

УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ

Докторска дисертација

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА И
ТРОШКОВИ ЛЕЧЕЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА СТАРИЈЕ
ЖИВОТНЕ ДОБИ

Ментор:

Доц. др. Анета Перић

Кандидат:

Зорица Цветковић

Београд, 2019. године

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	4
1.1. Интеракције лекова	4
1.1.2. Клинички значај	5
1.1.3. Преваленција	5
1.1.4. Фактори ризика	6
1.1.5. Механизми интеракција лекова	6
1.1.5.1. Фармакокинетске интеракције.....	6
1.1.5.1.1. Интеракције на нивоу апсорпције лека.....	7
1.1.5.1.2. Интеракције на нивоу дистрибуције лека.....	8
1.1.5.1.3. Интеракције на нивоу метаболизма лека.....	9
1.1.5.1.3.1. Индукција и инхибиција ензима.....	9
1.1.5.1.4. Интеракције на нивоу излучивања лека.....	11
1.1.5.2. Фармакодинамске интеракције	13
1.1.5.2.1. Синергистичке (адитивне) интеракције.....	13
1.1.5.2.2. Антагонистичке интеракције	14
1.1.5.2.3. Интеракције на нивоу преузимања лека или неуротрансмитера	14
1.1.5.2.4. Интеракције као последица поремећаја у балансу течности и електролита..	15
1.1.5.2.5. Индиректне фармакодинамске интеракције	15
1.1.6. Интеракције лекова са биљним производима	16
1.2. Неодговарајуће прописивање лекова	17
1.2.1. Старење популације	17
1.2.2. Неодговарајуће прописивање лекова старијим особама.....	18
1.2.3. Неодговарајуће прописивање и појава нежељених реакција на лек.....	18
1.2.4. Критеријуми за оцену неодговарајућег прописивања лекова.....	19
1.2.5. Утицај неодговарајућег прописивања лекова на трошкове лечења	20
1.3. Трошкови лечења	21
1.3.1. Врсте трошкова	21

1.3.2. Временско усаглашавање трошкова, извори за процену трошкова и перспективе	23
1.3.3. Врсте фармакоекономске анализе	23
2. РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ.....	25
3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	26
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	27
4.1. Дизајн студије	27
4.2. Извори података и селекција пацијената.....	29
4.3. Обележја посматрања	29
4.4. Идентификација и анализа потенцијалних интеракција лекова	30
4.5. Статистичка обрада података	30
4.5.1. Снага студије.....	30
5. РЕЗУЛТАТИ.....	32
5.1. Демографски подаци и клиничке карактеристике испитаника	33
5.2. Лекови прописани на образац лекарског рецепта	37
5.2.1. Прописивање лекова по АТС групама	38
5.3. Лекови који могу довести до испољавања клинички значајних интеракција регистровани употребом софтвера <i>Drug Interaction Checker</i>	41
5.4. Заступљеност потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима међу прописаним лековима	51
5.5. Корелација.....	55
5.5.1. Корелација између појаве клинички значајних интеракција и броја истовремено примењених лекова.....	55
5.5.2. Корелација између појаве клинички значајних интеракција и броја коморбидитета	55
5.5.3. Корелације између појаве клинички значајних интеракција и старости пацијената	56
5.5.4. Корелација између појаве клинички значајних интеракција и броја потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима међу прописаним лековима.....	57
5.6. Трошкови лечења пацијената	62

5.6.1. Трошкови лечења код пацијената са клинички значајним интеракцијама.....	62
5.6.2. Трошкови лечења код пацијената без појаве потенцијалних клинички значајних интеракција	64
5.6.3. Укупни трошкови лечења после замене лекова који могу да изазову клинички значајне интеракција одговарајућим, безбеднијим лековима у поређењу са трошковима лечења пре спроведене интервенције	66
5.7. Анализа прихваћености предложених измена терапије од стране лекара	67
6. ДИСКУСИЈА.....	68
7. ЗАКЉУЧАК.....	86
8. ЛИТЕРАТУРА.....	87
9. ПРИЛОЗИ.....	103
Прилог 1. Одлука Етичког одбора	103
Прилог 2.а Обавештење за пацијента.....	104
Прилог 2.б Пристанак информисаног пацијента	104
Прилог 3. Протокол истраживања.....	105
Прилог 4. Упитник о терапији пацијента.....	106
Прилог 5. Предлог интервенције.....	108
Прилог 5. б Подаци ординирајућег лекара	108
Прилог 6. STOPP: Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions....	109
Прилог 7. Лекови прописани пацијентима по АТС групама и старосним категоријама.....	111
Прилог 8. Лекови прописани пацијентима по АТС групама.....	113

1. УВОД

Савремену фармакотерапију карактерише све већа заступљеност лекова готово у свим сферама живота човека. Стога не чуди што се последњих година предузимају бројне мере како би се осигурала њихова безбеднија примена. Према подацима из литературе, сваке године, у просеку, 5-10% особа буде примљено на болничко лечење због нежељених реакција на лек (НРЛ). Код исто толико хоспитализованих пацијената региструју се озбиљни нежељени ефекти. Поред тога, НРЛ утичу и на квалитет живота, смањују поверење пацијената у лекаре, код многих доводе до ређег коришћења ефикасних лекова, а често личе и на симптоме појединих болести што компликује дијагностику, успорава излечење и, коначно, повећава трошкове лечења (1, 2). НРЛ су међу водећим узроцима морталитета и морбидитета и одговорне су за додатне компликације и продужетак хоспитализације пацијената. Заступљеност НРЛ и оптерећење које представљају за здравствене системе је велико, али се оно може спречити, ако узмемо у обзир да су у великом броју случајева НРЛ последица интеракција лекова које се могу избећи (3). Овај проблем посебно је изражен код особа старије животне доби које, због присуства већег броја коморбидитета, неминовно морају да узимају већи број лекова чиме се повећава ризик од могућих интеракција лекова са нежељеним исходом (4). Због тога се последњих година широм света спроводе истраживања са циљем изналажења начина да се овој, посебно вулнерабилној групи пацијената, пружи максимално ефикасна и безбедна терапија која неће додатно да наруши њихов квалитет живота.

1.1. Интеракције лекова

1.1.1. Дефиниција

Интеракције лекова подразумевају модификацију фармакодинамских и/или фармакокинетских особина једног лека услед претходне или истовремене примене другог лека, односно појаву када фармаколошки ефекат два или више истовремено примењених лекова није директна функција њихових појединачних ефеката, већ се клинички манифестује као синергизам (ефекат истовремене употребе два лека већи је од збира појединачних ефеката), антагонизам (дејство једног лека је често смањено или потпуно блокирано у присуству другог лека) или идиосинкразија (пренаглашена реакција организма на лек) (5, 6). Интеракције лекова се убрајају у медицинске грешке које се могу спречити (7).

1.1.2. Клинички значај

Клинички значајне интеракције лекова су оне чије последице (промена терапијске ефикасности и/или токсичности лека) захтевају праћење исхода, корекцију дозирања или чак примену одређених терапијских интервенција, због чега се препоручује избегавање истовремене примене лекова који улазе у такве интеракције или, ако се ипак морају применити истовремено, пажљиво праћење стања пацијента. У литератури се у клинички значајне интеракције најчешће убрајају оне које за последицу имају умерена до озбиљна нежељена дејства (5, 6).

До сада спроведена истраживања показала су да код старијих особа истовремена употреба већег броја лекова у терапији чешће доводи до појаве интеракција лекова у односу на млађе старосне групе (4, 8-10). Такође, код њих се чешће региструју значајне интеракције лекова са потенцијалним нежељеним реакцијама (4, 11-14). Већина нежељених ефеката и интеракција лекова може се предвидети, самим тим и спречити ако се води рачуна о стању болесника, особинама примењених лекова (механизам деловања, нежељена дејства, дозирање, мере опреза, контраиндикације), као и познавањем одговарајућих терапијских алтернатива.

1.1.3. Преваленција

Упркос доказима, у претходном периоду мало студија се бавило испитивањем преваленције клинички значајних лек-лек интеракција (кзЛЛИ) код старијих особа. Фокус је био на претклиничким истраживањима лекова, истраживањима која су укључивала здраве добровољце, особе средњих година или високо специфичне групе пацијената, али данас се све више студија бави фармакоепидемиолошким испитивањима на старијој популацији пацијената.

Истраживања су показала да преваленција кзЛЛИ варира у опсегу од 5% до 80% (15-19). Овај велики распон вредности преваленције највероватније зависи од многих фактора као што су одређене навике у прописивању лекова, броја прописаних лекова, карактеристика популације, дизајна студије и методологије (17, 20).

Неколико студија се бавило одређивањем инциденције интеракција лекова у ванболничким условима. У Сједињеним Америчким Државама (САД), у студији спроведеној у ванболничким апотекама, утврђена је инциденција потенцијалних интеракција лекова од 4,1% (21), док је у студији спроведеној у Шведској инциденција износила 1,9%. Иако се сматра да је укупна инциденција интеракција лекова мала

(<1%), интеракције лекова представљају значајан проблем узимајући у обзир број пацијената у свету, као и могући последични морбидитет и морталитет (22).

1.1.4. Фактори ризика

Генерално посматрано, појави кзЛЛИ више су изложени пацијенти са већим бројем морбидитета и они који у својој терапији употребљавају већи број лекова, а утицај пола и старосне доби се разликује у појединим студијама (7, 23-26).

У неким истраживањима старосна доб није била предиктор за изложеност пацијената потенцијалним кзЛЛИ (24, 25), док је у другим студијама старосна доб утицала на појаву кзЛЛИ (16, 23, 27). Слична ситуација је и са утицајем пола на изложеност пацијената кзЛЛИ. У појединим студијама пол није био предиктор изложености кзЛЛИ (23), у неким студијама је идентификован женски пол као фактор ризика (11, 26, 27), а у другима студијама мушки пол је био позитиван предиктор изложености кзЛЛИ (7, 28).

Поједина истраживања су показала да одређене дијагнозе, на пример хипертензија, дијабетес и срчани проблеми могу бити предиктори за појаву кзЛЛИ (11, 29). Поред тога, прописивање лекова из појединих анатомско-терапијско-хемијских (АТС) група може утицати на појаву кзЛЛИ (26, 30). На пример, неке студије су регистровале највећи утицај лекова који делују на крв и крвотворне органе и кардиоваскуларни систем (26), док су у другим студијама на појаву кзЛЛИ утицали лекови за лечење болести дигестивног система и метаболизма, нервног и респираторног система (30).

1.1.5. Механизми интеракција лекова

Интеракције лекова у односу на механизме настанка можемо поделити у две основне групе: фармакокинетске и фармакодинамске. Међутим, интеракције лекова често су последица више механизма (31).

1.1.5.1. Фармакокинетске интеракције

Фармакокинетске интеракције обухватају све интеракције које могу утицати на процесе апсорпције, дистрибуције, метаболизма и излучивања лекова (такође су познате под називом АДМЕ интеракције) (32). Ове интеракције могу довести до промена у концентрацији лека на месту дејства и, последично, испољавања токсичности или смањења ефикасности датог лека (31).

1.1.5.1.1. Интеракције на нивоу апсорпције лека

Већина интеракција на овом нивоу имају као последицу самањење апсорпције једног лека под дејством другог лека, док мањи број интеракција лекова резултира повећањем апсорпције. За лекове који се дају у хроничној терапији и у више доза (нпр. варфарин), брзина апсорпције обично не игра значајну улогу. С друге стране, код лекова који се дају у једној дози (акутна употреба), са намером да се брзо апсорбују (нпр. аналгетици као што је парацетамол, код кога је неопходно брзо постићи високу концентарцију), смањење брзине апсорпције може довести до изостанка жељеног ефекта (33). Ако је брзина елиминације велика, смањење апсорпције може бити узрок изостанка терапијског ефекта (31).

Промене у гастричној рН више утичу на брзину апсорпције него на укупну биорасположивост. Повећање рН настало после примене антагониста H_2 рецептора, може значајно смањити апсорпцију кетоназола и итраконазола. Апсорпција флуконазола не зависи у великој мери од промена у гастричној рН. Алкализирајући ефекат антацида на гастроинтестинални тракт (ГИТ) је пролазан и може се смањити ако се између лека, који потенцијално може ступити у интеракцију са антацидом, и антацида направи временски размак од 2-3 часа (34-37). Магнезијум хидроксид узрокује пролазно повећање гастричног рН и може довести до повећања биорасположивости неких нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ), нпр. ибупрофена (38).

Формирање комплекса може значајно смањити биорасположивост лекова. Бифосфонати, који се користе у лечењу остеопорозе, имају јако ниску биорасположивост (0,5%-2%). Јони калцијума из минералних вода или млека могу још додатно смањити њихову биорасположивост. Такође, тетрациклини могу стварати херлате са неколико двовалентних и тровалентних јона метала, као што су калцијум, бизмут и гвожђе, и формирати комплекс који се слабо ресорбује и слабијег је антибактеријског ефекта. Прављење временског размака од 2-3 часа између примене тетрациклина и поменутих минерала, у одређеној мери може смањити овај тип интеракција (33, 39-41).

Лекови који утичу на брзину пражњења желуца или мотилитет цревног тракта могу утицати на апсорпцију других лекова. Нпр. леводопа се метаболише у мукози

желуца, и ако се одложи пражњење желуца, мање непромењеног лека се може апсорбовати (42).

Парацетамол као слаба киселина (pKa 9,5), која се у великој мери налази у нејонизованој форми и у желудачном и у цревном соку, користи се као модел за студије апсорпције, јер је његова брзина апсорпције у директној вези са брзином пражњења желуца (43).

Орална биорасположивост неких лекова зависи и од активности транспортних протеина који избацују лекове који су дифундовали кроз мукозу црева назад у цревни волумен. Данас је најбоље изучен П-гликопротеин (енгл. *P-glycoprotein* - P-gp). Дигоксин је супстрат P-gp, па лекови који индукују овај протеин могу смањити биорасположивост дигоксина (44-46).

Такође, промене у цревној флори могу да утичу на апсорпцију лекова који се првенствено ресорбују дуж танког црева. У око 10% пацијената дигоксин се значајно метаболише посредством цревних бактерија. Инхибиција метаболизма под дејством еритромицина, тетрациклина и других антибиотика широког спектра деловања може удвостручити плазма концентрацију дигоксина (47).

1.1.5.1.2. Интеракције на нивоу дистрибуције лека

Након ресорпције, лек се дистрибуира на место дејства и у току овог процеса може ступити у интеракције са другим лековима. У пракси, главни механизам ове врсте интеракција је дислокација са везујућих места протеина. Интеракције које су последица дислокације са везујућих места протеина се дефинишу као смањење у количини лека везаног за протеин услед присуства другог лека који се надмеће за исти везујући протеин, што резултује повећањем количине слободне фракције истиснутог лека. Многи лекови и њихови метаболити се у великој мери везују за протеине плазме. Генерално, кисели лекови се предоминантно везују за албумин и то не увек за исто везујуће место. Базни лекови, као што су трициклични антидепресиви, лидокаин, дизопирамид и пропранолол се везују за реактивни протеин акутне фазе, α -1-кисели гликопротеин, али и за албумин (48).

Лек који смањује везивање за протеине са 99% на 95% требало би да повећа концентрацију слободних активних молекула лека са 1% на 5%. Ово повећање је значајно само ако је већи део лека распоређен у плазми, а мањи у ткивима, тако да ово утиче само на лекове са малим волуменом дистрибуције (Vd). Овај пример обухвата

оралне антикоагулансе, као што је варфарин (99% везивање, $V_d = 9L$). Многи лекови који се у великој мери везују за протеине плазме, а супстрат су за дислокацијске интеракције (нпр. варфарин, метотрексат, валпроат) имају низак екстракциони однос, па је повећање фракције слободног лека праћено повећаним клиренсом, тако да је ефекат изложеног лека практично независан од степена везивања за протеине (49).

1.1.5.1.3. Интеракције на нивоу метаболизма лека

Иако се неколико лекова излучује из организма путем урина у непромењеном облику, већина подлеже хемијским променама у организму, трансформишући се у облик који је мање растворљив у липидима и који се лакше излучи из организма путем бубрега. Ове хемијске промене познате су под разним називима као што су: метаболизам, биотрансформација, биохемијска деградација или, понекад, и детоксификација. Метаболизам неких лекова дешава се у серуму, бубрезима, кожи и цревима, али у највећем броју случајева одвија се посредством ензима из комплекса цитохрома P450 (CYP450), локализованих на мембранама ендоплазматског ретикулума ћелија јетре. CYP450 обухвата фамилију састављену од великог броја ензима и повезаних изоензима. Најзначајнији изоензими су CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 (32, 50-53).

Значај ових ензима за интеракције је у томе што лекови, који се понашају као индуктори или инхибитори ензима, могу утицати на метаболизам лекова. На пример, омепазол има потенцијал да инхибира метаболизам лекова који се највећим делом метаболишу преко подфамилије CYP2C (нпр. диазепам), али не и оних који се доминантно метаболишу посредством подфамилије CYP1A (нпр. теофилин), подфамилије CYP2D (нпр. пропранолол) или CYP3A (нпр. циклоспорин) (31, 54-56).

1.1.5.1.3.1. Индукција и инхибиција ензима

Најјачи индуктори ензима који су у клиничкој употреби су карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин и рифампицин. Лекови индуктори ензима са кратким полувременом живота (нпр. рифампицин) ће брже довести до индукције метаболизма него лекови са дужим полувременом живота (нпр. фенитоин), јер брже достижу равнотежну концентрацију (57, 58).

Обим индукције ензима зависи од лека и његове дозе, али да би се индукција остварила у пуном обиму потребно је да прође неколико дана, па чак и 2-3 недеље, а може потрајати исти временски период и након обустављања примене лека који делује

као индуктор ензима. Ако један лек смањује ефекат другог посредством индукције ензима, могуће је превазићи ову интеракцију једноставним повећањем дозе погођеног лека, али ово захтева праћење терапије, а постоји и ризик да се по укидању лека, индуктора ензима, заборави на смањење дозе погођеног лека (32, 59).

У организму су заступљеније реакције инхибиције него индукције ензима. Последица тога је смањење метаболизма погођеног лека, што доводи до његовог нагомилавања у телу, а то се обично манифестује повећањем концентрације лека. За разлику од индукције ензима, за коју је некад неопходан дужи временски период да се у потпуности манифестује, инхибиција ензима се дешава у току 2-3 дана и последично може довести до испољавања токсичних ефеката (60).

Клиничка значајност ове врсте интеракција зависи од дозирања оба лека, промена у фармакокинетским карактеристикама погођеног лека и стања пацијента. Ова врста интеракција је вероватнија код лекова са уском терапијском ширином, као што су теофилин, орални антикоагуланси и фенитоин. Инхибиција метаболизма може проузроковати већи терапијски одговор са повећаним ризиком од токсичности. Друга значајна последица може бити смањење количине активних метаболита лека (31). Макролидни антибиотици (еритромицин, кларитромицин, азитромицин) су укључени у интеракције инхибиције посредством CYP3A4 изоензима у јетри и ентероцитима (61).

Неки инхибитори ензима, укључујући и макролиде, могу проузроковати нагомилавање лекова који имају потенцијал да пролонгирају QT интервал у електрокардиограму (ЕКГ) (62). Продужење QT интервала може узроковати аритмије, од којих су најкарактеристичније “torsades de pointes” (63). Механизам који је у основи ових аритмија је леком узрокована блокада реполаризујућих калијумових канала, што узрокује продужење акционог потенцијала и дужину трајања ране накнадне деполаризације (64).

Препорука је да се у двојној антиагрегационој терапији, ацетилсалицилна киселина (АСК) и клопидогрел, да би се смањио ризик од гастроинтестиналног крварења, користе и инхибитори протонске пумпе (ИПП). Међутим, студије су показале смањење ефикасности клопидогрела ако се примењује истовремено са ИПП. Механизам ове интеракције је инхибиција ензима цитохрома P450, и то CYP2C19 изоензима. Америчка Управа за храну и лекове (енг. *The Food and Drug Administration* - FDA) не препоручује истовремену употребу клопидогрела и лекова који инхибирају CYP2C19

изоензим (нпр. омепразол). Како је присуство ИПП и клопидогрела у плазми краткотрајно, временски интервал од 12-20 часова је довољан да се спречи компетитивна инхибиција метаболизма и на тај начин спрече евентуалне интеракције лекова на том нивоу. Препорука је да се ИПП узима пре доручка, а клопидогрел пред спавање. Алтернативно, ИПП се може узети пре вечере, а клопидогрел после ручка (65, 66).

Након апсорпције у танком цреву, лек се порталним крвотоком допрема до јетре пре него што се путем крви дистрибуира даље кроз организам. Неколико лекова високо растворљивих у липидима подлеже значајној биотрансформацији приликом првог пролаза кроз мембрану црева и јетру (67).

Зид црева садржи метаболишуће ензиме, пре свега изоензиме цитохрома P450. Постоје докази да неки лекови могу утицати на обим метаболизма првог пролаза кроз инхибицију или индукцију изоензима цитохрома P450 у зиду црева или јетри. Пример за ову интеракцију је ефекат сока грејпфрута, који инхибира изоензим CYP3A4, превасходно у цревима, услед чега се смањује метаболизам многих лекова који се одвија посредством овог изоензима (68, 69). Позната интеракција на овом нивоу је и она између амлодипина, блокатора калцијумових канала, који инхибише CYP3A4, и статина, који су супстрати за овај изоензим. Ова интеракција се често јавља код пацијената са хиперстеролемијом и хипертензијом који користе поменуте лекове. Како би се ублажио ризик од појаве миопатије, FDA је 2011. године препоручила ограничење дозе симвастатина (20 mg на дан) код његове истовремене употребе са амлодипином. Такође је примећено да је ова интеракција мање присутна у комбинацији са аторвастатином. Симвастатин има изражен метаболизам првог пролаза у зиду црева. Механизам интеракције симвастатина и амлодипина превасходно иде посредством инхибиције CYP3A4 у цревима од стране амлодипина, док је интеракција са аторвастатином посредована инхибицијом CYP3A4 у јетри (67).

1.1.5.1.4. Интеракције на нивоу излучивања лека

Са изузетком инхалационих анестетика, већина лекова се из организма излучује или путем жучи или путем урина. Крв која улази у бубрег путем бубрежних артерија доспева у тубуле гломерула, где довољно мале молекуле пролазе кроз поре гломеруларне мембране (нпр. вода, со, неки лекови) и филтрирају се у лумен тубула. Велике молекуле бивају враћене у крв. Крв пролази кроз остале делове бубрежних

тубула где се помоћу активног транспорта, уз потрошњу енергије, из крви одстрањују лекови и њихови метаболити и екскретују у тубуларни филтрат. Ћелије реналних тубула додатно поседују активне и пасивне транспортне системе за реапсорпцију лекова, па дејством одређених лекова могу наступити промене на нивоу рН урина, активних транспортних система и прокрвљености бубрега и изменити излучивање лекова (70).

Као и код апсорпције лека у цревима, пасивна реапсорпција лека на нивоу бубрега зависи од обима у којем је лек присутан у нејонизованом облику растворљивом у липидима, што зависи од рК лека и рН урина. Промене у вредностима рН урина могу повећати количину лекова у јонизованом облику (алкални урин за киселе лекове, кисели урин за базне лекове) што доводи до повећања излучивања лека, док промене рН урина у супротном правцу повећавају задржавање лека у организму. Клинички значај ове врсте интеракција је мали, јер је велики број лекова у облику слабих база или слабих киселина, а већина се метаболише у јетри до неактивних облика, тако да се мали део излучује урином у непромењеном облику (71).

Лекови који користе неки од активних транспортера у реналним тубулима могу се надметати једни са другима у процесу излучивања и проузроковати нагомилавање и токсичност. Повећање токсичности метотрексата примећено је код пацијената који су истовремено у терапији користили салицилате или друге НСАИЛ. Испољавање токсичности је вероватније код пацијената са оштећеном функцијом бубрега (72).

Интеракције лекова могу бити последица промена на нивоу активност Р-гр. Овај гликопротеин је ефлуксна пумпа локализована на мембранама неких ћелија, и може да потпомогне излазак метаболита и лекова ван ћелије, па тиме утиче на обим апсорпције у цревима, на дистрибуцију у мозак, тестисе или плаценту и на излучивање у урин и жуч. Активност ове пумпе може се индуковати (рифампицин, ритонавир, кантарион) или инхибирати неким лековима (амјодарон, аторвастатин, фелодипин, пропранолол) (6, 73).

Постоји одређено преклапање између инхибитора ензима СYP3A4 и Р-гр јер су многи лекови који су супстрат за СYP3A4 истовремено и супстрат за Р-гр (нпр. дигоксин и парацетамол) (74). Показано је да су неки статини, нарочито аторвастатин и ловастатин, истовремено инхибитори Р-гр и метаболишу се посредством СYP3A4 (75). Аторвастатин инхибира секрецију дигоксина за 58% (слично инхибицији примећеној

код верапамила), па зато FDA препоручује мониторинг нивоа дигоксина код пацијената који истовремено користе оба лека (76).

1.1.5.2. Фармакодинамске интеракције

У фармакодинамске интеракције се убрајају оне интеракције код којих се ефекат једног лека мења у присуству другог лека и то на његовом месту деловања. Понекад се лекови директно надмећу за одређене рецепторе (нпр. β_2 -агонисти, као што је салбутамол, и β -блокатори, као што је пропранолол), али често је интеракција индиректна и подразумева промене на нивоу физиолошких процеса. Интеракције ове врсте је теже класификовати у односу на фармакокинетске интеракције. Треба нагласити да су фармакодинамске интеракције честе, али су, понекад, тешко препознатљиве, посебно ако нису до краја разјашњени механизми дејства интерагујућих лекова (77).

1.1.5.2.1. Синергистичке (адитивне) интеракције

Ако се два лека истог фармаколошког ефекта дају истовремено, може доћи до адитивног ефекта. На пример, алкохол је депресор централног нервног система (ЦНС), ако се узме у умереној количини заједно са неким од лекова који такође делују депресорно на ЦНС (нпр. анксиолитици, хипнотици), примењеним у терапијским дозама, може проузроковати претерану поспаност. Адитивност ефеката може да буде жељена, али, исто тако, као у претходном примеру, може резултирати нежељеним ефектима (78).

Понекада су адитивни ефекти искључиво токсични (нпр. адитивна ототоксичност, нефротоксичност, депресија костне сржи, продужење QT интервала). За ефекте лекове који се овако понашају често се користе термини као на пример адитиван, збиран, синергистичан или потенцирајући ефекат. Ови термини у фармакологији имају тачно одређено значење, али се у овим ситуацијама често користе као синоними, јер је у пракси немогуће утврдити обим повећања активности, односно да ли је заједнички ефекат једнак збиру појединачних ефеката или не (32). На пример, истовремена употреба лекова са аритмогеним потенцијалом, као што су антиаритмици, неуролептици, трициклични антидепресиви и они који доводе до дисбаланса електролита (нпр. диуретици), може проузроковати вентрикуларне аритмије и такве комбинације лекова би требало избегавати. У **Табели 1** су наведени примери лекова који учествују у синергистичким (адитивним) интеракцијама (31).

Табела 1. Лекови који учествују у синергистичким (адитивним) интеракцијама

Лекови који ступају у интеракције	Фармаколошки ефекат
НСАИЛ и варфарин	Повећан ризик од крварења
АЦЕ инхибитори и диуретици који штеде калијум	Повећан ризик од хиперкалијемije
Верапамил и β -блокатори	Брадикардија и асистолија
Неуромускуларни блокатори	Појачање неуромускуларне блокаде
Алкохол и бензодиазепини	Појачање седације
Клозапин и клотримоксазол	Повећан ризик од депресије костне сржи
НСАИЛ - нестероидни анти-инфламаторни лекови; АЦЕ - ангиотензин конвертујући ензим	

1.1.5.2.2. Антагонистичке интеракције

НСАИЛ могу смањити антихипертензивни ефекат инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима (АЦЕ инхибитора). Главни механизам ове интеракције у гломерулима своди се на локално смањење синтезе простагландина Е2 који су одговорни за синтезу ренина. У контролисаној клиничкој студији, крвни притисак здравих добровољаца, који су користили лизиноприл је порастао за 7 до 9 mmHg када им је истовремено у терапију укључен и пироксикам. У скорије време је потврђено да ова иста интеракција постоји и између НСАИЛ и антагониста ангиотензинских рецептора (АТ₂ антагониста) (79). Неки од примера наведени су у **Табели 2** (32).

Табела 2. Антагонистичке интеракције лекова

Погођени лек	Лек који ступа у интеракцију	Резултат интеракције
АЦЕ инхибитори или диуретици Хенлеове петље	НСАИЛ	Смањење антихипертензивног ефекта
Антикоагуланси	Витамин К	Изостанак или смањење антикоагулантног ефекта
Антидијабетици	Глукокортикоиди	Смањење хипогликемијског ефекта
Антинеопластици	Мегестрол	Смањење антинеопластичног ефекта
Леводопа	Антипсихотици (са ефектом смањења нивоа допамина)	Смањење или изостанак антипаркинсоничног ефекта леводопе
Нестероидни антиинфламаторни лекови- НСАИЛ; ангиотензин конвертујући ензим- АЦЕ		

1.1.5.2.3. Интеракције на нивоу преузимања лека или неуротрансмитера

У присуству другог лека, неки лекови који делују на нивоу адренергичких неурона, могу бити спречени да дођу до свог места деловања. Трициклични антидепресиви спречавају поновно преузимање норадреналина у периферним адренергичким неуронима. Због тога, код пацијената на терапији трицикличним

антидепресивима, а којима је парентерално укључен норадреналин, може доћи до потенцирања његовог ефекта (32). Терапијске дозе амфетамина, псеудоефедрина, фенотиазина и трицикличних антидепресива могу смањити антихипертензивни ефекат блокатора адренергичких неурона путем компетитивног спречавања њиховог приступа местима складиштења норадреналина (80).

Педесетих година прошлог века, пријављене су озбиљне, по живот опасне нежељене реакције код пацијената који су узимали ипрониазид, инхибитор моноаминооксидаза (МАО), када им је у терапију уведен меперидин. Разлог те нежељене реакције је тада био непознат, премда ни дан данас није у потпуности разјашњен. Претпоставља се да долази до претеране стимулације 5-НТ_{1А} и 5-НТ_{2А} рецептора услед комбинованог деловања ова два лека (81).

1.1.5.2.4. Интеракције као последица поремећаја у балансу течности и електролита

Промене у балансу електролита могу довести до промене ефекта лекова, нарочито оних који делују на нивоу миокарда, неуромишићне трансмисије и бубрега. Значајна интеракција је потенцирање ефеката срчаних гликозида, као што је дигоксин, у присуству диуретика и других лекова који доводе до снижења концентрације калијума у плазми. Слично, диуретикама изазвана хипокалемија повећава ризик од развоја вентрикуларних аритмија повезаних са антиаритмцима као што су соталол, прокаинамид и амјодарон. АЦЕ инхибитори имају ефекат штедње, односно чувања калијума, тако да истовремена употреба суплемената калијума и диуретика који штеде калијума (спиронолактон и еплеренон) може довести до опасних хиперкалемија, нарочито код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега (82).

1.1.5.2.5. Индиректне фармакодинамске интеракције

Постоје бројне индиректне фармакодинамске, потенцијално клинички значајне интеракције. Код инсулин зависних дијабетичара опоравак након хипогликемије може бити успорен у присуству пропранолола. Такође, хипогликемијски ефекат деривата сулфонилурее понекад може бити смањен у присуству β -блокатора. Неселективни β -блокатори блокирају мобилизацију глукозе из јетре тако да може доћи до одлагања опоравка након хипогликемије. Они такође могу блокирати β_2 -рецепторе локализоване у панкреасу који посредују у ослобађању инсулина, спречавајући ефекте деривата сулфонилурее. Пацијенти који у терапији дијабетеса користе инсулин или оралне хипогликемике могу да користе селективне β -блокаторе, али треба да буду упознати са

чињеницом да се може јавити прикривање могуће хипогликемије, па је неопходно пажљиво пратити ниво глукозе у крви током њихове истовремене примене (83).

Употреба MAO инхибитора је често повезана са могућношћу појаве интеракција. Њихова комбинација са лековима који блокирају поновно преузимање серотонина је потенцијално фатална. Основа ове интеракције је највероватније последица повећања концентрације серотонина у ЦНС-у и може се описати као појава серотонинског синдрома кога карактеришу узнемиреност, збуњеност, убрзан рад срца и висок крвни притисак, проширење зеница, губитак координације мишића, тешко знојење, пролив, главобоља, грозница, а у тежим случајевима конвулзије, аритмије и поремећаји свести. Овај синдром се ретко јавља и то углавном код пацијената који примају комбинацију серотонергичких лекова (84, 85). Клиничари морају бити упознати са овим ретким, али потенцијално озбиљним проблемом.

1.1.6. Интеракције лекова са биљним производима

Последњих година на тржишту се налази све већи број биљних лекова и суплемената, па није изненађење да је повећан број пријава њихових интеракција са тзв. конвенционалним лековима. Најпознатије интеракције ове врсте су интеракције разних лекова са биљним лековитим производима на бази кантариона. Такође, постоје пријаве о интеракцијама између одређених лекова и других биљних производа, које у основи имају разне механизме, укључујући и адитивне фармаколошке ефекте (32, 86-88).

Препарати на бази екстракта листа гинко билобе се налазе први на листи најпродаванијих биљних препарата у САД и користе се због својих добро познатих антиоксидативних и неуропротективних ефеката (5). Разне су индикације код којих је доказана успешност терапије препаратима гинка, на пример деменција, амнезија, церебрална инсуфицијенција, анксиозност/стрес, тинитус, астма, интермитентна клаудикације, а у комбинацији са аспирином, користе се у лечењу тромбоза (89-92). У **Табели 3** наведене су неке од интеракција лекова са препаратима на бази гинка (93).

Табела 3. Интеракције лекова са препаратима на бази екстракта гинка

Лек	Ефекат интеракције	Механизам интеракције
Лекови за ЦНС		
алпразолам	Благо снижење ПИК алпразолама	Непознат
халоперидол	↑ ефикасности ↓ екстрапирамидални нежељени ефекти	Активни састојци гинка могу неутралисати слободне радикале настале услед допаминергичке активности
тразодон	↑ ризик седације	Непознат
Инхибитори протонске пумпе		
(омепразол)	↓ плазма концентрације, ↓ терапијски ефекат	Гинко билоба може повећати метаболизам у јетри (CYP2C19); могућа стимулација CYP3A4
НСАИЛ		
АСК	↑ ризик крварења	Непознат; могућ адитивни/синергистички ефекат на агрегацију тромбоцита
ибупрофен	↑ ризик крварења	Непознат; могућ адитивни/синергистички ефекат на агрегацију тромбоцита
Кардиоваскуларни лекови		
нифедипин	↑ плазма концентрације, повећани фармаколошки и нежељени ефекти	Инхибиција CYP3A4
Антикоагуланси		
варфарин	↑ ризик крварења	Адитивни/синергистички антикоагулантни ефекат
АСК-ацетилсалицилна киселина; НСАИЛ - нестероидни анти-инфламаторни лекови; ЦНС-централни нервни систем; ПИК – површина испод криве доза-концентрација лека у крви		

1.2. Неодговарајуће прописивање лекова

1.2.1. Старење популације

Старење популације доводи до повећања преваленције хроничних болести и повећане употребе здравствених ресурса и лекова (94). У већини европских земаља трошкови за издате лекове су у већем порасту у односу на бруто национални доходак, што може довести у питање одрживост јавних здравствених система (95). Прописивање лекова старијим особама је комплексан процес. Старији људи су често искључени из премаркетиншких студија лекова због етичких питања и физиолошких промена које настају старењем, а утичу на фармакокинетику и фармакодинамику лекова. Последишно, препоручене дозе за старије пацијенте се обично израчунавају екстраполацијом на основу података добијених истраживањима на младим и здравим особама, што може бити неодговарајуће (96, 97). Поред одговарајућег дозирања, лекари морају имати на уму да је прописивање лекова за ову групу пацијената отежано

присутством већег броја коморбидитета, а самим тим и применом већег броја лекова (98). Такође, разлике у општем здравственом статусу, осетљивости и (не) способности између пацијената се повећавају старењем (99). Сви ови фактори кумулативно утичу на одговор старијих пацијената на различите лекове, чинећи процес одабира лекова за ову популацију веома захтевним.

1.2.2. Неодговарајуће прописивање лекова старијим особама

Последњих година у многим земљама света спроводе се истраживања са циљем утврђивања потенцијално неодговарајућег прописивања (ПНП) лекова старијим особама и факторима који на то утичу (14). Постоји сагласност да је потенцијално неодговарајуће прописивање лекова чешће код старијих особа (100-103). Преваленција ПНП се креће у распону од 20% до 80% (104, 105). Овај распон преваленције или инциденције ПНП у студијама код старијих пацијената варира у зависности од организације здравственог система и карактеристика испитиване популације. Он такође зависи и од начина утврђивања неодговарајућег прописивања лекова. Студија спроведена у Шведској користила је пет различитих метода за процену ПНП и утврдила је да је 38% старијих особа имало ПНП идентификован бар једним методом. Ипак, преваленција је варијала у распону од 16% до 24% у зависности од метода који је коришћен (106). Студија спроведена у Србији на пацијентима старости ≥ 65 година установиола је да је код 27,3% пацијената било присутно неодговарајуће прописивање лекова (107). Galvin и сар. су истраживали преваленцију ПНП применом 26 STOPP критеријума (енг. *Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions*) на резултате добијене у TILDA (*The Irish Longitudinal Study on Ageing*) студији, и утврдили преваленцу од 14,6% (108).

1.2.3. Неодговарајуће прописивање и појава нежељених реакција на лек

Досадашња истраживања су показала да је прописивање већег броја лекова повезано са њиховим неодговарајућим прописивањем (109, 110). То је посебно изражено код старијих особа код којих су често присутни проблеми у вези са употребом лекова (појава НРЛ и хоспитализација) (111, 112). У систематском прегледу студија које су се бавиле овим проблемом код старијих особа, средња вредност преваленције НРЛ износила је 11 %, што потврђује да је појава НРЛ значајан проблем у овој популацији (95). У студији коју су извели Hamilton и сар. на пацијентима старијим од 65 година, хоспитализованим због акутних болести, утврђено је да су од свих

забележених нежељених догађаја после примене лекова, у 66,6% случајева НРЛ биле главни узрок хоспитализације или су значајно допринеле пријему у болницу; при томе, 68,9% ових нежељених догађаја су дефинитивно могли бити избегнути или су се потенцијално могли избећи (113). Такође, Fernández-Reguerio и сар. су у студији спроведеној на 100 пацијената старости ≥ 65 година, примљених на одељење интерне медицине, а који су у својој терапији имали бар један потенцијално неодговарајући лек (ПНЛ), истраживали везу између неодговарајуће прописаних лекова и НРЛ употребом Naranjo алгорита. Код укупно 97 пацијената утврђено је 26 НРЛ који су били у вези са неодговарајуће прописаним лековима утврђеним Beers-овим и STOPP критеријумима (114). Стога је неопходно пратити и оптимизирати прописивање лекова. Прописани лек се сматра неодговарајућим када је потенцијални ризик његове употребе већи од потенцијалне користи, као и ако постоји безбеднија терапеутска алтернатива која има сличне или боље ефекте (115-117). Поред броја дијагноза и броја лекова које узимају, показано је да је неодговарајуће прописивање лекова један од три најзначајнија фактора ризика који доводе до хоспитализације услед појаве НРЛ (118).

1.2.4. Критеријуми за оцену неодговарајућег прописивања лекова

Да би се проблем неодговарајућег прописивања код старијих особа могао открити, сачињени су бројни инструменти, тј. критеријуми за процену адекватности прописане медикаментозне терапије (119). Ови критеријуми, који мере потенцијално неодговарајуће прописивање као показатељ његовог квалитета у одређеној средини, могу се поделити на: (1) експлицитне и (2) имплицитне (120).

Експлицитни критеријуми настали су обједињавањем литературних података и субјективних мишљења експерата, а уз помоћ технике експертског консензуса у складу са основним принципима медицине засноване на доказима (121). Они представљају листу лекова које треба избегавати код старијих људи због ограничене ефикасности или ризика од нежељених дејстава (119).

Постоји више критеријуми за процену неодговарајућег прописивања лекова пацијентима старије животне доби. Beers-ови критеријуми су први пут представљени 1991. године (122). Од тог времена, опсежни напори су уложени у едукацију клиничара о овим критеријумима и њиховој примени у смислу побољшања квалитета медицинске неге старијих особа (123). Примена Beers-ових критеријума довела је до бројних проблема. Многи лекари су погрешно схватили њихову сврху, верујући да ови

критеријуми осуђују у целости примену укључених лекова (124). Будући да су Beers-ови критеријуми примарно намењени за америчко тржиште лекова (119), у Европи направљени нови критеријуми.

Данас се у европским земљама све више користе тзв. STOPP/START критеријуми (енг. *Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*). STOPP критеријуми односе се на лекове, разврстане према системима органа на које делују, које не би требало примењивати код старијих особа у одређеним ситуацијама, док START критеријуми садрже лекове чију би примену требало размотрити код старијих особа уколико не постоје контраиндикације за то. STOPP критеријуми садрже листу од 65 лекова (од чега само четири комбинације два лека), који би могли да погоршају постојеће стање код старијих особа, док START критеријуми садрже листу од 22 лека које треба применити за одређена обољења код старијих пацијената (14). STOPP критеријуми су први пут установљени 2008. године употребом Делфи концензус методе експерата из области геријатријске медицине, клиничке фармакологије, клиничке фармације, геријатријске психијатрије и опште праксе (125). Постоје бројне адаптације оригиналних STOPP/START критеријума за различите земље и различите услове примене (126-129). Ови критеријуми су осмишљени пре свега да помогну лекарима у доношењу најоптималнијих одлука у вези са прописивањем лекова старијим особама, али се данас користе и у многим истраживањима у геријатрији укључујући и фармакоепидемиолошке студије у тој популацији пацијената.

1.2.5. Утицај неодговарајућег прописивања лекова на трошкове лечења

Стандардна процена нових медицинских технологија и фармацеутских производа подразумева процену ефикасности, ефикасности и безбедности. Методологија за такве анализе је добро установљена, а студије безбедности и ефикасности су најчешће неопходне пре пуштања лека у промет. У последње време медицински истраживачи из разних области су развили нове технике за процену економских аспеката медицинске неге и нових медицинских технологија. Процене нових терапија подразумева не само ресурсе неопходне за дату терапију, већ и процену замене постојећих ресурса новим, као и здравствене исходе који су резултат такве терапијске интервенције. Здравствена економија не обухвата само процену трошкова нове терапије, већ процену њеног свеобухватног економског утицаја и клиничких ефеката (130).

Студије су показале да неодговарајуће прописивање лекова непотребно повећава трошкове и буџет за лекове, а не доводи до додатне терапијске користи. Иако је контрола трошкова незаобилазни део процене свеукупне ефикасности лекова, терапија не треба да угрози безбедност пацијената или да онемогући приступ неопходним лековима. Прописивање генеричких лекова и терапијске замене представљају методе контроле трошкова које не треба да утичу на квалитет медицинске неге и представљају алтернативу у случају када се мора искључити потенцијално неодговарајући лек (130).

Мали број студија је проучавао трошак за ПНП лекове у односу на укупан трошак за лекове. STOPP критеријуми и други критеријуми који се користе за утврђивање неодговарајућег прописивања лекова, узимају у обзир и контролу трошкова паралелно са повећањем адекватности прописивања. Искључивање из терапије потенцијално неодговарајућих лекова или лекова чија је ефикасност мала, може резултирати значајним уштедама буџета предвиђеног за лекове. Укупни трошкови за неодговарајуће прописане лекове у студијама спроведеним у Ирској и Великој Британији се крећу од 5-9% укупних трошкова за издате лекове. Дуплирање лекова из исте терапијске групе може довести до појаве нежељених ефеката и непотребног повећања трошкова. Студије су показале да су диуретици, варфарин, НСАИЛ, селективни инхибитори поновног преузимања серотонина, β -блокатори и АЦЕ инхибитори, лекови који најчешће доводе до нежељених реакција код старијих особа с последичним непотребним повећањем трошкова терапије (129, 131).

1.3. Трошкови лечења

Фармакоекономија се бави описом и анализом трошкова, ризика и користи терапијских програма, услуга или терапијских режима и поређењем трошкова и исхода алтернативних третмана, у циљу обезбеђења рационалне употребе лекова, дијагностичких и хируршких интервенција и других метода лечења. Методе фармакоекономског истраживања се деле на економске евалуационе методе и хуманистичке евалуационе методе (132, 133).

1.3.1. Врсте трошкова

Трошкови се израчунавају да би се проценили ресурси (или инпути) који се користе у производњи робе или услуге. Током 90-тих година двадесетог века, у литератури се наводи подела фармакоекономских трошкова у четири групе: директни

медицински трошкови, директни немедицински трошкови, индиректни трошкови и невидљиви трошкови (**Табела 4**) (134).

Директни медицински трошкови представљају трошкове који су најочигледнији и најлакши за израчунавање. Они представљају трошкове настале директно током спровођења терапије. Неки од примера за ову врсту трошкова су трошкови самих лекова, дијагностичких тестова, трошкови посета лекару (нпр. општа пракса, специјалистички прегледи, конзилијарна мишљења...), посета јединицама хитне помоћи, клиникама, трошкови хоспитализације (135).

Табела 4. Примери врста трошкова	
Категорија трошкова	Примери
Директни медицински трошкови	Лекови Праћење терапије леком Примена лекова Саветовање пацијената и консултације Дијагностички тестови Хоспитализација Посете клиникама Посете одељењу хитне помоћи Кућне посете лекара Превоз санитетом Нега пацијента
Директни немедицински трошкови	Путни трошкови ради обезбеђења медицинске неге (аутобус, такси...) Немедицинска нега везана за медицинско стање (храна, помоћ у кући) Хотелски трошкови за пацијента и чланове фамилије приликом лечења ван места боравка Брига о детету пацијената
Индиректни трошкови	Губитак радне продуктивности пацијента Губитак радне продуктивности неговатеља (нпр, родитељ, члан породице, комшија, пријатељ)
Невидљиви трошкови	Губитак продуктивности услед ране смртности Бол и патња Умор Анксиозност

Директни немедицински трошкови пацијената и њихових породица су директно повезани са лечењем, али по природи нису медицински. Примери ове врсте трошкова подразумевају трошкове путовања до лекара/клинике/болнице и назад, ако се пацијент лечи ван места свог пребивалишта; трошкови чувања деце пацијената; као и исхрана пацијента и његове породице у току лечења ван места пребивалишта (135).

Индиректни трошкови настају услед губитка продуктивности због болести или смртог случаја. Индиректна корист која може настати избегавањем индиректних

трошкова, подразумева добит насталу услед повећања продуктивности која је последица терапије односно лечења. Неки индиректни трошкови настају услед одсуствовања пацијента са посла због лечења (135).

Невидљиви трошкови подразумевају трошкове настале услед бола, патње, анксиозности или умора насталог као последица саме болести или терапије. Тешко је одредити новчану вредност ове врсте трошкова (136).

1.3.2. Временско усаглашавање трошкова, извори за процену трошкова и перспективе

Када се трошкови израчунавају на основу информација сакупљених у временском периоду дужем од годину дана неопходно је прилагодити трошкове, односно стандардизовати их. На пример, ако се пореде трошкови за лечење пацијента из 2005. и 2010. године, поређење трошкова не би било одговарајуће јер се трошкови лечења пацијената обично повећавају сваке године; можемо претпоставити да је трошак терапије у 2005. години био мањи и треба их прилагодити трошковима терапије у 2010. години пре директног поређења трошкова (136).

Извори за процену трошкова

Трошкови се понекад израчунавају директно у току самих истраживања, за сваког пацијента, кроз чување података у посебним фајловима. Понекада се трошкови израчунавају ретроспективно на основу података скупљених из медицинске документације или захтева за рефундацију трошкова, док се у одређеним случајевима за процену трошкова користе стандардизоване листе трошкова (137).

Перспективе

Како се трошкови разликују у зависности од тачке гледишта, перспектива било ког фармакоекономског истраживања се мора прецизирати. Друштво, здравствено осигурање (фонд који плаћа), носиоци здравствених услуга и пацијенти имају другачију перспективу трошкова лечења. Такође, организација финансирања здравствених услуга се разликује од земље до земље (138).

1.3.3. Врсте фармакоекономске анализе

У основи, постоје две врсте фармакоекономских анализа: анализа трошкова и трошак-исход (трошак-последица) анализа. У анализи трошкова перспектива је или из угла носиоца здравствене услуге или из угла носиоца финансирања здравственог

осигурања, без осврта на последице лечења од стране пацијента или носиоца здравствене услуге. У анализи трошкова, односно трошак-исход анализи, крајња тачка (исход) анализе је однос трошкова терапије од страна носиоца финансирања, односно мера исхода терапије. Основне врсте фармакоекономских анализа дате су у **Табели 5** (138).

Табела 5. Врсте фармакоекономских анализа		
Метод анализе	Мера трошка	Мера исхода
Анализа трошкова		
Трошак медицинске неге (терапије)	Валута	Валута
Анализа трошак-исход		
Трошак-исплативост (Cost-effectiveness)	Валута	Основна мера, нпр. сачуване године живота
Трошак-корисност (Cost-utility)	Валута	Прилагођене године живота
Трошак-корист (Cost-benefit)	Валута	Валута
Минимизација трошка (Cost-minimization)	Валута	Основна јединица или корист

Анализа трошкова представља нумеризацију утрошених здравствених ресурса, у овом случају лекова, посета лекару, дијагностичких тестова, итд. и новчане (валута) трошкове пружања неге одређеној популацији пацијената у одређеном временском периоду. Исходи који произилазе из неге се у овој анализи не разматрају (139, 140).

2. РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ

У савременој фармакотерапији смањење ризика од интеракције лекова има велики значај. Мере које доприносе смањењу ризика од интеракција лекова обухватају: идентификацију болесника са факторима ризика, познавање дејства лекова и њихове употребе, познавање терапијских алтернатива, индивидуализацију терапије и едукацију болесника о терапији, као и праћење терапије (133). На основу доступних података из литературе у нашој земљи нису до сада спровођена истраживања која су истраживала повезаност ПНП са кЗЛЛИ, као и утицај предлога измене терапије у смислу смањења кЗЛЛИ и трошкова лечења пацијената.

У ту сврху постављени су следеће хипотезе и циљеви истраживања:

1. Појава клинички значајних интеракција стоји у позитивној корелацији са бројем истовремено прописаних лекова, бројем присутних коморбидитета, животном доби пацијената, прописивањем потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима и повећава укупне трошкове лечења.
2. Корекција терапије у смислу замене лекова који могу да доведу до озбиљних интеракција, лековима који не доводе до клинички значајних интеракција, смањиће број потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима, као и укупне трошкове лечења.

3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Код пацијената старијих од 65 година, који се амбулантно лече:

1. утврдити који су лекови прописани на рецепт (у складу са АТС класификацијом), у којој количини, за коју индикацију и којим старосним подгрупама у овој популацији;
2. утврдити који прописани лекови могу довести до испољавања клинички значајних интеракција употребом софтвера *Drug Interaction Checker*;
3. утврдити заступљеност потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима међу прописаним лековима;
4. утврдити постојање корелације између појаве клинички значајних интеракција и следећих варијабли, појединачно и у комбинацији:
 - а. броја истовремено узетих лекова,
 - б. броја морбидитета,
 - в. старости пацијента,
 - г. броја потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима
5. израчунати укупне трошкове лечења код пацијената са идентификованим клинички значајним интеракцијама и упоредити их са трошковима лечења пацијената без могућности појаве клинички значајних интеракција;
6. израчунати укупне трошкове лечења после замене лекова који могу да изазову клинички значајне интеракције одговарајућим, безбеднијим лековима, и упоредити их са трошковима лечења пре спроведене интервенције;
7. пратити и анализирати прихваћеност предложених измена терапије од стране лекара.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Ово истраживање спроведено је уз сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије (ВМА) у Београду (Одлука Етичког одбора ВМА од 01.02.2017. године – **Прилог 1**). Сваки испитаник укључен у студију потписао је информисани пристанак (**Прилог 2**)

4.1. Дизајн студије

Спроведена је фармакоепидемиолошка, ретроспективно-проспективна, кохортна студија у којој је праћена могућност појаве клинички значајних интеракција лекова код амбулантно лечених пацијената старије животне доби (≥ 65 година). У случају идентификације клинички значајних интеракција лекова, фармацеут је интервенисао предлогом за измену терапије.

Према приложеном протоколу истраживања (**Прилог 3**) пацијенти који су уврштени у студију раздвојени су на основу присуства (студијска група) или одсуства (контролна група) лекова који могу дати клинички значајне интеракције, а који су им прописани на рецепт у претходних шест месеци (хронична терапија). Пре почетка истраживања пацијентима је детаљно објашњено шта обухвата истраживање, који подаци ће бити коришћени из њихове медицинске документације, у коју сврху, као и која питања ће им поставити фармацеут и/или лекар у упитнику о примени терапије, а све у циљу процене могућности испољавања клинички значајних интеракција, односно нежељених догађаја везаних за примену лекова. Након усменог упознавања са циљевима истраживања пацијенти су добили да потпишу сагласност за учествовање у истраживању. Учешће у истраживању било је добровољно. Пацијенти који су потписали сагласност за учествовање у истраживању анкетирани су од стране здравственог радника (фармацеута или лекара) у вези са препорученом терапијом (**Прилог 4**) да би се идентификовале могуће озбиљне нежељене реакције као последица интеракције лекова (чешће посете лекару, позив служби хитне помоћи, евентуална хоспитализација пацијента) и њима су из медицинске документације узети потребни подаци за даљу анализу. Лекарима пацијената код којих је идентификована појава могућих озбиљних интеракција лекова, дат је предлог за измену терапије (**Прилог 5**) у складу са актуелним терапијским водичима, а потом су пацијенти праћени током следећих шест месеци. У истом периоду праћени су и пацијенти у контролној групи. На крају тог периода, пацијенти из обе групе су поново анкетирани од стране здравственог радника и извршен

је поновни увид у њихову медицинску документацију у циљу преузимања релевантних података повезаних са примењеном терапијом.

Лекови прописани за сваког појединог пацијента који је укључен у истраживање проверени су на могуће интеракције лекова помоћу софтвера *Drug Interaction Checker* који се редовно ажурира, и слободно је доступан на сајту: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. У њему су интеракције на основу озбиљности последица сврстане у три групе: А) озбиљне (захтевају промену лека; ризик од могућих нежељених ефеката надвладава корист од такве терапије), Б) умерене (захтевају корекцију дозе и пажљиво праћење пацијента) и Ц) минималне (нису од значаја). Интеракције из категорија А и Б сматрају се клинички значајним и оне су узете у даља разматрања.

Неадекватност прописаних лекова процењивана је на основу напред наведених STOPP критеријума, и то применом скраћене верзије која обухвата првенствено лекове који се користе у ванболничкој пракси (**Прилог 6**) (129).

У обе групе пацијената спроведена је анализа укупних трошкова терапије, узимајући у обзир и трошкове настале услед потенцијалних компликација изазваних лековима, за период пре спровођења прве анкете (ретроспективна студија), а потом после шестомесечног проспективног праћења, када је пацијентима студијске групе извршена промена терапије (замена лекова који ступају у клинички значајне интеракције одговарајућом, безбеднијом алтернативом или корекција дозе). Приликом израчунавања трошкова узети су у обзир директни медицински трошкови (трошкови прописаних лекова у посматраном периоду, трошкови лекарских прегледа укључујући евентуалне интервенције службе хитне помоћи и/или хоспитализацију), а исти су изражени као месечни трошак по пацијенту (валута динар/еуро/долар). Будући да је временски период трајања студије износио једну годину (шест месеци ретроспективно и шест месеци проспективно праћење), није било потребно прилагођавање трошкова. Перспектива анализе је посматрана са стране носиоца финансирања, а то је Министарство одбране Републике Србије.

Уз претпоставку да је примена лека започета истог дана када је лек прописан, трајање терапије је изражено у данима, а због трошкова израчунавање у току шестомесечног периода праћења, примена лекова сведена је на просечну примену у току једног месеца.

4.2. Извори података и селекција пацијената

У истраживање су били укључени пацијенти старије животне доби (≥ 65 година), лечени амбулантно у Центру војномедицинских установа (ЦВМУ) Београд, којима је на рецепт прописано два или више лекова. У студију нису били укључени пацијенти који су у претходна три месеца имали неко акутно обољење, пацијенти са деменцијом и душевним обољењима, као и пацијенти са карциномом.

На основу могућег присуства потенцијалних, клинички значајних интеракција пацијенти су били подељени у две групе, упарене по полу:

- група I - присутна бар једна клинички значајна интеракција (интеракције групе А и/или Б).
- група II - без присуства клинички значајних интеракција (без познатих интеракција и/или интеракције групе Ц).

4.3. Обележја посматрања

Из медицинске документације (образац лекарског рецепта, здравствени картон, упитник, евиденција службе хитне помоћи) селекованих пацијената преузети су и обрађени следећи подаци:

- пол,
- године живота,
- број прописаних лекова,
- врста лека,
- количина,
- доза,
- индикација за коју је лек намењен,
- заступљеност потенцијално неодговарајућег лека међу прописаним лековима,
- потенцијалне нежељене реакције на лекове,
- чешће посете лекару,
- позиви хитне помоћи / хоспитализација
- промене терапије,

За класификацију болести коришћена је Међународна класификација болести – 10. ревизија (МКБ 10), а за класификацију лекова АТС класификација (141).

4.4. Идентификација и анализа потенцијалних интеракција лекова

Да би уврстили пацијенте у студију и формирали кохорте, лекови свих потенцијалних пацијената проверени су на могућност појаве клинички значајних интеракција употребом софтвера *Drug Interaction Checker*. Потом је за све пацијенте уврштене у студију проверена адекватност прописивања на основу STOPP критеријума и утврђена заступљеност ПНЛ (129).

4.5. Статистичка обрада података

У статистичкој обради података коришћен је софтвер SPSS Statistics (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) верзија 22 и Microsoft Excel® 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Нормалност расподеле континуалних (непрекидних) варијабли проверена је применом Колмогоров-Смирнов теста. Анализирани параметри су међусобно упоређивани применом неког од адекватних непараметарских тестова (Ман-Витни, Вилкоксон тест). За процену разлика у дистрибуцији фреквенција између група коришћен је Хи-квадрат тест или Фишеров тест, а за процену разлика у процентима, између података у анкетама, коришћен је т-тест пропорција. Значајност утицаја фактора ризика (број лекова, број коморбидитета, старост испитаника, итд) на појаву клинички значајних интеракција процењивана је помоћу логистичке регресионе анализе [количник вероватноће (енгл. *odds ratio* – OR); 95% интервал поверења (engl. *confidence interval* - CI)] и Алтмановог теста, а значајност њихових корелација применом Спирмановог коефицијента корелације. Статистички значајним сматране се разлике на нивоу $p < 0,05$.

4.5.1. Снага студије

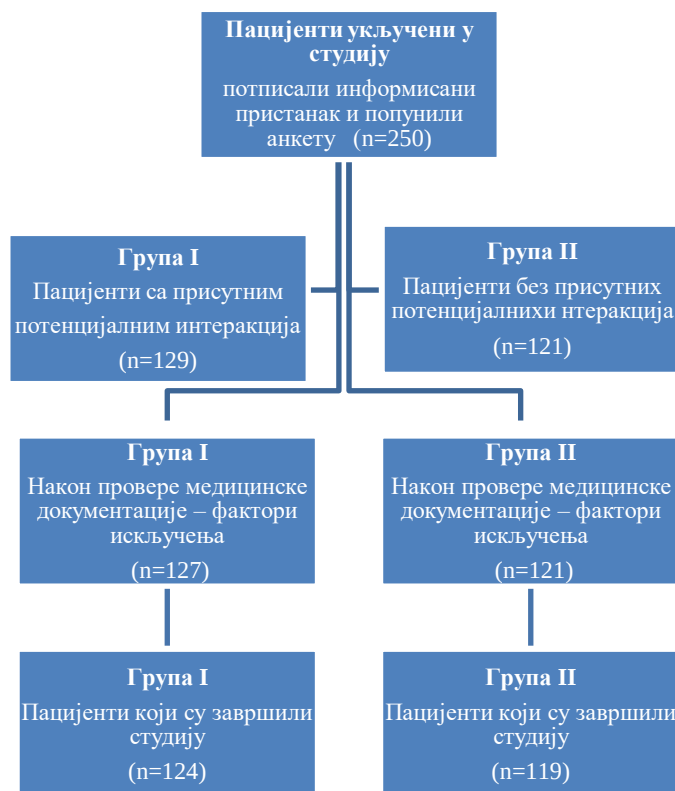
На основу предходно спроведене пилот студије која је обухватила случајан узорак од 10% пацијената, старијих од 65 година, који су у току једног месеца преузимали лекове на рецепт у апотеци, утврђено је да је могућност појаве клинички значајних интеракција лекова (које захтевају промену терапије или корекцију дозе) око 20%. Уз претпоставку да ће бити регистроване умерене разлике (јачина ефекта 0,2) у заступљености озбиљних интеракција лекова између пацијената са и оних без могућности настанка таквих интеракција, уз стандардну величину грешке α (0,05) и снагу студије од 80% (0,8), минималан број испитаника у свакој од група требао би да буде 42, што значи да је у анализу требало укључити најмање 84 испитаника (овај број пацијената одређен је употребом статистичког програма G power; χ^2 тест; Goodness of

fit tests: contingency tables). Због могућег одустајања из испитивања или појаве болести током проспективног дела студије, које су наведене у критеријумима за искључивање испитаника, као и могућности да ординирајући лекар не прихвати предложену измену терапије, а у циљу обезбеђења што поузданијих резултата, број пацијената укључених у студију је више него удвостручен, тј. у студију је било укључено укупно 250 пацијената, преко 120 у свакој групи (са и без клинички значајних интеракција).

5. РЕЗУЛТАТИ

Увидом у податке у медицинској документацији (картон пацијента) утврђено је да су код 250 пацијената, који су методом случајног узорка уврштени у студију, задовољени фактори укључења. Међутим, код два пацијента су били присутни фактори искључења; код једног пацијента је утврђено присуство деменције, док је код другог дијагностификован карцином. На тај начин, 248 пацијената је приступило првој анкети од чега је 127 пацијената сврстано у групу I (присутне потенцијалне кзЛЛИ), а 121 пацијент у групу II (без присуства кзЛЛИ).

Након шестомесечног проспективног периода праћења пацијената, поновљена је анкета и још пет пацијената је искључено из студије. Један пацијент је преминуо, а за остала четири није забележена посета лекару након попуњавања претходне анкете. Тиме је укупан број пацијената у студији смањен на 243, од чега су 124 пацијента припадала групи I, а 119 пацијената групи II (**Графикон 1**).



Графикон 1. Дијаграм тока укључења/искључења пацијената у поједине групе у зависности од присуства или одсуства клинички значајних интеракција лекова

5.1. Демографски подаци и клиничке карактеристике испитаника

Пацијенти у истраживању су сврстани у две групе: група I (пацијенти са потенцијалним кзЛЛИ) и група II (пацијенти без или са минималним, потенцијалним кзЛЛИ) након прве и друге анкете.

Студијска популација састојала се од укупно 146 (60,08%) особа мушког пола, и то 75 (60,48%) у групи I и 71 (59,66%) у групи II. Истраживањем је обухваћено 97 жена, односно 49 (39,52%) у групи I и 48 (40,34%) у групи II. Просечна старосна доб свих пацијената у групи I била је $73,93 \pm 6,49$ године, а у групи II $74,72 \pm 7,62$ године (Табела 6).

Табела 6. Демографске и клиничке карактеристике пацијената

Карактеристике	Прва анкета			Друга анкета		
	Група I	Група II	p	Група I	Група II	p
Пол, n (%)						
мушки	75 (60,48)	71 (59,66)	0,896	75 (60,48)	71 (59,66)	0,896
женски	49 (39,52)	48 (40,34)		49 (39,52)	48 (40,34)	
Просечна старост, године (x $\pm$ SD)	73,93 $\pm$ 6,49	74,72 $\pm$ 7,62	0,382	73,93 $\pm$ 6,49	74,72 $\pm$ 7,62	0,382
Старосна категорија, n (%)						
65-74година.	70 (56,45)	65 (54,62)	0,608	70 (56,45)	65 (54,62)	0,608
75-84година.	45 (36,29)	41 (34,45)		45 (36,29)	41 (34,45)	
≥ 85 година	9 (7,26)	13 (10,92)		9(7,26)	13 (10,92)	
Просечан број коморбидитета (x $\pm$ SD)	3,20 $\pm$ 1,45	2,11 $\pm$ 0,86	0,001	3,32 $\pm$ 1,42	2,24 $\pm$ 0,97	0,001
МКБ-10 дијагноза, n (%)						
I10	117 (94,35)	96 (80,67)	0,001	117 (94,35)	98 (82,35)	0,002
I20	32 (25,81)	16 (13,44)	0,023	33 (26,61)	16 (13,44)	0,011
I21	9 (7,30)	6 (5,04)	0,474	11 (8,87)	7 (5,88)	0,375
I48	18 (14,52)	9 (7,56)	0,085	19 (15,32)	10 (8,40)	0,097
I50	21 (16,93)	4 (3,36)	0,001	22 (17,74)	4 (3,36)	0,001
Z95	8 (6,45)	2 (1,68)	0,062	8 (6,45)	2 (1,68)	0,062
E10	14 (11,29)	1 (0,84)	0,001	14 (11,29)	1 (0,84)	0,001
E11	47 (37,90)	8 (6,72)	0,001	46 (38,00)	9 (7,56)	0,001
E78	16 (12,90)	12 (10,08)	0,491	20 (16,13)	13 (10,92)	0,236
J44/J45	11 (8,87)	6 (5,04)	0,086	12 (9,68)	5 (4,20)	0,086
N40	28 (22,58)	39 (32,77)	0,076	31 (25,00)	38 (31,93)	0,078
K26	9 (7,26)	10 (8,40)	0,740	9 (7,26)	10 (8,40)	0,740
K30	3 (2,42)	5 (4,20)	0,437	3 (2,42)	5 (4,20)	0,437
F32//33	3 (2,40)	3 (2,50)	0,959	4 (3,22)	3 (2,52)	0,743
F48	20 (16,13)	4 (3,36)	0,001	21 (16,93)	6 (5,04)	0,003
M10	18 (14,52)	2 (1,68)	0,001	18 (14,52)	2 (1,68)	0,001
M81	13 (10,48)	16 (13,44)	0,477	14 (11,29)	19 (15,97)	0,288
E03	7 (5,64)	10 (8,40)	0,400	8 (6,45)	10 (8,40)	0,562

Група I-пацијенти са клинички значајним интеракцијама (кзЛЛИ); ГрупаII-пацијенти без кзЛЛИ; МКБ-10- Међународна Класификација Болести–10-та ревизија: I10-хипертензија, I20-ангина пекторис, I21- инфаркт миокарда, I48-треперење преткомора, I50- срчана инсуфицијенција, Z95- присуство стента или графта на срцу или крвним судовима, E10-дијабетес тип 1, E11-дијабетес тип 2, E78- хиперхолестеролемија, J45/J44-плућне болести (астма/обструктивна болест плућа), N40-хиперплазија простате, K26-улцерозна болест желуца, K30-диспепсија, F32/33-депресија, F48-други неуротски поремећаји, M10-гихт, M81-остеопороза, E03-смањена функција штитасте жлезде

Напомена: болдом су означене статистички значајне разлике

На основу старости, пацијенти су сврстани у три категорије: старосна категорија од 65 до 74 године, старосна категорија од 75 до 84 године и старосна категорија ≥ 85 година. У првој старосној категорији било је 70 (56,45%) пацијената у групи I и 65 (54,62%) пацијената у групи II. У другој старосној категорији било је 45 (36,29%) пацијената у групи I и 41 (34,45%) пацијент у групи II. У трећој старосној категорији било је 9 (7,26%) пацијената у групи I и 13 (10,92%) пацијената у групи II. Кад посматрамо дистрибуцију пацијената на основу дијагнозе (МКБ-10), највећи број пацијената је имао хипертензију (I10), потом хиперплазију простате (N40) и остеопорозу (M81). За осам варијабли, и то број коморбидитета и седам МКБ-10 дијагноза (I10, ангина пекторис-I20, I50-срчана инсуфицијенција, E10-дијабетес мелитус тип 1, E11-дијабетес мелитус тип 2, F48-други неуротски поремећаји и M10-гихт), постојала је статистички значајна разлика између група пацијената са и без клинички значајних интеракција ($p < 0,05$), док за остале варијабле није постојала статистички значајна разлика приликом прве и друге анкете (**Табела 6**).

Након прве анкете, применом логистичке регресионе анализе, показано је да пацијенти са већим бројем коморбидитета, I10, I20, I50, E10, E11, F48 и M10, имају већу вероватноћу да буду изложени интеракцијама лекова. Значајан предиктор је био број коморбидитета (референтна група пацијената са једним морбидитетом, OR=1) Количник вероватноће за пацијенте са 2-3 коморбидитета (OR=11,111; 95% CI= 4,504-27,777), односно изложеност клинички значајним интеракцијама лекова, у односу на пацијенте са једним морбидитетом, је била 11 пута већа. Највећи ризик да буду изложени кзЛЛИ имали су пацијенти са ≥ 4 коморбидитета (OR=20,833; 95% CI=7,092-62,500), односно имали су 20,833 пута већи ризик од појаве кзЛЛИ у односу на референтну групу.

Ако посматрамо утицај дијагноза, тј. појединих болести на могућу изложеност интеракцијама лекова, највећи утицај имала је дијагноза E10 (дијабетес тип 1) (OR=15,018; 95% CI=1,942-116,115; 5,018 пута већа изложеност кзЛЛИ), затим дијагноза M10 (гихт) (OR=9,934; 95% CI=9,934-2,252; 9,934 пута већа изложеност кзЛЛИ), дијагноза E11(дијабетес тип 2) (OR=8,469; 95% CI=3,790-18,924; 8,469 пута већа изложеност кзЛЛИ), дијагноза I50 (срчана инсуфицијенција) (OR=5,863; 95% CI=1,948-17,64; 5,863 пута већа изложеност кзЛЛИ); дијагноза I10 (хипертензија) (OR=4,004; 95% CI=1,648-9,732; 4,004 пута већа изложеност кзЛЛИ) и дијагноза I20 (ангина пекторис) (OR=4,004; 95%=CI 1,103-4,174; 4,004 већа изложеност кзЛЛИ).

Остале независне варијабле (старост, пол и осталих 12 дијагноза) нису имале статистички значајан утицај на појаву кзЛЛИ.

Слични резултати су добијени и анализом података из друге анкете. Показано је да су пацијенти са већим бројем коморбидитета (I10, I20, I50, E10, E11, F48 и M10) били статистички значајно у већем ризику од могуће појаве кзЛЛИ ($p < 0,05$). Разлика у односу на податке из прве анкете огледала се у томе што је утврђен статистички значајан утицај дијагнозе I48 (треперење преткомора) ($OR = 2,809$; $95\% CI = 1,151-6,853$) на могућу изложеност кзЛЛИ. Остале варијабле нису биле од статистичког значаја за појаву кзЛЛИ (Табела 7).

Табела 7. Карактеристике пацијената као фактори ризика од појаве лек-лек интеракције								
Фактори ризика	Прва анкета				Друга анкета			
	<i>p</i>	OR	95% CI		<i>p</i>	OR	95% CI	
			доња граница	горња граница			доња граница	горња граница
Старост	0,380	0,984	0,949	1,020	0,380	0,984	0,949	1,020
Пол (мушки)	0,896	1,035	0,619	1,729	0,896	1,035	0,619	1,729
Бр. коморбидитета	-	1	-	-	-	1	-	-
1								
2-3	0,000	11,111	4,504	27,777	0,000	6,451	3,048	13,698
≥4	0,000	20,833	7,092	62,500	0,000	14,492	5,494	38,461
Дијагнозе								
I10	0,002	4,004	1,648	9,732	0,001	5,190	2,013	13,381
I20	0,024	2,146	1,103	4,174	0,006	2,657	1,328	5,318
I21	0,475	1,474	0,508	4,276	0,328	1,659	0,601	4,574
I50	0,002	5,862	1,948	17,641	0,004	5,062	1,688	15,179
I48	0,090	2,075	0,893	4,824	0,023	2,809	1,151	6,853
Z95	0,082	4,034	0,839	19,404	0,056	7,643	0,953	61,299
E10	0,009	15,018	1,942	116,15	0,016	12,380	1,601	95,723
E11	0,000	8,469	3,790	18,924	0,000	4,900	2,332	10,296
F32F33	0,959	0,959	0,190	4,846	0,400	2,038	0,388	10,718
F41F42	0,959	0,959	0,190	4,846	0,945	0,958	0,284	3,228
F48	0,002	5,529	1,830	16,706	0,003	5,339	1,787	15,957
E78	0,492	1,321	0,597	2,925	0,083	2,012	0,913	4,436
J45J44	0,104	2,443	0,833	7,160	0,203	2,010	0,686	5,892
N40	0,077	0,598	0,339	1,057	0,071	0,596	0,340	1,045
K26	0,740	0,853	0,334	2,179	0,789	0,880	0,344	2,249
K30	0,442	0,565	0,132	2,420	0,748	0,794	0,194	3,250
M10	0,002	9,934	2,252	43,828	0,006	8,154	1,848	35,975
M81	0,478	0,754	0,346	1,644	0,381	0,720	0,345	1,501
E03	0,402	0,652	0,240	1,774	0,623	0,786	0,301	2,053

p-вероватноћа; OR-количник вероватноће, CI-интервал поверења; (-)-референтна група; I10-хипертензија, I20-ангина пекторис, I21- инфаркт миокарда, I48-треперење преткомора, I50- срчана инсуфицијенција, Z95- присуство стента или графта на срцу или крвним судовима, E10- дијабетес мелитус тип 1, E11- дијабетес мелитус тип 2, E78- хиперхолестеролемија, J45/J44- плућне болести (астма/обструктивна болест плућа), N40- хиперплазија простате, K26- улцерозна болест желуца, K30-диспепсија, F32/33-депресија, F41/42, F48-други неуротски поремећаји, M10-гихт, M81-остеопороза, E03-смањена функција штитасте жлезде

Испитивањем разлике у утицају појединих фактора ризика који су били статистички значајни за ризик од појаве кзЛЛИ, након шестомесечног периода праћења и интервенције фармацеута, није утврђена статистички значајна промена нити у једном

од посматраних параметара. Највеће смањење ризика је установљено за утицај дијабетеса тип 2 (E11) на могућу појаву кзЛЛИ.

Испитиван је и утицај фактора ризика од стране терапије на вероватноћу појаве потенцијалних кзЛЛИ. Само шест независних варијабли је показало статистички значајан утицај: број лекова и следеће АТС групе: А-лекови за лечење болести дигестивног система и метаболизма, В-лекови који делују на крв и крвотворне органе, С-лекови који делују на кардиоваскуларни систем, М-лекови за лечење мишићно-костног система и R-лекови за лечење болести респиратног система. Према подацима из прве анкете најјачи предиктор за могућу изложеност кзЛЛИ били су лекови из АТС групе С (OR=16,400; 95% CI=2,121-126,809) што значи да су пацијенти који су у терапији користили лекове ове групе имали 16,4 пута већу шансу да буду изложени кзЛЛИ.

Са повећањем броја лекова у терапији за један лек, шанса за појаву кзЛЛИ повећавала се за око 2,5 пута (OR =2,507; 95% CI=1,985-3,165) (Табела 8).

Табела 8. Карактеристике терапије као фактор аризика за лек-лек интеракције								
Фактори ризика	Прва анкета				Друга анкета			
	p	OR	95% C.I.		p	OR	95% C.I.	
			доња граница	горња граница			доња граница	горња граница
Број лекова	0,001	2,507	1,985	3,165	0,001	2,470	1,985	3,116
АТС група А	0,001	2,992	1,775	5,044	0,001	2,984	1,765	5,044
АТС група В	0,001	6,415	3,131	13,142	0,001	5,879	2,884	11,985
АТС група С	0,007	16,400	2,121	126,809	0,025	4,490	1,204	16,747
АТС група D	0,290	0,467	0,114	1,911	-	-	-	-
АТС група G	0,180	0,680	0,387	1,195	0,158	0,672	0,386	1,168
АТС група H	0,740	0,853	0,334	2,179	0,789	1,136	0,445	2,904
АТС група HNX	0,319	3,181	0,326	31,017	0,583	1,618	0,291	9,007
АТС група M	0,002	3,273	1,559	6,871	0,010	2,879	1,294	6,401
АТС група N	0,268	1,331	,803	2,205	0,566	1,160	0,699	1,924
АТС група R	0,021	4,529	1,256	16,321	0,015	4,000	1,311	12,200
АТС група S	0,122	0,344	0,089	1,329	0,327	0,555	0,171	1,800
Без АТС	0,082	4,034	0,839	19,404	0,190	2,898	0,590	14,247

p-вероватноћа; OR-количник вероватноће, CI-интервал поверења; АТС-анатомско-терапијско-хемијска класификација лекова; група А-лекови за лечење болести дигестивног система и метаболизма; група В-лекови који делују на крв и крвотворне органе; група С-лекови који делују на кардиоваскуларни систем; група D-лекови који служе у лечењу коже и поткожног ткива; група G-уролошки лекови; група H-хормони за системску примену; група HNX-биљни лекови; груп М-лекови за лечење мишићно-костног система; група N-лекови који делују на нервни систем; група R-лекови за лечење болести респиратног система; група S-лекови за лечење обољења ока и уха

Након спроведене друге анкете, поменутих шест независних варијабли (број лекова и АТС групе: А, В, С, М и R) и даље су имале статистички значајан утицај на појаву кзЛЛИ, али најјачи предиктор између њих су били лекови из групе В (OR =5,879; 95% CI=2,884-11,985). Пацијенти који су у терапији користили лекове ове групе имали су приближно 6 пута већу шансу да буду изложени кзЛЛИ (Табела 8).

Са друге стране, вредности количника вероватноће за посматране варијабле, израчунате на основу података из прве, односно друге анкете, нису се међусобно статистички значајно разликовале.

5.2. Лекови прописани на образац лекарског рецепта

У Табели 9 дат је приказ прописаних лекова у складу са АТС групама. Према подацима из прве анкете укупно је било прописано 1300 лекова (рецепата), од тога 876 у групи I, а 424 у групи II. Према подацима из друге анкете укупан број прописаних лекова је порастао на 1375 (919 у групи I, а 456 у групи II).

Табела 9. Лекови прописани по АТС групама

АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	Група I n (%)	Група II n (%)	Укупно n (%)	Група I n (%)	Група II n (%)	Укупно n (%)
A	157 (12,07)**	53 (4,08)	210 (16,15)	154 (11,20)**	57 (4,14)	211 (15,34)
B	54 (4,15)**	12 (0,92)	66 (5,08)	58 (4,22)**	15 (1,09)	73 (5,31)
C	455 (35,00)**	196 (15,08)	651 (50,01)	485 (37,27)**	217 (15,78)	702 (51,05)
D	3 (0,23) ^{n.s}	1 (0,08)	4 (0,31)	3 (0,22) ^{n.s}	0 (0)	3 (0,22)
G	41 (3,15) ^{n.s}	63 (4,85)	104 (8,00)	43 (3,13) ^{n.s}	62 (4,51)	105 (7,64)
H	10 (0,77) ^{n.s}	10 (0,77)	20 (1,54)	11 (0,80) ^{n.s}	10 (0,73)	21 (1,53)
HNX	1 (0,08) ^{n.s}	3 (0,23)	4 (0,31)	2 (0,14) ^{n.s}	3 (0,22)	5 (0,36)
L	3 (0,23) ^{n.s}	0 (0)	3 (0,23)	3 (0,22) ^{n.s}	0 (0)	3 (0,22)
M	34 (2,61)**	12 (0,92)	46 (3,53)	30 (2,18)**	13 (0,95)	43 (3,13)
N	79 (6,08) ^{n.s}	59 (4,54)	138 (10,65)	81 (5,89) ^{n.s}	62 (4,51)	143 (10,40)
R	25 (1,92)*	3 (0,23)	28 (2,15)	35 (2,54)*	6 (0,44)	41 (2,98)
S	3 (0,23) ^{n.s}	9 (0,69)	12 (0,92)	4 (0,29) ^{n.s}	9 (0,65)	13 (0,94)
Без АТС	11 (0,85) ^{n.s}	3 (0,23)	14 (1,08)	10 (0,73) ^{n.s}	2 (0,14)	12 (0,87)
Укупно	876 (67,38)**	424 (32,61)	1300 (100)	919 (66,84)**	456 (33,16)	1375 (100)

АТС-анатомско-терапијско-хемијска класификација лекова; група А-лекови за лечење болести дигестивног система и метаболизма; група В-лекови који делују на крв и крвотворне органе; група С-лекови који делују на кардиоваскуларни систем; група D-лекови који служе у лечењу коже и поткожног ткива; група G-уролошки лекови; група H-хормони за системску примену; група HNX-биљни лекови; груп L-антинеопластичи и имуномодулатори; група M-лекови за лечење мишићно-костног система; група N-лекови који делују на нервни систем; група R-лекови за лечење болести респиратног система; група S-лекови за лечење обољења ока и уха; n.s.- без статистичке значајности; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ (χ^2 тест); %-проценат у доносу на укупан број прописаних рецепата

Највећи број прописаних лекова припадао је групи С-лекови који делују на кардиоваскуларни систем (50,01%, односно 51,05%, по анкетама). Затим следе лекови који се користе у лечењу дигестивног система и болести метаболизма-група А (16,15%, односно 15,34%, по анкетама), и лекови који делују на нервни систем-група N (10,65%, односно 10,40%, по анкетама). Анализа значајности разлике у прописивању лекова по АТС групама између група пацијената, према подацима из прве и друге анкете, показала је да је у оба наврата постојала статистички значајна разлика у прописивању лекова из АТС група: А, В, С, М, R ($p < 0,05$). Детаљан приказ прописивања лекова по АТС групама и старосним категоријама дат је у Прилогу 7.

5.2.1. Прописивање лекова по АТС групама

Анализа прописивање лекова из групе А показала је да су највише прописивани лекови из подгрупе А10-лекови који се употребљавају у дијабетесу (7,38%, односно 7,05%, по анкетама). Међу њима, најпрописиванији лек био је метформин (4,61%, односно 2,84%, по анкетама), затим гликлазид (1,08% односно 1,09%, по анкетама), а потом инсулин аспарт протамин/инсулин аспарт (0,61%, односно 0,58%, по анкетама). Следећи по учесталости у прописивању су били лекови из подгрупе А02-лекови за поремећаје ацидитета (3,31%, односно 3,20%, по анкетама). Највише се прописивао пантопразол (1,23%, односно 2,62%, по анкетама) затим омепразол и есомепразол. Када се посматра прописивање лекова из подгрупе А11-витамини (2,85% ,односно 2,69%%, по анкетама), најпрописиванији лек је био холекалциферол (2,61%, односно 2,64%, по анкетама). На крају, најмање учешће међу прописаним лековима из АТС групе А имали су лекови из подгрупе А16-остали лекови који делују на болести дигестивног система и метаболизма (1,61%, односно 1,45%, по анкетама) и то тиоктинска киселина (1,61%, односно 1,45%, по анкетама). Према подацима из обе анкете, прописивање свих набројаних лекова било је уједначено (16,15%, односно 15, 34%, по анкетама). Детаљан приказ прописивања лекова из групе А дат је у **Прилогу 8.1.**

Лекова из групе В прописивани су са уделом од око 5% (5,08%, односно 5,31%, по анкетама). Најпрописиванији су били лекови из групе В01-анти тромботичка средства (антикоагуланси) и то 3,69%, односно 4,22%, по анкетама. Из ове групе предњачи прописивање АСК (2,23%, односно 2,33%, по анкетама), потом клопидогрела (0,54%, односно 0,58%, по анкетама) и на крају прописивање варфарина (0,08%, односно 0,69%). Детаљан приказ прописивања лекова групе В дат је у **Прилогу 8.2.**

Прописивање лекова из групе С је било уједначено у оба термина спровођења анкете (50,01%, односно 51,05%, по анкетама). Најпрописиванији су били лекови из групе С01-лечење обољења срца (6,58%, односно 7,05%, по анкетама). Најучесталије прописивање имали су исосорбид монокитрат (1,77%, односно 1,74%, по анкетама) и триметазидин (1,85%, односно 1,82%, по анкетама), а затим дигоксин (0,69%, односно 0,58%, по анкетама). Када посматрамо групу С02-антихипертензивни централног дејства (0,77%, односно 0,65%, по анкетама), прописивање доксazosина и моксонидина је било уједначено (0,23%, односно 0,22%, по анкетама), а нешто учесталије је била прописивана метилдопа (0,31% ,односно 0,22%, по анкетама). Група лекова С03-диуретици, су лекови који су имали велик удео у прописивању (4,92%, односно 1,31%,

по анкетама). Највећи број пацијената је у терапији користио индапамид (2,54%, односно 2,33% након друге анкете), а упола мање фуросемид (0,94%, односно 1,09%, по анкетама). Групе C04-периферни вазодилататори и C05-вазопротективи су имали мали удео у прописивању (1,38%, односно 1,31%, по анкетама). Група C07-β-блокатори, се учестало прописује и то пре свих бисопролол (4,92%, наспрам 4,65%, по анкетама) и метопролол (3,46%, односно 3,34%, по анкетама). Из групе C08-блокатори калцијумских канала прописивани су амлодипин (3,61%, односно 3,71% по анкетама) и фелодипин (1,15%, односно 1,09%, по анкетама). Најучесталије прописивање су имали лекови из групе C09-лекови који делују на ренин-ангиотензин систем (14,85%, односно 15,34%, по анкетама). Најпрописиванији лекови из ове групе били су еналаприл (2,31%, односно 2,04%, по анкетама) и рамиприл (2,38%, односно 2,69%, по анкетама). Затим следи прописивање фосиноприла (1,77% односно 1,89%, по анкетама) и фиксних комбинација, као на пример фосиноприл/хидрохлортиазид (1,08%, односно 1,02%, по анкетама) и рамиприл/хидрохлортиазид (1,08%, односно 0,80%, по анкетама). Примећен је пораст у прописивању антагониста ангиотензинских рецептора, пре свега лосартана (0,85%, односно 0,94%, по анкетама). Детаљан приказ прописивања лекова из групе C дат је у **Прилогу 8.3.**

Прописивање лекова из групе D-лекови који служе у лечењу коже и поткожног ткива, није било учестало и износило је свега 0,31% од укупно прописаних лекова према подацима у првој анкети, односно 0,22% према подацима из друге анкете. Ови лекови нису учествовали у потенцијалним кзЛЛИ. Детаљан приказ прописивања ове групе лекова дат је у **Прилогу 8.4.**

Прописивање лекова из групе G-уролошки лекови, пре свега из групе G04, било је релативно уједначено у оба посматрана периода (8,00% наспрам 7,64%, по анкетама). Од уролошких лекова највише је прописиван тамсулосин (4,77%, односно 4,65%, по анкетама), упола мање финастерид (2,15%, односно 2,25%, по анкетама), а знатно мање дутастерид (0,54%, односно 0,36%, по анкетама). Детаљан приказ прописивања лекова из групе G дат је у **Прилогу 8.5.**

Анализом прописивања лекова из групе H-хормони за системску примену, пре свега из групе H03, утврђено је да је прописиван само левотироксин, који се користи у лечењу смањене функције штитасте жлезде (0,77% односно 1,53%, по анкетама). Детаљан приказ прописивања лекова из групе H дат је у **Прилогу 8.6.**

Анализом прописивање лекова биљног порекла (група HNX) утврђено је да су од биљних лекова који су регистровани као лек, једино прописивани препарати на бази екстракта листа гинка и то у уједначеном проценту у оба посматрана периода (0,31%, односно 0,36%, по анкетама). Детаљан приказ прописивања лекова из групе HNX дат је у **Прилогу 8.7.**

Анализом прописивања лекова из групе L-antineoplastici и имуномодулатори, утврђено је да су из ове групе лекова прописивана само два лека: метотрексат (приближно 0,15%, према подацима у обе анкете) и азатиоприн (приближно 0,23%, према подацима у обе анкете). Детаљан приказ прописивања лекова из групе L дат је у **Прилогу 8.8.**

Анализом прописивања лекова групе M утврђено је да је најпрописиванији лек био диклофенак, који припада подгрупи M01-антиинфламаторни антиреуматски лекови (0,77% , односно 0,51%, по анкетама). Најпрописиванији лек у подгрупи M04-лекови за лечења гихта, био је алопуринол (1,46%, односно 1,24%, по анкетама). Из подгрупе M05 најучесталије је било прописивање ибандроната (0,46%, односно 0,36%, по анкетама). Детаљан приказ прописивања лекова из групе M дат је у **Прилогу 8.9.**

Прописивање лекова из групе N је било треће по учесталости (10,65%, односно 10,60%, по анкетама). Највећи проценат прописивања су имали лекови из подгрупе N05-психолептици (8,23% , односно 8,22%, по анкетама), пре свега бромазепам (5,92%, односно 5,89%, по анкетама). Прописивање диазепама и лоразепама је било уједначено у оба посматрана периода (0,77%, односно 0,94% и 0,85%, односно 0,58%, респективно). Детаљан приказ прописивања лекова из групе N дат је у **Прилогу 8.10.**

Према подацима из прве и друге анкете, лекови из групе R имали су заступљеност међу прописиваним лековима од 2,15%, односно 2,96%. Најчешће прописиван лек из ове групе је била је комбинација фенотерол/ипратропијум (0,61%, односно 1,02%, по анкетама) раствор за инхалацију под притиском, који је, иначе, најчешћа помоћна терапија код астме и хроничне опструктивне болести плућа. Детаљан приказ прописивања лекова из групе R дат је у **Прилогу 8.11.**

Прописивање лекова из групе S-лекови за лечење обољења ока и уха, је било заступљено у малом проценту (0,92%, односно 0,94%, по анкетама). Најчешће је био прописиван латанопрост (0,23%, односно 0,22%, по анкетама), у облику капи за очи за лечење глаукома. Детаљан приказ прописивања лекова из групе S дат је у **Прилогу 8.12.**

У групу лекова без АТС кода су сврстани дијететски суплементи, пре свега витамини и минерали. Проценат прописивања ових лекова износио је 1,08%, односно 0,87% према подацима из прве, односно друге анкете. Најпрописиванији лекови из ове групе били су препарати магнезијума (0,31%, односно 0,22%, по анкетама) и омега-3 масних киселина (0,23%, 0,22%, по анкетама). Детаљан приказ прописивања лекова без АТС кода дат је у Прилогу 8.13.

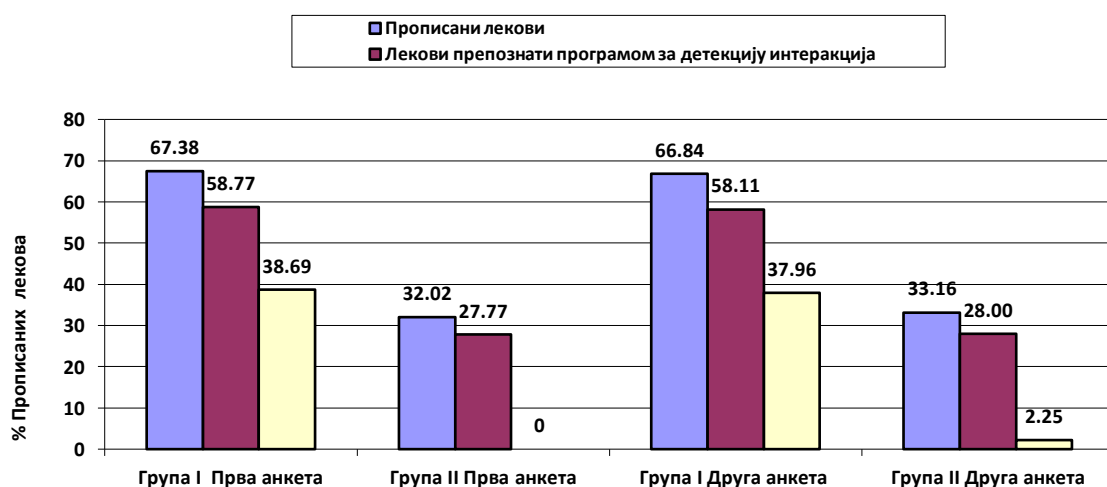
5.3. Лекови који могу довести до испољавања клинички значајних интеракција регистровани употребом софтвера *Drug Interaction Checker*

Анализом прописаних лекова утврђено је да је највећи број лекова (рецепата) прописан пацијентима у првој старосној категорији (65-74 године), потом пацијентима у другој старосној категорији (75-84), а најмањи број лекова прописан је пацијентима треће старосне категорије (≥ 85 година). Обрадом података добијених у првој анкети утврђена је статистички значајна разлика у укупном броју прописаних лекова између групе са детектованим потенцијалним кЗЛЛИ (група I) и групе без кЗЛЛИ (група II), као и лекова прописаних у оквиру прве две старосне категорије ($p < 0,001$), као и треће старосне категорије пацијената ($p = 0,02$).

Готово идентични резултати су добијени и обрадом података из друге анкете. Није установљена статистички значајна разлика у броју прописаних лекова између анкета како за групу I, тако и за групу II. Када се упореди просечан укупан број прописаних лекова, као и просечан број лекова прописаних у појединим старосним категоријама између група пацијената, добијен на основу података из прве и друге анкете, код свих испитиваних параметара добијена је статистичка значајност. Статистички значајна разлика утврђена је и у просечном броју укупно прописаних лекова у оквиру групе II између анкета ($p < 0,001$), као и у просечном броју прописаних лекова у оквиру прве старосне категорије ($p = 0,010$) за исту групу пацијената (Табела 10).

Табела 10. Лекови прописани на рецепт пацијентима старије животне доби								
Параметри	Прва анкета			Друга анкета			Поређење I и II анкете (p)	
	Група I	Група II	p	Група I	Група II	p	Група I	Група II
Укупан бр. (%)	876 (67,38)	424 (32,62)	0,000	919 (66,84)	456 (33,16)	0,000	0,794	0,794
Бр. (%) у стр. категорији								
65-74 година	518 (39,85)	223 (17,15)	0,000	542 (39,42)	234 (17,02)	0,000	0,852	0,967
75-84 година	289 (22,23)	151 (11,61)	0,000	308 (22,40)	170 (12,36)	0,000	0,953	0,592
≥ 85 година	69 (5,31)	50 (3,85)	0,02	69 (5,02)	52 (3,78)	0,02	0,802	0,989
Просечан број лекова ±SD у стар. категорији								
65-74 година	7,40±2,83	3,43±1,72	0,000	7,86±3,00	3,71±1,26	0,000	0,282	0,010
75-84 година	6,42±2,46	3,68±1,51	0,000	6,70±2,44	3,95±1,86	0,000	0,140	0,120
≥ 85 година	7,67±3,67	3,85±1,14	0,008	7,67±3,74	4,00±1,29	0,007	0,581	0,317
Укупно	7,06±2,79	3,56±1,29	0,000	7,41±2,89	3,82±1,50	0,000	0,108	0,001
Група I–пацијенти са клинички значајним интеракцијама (кзЛЛИ); Група II–пацијенти без кзЛЛИ. Поређење фреквенција (Хи-квадрат тест); Поређење просечног броја прописаних лекова (Ман-Витни, Вилкоксон тест)								

На **Графикону 2** дат је упоредни приказ укупно прописаних лекова, лекова препознатих употребом *Drug Interaction Cheker*-а и лекова који учествују у интеракцијама по групама пацијената и према подацима из анкета. Највећи број укупно прописаних лекова, као и број лекова који ступају у интеракције био је у групи I (проценат приближан у обе анкете). Према подацима из прве анкете, од укупног броја лекова прописаних на рецепт свим пацијентима, 38,69% је учествовало у интеракцијама, а према подацима из друге анкете тај број је порастао на 40,22%. Након шест месеци неким пацијентима су прописани нови лекови, што је довело појаве потенцијалних интеракција и у групи II (пацијенти без кзЛЛИ). У групи I у интеракцијама је учествовало 37,96% лекова, а у групи II 2,25% прописаних лекова.



Графикон 2. Проценат укупно прописаних лекова, лекова препознатих од стране програма за детекцију интеракција лекова и лекова који су ступили у кзЛЛИ

Анализом лекова прописаних на рецепт, према подацима из прве анкете, идентификовани су они који најчешће ступају у интеракције у зависности од старосне категорије пацијента. У старосној категорији од 65-74 године, највећи потенцијал учешћа у интеракцијама имао је метформин, затим следе β -блокатори (бисопролол и метопролол), потом амлодипин и на крају АСК. У старосној категорији од 75-84 године, у интеракцијама су учествовали исти лекови као и у првој старосној категорији са разликом да је интереагујући потенцијал АСК био већи од амлодипина и индапамида. У групи пацијената старосне категорије ≥ 85 година, лекови који најчешће учествују у кзЛЛИ разликују се у односу на предходне две старосне категорије. У овој старосној категорији највећи интереагујући потенцијал имао је бисопролол, па амлодипин и дигоксин. У интеракције су такође били укључени фуросемид, омепразол, фелодипин и фосиноприл (Табела 11).

Табела 11. Лекови који најчешће изазивају интеракције у 3 старосне категорије пацијената (прва анкета)

Старосне категорије (године)					
65-74		75-84		≥ 85	
Лек	n (%)	Лек	n (%)	Лек	n (%)
метформин	29 (9,6)	метформин	17 (10,5)	бисопролол	8 (21,6)
бисопролол	23 (7,6)	бисопролол	16 (9,9)	амлодипин	3 (8,1)
метопролол	19 (6,3)	метопролол	10 (6,2)	дигоксин	3 (8,1)
амлодипин	17 (5,6)	АСК	10 (6,2)	фуросемид	2 (5,4)
АСК	16 (5,3)	амлодипин	9 (5,6) ¹	омепразол	2 (5,4) ²

¹индапамид се придржује по броју и %; ²фелодипин и фосиноприл се придржује по броју и %

Према подацима из друге анкете, у интеракцијама лекова код пацијената прве старосне категорије најчешће су учествовали исти лекови, регистровани и у првој анкети, с том разликом да је интереагујући потенцијал АСК сада био већи у односу на амлодипин. У другој старосној категорији у односу на податке из прве анкете амлодипин и метопролол су заменили места. У трећој старосној категорији пацијената бисопролол је остао на првом месту по потенцијалу за ступање у интеракције, док је фуросемид више учествовао у интеракцијама у односу на амлодипин. Разлика је и у томе што је према овим подацима у интеракцијама учествовао метопролол, а уместо омепразола, пантопразол и алопуринол (Табела 12).

Табела 12. Лекови који најчешће изазивају интеракције у 3 старосне категорије пацијената (друга анкета)					
Старосне категорије (године)		75-84		≥ 85	
65-74					
Лек	n (%)	Лек	n (%)	Лек	n (%)
метформин	25 (7,7)	метформин	17 (10,5)	бисопролол	7 (17,9)
бисопролол	23 (7,1)	бисопролол	16 (9,9)	фуросемид	3 (7,7)
метопролол	22 (6,7)	амлодипин	13 (8,0)	амлодипин	2 (5,1)
АСК	19 (5,8)	АСК	10 (6,2)	дигоксин	2 (5,1)
амлодипин	17 (5,2)	метопролол	8 (4,9)	метопролол	2 (5,1) ¹

¹алопуринол, фелодипин, фосиноприли пантопразол се придружују по броју и %.

У **Табели 13** приказана је дистрибуција пацијената изложених потенцијалним кзЛЛИ по старосним категоријама. У свим старосним категоријама највише је било пацијената са умереним кзЛЛИ (99,19%, односно 96,30%, по анкетама). Старосна категорија са највећом фреквенцијом потенцијално озбиљних кзЛЛИ је била прва старосна категорија (од 65-74 године) (36,29%, односно 34,81%, по анкетама).

Табела 13. Пацијенти изложени потенцијалним клинички значајним лек-лек интеракцијама						
Старосна категорија (године)	Прва анкета			Друга анкета		
	озбиљне кзЛЛИ	умерене кзЛЛИ	Укупно	озбиљне кзЛЛИ	умерене кзЛЛИ	Укупно
65-74	33 (26,61)	69 (55,64)	70 (56,45)	32 (23,70)	77 (57,04)	78 (57,78)
75-84	15 (19,10)	45 (36,29)	45 (36,29)	14 (10,37)	43 (31,86)	47 (34,81)
≥ 85	2 (1,61)	9 (7,26)	9 (7,26)	2 (1,48)	10 (7,41)	10 (7,40)
Сви	50 (40,32)	123 (99,19)	124 (100)	48 (35,56)	130 (96,30)	135 (100)

кзЛЛИ-клинички значајне лек-лек интеракције

У **Табели 14** приказани су лекови који учествују у озбиљним интеракцијама. Утврђено је 66, односно 64 озбиљних интеракција, по анкетама. Према подацима из друге анкете била су присутна два случаја код којих је постојала контраиндикација за истовремену примену лекова: тразодон у комбинацији са индапамидом и индакатерол у комбинацији са вилантерол/флутиказон фураоатом.

Три најчешћа лека која су учествовала у озбиљним интеракцијама била су АСК (27,27%, односно 33,87%, по анкетама), алопуринол (15,15%, односно 8,06%, по анкетама) и дигоксин (12,12%, односно 11,29%, по анкетама).

Табела 14. Парови лекова укључени у потенцијалне озбиљне клинички значајне лек-лек интеракције (према подацима из обе анкете)					
Лек А	Лек Б	Прва анкета, n ₁ =66	Друга анкета n ₂ =64	Потенцијални ризик	Препорука у циљу редукције ризика
Амиодарон	варфарин	1 (1,54)	2 (3,23)	Повећава ризик крварења	Избежавати или користити алтернативни лек
Амлодипин	симвастатин	6 (9,09)	5 (8,06)	Повећан ризик миопатије и рабдомиолизе	Лимитирати дозу симвастатина на < 20 мг/дан
АСК	рамиприл, еналаприл, каптоприл, квинаприл, фосиноприл, лизиноприл, периндоприл.	18 (27,27)	21 (33,87)	Смањује антихипертензивни ефекат АЦЕ инхибитора	Избежавати или користити алтернативни лек. Доза ацетил салицилне киселине <75 мг/дан
Алопуринол	еналаприл, каптоприл, периндоприл	10 (15,15)	5 (8,06)	Ризик анафилаксе, Стивен Џонсонов синдром	Избежавати или користити алтернативни лек
Алопуринол	теофилин	/	1 (1,61)	Повећава ефекат смањењем метаболизма	Избежавати или користити алтернативни лек
Диклофенак	еналаприл, фосиноприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл	5 (7,58)	4 (6,45)	Смањује антихипертензивни ефекат АЦЕ инхибитора	Избежавати или користити алтернативни лек
Дигоксин	омепразол, пантопразол	2 (3,03)	3 (4,84)	Токсични ефекти дигоксина (мучнина, повраћање, срчане аритмије)	Избежавати или користити алтернативни лек
Дигоксин	биспролол, метопролол	8 (12,12)	7 (11,29)	Повећава ризик брадикардије	Избежавати или користити алтернативни лек
Дилтиазем	метопролол	/	1 (1,61)	Повећан ризик брадикардије	Избежавати или користити алтернативни лек
Фенофибрат	правастатин	/	1 (1,61)	Повећан ризик рабдомиолизе	Избежавати или користити алтернативни лек
Флуоксетин	индапамид	1 (1,54)	/	Повећан ризик кардиотоксичности (продужење QT интервала, срчани застој)	Избежавати или користити алтернативни лек
Флуоксетин	тразодон	1 (1,54)	/	Повећан ниво серотонина	Избежавати или користити алтернативни лек
Формотерол	индапамид	2 (3,03)	2 (3,23)	Продужење QT интервала,	Избежавати или користити алтернативни лек
Ибупрофен	каптоприл	2 (3,03)	1 (1,61)	Смањење антихипертензивног ефекат АЦЕ инхибитора	Избежавати или користити алтернативни лек
Индакатерол	вилантерол/флутиказон фуроат	/	1 (1,61)	Повећање крвног притиска и пулса	Контраиндикација
Исосорбид динитрат	ерголид месилат	/	1 (1,61)	Повећан ризик скока притиска, ангина пекторис	Избежавати или користити алтернативни лек
Левотироксин	варфарин	1 (1,54)	1 (1,61)	Повећава ризик од крварења	Избежавати или користити алтернативни лек
Лосартан	каптоприл, лизиноприл	3 (4,54)	3 (4,69)	Ризик од хипотензије, хиперкалемије и оштећења бубрега	Избежавати или користити алтернативни лек
Прегабалин	каптоприл, еналаприл, Рамиприл	2 (3,03)	2 (3,23)	Ангиедем лица, уста и врата који може компромитивање дисања	Избежавати или користити алтернативни лек
Спиринолактон	калијум хлорид	2 (3,03)	1 (1,61)	Хиперкалемија	Избежавати или користити алтернативни лек
Тразодон	индапамид	/	1 (1,61)	Повећан ризик кардиотоксичности (продужење QT интервала, срчани застој)	Контраиндикација
Валсартан	периндоприл, лизиноприл	2 (3,03)	1 (1,61)	Ризик од хипотензије, хиперкалемије и оштећења бубрега	Избежавати или користити алтернативни лек
АСК-ацетилсалицилна киселина					

Број клинички значајних интеракција дат је у **Табели 15**. Према подацима из прве анкете било је укупно 627 клинички значајних интеракција, све идентификоване у оквиру прве групе пацијената. Подаци из друге анкете, која је уследила након шестомесечног периода праћења пацијената, број клинички значајних интеракција је порастао на укупно 725. Највећи број кзЛЛИ примећен је код пацијената прве старосне категорије (62,36%, односно 59,31%, по анкетама). Није утврђена статистички значајна разлика између укупног броја кзЛЛИ и њиховог броја по старосним категоријама у односу на податке из прве и друге анкете.

Табела 15. Клинички значајне лек-лек интеракције			
Параметри	Прва анкета	Друга анкета	p
Укупан број (%) кзЛЛИ	627 (100)	725(100)	-
Број (%) кзЛЛИ по старосним категоријама			
65-74 година	391 (62,36)	430 (59,31)	0,276
75-84 година	189 (30,14)	248 (34,21)	0,125
≥ 85 година	47 (7,50)	47 (6,48)	0,533
кзЛЛИ-клинички значајне лек-лек интеракције; поређење фреквенција (Хи-квадрат тест)			

Према подацима из прве анкете било је укупно 66 (10,53%) озбиљних кзЛЛИ, а из друге анкете 64 (8,83%). Број озбиљних кзЛЛИ кретао се у распону од 1-4. Највећи број пацијената је имао једну озбиљну интеракцију (29,84%, односно 26,67%, по анкетама). Највећи број озбиљних интеракција имали су пацијенти у првој старосној категорији (7,34%, односно 5,79%, по анкетама). Није утврђена статистички значајна разлика између укупног броја озбиљних кзЛЛИ и као броја по старосним категоријама пацијената између анкета (**табела 16**).

Табела 16. Озбиљне клинички значајне лек-лек интеракције			
Параметри	Прва анкета	Друга анкета	p
Укупан број (%) кзЛЛИ	627 (100)	725 (100)	-
Укупан број (%) озбиљних кзЛЛИ	66 (10,53)	64 (8,83)	0,335
Број (%) пацијената са кзЛЛИ	124 (100)	135 (100)	-
Број (%) кзЛЛИ по старосним категоријама			
65-74 година	46 (7,34)	42 (5,79)	0,300
75-84 година	18 (2,87)	15 (2,07)	0,438
≥ 85 година	2 (0,32)	7 (0,96)	0,262
кзЛЛИ-клинички значајне лек-лек интеракције; поређење фреквенција (Хи-квадрат тест)			

Према подацима из прве анкете укупан број умерених кзЛЛИ износио је 561 (89,47%), док је према подацима из друге анкете било укупно 656 (90,36%) умерених кзЛЛИ. Број умерених кзЛЛИ по пацијенту се кретао у распону од 1-18. Највећи број

пацијената имао је једну, односно три значајне интеракције (18,55%), према подацима из прве анкете, док је, према подацима из друге анкете највећи број пацијената имао једну, односно две интеракције (14,81%). Највише умерених кзЛЛИ било је код пацијената прве старосне категорије (62,21%, односно 57,93%, по анкетама). Није утврђена статистички значајна разлика између укупног броја умерених кзЛЛИ и као броја по старосним категоријама пацијената између анкета

У **Табели 17** дати су подаци о заступљености умерених кзЛЛИ у различитим старосним категоријама пацијената.

Табела 17. Умерене клинички значајне лек-лек интеракције			
Параметри	Прва анкета	Друга анкета	p
Укупан број кзЛЛИ (%)	627 (100)	725 (100)	-
Број умерених кзЛЛИ (%)	561 (89,47)	656 (90,36)	0,474
Број умерених интеракција по старосним категоријама (%)			
65-74 година	349 (62,21)	420 (57,93)	0,367
75-84 година	174 (31,02)	189 (26,07)	0,526
≥ 85 година	38 (6,77)	47 (6,48)	0,836
кзЛЛИ-клинички значајне лек-лек интеракције; поређење фреквенција (Хи-квадрат тест)			

Укупан број интеракција непознатог механизма, на основу података из прве анкете, био је 80 (12,76%), а према подацима из друге анкете 79 (10,88%), и кретао се у распону од 0-4. Од укупног броја, највише интеракција непознатог механизма било је код пацијената прве старосне категорије (10,37%, односно 6,90%, по анкетама). Истраживана је разлика између укупног броја кзЛЛИ непознатог механизма и броја по старосним категоријама пацијената у односу на податке из спроведених анкета. Статистички значајна разлика утврђена је у броју интеракција регистрованих међу лековима прописаним пацијентима прве и треће старосне категорије ($p < 0,05$) (**Табела 18**).

Табела 18. Клинички значајне лек-лек интеракције непознатог механизма			
Параметри	Прва анкета	Друга анкета	p
Укупан број (%) кзЛЛИ	627 (100)	725 (100)	-
Број (%) кзЛЛИ непознатог механизма	80 (12,76)	79 (10,88)	0,329
Број (%) кзЛЛИ непознатог механизма по старосним категоријама пацијената			
65-74 година	65 (10,37)	50 (6,90)	0,029
75-84 година	15 (2,39)	22 (3,03)	0,579
≥ 85 година	0 (0)	7 (0,96)	0,037
кзЛЛИ-клинички значајне лек-лек интеракције; поређење фреквенција (Хи-квадрат тест или Фишеров тест)			

Укупан број интеракција које утичу на ниво калијума у серуму, према подацима из прве анкете износио је 195 (31,10%), а према подацима из друге анкете 268 (32,78%) и кретао се у распону од 0-13. Највећи број интеракција лекова које утичу на ниво

калијума у серуму био је присутан код пацијената прве старосне категорије и то 16,59%, односно 18,75%, по анкетама. Није утврђена статистички значајна разлика између укупног броја кЗЛЛИ које утичу на ниво калијума у серуму и броја по старосним категоријама пацијената између анкета (Табела 19).

Табела 19. Клинички значајне лек-лек интеракције које утичу на ниво калијума у серуму

Параметри	Прва анкета	Друга анкета	p
Укупан број (%) кЗЛЛИ	627 (100)	725 (100)	-
Број (%) кЗЛЛИ које утичу на ниво калијума у серуму)	195 (31,10)	238 (32,78)	0,535
Број (%) кЗЛЛИ које утичу на ниво калијума у серуму по старосним категоријама пацијената			
65-74 година	104 (16,59)	136 (18,75)	0,332
75-84 година	74 (11,80)	85 (11,72)	0,968
≥ 85 година	17 (2,71)	18 (2,48)	0,927
кЗЛЛИ-клинички значајне лек-лек интеракције Поређење фреквенција (Хи-квадрат тест)			

Број интеракција фармакокинетског механизма настанка, детектованих на основу података из прве анкете, износио је 41 (6,54%), док је оних који су детектовани на основу података из друге анкете, било 65 (8,95%), са распоном од 0-5. Највећи број интеракција фармакокинетског механизма био присутан код пацијената из прве старосне категорије (3,67%, односно 5,65%, по анкетама). Истраживана је разлика између укупног броја кЗЛЛИ фармакокинетског механизма настанка и њиховог броја по старосним категоријама пацијената, у односу на анкете у којима су детектоване. Статистички значајна разлика утврђена је само у броју оваквих интеракција код лекова прописаних пацијентима треће старосне категорије ($p=0,022$) (Табела 20).

Табела 20. Клинички значајне лек-лек интеракције фармакокинетског механизма настанка

Параметри	Прва анкета	Друга анкета	p
Укупан број (%) кЗЛЛИ	627 (100)	725 (100)	-
Број (%) кЗЛЛИ фармакокинетског механизма	41 (6,54)	65 (8,95)	0,120
Број (%) по старосним категоријама			
65-74 година	23 (3,67)	41 (5,65)	0,112
75-84 година	18 (2,87)	16 (2,21)	0,546
≥ 85 година	0 (0)	8 (1,10)	0,022
кЗЛЛИ-клинички значајне лек-лек интеракције; Поређење фреквенција (Хи-квадрат тест или Фишеров тест)			

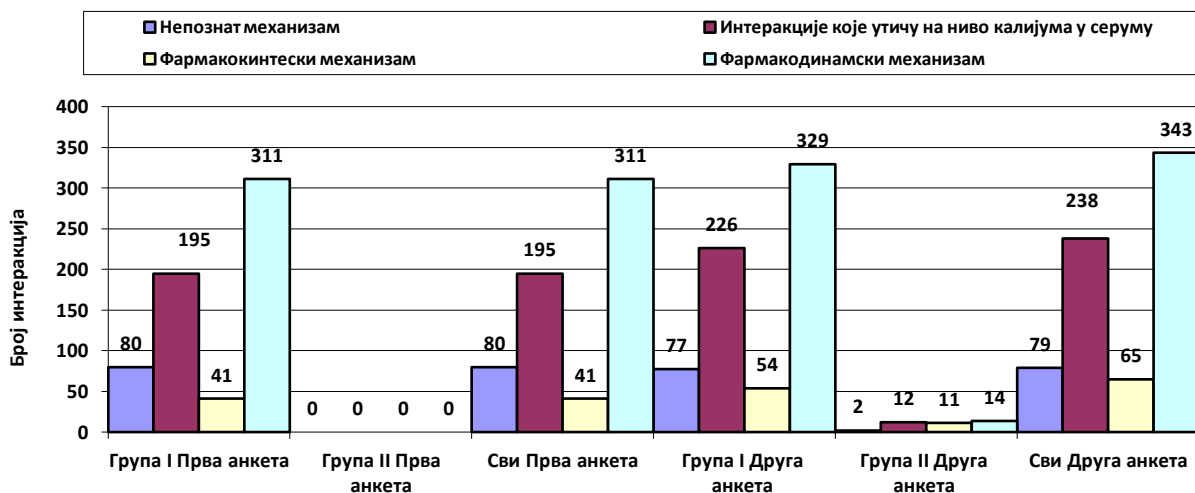
Укупан број интеракција фармакодинамског механизма настанка, на основу података из прве анкете износио је 311 (49,60%), а на основу података из друге 343 (47,31%), са распоном од 0-13. Највећи број кЗЛЛИ фармакодинамског механизма био је присутан код пацијената прве старосне категорије (65-74 године) и то 29,50%, односно 28,92%, по анкетама. Није утврђена статистички значајна разлика између укупног броја кЗЛЛИ фармакодинамског механизма настанка и њиховог броја по старосним категоријама пацијената у односу на анкете у којима су детектоване (Табела 21).

Табела 21. Клинички значајне лек-лек интеракције фармакодинамског механизма настанка

Параметри	Прва анкета	Друга анкета	p
Укупан број (%) кЗЛЛИ	627 (100)	725 (100)	-
Број (%) кЗЛЛИ фармакодинамског механизма	311 (49,60)	343 (47,31)	0,612
Број (%) по старосним категоријама			
65-74 година	185 (29,50)	208 (28,69)	0,984
75-84 година	113 (18,02)	120 (16,55)	0,521
≥ 85 година	13 (2,07)	15 (2,07)	0,853

кЗЛЛИ-клинички значајне лек-лек интеракције; Поређење фреквенција (Хи-квадрат тест)

На **Графикону 3** дат је упоредни приказ интеракција на основу механизма настанка. На основу података из прве анкете, од укупно 627 интеракција, 80 (12,76%) интеракција је било непознатог механизма, 195 (31,10%) интеракција припадало је онима које утичу на ниво калијума у серуму, 41 (6,54%) интеракција у основи је имала фармакокинетски механизам, а 311 (49,60%) интеракција су биле фармакодинамске. Од укупно 725 интеракција, препознатих у другој анкети, 79 (10,88%) интеракција је било непознатог механизма настанка (77 у групи I; 2 у групи II), укупно 238 интеракција (32,78%) је било из групе оних које утичу на ниво калијума у серуму (226 у групи I; 12 у групи II), укупно 238 интеракција (32,78%) је било из групе оних које утичу на ниво калијума у серуму (226 у групи I; 12 у групи II), а 343 (47,31%) интеракције су биле фармакодинамског карактера (329 у групи I; 14 у групи II).

**Графикон 3.** Дистрибуција интеракција по механизму настанка

На основу одговора пацијената на питање у вези присуства НРЛ, добијени су подаци о појединим могућим НРЛ који су приказани у **Табели 22**. Анализом података из прве и друге анкете утврђена је преваленција могућих НРЛ од 34,7% и 20,2% код пацијента из групе I. У групи II, одговарајуће вредности преваленције могућих НРЛ на основу података из прве и друге анкете биле су 16,8%, односно 12,9%.

Табела 22. Присуство могућих нежељених реакција на лекове

Параметар	Прва анкета			Друга анкета		
	Група I	Група II	Сви	Група I	Група II	Сви
Бр. (%) пацијената са НРЛ	43 (34,7)	20 (16,8)	63 (25,9)	25 (20,2)*	16 (12,9)	41 (16,9)*
Осип	4	4	8	2	1	3
Свраб	6	3	10	1	2	3
Копривњача	2	1	3	1	2	3
Мучнина	3	1	4	1	0	1
Пролив	5	1	6	1	2	3
Повраћање	1	0	1	0	0	0
Затвор	3	1	4	2	0	2
Вртоглавица	1	3	4	1	3	4
Главобоља	8	3	11	7	1	8
↑ креатин киназе	1	0	1	0	0	0
Хипотензија	1	3	4	0	1	1
Модрице	2	2	4	0	2	2
Грчеви	1	1	2	0	1	1
Губитак ефекта	0	1	1	0	1	1
Губитак косе	1	0	1	1	0	1
Гушење	1	0	1	0	0	0
Слаб вид	1	0	1	0	0	0
Кашаљ	1	2	3	0	1	1
Крварење	1	0	1	0	0	0
Ноћно мокрење	1	1	2	0	1	1
Оток потколеница	2	0	2	1	1	2
Седација	1	0	1	0	0	0
Дрхтавица	1	0	1	0	0	0
Трњење стопала	1	0	1	0	0	0
Несаница	0	0	0	0	1	1
Гинекомастија	0	0	0	1	0	1
Укупно	49	27	76	19	20	39

* $p < 0,05$ у односу на вредности добијене обрадом података из прве анкете

Преваленција НРЛ је више него двоструко већа у групи пацијената код којих су присутне потенцијалне кзЛЛИ у односу на групу пацијената код којих није било интеракција. На основу података из друге анкете преваленција могућих нежељених интеракција је смањена у обе групе. Смањење код пацијената из групе I, код којих је фармацеут предлагао измене терапије на основу присуства кзЛЛИ, било је за статистички значајно ($Z=2,31$, $p<0,05$).

Од појединих НРЛ најучесталије је било присуство главобоље (код 11 пацијената, према подацима из прве анкете, и код 8 пацијената, према подацима из друге анкете), затим појава свраба (код 9 пацијената, на основу прве анкете и код 3 пацијента по основу друге анкете) и дијареја (код 6 пацијента на основу прве анкете, односно 3 по основу друге анкете).

5.4. Заступљеност потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима међу прописаним лековима

Међу прописаним лековима истраживано је потенцијално неодговарајуће прописивање према STOPP критеријумима. Укупан број ПНЛ, по основу прве анкете износио је 62, а по основу друге анкете 85 (распон 0-3 ПНЛ по пацијенту), без статистичке значајности између ових вредности. Број пацијената са ПНЛ, према подацима из друге анкете био је 66 (27,16%), а према подацима из прве анкете 53 (21,81%). Међутим, ова разлика није била статистички значајна. Највећи број пацијената имао је прописан један ПНЛ (19,75%, односно 21,40%, по анкетама). У оквиру спроведених анкета, нађена је статистички значајна разлика у укупном броју ПНЛ између група ($p < 0,001$), као и броја пацијената којима је прописан неодговарајући лек између група, према подацима из прве анкете ($p = 0,021$), односно из друге анкете ($p = 0,011$) (Табела 23).

Табела 23. Потенцијално неодговарајуће прописани лекови код особа старије доби

Параметри	Прва анкета			Друга анкета			Поређење I и II анкете (p)	
	Група I	Група II	p	Група I	Група II	p	Група I	Група II
Број (%) ПНЛ	43 (69,30)	19 (30,70)	0,000	59 (69,40)	26 (30,60)	0,000	0,862	0,862
Број (%) пацијената са ПНЛ	35 (28,20)	18 (15,10)	0,021	43 (34,70)	23 (19,30)	0,011	0,338	0,492
1 ПНЛ	31 (25,00)	17 (14,30)	0,053	32 (25,80)	20 (16,80)	0,120	1,000	0,721
2 ПНЛ	4 (3,20)	1 (0,80)	0,391	9 (7,30)	3 (2,50)	0,159	0,254	0,614
3 ПНЛ	0 (0)	0 (0)	-	1 (0,80)	0 (0)	0,984	0,984	-

Група I–пацијенти са клинички значајним интеракцијама (кзЛЛИ); Група II–пацијенти без кзЛЛИ; ПНЛ – потенцијално неодговарајући лек. Поређење фреквенција (Хи-квадрат тест или Фишеров тест); Поређење средњих вредности (Ман-Витни и Вилкоксон тест)

У Табели 24 приказан је број ПНЛ у зависности од система органа на који делују. Сви неодговарајуће прописани лекови подељени су у пет група: кардиоваскуларни, централни нервни, гастроинтестинални, респираторни систем и дупле терапијске класе. Највећи број ПНЛ био је са дејством на гастроинтестинални систем (62,90, односно 52,90%, по анкетама). Следећи по уделу су ПНЛ који делују на централни нервни систем (16,13%, односно 15,29%, по анкетама). Уједначено, према подацима из анкета је било присуство и дуплираних терапијских класа (6,45%, односно 7,06%, по анкетама). Према подацима из друге анкете присуство ПНЛ који делују на кардиоваскуларни систем је било дупло веће у односу њихов број забележен у првој

анкети (15,29%, односно 8,06%). Анализом података утврђено је да су ПНЛ из групе лекова који делују на респираторни систем забележени само у другој анкети.

Табела 24. Потенцијално неодговарајуће прописани лекови зависно од система органа на који делују

Вредност	Прва анкета			Друга анкета		
	Група I	Група II	Сви	Група I	Група II	Сви
Кардиоваскуларни систем, n (%)						
Тиазидни диуретици код пацијената са гихтом	5 (11,62)	0 (0)	5(8,06)	11 (18,64)	2 (7,69)	13 (15,29)
Централни нервни систем, n (%)						
Дугоделујући бензодиазепини	7 (16,28)	3 (15,79)	10 (16,13)	8 (13,56)	5 (19,23)	13 (15,29)
Гастроинтестинални систем, n (%)						
ИПП у пуним терапијским дозама > 8 недеља	23(53,49)	16 (25,81)	39 (62,90)	26 (44,07)	19 (73,08)	45 (52,94)
Респираторни систем, n (%)						
Ипратропиум аеросол код глаукома	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,39)	0 (0)	2 (2,35)
Дупле терапијске класе						
Два упоредна антидепресива	1 (2,32)	0 (0)	1 (1,61)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Два упоредна Са- блокатора	1 (2,32)	0 (0)	1 (1,61)	1 (1,69)	0 (0)	1 (1,18)
Два упоредна АЦЕ инхибитора	2 (4,65)	0 (0)	2 (3,22)	1 (0,81)	0 (0)	1 (1,18)
Два упоредна антихолинергика	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,81)	0 (0)	1 (1,18)
Два упоредна диуретика	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,81)	0 (0)	1 (1,18)
Два упоредна β2 агониста	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,62)	0 (0)	2 (2,35)
Укупан број (%) ПНЛ	43 (69,35)	19 (30,64)	62 (100)	59 (69,41)	26 (30,59)	85 (100)

Група I – пацијенти са клинички значајним интеракцијама (кзЛЛИ); Група II – пацијенти без кзЛЛИ; ПНЛ – потенцијално неодговарајући лек

Испитиван је утицај предлога измене терапије на број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова, и није утврђена статистички значајна разлика у броју ПНЛ (Табела 25).

Табела 25. Утицај предлога измене терапије на број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова

Параметри	Прва анкета		Друга анкета		Поређење процентуалних разлика између анкета	
	Група I n (%)	Група II n (%)	Група I n (%)	Група II n (%)	Група I %	Група II %
Кардиоваскуларни систем	5 (11,62)	0 (0)	11 (25,58)	2 (10,53)	+13,96 ^{n.s.}	+10,53 ^{n.s.}
Централни нервни систем	7 (16,28)	3 (15,79)	8 (18,60)	5 (26,31)	+2,32 ^{n.s.}	+10,52 ^{n.s.}
Гастроинтестинални систем	23(53,49)	16 (84,21)	26 (60,46)	19 (100)	+6,97 ^{n.s.}	+15,79 ^{n.s.}
Респираторни систем	0 (0)	0 (0)	2 (4,65)	0 (0)	+4,65 ^{n.s.}	-
Дупле терапијске класе	8(18,60)	0 (0)	12 (27,90)	0 (0)	+9,30 ^{n.s.}	-

Група I – пацијенти са клинички значајним интеракцијама (кзЛЛИ); Група II – пацијенти без кзЛЛИ

Поједини потенцијално неодговарајуће прописани лекови су приказани у **Табели 26**. Од укупно 62 ПНЛ, 28 (45,16%) се односило на пантопразол, 10 (16,13%) на диазепам, 8 (12,90%) на омепразол, 3 (4,84%) на есомепразол, 2 (3,23%) на хидрохлортиазид, а остали ПНЛ су прописани једанпут. Постојала је статистички значајна разлика у укупном броју ПНЛ између група пацијената ($p < 0,001$).

Табела 26. Поједини неодговарајуће прописани лекови према подацима из прве анкете

Поједини ПНЛ	АТС група	Прва анкета		
		Број (%) ПНЛ Група I	Број (%) ПНЛ Група II	Број (%) ПНЛ Укупно
Омепразол	A02BC01	7 (11,29)	1 (1,63)	8 (12,90)
Пантопразол	A02BC02	14 (22,58)	14 (24,19)	28 (45,16)
Есомепразол	A02BC05	2 (3,23)	1 (1,63)	3 (4,84)
Хидрохлортиазид	C03AA03	2 (3,23)	0 (0)	2 (3,23)
Амилорид/хидрохлортиазид	C03EA01	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Фелодипин	C08CA02	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Валсартан	C09CA03	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Периндоприл	C09AA04	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Рамиприл/хидрохлортиазид	C09BA05	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Фосиноприл/хидрохлортиазид	C09BA09	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Лизиноприл/хидрохлортиазид	C09BA03	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Периндоприл/амлодипин	C09BB04	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Периндоприл/амлодипин/индапамид	C09BX01	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Диазепам	N05BA01	7 (11,29)	3 (15,79)	10 (16,13)
Флуоксетин	N06AB03	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Тразодон	N06AX05	1 (1,63)	0 (0)	1 (1,63)
Укупан број (%) ПНЛ		43 (69,35)*	19 (30,65)	62 (100)

АТС-Анатомско-терапијско-хемијска класификација лекова формулисана од стране Светске здравствене организације ; Група I – пацијенти са клинички значајним интеракцијама (кЗЛЛИ); Група II – пацијенти без кЗЛЛИ; ПНЛ – потенцијално неодговарајући лек; * $p < 0,001$

Према подацима из друге анкете, од укупног броја појединих ПНЛ, као и шест месеци раније у првој анкети, највише пута је био неодговарајуће прописан пантопразол [36 (42,35%)], затим у 13 случајева диазепам (15,29%), док се неодговарајуће прописивање омепразола смањило на пет (5,88%) случајева. Такође, према подацима из ове анкете је повећан број ПНЛ који делују на респираторни систем, пре свега фенотерол/ипратропијума [4 (4,70%) случаја]. Остали поједини ПНЛ су прописани једном или два пута, као што је приказано у **Табели 27**. Утврђена је статистички значајна разлика у укупном броју ПНЛ између група пацијената ($p < 0,001$).

Табела 27. Поједини неодговарајуће прописани лекови према подацима из друге анкете

Поједини ПНЛ	АТС групе	Друга анкета		
		Број (%) ПНЛ	Број (%) ПНЛ	Број (%) ПНЛ
		Група I	Група II	Укупно
Омепразол	A02BC01	4 (4,70)	1 (1,18)	5 (5,88)
Пантопразол	A02BC02	19 (22,35)	17(20,00)	36 (42,35)
Есомепразол	A02BC05	2 (2,35)	0 (0)	2 (2,35)
Хидрохлортиазид	C03AA03	2 (2,35)	0 (0)	2 (2,35)
Амилорид/хидрохлортиазид	C03EA01	2 (2,35)	0 (0)	2 (2,35)
Рамиприл/хидрохлортиазид	C09BA05	2 (2,35)	0 (0)	2 (2,35)
Фосиноприл/хидрохлортиазид	C09BA09	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Диазепам	N05BA01	9 (10,59)	4 (4,70)	13 (15,29)
Бисопролол/хидрохлортиазид	C09BB07	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Фенотерол/ипратропиум	R03AK03	4 (4,70)	0 (0)	4 (4,70)
Телмисартан/хидрохлортиазид	C09DA07	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Индапамид	C03BA11	1 (1,18)	1 (1,18)	2 (2,35)
Небиволол/хидрохлортиазид	C07BB12	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Цилазаприл/хидрохлортиазид	C09BA08	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Периндоприл/индапамид	C09AA04	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Вилантерол/флутиказон фууроат	R03AK10	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Инадкаторол	R03AC18	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Тиотропиум	R03BB04	2 (2,35)	0 (0)	2 (2,35)
Амлодипин	C08CA01	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Нифедипин	C08CA05	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Лизиноприл/амлодипин	C09BB03	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Каптоприл	C09AA01	1 (1,18)	0 (0)	1 (1,18)
Нитразепам	N05CD02	0 (0)	2 (2,35)	2 (2,35)
Пропранолол	C07AA05	0 (0)	1 (1,18)	1 (1,18)
Укупан број (%) ПНЛ		59 (69,41)*	26 (30,59)	85 (100)
АТС-Анатомско-терапијско-хемијска класификација лекова формулисана од стране Светске здравствене организације; Група I – пацијенти са клинички значајним интеракцијама (кзЛЛИs); Група II–пацијенти без кзЛЛИ; ПНЛ – потенцијално неодговарајући лек; * $p<0,001$				

5.5. Корелација

5.5.1. Корелација између појаве клинички значајних интеракција и броја истовремено примењених лекова

Корелација између броја клинички значајних интеракција лекова и броја истовремено примењених лекова тестирана је Спирмановом корелационом анализом, а резултати те анализе приказани су у **Табели 28**. Узимајући у обзир податке из прве анкете утврђена је значајна позитивна корелација између појаве кЗЛЛИ и укупног броја прописаних лекова код пацијената групе I ($\rho=0,547$, $p<0,01$), односно свих пацијената ($\rho=0,756$, $p<0,01$ за све пацијенте). Утврђена је нешто значајнија корелација између кЗЛЛИ и лекова препознатих употребом *Drug Interaction Chekera* пацијенте групе I ($\rho=0,614$, $p<0,001$), односно за све пацијенте ($\rho=0,756$, $p<0,001$).

Табела 28. Корелације између појаве клинички значајних интеракција и броја истовремено прописаних лекова

Параметри	Прва анкета (ρ)			Друга анкета (ρ)		
	Група I	Група II	Укупно	Група I	Група II	Укупно
Укупан број прописаних лекова	0,547***	-	0,739***	0,602***	0,360***	0,747***
Број прописаних лекова препознатих употребом <i>Drug interaction cheker</i>	0,614***	-	0,756***	0,618***	0,324***	0,762***
Група I–пацијенти са клинички значајним лек-лек интеракцијама (кЗЛЛИ); Група II–пацијенти без кЗЛЛИ; Рађена Спирманова корелациона анализа (ρ). * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$						

На основу података из друге анкете, установљена је значајна корелација између броја прописаних лекова и потенцијалних кЗЛЛИ код пацијената у групи I, док је та корелација код пацијената групе II била умерена. Посматрано за све пацијенте Спирманов коефицијент корелације у односу на укупан број прописаних лекова износио је $\rho=0,747$ ($p<0,001$), по групама: група I – $\rho=0,602$ ($p<0,001$), односно група II – $\rho=0,360$ ($p<0,001$). Такође, установљена је значајна корелација између потенцијалних кЗЛЛИ и лекова препознатих употребом *Drug Interaction Cheker* ($\rho=0,762$, $p<0,001$). Посматрано по групама, установљена је значајна корелација, у групи I – $\rho=0,618$ ($p<0,001$), док је корелација у групи II била слабија – $\rho=0,324$ ($p<0,001$).

5.5.2. Корелација између појаве клинички значајних интеракција и броја коморбидитета

Истраживана је корелација између броја клинички значајних интеракција и броја коморбидитета. Утврђена је умерена, статистички значајна позитивна корелација између појаве клинички значајних интеракција и броја коморбидитета код свих

пацијената, према подацима из прве ($\rho=0,404$, $p<0,001$), као и друге анкете ($\rho=0,391$, $p<0,001$). Међутим, према подацима из друге анкете посматрано по групама пацијената, та корелација није била значајна код пацијената из групе I, за разлику од корелације код пацијената из групе II ($\rho=0,268$, $p<0,01$) (Табела 29).

Табела 29. Корелације између појаве клинички значајних лек-лек интеракција и броја коморбидитета

Параметри	Прва анкета (ρ)			Друга анкета (ρ)		
	Група I	Група II	Укупно	Група I	Група II	Укупно
Укупан број коморбидитета	0,152	-	0,404***	0,103	0,268**	0,391***
Група I–пацијенти са клинички значајним лек-лек интеракцијама (кзЛЛИ); Група II–пацијенти без кзЛЛИ; Спирманов коефицијент корелације (ρ): 0,10 до 0,29–слаба, 0,3–0,49– умерена, 0,5 до 1,0–јака корелација; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$						

5.5.3. Корелације између појаве клинички значајних интеракција и старости пацијената

Истраживана је корелација између кзЛЛИ и старости пацијената и није установљена статистичка значајност. Утврђена је слаба негативна корелација између кзЛЛИ и старости пацијената, према подацима из прве анкете (група I $\rho=-0,143$ односно за све пацијенте $\rho=-0,067$). Посматрано по старосним категоријама, код пацијената групе I, у старосној категорији ≥ 85 година, постојала је слаба, позитивна корелација ($\rho=0,228$). Код пацијената групе I, у другој старосној категорији (75-84 године) постојала је слаба, негативна корелација ($\rho=-0,128$, за све пацијенте $\rho=-0,113$) са кзЛЛИ. Према подацима из друге анкете установљена је слаба, негативна корелација ($\rho=-0,150$) у групи II. С обзиром на старосне категорије, само је у групи пацијената са кзЛЛИ старости ≥ 85 година установљена слаба, позитивна корелација ($\rho=0,287$), док је у остале две старосне категорије постојала негативна корелација. У најстаријој подгрупи пацијената, када се узму у обзир сви пацијенти, утврђена је слаба негативна корелација између година живота и кзЛЛИ ($\rho=-0,240$), без статистичке значајности (Табела 30).

Табела 30. Корелације између појаве клинички значајних интеракција и старости пацијента

Параметри	Прва анкета (ρ)			Друга анкета (ρ)		
	Група I	Група II	Укупно	Група I	Група II	Укупно
Године	-0,143	-	-0,067	-0,064	-0,150	-0,078
По старосним категоријама						
65-74 година	0,018	-	0,046	-0,056	-0,117	0,032
75-84 година	-0,128	-	-0,113	0,037	-0,145	-0,093
≥ 85 година	0,228	-	0,224	0,287	-0,381	-0,240
Група I – пацијенти са клинички значајним лек-лек интеракцијама (кзЛЛИ); Група II–пацијенти без кзЛЛИ; Рађена Спирманова корелациона анализа (ρ)						

5.5.4. Корелација између појаве клинички значајних интеракција и броја потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима међу прописаним лековима

Истраживана је корелација између броја кзЛЛИ и броја ПНЛ, као и присуства неодговарајућег прописивања. Утврђена је статистички значајна, слаба позитивна корелација између броја кзЛЛИ и броја ПНЛ ($\rho=0,188$, $p<0,01$, односно $\rho=0,194$, $p<0,01$, по анкетама) и присуства неодговарајућег прописивања ($\rho=0,188$, $p<0,01$ односно $\rho=0,185$, $p<0,01$, по анкетама). Посматрано по појединачним групама, корелација није била статистички значајна (Табела 31).

Табела 31. Корелације између појаве клинички значајних интеракција и броја потенцијално неодговарајуће прописаних лекова

Параметри	Прва анкета (ρ)			Друга анкета (ρ)		
	Група I	Група II	Укупно	Група I	Група II	Укупно
Број ПНЛ	0,130	-	0,188**	0,103	0,126	0,194**
Присуство ПНП	0,138	-	0,188**	0,085	0,133	0,185**

Група I–пацијенти са клинички значајним лек-лек интеракцијама (кзЛЛИ); Група II–пацијенти без кзЛЛИ; ПНЛ–потенцијално неодговарајући лек; ПНП–потенцијално неодговарајуће прописивање; Рађена Спирманова корелациона анализа (ρ); ** $p<0,01$

У Табели 32 приказан је број потенцијално неодговарајућих лекова који истовремено учествују у потенцијалним клинички значајним интреакцијама према подацима из прве анкете. Анализа 43 лека који су били потенцијално неодговарајуће прописани према STOPP критеријумима у групи I, показала је да је 12 (27,91%) од њих учествовало у потенцијалним кзЛЛИ. Ових 12 ПНЛ били су укључени у укупно 35 од 191 (18,32%) потенцијалних кзЛЛИ идентификованих код пацијената I групе. Од ових 35 кзЛЛИ, шест је припадало категорији озбиљних, а 29 категорији умерених интеракција. Три од осам ПНЛ са омепразолом идентификоване су у пет потенцијалних кзЛЛИ (2 озбиљне и 3 умерене интеракције). Од 28 неодговарајућих рецепата са пантопразолом само је један био укључен у потенцијалне кзЛЛИ. С друге стране, валсартан као ПНЛ је био прописан само једном, али је идентификован у седам потенцијалних кзЛЛИ.

Табела 32. Потенцијално неодговарајуће прописани лекови који истовремено учествују у потенцијалним клинички значајним лек-лек интеракцијама према подацима из прве анкете

Поједини ПНЛ	Број	%(n=43)	кзЛЛИ		
			озбиљне	умерене	укупно
Омепразол	3	6,98	2	3	5
Пантопразол	1	2,32	0	1	1
Хидрохлортиазид	2	4,65	0	5	5
Амилорид/хидрохлортиазид	1	2,32	0	3	3
Фелодипин	1	2,32	0	3	3
Рамиприл/хидрохлортиазид	1	2,32	1	3	4
Фосиноприл/хидрохлортиазид	1	2,32	1	3	4
Периндоприл/амлодипин/индапамид	1	2,32	1	2	3
Валсартан	1	2,32	1	6	7
Укупно	12	6,98	6	29	35

ПНЛ-потенцијално неодговарајући лек; кзЛЛИ-клинички значајне лек-лек интеракције

Парови лекова који учествовали у ових 35 интеракција и механизми њиховог настанка приказани су у **Табели 33**. Најчешћи парови лекова који су доводили до потенцијалних кзЛЛИ били су: омепразол-дигоксин (две озбиљне и две умерене интеракције), биспролол-хидрохлортиазид (две умерене интеракције), АСК-хидрохлортиазид (две умерене интеракције), биспролол-валсатан (две умерене интеракције), хидрохлортиазид-витамин Д (две умерене интеракције).

Табела 33. Парови лекова који садрже потенцијално неодговарајуће прописане лекове истовремено укључене у потенцијалне клинички значајне лек-лек интеракције према подацима из прве анкете

Парови лекова укључени у озбиљне интеракције	Број интеракција	Механизам интеракције			
		фармакокинетичке	фармакодинамичке	калијум	непознат
Омепразол-дигоксин	2	↑ ефекат ↑- рН			
АСК-рамиприл	1		антагонизам		
Валсартан-лизиноприл	1		синергизам		
АСК-фосиноприл	1		антагонизам		
Валсартан-периндоприл	1		синергизам		
Укупно	6	2	4	0	0
Парови лекова укључени у умерене интеракције					
Биспролол-хидрохлортиазид	2			↑↓ К	
Хидрохлортиазид-индапамид	1			↓↓ К	
Омепразол-дигоксин	2		↑ токсичност		
Небиволол-амилорид	1			↑↑К	
Небиволол-хидрохлортиазид	1			↑↓ К	
Периндоприл-амилорид	1		синергизам		
Рамиприл-АСК	1		↔ токсичност		
АСК-хидрохлортиазид	2			↑↓ К	

Бисопролол-валсартан	2		синергизам		
Валсартан-бисопролол	1			↑↑K	
Валсартан-хидрохлортиазид	1			↑↓K	
Валсартан-АСК	1			↑↑K	
Валсартан-АСК	1				↑ токсичност
АСК-валсартан	1		антагонизам		
Пантопразол-клопидогрел	1	↓ефекат CYP2C19			
Бисопролол-фелодипин	1		↑↑- АЦБ		
Доксазосин-фелодипин	1		↑↑- АЦБ		
Амлодипин-фелодипин	1		↑↑- АЦБ		
Омепразол-будесонид	1	↓ ефекат↑ рН			
Метопролол-хидрохлортиазид	1			↑↓K	
Хидрохлортиазид-витамин Д	2		↑ ефекат		
Хидрохлортиазид-метопролол	1		↔ токсичност		
Фосиноприл-АСК	1		↔ токсичност		
Бисопролол-индапамид	1			↑↓K	
Укупно	29	2	14	12	1

кзЛЛИ-клинички значајним интеракцијама; ↑↓K-први лек у пару повећава а други снижава серумски ниво калијума; ↓↓K-оба лека снижавају серумски ниво калијума; ↑↑K-оба лека снижавају серумски ниво калијума; ↑-токсичност ↑-рН-први лек повећа токсичност другог повећањем гастричне рН; ↑↔ токсичност-први лек повећава међусобну токсичност; ↑токсичност-први лек повећава токсичност другог лека; ↔токсичност-један другом повећавају токсичност;↓ефекат CYP2C19-први лек смањује ефекат другог утичући на CYP2C19 ензиме;↑↑-АЦБ-оба лека повећавају блокаду антихипертензивних канала; ↓ефекат ↑рН-први лек смањује ефекат другог повећањем гастричне рН;↑ефекат-први лек повећава ефекат другог; АСК-ацетил салицилна киселина

Анализа 85 лекова који су потенцијално неодговарајуће прописани према STOPP критеријумима у обе групе, показала је да је њих 26 (30,59%) истовремено учествовало у потенцијалним кзЛЛИ. Поменутих 26 ПНЛ учествовало је у укупно 56 од 193 (29,02%) потенцијалних кзЛЛИ. Од поменутих 56 интеракција једна је припадала категорији контраиндикација, шест категорији озбиљних и 49 категорији умерених интеракција. За разлику од података из прве анкете, од 36 неодговарајуће прописаних рецепата са пантопразолом, пет њих је учествовало у девет потенцијалних кзЛЛИ (3 озбиљних и 6 умерених интеракција). Два неодговарајуће прописана хидрохлоротиазид учествовала су у пет умерених интеракција. Комбинација рамиприл/хидрохлоротиазид је два пута била неодговарајуће прописана, а учествовала је у седам потенцијалних кзЛЛИ (једној озбиљној и шест умерених интеракција). Посебно треба нагласити присуство једне контраиндикације због истовремено прописаног индакатерола и вилантерол/флутиказон фуруата (Табела 34).

Табела 34. Потенцијално неодговарајуће прописани лекови који истовремено учествују у потенцијалним клинички значајним лек-лек интеракцијама према подацима из друге анкете

Поједини ПНЛ	Број	%	Категорија кзЛЛИ			
			контраиндикације	озбиљне	умерене	укупно
Омеспразол	2	2,35	0	0	2	2
Пантопразол	5	5,88	0	3	6	9
Хидрохлортиазид	2	2,35	0	0	5	5
Индапамид	1	1,77	0	0	3	3
Амилорид/хидрохлортиазид	2	2,35	0	0	5	5
Бисопролол/хидрохлортиазид	1	1,77	0	0	1	1
Телмисартан/хидрохлортиазид	1	1,77	0	0	4	4
Небиволол/хидрохлортиазид	1	1,77	0	0	3	3
Рамиприл/хидрохлортиазид	2	2,35	0	1	6	7
Фосиноприл/хидрохлортиазид	1	1,77	0	1	3	4
Периндоприл/индапамид	1	1,77	0	0	3	3
Лисиноприл/амлодипин	1	1,77	0	1	1	2
Индакатерол	1	1,77	1	0	2	3
Вилантерол/флутиказон фуруат	1	1,77	0	0	1	1
Фенитерол/ипратропиум	1	1,77	0	0	0,5	0,5
Тиотропиум	1	1,77	0	0	0,5	0,5
Амлодипин	1	1,77	0	0	1	1
Нифедипин	1	1,77	0	0	2	2
Укупно	26	3,06	1	6	49	56

ПНЛ-потенцијално недговарајући лек; кзЛЛИ-клинички значајне лек-лек интеракције

Парови лекова који садрже ПНЛ који су учествовали у 56 интеракција и механизми настанка тих интеракција дати су у **Табели 35.**

Најчешћи парови лекова који су могли довести кзЛЛИ били су: пантопразол-дигоксин (три озбиљне и две умерене интеракције), бисопролол-хидрохлортиазид, небиволол-хидрохлортиазид, АСК-хидрохлортиазид, хидрохлортиазид-витамин Д (по три умерене интеракције), амилорид-хидрохлортиазид, хидрохлортиазид-индапамид, пантопразол-клопидогрел, омепразол-лосартан, индакатерол-хидрохлортиазид (по две умерене интеракције). Остали парови лекова имали су по једну озбиљну или умерену интеракцију. Већ је напред споменуто да је интеракција индакатерола и вилантерол/флутиказон фуруата по последицама толико озбиљна, због чега се њихова истовремена примена сматра контраиндикованом.

Табела 35. Парови лекова који садрже потенцијално неодговарајуће прописане лекове истовремено укључени у потенцијалне клинички значајне лек-лек интеракције према подацима из друге анкете

Парови лекова укључени у кзЛЛИ	Број интеракција	Механизам интеракције			
		фармакокинетичке	фармакодинамичке	калијум	непознат
Индакатерол-вилантерол/флутиказон фуруат	1		↑ токсичности		
Укупно	1	0	1	0	0

Парови лекова укључени у озбиљне интеракције					
Пантопразол-дигоксин	3	↑ ефекта ↑ рН			
АСК-рамиприл	1		антагонизам		
АСК-лизиноприл	1		антагонизам		
АСК-фосиноприл	1		антагонизам		
Укупно	6	3	3	0	0
Парови лекова укључени у умерене интеракције					
Амилорид-хидрохлортиазид	2			↑↓ К	
Амилорид-АСК	1			↑↑К	
Бисопролол-хидрохлортиазид	3			↑↓ К	
Хидрохлортиазид-индапамид	2			↓↓ К	
Калцијум карбонат-рамиприл	1				↓ ефекат
Телмисартан-небиволол	1			↑↑К	
Омепразол-лосартан	2	↑ ефекат CYP2C9/10			
Пантопразол-теофиллин	1			↑ токсичности	
Пантопразол-дигоксин	2		↑ токсичности		
Небиволол-амилорид	1			↑↑К	
Небиволол-хидрохлортиазид	3			↑↓ К	
Небиволол-фелодипин	1			↑↓ К	
Небиволол-индапамид	1			↑↓ К	
Периндоприл-амилорид	1		синергизам		
АСК-индапамид	1			↑↓ К	
АСК-хидрохлортиазид	3			↑↓ К	
АСК-небиволол	1		антагонизам		
Рамиприл-АСК	1		↔ токсичност		
Лизиноприл-АСК	1		↔ токсичност		
Вилантерол /флутиказон	1			↓↓ К	
фураат/хидрохлортиазид	1			↑↓ К	
Метопролол-индапамид	1			↑↓ К	
Телмисартан-хидрохлортиазид	1			↑↓ К	
Периндоприл-метформин	1				↑ токсичност
Периндоприл фуросемид	1		синергизам		
Хидрохлортиазид-индакатерол	1			↓↓ К	
Индакатерол-хидрохлортиазид	1				↑ токсичност
Пантопразол-клопидогрел	2	↓ефекат CYP2C19			
Ипратропиум-тиотропиум	1		↓↓ холинергички ефекат		
Амлодипин-нифедипин	1		↑↑- АЦБ		
Омепразол-будесонид	1	↓ ефекат ↑ рН			
Метопролол-нифедипин	1		↑↑- АЦБ		
Метопролол-амлодипин	1		↑↑- АЦБ		
Метопролол-хидрохлортиазид	1			↑↓ К	
Хидрохлортиазид-витамин Д	3		↑ ефекат		
Хидрохлортиазид-метопролол	1		↔ токсичност		
Фосиноприл-АСК	1		↔ токсичност		
Укупно	49	5	16	25	3
кзЈЛИИ-клинички значајне интеракције; ↑↓К-први лек у пару повећава а други снижава серумски ниво калијума; ↓↓К-оба лека снижавају серумски ниво калијума; ↑↑К-оба лека снижавају серумски ниво калијума; ↑- токсичности ↑- рН- први лек повећа токсичност другог повећањем гастричне рН; ↑↔ токсичност- први лек повећава међусобну токсичност; ↑токсичност-први лек повећава токсичност другог лека; ↔токсичност-један другом повећавају токсичност;↓ ефекат CYP2C19-први лек смањује ефекат другог утичући на CYP2C19 ензиме;↑↑-АЦБ-оба лека повећавају блокаду антихипертензивних канала; ↓ефекат ↑рН-први лек смањује ефекат другог повећањем гастричне рН;↑ефекат- први лек повећава ефекат другог; ↓↓ холинергички ефекат- оба лека смањују холинергички ефекат; АСК-ацетил салицилна киселина					

5.6. Трошкови лечења пацијената

5.6.1. Трошкови лечења код пацијената са клинички значајним интеракцијама

Просечни трошкови лечења пацијената са кЗЛЛИ (група I), према подацима из прве и друге анкете, приказани су у **Табели 36**. Највећи просечни месечни трошак, по анкетама, био је за лекове 365.188,50 РСД, односно 376.626,47 РСД. Месечни трошак, по анкетама, за посете лекарима опште праксе износио је 275.733,31 РСД, односно 290.033,31 РСД, а за специјалистичке прегледе 109.633,34 РСД, односно 116.999,96 РСД. Просечан месечни трошак за искључене лекове, по анкетама, износио је 24.381,44 РСД, односно 35.550,93 РСД. Остали трошкови били су: трошкови хоспитализације (7.433,30 РСД, односно 1.486,66 РСД, по анкетама), трошкови позивања хитне помоћи (7.473,27 РСД, односно 1.573,32 РСД, по анкетама), трошкови за рендген (РТГ) снимања (1.350,00 РСД, односно 3.600,00 РСД, по анкетама) и трошкови ултразвучног (УЗ) снимања (2.000,00 РСД, односно 3.000,00 РСД, по анкетама).

Табела 36. Просечни трошкови лечења пацијената са клинички значајним интеракцијама

Врста трошка	Група I		Вилкоксонов тест (p)
	Прва анкета	Друга анкета	
Просечан укупни месечни трошак за лекове (месечни трошак по пацијенту)	365.188,50 (2.945,07)	376.626,47 (3.037,31)	0,915
Просечан укупни месечни трошак за искључене лекове (месечни трошак по пацијенту)	24.381,44 (196,62)	35.550,93 (286,70)	0,601
Просечан укупни трошак посета лекару опште праксе (месечни трошак по пацијенту)	275.733,31 (2.223,66)	290.033,31 (2.338,98)	0,109
Просечан укупни месечни трошак за специјалистичке прегледе (месечни трошак по пацијенту)	109.633,34 (884,14)	116.999,96 (943,55)	0,506
Просечан укупни месечни трошак конзилитарних мишљења клиника (месечни трошак по пацијенту)	31.103,29 (250,83)	32.549,94 (262,50)	0,964
Просечан укупни месечни трошак РТГ снимања (месечни трошак по пацијенту)	1.350,00 (10,89)	3.600,00 (29,03)	0,132
Просечан укупни месечни трошак УЗ снимања (месечни трошак по пацијенту)	2.000,00 (16,13)	3.000,00 (29,03)	0,527
Просечан укупни месечни трошак превозења санитетом на ВМА (месечни трошак по пацијенту)	0,00 (0,00)	333,33 (2,69)	0,317
Просечан укупни трошак хоспитализације (месечни трошак по пацијенту)	7.433,30 (59,95)	1.486,66 (11,99)	0,005
Просечан укупни месечни трошак позивања хитне помоћи (месечни трошак по пацијенту)	7.473,27 (60,27)	1.573,32 (12,69)	0,001
Укупан просечан месечни трошак лечења пацијента	820.096,57 *(6.951,87 €/7.754,81 \$)	860.320,62 *(7.292,84 €/8.135,16 \$)	-
Укупан просечан месечни трошак по пацијенту±СД	6.613,68±3.266,75 *(56,06 €/ 62,54 \$)	6.938,07±3.699,53 *(58,81 €/ 65,61 \$)	0,224

*конверзија РДС на дан 26.04.2019 1€=117,9678, 1 \$=105,7533)

Статистички значајна разлика утврђена је само код просечног трошка хоспитализације ($p=0,005$) и просечног месечног трошка позивања хитне помоћи

($p=0,001$) који су били значајно нижи у другом делу студије, после спроведене корекције терапије. Укупан просечан месечни трошак по пацијенту износио је $6.613,68 \pm 3.266,75$ РСД (56,06 €/ 62,54 \$) односно $6.938,07 \pm 3.699,53$ РСД (58,81 €/ 65,61 \$) по анкетама. Није утврђена статистички значајна разлика укупног просечног месечног трошка по пацијенту пре и после спроведене корекције терапије ($p=0,224$).

Табла 37. Поједине услуге који утичу на трошкове лечења

Врста услуге	Група I		Хи- квадрат тест (p)
	Прва анкета	Друга анкета	
Број (%) укупно прописаних лекова $n1=1300$; $n2=1375$	876 (67,38)	919 (66,84)	0,794
Број (%) укључених/промењених лекова $n1=876$; $n2=919$	95 (10,84)	62 (6,75)	0,003
Број (%) искључених лекова $n1=876$; $n2=919$	54 (6,16)	90 (9,79)	0,006
Број (%) пацијената са искљученим лековима $n1=n2=124$	37 (29,84)	40 (32,26)	0,784
Број (%) посета лекару опште праксе $n1=1437$; $n2=1493$	746 (51,91)	791 (52,98)	0,588
Број (%) специјалистички прегледа $n1=464$; $n2=473$	250 (53,88)	270 (57,08)	0,357
Број (%) конзилерних мишљења $n1=58$; $n2=61$	43 (74,14)	45 (73,77)	0,870
Број (%) превоза санитетом $n1=2$; $n2=3$	0 (0)	2 (66,66)	0,576
Број (%) РТГ снимања $n1=10$; $n2=12$	4 (40)	8 (66,66)	0,412
Број (%) УЗ снимања $n1=15$; $n2=14$	4 (26,67)	4 (28,57)	0,763
Број (%) хоспитализација $n1=7$; $n2=4$	6 (85,71)	2 (50)	0,565
Број (%) позива хитне помоћи $n1=24$; $n2=7$	18 (75)	4 (57,14)	0,658
РТГ-рендгенско; УЗ-ултразвучно			

У **Табели 37** приказани су подаци појединих услуга које су коришћене за израчунавање просечних месечних трошкова за групу I, према подацима из прве и друге анкете. Пре свега, праћен је укупан број прописаних лекова (количина за шест месеци је сведена на просечну месечну количину). Према подацима из прве анкете, било је прописано укупно 876 (67,38%), а према подацима из друге анкете 919 (66,84%) прописаних лекова. Затим је праћена количина лекова који су промењени/укључени пацијентима групе I према подацима из обе анкете. Према првој анкети, било је 10,84% промењених/укључених лекова, док је према другој анкети било за трећину мање лекова промењено/укључено у терапију (6,75%). Обрнута ситуација је била код искључења лекова из терапије: према подацима из прве анкете 6,16% лекова је било искључено, а према подацима из друге анкете било је за трећину више искључених лекова (9,79%). Није нађена значајна разлика у броју пацијената код којих је дошло до искључења појединих лекова (прва анкета-29,84%, друга анкета-32,26%). Према подацима из прве анкете било је 746 посета лекару опште праксе, а према подацима из друге анкете тај број је износи 791. Повећан је и број посета лекарима специјалистима, са 250 посета у току првих шест месеци на 270 посета након других шест месеци праћења. Хи-квадрат тестом анализирана је разлика у учесталости коришћења појединих услуга пацијената у

групи I с обзиром на податке из две анкете. Статистички значајна разлика утврђена је само код броја укључених/промењених лекова ($p=0,003$) и броја искључених лекова ($p=0,006$).

5.6.2. Трошкови лечења код пацијената без појаве потенцијалних клинички значајних интеракција

Испитивани су трошкови лечења код пацијената без присуства потенцијалних клинички значајних интеракција. Утврђено је да је већина месечних трошкова била већа пре корекције терапије (прва анкета), него после шест месеци када је спроведена друга анкета.

Табла 38. Просечни трошкови лечења пацијената без клинички значајних интеракција			
Врста трошка	Група II		Вилкоксонов тест (p)
	Прва анкета	Друга анкета	
Просечан укупни месечни трошак за лекове (месечни трошак по пацијенту)	138.977,33 (1.167,88)	137.304,30 (1.153,82)	0,747
Просечан укупни месечни трошак за искључене лекове (месечни трошак по пацијенту по пацијенту)	8.869,10 (74,53)	8.790,23 (73,87)	0,741
Просечан укупни трошак посета лекару опште праксе (месечни трошак по пацијенту)	253.366,63 (2.129,13)	257.399,98 (2.163,02)	0,368
Просечан укупни месечни трошак за специјалистичке прегледе (месечни трошак по пацијенту)	92.733,33 (779,27)	87.966,63 (739,22)	0,384
Просечан укупни месечни трошак конзилијарних мишљења клиника (месечни трошак по пацијенту)	10.849,95 (91,18)	11.573,30 (97,25)	0,276
Просечан укупни месечни трошак РТГ снимања (месечни трошак по пацијенту)	2.700,00 (22,69)	1.800,00 (15,13)	0,480
Просечан укупни месечни трошак УЗ снимања (месечни трошак по пацијенту)	5.500,00 (46,21)	5.500,00 (46,22)	1,000
Просечан укупни месечни трошак превоза санитетом на ВМА (месечни трошак по пацијенту)	666,66 (5,60)	333,33 (2,80)	0,317
Просечан укупни трошак хоспитализације (месечни трошак по пацијенту)	5.203,31 (43,73)	1.486,66 (12,49)	0,025
Просечни укупни месечни трошак позивања хитне помоћи (месечни трошак по пацијенту)	3.539,97 (29,75)	1.179,99 (9,92)	0,083
Укупан просечан месечни трошак лечења пацијента	522.405,99 (4.408,49 € / 4.939,86 \$)	513.334,53 (4.331,94 € / 4.854,07 \$)	-
Укупан просечан месечни трошак по пацијенту ± СД	4.389,97 ± 1595,15 (37,05 € / 41,51 \$)	4.313,73 ± 1781,50 (36,40 € / 40,79 \$)	0,448
*конверзија РДС на дан 26.04.2019 1€=117,9678, 1\$=105,7533)			

Постојала је мала разлика у погледу просечног месечног трошка за лекове, који је према подацима из прве анкете износио 138.977,33 РСД, а према подацима из друге анкете 137.304,30 РСД. Слично је и са месечним трошком за специјалистичке прегледе

(92.733,33 РСД, односно 87.966,63 РСД, по анкетама). Трошак за искључене лекове је био готово исти, према подацима из обе анкете (**Табела 38**).

Утврђено је повећање просечног месечног трошка за посете лекару опште праксе (253.366,63 РСД, односно 257.399,98 РСД, по анкетама), као и смањење трошкова хоспитализације (5.203,31 РСД, односно 1.486,66 РСД, по анкетама). Тестирана је разлика између појединих месечних трошкова и укупног просечног месечног трошка по пацијенту с обзиром на податке из спроведених анкета. Међутим, статистички значајна разлика је утврђена само код просечног трошка хоспитализације ($p=0,025$).

Истраживане су услуге које су коришћене за израчунавање просечних месечних и укупних трошкова лечења пацијената групе II према подацима из прве и друге анкете. Утврђено је да је број прописаних лекова према подацима из друге анкете (33,16%) био већи у односу на број прописаних лекова према подацима из прве анкете (32,61%). Број промена лекова (промењени/укључени) је према подацима из прве анкете био готово двоструко већи у односу на тај проценат израчунат на основу података из друге анкете (15,09%, односно 8,33%), али проценатј искључених лекова био је знатно мањи (4,95%, односно 8,11%, по анкетама). Утврђено је да је, према подацима из прве анкете, код 13,44% пацијената дошло до искључења лека из терапије, а према подацима из друге анкете код 20,16% пацијената. Према подацима из друге анкете било је 11 више посета лекару опште праксе, а за исти број су биле мање посете специјалистима у односу на податке из прве анкете. Број издатих конзилијарних мишљења био је готово идентичан према подацима из обе анкете (се разликовао за један више у другој то после након друге анкете (**Табели 39**).

Табле 39. Поједине услуге који утичу на трошкове лечења

Врста услуге	Група II		Хи квадрат тест (p)
	Прва анкета	Друга анкета	
Број (%) укупно прописаних лекова n1=1300; n2=1375	424 (32,61)	456 (33,16)	0,794
Број (%) укључених/промењених лекова n1=424; n2=456	64 (15,09)	38 (8,33)	0,002
Број (%) искључених лекова n1=424; n2=456	21(4,95)	37 (8,11)	0,080
Број (%) пацијената са искљученим лековима n1=n2=119	16 (13,44)	25 (21,01)	0,170
Број (%) посета лекару опште праксе n1=1437; n2=1493	691 (48,09)	702 (47,02)	0,588
Број (%) специјалистичких прегледа n1=464; n2=473	214 (4,61)	203 (42,92)	0,357
Број (%) конзилијарних мишљења n1=58; n2=61	15 (25,86)	16 (26,23)	0,870
Број (%) превоза санитетом n1=2; n2=3	2 (100)	1(33,33)	0,576
Број (%) РТГ снимања n1=10; n2=12	6 (60)	4 (33,33)	0,412
Број (%) УЗ снимања n1=15; n2=14	11 (73,33)	10(71,43)	0,763
Број (%) хоспитализација n1=7; n2=4	1 (14,28)	2 (50)	0,565
Број (%) позива хитне помоћи n1=24; n2=7	6 (25)	3(42,86)	0,658
РТГ-рентгенско; УЗ-ултразвучно;			

Истоветна ситуација, за један више УЗ снимања било је у корист прве анкете. Број позива хитне помоћи је био двоструко већи након прве анкете у односу на другу. Хи-квадрат тестом истраживана је разлика у броју појединих услуга пружених пацијентима које су коришћене за израчунавање трошкова лечења између анкета. Статистички значајна разлика утврђена је само код броја укључених/промењених лекова ($p=0,002$).

5.6.3. Укупни трошкови лечења после замене лекова који могу да изазову клинички значајне интеракција одговарајућим, безбеднијим лековима у поређењу са трошковима лечења пре спроведене интервенције

Истраживани су укупни трошкови лечења после замене лекова који могу да изазову клинички значајне интеракција одговарајућим, безбеднијим лековима у поређењу са трошковима лечења пре спроведене интервенције (Табела 40). Анализом података видимо да су укупни трошкови после интервенције већи у односу на трошкове пре интервенције и износили су 860.320,62 РСД (7.272,36 €), односно 820.096,57 РСД (6.932,35 €). Просечан укупан трошак по пацијенту након интервенције је износио 6.938,07 РСД (58,65 €/62,54 \$), док је пре интервенције износио 6.613,68 РСД (55,91 €/65,61 \$). Ове разлике у трошковима нису биле статистички значајне ($p=0,224$).

Табела 40. Укупни трошкови терапије пацијената са клинички значајним лек-лек интеракцијама након предложене измене терапије

Врста трошкова	Група I		Вилкоксон тест (p)
	Прва анкета	Друга анкета	
Укупан трошак лечења пацијената	820.096,57 (6.932,35€/7.754,81\$)*	860.320,62 (7.272,36€/ 8.135,17\$)*	-
Укупан просечан месечни трошак по пацијенту (X±SD)	6.613,68±3266,75 (56,06 €/ 62,54 \$)	6.938,07±3699,53 (58,81 €/ 65,61 \$)	0,224

* конверзија РДС на дан 25.04.2019 1€=118,30 динара; 1\$=105,7533)

5.7. Анализа прихваћености предложених измена терапије од стране лекара

Истраживана је прихваћеност предложених измена терапије од стране лекара, као и степен сарадње по погледу спроведеног истраживања на основу неколико параметара (Табела 41).

Табела 41. Анализа предлога измене терапије

Параметри	Број (%) n=124
Формулар враћен фармацеуту	90 (72,58)
Формулар није враћен фармацеуту	34 (27,42)
Одговор лекара	
Нема података	34 (27,42)
Прихваћен предлог измене терапије	74 (59,68)
Није прихваћен предлог измене терапије	16 (12,90)
Специјалност лекара (општа пракса)	
Нема података	46 (37,10)
Да (општа пракса)	25 (20,16)
Не	18 (14,52)
Сагласност лекара са предлогом измене терапије	
Нема података	30 (24,19)
Сагласан самостално	35 (28,23)
Сагласан уз предходну консултацију са специјалистом	24 (19,35)
Сагласност пацијента са предлогом измене терапије	
Нема података	115 (92,74)
Пацијент сагласан са предлогом измене терапије	6 (4,84)
Пацијент није сагласан са предлогом измене терапије	3 (2,42)

Од укупно 124 формулара упућених од стране фармацеута лекарима опште праксе, њих 90 (72,58%) је враћено, а 34 (27,42%) није враћено фармацеуту. За 59,68% пацијената постојала је сагласност лекара са препоруком, а за 12,90% пацијената лекар није био сагласан са датом препоруком. За 28,23% пацијената лекар је био сагласан са предлогом тј. препоруком фармацеута и то самостално, а у случају 19,35% пацијената лекар опште праксе је био сагласан, али уз предходну консултацију са лекаром специјалистом. Само код 4,84% пацијента постоји податак о сагласности пацијента са датом препоруком. Три пацијента нису била сагласна са изменом дотадашње терапије, јер су истом били задовољни и у погледу ефикасности, као и безбедности. Одговори, враћени од 37% пацијената, нису садржали податак о томе да ли је лекар који је послао одговор на предлог измене терапије специјалиста или лекар опште праксе. Код 20,16% пацијената, лекар који је послао одговор на предлог измене терапије је био специјалиста опште медицине, а код 14,52% пацијената, лекар није имао специјализацију.

6. ДИСКУСИЈА

За сагледавање рационалности спроведене терапије, у овом истраживању је осим фармакоепидемиолошких параметара, као што су кзЛЛИ и ПНП, анализирани и трошкови лечења. Идентификовано је више параметара који су утицали на те трошкове, пре свега трошкови за лекове, посете лекарима опште праксе и лекарима специјалистима, и са мањим уделом учешћа у укупним трошковима, они који су се односили на превоз санитетским возилом до терцијарне здравствене установе, трошкови хоспитализације, радиолошких претрага (РТГ и УЗ) .

У испитиваној популацији просечна старост пацијената износила је $73,93 \pm 6,49$ односно $74,72 \pm 7,62$ године по групама, што је више него у другим студијама спроведеним код пацијената у примарној здравственој заштити, где је просечна старост пацијената била у распону д 62 до 69 година (15, 143). Просечан број прописаних лекова по пацијенту у овој студији био је $5,35 \pm 2,80$, односно $5,60 \pm 2,93$ лекова, према подацима из анкета спроведених пре, као и 6 месеци после предузетих корективних терапијских мера, и нешто је виши од просечног броја прописаних лекова у другим студијама, у којима је тај број износио 4,3-4,4 лека (23,24). Слични резултати су добијени у студији спроведеној у Тајвану са просечно прописаних $5,8 \pm 2,4$ лекова по пацијенту (16).

Преваленција потенцијалних кзЛЛИ износила је 51,03%, односно 55,56%, према подацима из спроведене две анкете. У првој анкети регистровано је 627 кзЛЛИ код 124 пацијента, а у другој 725 кзЛЛИ код 135 пацијената. Претходна истраживања су показала да преваленција кзЛЛИ варира у опсегу од 5% до 80% (15,16). Овај велики распон вредности преваленције највероватније зависи од фактора као што су: одређене навике у прописивању лекова, броја прописаних лекова, карактеристика популације, дизајна студије и методологије (20, 17). Резултати наше студије су на нивоу резултата студије Salwe-a и сар., у којој је преваленција кзЛЛИ износила 52,91% (18), као и студије спроведене у Шри Ланци у којој је, употребом *Drug Interaction Checker*-а, установљена преваленција кзЛЛИ од 52,5% (19). Истраживање је обухватило сваки трећи рецепт примљен у State Pharmaceutical Corporation (SPC) региона Anuradhapura у периоду од маја до августа 2015. године. Међутим, у неким студијама је нађена нижа преваленција потенцијалних кзЛЛИ. Тако су Bjorkman и сар. утврдили присуство потенцијалних кзЛЛИ код 46% пацијената старије животне доби (17). Њихова студија обухватала је 1601 пацијента старије животне доби из шест европских земаља, а

опсервациони период је трајао 18 месеци. Tulner и сар. су идентификовали 398 потенцијалних ЛЛИ код 300 старијих пацијената примљених на лечење на одељење медицинске неге болнице терцијарног нивоа здравствене заштите (143). С друге стране, у неким студијама је установљена виша преваленција кзЛЛИ у односу на нашу студију. Chavda и сар. су утврдили присуство бар једне потенцијалне интеракције код 58,27% пацијената и то фармакодинамску по механизму и умерену по последицама (144). Студија је трајала шест месеци и обухватила је ванболничке пацијенте који су посетили медицинско одељење болнице терцијарног нивоа здравствене заштите. Наша студија која је обухватила амбулантно лечене пацијентат ВМЦ у Београду је трајала једну годину, и то шест месеци ретроспективно и шест месеци проспективно, док је дизајн студије подразумевао две групе пацијената, једну са кзЛЛИ и другу без кзЛЛИ. Један од фактора искључења из студије било је присуство акутних стања (није праћена употреба антибиотика), за разлику од, на пример студије спроведене у Шведској на 5125 углавном старијих пацијената, што може бити разлог уочених разлика у преваленцији кзЛЛИ (25).

Један од резултата наше студије је било присуство лекова, код истог пацијента, чија је истовремена примена контраиндикована. Примери таквих парова лекова били су тразодон-индапамид и индакатерол-вилантерол/флутиказон фууроатом (регистровани у другој анкети). Ове интеракције представљају пример за најтежи облик кзЛЛИ по питању последица. У првом случају повећан је ризик од кардиотоксичности јер може доћи до продужења QT интервала и фаталних аризмија, а у другом случају могуће је повећање крвног притиска и пулса. Студија Уар и сар. потврдила је да све већи број лекова, који нису из групе III антиаритмика, који могу проузроковати продужење QT интервала и срчани застој. Узрок продужење QT може бити и интеракција међу лековима (26, 145).

Резултати нашег истраживања показују да највећи број прописаних лекова који учествују у кзЛЛИ делују на кардиоваскуларни систем (β -блокатори, блокатори калцијумских канала, АЦЕ инхибитори, дигоксин, диуретици) и дигестивни систем и метаболизма (АСК, метформин) што је слично резултатима добијеним у другим студијама (146, 147). У нашој студији као лек који најчешћи даје кзЛЛИ, према подацима из прве анкете, и то у прве две старосне категорије пацијената, био је метформин (9,6%, односно 10,5%), а у трећој старосној категорији бисопролол (21,6%). Слични резултати су добијени и анализом података из друге анкете: у прве две

старосне категорије највећи потенцијал имао је метформин (7,7%, односно 10,5%), а у трећој старосној категорији бисопролол (17,9%). Високо учешће у кзЛЛИ регистровано је и за амлодипин, фуросемид, метопролол и дигоксин. Осим поменутих лекова, у интеракцијама су често учествовали и АСК и омепразол.

Велико национално истраживање у Данској спроведено од стране Вјеггум и сар. је показало да су у кзЛЛИ код 33% пацијената учествовали диуретици, код 32,1% АЦЕ инхибитори, код 56,3% дигоксин, код 11% β -блокатори, код 8,8% блокатори калцијумских канала и код 21% орални антидијабетици (146). На основу података регионалне студије спроведене у Ломбардији у Италији, као лекови који најчешће учествују у кзЛЛИ идентификовани су АСК, дигоксин и еналаприл (6-8%) (23).

У нашем истраживању утврђено је да су три најчешћа лека која учествују у озбиљним кзЛЛИ били: АСК (27,27%, односно 32,81%, по анкетама), алопуринол (15,15%, односно 7,81%, по анкетама) и дигоксин (12,12%, односно 10,93%, по анкетама). У студији спроведеној у Бразилу, утврђено је да су три најчешћа лека која су учествовала у озбиљним кзЛЛИ били: симвастатин (23,9%), каптоприл/еналаприл (16,5%) и флуоксетин (16,5%) (24). Резултати наше студије такође показују да је симвастатин често учествовао у кзЛЛИ (9,09%, односно 8,06%, по анкетама), што потврђују и резултати других аутора (148, 149). Општи став је да доза АСК од 100 mg на дан даје мању могућност развоја кзЛЛИ него употреба виших доза које се користе за снижење повишене температуре, ублажавање болова или за лечењу болести мишићно-скелетног система. Алопуринол је у нашој студији препознат као лек са релативно високим учешћем у потенцијалним кзЛЛИ у случају истовремене примене са АЦЕ инхибиторима. Резултат интеракције између ових лекова јесте повећан ризик од појаве анафилаксе и/или Стивен Џонсоновог синдрома. Како би се спречила ова тешка НРЛ, препорука је да се ова комбинација избегава или користи алтернативни лек (*Drug Interaction Checker*). *Drug Interaction Checker* не даје препоруку за алтернативни лек. Претраживањем могућих алтернативних лекова употребом *Drug Interaction Checker-a*, утврђено је да се АЦЕ инхибитор може заменити антагонистом ангиотензинских рецептора чиме је могуће избећи појаву потенцијално озбиљне кзЛЛИ. Истовремена примена дигоксина, лека уске терапијске ширине, са β -блокаторима (бисопролол, метопролол), као последицу може имати повећан ризик од појаве тешке брадикардије. Како би се превенирала ова потенцијална кзЛЛИ препорука је да се истовремена примена дигоксина и β -блокатора избегава или да се користи алтернативни лек (*Drug*

Interaction Checker). Ни за овај случај *Drug Interaction Checker* не даје препоруку за алтернативни лек, али претраживањем могућих алтернативних лекова утврђено је да се бисопролол или метопролол може заменити карведилолом који има мањи потенцијал за ступање у поменућу интеракцију са дигоксином. У сваком случају код пацијената који истовремено примају дигоксин и β -блокатор треба пажљиво пратити могућу појаву брадикардије.

Употребом логистичке регресионе анализе, извршена је процена предиктора потенцијалних кзЛЛИ. Показано је да од фактора ризика који су карактеристика пацијента, старосна доб није била предиктор за изложеност пацијената потенцијалним кзЛЛИ (OR=0,984; 95% CI=0,949-1,020), што је у складу са резултатима студије спроведене на амбулантно леченим пацијентима старости ≥ 45 година у Бразилу. Праћени су пацијенти старости 45-64 године као референтна група, а вредности количника вероватноће за старосне категорије 65-69, 70-74, 75-79 и ≥ 80 година биле су: 1,05 (95% CI=0,69-1,58), 1,00 (95% CI=0,62-1,55), 1,26 (95% CI=0,75-2,21) и 1,11 (95% CI=0,67-1,90) (24). Слични резултати су добијени и у студији спроведеној у Шведској, која је обухватила 5125 пацијената, углавном старије животне доби (25). Са друге стране неке студије су показале да је старосна доб била предиктор кзЛЛИ (16, 23, 27). На пример, у истраживању спроведеном код амбулантно лечених пацијената у Тајланду свака додатна година старости, увећавала је вероватноћу за појаву кзЛЛИ за 1,029 пута (OR=1,029; 95% CI=1,021-1,037) (27). Повећање ЛЛИ са годинама забележено је и код амбулантно лечених пацијената у Тајвану (16).

Резултати истраживања у нашој студији су показали да пол није био предиктор изложености пацијената потенцијалним интеракцијама (OR=0,984; 95% CI=0,949-1,020). Резултати су у сагласности са резултатима Nobili и сар. (OR=1,02; 95% CI=1,00–1,05) (23). У литератури постоје различити закључци о полу као предиктору изложености кзЛЛИ. Као позитиван предиктор женски пол је идентификован у две студије спроведене у Бразилу (11, 26), као и у студији Costa и сар. спроведеној на геријатријским пацијентима у Центру за породичну медицину у Америци (27). Cruciol-Souza и сар. су истраживали преваленцију кзЛЛИ код пацијената примљених на лечење у Универзитетској болници (300 постеља) у периоду од четири месеца. Као предиктор потенцијалних кзЛЛИ идентификован је женски пол (OR=1,23; 95% CI=1,01-1,50, $p=0,035$) (26). Подједнак утицај оба пола је установљен у студији спроведеној у Тајланду која је обухватила све лекове прописане на рецепте пацијентима који су

посетили универзитетску болницу у периоду од једне године (27). Поједине студије су установиле мањи утицај женског пола на могућност настанка кзЛЛИ, на пример велика национална студија спроведена у Шведској која је обухватила 600 000 пацијената (28).

Број коморбидитета је био значајан предиктор развоја потенцијалних кзЛЛИ у нашем истраживању. Количник вероватноће за пацијенте са 2-3 коморбидитета ($OR=11,111$; 95% $CI=4,504-27,777$), односно изложеност клинички значајним интеракцијама била је 11 пута већа у односу на пацијенте са једним обољењем. Највећи ризик од појаве кзЛЛИ имали су пацијенти са ≥ 4 коморбидитета ($OR=20,833$; 95% $CI=7,092-62,500$) (20,8 пута већи ризик од изложености кзЛЛИ у односу на референтну групу са једним обољењем). Слични резултати су добијени и анализом података из друге анкете. Количник вероватноће за пацијенте са 2-3 коморбидитета износио је $OR=6,451$ (95% $CI=3,048-13,698$) показујући да је изложеност ових пацијената кзЛЛИ била је за око 6,5 пута већа у односу на пацијенте са једним обољењем. Према овој анкети, као и у претходној, највећи ризик да буду изложени кзЛЛИ имали су пацијенти са ≥ 4 коморбидитета ($OR=14,492$; 95% $CI=5,494-38,461$), односно ризик изложености кзЛЛИ био је 14,492 већи у односу на референтну групу. Утврђено је да није било статистички значајне разлике између вредности количника вероватноће израчунатих на основу података из две анкете. Добијени резултати су у складу са резултатима других студија (7, 11, 27, 30). Gange и сар. показали су да су пацијенти са 2-3 коморбидитета имали 1,96 пута (95% $CI=1,74 - 2,20$) већу изложеност кзЛЛИ, и 1,47 пута (95% $CI=1,23 - 1,76$) већу изложеност у случају ≥ 4 коморбидитета, него пацијенти са једним обољењем (референтна група) (7). Резултати студије спроведене у Бразилу на геријатријској популацији у примарној здравственој заштити, показали су да су пацијенти са ≥ 3 коморбидитета имали 6,43 пута (95% $CI=3,25-12,44$) већу изложеност кзЛЛИ у односу на пацијенте са < 3 коморбидитета (11). Подаци из студије спроведене у Новом Саду, која је такође спроведена на пацијентима у примарној здравственој заштити, показала је да су пацијенти са 2-3 коморбидитета имали 2,620 пута (95% $CI=2,102-3,265$) већу изложеност кзЛЛИ, док је код пацијената са ≥ 4 коморбидитета вероватноћа за појаву кзЛЛИ била већа за 5,879 пута (95% $CI=4,301-8,037$) (30).

У нашој студији, према подацима из прве анкете утврђено је да су хипертензија ($OR=4,004$; 95% $CI=1,648-9,732$), ангина пекторис ($OR=2,146$; 95% $CI=1,103-4,174$), срчана инсуфицијенција ($OR=5,862$; 95% $CI=1,948-17,641$), дијабетес тип I и II ($OR=15,018$; 95% $CI=1,942-116,115$, односно $OR=8,469$; 95% $CI=3,790-18,924$) и други

неуротски поремећаји (OR=5,529; 95% CI=1,830-16,706) били значајни предиктори развоја кзЛЛИ. Према подацима из друге анкете добијени су слични резултати, а као додатни предиктори су идентификовани атријална фибрилација (OR=2,809; 95% CI=1,151-6,853) и гихт (OR=8,154; 95% CI=1,848-35,975). Није било статистички значајне разлике односа количника вероватноће за дијагнозе које су идентификоване као предиктори појаве кзЛЛИ у обе анкете. Secoli и сар. у својој студији су такође пријавили хипертензију (OR=2,56; 95% CI=1,73-3,79), дијабетес (OR=1,73; 95% CI=1,22-2,44) и срчане проблеме (OR=3,36; 95% CI=2,11-5,34) као предикторе за појаву потенцијалних кзЛЛИ, док плућне, реуматске, неролошке болести и канцер нису идентификовани као предиктори потенцијалних кзЛЛИ (150). У студији спроведеној међу пацијентима у Бразилу хипертензија (OR=1,68; 95% CI=1,23-2,41) је била предиктор потенцијалних ЛЛИ, али дијабетес није (11). Разлике се могу објаснити разликама у методологији истраживања и условима под којима су спроведене студије, али, свакако, и разликама у здравственом статусу пацијената.

У нашој студији показано је да је број лекова у терапији био значајан предиктор изложености кзЛЛИ (OR=2,507; 95% CI=1,985–3,165, према подацима из прве анкете, односно OR=2,470; 95% CI=1,985–3,116, према подацима из друге анкете). Није било статистички значајне разлике у вредностима односа количника вероватноћа између две анкете. Резултати су у складу са резултатима претходно спроведених студија. Студија на националном нивоу, спроведена у Словенији, пратила је утицај 1, 2, 3, 4, 5-6, 7-9 и ≥ 10 прописаних лекова као предикторе изложености кзЛЛИ. Референтна група су били пацијенти са само прописана 2 лека. Вредности количника вероватноће били су: за пацијенте са 3 лека у терапији OR=2,60 (95% CI=2,49–2,71), за 4 лека у терапији OR=5,17 (95% CI= 4,97–5,39), за 5-6 лекова у терапији OR=10,2 (95% CI=10,2–11,0), за 7-9 лекова OR=25,3 (95% CI=24,4–26,3) и за пацијенте са ≥ 10 прописаних лекова OR=76,9 (95% CI=74,1–79,7) (151). Студија спроведена на популацији старијих пацијената, који су долазили на преглед у терцијарну универзитетску болницу, потврдила је претходне резултате. Пацијенти који су у терапији имали више од три лека имали су 22,62 пута већу вероватноћу изложеност потенцијалним кзЛЛИ (OR=22,62; 95% CI=2,93-174,83) (152).

У нашем истраживању као значајни предиктори потенцијалних кзЛЛИ идентификовани су лекови из следећих АТС група: А (OR=2,992; 95% CI=1,775 - 5,044); В (OR=6,415; 95% CI=3,131-13,142); С (OR=16,400; 95% CI=2,121-126,809); М

(OR=3,273; 95% CI=1,559-6,871) и R (OR=4,529; 95% CI=1,256-16,321) (на основу података из прве анкете). Анализом података из друге анкете добијени су слични резултати. Није било статистички значајне разлике у вредностима односа количника вероватноће између анкета. Највећи утицај као предиктор за изложеност потенцијалним кзЛЛИ имали су лекови АТС групе В и С. Лекови АТС групе В (OR=1,89; 95% CI=1,05–2,08) и С (OR=4,01; 95% CI=3,55–4,57) су били значајни предиктори и у студији спроведеној у Бразилу (128). Студија у Новом Саду показала је да су лекови АТС групе А (OR=1,790; 95% CI=1,529-2,096); С (OR=1,319; 95% CI=1,079-1,611); N (OR=1,546; 95% CI=1,324-1,804) и R (OR=1,438; 95% CI=1,154-1,793) били предиктори изложености пацијената потенцијалним кзЛЛИ (30).

Наше истраживање је, надаље, показало да је код 124 пацијената код којих су у ретроспективном делу студије (прва анкета) идентификоване кзЛЛИ, односно код 135 пацијената са идентификованим кзЛЛИ према подацима из друге анкете, највећи ризик од појаве кзЛЛИ био у старосној категорији од 65 до 74 године (70 пацијената или 56,45% према подацима из прве, односно 78 пацијената или 57,78%, према подацима из друге анкете). Идентификовано је 66 (10,53%) озбиљних и 561 (89,47%) умерених интеракција у првом делу студије, односно 64 (8,83%) озбиљних и 656 (90,36%) умерених интеракција у другом делу студије. Dinesh и сар., у студији спроведеној на пацијентима оболелим од дијабетеса у Непалу, пријавили су готово дупло мањи број озбиљних интеракција, 10 (5,30%), док је број умерених интеракција био сличан ншим подацима и износио је 174 (92,10%) (153). У студији спроведеној на геријатријским пацијентима у Сао Паолу, у односу на нашу студију, било је дупло више озбиљних интеракција (21,20%), док је број умерених интеракција био нешто мањи (69,90%), без постојања разлика између старосних категорија (пацијенти до 80 година живота и пацијенти ≥ 80 година) (154). У студији спроведеној на пацијентима који су били смештени у старачком дому у Тајвану било је готово три пута мање озбиљних кзЛЛИ (7,2%), док је умерених интеракција било мање у односу на претходно споменуто студију (64,95%) (155). У другој студији, спроведеној на пацијентима који су живели у старачком дому у Норвешкој, идентификовано је само 2% озбиљних кзЛЛИ (156). Објашњење за приказане разлике у резултатима може бити стална медицинска нега и надзор у старачким домовима.

Резултати нашег истраживања су показали да је од укупног броја интеракција посматрано по механизму настанка, у првом периоду студије, односно другом периоду

студије, било: 12,76%, односно 10,88% интеракција непознатог механизма, 80,70%, односно 31,10% интеракција који утичу на ниво калијума у серуму и 49,60% осталих фармакодинамских интеракција, односно 80,09% (32,78% интеракција које делују на ниво калијума у серуму и 47,31% осталих фармакодинамских интеракција) фармакодинамских интеракција и 6,54%, односно 8,95%, интеракција фармакокинетског механизма настанка. У нашој студији утврђена је статистички значајна разлика у броју интеракција непознатог механизма између прве (65-74 година) и треће старосне категорије (≥ 85 година) пацијената ($p < 0,05$), где је дошло до повећања броја у другом делу студије. Статистички значајна разлика утврђена је и у броју интеракција фармакокинетског механизма настанка, регистрованих код треће старосне категорије пацијената (≥ 85 година) ($p < 0,05$), у смислу повећања у другом делу студије. У студији Rathishi и сар., спроведеној 2015. године у Шри Ланци, нађено је да је од укупног броја интеракција по механизму настанка било 60% интеракција непознатог механизма и по 20% интеракција како фармакокинетског, тако и фармакодинамског механизма настанка (157). Студија Patel и сар., спроведена у Индији на ванболничким пацијентима који су посећивали универзитетску болницу и која је трајала пет месеци, показала је потпуно другачије резултате у односу на претходне студије. Од укупног броја интеракција, интеракција непознатог механизма настанка биле су заступљене са свега 4,3%, фармакокинетског механизма са 26,76%, а у највећем проценту биле су присутне интеракције фармакодинамског механизма, 68,92% (128). Сличне резултате су објавили и Jain и сар. који су истраживали кЗЛЛИ код пацијената на одељењу интензивне кардиолошке неге. Утврдили су да је код пацијената било 2,42% интеракција непознатог механизма. Најзаступљеније су биле интеракције фармакодинамског механизма настанка (77,01%), док је интеракција фармакокинетског механизма било 20,57% (158). Студија Farooqi и сар. спроведена у Пакистану на ванболничким пацијентима, којима је укупно прописано 220 рецепата, идентификовала је 10,84% интеракција непознатог механизма, 37,94% интеракција фармакокинетског и 51,21% интеракција фармакодинамског механизма настанка (159). Разноликост резултата студија који се односе на удео интеракција различитих механизма настанка могу бити последица разлика у популацији пацијената укључених у ове студије (болнички и ванболнички пацијенти, различита старост испитиваних пацијената), придруженим обољењима, као и различитим моделима или протоколима лечења пацијената.

Према нашем протоколу истраживања испитивали смо и утицај предлога измене терапије од стране фармацеута на број кзЛЛИ. У групи I, код којих су биле присутне потенцијалне кзЛЛИ, није дошло до статистички значајних промена у броју кзЛЛИ. Међутим, број пацијената изложених кзЛЛИ био је мањи након спроведене интервенције, за око 5% у случају изложености озбиљним кзЛЛИ, и за око 3% у случају умерених кзЛЛИ у односу на укупан број пацијената изложених интеракцијама. Овоме у прилог иде и податак да је према подацима из друге анкете у односу на прву, број пацијената из групе I, који су пријавио присуство НЛР, био мањи за 7,4%. Код испитаника групе II, код којих у првом делу студије није било кзЛЛИ, у другом делу студије дошло је до појаве кзЛЛИ, због увођења у терапију неких лекова који претходно нису били прописани тим пацијентима. У студији Gallimore и сар. која је пратила утицај ревизије прописаних лекова пацијентима у примарној здравственој заштити од стране фармацеута примећено је смањење ризика настанка кзЛЛИ за 20,0% ($p < 0,0001$) (160). Тап и сар. су истраживали појаву проблема повезаних са лековима (енг. *medication-related problems* - MRPs) код пацијената који су долазили у клинику опште праксе и утврдили су њихово смањење након интервенције фармацеута. Средњи број MRPs по пацијенту идентификован од стране фармацеута био је 2 (интерквартилни распон 1-4), да би шест месеци након предлога измене терапије од стране фармацеута смањен је на 0 (интерквартилни распон 0-1), $p < 0,001$ (161). Студија Roblek и сар. је пратила 213 пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом, код којих је утврђено 66 кзЛЛИ. Интервенција је спроведена код 26 пацијената, а контролна група је обухватала 25 пацијената. Након интервенције, пре отпуста из болнице, број пацијената са кзЛЛИ и број кзЛЛИ је био значајно смањен: 8 насупрот 18 и 10 насупрот 31; $p = 0,003$ и $0,0049$, респективно (162). Студија Tzu-Chueh и сар. која је пратила пацијенте са високим степеном употребе здравствених ресурса, што подразумева више од 90 посета лекару у току године (не рачунајући посете зубару, посете лекарима кинеске традиционалне медицине и посете везане за рехабилитацију), пријавила је смањење броја кзЛЛИ за 19,9% након интервенције фармацеута (163).

Изостанак очекиваног смањења броја кзЛЛИ у нашој студији највероватније је последица тога што у великом броју случајева нисмо имали повратну информацију да ли је спроведена предложена измена терапије, а било је и случајева да се ординирајући лекар није сагласио са предложеном корекцијом терапије. Појава кзЛЛИ у групи II (без присуства кзЛЛИ у првом делу студије), регистрована у другом делу студије, последица

је увођења нових лекова пацијентима те групе током другог дела студије, при чему се, очито није водило рачуна о томе да новоуведени лекови могу ступити у интеракције с већ постојећим лековима који су од раније били прописани пацијентима те групе.

Присуство већег броја коморбидитета, а самим тим и полифармација, који су карактеристика старијих пацијената, препознати су као главни генератори ПНП и потенцијалних кЗЛПИ (8, 164, 165). Резултати нашег истраживања су показали да је код 21,81% пацијената у првом делу студије (прва анкета), односно код 27,16% пацијената у другом делу студије (друга анкета), било присутно ПНП. У студији Везмар-Ковачевић и сар., која је обухватила 509 пацијента ≥ 65 година, који су у терапији имали један или више прописаних лекова, добијени су слични резултати. Наиме, регистровано је присуство неодговарајућег прописивања код 27,3% пацијената (107). Преваленција ПНП у студији спроведеној у Ирској била је знатно нижа и износила је 14,60% (108). За разлику од ове две студије, где није утврђено неадекватно прописивање ИПП, резултати нашег истраживања су показали највећу преваленцију ИПП међу ПНЛ (62,90%), у првом делу студије, односно 52,40%, у другом делу студије. Овај резултат је у складу са резултатима студије Forgacs и сар. који су пријавили да 25–70% пацијената користи ове лекове супротно препорукама прихваћеним широм света (употреба ИПП у периоду краћем од осам недеља у континуитету) (166). Код старијих пацијената употреба ИПП у дужем временском интервалу повезана је са повећаним ризиком појаве прелома кука, болничким инфекцијама проузрокованим бактеријом *Clostridium difficile* и остеопорозом. Потребно је пажљиво праћење старијих пацијената који користе ИПП у пуним дозама дуже од осам недеља како би се превенирали негативни ефекти такве терапије (167).

Иако су многа истраживања спроведена у последње три деценије показала повезаност употребе бензодиаземина дугог дејства са повећаним ризиком од пада и прелома код старијих пацијената, ипак се они, према подацима из бројних студија спроведених широм света, и даље у великој мери користе код пацијената старије животне доби (129, 131, 168, 169). Употреба бензодиаземина дугог дејства у нашем истраживању била је 10% нижа него у истраживању спроведеном у Србији 2014. године (107), скоро три пута нижа у односу на истраживање Bradley и сар. (129), а слична као у истраживању спроведеном у Хрватској (169). Без обзира на разлику у прописивању бензодиаземина дугог дејства старијим особама, ови лекови могу бити неодговарајући за старије особе и препорука је да треба избегавати њихово прописивање овој категорији пацијената.

У односу на неке студије (108, 170), видимо да је преваленција ПНП у ВМЦ у Београду била нешто виша. Galvin и сар. су, у оквиру TILDA студије, истраживали преваленцију ПНП применом 26 STOPP критеријума и добили резултат од 14,6% (108). Истраживањем на геријатријским пацијентима у примарној здравственој заштити спроведено у Турској добијен је сличан резултат (14,8%) (170). Различити резултати могу бити, делом, последица различитих STOPP критеријума који су коришћени у тим студијама у односу на критеријуме које смо ми користили у овом истраживању. Све то иде у прилог ставу да свака земља треба да састави своју листу STOPP критеријума, јер постоје значајне разлике у националним ставовима о лековима, навикама у прописивању и доступности одређених лекова (129, 169, 170).

Резултати наше студије указују на присуство позитивне статистички значајне корелације између неодговарајуће прописаних лекова старијим пацијентима и броја потенцијалних кЗЛЛИ, као и могуће везе између њих. Везу између ПНЛ и преваленције НРЛ недавно су објавиле неке студије (113, 129, 171). Fernández-Reguerio и сар. известили су да је 69% НРЛ, процењиваних Naranjo алгоритмом, повезано са ПНЛ према STOPP или Beers-овим критеријумима (114).

Резултати истраживања утицаја предлога измене терапије на број ПНЛ прописаних пацијентима у нашој студији, показали су да није дошло до статистички значајних промена у њиховом укупном као ни у броју ПНЛ разврстаних по системима органа на које делују.

Иначе, у доступној литератури нисмо наишли на студије у којима је праћен утицај предлога измене терапије, у смислу смањења потенцијалних кЗЛЛИ, на број ПНЛ и обрнуто, што би свакако требало детаљније истражити због њихове повезаности, која је показана у овом истраживању.

Пацијентима у ВМЦ у Београду са потенцијалним кЗЛЛИ било је прописано укупно 43 ПНЛ у првом делу студије. Од овог броја, 12 (27,91%) ПНЛ учествовало је у 35 потенцијалних кЗЛЛИ. Идентификовано је 6, односно 29 парова лекова у којима су били заступљени ПНЛ, који могу дати потенцијално озбиљне, односно умерене кЗЛЛИ. Међу њима идентификовани су следећи парови лекова који потенцијално могу довести до озбиљних кЗЛЛИ: омепразол–дигоксин, АСК–рамиприл, валсартан–лизиноприл, АСК–фосиноприл, и валсартан–периндоприл.

У другом делу студије, после спроведене измене терапије, пацијентима са кЗЛЛИ било је прописано укупно 85 ПНЛ. Од тог броја 26 (30,6%) њих учествовало је у 56 потенцијалних кЗЛЛИ. Идентификован је један пар лекова који су контраиндиковани за истовремену примену, шест парова који могу да проузрокују озбиљне кЗЛЛИ и 49 комбинација које могу дати умерене кЗЛЛИ. Парови лекова који могу довести до потенцијално озбиљних кЗЛЛИ били су: пантопразол-дигоксин, АСК-рамиприл, АСК-лизиноприл, АСК-фосиноприл. Фармакодинамичке интеракције чешће су примећене у поређењу са фармакокинетичким интеракцијама, што је био случај и у првом делу студије. Ови налази су слични другим истраживањима (128, 158).

Фармакодинамичке интеракције настају када два лека, примењена истовремено, мењају један другом фармаколошке ефекте. Фармакодинамичка синергистичка интеракција јавља се у ситуацији када два лека међусобно потенцирају ефекат, као што је случај у комбинацији валсартан-лизиноприл, валсартан-периндоприл, бисопролол-валсартан, периндоприл-амилорид и периндоприл-фуросемид. Комбинација антагониста рецептора за ангиотензин II и β -блокатора је клинички корисна у великом броју кардиоваскуларних поремећаја. Комбинација АЦЕ инхибитора и AT₂ антагониста се препоручује у лечењу пацијената са есенцијалном хипертензијом и хипертрофијом леве коморе. Међутим, дуална блокада система ренин-ангиотензин може повећати ризик од хипотензије, хиперкалемије и оштећење бубрега. Студија McAlister и сар. процењивала је комбинацију АЦЕ инхибитора и AT₂ антагониста код старијих пацијената (172). Резултати су показали да за већину старијих пацијената предности комбиноване терапије не превазилазе ризике, што су потврдили и други аутори (173). Ови резултати сугеришу да комбинацију АЦЕ инхибитора и антагониста рецептора за ангиотензин II, посебно комбинацију валсартана-лизиноприла и/или валсартана-периндоприла, треба избегавати код старијих пацијената, ако не постоји јасна индикација за њихову истовремену примену.

Фармакодинамички антагонизам се може појавити између АСК и АЦЕ инхибитора (рамиприл, лизиноприл, и фосиноприл). Комбинација АЦЕ инхибитора и АСК побољшава исходе код пацијената са дисфункцијом леве коморе, исхемијским болестима срца и срчаном инсуфицијенцијом. Више студија је утврдило да АСК може довести до смањења повољног ефекта АЦЕ инхибитора код срчане инсуфицијенције (174-178), а у дозама ≥ 300 mg на дан може смањити њихов антихипертензивни ефекат (179). Студија Lаране и сар., која је обухватала старије пацијенте са срчаном

инсуфицијенцијом, показала је да не долази до нежељених ефеката АСК када се користи у комбинацији са АЦЕ инхибиторима (180). АСК може изазвати поремећај на нивоу бубрега услед инхибиције синтезе бубрежних простагландина и умањити антихипертензивне ефекте рамиприла. АСК повећава серумски ниво калијума, па је стога ниво калијума у серуму повећан употребом скоро свих антихипертензивних лекова, укључујући АЦЕ инхибиторе, антагонисте рецептора за ангиотензин II, β -блокаторе и диуретике (32, 158, 181). Како би се избегле озбиљне кЗЛЛИ (АСК-рамиприл и/или АСК-фосиноприл), наведене АЦЕ инхибиторе би требало заменити зофеноприлом. Зофеноприл је АЦЕ инхибитор липофилне структуре са сулфхидрилном групом. Присуство ове групе пружа васкуларну заштиту и антиатерогене ефекте услед смањења оксидативног стреса и активирања пута азотног оксида, тако да је његова улога у периферној васкуларној функцији независна од инхибиције АЦЕ (182, 183). Комбинација хидрохлоротиазида и витамина Д може потенцирати хиперкалцемијски ефекат витамина Д, па истовремена примена ових лекова захтева пажљиво праћење пацијената (32).

Са друге стране, фармакокинетичке интеракције настају када један лек мења ефекте другог лека на нивоу апсорпције, дистрибуције, метаболизма или излучивања лека. У овој студији, таква интеракција на метаболичком нивоу могућа је код комбинације пантопразола и клопидогрела (158). У два случаја, потенцијална кЗЛЛИ могућа је између омепразола и дигоксина. Наиме, дуготрајна употреба омепразола повећава концентрацију дигоксина у серуму, због повећања желучаног рН (184). Пошто дигоксин има малу терапијску ширину, промена концентрације може довести до појаве токсичних ефеката лека, због чега се саветује да се у овом случају омепразол замени антагонистима хистаминских H_2 рецептора (нпр. ранитидин), јер интеракција ових лекова и дигоксина није регистрована као кЗИИЛ провером помоћу *Drug Interaction Checker-a*.

У нашој студији истраживана је и појава могућих нежељених реакција на лекове. Преваленција НРЛ у првом делу студије износила је 25,92% (по групама пацијената: 17,69%, односно 8,23%). На основу података из друге анкете дошло је до смањења могућих НРЛ пријављених од стране пацијената за 10% (16,87% код свих пацијената, по групама 10,29%, односно 6,58%). Доктор и сар. у својој студији су пријавили знатно нижу стопу НРЛ међу пацијентима са потенцијалним кЗЛЛИ (2,4%) која је као последицу имала хоспитализацију. Студија није пратила НРЛ које нису биле узрок

хоспитализације, па је проценат вероватно потцењен (185). Са друге стране, неке студије спроведене на високо ризичним пацијентима су пријавиле вишу стопу НРЛ (25,5%) (3, 143). Студија Muhića и сар. пратила је везу између НРЛ и кЗЛЛИ кроз пријаву НРЛ Агенцији за лекове. Утврђено је да је 37 од укупно 795 пацијената (4,65%) имало неку релевантну НРЛ повезану са употребом лекова (186). Епидемиолошке студије које прате ризик појаве НРЛ код старијих пацијената су ретке и преваленција потенцијалних кЗЛЛИ одговорних за појаву НРЛ није прецизно дефинисана (23, 187-189).

У овом истраживању, употребом Спирманове корелационе анализе, испитивана је корелација броја потенцијалних кЗЛЛИ и броја истовремено узетих лекова, броја коморбидитета, старости пацијента и броја ПНЛ, према STOPP критеријумима. Статистичка значајна повезаност са појавом кЗЛЛИ је утврђена за све параметре, осим за године живота пацијената. Корелација између потенцијалних кЗЛЛИ и броја истовремено узетих лекова била је значајна у оба дела студије ($\rho=0,547$, $p<0,01$; односно $\rho=0,747$, $p<0,001$). Утврђена је умерена статистички значајна, позитивна корелација између појаве клинички значајних интеракција и броја коморбидитета код свих пацијената, као и по групама, у првом делу студије ($\rho=0,404$, $p<0,001$), док је у другом делу студије такође потврђена статистички значајна корелација између појаве кЗЛЛИ и броја коморбидитета за све пацијенте ($\rho=0,391$, $p<0,001$) и пацијенте групе II ($\rho=0,268$, $p<0,01$), док код групе I, та корелација је била веома слаба и без статистичке значајности ($\rho=0,103$; $p>0,05$). Такође, утврђена је статистички значајна позитивна корелација између броја кЗЛЛИ и броја ПНЛ ($\rho=0,188$, $p<0,01$ у групи I, односно $\rho=0,194$, $p<0,01$, у групи II) и присутног неодговарајућег прописивања ($\rho=0,188$, $p<0,01$ односно $\rho=0,185$, $p<0,01$). У студији Shetty и сар., која је пратила пацијенте ≥ 60 година, који су у терапији имали прописана бар два лека, установљена је значајна корелација између броја кЗЛЛИ и година живота, броја лекова у терапији и броја коморбидитета (Пирсонова корелација, $p<0,05$) (190). Као и у нашој студији ($\rho=-0,143$, односно $\rho=-0,078$, $p>0,05$, по анкетама), студија спроведена у Ирану није утврдила статистички значајну корелацију између броја потенцијалних кЗЛЛИ и старости пацијената (Пирсонов коефицијент корелације, $r=0,08$; $p=0,23$) (191). Chandrasekhar и сар. су пријавили значајну позитивну корелацију између броја потенцијалних кЗЛЛИ и укупног броја прописаних лекова (Пирсонов коефицијент корелације, $r=0,4176$; $p<0,01$) (192), а сличне резултате су добили Jazbar и сар. у великој националној студији спроведеној у Словенији ($\rho=0,513$) (193). Као што је

напред већ споменуто, у нашој студији утврђена је статистички значајна, иако слаба, позитивна корелација између броја кЗЛЛИ и броја ПНЛ ($\rho=0,188$, $p<0,01$ односно $\rho=0,194$, $p<0,01$, по анкетама). Прегледом доступне литературе нисмо пронашли податак из других студија о корелацији броја кЗЛЛИ и броја потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима.

У овом истраживању није утврђена статистички значајна разлика у укупном просечном месечном трошку по пацијенту између два периода посматрања у групи I (интервенцијска група) пацијената. Статистички значајна разлика утврђена је само код просечног месечног трошка хоспитализације ($p=0,005$), и просечног месечног трошка позивања хитне помоћи ($p=0,001$) који су били значајно нижи у другом делу студије, после делимичног кориговања терапије код појединих пацијената сходно резултатима добијеним у првом делу студије, а на основу препоруку проистеклих из тих резултата. Ово смањење трошкова кореспондира са налазом из другог дела студије о мањем броју пацијента са потенцијлним кЗЛЛИ, као и о смањењу превалнције НРЛ, посебно у групи пацијената са претходно идентификованим кЗЛЛИ (група I).

Од појединих услуга статистички значајна разлика код групе I пацијента утврђена је само код броја укључених и/или промењених лекова ($p=0,003$) и броја искључених лекова ($p=0,006$). Резултати за трошкове у групи II између посматраних периода не показују статистички значајну разлику између укупног просечног месечног трошка по пацијенту. Статистичка значајност је утврђена само код просечног трошка хоспитализације ($p=0,025$).

Резултати студије Altavela и сар. која је испитивала утицај препоруке фармацеута у смислу оптимизације терапије, показали су да не постоји статистички значајна разлика у трошку између интервенцијске и поредбене групе ($p=0,711$). Примарни медицински исход био је медицински трошак по пацијенту по години (енг. *per patient per year medical cost- PPPY*) (194). Треба нагласити да се студија по дизајну и методологији разликовала од наше студије, али резултати обе студије указују на чињеницу да интервенција фармацеута није статистички значајно утицала на трошкове лечења. Ипак, сматрамо да је интервенција била оправдана и да би било важно применити предложене препоруке у циљу смањења потенцијалних кЗЛЛИ и, могуће, смањења трошкова лечења.

IMPROVE (*Impact of Managed Pharmaceutical Care Resource Utilization and Outcomes in Veterans Affairs Medical Centers*) студија пратила је утицај препоруке фармацеута на медицинске трошкове у девет ветеранских медицинских центара у САД. Од 1054 пацијента укључених у студију, 523 пацијента су рандомизовани у интервенцијску групу, а 531 пацијент у контролну групу. Иако се број посета клиникама повећао у интервенцијској групи ($p=0,003$), није било разлике у трошковима лечења између две групе (195). Резултати IMPROVE студије су у нивоу резултата студије Altavela и сар. и показали су тренд повећања укупног годишњег трошка по пацијенту у интервенцијској (20,7%), али и у поредбеној групи (29,7%) (194). У нашој студији укупан месечни трошак по пацијенту након шестомесечног периода праћења у групи I је имао тренд повећања за 10%, док је у групи II био пет пута мањи. Објашњење за ово се може наћи у чињеници да у укупном месечном трошку по пацијенту највећи удео има трошак за лекове, а резултати показују да је пацијентима у групи I и у првом и у другом делу студије било прописано много више лекова, него пацијентима група II.

Прорачун укупних годишњих трошкова по пацијенту у IMPROVE студији разликовао се у односу на претходну студију и обухватао је трошкове рада фармацеута и трошак за лекове, али се ослањао на процењене медицинске трошкове. Многе студије су користиле стандардизоване листе за трошкове за примарне медицинске исходе (196-200) насупротив других студија (201-204), као нпр. студија у Београду, као и студија Altavela и сар., које су користиле стварне трошкове за примарне медицинске исходе.

Студија Murray и сар. била је рандомизована студија, 2 x 2 факторског дизајна, и пратила је компјутеризовани предлог интервенције, приказан како лекарима, тако и фармацеутима, код пацијената са хипертензијом распоређених у четири групе: група са интервенцијом лекара, група са интервенцијом фармацеута, група са интервенцијом и лекара и фармацеута и контролна група, у којој није било интервенције од стране лекара и фармацеута. Примарни медицински циљ студије је био квалитет живота повезан са лечењем, а као секундарни исходи праћени су: НРЛ антихипертензивних лекова, број посета хитне службе и хоспитализација, вредности крвног притиска, задовољство пацијената са радом лекара и фармацеута, комплијанса прописане терапије и медицински трошкови. Резултати студије нису показали статистички значајну разлику у трошковима после интервенције (203). Разлике у групама нису биле статистички значајне, нити су биле клинички релевантне за општи квалитет живота повезан са

здрављем, симптоме и профиле нуспојава, број посета и хоспитализација у хитним случајевима, мерење крвног притиска, као и за трошкове лечења.

Asheville пројекат пратио је дугорочне клиничке и економске исходе утицаја интервенције фармацеута у апотекама отвореног типа код пацијената са дијабетесом (201). Као примарне исходе студија пратила је промене гликозилираног хемоглобина (A1c) и концентрације липида у серуму, промене трошкова везаних за лечење дијабетеса, као и промене укупних медицинских трошкова током времена. Резултати студије су показали смањење укупних директних медицинских трошкова по пацијенту по години - PPPY у односу на почетне трошкове (201).

Интервенција клиничких фармацеута на одељењу интензивне хируршке неге, спроведена у Немачкој, трајала је годину дана и пратила је утицај интервенције фармацеута на трошкове лечења пацијената у интервенцијској и контролној групи. Резултати студије показали су статистички значајно смањење укупних медицинских трошкова за 15,44% ($p=0,001$) у интервенцијској групи (205). Разлог различитих резултата у односу на нашу студију може бити чињеница да су пацијенти у поменутој студији били под констатним медицинским надзором.

Резултати нашег истраживања показали су да предложене интервенције, у вези са корекцијом терапије, нису статистички значајно смањиле укупне медицинске трошкове, што је у сагласности са неким од наведених студија (194, 195, 203), насупрот другим студијама које су показале статистички значајно смањење медицинских трошкова након одговарајућих измена у терапији (201, 205). Ипак, треба напоменути да је у нашој студији, после корекције терапије, у циљу замене лекова који доводе до озбиљних кзЛЛИ, безбеднијим алтернативама, дошло до значајног смањења трошкова хоспитализације и трошкова ангажовања службе хитне помоћи, што би се, барем донекле, могло објаснити чињеницом да је, премда статистички незначајно, ова интервенција довела до смањења броја озбиљних кзЛЛИ које, по правилу, имају за последицу и озбиљнија нежељена дејства. Међутим, тумачење добијених резултата је отежано чињеницом да прегледом доступне литературе нису пронађене студије које по дизајну одговарају нашој студији.

У презентованом истраживању утврђено је да је код 59,68% пацијената предложена препорука враћена од стране лекара уз сагласност за измену терапије. Резултати усвајања предлога измене терапије су нешто нижи него у студији Altavela и

сар. који су пријавили сагласност за измену терапије у 69,7% случајева, као и у студији спроведеној у Немачкој где је прихваћеност предлога била 70% (194, 205). Међутим, било је и студија у којима је прихваћеност предлога измене терапије била готово упола мања него у нашој студији (203). У сваком случају, спроведено истраживање је показало да постоји недовољна сарадња између здравствених радника на нивоу примарне здравствене заштите у смислу заједничког рада на оптимизацији терапије, што би, у наредном периоду, свакако, требало побољшати.

Ограничења истраживања

Спроведено истраживање има неколико ограничења. За евалуацију потенцијалних кзЛЛИ употребљен је софтверски програм *Drug Interaction Checker*, док су у другим истраживањима коришћени и други софтвери и референтна литература, што отежава директно поређење добијених резултата. Надаље, ово истраживање се базирало на подацима сакупљеним путем анкете, из одговора пацијената, као и из релевантне медицинске документације пацијената (образац лекарског рецепта, медицински картон пацијента, евиденција позива хитне помоћи и друго), а није ни праћена комплијанса пацијената. Неке студије су рађене на националном нивоу, на великом узорку пацијената и користиле су различите софтверске програме за процену кзЛЛИ, док је наша студија спроведена на релативно малом узорку ванболнички лечених пацијената у једном медицинском центру. Све то може бити узрок разлика у добијеним резултатима. Истраживање се по дизајну делимично разликује од дизајна доступних студија, па је и у том погледу отежано тумачење резултата овог истраживања, нарочито када се ради о процени трошкова лечења наших пацијената. На пример, прегледом доступне литературе нисмо наишли на студије које су се бавиле проучавањем повезаности потенцијалних кзЛЛИ и ПНЛ, као и утицајем замене/искључења лекова који дају озбиљне кзЛЛИ безбеднијим алтернативама, на смањење преваленције кзЛЛИ и прописивања потенцијално неадекватних лекова пацијентима старије животне доби.

7. ЗАКЉУЧАК

- Укупан број прописаних лекова, број спонтано пријављених нежељених реакција на лекове, број неодговарајуће прописаних лекова, укупни просечни месечни трошак, као и просечни месечни трошак по пацијенту је био већи у групи пацијената са идентификованим кзЛЛИ у односу на групу пацијената без кзЛЛИ.
- Постојала је статистички значајна корелација између броја потенцијалних кзЛЛИ и броја истовремено узетих лекова, броја коморбидитета и броја потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима.
- Сагледавајући факторе ризика од стране пацијента, утврђено је да су број коморбидитета, као и следеће болести: хипертензија, ангина пекторис, срчана инсуфицијенција, атријална фибрилација, гихт, дијабетес мелитус тип I и II и други неуротски поремећаји били значајни предиктори појаве кзЛЛИ. Старосна доб и пол нису били предиктори изложености пацијената потенцијалним кзЛЛИ.
- Узимајући у обзир прописане лекова, као значајни фактори ризика од појаве кзЛЛИ идентификовани су полифармација (већи број истовремено узетих лекова), као и употреба лекова за болести метаболизма (АТС група А), крви и крвотворних органа (АТС група В), кардиоваскуларног (АТС група С), мишићно-костног (АТС група М) и респираторног система (АТС група R).
- Три најчешћа лека која су учествовала у озбиљним кзЛЛИ били су ацетилсалицилна киселина (АСК), алопуринол и дигоксин.
- Предлог измене терапије, у смислу замене лекова који могу да проузрокују кзЛЛИ, безбеднијим алтернативама, није статистички значајно утицао на број неодговарајуће прописаних лекова и укупан просечан месечни трошак по пацијенту, али је довео до смањења броја озбиљних, и незнатног повећања броја умерених кзЛЛИ, статистички значајног смањења броја пацијената са испољеним нежељеним реакцијама на лек, статистички значајног смањења трошкова хоспитализације и ангажовања службе хитне помоћи.
- Утврђено је да је код 59,68% пацијената препорука о измени терапије добила сагласност лекара, што указује на потребу за даљим унапређењем сарадње између лекара и фармацеута на примарном нивоу здравствене заштите.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Pourseyed S, Fattahi F, Pourpak Z, Gholami K, Shariatpanahi SS, Moin A, et al. Adverse drug reaction in patients in an Iranian departments of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(2):104-10.
2. Wester K, Jönsson A, Spigset O, Hägg S. Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions: a 10-year survey from Sweeden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(2):173-80.
3. Mirošević Skvrce M, Macolić Šarinić V, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J* 2011;52(5):604–14.
4. Kaufmann CP, Stämpfli D, Hersberger KE, Lampert ML. Determination of risk factors for drug-related problems: a multidisciplinary triangulation process. *BMJ Open* 2015;5:e006376
5. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Drug-drug interaction: clinical perspective. In: Rodrigues AD, ed. *Drug-drug interactions*. New York: Marcel Dekker 2002. p p. 565-84.
6. Tatro DS, ed. *Drug Interactions Facts* 2011. St. Louis: Wolters Kluwer Health; 2011.
7. Gange JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug–drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:141-51.
8. Jyrkka J, Vartiainen L, Hartikainen S, Sulkava R, Enlund H. Increasing use of medicines in erderly persons: a five years follow-up of the Kuopio 75+Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(2):151-8.
9. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among elderly in an outpatient setting: a retrospectiv cohort study in Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging* 2010;27(12):1019-28.
10. Sutherland JJ, Daly TM, Liu X, Goldstein K, Johnston JA, Rayan TP. Co-Prescription Trends in Larg Cohort of Subject Predict Substantial Drug-Drug Interaction. Vrana KE, editor. *PloS One* 2015;10(3):e0118991.
11. Obereli-Neto PR, Nobili A, de Oliviera Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Junior DP, Pilgeri D, et al. Advers drug reaction caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(12):1667-76.

12. Geneva M, Gancheva T, Troeva J, Kiriya N, Hristakieva E. Clinical Relevance of Drug-Drug Interaction in Hospitalized Dermatology Patients. *Adv Clin Exp Med* 2013;22(4):555-63.
13. Richardson K, Moore P, Pekdar J, Galvin R, Bennett K, Kenny RA. The Irish longitudinal Study on Ageing. Polypharmacy in adults over 50 in Ireland: Opportunities for cost saving and improved healthcare. [Internet] 2012.
14. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
15. Dubova SV, Reyes-Morales H, Torres-Arreola Ldel P, Suarez-Ortega M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res* 2007;7:147.
16. Lin CF, Wang CZ, Bai CH. "Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan: a retrospective computerized screening study," *Drugs and Aging* 2011;28(3):219-25.
17. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research G. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002;36:1675-81.
18. Salwe KJ, Kalyansundaram D, Bahurupi Y. A study on polypharmacy and potential drug-drug interactions among elderly patients admitted in Department of Medicine of a Tertiary Care Hospital in Puducherry. *J Clin Diagn Res* 2016;10:FC06-FC10.
19. Rathish D, Bahini S, Sivakumar T, Thiranaagama T, Abarajithan T, Wijerathne B, Siribaddana S. Drug utilization, prescription errors and potential drug-drug interactions: an experience in rural Sri Lanka. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016;17(1):27.
20. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* 2003;44:136-41.
21. Rupp MT, De Young M, Schondelmeyer SW. Prescribing problems and pharmacist interventions in community practice. *Med Car* 1992;30:926-40.
22. Linnarsson R. Drug interactions in primary health care. A retrospective database study and its implications for the design of a computerised decision support system. *Scand J Primary Health Care* 1993;11:181-6.

23. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:377–386.
24. Teixeira JJ, Crozatti MT, dos Santos CA, Romano-Lieber NS. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PLoS One* 2012;7(10):e47062.
25. Bergaendal L, Friberg A, Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5125 mostly elderly out-patients in Gotheburg. Sweden. *Pharm World Sci* 1995;17(5):152-157.
26. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci* 2006; 9:427-33.
27. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(1):13-20.
28. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug–drug interactions in the elderly. A survey of over 600 000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 2007;30:911–18.
29. Becquemont L, Neuvonen M, Verstuyft C, Jaillon P, Letierce A, et al. Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:679–84.
30. Nikolic B, Jankovic S, Stojanov O, Popovic J. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions. *Cent Eur J Med* 2014;9(2):348-56.
31. Edwards IR, Santoso B, Boxtel CJ van. *Drug Benefits and Risks : International Textbook of Clinical Pharmacology*. Vol Rev. 2nd ed. Amsterdam: IOS Press;2008.
32. Baxter K, Stockley I. *Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management*. 10th ed. London: Pharmaceutical Press, 2012.
33. Leyden JJ. Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride. Effect of food, milk, and iron. *J Am Acad Dermatol* 1985;12(2 Pt 1):308–12.
34. Lee BL, Safrin S. Interactions and toxicities of drugs used in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;14:773–79.
35. Horowitz HW, Jorde UP, Wormser GP. Drug interactions in use of dapsone for *Pneumocystis carinii* prophylaxis. *Lancet* 1992; 339:747.
36. Moreno F, Hardin TC, Rinaldi MG, et al. Itraconazole-didanosine excipient interaction. *JAMA* 1993; 269(12):1508.

37. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing duodenal ulcers? *Gastroenterology* 1990;99:345–51.
38. Neuvonen PJ. The effect of magnesium hydroxide on the oral absorption of ibuprofen, ketoprofen and diclofenac. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31(3):263-6.
39. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R: Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 2011; 171:998–1004.
40. Neuvonen PJ, Gothon G, Hackman R, et al. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *Br Med J* 1970;4:532–34.
41. Campbell NR, Hasinoff BB. Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:251–55.
42. Tonini M. Recent advances in the pharmacology of gastrointestinal prokinetics. *Pharmacol Res* 1996;33:217–26.
43. Bartholomé R, Salden B, Vrolijk MF, Troost FJ, Masclee A, Bast A, et al. Paracetamol as a Post Prandial Marker for Gastric Emptying, A Food-Drug Interaction on Absorption. *PLoS One* 2015;10(9):e0136618.
44. Ledwith KV, Roberts AG. Cardiovascular Ion Channel Inhibitor Drug-Drug Interactions with P-glycoprotein. *AAPS J* 2016;19(2):409–20.
45. Milne RW, Larsen LA, Jorgensen KL, Bastlund J, Stretch GR, Evans AM. Hepatic disposition of fexofenadine: influence of the transport inhibitors erythromycin and dibromosulphothalein. *Pharm Res* 2000;17:1511–15.
46. Tannergren C, Knutson T, Knutson L, Lennernas H. The effects of ketoconazole on the in vivo intestinal permeability of fexofenadine using a regional perfusion technique. *Br J Clin Pharmacol* 2002;55:182–190.
47. Ilet KF, Tee LBG, Reeves PT, Minchin RF. Metabolism of drugs and other xenobiotics in gut lumen and wall. *Pharmacol Ther* 1990;46:67-93.
48. Rolan PE. Plasma protein binding interaction-why are they still regarded as clinically important? *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:125-8.
49. Von Rossensteil NA, Adam D. Macrolid antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 1995;13(2):105-22.
50. Cheen AJ. Cytochrome P450-mediated cardiovascular drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1065–82.
51. Davies SJ, Eayrs S, Pratt P, Lennard MS. Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:464–72.

52. Lupp M, Sikorski C, Luck T, et al. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life—systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2012;136:212–21.
53. Cankovic S, Nikolic EA, Jovanovic VM, Kvrđić S, Harhaji S, Radic I. Quality of life of elderly people living in a retirement home. *Vojnosanit Pregl* 2016;73:42–46.
54. Meyer UA. Interaction of proton pump inhibitors with cytochromes P450: consequences for drug interactions. *Yale J Biol Med* 1996;69(3):203–9.
55. Gugler R, Jensen JC. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism. Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* 1985;89(6):1235–41.
56. Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA, et al. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1147-56.
57. Kolchinsky A, Lourenço A, Wu H-Y, Li L, Rocha LM (2015) Extraction of Pharmacokinetic Evidence of Drug–Drug Interactions from the Literature. *PLoS One*;10(5):e0122199.
58. Šagud M, Mihaljević-Pešić A, Čusa BV, Klinar I. Interakcije antipsihotika - jesu li poželjne kombinacije antipsihotika? *Medicus (1330-013X)*. 2017;26(2):141.
59. Murphy MJ, Dominiczak MH. Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin. *Postgrad Med J* 1999;75(884):359–60.
60. Nagar S Editor, Argikar UA Editor, Tweedie DJ Editor, Mohutsky M, Hall SD, Walker JM. S editor. Irreversible Enzyme Inhibition Kinetics and Drug–Drug Interactions. *Enzyme Kinetics in Drug Metabolism : Fundamentals and Applications*. 2014:57. *Methods Mol Biol* 2014;1113:57-91.
61. Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, Hiller A, Saarnivaara L, Himberg J-J et al. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:298–305.
62. Von Rossensteil NA, Adam D. Macrolid antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 1995;13(2):105-22.
63. Doing JC. Drug–induced cardiac arrhythmias. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1997;17(4):265-75.
64. Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuvonen PJ. Itraconazole prevents terfenadine metabolism and increases risk of torsades de pointes ventricular tachycardia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:191–3.

65. Li Wan Po A, Zhang WY. What lessons can be learnt from withdrawal of mibefradil from the market? *Lancet* 1998;351:1829-30.
66. Johnson AG, Seidman P, Day RO. Advers drug reactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): recognition, management and avoidance. *Drug Safety* 1993;8:99-127.
67. Zhou YT, Yu LS, Zeng S, Huang YW, Xu HM, Zhou Q. Pharmacokinetic drug–drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:17-26.
68. Bressler R. Grapefruit juice and prescription drug interactions. (cover story). *Geriatrics* 2006;61(11):12-18.
69. Vastag M, Tihanyi K. Solubility, Delivery and ADME Problems of Drugs and Drug Candidates. [U.A.E.]: Bentham Science Publishers; 2011.
70. Pal D, Kwatra D, Minocha M, Paturi DK, Budda B, Mitra AK. Efflux transporters- and cytochrome P-450-mediated interactions between drugs of abuse and antiretrovirals. *Life Sci* 2011;88(21-22):959-71.
71. Varagić VM, Milošević MP. *Farmakologija*. XXIII prerađeno i dopunjeno izdanje. Beograd: Elit Medicina, 2009.
72. Johnson AG, Seidman P, Day RO. Advers drug reactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): recognition, management and avoidance. *Drug Safety* 1993;8:99-127.
73. Melchior DL, Sharom FJ, Evers R, et al. Determining P-glycoprotein–drug interactions: Evaluation of reconstituted P-glycoprotein in a liposomal system and LLC-MDR1 polarized cell monolayers. *J Pharmacol Tox Met* 2012;65(2):64-74.
74. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(25):2495-502.
75. Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy* 2006;26:1601–7.
76. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, et al. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol* 2000;40:91–8.
77. Sebastian G, Wicha, Chunli Chen, Oskar Clewe, Ulrika S. H. Simonsson. A general pharmacodynamic interaction model identifies perpetrators and victims in drug interactions. *Nat Commun* 2017;(1):1.

78. Nie D, Huang K, Yin S, et al. Synergistic/additive interaction of valproic acid with bortezomib on proliferation and apoptosis of acute myeloid leukemia cells. *Leukemia and Lymphoma*. 53(12):2487-2495.
79. Fournier JP, Sommet A, Bourrel R, et al.: Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(11):1533-40.
80. Crook JE, Neis AS. Drug interaction with antihypertensive drugs. *Drugs* 1978;15: 72-9.
81. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am Psychiatry* 1991;148:705-13.
82. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al.: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543–51.
83. Fujii T, Nakamura K, Furukawa H, et al. Drug interactions of gliclazide and other sulfonylureas in protein binding in vitro and in hypoglycemic effect in rats. *Arzneimittel-Forschung* 1983;33(11):1535-1537.
84. Sporer KA, The serotonin syndrome. *Drug Safety* 1995;13(2): 94-104.
85. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: a review. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(3): 208-21.
86. Miller LG. Herbal medicinals. Selectiv clinical consideration focusing on known or potentialdrug-herb interactions. *Arch Inter Med* 1998;158:2200-11.
87. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000;355:134-8. Corection *ibid*. 1020.
88. Williamson EM. Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug Safety* 2003;26:1075-92.
89. Ernst, Edzard. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies:Ginkgo. St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intem Med* 2002;136(l):42-53.
90. Kleijnan J, Knipschild P Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34(4):352-8.
91. Oken BS, Storzbach DM. Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998: 55(11):1409-15.
92. Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a met-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2000; 108(4): 2 76-81.
93. Bressler R. Interactions between Ginkgo biloba and prescription medications. *Geriatrics* 2005;60(4):30-3.
94. Sanf  lix-Gimeno G, Peir   S, Meneu R. Pharmaceutical prescription in primary care. SESPAS report 2012. *Gac Sanit* 2012;26(1):41–52.

95. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. *Health Syst Transit* 2016;18:1–122.4
96. Loganathan M, Singh S, Franklin BD, Bottle A, Majeed A. Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. *Age and ageing* 2011;40(2):150–162.
97. Miller GE, Sarpong EM, Davidoff AJ, Yang EY, Brandt NJ, Fick DM. Determinants of Potentially Inappropriate Medication Use among Community-Dwelling Older Adults. *Health services research* 2017;52(4):1534–49.
98. Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for Older Adults. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2011;78:613–26.
99. Nelson EA, Dannefer D. Aged heterogeneity: fact or fiction? The fate of diversity in gerontological research. *Gerontologist* 1992;32(1):17–23.
100. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population; need for new criteria. *Age Ageing* 2008;37:138–41.
101. Turner G, Clegg A. British Geriatrics Society, Age UK, Royal College of General Practitioners. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014;43:744–47.
102. Orwig D, Rickles NM, Martin LG. Methodological issues in pharmacotherapy research in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:173–89.
103. Meid AD, Quinzler R, Freigofas J et al. Medication underuse in aging outpatients with cardiovascular disease: Prevalence, determinants, and outcomes in a prospective cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0136339.
104. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S *Br J Clin Pharmacol*, *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(6):936–47.
105. Garcia-Gollarte F, Baleriola-Julvez J, Ferrero-Lopez I, Cruz-Jentoft A *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(1):83.e9-15.
106. Morin L, Fastbom J, Laroche ML, Johnell K. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. *J Clin Pharmacol* 2015;80:315–24.
107. Vezmar Kovačević S, Simišić M, Stojkov Rudinski S, Čulafić M, Vučićević K, Prostran M, Miljković B. Potentially inappropriate prescribing in older primary care patients. *PLoS One* 2014;9:e95536.
108. Galvin R, Moriarty F, Cousins G, Cahir C, Motterlini N, Bradley M, Hughes CM, Bennett K, Smith SM, Fahey T. et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and

- prescribing omissions in older Irish adults: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:599–606.
109. Fick DM, Mion LC, Beers MH, Waller JL. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health* 2008; 31:42–51.
 110. Onder G, van der Cammen TJ, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing* 2013;(3):284.
 111. Bongue B, Laroche ML, Gutton S, et al. Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1291-99.
 112. Guthrie B, McCowan C, Davey P, Simpson CR, Dreischulte T, Barnett K. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse drug events: cross sectional population database analysis in Scottish general practice. *Br Med J* 2011;342:d3.
 113. Hamilton H, Gallagher P, Rayan C, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Inter Med* 2011;171:1013–19.
 114. Fernández-Reguerio R, Fonesca-Aizpuru E, López-Colina G, Álvarez-Uria A, Rodríguez-Ávila E, Moris-De-La-Tassa J. Inappropriate drug prescription and adverse drug effect in elderly patients. *Rev Clin Esp* 2011;211:400–6.
 115. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D: Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:113–21.
 116. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC: Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156:385–91.
 117. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American geriatrics society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616–31.
 118. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005;22(9):767–77.
 119. Spinewine A, Schmader K, Barber N, Hughes C, Lapane K, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370(9582):173–84.
 120. Brook RH. Quality - Can We Measure It. *N Engl J Med* 1977; 296(3):170–2.
 121. Campbell S, Cantrill JA. Consensus methods in prescribing research. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(1):5–14.

122. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825–32.
123. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open* 2014;4(12):e006544.
124. Crownover BK, Unwin BK. Implementation of the Beers criteria: sticks and stones—or throw me a bone. *J Manag Care Pharm.* 2005;11(5):416–17.
125. Asthana S (Professor of gerontology), editor, Halter JB. editor, High KP. editor, et al. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*, 7e. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC; 2017.
126. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the START/ STOPP criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm&Therap* 2013;38:360-72.
127. Hanlon JT, Schmader KE. The Medication Appropriateness Index at 20: Where it Started, Where it has been and Where it May be going. *Drugs Aging* 2013;30(11):893-900.
128. Patel P, Rana D, Suthar J, Malhotra S, Patel VJ. A study of potential drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatients department of tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharma* 2014;5(2):44-8.
129. Bradley M.C, Fahey T, Cahir C, Bennett K, O'Reilly, Parsons C, Huges C.M. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a cross-sectional study using the Northern Ireland Enhanced prescribing database. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1425-33.
130. Schulman K, Glick H.A., Polsky D, John K.R., Eisenberg J.M. *Pharmacoeconomics in: Drug Benefits and Risks.* 2001. Chichester: John Wiley and sons Ltd. 2001.
131. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennet K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(5):543-52.
132. Sanchez L. *Pharmacoeconomics: Principles.* U: DiPiro TJ, Talbert LR, Yee CG, Matzke RG, Wells GB, Posey Michael L. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach.* McGraw-Hill New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, 5th Edition 2002; 1-10.
133. Ugrešić N, editor. *Farmakoterapijski vodič 4.* Beograd: Helicon; 2008: 60-5.

134. Rascati KL. Essentials of Pharmacoeconomics. Vol. Second edition, Wolters Kluwer Health, 2014.
135. Tunis S. A cost-effectiveness analysis to illustrate the impact of cost definitions on results, interpretations and comparability of pharmacoeconomic studies in the US. *Pharmacoeconomics* 2009;27(9):735–44.
136. Rascati KL, Kimberlin CL, McCormick WC. Work measurement in pharmacy research. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1986;43:2445–52,
137. Burke T, McKee J, Wilson H, Donahue R, Batenhorst A, Pathak D. A comparison of time-and-motion and self-reporting methods of work measurement. *The Journal of Nursing Administration* 2000;30(3):118–25,
138. Pradelli L, Wertheimer AI. *Pharmacoeconomics : Principles and Practice*. SEEd, 2012.
139. Clemens K, Townsend R, Luscombe F, et al. Method-ological and conduct principles for pharmacoeconomic research. *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Pharmacoeconomics* 1995;8:69-74.
140. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. Users' Guides to the Medical Literature: XIII. How to Use an Article on Economic Analysis of Clinical Practice A. Are the Results of the Study Valid? *JAMA* 1997;277(19):1552–7.
141. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. ACT/DDD Index. In: <http://www.whocc.no/atcddd/> [accessed 2018 May 20].
142. Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner H, et al. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76:85–96.
143. Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ, van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs and Aging* 2008;25(4):343–55.
144. Chavda NB, Solanki PP, Baria H, Naik R, Bharti K. Study of potential drug–drug interaction between prescribed drugs in patients attending outpatient department of medicine at tertiary-care hospital in south Gujarat region. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2015;5(3):236–42.
145. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug–drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care* 2013;28:243–9.
146. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:153–58.

- 147.Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, et al. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:733–41.
- 148.Yang HJ, Choi MJ, Wen H, Kwon HN, Jung KH, et al. An effective assessment of simvastatin-induced toxicity with NMR-based metabonomics approach. *Plos One* 2011;6:e16641.
- 149.Becquemont L, Neuvonen M, Verstuyft C, Jaillon P, Letierce A, et al. Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81: 679–84.
- 150.Secoli S.R., Figueras A., Lebrão M.L., de Lima F.D., Santos J.L., Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a populationbased, cross-sectional study, *Drugs Aging* 2010;27:759-70.
- 151.Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Soc Admin Pharm* 2018;14:572-80.
- 152.Aljadani R, Aseeri M. Prevalence of drug-drug interactions in geriatric patients at an ambulatory care pharmacy in a tertiary care teaching hospital. *BMC Research Notes* 2018;11(1):234.
- 153.Dinesh KU, Subish P, Pranaya M, et al. Pattern of potential drug–drug interactions in diabetic out-patients in a tertiary care teaching hospital in Nepal. *Med J Malaysia* 2007;62:294–8.
- 154.Venturini CD, Engroff P, Ely LS, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(11):1867–72.
- 155.Liao HL, Chen JT, Ma TC, Chang YS. Analysis of drug–drug interactions (DDIs) in nursing homes in central Taiwan. *Arch. Gerontol. Geriatr* 2008;47:99–107.
- 156.Halvorsen KH, Granas AG, Engeland A, Ruths S. Prescribing quality for older people in Norwegian nursing homes and home nursing services using multidose dispensed drugs. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2012; 21: 929–36.
- 157.Rathish D, Bahini S, Sivakumar T, Thiranagama T, Abarajithan T,Wijerathne B, Jayasumana C, Siribaddana S. Assessment of legibility and completeness of prescriptions dispensed at State Pharmaceutical Cooperation, Anuradhapura. *Anuradhapura Med J* 2015;9(2):S05.
- 158.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: FC01–FC04.

159. Farooqui R, Hoor T, Karim N, Muneer M. Potential Drug-Drug Interactions among Patients prescriptions collected from Medicine Out-patient Setting. *Pak J Med Sci* 2018;34(1):144–8.
160. Gallimore CE, Sokhal D, Zeidler Schreiter E, Margolis AR. Pharmacist medication reviews to improve safety monitoring in primary care patients. *Fam Syst Health* 2016;34(2):104-13.
161. Tan EC, Stewart K, Elliott RA, George J. Pharmacist consultations in general practice clinics: the Pharmacists in Practice Study (PPS). *Res Social Adm Pharm* 2014;(4):623-32.
162. Roblek T, Deticek A, Leskovar B, Suskovic S, Horvat M, Belic A, Mrhar A, Lainscak M. Clinical-pharmacist intervention reduces clinically relevant drug-drug interactions in patients with heart failure: A randomized, double-blind, controlled trial. *Int J Cardiol* 2016;15;203:647-52.
163. Tzu-Chueh Wang, Damien Trezise, Pou-Jen Ku, Hai-Lin Lu, Kung-Chuan Hsu, Po-Cheng Hsu. Effect of Pharmacist Intervention on a Population in Taiwan with High Healthcare Utilization and Excessive Polypharmacy. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2208.
164. Hovstadius B, Hovstadius K, Åstrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin. Pharmacol* 2010;10:16.
165. Nyborg G, Straand J, Brekke M. Inappropriate prescribing for the elderly—A modern epidemic? *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2012; 68:1085–94.
166. Forgacs I, Loganayagam A. Over prescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008;336:2–3.
167. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:936–47.
168. Lönnbro J, Wallerstedt SM. Clinical relevance of the STOPP/START criteria in hip fracture patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:499–505.
169. Popović B, Quadranti NR, Matanović SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:737–44.
170. Yayla ME, Bilge U, Binen E, Keskin A, Erol E, Yayla M, Bilge U. Ur The use of START/STOPP criteria for elderly patients in primary care. *Sci World J* 2013; 2013:1–4.
171. Castillo-Páramo A, Claveria A, González AV, Gómez-Serranillos IR, Fernández-Merino MC, Figueiras A. Inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria in older people from a primary care setting. *Eur J Gen Pr* 2014;20:281–9.

172. McAlister FA, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Manns BJ, Hemmelgarn BR. on behalf of the Alberta Kidney Disease Network The safety of combining angiotensin-converting-enzyme inhibitors with angiotensin-receptor blockers in elderly patients: a population-based longitudinal analysis. *CMAJ* 2011;183:655–62.
173. Anand S, Tamura MK. Cbining angiotensin receptor blockers with ACE-Inhibitors in elderly patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2012;59:11–4.
174. Pitt B. Use of converting enzyme inhibitors in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (4):158A-61A.
175. Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(2):419-25.
176. Cleland JG, Bulpitt CJ, Falk RH, et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995;74(3):215-9.
177. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial in farction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997;79(2):115-9.
178. Feenstra J, Grobbee DE, Mosterd A, et al. Adverse cardiovascu lar effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure *Drug Saf* 1997;17(3):166-80.
179. Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F, et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63(1):79-86.
180. Lapane KL, Hume AL, Barbour MM, et al. Does aspirin attenuate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on health outcomes of very old patients with heart failure? *J Am Geriatr Soc* 2002;50(7):1198-204.
181. Kothari N, Ganguly B. Potential drug–drug interactions among medications prescribed to hypertensive patients. *J Clin Diagn Res* 2014;8:HC01–HC04.
182. Bucci M, Vellecco V, Cantalupo A, Brancalone V, Zhou Z, Evangelista S, Calderone V, Papapetropoulos A, Cirino G. Hydrogen sulfide accounts for the peripheral vascular effects of zofenopril independently of ACE inhibition *Cardiovasc Res* 2014;102:138–47.
183. Borghi C, Omboni S, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G, Ambrosioni E, Efficacy and Safety of Zofenopril versus Ramipril in the treatment myocardial infarction and hearth failure. A review of published and unpublished data of the randomized double-blind SMILE-4 study. *Adv Ther* 2018;35:604–18.

- 184.Sánchez-Fidalgo S, Guzmán-Ramos MI, Galván-Banqueri M, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. *Int J Clin Pharm* 2017;39:343–53.
- 185.Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *WienKlin Wochenschr* 2010;122:81e88.
- 186.Muhič N, Mrhar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(7):875-82.
- 187.Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:641–51.
- 188.Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug–drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(6):364–77.
- 189.Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329(7456):15–9.
- 190.Shetty V, Chowta MN, Chowta K N, Shenoy A, Kamath A, Kamath P. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions with Medications Prescribed to Geriatric Patients in a Tertiary Care Hospital. *J Aging Res* 2018;2018:5728957.
- 191.Namazi S1, Pourhatami S2, Borhani-Haghighi A3, Roosta S4. Incidence of Potential Drug-Drug Interaction and Related Factors in Hospitalized Neurological Patients in two Iranian Teaching Hospitals. *Iran J Med Sci* 2014;39(6):515-21.
- 192.Chandrasekhar D, Joseph E, Fbdul Ghaffoor FA, Thomas HM. Role of pharmacist led home medication review in community setting and the preparation of medication list. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2019;7:66–70.
- 193.Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drugedrug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Social Adm Pharm* 2018;14(6):572-80.
- 194.Altavela JL, Jones MK, Ritter M. A Prospective Trial of a Clinical Pharmacy Intervention in a Primary Care Practice in a Capitated Payment System. *J Manage Care Pharm* 2008;(9):831.
- 195.Malone DC, Carter BL, Billups SJ, et al. An economic analysis of a randomized, controlled, multicenter study of clinical pharmacist interventions for high-risk veterans: the

- IMPROVE study. Impact of Managed Pharmaceutical Care Resource Utilization and Outcomes in Veterans Affairs Medical Centers. *Pharmacotherapy*. 2000;20(10):1149-58.
- 196.Mason JD, Colley CA. Effectiveness of an ambulatory care clinical pharmacist: A controlled trial. *Ann Pharmacother* 1993;27(5):555-59.
- 197.Cowper PA, Weinberger M, Hanlon JT, et al. The cost-effectiveness of a clinical pharmacist intervention among elderly outpatients. *Pharmacotherapy* 1998;18(2):327-32.
- 198.Gerber RA, Liu G, McCombs JS. Impact of pharmacist consultations provided to patients with diabetes on healthcare costs in a health maintenance organization. *Am J Manag Care* 1998;4(7):991-1000.
- 199.Farris KB, Kumbera P, Halterman T, Fang G. Outcomes-based pharmacist reimbursement: reimbursing pharmacists for cognitive services, part 1. *J Manag Care Pharm* 2002;(8)5:383-93.
- 200.Pauley TR, Magee MJ, Cury JD. Pharmacist-managed, physician-directed asthma management program reduces emergency department visits. *Ann Pharmacother* 1995;29(1):5-9.
- 201.Cranor CW, Bunting BA, Christensen DB. The Asheville project: Longterm clinical and economic outcomes of a community pharmacy diabetes care program. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2003;43(2):173-84.
- 202.Lai LL, Sorkin AL. Cost benefit analysis of pharmaceutical care in a Medicaid population—from a budgetary perspective. *J Manag Care Pharm* 1998;4(3):303-08.
- 203.Murray MD, Harris LE, Overhage JM, et al. Failure of computerized treatment suggestions to improve health outcomes of outpatients with uncomplicated hypertension: results of a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy* 2004;24(3):324-37.
- 204.Sorensen L, Stokes JA, Purdie DM, Woodward M, Elliott R, Roberts MS. Medication reviews in the community: Results of a randomized, controlled effectiveness trial. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(6):648-64.
- 205.Weber A, Schneider C, Grill E, Strobl R, Vetter-Kerkhoff C, Jauch KW. Interventions by clinical pharmacists on surgical wards - impact on antibiotic therapy. *Zentralbl Chir* 2011;136(1):66-73.

9. ПРИЛОЗИ

Прилог 1. Одлука Етичког одбора



ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

СЕКТОР ЗА ЛЕЧЕЊЕ

01 FEB 2017

Одлуку Етичког одбора,
доставља. –

Чланови Етичког одбора ВМА, на својој седници од 19.01.2017. године, размотрили су захтев команданта Централне апотеке – складиште, УВЗ, пп Јове Ђука, за оцену етичности поступака и процедура у идејном пројекту докторске тезе под називом: „Анализа клиничког значаја интеракција лекова и трошкова лечења код пацијената старије животне доби који узимају више лекова истовремено“. Кандидат је ВС Зорица Цветковић, дипл. фармацеут из Војне апотеке „Славија“/ЦАпСк, а налази се на докторским академским студијама на МФ ВМА УО.

После детаљног упознавања са предметом, описом и значајем истраживања, циљевима, методологијом рада, очекиваним резултатима и др., закључено је да су испоштовани сви стручни и етички критеријуми, као и да планирана истраживања не одступају од принципа наведених у Хелсиншкој декларацији и њеним накнадним ревизијама. С тим у вези дипл. фармацеут Зорица Цветковић и њен ментор доц. др Анета Перић из Сектора за фармацију ВМА, дужни су да спроведу све планиране активности и да припреме и уредно воде сва документа (протокол истраживања, писану информацију за испитанике, образац писаног пристанка испитаника, тест листу итд.), предвиђена опште прихваћеним стручним и етичким нормативима.

Етички одбор ће спроводити континуирани надзор поштовања протокола, методологије рада и етичности у вези реализације одобрене докторске тезе и има право да трајно или привремено стави ван снаге своју претходно издату сагласност.

Под наведеним условима ДАЈЕ СЕ САГЛАСНОСТ за извођење планираних истраживања у ВМА.

Присутни чланови Етичког одбора ВМА: пк проф. др Небојша Јовић, проф. др Викторија Драгојевић-Симић, пк проф. др Ранко Раичевић, проф. др Звонко Магић, проф. др Лидија Кандолф-Секуловић, пк мр Невен Вавић, дипл. правник Драган Никачевић и цуковник у пензији др Стеван Сикимић.

Етички одбор ВМА је организован и функционише у складу са смерницама *ICH GCP* и важећом законском регулативом.

Прилог: списак чланова Етичког одбора ВМА

нч

ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКОГ ОДБОРА
пк проф. др Небојша Јовић

ОВЕРАВА:
НАЧЕЛНИК СЕКТОРА ЗА ЛЕЧЕЊЕ
пк проф. др Зоран Шегрт

Умножено у 4 примерка и достављено:
- дипл. фармацеут Зорица Цветковић, Војна
апотека „Славија“/ЦАпСк: два примерка
- доц. др Анета Перић, Сектор за
фармацију ВМА: један примерак
- Етичком одбору: два примерка

Прилог 2. а Обавештење за пацијента

За потребе израде докторске тезе дипл. фарм. спец. Зорице Цветковић, под називом „Клинички значајне интеракције лекова и трошкови лечења код пацијената старије животне доби“ планирано је да се спроведе истраживање чији је циљ да се установи да ли истовремена примена два или више лекова код пацијената старијих од 65 година, може да изазове неке нежељене ефекте, да ли се они могу избећи одговарајућом изменом терапије, и колики су укупни трошкови лечења пре и после учињених измена. Крајњи циљ овог истраживања је да се побољша ефикасност и безбедност употребе лекова код пацијената старије животне доби.

У ту сврху из Ваше медицинске документације (картон пацијента, рецепти, евиденција хитне медицинске помоћи) узећемо податке о: годинама живота, полу, броју прописаних лекова, количини, дози и индикацији за коју је лек намењен, појави неких од симптома могућих нежељених реакција на лек, броју посета лекару, и евентуалној промени терапије. Ако утврдимо да лекови који су Вам прописани могу да доведу до неких нежељених реакција обратимо се писмом Вашем лекару са препорукама за измену терапије према важећим стручним препорукама.

Осим тога, бићете замољени да одговорите на питања која ће Вам поставити Ваш лекар или фармацеут, а која се односе на лекове које примате. Ваше одговоре они ће унети у одговарајуће рубрике Упитника.

Учешће у истраживању је добровољно и сви подаци које будемо прикупили из Ваше медицинске документације и на основу Ваших одговора биће коришћени само у научне сврхе, тј. за израду докторског рада.

Треба да знате да, уколико после почетног пристанка за учествовање у овом истраживању, одлучите да иступите из њега, нећете због тога сносити никакве последице.

Прилог 2.б Пристанак информисаног пацијента

Ја, _____ рођен/на _____
са местом становања _____
телефоном _____, пристајем да учествујем у истраживању _____

Потврђујем да сам разумео/ла природу истраживања и да сам имао/ла могућност да поставим сва питања у вези са овим истраживањем. Упознат/а сам са медицинским и научним значајем истраживања.

Задовољан/а сам са одговорима на питања у вези са планом истраживања и његовим извођењем које сам поставио/ла истраживачима. Речено ми је да из њега могу да иступим у сваком тренутку, без навођења разлога и да то неће утицати на даљи ток мог лечења или на моја законска права као пацијента.

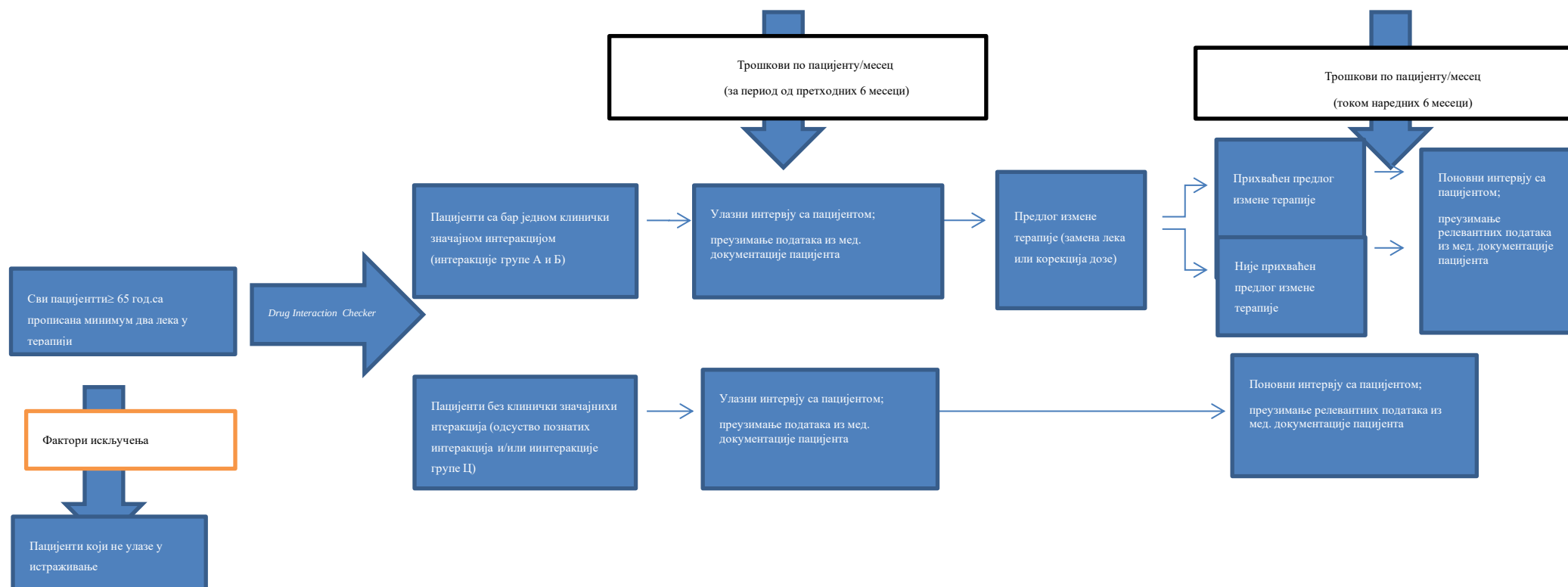
У потпуности сам разумео/ла своју улогу у истраживању, и стога добровољно одлучујем да у њему учествујем.

Датум _____ Потпис пацијента _____

Потпуно сам објаснио/ла испитанику природу и захтеве описаног истраживања.

Датум _____ Потпис истраживача _____

Прилог 3. Протокол истраживања



Напомена: Интеракције групе А - озбиљне (захтевају промену лека); интеракције групе Б - умерене (захтевају корекцију режима дозирања и пажљиво праћење пацијента); интеракције групе Ц - нису клинички значајне (не захтевају посебне мере опреза)

Прилог 4. Упитник о терапији пацијента

1. Подаци о пацијенту

Ред. бр.	Иницијали пацијента	Старост	Пол:	Картон пацијента:	Иницијали лекара који пише рецепт / иницијали лекара и/или фармацеута који попуњава упитник	Пацијент користи терапију:
			1. Мушки 2. Женски	1. Општа пракса А) ВМЦ "Славија" Б) ВМЦ "Нови Београд" В) ВМЦ "Церак" Г) ВМЦ "Карабурма" 2. Кућна нега		1. Самостално 2. Под надзором

2. Индикације (дијагнозе по МКБ- 10):

3. Колико лекова пацијент користи у редовној терапији:

4. Да ли је пацијента у претходна три месеца било акутних стања и/или болести?

ДА НЕ

5. Подаци о лековима које пацијент тренутно користи (назив лека, доза, режим дозирања, дужина примене):

Бр.	Назив лека	АТСкод	Доза	Режим дозирања	Дужина примене
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					

5. Да ли је пацијент у претходних шест месеци имао промену терапије?

ДА НЕ

Ако је одговор потврдан навести који лек је искључен из терапије, која је била доза, режим дозирања и дужина примене, као и који је био разлог за искључење лека.

Бр.	Назив лека	АТСкод	Доза	Режим дозирања	Дужина примене	Разлог за искључење/укључење
1.						
2.						

6. Да ли је пацијент од почетка терапије имао неки од наведених симптома који се може повезати са употребом лекова?

Ако неки од симптома које је је пацијент имао није наведен, треба га навести:

- | | |
|----------------|-----------------|
| 1. осип, | 6. повраћање, |
| 2. свраб, | 7. затвор, |
| 3. копривњача, | 8. температура, |
| 4. мучнина, | 9. вртоглавица, |
| 5. пролив, | 10. главобоља. |

7. Да ли је пацијент у претходних шест месеци користио неки лек који није написан од стране лекара?

ДА НЕ

Ако је одговор потврдан, навести који је лек пацијент користио:

Бр.	Лек	АТСкод	Доза	Режим дозирања	Дужина примене
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					

8. Да ли је пацијент у претходних шест месеци чешће посећивао лекара због проблема који су у вези са употребом лекова?

ДА НЕ

9. Да ли је пацијент у претходних шест месеци контактирао хитну помоћ или је хоспитализован због могућих реакција на лекове које је користио?

ДА НЕ

Ако је одговор потврдан, навести који је био разлог позива или хоспитализације:

Напомена:

Анкета је анонимна и попуњава је здравствени радник (фармацеут или лекар) на основу одговора пацијента.

Прилог 5. Предлог интервенције

Предлог интервенције (промене терапије)

Поштовани колега, у сврху истраживања провером на могуће интеракције лекова које пацијент користи у терапији, а бху складу са најновијим фармакотерапијским препорукама за пацијенте старије животне доби предлажемо измену терапије:

1. Подаци о терапији коју пацијент тренутно користи:

Бр.	Лек	Доза	Режим дозирања	Дужина примене
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

2. Предлог измене терапије

Прилог 5. б Подаци ординирајућег лекара

(попуњава ординирајући лекар)

3. Подаци о лекару:

Године радног стажа	Специјалност (да/не); ако ДА, навести која

4. Да ли сте сагласни са предлогом измене терапије?

ДА НЕ

Ако је одговор потврдан, да ли сте предложеној измену терапије извршили:

- самостално;
- у консултацији са лекаром специјалистом.

Прилог 6. STOPP: Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions

Скраћена верзија критеријума за процену лекова који су потенцијално неадекватни за примену код старијих особа (Bradley et al, Eur J Clin Pharmacol 2012).

Набројани лекови могу да погоршају постојеће здравствено стање код особа старије животне доби (особе старије од 65 година)

A. Кардиоваскуларни систем

1. Дуготрајна примена дигоксина у дозама >125 mg са оштећеном функцијом
2. Тиазидни диуретици код пацијената са историјом гихта.
3. Неселективни β -блокатори код хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП).
4. β -блокатори у комбинацији са верапамилом.
5. Истовремена употреба аспирина и варфарина без употребе антагониста H_2 -рецептора (изузетак је циметидин, јер ступа у интеракцију са варфарином) или без употребе ИПП.
6. Монотерапија дипиридамолом у секундарној превенцији кардиоваскуларних догађаја.
7. Ацетилсалицилна киселина у дневној дози од 150 mg.

Б. Централни нервни систем и психотропни лекови

1. Трициклични антидепресиви код деменције.
2. Трициклични антидепресиви код глаукома.
3. Трициклични антидепресиви заједно са опијатима или блокаторима калцијумских канала.
4. Дуготрајна примена (дуже од месец дана) дугоделујућих бензодиазепина (нпр. хлордиазепоксид, флуразепам, нитразепам, хлоразепат) или бензодиазепина који имају дугоделујуће метаболите (нпр. диазепам).
5. Дуготрајна употреба (дуже од месец дана) неуролептика као дугоделујућих хипнотика.
6. Дуготрајна употреба (дуже од месец дана) неуролептика код Паркинсонове болести.
7. Дуготрајна употреба (дуже од месец дана) фенотиазина код пацијената са епилепсијом.
8. Употреба антихолинергика за лечење екстрапирамидалних нежељених ефеката неуролептика.
9. Продужена употреба (дуже од једне недеље) антихистаминика прве генерације (нпр. дифенхидрамин, хлорфенирамин, циклизин, прометазин).

Ц. Дигестивни систем

1. Прохлорперазин или метоклопрамид код паркинсонизма.
2. ИПП код пептичке улкусне болести у терапијској дози током 8 недеља.

Д. Респираторни систем

1. Теофилин као монотерапија за хронична опструктивна болест плућа.
2. Употреба ипратропијум у облику аеросола код глаукома.

Е. Мишићно-костни систем

1. Варфарин заједно са НСАИЛ.
2. Дуготрајна употреба кортикостероида (дуже од 3 месеца) као монотерапија реуматоидног артритиса или остеоартритиса.

Ф. Урогенитални систем

1. Антимускарински лекови за поремећаје функције мокраћне бешику код пацијената са деменцијом.
2. Антимускарински лекови код хроничног глаукома.

Г. Ендокрини систем

1. Глибенкламид или хлорпропамид код дијабетеса типа 2.

Х. Истовремена примена два или више лекова из исте терапијске групе

1. два опијата,
2. два НСАИЛ,
3. два антидепресива,
4. два инхибитора преузимања серотонина,
5. два диуретика Хенлеове петље,
6. два АЦЕ инхибитора

Прилог 7. Лекови прописани пацијентима по АТС групама и старосним категоријама

Табела 1. Лекови прописани пацијентима по АТС групама и старосним категоријама

АТС групе по старосним категоријама	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно
A	157 (12.07)	53 (4.08)	210 (16.15)	154 (11.20)	57 (4.14)	211 (15.34)
65-74 година	94 (7,23)	29 (2,23)	123 (9,46)	92 (6,69)	31 (2,25)	123 (8,94)
75-84 година	50 (3,85)	22 (1,69)	72 (5,54)	49 (3,56)	23 (1,67)	72 (5,54)
≥ 85 година	13 (1,00)	2 (0,15)	15 (1,54)	13(0,94)	3 (0,22)	16 (1,16)
B	54 (4.15)	12 (0.92)	66 (5.08)	58 (4.22)	15 (1.09)	73 (5.31)
65-74 година	31 (2,38)	5 (0,38)	36 (2,77)	36 (2,62)	8 (0,58)	44 (3,20)
75-84 година	22 (1,69)	7 (0,54)	29 (2,23)	20 (1,45)	7 (0,51)	27 (1,96)
≥ 85 година	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
C	455 (35.00)	196 (15.08)	651 (50.01)	485 (37.27)	217 (15.78)	702 (51.05)
65-74 година	266 (20,46)	103 (7,92)	369 (28,38)	289 (21,02)	113 (8,22)	402 (29,23)
75-84 година	149 (11,46)	68 (5,23)	217 (16,69)	157 (11,42)	77 (5,60)	234 (17,02)
≥ 85 година	40 (3,08)	25 (1,92)	65 (5,00)	39 (2,84)	27 (1,96)	66 (4,80)
D	3 (0.23)	1 (0.08)	4 (0.31)	3 (0.22)	0 (0.00)	3 (0.22)
65-74 година	2 (0,15)	1 (0,08)	3 (0,23)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
75-84 година	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
≥ 85 година	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
G04	41 (3.15)	63 (4.85)	104 (8.00)	43 (3.13)	62 (4.51)	105 (7.64)
65-74 година	24 (1,85)	30 (2,31)	54 (4,15)	25 (1,82)	28 (2,04)	53 (3,85)
75-84 година	17 (1,31)	24 (1,85)	41 (3,15)	18 (1,31)	25 (1,82)	43 (3,13)
≥ 85 година	0 (0,00)	9 (0,69)	9 (0,69)	0 (0,00)	9 (0,65)	9 (0,65)
H	10 (0.77)	10 (0.77)	20 (1.54)	11 (0.80)	10 (0.73)	21 (1.53)
65-74 година	5 (0,38)	6 (0,46)	11 (0,85)	6 (0,44)	6 (0,44)	12 (0,87)
75-84 година	5 (0,38)	4 (0,31)	9 (0,69)	5 (0,36)	4 (0,29)	9 (0,65)
≥ 85 година	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
HNX	1 (0.08)	3 (0.23)	4 (0.31)	2 (0.14)	3 (0.22)	5 (0.36)
65-74 година	1 (0,08)	2 (0,15)	3 (0,23)	2 (0,14)	2 (0,14)	4 (0,29)
75-84 година	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
≥ 85 година	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
L	3 (0.23)	0 (0.00)	3 (0.23)	3 (0.22)	0 (0.00)	3 (0.22)
65-74 година	3 (0,23)	0 (0,00)	3 (0,23)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)
75-84 година	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
≥ 85 година	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
M	34 (2.61)	12 (0.92)	46 (3.53)	30 (2.18)	13 (0.95)	43 (3.13)
65-74 година	21 (1,61)	5 (0,38)	26 (2,00)	21 (1,53)	7 (0,51)	28 (2,04)
75-84 година	9 (0,69)	5 (0,38)	14 (1,08)	6 (0,44)	5 (0,36)	11 (0,80)
≥ 85 година	4 (0,31)	2 (0,15)	8 (0,61)	3 (0,22)	1 (0,07)	4 (0,29)
N	79 (6.08)	59 (4.54)	138 (10.65)	81 (5.89)	62 (4.51)	143 (10.40)

65-74 година	48 (3,69)	30 (2,31)	78 (6,00)	47 (3,42)	32 (2,33)	79 (5,75)
75-84 година	23 (1,77)	21 (1,61)	44 (3,38)	25 (1,82)	22 (1,6)	47 (3,42)
≥ 85 година	8 (0,61)	8 (0,61)	16 (1,23)	9 (0,65)	8 (0,58)	17 (1,24)
R укупно	25 (1,92)	3 (0,23)	28 (2.15)	35 (2.54)	6 (0,44)	41 (2,98)
65-74 година	15 (1,15)	2 (0,15)	17 (1,31)	25 (1,82)	3 (0,22)	28 (2,04)
75-84 година	9 (0,69)	1 (0,08)	10 (0,77)	8 (0,58)	3 (0,22)	11 (0,80)
≥ 85 година	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
S	3 (0,23)	9 (0,69)	12 (0,92)	4 (0,29)	9 (0,65)	13 (0,94)
65-74 година	2 (0,15)	2 (0,15)	4 (0,31)	3 (0,22)	2 (0,14)	5 (0,36)
75-84 година	0 (0,00)	4 (0,31)	4 (0,31)	1 (0,07)	4 (0,29)	5 (0,36)
≥ 85 година	1 (0,08)	3 (0,23)	4 (0,31)	0 (0,00)	3 (0,22)	3 (0,22)
Без АТЦ	11 (0,85)	3 (0,23)	14 (1,08)	10 (0,73)	2 (0,14)	12 (0,87)
65-74 година	6 (0,46)	2 (0,15)	8 (0,61)	6 (0,44)	2 (0,14)	8 (0,58)
75-84 година	4 (0,31)	1 (0,08)	5 (0,38)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)
≥ 85 година	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)

АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група А-лекови за лечење болести дигестивног система и метаболизма; група В-лекови који делују на крв и крвотворне органе; група С-лекови који делују на кардиоваскуларни систем; група D- лекови који служе у лечењу коже и поткожног ткива; група G-уролошки лекови; група H-хормони за системску примену; група HNX-биљни лекови; груп L-антинеопластици и имуномодулатори; група M-лекови за лечење мишићно-костног система; група N-лекови који делују на нервни систем; група R-лекови за лечење болести респиратног система; група S-лекови за лечење обољења ока и уха; %-проценат у доносу на укупан број прописаних рецепата.

Прилог 8. Лекови прописани пацијентима по АТС групама

Табела 1. Лекови група А – лекови који делују на алиментарни тракт и метаболизам

АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Група I	Група II	Укупно	Група I	Група II	Укупно
A02	25 (1,92)	18 (1,35)	43 (3,31)	26 (1,89)	18 (1,31)	44 (3,20)
есомепразол	2 (0,15)	1 (0,08)	3 (0,23)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
омепразол	7 (0,54)	1 (0,08)	8 (0,61)	4 (0,29)	1 (0,07)	5 (0,36)
пантопразол	15 (1,15)	16 (1,23)	31 (2,38)	19 (1,38)	17 (1,24)	36 (2,62)
ранитидин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
A03	1 (0,08)	1 (0,08)	2 (0,15)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
метоклопрамид	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
симетикон	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
A07	4 (0,31)	2 (0,15)	6 (0,46)	3 (0,22)	2 (0,14)	5 (0,36)
лактобацилус ацидофилус	1 (0,08)	2 (0,15)	3 (0,23)	0 (0,00)	2 (0,14)	2 (0,14)
месалазин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
сулфасалазин	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
A09	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
панкреатин	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
A10	85 (6,54)	11 (0,85)	96 (7,38)	84 (6,11)	13 (0,94)	97 (7,05)
емпаглифозин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
гликазид	11 (0,85)	3 (0,23)	14 (1,08)	11 (0,80)	4 (0,29)	15 (1,09)
глимепирид	5 (0,38)	1 (0,08)	6 (0,46)	5 (0,36)	0 (0,00)	5 (0,36)
инсулин аспарт протамин/инсулин аспарт	8 (0,61)	0 (0,00)	8 (0,61)	8 (0,58)	0 (0,00)	8 (0,58)
инсулин гларгин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
инсулин изофан хумани/инсулин регулар	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)
инсулин НПХ	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
метформин	53 (4,02)	7 (0,54)	60 (4,61)	51 (3,71)	8 (0,58)	59 (2,84)
саксаглиптин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
ситаглиптин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
A11	20 (1,54)	17 (1,31)	37 (2,85)	19 (1,38)	18 (1,31)	37 (2,69)
аскорбинска киселина	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
калцитриол	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
холекалциферол	18 (1,38)	16 (1,23)	34 (2,61)	16 (1,16)	19 (1,38)	35 (2,54)
витамин Б	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
A12	4 (0,31)	0 (0,00)	4 (0,31)	4 (0,29)	1 (0,07)	5 (0,36)
калцијум карбонат	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
калијум хлорид	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	1 (0,07)	3 (0,22)
A16	18 (1,35)	3 (0,23)	21 (1,61)	17 (1,27)	3 (0,22)	20 (1,45)
тиоктинска ликелина	18 (1,38)	3 (0,23)	21 (1,61)	17 (1,24)	3 (0,22)	20 (1,45)
A укупно	157 (12,07)	53 (4,08)	210 (16,15)	154 (11,20)	57 (4,14)	211 (15,34)

АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; А-лекови за лечење болести дигестивног система и метаболизма; А02-лекови за поремећаје ацидитета; А03-лекови за лечење функционалних гастроинтестиналних поремећаја; А07-антидијаројци, интестинални антиинфламаторни и антиинфектни лекови; А09-дигестиви, укључујући и ензиме; А10- лекови који се употребљавају у дијабетесу; А11- витамини; А12-минерали; А16- остали лекови који делују на болести дигестивног систем аи метаболизма.

Табела 2. Лекови група В- лекови који делују на крв и крвотворне органе						
АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Група I	Група II	Укупно	Група I	Група II	Укупно
B01	43 (3,31)	5 (0,35)	48 (3,69)	49 (3,56)	9 (0,65)	58 (4,22)
аценокумарол	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
апиксабан	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
АСК	29 (2,23)	0 (0,00)	29 (2,23)	31 (2,25)	1 (0,07)	32 (2,33)
аспирин/дипиридамо	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
клопидогрел	5 (0,39)	2 (0,15)	7 (0,54)	6 (0,44)	2 (0,14)	8 (0,58)
клопидогрел/аспирин	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
дабигатран	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
тикагрелор	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
тиклопидин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
ривароксабан	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
варфарин	5 (0,39)	1 (0,08)	6 (0,46)	5 (0,36)	4 (0,29)	9 (0,69)
B03	11 (0,85)	7 (0,54)	18 (1,38)	9 (0,65)	6 (0,44)	15 (1,09)
гвожђе карбоксималтоза	4 (0,31)	1 (0,08)	5 (0,39)	4 (0,29)	1 (0,07)	5 (0,36)
гвожђе фумарат	2 (0,15)	3 (0,23)	5 (0,39)	1 (0,07)	2 (0,14)	3 (0,22)
фолна киселина	5 (0,39)	3 (0,23)	8 (0,61)	4 (0,29)	3 (0,22)	7 (0,51)
В укупно	54 (4,15)	12 (0,92)	66 (5,08)	58 (4,22)	15 (1,09)	73 (5,31)

АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; код В-лекови који делују на крв и крвотворне органе; B01-антитромботичка средства (антикоагуланси); B03-антианемици; АСК-ацетил салицилна киселина.

Табела 3. Лекови група С-лекови који делују на кардиоваскуларни систем						
АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Група I	Група II	Укупно	Група I	Група II	Укупно
C01	63 (0,12)	26 (2,00)	89 (6,85)	69 (5,02)	28 (2,04)	97 (7,05)
амиодарон	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	3 (0,22)	1 (0,07)	4 (0,29)
дигоксин	9 (0,69)	0 (0,00)	9 (0,69)	7 (0,51)	1 (0,07)	8 (0,58)
изосорбид динитрат	4 (0,31)	5 (0,39)	9 (0,69)	6 (0,44)	4 (0,51)	10 (0,73)
изосорбид монокитрат	16 (1,23)	8 (0,65)	23 (1,77)	15 (1,09)	9 (0,65)	24 (1,74)
нитроглицерин сублингвал	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	4 (0,29)	0 (0,00)	4 (0,29)
петаеритрол тетраитрат	5 (0,38)	2 (0,15)	7 (0,54)	5 (0,36)	2 (0,14)	7 (0,51)
пропафенон	6 (0,46)	6 (0,46)	12 (0,92)	9 (0,65)	6 (0,44)	15 (1,09)
триметазидин	19 (1,46)	5 (0,38)	24 (1,85)	20 (1,45)	5 (0,36)	25 (1,82)
C02	7 (0,54)	3 (0,54)	10 (0,77)	7 (0,51)	2 (0,14)	9 (0,65)
доксазосин	3 (0,23)	0 (0,00)	3 (0,23)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)
метилдопа	2 (0,15)	2 (0,15)	4 (0,31)	2 (0,14)	1 (0,07)	3 (0,22)
моксонидин	2 (0,15)	1 (0,08)	3 (0,23)	2 (0,14)	1 (0,07)	3 (0,22)
C03	48 (3,69)	16 (1,23)	64 (4,92)	50 (3,63)	19 (1,38)	69 (5,02)
амилорид/хидрохлортиазид	3 (0,23)	0 (0,00)	3 (0,23)	4 (0,29)	0 (0,00)	4 (0,29)
амилорид/метиклотиазид	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
буметанид	1 (0,08)	1 (0,08)	2 (0,15)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
фуросемид	10 (0,77)	0 (0,00)	10 (0,77)	13 (0,94)	2 (0,14)	15 (1,09)
хидрохлортиазид	5 (0,38)	3 (0,23)	8 (0,61)	6 (0,44)	3 (0,22)	9 (0,65)
индапамид	22 (1,69)	11 (0,85)	33 (2,54)	20 (1,45)	12 (0,87)	32 (2,33)
спиронолактон	7 (0,54)	0 (0,00)	7 (0,54)	7 (0,51)	0 (0,00)	7 (0,51)
C04	15 (1,15)	3 (0,23)	18 (1,38)	15 (1,09)	3 (0,22)	18 (1,31)
ерголид месилат	4 (0,31)	0 (0,00)	4 (0,31)	4 (0,29)	0 (0,00)	4 (0,29)
пентоксифилин	11 (0,85)	3 (0,23)	14 (1,08)	11 (0,80)	3 (0,22)	14 (1,02)
C05	4 (0,31)	2 (0,15)	6 (0,46)	4 (0,29)	2 (0,14)	6 (0,44)
диосмин	4 (0,31)	1 (0,08)	5 (0,38)	4 (0,29)	1 (0,07)	5 (0,36)
диосмин/хисперидин	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
C07	98 (7,54)	38 (2,92)	136 (10,46)	100 (7,27)	40 (2,91)	140 (10,18)
атенолол	1 (0,08)	2 (0,15)	3 (0,23)	1 (0,07)	2 (0,14)	3 (0,22)
биспролол	47 (3,65)	17 (1,31)	64 (4,92)	48 (3,49)	16 (1,16)	64 (4,65)
карведилол	4 (0,31)	2 (0,15)	6 (0,46)	5 (0,36)	2 (0,15)	7 (0,51)
меторолол	35 (2,69)	10 (0,77)	45 (3,46)	34 (2,47)	12 (0,87)	46 (3,34)
небиволол	8 (0,61)	2 (0,15)	10 (0,77)	8 (0,58)	2 (0,14)	10 (0,73)
небиволол/хидрохлортиазид	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
пропранолол	2 (0,15)	4 (0,31)	6 (0,46)	2 (0,14)	5 (0,36)	7 (0,51)
соталол	1 (0,08)	1 (0,08)	2 (0,15)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,15)
C08	59 (4,54)	21 (1,61)	80 (6,15)	67 (4,87)	26 (1,89)	93 (6,76)
амлодипин	31 (2,38)	16 (1,23)	47 (3,61)	35 (2,54)	16 (1,16)	51 (3,71)
дилтиазем	2 (0,15)	1 (0,08)	3 (0,23)	2 (0,14)	2 (0,14)	4 (0,29)
фелодипин	13 (1,00)	2 (0,15)	15 (1,15)	12 (0,87)	3 (0,22)	15 (1,09)
лерканидипин	4 (0,31)	0 (0,00)	4 (0,31)	6 (0,44)	3 (0,22)	9 (0,65)
нифедипин	7 (0,54)	2 (0,15)	9 (0,69)	10 (0,73)	2 (0,14)	12 (0,87)

верапамил	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,15)
C09	124 (9,54)	69 (5,31)	193 (14,85)	132 (9,60)	79 (5,74)	211 (15,34)
бисопролол/хидрохлортиазид	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	3 (0,22)	1 (0,07)	4 (0,29)
каптоприл	10 (0,77)	0 (0,00)	10 (0,77)	10 (0,73)	1 (0,07)	11 (0,80)
цилазаприл	3 (0,23)	4 (0,31)	7 (0,54)	3 (0,22)	4 (0,29)	7 (0,51)
цилазаприл/хидрохлортиазид	3 (0,23)	2 (0,15)	5 (0,38)	3 (0,22)	2 (0,14)	5 (0,36)
еналаприл	11 (0,85)	19 (1,46)	30 (2,31)	13 (0,94)	15 (1,09)	28 (2,04)
еналаприл/хидрохлортиазид	7 (0,54)	1 (0,08)	8 (0,61)	6 (0,74)	2 (0,14)	8 (0,58)
фелодипин/рамиприл	3 (0,23)	1 (0,08)	4 (0,31)	3 (0,22)	1 (0,07)	4 (0,29)
фосиноприл	14 (1,08)	9 (0,69)	23 (1,77)	13 (0,94)	13 (0,94)	26 (1,89)
фосиноприл/хидрохлортиазид	12 (0,92)	2 (0,15)	14 (1,08)	12 (0,87)	2 (0,15)	14 (1,02)
лизиноприл	1 (0,08)	1 (0,08)	2 (0,15)	1 (0,07)	2 (0,14)	3 (0,22)
лизиноприл/амлодипин	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
лизиноприл/хидрохлортиазид	3 (0,23)	1 (0,08)	4 (0,31)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)
лосартан	7 (0,54)	4 (0,31)	11 (0,85)	8 (0,58)	5 (0,36)	13 (0,94)
лосартан/хидрохлортиазид	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
периндоприл	3 (0,23)	2 (0,15)	5 (0,38)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
периндоприл/амлодипин	4 (0,31)	0 (0,00)	4 (0,31)	4 (0,29)	1 (0,07)	5 (0,36)
периндоприл/амлодипин/индапамид	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
периндоприл/индапамид	3 (0,23)	1 (0,08)	4 (0,31)	4 (0,29)	4 (0,29)	8 (0,58)
квинаприл	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
квинаприл/хидрохлортиазид	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
рамиприл	20 (1,54)	11 (0,85)	31 (2,38)	21 (1,15)	16 (1,16)	37 (2,69)
рамиприл/хидрохлортиазид	8 (0,61)	6 (0,46)	14 (1,08)	8 (0,58)	3 (0,22)	11 (0,80)
телмисартан	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
телмисартан/хидрохлортиазид	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
валсартан	3 (0,23)	1 (0,08)	4 (0,31)	2 (0,14)	1 (0,07)	3 (0,22)
валсартан/хидрохлортиазид	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
зофеноприл	2 (0,15)	3 (0,23)	5 (0,38)	3 (0,22)	4 (0,29)	7 (0,51)
C10	37 (0,28)	18 (1,38)	55 (0,42)	41 (2,98)	18 (1,31)	59 (4,29)
аторватстанин	12 (0,92)	7 (0,54)	19 (1,46)	15 (1,09)	7 (0,51)	22 (1,60)
ципрофibrат	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
фенофibrат	9 (0,69)	2 (0,15)	11 (0,85)	9 (0,65)	2 (0,14)	11 (0,80)
правастатин	1 (0,08)	2 (0,15)	3 (0,23)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
росувастатин	5 (0,38)	2 (0,15)	7 (0,54)	5 (0,36)	3 (0,22)	8 (0,58)
симвастатин	10 (0,77)	4 (0,31)	14 (1,08)	10 (0,73)	5 (0,36)	15 (1,09)
C укупно	455 (35,00)	196 (15,08)	651 (50,01)	485 (37,27)	217 (15,78)	702 (51,05)

АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група С- лекови који делују на кардиоваскуларни систем; C01-лечење обољења срца; C02-антихипертензивни; C03-диуретици; C04-периферни вазодилатори; C05-вазопротективи; C07-блокатори β-адренергичких рецептора; C08-блокатори калцијумских канала; C09-лекови који делују на ренин-ангиотезин систем; C10-средства која смањују липиде у крви.

Табела 4. Лекови група D –лекови који служе за лечење коже и поткожног ткива						
АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Група I	Група II	Укупно	Група I	Група II	Укупно
D06	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
фусидинска киселина	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
D07	3 (0,23)	0 (0,00)	3 (0,23)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)
бетаметазон/салицина	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
флуоцинолон ацетонид	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
/неомицин сулфат	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
флуоцинолон ацетонид	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
D укупно	3 (0,23)	1 (0,08)	4 (0,31)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)

АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група D –лекови који служе за лечење коже и поткожног ткива; D06-антибиотици и хемопрапаретици за дерматолошку примену; D07-кортикостероиди, дерматолошки препарати.

Табела 5. Лекови група G-уролошки лекови						
АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно
G04	41 (3.15)	63 (4.85)	104 (8.00)	43 (3.13)	62 (4.51)	105 (7.64)
дутастерид	1 (0,08)	6 (0,46)	7 (0,54)	1 (0,07)	4 (0,29)	5 (0,36)
финастерид	11 (0,85)	17 (1,31)	28 (2,15)	11 (0,80)	20 (1,54)	31 (2,25)
мебеверин	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
хидрохлорид						
сереноа репенс	1 (0,08)	2 (0,15)	4 (0.31)	1 (0,07)	2 (0,14)	3 (0,22)
солифенадин	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,15)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
тамсулосин	27 (2,08)	35 (2,69)	62 (4,77)	29 (2,11)	35 (2,54)	64 (4,65)
толтеродин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
G04	41 (3.15)	63 (4.85)	104 (8.00)	43 (3.13)	62 (4.51)	105 (7.64)
АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група G04-уролошки лекови.						

Табела 6. Лекови група H03-хормони за системску примену						
АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно
левотироксин	10 (0,77)	10 (0,77)	20 (1.54)	11 (0.80)	10 (0.73)	21 (1.53)
H03	10 (0.77)	10 (0.77)	20 (1.54)	11 (0.80)	10 (0.73)	21 (1.53)
АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група H03-хормони за системску примену.						

Табела 7. Лекови група HNX- биљни лекови						
АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно
гинкго билоба	1 (0,08)	3 (0,23)	4 (0.31)	2 (0,14)	3 (0,22)	5 (0,36)
HNX	1 (0.08)	3 (0.23)	4 (0.31)	2 (0.14)	3 (0.22)	5 (0.36)
АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група HNX- биљни лекови.						

Табела 8. Лекови група L- антинеопластици и имуномодулатори						
АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно
L01	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
метотрексат	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
L04	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
азатиоприн	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
L укупно	3 (0.23)	0 (0.00)	3 (0.23)	3 (0.22)	0 (0.00)	3 (0.22)
АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група L- антинеопластици и имуномодулатори.						

Tabela 9. Лекови група М-лекови за лечење мишићно костни систем

АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	п (%) Група I	п (%) Група II	п (%) Укупно	п (%) Група I	п (%) Група II	п (%) Укупно
M01	14 (1,08)	2 (0,15)	16 (1,23)	11 (0,80)	4 (0,29)	15 (1,09)
диклофенак	10 (0,77)	0 (0,00)	10 (0,77)	7 (0,51)	0 (0,00)	7 (0,51)
глюкозамин сулфат	1 (0,08)	2 (0,15)	3 (0,23)	1 (0,07)	4 (0,29)	5 (0,36)
ибупрофен	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
мелокиксм	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
M03	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
тиназидин	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
M04	17 (1,31)	2 (0,15)	19 (1,46)	15 (1,09)	2 (0,14)	17 (1,24)
алопуринол	15 (1,15)	2 (0,15)	17 (1,31)	13 (0,94)	2 (0,14)	15 (1,09)
фебуксосат	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
M05	3 (0,23)	8 (0,61)	11 (0,85)	3 (0,22)	6 (0,44)	9 (0,65)
алендронат	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
алендронат/холекалциферол	2 (0,15)	1 (0,08)	3 (0,23)	2 (0,14)	1 (0,07)	3 (0,22)3
деносумаб	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
ибандронат	1 (0,08)	5 (0,38)	6 (0,46)	1 (0,07)	4 (0,29)	5 (0,36)
М укупно	34 (2,61)	12 (0,92)	46 (3,53)	30 (2,18)	13 (0,95)	43 (3,13)

АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група М- лекови за лечење мишићно костни систем; M01- антиинфламаторни и антиреуматски лекови; M03-мишићни релаксанти (миорелаксанти); M04-препарати за лечење гихта; M05- лекови за лечење обољења костију (лекови који делују на структуру и минерализацију кости).

Табела 10. Лекови група N-лекови који делују на нервни систем

АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Група I	Група II	Укупно	Група I	Група II	Укупно
N02	5 (0,38)	3 (0,23)	8 (0,61)	4 (0,29)	3 (0,22)	7 (0,51)
ацетаминофен	4 (0,31)	3 (0,23)	7 (0,54)	3 (0,22)	3 (0,22)	6 (0,44)
кофеин/ацетаминофен/пропифеназон	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
N03	5 (0,38)	1 (0,08)	6 (0,46)	5 (0,36)	1 (0,07)	6 (0,44)
габапентин	2 (0,15)	1 (0,08)	3 (0,23)	2 (0,14)	1 (0,07)	3 (0,23)
прегабалин	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
валпроинска киселина	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
N04	0 (0,00)	3 (0,23)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)	3 (0,23)
амантадин	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
леводопа/бензеразид	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
N05	57 (4,38)	50 (3,85)	107 (8,23)	60 (4,36)	53 (3,85)	113 (8,22)
алпразолам	3 (0,23)	1 (0,08)	4 (0,31)	4 (0,29)	1 (0,07)	5 (0,36)
бромазепам	41 (3,15)	36 (2,77)	77 (5,92)	42 (3,05)	39 (2,84)	81 (5,89)
диазепам	7 (0,54)	3 (0,23)	10 (0,77)	9 (1,24)	4 (0,29)	13 (0,94)
лоразепам	3 (0,23)	8 (0,61)	11 (0,85)	2 (0,14)	6 (0,44)	8 (0,58)
мидазолам	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
нитразепам	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,14)	2 (0,14)
сулпирид	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
золпидем	2 (0,15)	1 (0,08)	3 (0,23)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
N06	8 (0,61)	4 (0,31)	12 (0,92)	8 (0,58)	4 (0,29)	12 (0,87)
циталопрам	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
дулоксетин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
есциталопрам	1 (0,08)	1 (0,08)	2 (0,15)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
флуоксетин	2 (0,15)	1 (0,08)	3 (0,23)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
миртазапин	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
сертралин	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
тразодон	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
винпоцетин	2 (0,15)	1 (0,08)	3 (0,23)	2 (0,14)	1 (0,07)	3 (0,22)
N07	1 (0,08)	1 (0,08)	2 (0,54)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
бетахистин дихидрохлорид	1 (0,08)	1 (0,08)	2 (0,15)	1 (0,07)	1 (0,07)	2 (0,14)
N укупно	79 (6,08)	59 (4,54)	138 (10,65)	81 (5,89)	62 (4,51)	143 (10,40)

АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група N-лекови који делују на нервни систем; N02-аналгетици; N03-антиепилептици; N04-антипаркинсоничари; N05-психолептици; N06-психоаналептици; N07-остали лекови који делују на нервни систем.

Табела 11. Лекови група R- лекови који делују на респираторни систем

АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	п (%) Група I	п (%) Група II	п (%) Укупно	п (%) Група I	п (%) Група II	п (%) Укупно
R01	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
флутиказон фураат	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
мометазон инхал.	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
R03	25 (1,92)	3 (0,23)	28 (2,15)	32 (2,33)	6 (0,44)	38 (2,76)
аминофилин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
будесонид/формотерол	6 (0,46)	0 (0,00)	6 (0,46)	4 (0,29)	0 (0,00)	4 (0,29)
будесонид	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
циклесонид инхал.	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
фенотерол/ипратропиум	7 (0,54)	1 (0,08)	8 (0,61)	11 (0,80)	3 (0,22)	14 (1,02)
формотерол фуларат	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
индакатерол	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
монтелукаст	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
салбутамол	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
салметерол	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
салметерол/флутиказон	5 (0,38)	0 (0,00)	5 (0,38)	5 (0,36)	0 (0,00)	5 (0,36)
теофилин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
тиотропиум	4 (0,31)	0 (0,00)	4 (0,31)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)
умеклидинијум бромид	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
вилантерол/флутиказон фураат	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,14)	0 (0,00)	2 (0,14)
R05	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
бромхексин хлорид	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
Р укупно	25 (1,92)	3 (0,23)	28 (2,15)	35 (2,54)	6 (0,44)	41 (2,98)

АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група R- лекови који делују на респираторни систем; R01 -назални препарати; R03-лекови који се примењују у опструктивним болестим плућа; R05-лекови против кашља и прехладе.

Табела 12. Лекови група S-лекови за лечење обољења ока и уха

АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	п (%) Група I	п (%) Група II	п (%) Укупно	п (%) Група I	п (%) Група II	п (%) Укупно
бацитрацин/хидрокортизон	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
биматопрост	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
дорзоламид	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
латанопрост	0 (0,00)	3 (0,23)	3 (0,23)	0 (0,00)	3 (0,22)	3 (0,22)
тафлупрост	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
тимолол	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,15)	1 (0,07)	2 (0,14)	3 (0,22)
тимолол/дорзоламид	0 (0,00)	2 (0,15)	2 (0,15)	0 (0,00)	2 (0,14)	2 (0,14)
тимолол/латанопрост	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
травупрост	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
S01	3 (0,23)	9 (0,69)	12 (0,92)	4 (0,29)	9 (0,65)	13 (0,94)

АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група S-лекови за лечење обољења ока и уха.

Табела 13. Лекови без АТС кода– суплементи и дијетететска средства

АТС група лека	Прва анкета n=1300			Друга анкета n=1375		
	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно	n (%) Група I	n (%) Група II	n (%) Укупно
аскорбинска киселина	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
коензим Q 10	2 (0,15)	1 (0,08)	3 (0,23)	2 (0,14)	1 (0,07)	3 (0,22)
глукозамин сулфат	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
магнезијум суплемент	3 (0,23)	1 (0,08)	4 (0,31)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)
мебеверин хлорид	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,07)	1 (0,07)
Mg+В витамин	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
омега 3 масне киселине	3 (0,23)	0 (0,00)	3 (0,23)	3 (0,22)	0 (0,00)	3 (0,22)
цинк+селен	1 (0,08)	0 (0,00)	1 (0,08)	1 (0,07)	0 (0,00)	1 (0,07)
Без АТЦ	11 (0.85)	3 (0.23)	14 (1.08)	10 (0.73)	2 (0.14)	12 (0.87)

АТС-анатомско терапијско хемијска класификација лекова; група лекови без АТС– суплементи и дијетететска средства.