions, especially with antidepressants, anticonvulsants, statins, azole antimycotic and antivirals [49]. On the other hand, there are data from observational studies reporting its significant influence on the incidence of stroke in older adults [50]. Eventually, a great caution and special monitoring of pCDDIs is advised in patients

who are treated with a certain drug from the group of antipsychotics, such as risperidone.

5 Study limitations

The main limitation of the study lies in its retrospective design, so any inaccurate or incomplete information from the medical files could affect the observed outcomes and possibly lead to imprecise conclusions. Furthermore, this is a study on potential DDIs that have been detected based on theoretical knowledge, not based on actual clinical events. The research was conducted in one center, which potentially can influence the generalizability of the results. A significant percentage of medical files were excluded from the analysis in accordance with exclusion criteria which could influence the results of this research. Only one pDDI online checker (Micromedex®) was used, although certain differences were found between various sources of knowledge about pDDIs. However, we believe that the use of other online tools could not significantly contribute to the misclassification of patients with pDDIs/pCDDI, as these tools were found to have reduced diagnostic performance compared to Micromedex® [3]. In addition, like other online checkers, Micromedex® does not take into account data such as dose of prescribed drug, frequency of drug administration, route of administration, duration of drug use, as well as clinical condition of patient and comorbidity. We did not have information about the number of different physicians who administered the therapy, which may be a risk factor for exposure to pDDIs, although all physicians always have an insight into a complete list of drugs that the patients received. PDDIs involving Alteplase®, as a first line pharmacotherapy for acute ischemic stroke, but which can substantially increase the risk of major bleeding when combined with antiplatelets and/or anticoagulants, were not observed in any our patient, because those who were treated with Alteplase® did not receive any other medicine simultaneously that could interact with it for the next 24 hours. The study was conducted in neurological hospital settings and in patients with stroke, so the results could have limited generalizability to patients in other settings and with other diagnoses. Finally, there is also the issue of residual confounding, because there were some factors that we could not collect, like the severity of comorbidities the patients had, and patients with some rare forms of infarction were not taken into account in the first place.

6 Conclusions

The high frequency of pDDIs in patients with stroke can have a great clinical relevance, especially when a lot of patients are exposed to pCDDIs which could considerably contribute to serious adverse drug events. The number of prescribed drugs is a significant risk factor for exposure to the pCDDI, so each new drug must be added to therapy with special caution. Full attention should be paid when neurologists decide to prescribe antipsychotics, especially risperidone, in patients with stroke.

Acknowledgements: This study was partially financed by grant No 175007, given by Serbian Ministry of Education, Science and Technical Development.

Authors contribution(s) are: Dejan Aleksic (designed research/study, performed research/study, collected data, analyzed data, wrote paper), Slobodan Jankovic (designed research/study, performed research/study, wrote paper), Milos Milosavljevic (collected data), Gordana Toncev (analyzed data), Svetlana Miletic Drakulic (analyzed data), Srdjan Stefanovic (designed research/study, performed research/study, analyzed data, wrote paper).

The authors declare that they have no conflict of interest in this study.

References

[1] Zheng WY, Richardson LC, Li L, et al. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2018; 74(1): 15-27

[2] Al-Ramahi R, Raddad AR, Rashed AO, et al. Evaluation of potential drug- drug interactions among Palestinian hemodialysis patients. BMC Nephrol 2016; 17: 96

[3] Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, et al. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71(2): 131-142

[4] Truven Health Analytics 1: Micromedex 2.0-drug interactions. Accesses 31/01/2018. In [Greenwood village, CO]

[5] Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. Int J Clin Pharmacol Ther 2000; 38(11): 504-513

[6] Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, et al. Potential drug-drug interactions in cardiology ward of a teaching hospital. Healthmed 2012; 6: 1618-1624

[7] Caratozzolo S, Gipponi S, Marengoni A, et al. Potentially Serious Drug-Drug Interactions in Older Patients Hospitalized for Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. Eur Neurol 2016; 76(3-4): 161-166

[8] Venkateswaramurthy N, Krishnaveni K, Mercy Freeda R, Sambath Kumar R. Assessment of potential drug–drug interaction in stroke patients. Int J Pharm Pharm Sci. 2016; 8(12): 221-224
[9] Gallacher KI, Batty GD, McLean G , et al. Stroke, multimorbidity and polypharmacy in a nationally representative sample of 1,424,378 patients in Scotland: implications for treatment burden. BMC Medicine 2014; 12: 151
[10] Abideen S, Vivekanandan K, Mishra P. Assessment of prevalence of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in India. Asian J Pharm Clin Res 2015; 8(1): 125-130
[11] Phan TG, Clissold BB, Ma H , et al. Predicting Disability after Ischemic Stroke Based on Comorbidity Index and Stroke Severity-From the Virtual International Stroke Trials Archive-Acute Collaboration. Front Neurol 2017;19; 8: 192
[12] Levey AS, Greene T, Kusek JW, et al. MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). J Am Soc Nephrol 2000; 11:115A
[13] Lima RE, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. Rev Lat Am Enfermagem 2009; 17(2): 222-227
[14] Faul F, Erdfelder E, Lang A, et al. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods 2007; 39: 175-191
[15] Busa G, Burlina A, Damuzzo V, et al. Comorbidity, Polytherapy, and Drug Interactions in a Neurological Context: An Example of a Multidisciplinary Approach to Promote the Rational Use of Drugs. J Pharm Pract 2018; 31(1): 58-65
[16] Alvim MM, Silva LA, Leite IC, et al. Adverse events caused by potential drug-drug interactions in an intensive care unit of a teaching hospital. Rev Bras Ter Intensiva 2015; 27(4): 353-359
[17] Fasipe OJ, Akhideno PE, Nwaiwu O, et al. Assessment of prescribed medications and pattern of distribution for potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients attending the Nephrology Clinic of Lagos University Teaching Hospital in Sub-Saharan West Africa. Clin Pharmacol 2017; 9: 125-132
[18] Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Granja S, et al. Clinical relevancy and risks of potential drug–drug interactions in intensive therapy. SPJ 2015; 23(4): 366-370
[19] Haji Aghajani M, Sistanizad M, Abbasinazari M, et al. Potential Drug-drug Interactions in Post-CCU of a Teaching Hospital. Iran J Pharm Res 2013; 12(1): 243-248
[20] Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. J Pharm Pharm Sci 2009; 12(3): 266-272
[21] Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. Wien Klin Wochenschr. 2010; 122(3-4): 81-88
[22] Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. Int J Clin Pharmacol Ther 2000; 38(11): 504-513
[23] Vanham D, Spinewine A, Hantson P, et al. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? J Crit Care 2017; 38: 97-103
[24] Rodrigues A, Stahlschmidt R, Granja S, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a Brazilian teaching hospital. BJPS 2017; 53. 10.1590/s2175-97902017000116109
[25] Yanti E, Kristin E, Yasmina A. potential drug interactions in hypertensive patients in Liwa district hospital, Lampung Barat, Indonesia. Int J pharm pharm sci. 2017 [s.l.],134-138
[26] Gavronski M, Volmer D, Hartikainen S, et al. Potential drug interactions with statins: Estonian register-based study. Open Med (Wars) 2015; 10(1): 254-260
[27] Freeman JS, Gross B. Potential drug interactions associated with treatments for type 2 diabetes and its comorbidities: a clinical pharmacology review. Expert Rev Clin Pharmacol 2012; 5(1): 31-42
[28] Saleem A, Masood I, Khan TM. Clinical relevancy and determinants of potential drug-drug interactions in chronic kidney disease patients: results from a retrospective analysis. Integr Pharm Res Pract 2017; 6: 71-77
[29] Trujillo TC, Nolan PE. Antiarrhythmic agents: drug interactions of clinical significance. Drug Saf 2000; 23(6): 509-532
[30] Roblek T, Trobec K, Mrhar A, et al. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Arch Med Sci 2014; 10(5): 920-932
[31] Eyal S, Rasaby S, Ekstein D. Concomitant therapy in people with epilepsy: potential drug-drug interactions and patient awareness. Epilepsy Behav 2014; 31: 369-376
[32] Murtaza G, Khan MY, Azhar S, et al. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. Saudi Pharm J 2016; 24(2): 220-225
[33] Goldberg RM, Mabee J, Chan L, et al. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med 1996; 14(5): 447-450
[34] Astrand E, Astrand B, Antonov K, et al. Potential drug interactions during a three-decade study period: a cross-sectional study of a prescription register. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63(9): 851-859
[35] Olumuyiwa JF, Akinwumi AA, Ademola OA, et al. Prevalence and pattern of potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients in south-western Nigeria. Niger Postgrad Med J 2017; 24(2): 88-92
[36] Teka F, Teklay G, Ayalew E, et al. Potential drug-drug interactions among elderly patients admitted to medical ward of Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: a cross sectional study. BMC Res Notes 2016; 9(1): 431
[37] Uher R, Carver S, Power RA, *et al*.. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and efficacy of antidepressants in major depressive disorder. Psychol Med 2012; 42(10): 2027-2035
[38] Shin JY, Park MJ, Lee SH, *et al.* Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. BMJ 2015; 351:h3517
[39] Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, *et al.* Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. Pharmacotherapy 2014; 34(3): 213-219
[40] Becker ML, Visser LE, van Gelder T, *et al.* Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 years. Drugs Aging 2008; 25(2): 145-152

[41] Hasanloei V, Amin M, Hamdolah S, *et al.* Drug–Drug Interactions Prevalence in Intensive Care Unit Patients of a University Hospital in Iran. BEPLS 2014; 3: 87-91
[42] Patel VK, Acharya LD, Rajakannan T, *et al.* Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. Australas Med J 2011; 4(1): 9-14
[43] Mezgebe HB, Seid K. Prevalence of potential drug-drug interactions among psychiatric patients in Ayder referral hospital. J Sci Innov Res 2015; 4(2): 71-75
[44] Mousavi S, Ghanbari G. Potential drug-drug interactions among hospitalized patients in a developing country. Caspian J Intern Med 2017; 8(4): 282-288
[45] Marino A, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, *et al.* ANCESTRAL-ED Study Group. Expected and actual adverse drug-drug interactions in elderly patients accessing the emergency department: data from the ANCESTRAL-ED study. Expert Opin Drug Saf 2016; 15(sup2): 45-50
[46] Reshi R, Streib C, Ezzeddine M, *et al.* Hyperglycemia in acute ischemic stroke: Is it time to re-evaluate our understanding? Med Hypotheses 2017; 107: 78-80
[47] Asdaghi N, Romano JG. Dual antiplatelet therapy in acute ischemic stroke. Curr Atheroscler Rep 2015; 17(7): 37
[48] Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, *et al.* Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. BMJ. 2018; 363: k5130
[49] Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007; 100(1): 4-22
[50] Shin JY, Choi NK, Jung SY, *et al.* Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. J Psychopharmacol 2013; 27(7): 638-644

HIPPOKRATIA 2016, 20, 3: 231-234

CASE REPORT

Unusual case of stroke related to Kocuria Kristinae endocarditis treated with surgical procedure

Aleksic D, Miletic-Drakulic S, Boskovic-Matic T, Simovic S, Toncev G

Department of Neurology, Faculty of Medical Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Abstract

Background: We report the case of a 35-year-old man with stroke related to infective endocarditis (IE) caused by *Kocuria kristinae.*

Case description: The patient with chronic hepatitis C virus infection and a former intravenous drug user developed a stroke suddenly, after three months duration of fever and malaise. Duplex ultrasonography of the carotid arteries (zero level diastolic flow, diastolic reversed flow) focused attention to cardiac valve pathology and endocarditis (definite confirmation was made by transesophageal echocardiography). *Kocuria kristinae* was grown from the blood culture and antibiotic therapy administered, according to the antibiogram, did not cure the infection and the patient underwent an aortic valve replacement with a mechanical prosthesis and debridement of the mitral valve. One year after the surgery, the patient had no subjective problems and neurological findings were normal.

Conclusion: To our knowledge, this is the first case of IE caused by *Kocuria kristinae*, which was diagnosed after the development of stroke, where IE was suspected based on Duplex ultrasonography of the carotid arteries. This is the second case of infection by this bacterium which could not be cured by antibiotics only and had to be submitted to surgical intervention. Hippokratia 2016, 20(3): 231-234

Keywords: *Kocuria kristinae*, infective endocarditis, stroke, duplex ultrasonography

Corresponding author: Dejan Aleksic, MD, Research Trainee of Neurology, Department of Neurology, Faculty of Medical Science, University of Kragujevac; Clinic of Neurology, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia, tel: +381642287184, e-mail: drdeal1987@gmail.com

Introduction

Infective endocarditis (IE) is usually caused by specific microorganisms, such as *Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, and *Enterococci*[1] and can rarely be caused by the bacteria of the normal skin and oral flora, such as *Kocuria kristinae*[2]. *Kocuria kristinae* is a gram positive bacteria and an unusual pathogen, most commonly isolated from the blood cultures of infants, immunocompromised patients, and patients with catheter-related bacteremia[3-7]. There are only five patients reported in the literature with IE caused by *Kocuria kristinae* (Table 1)[8-12]. Patients with IE are at high risk of developing neurological complications such as cardioembolic stroke[13]. According to the latest recommendations for prevention, diagnosis, and treatment of IE of the European Society of Cardiology, IE is diagnosed based on transthoracic and transesophageal echocardiography[14]. IE can be suspected based on Doppler ultrasonography of the carotid arteries, which demonstrate zero level of diastolic flow, retrograde diastolic flow, and high blood flow velocity that indicates possible changes in the valves that may be present in patients with endocarditis[15]. There are no guidelines for antibiotic treatment in IE related to *Kocuria kristinae* infection. Analysis of susceptibility to antibiotics of the bacteria of Micrococcaceae family, such as *Kocuria kristinae*, showed that are sensitive to Doxycycline, Ceftriaxone, Ampicillin, Cefuroxime, Amikacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Ciprofloxacin, Penicillin, and Erythromycin[16]. If there is no clinical improvement, or there is persistent fever for more than eight days despite antimicrobial therapy or involvement of microorganisms which are not usually cured by antimicrobial therapy, cardiac surgery is the only remaining therapeutic option for IE[14].

To our knowledge, this is the first case of stroke related to IE caused by *Kocuria kristinae*. Also, the suspicion of IE was based on Doppler ultrasonography of the carotid arteries, which is very rare.

Case report

A 35-year-old man was admitted to the neurology department complaining of the weakness of the left side of the body, which developed suddenly during the night prior to his admission. He complained of malaise, intermittent fever (up to 39° C) and shivering, especially at nights, for the preceding three months. Antibiotic therapy was administered three times during that period (azithromycin 500 mg, once daily for three days), but was not ef-

Table 1: Infective endocarditis caused by bacterium *Kocuria kristinae* published in the literature gender and age of patient, state, clinical presentation, therapy, outcome and reference).

n	sex	age	state	Clinical presentation, endocarditis +	Therapy	Outcome	References
1	f	89	Taiwan	short bowel syndrome, central venous catheter	Vancomycin → Teicoplanin → Oxacillin	good	Lai et al, 2011[8]
2	m	74	Italy	diabetic foot infection, amputation of left forefoot ulcer	Ampicillin + Gentamicin	death	Citro et al, 2013[9]
3	m	42	Colombia	-	Gentamicin + Oxacilin	good	Bastidas et al, 2013[10]
4	m	65	Turkey	diabetes mellitus	Ampicillin/Sulbactam surgical procedure	good	Seyman te al, 2013[11]
5	m	56	Spain	chronic obstructive pulmonary disease	Cloxacillin; Amoxicillin	good	Robles-Marhuenda et al, 2016[12]
6	m	35	Serbia	stroke, chronic hepatitis C virus infection	Ceftriaxone; Vancomycin + Gentamicin surgical procedure	good	Current case, 2016

n: number, f: female, m: male.

fective. He was a former injection drug user, with chronic hepatitis C virus (HCV) infection for the previous three years. He reported no previous heart problems and no history of heart diseases in his family. Neurological examination showed central facial palsy, expressive dysphasia, and moderate left hemiparesis.

Initial laboratory analysis showed hemoglobin 122 g/L (normal range: 138-182 g/L), hematocrit 38 % (41-53%), feritin 470 ng/ml (30-400 ng/ml), iron 3.9 (10.6-28,3 μmol/L), total iron binding capacity 43 (49-72 μmol/L) transferrin saturation 9 % (normal 25%), C-reactive protein 60.7 mg/L (0.0-0.5 mg/L), high-density lipoprotein 0.60 mmol/L (normal >1 mmol/L). All other laboratory parameters, hematological, biochemical, and clotting were normal. Virological analyses showed positive HCV antibodies (value: 15.31) which confirm his anamnesis, positive Cytomegalovirus IgG antibodies, and positive Herpes simplex virus IgG antibodies.

Duplex ultrasonography of the carotid arteries and transcranial duplex ultrasonography demonstrated significantly altered Doppler wave (zero level diastolic flow, diastolic reversed flow, increased resistance in the carotid arteries on both sides, blood flow velocity of up to 200 cm/s, high pulsatility and resistivity index), which could indicate a disorder of the heart valves (Figure 1, Figure 2, Figure 3). Brain magnetic resonance imaging showed cerebral infarction of right parietal-temporal-occipital area.

The patient was treated with the standard stroke therapy and symptomatic therapy (Aspirin, low molecular weight heparin, therapy for hypochromic anemia, physical therapy). The diagnosis of IE was suspected based on the findings of Duplex ultrasonography of the carotid arteries, and the fever that lasted for three months. Transthoracic ultrasound demonstrated aortic valve vegetation and aortic regurgitation 2-3+. Blood cultures grew positive for *Kocuria kristinae*. The microorganism isolated from the blood culture of our patient was sensitive to Vancomycin, Gentamicin, Ceftriaxone, Ampicillin + Sulbactam, Tazocin, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefepime, Teicoplanin, Erythromycin, Ciprofloxacin, Trimethop-

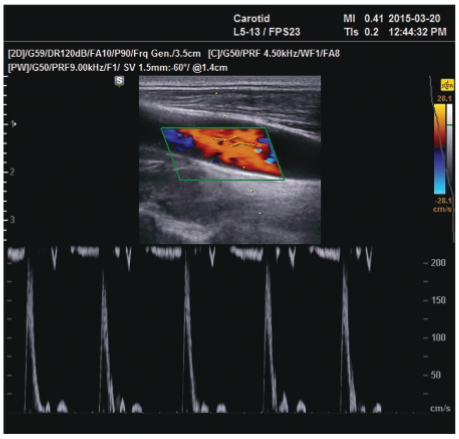


Figure 1: Duplex ultrasonography of the common carotid artery (CCA) showing zero level diastolic flow and high blood speeds of up to 200 cm/s.

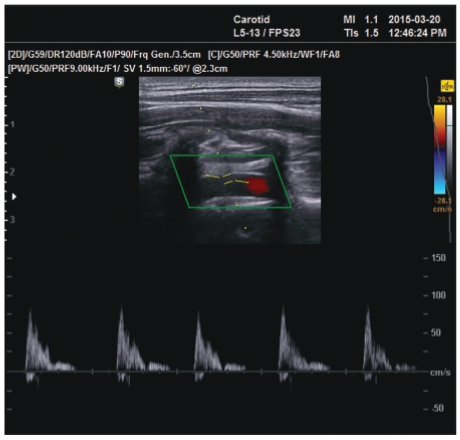


Figure 2: Duplex ultrasonography of the internal carotid artery (ICA) showing diastolic reversed flow.

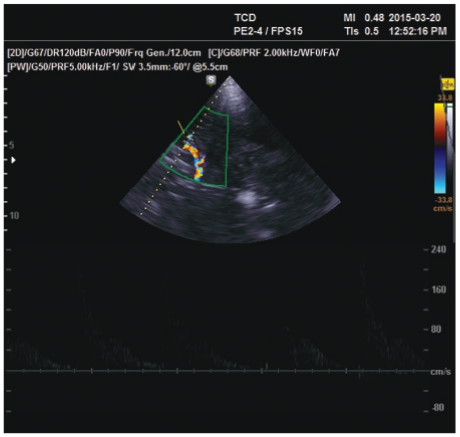


Figure 3: Transcranial Duplex ultrasonography of the middle cerebral artery (MCA) showing zero level diastolic flow.

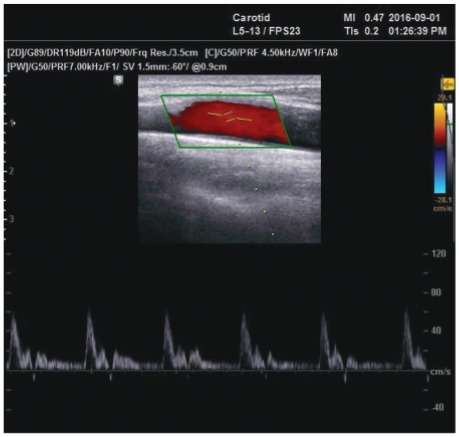


Figure 4: Normal Duplex ultrasonography of the common carotid artery (CCA) one year after operation.

rim + Sulfamethoxazole, Imipenem, Meropenem, Ertapenem. The bacterium was found not to be resistant to any antibiotic.

Antibiotic therapy was administered, according to the antibiogram in the following dosage regimen: Vancomycin 1 g intravenous (IV) every 12h (for 20 days from admission), Gentamicin 0.08 g IV every 8h (for 28 days from admission), and after that Ceftriaxone 1 g IV every 12h (from 29th to 44th day of hospitalization).

Transesophageal echocardiography was performed, and two echogenic vegetations (31 x 8 mm and 8 x 3 mm) were detected in the left ventricular tract, with very high embolic potential. The aortic valve was fibrous, with echogenic vegetations and aortic regurgitation that was 3+, which confirmed the diagnosis of bacterial IE.

Antibiotic therapy, which had been administered until that moment, did not cure the infection and the patient still suffered from fever and malaise. A vegetation sized 12 x 12 mm was detected on transthoracic ultrasound, at the aortic valve. The patient was classified as NYHA II class (New York Heart Association Functional Classification), and surgical treatment of IE was performed. An aortic valve replacement with a mechanical prosthesis and debridement of the mitral valve were performed. In the postoperative period, the antibiotic therapy administered was according to the protocol for the treatment of IE (Vancomycin 1 g IV every 12h for a total of 4 weeks with the addition of Gentamicin 0.08 g every 8h IV for a total of 2 weeks). The specific microorganism was not isolated in cultures of the perioperative microbiological material sent (valve swab, blood culture). There were no post-operative complications, transthoracic ultrasound demonstrated the mechanical prosthesis in the aortic position, and no pathological aortic regurgitation was seen. The patient was started on oral anticoagulant therapy.

One year after the surgery, the patient had no subjective problems, and neurological findings were normal. Duplex ultrasonography of the carotid arteries was normal (Figure 4). Transthoracic ultrasound demonstrated the mechanical prosthesis in the aortic position with optimal functions (aortic jet velocity: 2.15 m/s, aortic valve pressure gradient: 18.44 mm Hg).

Discussion

Kocuria kristinae is a Gram-positive bacterium, and it is a part of the normal human skin and oral cavity microbial flora. Human infection is rarely caused by this microorganism[2]. The literature describes cases of infection caused by *Kocuria kristinae* in premature infants and immunocompromised patients with malignant diseases[3-7]. Our patient, besides chronic hepatitis C virus infection, had no other risk factors that would make him susceptible to this bacterium. In the literature there are five published cases of IE caused by *Kocuria kristinae*. Two patients were reported to have diabetes mellitus[9,11], one of them with amputated and infected diabetic foot[9]. The third patient had short bowel syndrome and central venous catheter[8], the fourth had chronic obstructive pulmonary disease[12], and the fifth patient was an immunocompetent adult patient[10].

The standard procedure for establishing a definitive diagnosis of IE is the transesophageal echocardiography. Transthoracic echocardiography can set the suspicion of IE when the images are of good quality. As far as our knowledge is concerned, IE is rarely suspected based on Duplex ultrasonography of the carotid arteries, as was the case with our patient[17]. The findings on duplex ultrasonography of carotid arteries which may indicate valvular heart disease are a bisferious pulse, zero level diastolic flow, and diastolic reversed flow. Diastolic reversed flow has been reported in the carotid arteries of patients with aortic regurgitation. Zero level diastolic flow is always abnormal and has been reported in aortic stenosis. Duplex ultrasonography of carotids in our patient showed

two signs (diastolic reversed flow, zero level diastolic flow) that have aroused the suspicion of valve disorder and when combined with the anamnesis regarding the three-month period of fever and malaise, it established the diagnostics of IE. This diagnosis was confirmed with transesophageal echocardiography[14,17].

There are no guidelines for the treatment of IE caused by *Kocuria kristinae*, and analysis of the cases, for which data are available, showed that therapeutic approaches of all the authors were different (Table 1)[8-12]. There is a case reporting *Kocuria kristinae* to be resistant to a large number of antibiotics (Penicillin, Oxacillin, Tetracycline, Cotrimoxazole, Erythromycin, Ciprofloxacin, and Gentamicin)[18]. However, in our case, the bacterium was sensitive to all tested antibiotics. Most cases of infection with these bacteria showed that isolates of *Kocuria kristinae* were sensitive to Vancomycin. Resistance to a large number of antibiotics could be a great problem in the future in the treatment of such infections[18]. The majority of reported patients were treated using Vancomycin as monotherapy, or in combination with one or two other antibiotics[5,7]. The antibiotic therapy in all these cases led to cure, except for patients with fatal outcome due to poor general condition[6,9], and one patient from Turkey who needed surgical replacement of both aortic and mitral valves[11]. Our patient was not cured despite the appropriate administered antibiotic therapy. The causes for this outcome are most likely the long duration of disease, the severe stroke, and chronic hepatitis C virus infection. After the aortic valve replacement and mitral valve revision, the patient recovered. The one year after surgical treatment the patient was without health problems.

Conclusion

To our knowledge, this is the first case of IE caused by *Kocuria kristinae*, which was diagnosed after the development of stroke, where IE was suspected based on Duplex ultrasonography of the carotid arteries. This is the second case of infection by this bacterium which could not be cured with antibiotics only and had to be submitted to surgical intervention. This case expands the clinical knowledge of this unusual pathogen and adds information to current diagnostic and therapeutic options.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest and no funding support.

References

1. McDonald JR. Acute infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am. 2009; 23: 643-664.
2. Tewari R, Dudeja M, Das AK, Nandy S. Kocuria kristinae in catheter associated urinary tract infection: a case report. J Clin Diagn Res. 2013; 7: 1692-1693.
3. Basaglia G, Carretto E, Barbarini D, Moras L, Scalone S, Marone P, et al. Catheter-related bacteremia due to Kocuria kristinae in a patient with ovarian cancer. J Clin Microbiol. 2002; 40: 311-313.
4. Karadag Oncel E, Boyraz MS, Kara A. Black tongue associated with Kocuria (Micrococcus) kristinae bacteremia in a 4-month-old infant. Eur J Pediatr. 2012; 171: 593.
5. Chen HM, Chi H, Chiu NC, Huang FY. Kocuria kristinae: a true pathogen in pediatric patients. J Microbiol Immunol Infect. 2015; 48: 80-84.
6. Martinaud C, Gisserot O, Gaillard T, Brisou P, de Jaureguiberry JP. [Bacteremia caused by Kocuria kristinae in a patient with acute leukaemia]. Med Mal Infect. 2008; 38: 334-335.
7. Ahmed NH, Biswal I, Roy P, Grover RK. Kocuria kristinae, an unusual pathogen causing opportunistic infections in patients with malignancy. Indian J Med Microbiol. 2014; 32: 456-458.
8. Lai CC, Wang JY, Lin SH, Tan CK, Wang CY, Liao CH, et al. Catheter-related bacteraemia and infective endocarditis caused by Kocuria species. Clin Microbiol Infect. 2011; 17: 190-192.
9. Citro R, Prota C, Greco L, Mirra M, Masullo A, Silverio A, et al. Kocuria kristinae endocarditis related to diabetic foot infection. J Med Microbiol. 2013; 62: 932-934.
10. Bastidas AR, Vélez CA, Gutiérrez CV, Bahamón NJ. Endocarditis bacteriana por Kocuria kristinae en paciente inmunocompetente. Reporte de un caso. Bacterial endocarditis by Kocuria kristinae in an immunocompetent patient. Case report. Rev Colomb Cardiol. 2013; 20: 316-319.
11. Seyman D, Kizilates F, Oztoprak N, Ayoglu RU, Arslan S. Kocuria kristinae: a rare cause of infective endocarditis involving 2 native valves. Infect Dis Clin Pract. 2013; 21: 407-409.
12. Robles-Marhuenda A, Romero-Gómez MA, García-Rodríguez J, Arnalich Fernández F. Native valve endocarditis caused by Kocirua Kristinae. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016; 34: 461-465.
13. Grecu N, Tiu C, Terecoasa E, Bajenaru O. Endocarditis and stroke. Maedica (Buchar). 2014; 9: 375-381.
14. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al; Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2004; 25: 267-276.
15. Kallman CE, Gosink BB, Gardner DJ. Carotid duplex sonography: bisferious pulse contour in patients with aortic valvular disease. AJR Am J Roentgenol. 1991; 157: 403-407.
16. Szczerba I. [Susceptibility to antibiotics of bacteria from genera Micrococcus, Kocuria, Nesterenkonia, Kytococcus and Dermacoccus]. Med Dosw Mikrobiol. 2003; 55: 75-80.
17. Kervancioglu S, Davutoglu V, Ozkur A, Soydinc S, Adaletli I, Sirikci A, et al. Duplex sonography of the carotid arteries in patients with pure aortic regurgitation: pulse waveform and hemodynamic changes and a new indicator of the severity of aortic regurgitation. Acta Radiol. 2004; 45: 411-416.
18. Sivaraman U, Subramanian P, Ramakrishnan K, Seetha KS. Umbilical sepsis caused by multidrug resistant strain of Kocuria Kristinae in a new born: A case report. J Clin Diagn Res. 2016; 10: DD01-DD02.

Page 202 VOJNOSANITETSKI PREGLED Vojnosanit Pregl 2019; 76(2): 202–209.

ORIGINAL ARTICLE

UDC: 303.62::[159.9:61
https://doi.org/10.2298/VSP170412087A

Translation to Serbian, cultural adaptation, reliability testing and validation of the questionnaire estimating the fear of injections

Prevođenje na srpski jezik, transkulturalna adaptacija, ispitivanje pouzdanosti i validacija upitnika za procenu straha od injekcija

Dejan Z. Aleksić*, Miloš N. Milosavljević[†], Andriana M. Bukonjić[†], Jasmina R. Milovanović[‡], Zoran M. Protrka[§], Vesela B. Radonjić[‡], Slobodan M. Janković[‡], Srdjan M. Stefanović[‡]

University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, *Department of Neurology, [†]Department of Pharmacy, [‡]Department of Pharmacology and Toxicology, [§]Department of Gynecology and Obstetrics, Kragujevac, Serbia

Abstract

Background/Aim. The two-part questionnaire called Injection Phobia Scale (IPS)-Anxiety and IPS-Avoidance represents one of the most commonly used questionnaires for assessing the fear of injections. The aim of the present study was to translate and culturally adapt this questionnaire from English into Serbian as well as to assess reliability and validity of the translation. **Methods.** The translation and cultural adaptation of the IPS–Anxiety and IPS–Avoidance was performed in accordance with the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) guidelines. Reliability testing, factor analysis and validation of Serbian translation of IPS-Anxiety and IPS-Avoidance were carried out on a sample of 485 students of pharmacy, or medicine at the University of Kragujevac, Serbia. **Results.** Serbian translation of IPS-Anxiety and IPS-Avoidance demonstrated high internal consistency with Cronbach's alpha of 0.934 for IPS-Anxiety and 0.911 for IPS-Avoidance. Factor analysis of IPS-Anxiety showed that there are two domains, which we have called as Direct Experience (9 items) and Indirect Experience (9 items); factor analysis of IPS-Avoidance also pointed out on two domains referring to direct and indirect fear of injections. Female students scored higher on the scale showing more extensive injection phobia than male students. It is also interesting that students of pharmacy have higher level of injection phobia than students of medicine, and those students of the fifth year of study feel more fear of injections than students from the first four years. **Conclusion.** Serbian translation of IPS-Anxiety and IPS-Avoidance showed good psychometric properties on population consisted of students medicine and pharmacy.

Key words:
fear; injections; surveys and questionnaires; translating; serbia.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Upitnik sastavljen iz dva dela pod nazivom *Injection Phobia Scale* (IPS)-*Anxiety* i IPS-*Avoidance* predstavlja jedan od najčešće korišćenih upitnika za procenu straha od injekcija. Cilj ove studije bio je da se ovaj upitnik prevede i transkulturalno prilagodi sa engleskog na srpski jezik, kao i da se proceni pouzdanost i validnost prevoda. **Metode.** Prevođenje i transkulturalno prilagođavanje upitnika IPS-*Anxiety* i IPS-*Avoidance* izvršeno je u skladu sa smernicama koje je dalo Međunarodno udruženje za farmakoekonomiju i praćenje ishoda lečenja (ISPOR). Ispitivanje pouzdanosti, faktorska analiza i validacija srpskog prevoda upitnika IPS-*Anxiety* i IPS-*Avoidance* je sprovedeno na uzorku od 485 studenata farmacije i medicine na Univerzitetu u Kragujevcu, Srbija. **Rezultati.** Srpski prevod upitnika IPS-*Anxiety* i IPS-*Avoidance* je pokazao visoku unutrašnju konzistenciju sa vrednostima Kronbahove alfe od 0,934 za IPS-*Anxiety,* odnosno 0,911 za IPS-*Avoidance.* Faktorska analiza IPS-*Anxiety* pokazala je da u okviru ove skale postoje dva faktora, koje smo nazvali Direktno iskustvo (9 pitanja) i Indirektno iskustvo (9 pitanja); faktorska analiza skale IPS-*Avoidance* takođe je ukazala na dva faktora koji se odnose na direktni i indirektni strah od injekcija. Studenti ženskog pola su imali veće vrednosti skora pokazujući i izraženiju fobiju od injekcija nego studenti muškog pola. Takođe, interesantno je da studenti farmacije ispoljavaju viši nivo fobije od injekcija nego studenti medicine, pri čemu je strah od injekcija više izražen

Correspondence to: Miloš N. Milosavljević, University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Svetozara Markovica 69, 34 000 Kragujevac, Serbia. E-mail: milosavljevicmilos91@gmail.com

kod studenata pete godine u odnosu na studente prve četiri godine studija. **Zaključak.** Srpski prevod upitnika IPS-*Anxiety* i IPS-*Avoidance* je pokazao dobre psihometrijske karakteristike na populaciji koju su činili studenti medicine i farmacije.

Ključne reči:
strah; injekcije; ankete i upitnici; prevođenje; srbija.

Introduction

The fear of injections is a type of anxiety disorder whose prevalence in the general population ranges from 3 to 5 percent [1]. Persons suffering from this kind of phobia feel excessive, irrational fear of needles, hospitals, surgery, wounds, pain, doctors or dentists [2]. The prevalence is highest in the youngest age, especially among girls [3–4], and is significantly higher among sick where by some estimates can reach up to 10% [5]. Patients with this type of anxiety experience serious mental and physical symptoms during invasive medical procedures, so they often avoid visiting a doctor and reject provision of medical services [2, 6]. This kind of behavior significantly reduces chances of cure [7] and has a negative impact on important social aspects of life, such as family planning, or choosing a profession [8].

There are several standardized and validated scales for assessment of this type of anxiety disorder [9]. Because of its simplicity and high reliability, the Injection Phobia Scale (IPS)-Anxiety and IPS-Avoidance are the most commonly used questionnaires [8]. It is the two-part questionnaire which consists of two separate scales, IPS-Anxiety and IPS-Avoidance. The first scale, IPS-Anxiety, has 18 questions, which are aimed to assess an intensity of fear among the respondents. The questions are actually the situations that can provoke fear among people with irrational fear of injections. A respondent assesses his/her fear in such situations by circling one of the answers on the Likert scale ranging from 0 to 4, where 0 indicates complete absence of fear and 4 indicates the highest intensity of fear. The second scale in this questionnaire, IPS-Avoidance, also has 18 questions, and in this part of the questionnaire the situations from the first part are used to assess how often respondents avoided medical procedures that are associated with fear of injections. There are three possible answers to each question on a scale from 0 to 2, where 0 means that respondent never avoids a specific medical procedure, while 2 means that he/she always avoids such a procedure. The result is shown as a total score, which is obtained by simply adding the values of answers on each individual issue, and it ranges from 0 to 72 for the first part of the questionnaire, and from 0 to 36 for the second part, with higher values indicating a higher intensity of fear [10].

A high reliability of this two-part questionnaire was demonstrated in the study [10], using a sample of 59 patients diagnosed with phobia of injections in 1992. The results of this validation study showed a high value of Cronbach's alpha for both subscales: 0.86 for IPS-Anxiety scale and 0.8 for IPS-Avoidance. In addition, there was a significant positive correlation between the two parts of the questionnaire ($r = 0.44$; $p < 0.05$). Content validity, criteria validity and structure validity of the questionnaire were confirmed in later methodologically well-placed research [11–13]. However, in order to use routinely this questionnaire in different speaking areas it is necessary to adapt the translation of the original version of the questionnaire to the cultural specificities and validate such adapted version.

The aim of this study was translating from English language to Serbian and cultural adaptation of the questionnaire IPS–Anxiety and IPS–Avoidance, with the assessment of reliability and validity of the translation.

Methods

Translation and cultural adaptation

Translation and cultural adaptation of the IPS–Anxiety and IPS–Avoidance to Serbian language was made according to the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) guidelines [14]. According to these recommendations, we first got permission from the author of the original scale, Professor Lars-Göran Öst, an expert in the field of cognitive behavioral therapy [15]. Then, the questionnaire was translated from English to Serbian by two independent translators, who were not part of the research team. The first translator was Mrs Jelena Jarčević, a graduated philologist in English language and literature and a member of the Association of Court and Technical Translators of Serbia. The second translator was Mrs. Dušica Lazić, a lecturer of English language at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac. At the meeting of the study investigators and the translators, two translations of the questionnaire were harmonized to one Serbian version. The harmonized Serbian version was back translated to English by Dr Zan Friščić, a native English speaker, citizen of Australia, who also participated in our study. Finally, at the second meeting of the investigators and the translators the final Serbian version of IPS-Anxiety and IPS–Avoidance questionnaire was agreed upon.

Clarity and comprehension of the final Serbian version of the questionnaire was tested in a pilot study. Ten students of pharmacy (at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia) completed the questionnaire and we used feedback from them to made a few minor changes. The final Serbian version of IPS-Anxiety and IPS-Avoidance questionnaire was then prepared in the required number of copies and the reliability testing was conducted.

Study population and the sample size calculation

Our study population consisted of students of medicine and pharmacy at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac. The sample size was determined on the basis of the minimal power of the study 80%, on the maximal val-

ue of the first type error of 0.05 and by using the Pearson's correlation test. Since the correlations of responses to individual questions of the questionnaire and the total score of the original questionnaire were greater than 0.8 [8], we assumed the desired level of correlation in our study was 84%. Based on these parameters, minimal size of the study sample was 174 respondents. The reliability of the final Serbian version of the IPS-Anxiety and IPS-Avoidance questionnaire was tested on two occasions, on March the 14th, and on May the 14th, 2014. In total, 485 students voluntarily agreed to participate in the survey (375 of them were students of pharmacy and 110 were students of medicine) and the female : male ratio was 385 : 100. According to the year of the study, there were 86 students of the 2nd year, 174 students of the 3rd year, 175 students of the 4th year and 50 students of the 5th year of the study. The same study participants responded to the questionnaire on both occasions, although at the first time the investigators filled the questionnaires based on the interview with the participants, and after that the participants completed them by themselves.

The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac.

Reliability testing

Internal consistency of the Serbian version of the questionnaire was determined by calculating Cronbach's alpha for the whole questionnaire by the Spearman-Brown "prediction" formula [16].

After division of the IPS-Anxiety and IPS-Avoidance questionnaire into two separate scales, IPS-Anxiety and IPS-Avoidance, we calculated Cronbach's alpha for each subscale as well as the correlation matrices. Cronbach's alpha for the whole questionnaire was then calculated backward from the aplhas of the subscales [17]. The temporal stability of the questionnaire was tested by comparison of the internal consistency measures obtained by testing the same participants on two occasions, two months apart.

Validity

Content and construct validity of the Serbian translation of the IPS-Anxiety and IPS-Avoidance questionnaire were tested by the three-members panel of psychiatrists from the Clinic for psychiatry, Clinical Center Kragujevac. Criterion validaty of the Serbian translation of the IPS-Anxiety and IPS-Avoidance questionnaire was tested by comparison and correlation of its total score with the scores of the same study participants on the Injection Phobia Scale-Anxiety, Blood/Injection Fear Scale [18] and Medical Avoidance Survey [19].

Before factor analysis, we conducted the Barlett's test and the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) test. For the IPS-Anxiety, we used oblimin rotation with the Kaiser normalization and generalized least squares as a method of extraction. For the IPS-Avoidance, we used oblimin rotation with the Kaiser normalization and Principal component analysis as a method of extraction.

Results

Injection Phobia Scale (IPS)–Anxiety

The results are presented for 426 (87.83%) students due to the incomplete data. In the second round, the entire survey was completed by the same 425 students (87.01%). In both testing rounds, the female students scored higher on the scale showing more extensive injection phobia than the male students (Table 1). It is also interesting that the students of pharmacy had a higher level of injection phobia than the students of medicine, and those students of the fifth year of study felt more fear of injections than the students from the first four years. The mean results (with standard deviations) on the IPS-Anxiety according to the demographic parameters are shown in Table 1.

Table 1

Mean results ± SD on the Injection Phobia Scale (IPS)-Anxiety according to the demographic parameters in the first and in the second round

Demographic parameters	I round	II round
Gender (n)		
female		
I round: 343/426	10.24 ± 10.707	7.95 ± 10.198
II round: 338/425		
male		
I round: 83/426	7.02 ± 8.814	5.03 ± 10.568
II round: 87/425		
Medical sciences		
medicine	3.71 ± 4.294	1.73 ± 2.712
pharmacy	11.21 ± 11.009	8.91 ± 11.090
The year of the study		
the second	12.29 ± 12.970	8.92 ± 11.271
the third	7.00 ± 7.947	5.11 ± 7.805
the fourth	9.67 ± 10.689	7.90 ± 10.877
the fifth	13.00 ± 10.026	11.79 ± 13.599

SD – standard deviation.

The first round of tests

The first test showed high levels of internal consistency, with the Cronbach's alpha of 0.920 of the Serbian version of the IPS-Anxiety.

After dividing the IPS-Anxiety into two parts using the split-half method, the Cronbach's alphas were 0.863 and 0.832. The Spearman-Brown coefficient was 0.940 and the Guttman split-half coefficient was 0.920.

The second round of tests

The Cronbach's alpha of 0.934 indicated high levels of internal consistency of the Serbian version of the IPS-Anxiety.

After dividing the IPS-Anxiety into two parts using the split-half method, the Cronbach's alphas were 0.877 and 0.875. The Spearman-Brown coefficient was 0.940 and the Guttman split-half coefficient was 0.930.

There were no differences in the interclass correlation coefficient before and after division (Table 2).

Table 2

Inter-item correlation before and after dividing and interclass correlation coefficient before dividing for the Injection Phobia Scale (IPS)-Anxiety for the first and for the second round of tests

Time of testing	The first round of tests			The second round of tests		
Before dividing	Inter-item correlation	0.403 (0.792)		Inter-item correlation	0.459 (0,784)	
	Interclass correlation coefficient	Single measures	0.390 (0.356–0.427) $p = 0.000$	Interclass correlation coefficient	Single meas-ures	0.438 (0.403–0.476) $p = 0.000$
		Average measures	0.920 (0.909–0.931) $p = 0.000$		Average measures	0.934 (0.924–0.942) $p = 0.000$
After dividing	Inter-item correlation	I	0.434 (0.497)	Inter-item correlation	I	0.464 (0.535)
		II	0.364 (0.699)		II	0.460 (0.668)

Factor analysis

The first round of tests

The Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy (KMO) was 0.919, and the Bartlett's test of sphericity: 4,840.893, $p < 0.05$.

The metod of extraction: Generalized least squares; The total explained variance of two-factor solution was 55.01%. The factor correlation matrix was 1–2: + 0.591; 1–3: -0.426; 2–3: -0.409.

Two extracted factors obtained by oblimin rotation with Kaiser normalization and generalized least squares as a method of extraction and eigenvalues for each factor and the amount of variance of the IPS-Anxiety explained by each factor are shown in Table 3. The matrix of weights of items and factors obtained with oblimin rotation with the Kaiser normalization of the two-factor solution for the IPS-Anxiety items are shown in Table 4.

Table 3

Extracted two factors obtained by oblimin rotation with the Kaiser normalization and generalized least squares as a method of extraction. Eigen values for each factor and amount of variance of (IPS)–Anxiety explained by each factor

Factor	Eigen value	Amount of variance explained (%)
Direct experience	7.817	43.428
Indirect experience	1.156	6.420

Table 4

Matrix of weights of the items and factors obtained with oblimin rotation with the Kaiser normalization of the two-factor solution for the Injection Phobia Scale (IPS)-Anxiety items

Items	Factor weights	
	DE	IE
When giving blood for analysis by taking a sample from your finger	0.158	**0.471**
When receiving an injection into the shoulder	0.101	**0.789**
When looking at a picture of a syringe and hypodermic needle	**0.585**	0.117
When feeling the smell of a hospital	**0.267**	0.167
When receiving an anesthetic injection at the dentists	0.173	**0.437**
When giving blood for analysis by obtaining a sample from your vein (venipuncture)	-0.143	**0.617**
When watching blood being drawn from another person's vein	**0.280**	0.048
When receiving an injection into the gluteus muscle	0.172	**0.651**
When watching a picture of a person receiving an injection	**0.922**	- 0.040
When listening to a conversation about injections	**0.651**	0.068
When looking at and touching the veins on the inside of the elbow	**0.228**	0.037
When watching a movie in which a person is receiving an injection	**0.676**	- 0.031
When watching a person getting an injection	**0.637**	0.053
When seeing a nurse in uniform	**0.198**	0.153
When getting your ears pierced	- 0.026	**0.547**
When receiving a vaccine injection	0.043	**0.828**
When having an intravenous injection	- 0.118	**0.683**
When watching a person have a blood sample drawn from his/her vein	**0.327**	0.032

IE – indirect experience; DE – direct experience.

Injection Phobia Scale (IPS) – Avoidance

The results are presented for 426 (87.42%) students due to the incomplete data. In the second round the entire survey was completed by 426 (87.83%). students The mean results (with standard deviations) on the IPS-Avoidance according to the demographic parameters are shown in Table 5.

Table 5

Mean results ± SD on the Injection Phobia Scale (IPS)-Avoidance according to the demographic parameters in the first and in the second round

Demographic parameters	I round	II round
Gender (n)		
female		
I round: 341/424	3.83 ± 4.813	4.60 ± 5.991
II round: 336/426		
male		
I round: 83/424	5.03 ± 5.469	3.04 ± 4.700
II round: 90/426		
Medical sciences		
medicine	1.94 ± 2.712	1.21 ± 1.887
pharmacy	5.56 ± 5.637	5.10 ± 6.175
The year of the study		
the second	6.05 ± 6.013	5.81 ± 7.163
the third	3.57 ± 4.453	3.11 ± 4.337
the fourth	4.90 ± 5.445	4.39 ± 5.848
the fifth	6.61 ± 5.935	5.44 ± 6.579

SD – standard deviation.

The first round of tests

The translated scale showed high levels of internal consistency, with the Cronbach's alpha of 0.920.

After dividing the IPS-Avoidance into two parts using the split-half method, the Cronbach's alphas were 0.765 and 0.778. The Spearman-Brown coefficient was 0.890 and the Guttman split-half coefficient was 0.885.

The second round of tests

The Cronbach's alpha of 0.911 indicated high levels of internal consistency of the Serbian version the IPS-Avoidance.

After dividing the IPS-Avoidance into two parts using the split-half method, the Cronbach's alphas were 0.847 and 0.834. The Spearman-Brown coefficient was 0.903 and the Guttman split-half coefficient was 0.894.

The Inter-item correlation before and after dividing the IPS-Avoidance scale for the first and for the second round of the tests are shown in Table 6.

Factor analysis

The first round of tests

The Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy (KMO): 0.879; the Bartlett's test of sphericity: 3282.275, $p < 0.05$.

The method of extraction: The principal component analysis; The total explained variance of the two-factor solution was 46.06%. The component correlation matrix: 1-2: + 0.413.

The extracted two factors obtained by oblimin rotation with the Kaiser normalization and eigenvalues for each factor and the amount of variance of the IPS–Avoidance explained by each factor are shown in Table 7.

The matrix of the factor weights of the items and factors with oblimin rotation with the Kaiser normalization of the two-factor solution for the IPS–Avoidance items are shown in Table 8.

Validity

Construct validity of the Serbian version of the IPS-Anxiety and IPS-Avoidance was analyzed and confirmed by the three-member panel of psychiatrists at the Clinic for Psychiatry, Clinical Center Kragujevac. As of the criterion validity, the total score of the IPS-Anxiety correlated significantly with the total scores of MAS (Spearman's correlation coefficient 0.315, $p < 0.001$) and BIFS (Spearman's correlation coefficient -0.332, $p < 0.001$). The total score of the IPS-Avoidance correlated significantly with the total scores of MAS (Spearman's correlation coefficient 0.364, $p < 0.001$) and BIFS (Spearman's correlation coefficient -0.332, $p < 0.001$). The one-trait-bi-method matrix is shown in the Table 9.

Table 6

Inter-item correlation before and after dividing the (IPS)-Avoidance scale for the first and for the second round of the tests

Time of testing	The first round of tests				The second round of tests		
Before dividing	Inter-item correlation	0.283 (0.819)			Inter-item correlation	0.370 (0.716)	
After dividing	Inter-item correlation	I	0.267 (0.567)		Inter-item correlation	I	0.385 (0.472)
		II	0.295 (0.646)			II	0.373 (0.677)

Table 7

Extracted two factors obtained by oblimin rotation with the Kaiser normalization. Eigenvalues for each factor and amount of variance of the Injection Phobia Scale (IPS)-Avoidance explained by each factor

Factor	Eigenvalue	Amount of variance explained (%)
Indirect experience	6.100	33.887
Direct experience	2.192	12.178

Table 8

Matrix of factor weights of the items and factors with oblimin rotation with the Kaiser normalization of the two-factor solution for Injection Phobia Scale (IPS)-Avoidance items

Items	Factor weights	
	IE	DE
When watching a picture of a person receiving an injection	**0.832**	-0.129
When watching a movie in which a person is receiving an injection	**0.777**	-0.106
When watching a person have a blood sample drawn from his/her vein	**0.765**	0.109
When watching a person getting an injection	**0.758**	0.143
When watching blood being drawn from another person's vein	**0.758**	0.143
When listening to a conversation about injections	**0.736**	-0.069
When looking at a picture of a syringe and hypodermic needle	**0.586**	-0.009
When looking at and touching the veins on the inside of the elbow	**0.404**	0.052
When seeing a nurse in uniform	**0.314**	0.131
When receiving an injection into the shoulder	-0.105	**0.827**
When receiving a vaccine injection	-0.004	**0.783**
When having an intravenous injection	0.112	**0.764**
When giving blood for analysis by obtaining a sample from your vein (venipuncture)	0.151	**0.721**
When receiving an injection into the gluteus muscle	0.058	**0.669**
When giving blood for analysis by taking a sample from your finger	0.040	**0.605**
When receiving an anesthetic injection at the dentists	-0.150	**0.544**
When getting your ears pierced	0.128	**0.332**
When feeling the smell of a hospital	0.151	**0.263**

IE – indirect experience; DE – direct experience.

Table 9

Spearman's correlation coefficients

	IPSA2	IPSAV2	BIFS2	MAS2	IPSA1	IPSAV1	BIFS1	MAS1
IPSA2	1							
IPSAV2	0.794*	1						
BIFS2	-0.332*	-0.339*	1					
MAS2	0.315*	0.364*	-0.425*	1				
IPSA1	0.786*	0.718*	- 0.282*	0.281*	1			
IPSAV1	0.660*	0.718*	-0.268*	0.289*	0.718*	1		
BIFS1	- 0.392*	-0.399*	0.597*	-0.518*	-0.407*	- 0.363*	1	
MAS1	0.181*	0.258*	-0.345*	0.662*	0.228*	0.282*	-0.477*	1

*** $p < 0.001$. IPSA2 – Injection Phobia Scale-Anxiety, filled in by the study participants themselves; IPSAV2 – Injection phobia scale (IPS) – Avoidance Scale, filled in by the study participants themselves; BIFS2 – Blood/Injection Fear Scale, filled in by the study participants themselves; MAS2 – Medical Avoidance Survey, filled in by the study participants themselves; IPSA1 – Injection Phobia Scale-Anxiety, filled in by the study investigators; IPSAV1 – Injection phobia scale (IPS)-Avoidance Scale, filled in by the study investigators; BIFS1 – Blood/Injection Fear Scale, filled in by the study investigators; MAS1 – Medical Avoidance Survey, filled in by the study investigators.**

Discussion

Both scales of the Professor Lars-Göran Öst's questionnaire [10] – IPS-Anxiety and IPS-Avoidance have excellent psychometric properties [11–13]. Reliability, contt validity, criteria validity and structure validity, as the most important psychometric properties were examined for the original version of the questionnaire in English. In accordance with the ISPOR guidelines we conducted the process of translating and cultural adapting of this questionnaire to Serbian language.

The psychometric properties of the Serbian version of the IPS-Anxiety and IPS-Avoidance scale are very similar with the original psychometric properties of these scales in English. The Serbian translation of these two scales showed high internal consistency, whereby the IPS-Anxiety scale showed slightly higher internal consistency than the IPS-Avoidance which is in accordance with the original scale [10]. Internal consistency of the translated questionnaire was higher when the participants answered to the questions by themselves, without interference of the investigator. Also, the Serbian version of the scale showed a satisfactory temporal stability.

Concerning the factor analysis, there were no significant differences about these two scales. Factor analysis of the first scale of this questionnaire – IPS-Anxiety suggests that there are two factors and this is in accordance with the results of other studies. We called these two factors as the Indirect Experience (refers to a type of fear which Olatunji et al. [12] called the Distal Fear) and the Direct Experience (refers to a type of fear which Olatunji et al. called the Contact Fear). The first factor analysis of the IPS-Anxiety scale was made in the study of Olatunji et al. [12] and these authors found 12 complex items and two lower order factors labeled as the Distal Fear and Contact Fear. However, the correlation between these two factors was high, so they considered that one-factor model would be quite good. The correlation between our two factors was also good and since the factors we extracted had no theoretical background, our conclusion about factor analysis of the IPS-Anxiety is in some way similar, i.e., the scale should not be divided into domains. On the other hand, the factor analysis of the IPS-Avoidance scale in English was not made previously, so we could not compare our results. Our factor analysis also suggested that there were two factors with a good correlation between them. These factors were similar to those in factor analysis for the IPS-Anxiety: nine questions referred to the indirect fear of injections (Indirect Experience), which people experience when they talk about injections or when they watch other people who receive injections, while the other nine questions referred to the direct fear of injections (Direct Experience), which people experience in the moments of receiving injections.

In both scales, the questions that had the highest average score where those that considered intravenous injection and injection of an anesthetic by dentist. Results from other studies also indicated high level of fear from these two kinds of injections [20–22]. Adherence to injections is important for a success of therapy and one of the most important factors which contribute to a low level of injection adherence is certainly phenomenon of injection phobia [23]. Considering these facts, it is very important to develop the instruments which could be used for the assessment of injection phobia. Not long ago, in Serbia, physicians have got the opportunity to use the Serbian version of the Medical Fear Survey (MFS), as an instrument for assessing Blood, Injury, Injections and Related Stimuli (BIIRS) phobia [24]. However, more precise assessment of injection anxiety and injection-related could be made by the Serbian translation of the IPS-Anxiety and IPS-Avoidance.

Conclusion

The Serbain version of the IPS-Anxiety and IPS-Avoidance showed similar psychometric properties and similar factorial structure with the original English version. However, we must confess that our study has potentially important limitations in terms of differences in sociodemographic characteristics of the study population compared to the general population in Serbia. Considering this fact, we believe it is necessary to test these translated Serbian versions of the IPS-Anxiety and IPS-Avoidance on more representative sample of the Serbian population before we can give a firm conclusion and recommendation about possibility of using these scales for measuring anxiety and avoidance of injections in Serbian socio-cultural milieu.

Acknowledgements

We are grateful to Professor Lars-Göran Öst for his unconditional permission to translate the IPS-Anxiety and IPS-Avoidance to Serbian and use these translated versions for scientific purposes.

We also wish to thank Mrs. Jelena Jarčević, Mrs. Dušica Lazić and Dr Zan Friščić who kindly helped with the translation of the questionnaire.

We are also grateful to Radiša Pavlović, Ana Radovanović, Milena Jurišević, Ivana Jelić, Ana Divjak, Andjela Milojević and Marko Spasić for their help in data collecting.

This study was partially financed by grant No 175007, given by Serbian Ministry of Education, Science and Technological Development.

R E F E R E N C E S

1. *Kose S, Mandiracioglu A.* Fear of blood/injection in healthy and unhealthy adults admitted to a teaching hospital. Int J Clin-Pract 2007; 61(3): 453–7.
2. *Nir Y, Paz A, Sabo E, Potasman I.* Fear of injections in young adults: Prevalence and associations. Am J Trop Med Hyg 2003; 68(3): 341–4.
3. *Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, Jamal A, Parikh C, Smart S,* et al. Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. Vaccine 2012; 30(32): 4807–12.
4. *Sokolowski CJ, Giovannitti JA, Boynes SG.* Needle phobia: Etiology, adverse consequences, and patient management. Dent Clin North Am 2010; 54(4): 731–44.
5. *Deacon B, Abramowitz J.* Fear of needles and vasovagal reactions among phlebotomy patients. J Anxiety Disord 2006; 20(7): 946–60.
6. *Armstrong T, Hemminger A, Olatunji BO.* Attentional bias in injection phobia: Overt components, time course, and relation to behavior. Behav Res Ther 2013; 51(6): 266–73.
7. *Mollema ED, Snoek FJ, Adèr HJ, Heine RJ, van der Ploeg HM.* Insulin-treated diabetes patients with fear of self-injecting or fear

of self-testing: Psychological comorbidity and general well-being. J Psychosom Res 2001; 51(5): 665–72.

8. *Lilliecreutz C, Josefsson A, Sydsjö G.* An open trial with cognitive behavioral therapy for blood- and injection phobia in pregnant women-a group intervention program. Arch WomensMent Health 2010; 13(3): 259–65.
9. *Olatunji BO, Sawchuk CN, Moretz MW, David B, Armstrong T, Ciesielski BG.* Factor structure and psychometric properties of the Injection Phobia Scale-Anxiety. Psychol Assess 2010; 22(1): 167–79.
10. *Ost LG, Brandberg M, Alm T.* One versus five sessions of exposure in the treatment of flying phobia. Behav Res Ther 1997; 35(11): 987–96.
11. *Lilliecreutz C, Josefsson A.* Prevalence of blood and injection phobia among pregnant women. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87(12): 1276–9.
12. *Olatunji BO, Smits JAJ, Connolly K, Willems J, Lohr JM.* Examination of the decline in fear and disgust during exposure to threat-relevant stimuli in blood-injection-injury phobia. J Anxiety Disord 2007; 21(3): 445–55.
13. *Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A,* et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Value Health 2005; 8(2): 94–104.
14. *Andersson G, Holmes EA, Carlbring P.* Lars-Göran Öst. Cogn Behav Ther 2013; 42(4): 260–4.
15. *Streiner DL, Norman GR.* Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
16. *Janković SM.* Structure of design (plan) of research. In: *Janković SM,* editor. Research design. 1st ed. Kragujevac: Medical Society for Rational Therapy of the Republic of Serbia (Medrat) 2016. p. 3–25. (Serbian)
17. *Page AC, Bennett KS, Carter O, Smith J, Woodmore K.* The Blood-Injection Symptom Scale (BISS): Assessing a structure of phobic symptoms elicited by blood and injections. Behav Res Ther 1997; 35(5): 457–64.
18. *Kleinknecht RA, Thorndike RM, Walls MM.* Factorial dimensions and correlates of blood, injury, injection and related medical fears: cross validation of the medical fear survey. Behav Res Ther 1996; 34(4): 323–31.
19. *Hsieh YC, Liu HT, Cho YH.* Reducing fear in preschool children receiving intravenous injections. Hu Li Za Zhi 2012; 59(3): 79–86. (Chinese)
20. *Agdal ML, Raadal M, Skaret E, Kvale G.* Oral health and its influence on cognitive behavioral therapy in patients fulfilling the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV criteria for intra-oral injection phobia. Acta Odontol Scand 2010; 68(2): 98–105.
21. *Vika M, Skaret E, Raadal M, Ost LG, Kvale G.* One- vs. five-session treatment of intra-oral injection phobia: A randomized clinical study. Eur J Oral Sci 2009; 117(3): 279–85.
22. *Kalincik T, Spelman T, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, Grammond P,* et al. MSBase Study Group. Persistence on therapy and propensity matched outcomecomparison of two subcutaneous interferon beta 1a dosages for multiple sclerosis. PLoS One 2013; 8(5): e63480.
23. *Chapman KL, Delapp RC.* Nine Session Treatment of a Blood-Injection-Injury Phobia With Manualized Cognitive Behavioral Therapy: An Adult Case Example. Clin Case Studies 2014; 13(4): 299–312.
24. *Djokovic J, Milovanovic B, Milovanovic JR, Milovanovic O, Stojic I, Mrvic S,* et al. Translation of the Medical Fear Survey to Serbian: Psychometric properties. Hippokratia 2016; 20(1): 44–9.

Received on April 12, 2017.
Revised on May 18, 2017.
Accepted on May 22, 2017.
Online First May, 2017.