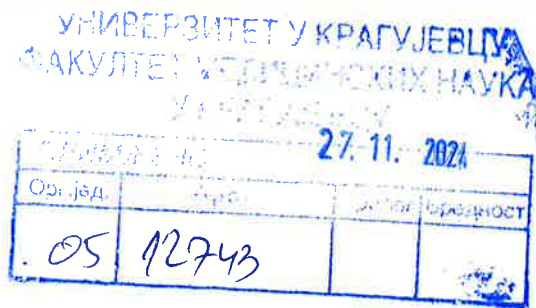




ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника		
Кандидат	Иван Р. Миловановић		
Ментор	Доц. др Ана Пејчић		
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	26.11.2024.		

Овим потврђујем да је наведена докторска дисертација оригинална и да представља резултат оригиналног рада докторанда. Такође, потврђујем да су поштована академска правила при цитирању, навођењу извора и сл. Подударање текста ове дисертације са другим изворима чини свега 9% укупно. Подударање текста у највећем делу које није последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, односи се на претходно публиковане резултате у истраживањима која су имала примењену исту или сличну методологију, као и на резултате који су проистекли из истраживања спроведеног у оквиру ове докторске дисертације.

Овај извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за одбрану може наставити.

Датум

27.11.2024.

ПОТПИС МЕНТОРА

Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника

By Иван Миловановић



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
БРОЈ: IV-03-825/1
ДАТУМ: 14.11.2024. ГОДИНЕ
КРАГУЈЕВАЦ

¹
УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Иван Р. Миловановић

**Интеракције између лекова код
хоспитализованих уролошких
болесника**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Ivan R. Milovanović

**Interakcije između lekova kod
hospitalizovanih uroloških bolesnika**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Ivan R. Milovanović

Drug-drug interactions in hospitalized urological patients

³
Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор
Име и презиме: Иван Р. Миловановић
Датум и место рођења: 29.12.1979. године, Крагујевац, Република Србија
Садашње запослење: Специјалиста урологије, субспецијалиста онкологије, Клиника за урологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац
Докторска дисертација
Наслов: Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника
Број страница: 92
Број слика: 9
Број библиографских података: 185
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу; Клиника за урологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац.
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Доц. др Ана Пејчић, доцент за ужу научну област Фармакологија и токсикологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Датум пријаве теме:
14.05.2023. године
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације:
Одлука бр. IV-03-681/37 од 14.09.2023. године

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

Autor
Ime i prezime: Ivan R. Milovanović
Datum i mesto rođenja: 29.12.1979. godine, Kragujevac, Republika Srbija
Sadašnje zaposlenje: Specijalista urologije, subspecijalista onkologije, Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Kragujevac
Doktorska disertacija
Naslov: Interakcije između lekova kod hospitalizovanih uroloških bolesnika
Broj stranica: 92
Broj slika: 9
Broj bibliografskih podataka: 185
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu; Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Kragujevac.
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: Doc. dr Ana Pejčić, docent za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Datum prijave teme:
14.05.2023. godine
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije:
Odluka br. IV-03-681/37 od 14.09.2023. godine

DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

Author
Name and surname: Ivan R. Milovanović
Date and place of birth: 29.12.1979., Kragujevac, Republic of Serbia
Current employment: Urology specialist, oncology subspecialist, Clinic of Urology, University Clinical Center Kragujevac
Doctoral Dissertation
Title: Drug-drug interactions in hospitalized urological patients
No. of pages: 92
No. of images: 9
No. of bibliographic data: 185
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac; Clinic of Urology, University Clinical Center Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Assist. Prof. Ana Pejčić, Assistant Professor of Pharmacology and Toxicology at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Topic Application Date:
14.05.2023.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:
IV-03-681/37, 14.09.2023.

Сажетак

Увод: Хоспитализовани уролошки болесници током лечења могу бити изложени већем броју лекова, а због често присутних коморбидитета који захтевају фармаколошку терапију код ових болесника се мора водити рачуна о интеракцијама између лекова.

Материјал и методе: Спроведена је опсервациона ретроспективна кохортна клиничка студија на Клиници за урологију Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу. *Lexicomp*® база је коришћена за детекцију потенцијалних интеракција између лекова. Статистичка обрада података извршена је употребом *SPSS* софтверског пакета верзија 18.

Резултати: Укупно је 220 болесника укључено у студију. Више од половине болесника било је изложено барем једној потенцијалној интеракцији између лекова на пријему (57,3%) и отпусту (63,6%), док је 95% било изложено током хоспитализације. Укупан број и број потенцијалних интеракција у оквиру појединачних категорија (*B, C, D, X*) био је највећи током хоспитализације, а најмањи на пријему. Са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова без обзира на категорију потенцијалне интеракције у барем једној фази били су удружени дужина хоспитализације, аритмије, деменција, било који степен инсуфицијенције бубрега, малигно обољење, оперативно лечење током хоспитализације, број прописаних лекова и различите фармаколошке групе лекова, док су протективан ефекат у барем једној фази имали старост, исхемијска болест срца, хипертензија и развој инфекције током хоспитализације. Ефекат једног фактора (бубрежне колике) зависио је од фазе лечења и категорије потенцијалне интеракције.

Закључак: Здравствени радници би требало да обрате посебну пажњу на болеснике код којих су присутни фактори који могу повећати број потенцијалних интеракција и да код њих редовно врше скрининг на потенцијалне интеракције између лекова.

Кључне речи: урологија, интеракције између лекова, пријем, хоспитализација, отпуст, фактори ризика.

Abstract

Introduction: Hospitalized urological patients may be exposed to a large number of drugs during treatment, and many of them often have other comorbidities that require pharmacological therapy, so there is a need for vigilance regarding drug-drug interactions in these patients.

Material and methods: An observational ²retrospective cohort clinical study was conducted at the Clinic of Urology of the University Clinical Centre in Kragujevac. The Lexicomp® database was used to detect potential drug-drug interactions. Statistical analysis was performed using SPSS software package version 18.

Results: A total of 220 patients were included in the study. More than half of the patients were exposed to at least one potential drug-drug interaction on admission (57.3%) and discharge (63.6%), while 95% were exposed during hospitalization. The total number and the ²number of potential drug-drug interactions within individual categories (B, C, D, X) was highest during hospitalization and lowest on admission. Length of hospitalization, arrhythmias, dementia, any degree of renal failure, cancer, surgery during hospitalization, number of prescribed drugs and different pharmacological drug groups were associated with a higher ²number of potential drug-drug interactions regardless of the category in at least one stage, while age, ischemic heart disease, hypertension and development of infection during hospitalization had a protective effect. The effect of one factor (renal colic) depended on the treatment stage and category of potential drug-drug interaction.

Conclusion: Healthcare professionals should pay special attention to patients with factors that may increase number of potential drug-drug interactions and regularly perform screening for potential drug-drug interactions in these patients.

Key words: urology, drug-drug interactions, admission, hospitalization, discharge, ³risk factors.

Садржај

1	УВОД	1
1.1	Уролошка обољења	1
1.1.1	Дефиниција и клиничка слика	1
1.1.1.1	Инфекције мокраћних органа и мушких полних органа	1
1.1.1.2	Тумори мокраћних органа и мушких полних органа	5
1.1.1.3	Бенигна хиперплазија простате	7
1.1.1.4	Калкулоза	8
1.1.2	Епидемиологија	9
1.1.3	Лечење уролошких болесника	10
1.1.3.1	Општи принципи лечења	10
1.1.3.2	Фармакотерапија	14
1.1.3.3	Хируршко лечење	22
1.2	Интеракције између лекова	23
1.2.1	Дефиниција	23
1.2.2	Епидемиологија и клинички значај	23
1.2.3	Механизам настанка интеракција између лекова	24
1.2.4	Алати за идентификацију интеракција између лекова	25
1.2.5	Интеракције између лекова код уролошких болесника	26
1.2.5.1	Преваленција	26
1.2.5.2	Приказ неких од најзначајнијих интеракција у које ступају лекови које користе уролошки болесници	28
1.2.5.3	Фактори ризика	30
2	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	32
2.1	Циљеви студије	32
2.2	Хипотезе студије	32
3	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	33
3.1	Врста студије	33
3.2	Популација која се истраживала	33
3.3	Узорковање	33
3.4	Варијабле које су мерене у студији	33
3.5	Снага студије и величина узорка	35
3.6	Статистичка обрада података	36
4	РЕЗУЛТАТИ	37
4.1	Основне карактеристике испитаника	37
4.2	Потенцијалне интеракције између лекова	40
4.2.1	Број потенцијалних интеракција између лекова	40
4.2.2	Карактеристике потенцијалних интеракција између лекова	41
4.2.3	Опис најчешћих потенцијалних интеракција између лекова	44
4.2.3.1	Пријем	44
4.2.3.2	Хоспитализација	48
4.2.3.3	Отпуст	53
4.2.4	Могући клинички исходи потенцијалних интеракција између лекова	57
4.2.4.1	Пријем	57
4.2.4.2	Хоспитализација	57
4.2.4.3	Отпуст	58
4.2.5	Савети за поступак са болесником	59
4.2.5.1	Пријем	59
4.2.5.2	Хоспитализација	60
4.2.5.3	Отпуст	61

1		
4.3	Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова	63
4.3.1	Пријем	63
4.3.2	Хоспитализација.....	66
4.3.3	Отпуст.....	69
4.3.4	Упоредни приказ фактора по фазама	71
5	ДИСКУСИЈА	73
6	ЗАКЉУЧЦИ.....	80
7	ЛИТЕРАТУРА.....	82

1 УВОД

1.1 Уролошка обољења

1.1.1 Дефиниција и клиничка слика

Урологија је грана медицине која се бави болестима уринарног (мокраћног) система мушкараца и жена и репродуктивног система мушкараца [1]. Међу овим болестима, инфекције и тумори ових анатомских регија се често сврставају међу најзначајније болести у хуманој медицини, а у релевантне и релативно честе уролошке поремећаје спадају и бенигна хиперплазија простате и појава калкулозе [2]. Клиничка слика уролошких обољења зависи од њихове локализације и природе [3]. Најчешћи симптоми и знаци који захтевају преглед уролога су дизурија тј. болно и/или отежано мокрење, немогућност пражњења мокраћне бешике (ретенција урина), учестало мокрење (полакиурија), невољно мокрење (инконтиненција урина), ноћно мокрење (никтурија или ноктурија), испрекидан млаз урина, осећај пецкања приликом мокрења, болови у слабинама, доњем делу леђа или карлици, појава крви у урину (хематурија), импотенција тј. ерекtilна дисфункција (немогућност постизања и одржавања ерекције), оток тестиса, бол тестиса итд. [3–5]. У пракси се често среће и термин симптоми доњег дела уринарног тракта који обухвата две групе симптома, а то су опструктивни симптоми (симптоми мокрења/пражњења) и иритативни симптоми (симптоми пуњења/складиштења мокраћне бешике) [6–8]. Опструктивни симптоми обухватају отежано отпочињање мокрења (чекање на млаз), појаву слабог млаза уз терминално капање, продужено измокравање, осећај непотпуног измокравања и немогућност мокрења, док иритативни симптоми обухватају учестало мокрење, ургентну инконтиненцију, ургенцију тј. императивни нагон на мокрење и ноктурију [6–8]. У даљем тексту биће описане најзначајније карактеристике одабраних релевантних уролошких болести.

1.1.1.1 Инфекције мокраћних органа и мушких полних органа

Према Европској асоцијацији за урологију у уролошке инфекције спадају циститис, пијелонефритис, рекурентне уринарне инфекције, уринарне инфекције повезане са употребом уринарног катетера, инфекције које се јављају код мушкараца и уросепса [9]. Европска асоцијација за урологију даље дели ове уролошке инфекције на компликоване и некомпликоване [9]. Некомпликоване инфекције се дефинишу као акутне, спорадичне или рекурентне инфекције доњег уринарног тракта (некомпликовани циститис) и/или горњег уринарног тракта (некомпликовани пијелонефритис) које се јављају код жена које нису трудне и које немају присутне релевантне познате анатомске или функционалне абнормалности уринарног тракта или коморбидитете [9]. С друге стране, компликоване инфекције уринарног тракта обухватају све оне инфекције које се по дефиницији не могу сврстати у некомпликоване, а оне у ужем смислу обухватају инфекције са већом вероватноћом за појаву компликованог тока, тј. оне које се јављају код мушкараца, трудница, болесника који имају релевантне анатомске или функционалне абнормалности уринарног тракта, стални уринарни катетер, бубрежна обољења и/или болесника са другим пратећим имунокомпромитованим болестима као што је нпр. дијабетес [9,10]. Компликоване инфекције имају већи ризик за појаву рецидива, прелазак у хроничну форму, прогресију или појаву озбиљног исхода у односу на некомпликоване инфекције [10]. Рекурентне инфекције се дефинишу као понављање некомпликованих и/или

компликованих инфекција најмање три пута годишње или два пута у последњих шест месеци [9].

Асимптоматска бактериурија се дефинише као присуство бактерија у урину у броју $\geq 10^5$ бактеријских колонија/ml које су изоловане из урина који је узоркован на одговарајући начин код особе која нема симптоме инфекције уринарног тракта [9,11]. Да би се поставила дијагноза асимптоматске бактериурије према водичу Европске асоцијације за урологију неопходно је да бактерије буду присутне у претходно наведеној количини у два узастопна узорка код жена, док је у случају мушкараца довољно да оне буду присутне у само једном узорку [9]. Процењује се да се асимптоматска бактериурија јавља код 1-5% здравих жена у периоду пре менопаузе, 4-19% здравих старијих жена и мушкараца, 2-10% трудница и 0,7-27% болесника са дијабетесом [9]. С друге стране, уринарна инфекција се дефинише као присуство бактерија у уринарном тракту уз које постоји и одговор организма на присуство тог патогена који се пре свега огледа у повећању броја леукоцита у урину изнад 5 [12]. Поред тога, приликом прегледа урина могу се наћи и позитивни налази нитрита, протеина и леукоцитне естеразе који такође представљају знаке присуства бактерија у уринарном тракту [12]. Да би се смањила вероватноћа контаминације узорка урина, неопходно је да он буде узет на одговарајући начин, што значи да би требало узети средњи млаз првог јутарњег урина, након прања руку и тоалете гениталија, при чему би узорак урина требало да донесу у што краћем временском року у лабораторију (најбоље 30-45 минута од узорковања) [12]. У најчешће бактеријске изазиваче уринарних инфекција убрајају се *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, и *Pseudomonas spp.* [9,12]. Треба нагласити да се асимптоматска бактериурија не лечи код свих болесника, већ само код одређених болесника као што су нпр. труднице и болесници који ће бити подвргнути одређеним уролошким процедурама попут ендоскопске уролошке хирургије и осталих процедура у којима се инструментима улази у уринарни тракт и оштећује слузокожа [9]. С друге стране, симптоматска уринарна инфекција са присутним знацима инфекције и одговором организма на инфекцију захтева примену одговарајућег антибиотског лечења [9].

Некомпликовани циститис (запаљење мокраћне бешике) се дефинише као акутни спорадични или рекурентни циститис које се јавља код жена које нису трудне и које немају познате релевантне анатомске или функционалне абнормалности уринарног тракта или коморбидитете [9]. Сматра се да скоро половина жена доживи барем једну епизоду циститиса током живота [9]. Најчешће манифестације укључују учестало мокрење, пецкање, бол у пределу уретре и мокраћне бешике или на крају акта мокрења, а у неким случајевима може бити присутна и хематурија [9,12]. Да би се поставила дијагноза некомпликованог циститиса углавном је довољно обавити разговор за пацијенткињом, урадити физикални преглед и целокупни преглед урина [9,12]. Узимање узорка за уринокултуру се посебно саветује код трудница, присуства нетипичних симптома, код пацијенткиња код којих иницијално примењена емпиријска терапија није довела до отклањања симптома и суспектног пијелонефритиса [9,12]. Физикални преглед је углавном уредан, али може се при њему уочити и болна осетљивост супрапубично при дубокој палпацији [12]. У случају рекурентних инфекција увек се саветује да се уради уринокултура [9].

Акутни некомпликовани пијелонефритис (запаљење бубрега) одликује се појавом бола у слабинској регији, повишене температуре ($>38^{\circ}\text{C}$), језе/дрхтавице, мучнине, повраћања и иритативним симптомима од стране доњег дела уринарног тракта који могу бити слични оним који се јављају код циститиса, али они не морају увек бити присутни [9,12,13]. Поред целокупног прегледа урина, у случају

пијелонефритиса увек је потребно урадити и уринокултуру са антибиограмом, а такође се саветује да се уради и визуализациона дијагностика (нпр. ултразвучни преглед) како би се искључила ургентна уролошка стања [9,12]. Пијелонефритис који није адекватно лечен може да доведе до појаве уросепсе, па чак и трајног оштећења функције бубрега [9,12]. Стварање колекције гнојног (пурулентног) садржаја у бубрежном паренхиму назива се апсцес бубрега [3,14]. Клиничка презентација бубрежног апсцеса почиње слично као и код пијелонефритиса, али углавном у случају апсцеса обично нема адекватног одговора на уобичајено примењену антибиотску терапију у року од 72 сата, па је у тим ситуацијама пожељно применити визуализационе дијагностичке методе како би се проверило да ли постоји апсцес [4]. Стварање колекције гнојног (пурулентног) садржаја око тј. ван бубрежног паренхима назива се перинефритички апсцес [3,14]. Клиничка слика и постављање дијагнозе перинефритичког апсцеса су слични као и у случају инфекције паренхима [4]. Запаљење мокраћовода (уретера) назива се уретеритис [5,15]. Уретеритис се јавља ретко и обично је повезан са циститисом или пијелонефритисом, а симптоми су слични (може се јавити супрапубични бол или бол у слабинама, дизурија, хематурија и/или повишена температура) [5,15].

Када су у питању компликоване инфекције, најчешћи фактори који су повезани са њиховом појавом су опструкција на било којој локацији у уринарном тракту, присуство страног тела, непотпуно пражњење мокраћне бешике, везикоуретерни рефлукс, историја недавне инструментације, изоловани микроорганизми који продукују бета-лактамазе проширеног спектра деловања, мушки пол, трудноћа, дијабетес, имуносупресија, болничке инфекције и изоловани мулти-резистентни микроорганизми [9]. Ове инфекције су повезане са појавом клиничких симптома као што су дизурија, учестало мокрење, бол у слабинској регији, осетљивост костовертебралног угла, супрапубични бол и повишена температура, а у неким случајевима могу бити присутни и атипични симптоми [9,10].

Уринарне инфекције повезане са употребом уринарног катетера дефинишу се као уринарне инфекције које се јављају код особа код којих је тренутно присутан катетер у уринарном тракту или је он био присутан у последњих 48 сати [9]. Преваленција уринарних инфекција повезаних са употребом уринарног катетера креће се око 9,33%, а најзначајнији фактори ризика за њихову појаву су женски пол, дуже трајање катетеризације, присуство дијабетеса, историја претходних хоспитализација, дуже болничко лечење и дуже трајање лечења у јединици интензивне неге [9,16]. Знаци и системски симптоми повезани са овим типом инфекције могу укључивати појаву повишене температуре, измењен ментални статус, малаксалост или летаргију без другог идентификованог узрока, бол у слабинској регији, осетљивост костовертебралног угла, акутну хематурију и нелагодност у малој карлици, а код болесника код којих је уринарни катетер недавно уклоњен може бити присутна дизурија, учестало мокрење и супрапубични бол и осетљивост [9]. Микробиолошки уринарна инфекција повезана са употребом уринарног катетера дефинише се као присуство бактерија у урину у броју $\geq 10^3$ бактеријских колонија/ml које су изоловане из једног узорка урина који је узоркован из мокраћне кесе (најадекватније је узети узорак при промени катетера из чисте уринарне кесе) или из средњег млаза урина код болесника чији је катетер уклоњен у последњих 48 сати [9,12].

Уросепса се дефинише као по живот опасна дисфункција органа узрокована нерегулисаним одговором организма на инфекцију која потиче из уринарног тракта и/или мушких полних (гениталних) органа [9,17]. Дијагноза сепсе се поставља онда када постоје клинички знаци инфекције које прате знаци системске инфламације у

присуству симптома дисфункције органа и перзистентне хипотензије повезане са аноксијом ткива [9]. У пацијенте који имају већи ризик да развију уросепсу убрајају се посебно старији пацијенти, пацијенти оболели од дијабетеса и имуносупримирани пацијенти као што су пацијенти који су били подвргнути трансплантацији, пацијенти који примају хемотерапију или кортикостероиде [9,17]. Такође, и неки локални фактори могу да допринесу развоју уросепсе, као што су нпр. уринарни калкулуси, постојање опструкције на било ком нивоу уринарног тракта, конгенитална уропатија и ендоскопске процедуре [9].

Уретритис, запаљење уретре тј. мокраћне цеви, представља клинички синдром који се јавља због повећаног броја полиморфонуклеарних леукоцита у предњој уретри, а који се одликује појавом пурулентног или мукопурулентног секрета са или без дизурије [9,18]. Може бити присутан и пруритус уретре, а многе инфекције уретре су асимптоматске [9,19]. Уретритис се дели у две велике групе: прву коју чини уретритис који није последица сексуално преносиве инфекције, већ се јавља због инфекције уринарног тракта, бактеријског простатитиса, фимозе, механичке или хемијске иритације и другу коју чини уретритис који је повезан са сексуално преносивом инфекцијом који се даље дели на гонороиични који је узрокован бактеријом *Neisseria gonorrhoeae* и негонороиични кога најчешће узрокују *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Trichomonas vaginalis* [9,18,19].

У битне инфекције мушког репродуктивног система спадају простатитис, епидидимитис, орхитис, орхиепидидимитис (епидидимоорхитис), баланитис, поститис и баланопоститис [9,20–22].

Бактеријски простатитис представља запаљење простате узроковано бактеријама које може бити акутно или хронично [9]. Најчешћи узрочници акутног бактеријског простатитиса су ентеробактерије, а посебно *Escherichia coli* [9]. Хронични бактеријски простатитис има шири спектар микроорганизама који га могу узроковати укључујући и атипичне микроорганизме [9]. Најчешћи симптоми акутног бактеријског простатитиса се углавном јављају нагло и обухватају бол и осећај нелагоде у пределу између чмара и скротума и у доњим сегментима колоне, општу слабост, повишену температуру, као и учестало, болно и отежано мокрење [23]. Простата је топла на додир, веома болно осетљива на палпацију и понекад „влажне“ конзистенције [23]. Апсцес простате, тј. стварање гнојне колекције у простати, се може јавити као компликација нелеченог акутног бактеријског простатитиса [24]. Хронични бактеријски простатитис се одликује симптомима који перзистирају током најмање три месеца, а његови главни симптоми су болови различите локализације као што су перинеум, скротум, пенис и унутрашњи делови ногу и симптоми доњег дела уринарног тракта [9].

Епидидимитис представља запаљење епидидимиса (пасеменика) [20]. Акутни епидидимитис се обично јавља једнострано, праћен је појавом бола и отока, а развија се неколико дана [20]. Други чести пратећи симптоми укључују повишену температуру и црвенило коже скротума, а може бити захваћен и тестис са исте стране (запаљење тестиса се назива орхитис, а запаљење тестиса и пасеменика орхиепидидимитис или епидидимоорхитис) [9,20]. Најчешћи инфективни узрочници су ентеробактерије (типично *Escherichia coli*), *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [9]. Нелечени епидидимитис некада може да прогредира у паратестикуларни апсцес или пиокелу [4]. Иolated запаљење тестиса (орхитис) се јавља веома ретко, а његови најчешћи узрочници су вируси [21]. У случају орхитиса пацијент обично има акутни бол у тестису који се може проширити на цео скротум, а такође може бити присутна повишена температура праћена малаксалошћу, умором и језом, при чему се

физикалним прегледом углавном уочава увећање тестиса, његова осетљивост и индурација [21].

Баланитис представља запаљење гланса пениса (главића мушког уда) које је релативно често и јавља се код око 3-11% мушкараца у неком периоду њиховог живота [22]. Поститис представља запаљење препуцијума (коже која штити главић) [22]. Запаљење које захвата и гланс пениса и препуцијум назива се баланопоститис и јавља се у просеку код око 6% необрезаних мушкараца [22]. Најчешће су узроковани гљивицама (обично *Candida albicans*) [22]. Клиничка слика се одликује појавом црвенила и отока уз могућу појаву раница, осећаја свраба, жарења или пецкања, а некада и сметњи приликом мокрења [22].

1.1.1.2 Тумори мокраћних органа и мушких полних органа

Према класификацији Светске здравствене организације (СЗО) у туморе мокраћних органа и мушких полних органа сврставају се тумори бубрега, тумори уринарног тракта (укључујући бубрежну карлицу, уретер, мокраћну бешику и уретру), тумори простате, тумори семиналних везикула, тумори тестиса, тумори тестикуларних аднекса, тумори пениса и скротума, као и тумори који нису специфични само за генитоуринарне органе као што су неуроендокрине неоплазме, мезенхимални тумори, хематолимфоидни тумори и меланоцитне лезије [25].

Формирање и раст тумора (неоплазија) може бити бенигни или малигни процес [5]. Малигне туморе (неоплазме) карактерише локална инвазија нормалног ткива (примарне неоплазме) или удаљено ширење (метастазирање) преко лимфних или васкуларних канала (секундарне неоплазме) [5]. Сматра се да неоплазме настају клонском експанзијом једне абнормалне ћелије кроз неконтролисане аберантне поделе [5]. Формирање тумора представља последицу губитка равнотеже између ћелијске деобе и повлачења из ћелијског циклуса диференцијацијом или програмираном смрћу ћелије (апоптозом) [5]. Уролошке неоплазме најчешће настају из епитела слузнице генитоуринарног тракта [5]. Секундарне малигне уролошке неоплазме су ретке, а могу се јавити као последица директне инвазије малигног тумора из суседних ткива и органа (нпр. може доћи до инвазије аденокарцинома сигмоидног колона у мокраћну бешику) или до хематогеног ширења метастаза из удаљених карцинома, нпр. плућа [5]. Неоплазме се сматрају генетским болестима које могу бити наследне или се јавити спорадично као последица соматске (стечене) генетске абнормалности [5]. Наследни тумори имају тенденцију да се јављају у млађем животном добу и често су мултифокални због конституцијске генетске абнормалности [5].

Процењује се да је око 15% тумора бубрега бенигно, а у два клинички најзначајнија сврставају се онкоцитом и ангиомиолипом [5]. Онкоцитом бубрега је бенигни тумор пореклом од епителних ћелија дисталних бубрежних тубула [26]. Најчешће су асимптоматски, а ретко се може јавити бол у пределу слабина или хематурија [5,26]. Најчешће се дијагностикују случајно, а тешко их је радиолошки разликовати од карцинома бубрежних ћелија [5,26]. Ангиомиолипом бубрега је тумор који се састоји од комбинације масног ткива, крвних судова и глатких мишићних ћелија [5,27]. Од симптома може се јавити бол у пределу слабина или безболна хематурија, а при физикалном прегледу се може наћи палпабилна маса [5]. У до 10% случајева може се јавити масивно и животно-угрожавајуће ретроперитонеално крварење (Вундерлихов синдром) [5,28]. Најзаступљенији малигни тумор бубрега је карцином бубрежних ћелија [29]. Има тенденцију ширења и формирања метастаза у надбубрежним жлездама, супротном бубрегу, плућима, јетри, мозгу, коштаном систему, а ретко и на

неким другим местима попут параназалних синуса, орбите, штитасте жлезде, срцу, мишићима и кожи [29]. Од дијагностикованих симптоматских болесника са карциномом бубрежних ћелија 50% има хематурију, 25% има палпабилну масу, а 30% има симптоме или знаке метастатске болести укључујући бол у костима, ноћно знојење, умор, губитак тежине, диспнеју и хемоптизије [5]. Мање од 10% пацијената има класичну тријаду која се састоји од хематурије, бола и абдоминалне масе [5].

Карцином прелазног епитела горњег уринарног тракта чини 90% тумора горњег уринарног тракта, а остатак углавном чине бенигни инвертни папилом, фиброепителни полип, карцином сквамозних ћелија, аденокарцином (ретко) и различити ретки неуротелни тумори, укључујући сарком [5]. У симптоме и знакове карцинома прелазног епитела горњег уринарног тракта спадају безболна хематурија (80%) и бол у слабинама (30%) који је често узрокован угрушцима који пролазе низ уретер, а може бити и асимптоматски [5]. Бенигни тумори мокраћне бешике, укључујући инвертни уротелни папилом и нефрогени аденом, су ретки [5,30]. Нефрогени аденом има неспецифичну клиничку слику која је обично испољена у виду иритативних симптома, некада са хематуријом [30]. Велика већина примарних карцинома мокраћне бешике је малигног и епителног порекла и >90% чини карцином прелазног епитела, 1-7% чини карцином сквамозних ћелија, а око 2% аденокарцином [5]. Секундарни карцином мокраћне бешике углавном настаје као последица директног ширења карцинома гастроинтестиналног тракта, простате, бубрега, јајника или грлића материце [5]. Најчешћи знак карцинома мокраћне бешике (85% случајева) је безболна хематурија, али се могу јавити и други симптоми попут учесталог мокрења, отежаног мокрења, бола при мокрењу и супрапубичног бола, док се при физикалном прегледу може открити палпабилна супрапубична маса [5].

Карцином простате представља један од најчешћих малигних тумора у мушкој популацији [31–33]. Најчешћи примарни карцином простате (>95%) је аденокарцином [5]. Најчешћа места метастаза су кости и лимфни чворови, док се метастазе меких ткива у плућима, јетри, тестисима и мозгу ређе јављају [5]. Клиничка презентација карцинома простате зависи од његове локализације и присутних метастаза [5]. Симптоми и знаци који се могу јавити обухватају учестало мокрење, учестало ноћно мокрење, отежано започињање мокрења, осећај потребе за ургентним уринирањем, хематурију, појаву крви у сперми, бол у малој карлици, а у узнатредовалим случајевима се ретко може јавити малигни приапизам и ректална опструкција [5,33]. У неким случајевима може бити и асимптоматски, док је метастатска болест углавном праћена лимфаденопатијом, појавом отока доњих екстремитета због лимфне опструкције, болом у костима и могућим патолошким преломима, анорексијом и губитком тежине, неуролошким симптомима и знацима у доњим екстремитетима који се могу јавити у случају компресије кичмене мождине, анемијом, коагулопатијом, диспнејом и жутицом [5,32].

Примарни карцином уретре је веома редак, а већина се јавља у проксималном делу уретре (60% је карцином сквамозних ћелија, 20% карцином прелазног епитела и 10% аденокарцином) [5,34,35]. Пацијенти се углавном касно јављају, а већина има метастатску болест при презентацији [5]. Од симптома и знакова се може јавити безболна хематурија или крвави секрет из уретре, перинеална маса, дизурија, бол у карлици, хиперактивност бешике, фистула, апсцес и диспареунија [5,35].

Неоплазме пениса обухватају бенигне кожне лезије (нпр. бисерне папуле пениса), бенигне поткожне лезије (нпр. ангиоми, липоми), лезије повезане са вирусима (нпр. кондиломи), премалигне лезије (нпр. Бовенова болест, Бовеноидна папулоза) које су хистолошки бенигне али имају малигни потенцијал и карцином пениса [5]. Карцином сквамозних ћелија је најчешћи карцином пениса који чини око 95%

малигнитета, а ређе се јављају Капошијев сарком (3%), карцином базалних ћелија (2%), малигни меланом (2%), сарком (>1%) и Паџетова болест [5]. Карцином пениса је редак и чини око 1% карцинома који се јављају код мушкараца [5,36]. Најчешће се презентује у виду тврде безболне квржице која се јавља на главићу или препуцијуму, а до 15-50% пацијената одлаже јављање лекару због осећаја стида, страха или незнања [5]. Такође, може се јавити крвави исцедак, а ретко и ретенција урина [5]. Карцином скротума је исто редак и обично се презентује у виду безболне квржице или улкуса који се јавља на зиду скротума [5]. Такође, ретко се јављају и тумори тестикуларних аднекса [5]. Епителни тумори пореклом од ткива епидидимиса и паратестикуларних ткива су ретки [5]. Већином су мезенхималног порекла [5]. Обухватају углавном аденоматоидне туморе (мали солидни тумори који захватају епидидимис или површину *tunica-e albuginea-e*), цистаденоме епидидимиса (бенигне хиперплазије епитела које су често асимптоматске), мезотелиоме (који се презентују у виду чврсте безболне скроталне масе) и паратестикуларне туморе у виду рабдомиосаркома, лејомиоме/саркоме и липосаркоме [5]. Око 95% тумора тестиса чини малигни тумор у виду карцинома герминативних ћелија, а најчешће је у питању семином [5,37]. Код већине пацијената карцином тестиса се презентује у виду безболне квржице скротума, око 5% пацијената развије акутни скротални бол због крварења унутар тумора, док око 10% пацијената развије симптоме који указују на унапредовалу болест, укључујући губитак телесне тежине и бол у костима [5,37].

1.1.1.3 Бенигна хиперплазија простате

Бенигна хиперплазија простате или аденом простате представља немалигни раст тј. хиперплазију ткива простате и чест је узрок симптома доњег дела уринарног тракта код старијих мушкараца [38,39]. У просеку 50% мушкараца старијих од 60 година и 80% мушкараца старијих од 80 година имају симптоме узроковане бенигном хиперплазијом простате [40]. Иначе, термин хиперплазија се користи да означи повећање волумена неког ткива или органа које настаје као последица стварања и раста нових ћелија [39]. Сматра се да бенигна хиперплазија простате настаје због губитка равнотеже између пролиферације ћелија простате и њихове апоптозе у корист пролиферације ћелија [38]. Последица овог губитка равнотеже је повећан број периуретралних епителних и стромалних ћелија простате, што се може видети хистопатолошки [38]. Сматра се да на њен настанак утиче велики број фактора, од којих су најзначајнији директни хормонски ефекти тестостерона на ткиво простате [38]. Андрогени хормони тестиса су неопходни за настанак бенигне хиперплазије простате с обзиром на то да дихидротестостерон стимулише раст ткива и ћелијску пролиферацију директном интеракцијом са епителом простате и стромом [38]. Дихидротестостерон, аналог тестостерона се сматра главним андрогеном у ћелијама простате [4,38]. Тестостерон који улази у ћелије простате се конвертује у дихидротестостерон помоћу ензима 5-алфа редуктазе [4]. Иначе, постоје два типа ензима 5-алфа редуктазе: тип 1 и тип 2 [4]. Тип 2 је доминантан у ткиву простате (примарно стромалним ћелијама), док је тип 1 присутан у ћелијама коже и јетре [4]. И тестостерон и дихидротестостерон се везују за андрогене рецепторе, при чему дихидротестостерон има већи афинитет према њима [4]. Настали комплекс потом улази у једро и мења профил експресије дезоксирибонуклеинске киселине (ДНК) у ћелији [4].

Развој бенигне хиперплазије простате карактерише пролиферација стромалних и епителних ћелија у транзиционој (прелазној) зони простате, која окружује уретру што доводи до компресије уретре што може довести до отежаног проласка мокраће кроз уретру и клиничких симптома доњег дела уринарног тракта, ретенције урина,

хематурије или инфекција услед непотпуног пражњења бешике [38,39]. Међутим, треба нагласити да иако је бенигна хиперплазија простате чест узрок симптома доњег дела уринарног тракта, немају сви болесници ове симптоме, а ни сви болесници са симптомима доњег дела уринарног тракта немају бенигну хиперплазију простате [6,38]. Узрок ових симптома могу бити и друга стања попут уринарних инфекција, калкулозе, карцинома, итд. [3]. Најчешће тегобе које имају ови пацијенти су чекање на отпочињање млаза (посебно код првог јутарњег мокрења), слабији и танак млаз мокраће, прекид млаза током мокрења, напрезање приликом мокрења, чешће мокрење ноћу, ургенција (јак неиздрживи нагон на мокрење) и учесталије дневно мокрење [6,38]. Ретенција урина која се јавља код ових болесника може бити акутна или хронична [39]. Код акутне ретенције урина пацијент не може да мокри, а бешика је болна, палпабилна или перкусиона [39]. Код хроничне ретенције урина бешика је безболна, али остаје палпабилна или перкусиона и након мокрења, а ови пацијенти могу бити и инконтинентни (тзв. преливна инконтиненција) [39]. Симптоми које ови пацијенти имају нарушавају квалитет њиховог живота [39].

1.1.1.4 Калкулоза

Калкулоза тј. литијаза уринарног система (уролитијаза) представља појаву камена (каменчића) у шупљинама уринарних органа – бубрега, уретера (мокраћовода), мокраћне бешике и уретре (мокраћне цеви) [41]. Термин бубрежна калкулоза или нефролитијаза се користи да означи присуство и стварање камена (каменчића) у бубрегу (бубрежним карлицама, чашицама и паренхиму бубрега) [42]. Постоји више теорија о настанку калкулозе, као што су теорија кристализације, теорија инхибитора кристализације и теорија матрикса, а већина научника сматра да камен настаје као последица физичко-хемијског дисбаланса у урину тј. као резултат поремећаја равнотеже између инхибитора и промотера кристализације у условима када је урин презасићен супстанцама које могу да кристализују [42,43]. Према етиологији камен може бити узрокован инфекцијом (нпр. камен у чији састав улази калцијум-оксалат, калцијум фосфат, мокраћна киселина), не-инфективним узроцима (нпр. камен у чији састав улази магнезијум-амонијум-фосфат), генетским дефектима (нпр. камен у чији састав улази цистин, ксантин, 2,8-дихидроксиадењин) или може бити последица нежељеног дејства одређених лекова [5,41]. Лекови могу узроковати појаву камена уколико њихове активне супстанце кристалишу у урину (нпр. алопуринол, цефтриаксон, сулфонамиди) или доводе до поремећаја у саставу урина (нпр. аскорбинска киселина, калцијум, орлистат, топирамат) [41].

Калкулоза може бити асимптоматска и може се открити случајно приликом неке дијагностичке методе у којој се снимају делови уринарног тракта [5,42]. Међутим, најкарактеристичнији симптоми су појава болова, крви у урину (хематурија) и знаци уринарне инфекције [5,42]. Најчешћи симптом нефролитијазе је појава тзв. бубрежних колика тј. изненадних јаких пробадајућих болова који су локализовани у слабинском пределу и који се шире доле и напред у предео препоне, спољне полне органе, перианални предео или бутине [42,44]. Сматра се да постоје три узрока која доприносе њеној појави: исхемија бубрежног паренхима, истезање капсуле бубрега и дилатација пијелокаликсног система [42]. Каква ће бити јачина бола и колико често ће се он јављати зависиће пре свега од места где је камен локализован, степена опструкције уринарног пута и брзине којом долази до застоја урина [42,44]. Уколико је камен локализован у бубрежној карлици бол се обично јавља у слабинама, уколико је у уретерима болови се обично шире према трбуху и пупку, а уколико је у доњем делу уретера бол обично зрачи у скротум, бутине или ређе у предео слабина [42,44]. Бол се

обично јавља без видљивог узрока, али може бити и провоциран нпр. физичким напором или ударом [42]. Поред болова за време напада бубрежне колике могу се јавити и мучнина и повраћање, бледило, обилно знојење, површно дисање, знаци паралитичког илеуса, метеоризам трбуха, застој столице и ветрова [42]. Болна криза обично потраје неколико сати, али може потрајати и неколико дана [42]. Хематурија углавном није обилна, али је болна и провоцирана, а смирује се мировањем [42]. За време напада бубрежне колике обично се јавља учестало и отежано мокрење [42]. До поремећаја мокрења у виду иритативних симптома обично долази када постоји ниска локализација камена у уретеру, а уколико је камен присутан у бешици и уретри обично постоје и иритативни и опструктивни симптоми [42]. Може доћи чак и до појаве олигурије, анурије и бубрежне инсуфицијенције [42,44].

1.1.2 Епидемиологија

Инфекције уринарног тракта спадају међу најчешће инфекције које се срећу у клиничкој пракси широм света [45]. На основу података студије „Глобално оптерећење болешћу 2019“ процењено је да је више од 404,6 милиона људи широм света имало неку инфекцију уринарног тракта, а да је приближно 236.786 људи умрло услед тог типа инфекције [46]. Стопа инциденције урин³них инфекција на 100.000 становника стандардизована у односу на старост порасла је са 4.175,0 у 1990. години на 5.229,3 у 2019. години [46]. Ванболнички стечене инфекције уринарног тракта представљају најчешће бактеријске инфекције у општој популацији [45]. Оне се јављају код више од 150 милиона људи годишње широм света, и примећено је да се чешће јављају код жена него код мушкараца, осим у првој години живота новорођенчета [45]. Сматра се да чешћој појави уринарних инфекција у женској популацији доприноси кратка мокраћна цев која чини фактор ризика за лакши продор микроорганизама у уринарни тракт [12].

Уролитијаза је једна од најчешћих уролошких дијагноза [47]. Према подацима студије „Глобално оптерећење болешћу 2019“ дошло је до смањења стопе инциденције уролитијазе на 100.000 становника стандардизоване у односу на старост са 1.696,2 у 1990. години на 1.394,0 у 2019. години, али су земље Источне Европе конзистентно имале вишу стопу инциденције уролитијазе на 100.000 становника стандардизоване у односу на старост у поређењу са другим регионима [47]. Процене су да се преваленција уролитијазе у свету креће између 1 и 13% у зависности од региона [47,48].

Према подацима Међународне агенције за истраживање рака из *GLOBOCAN* базе за 2022. годину, рак простате и рак мокраћне бешике налазе се међу 10 најчешће новодијагностикованих врста рака у свету, при чему се рак простате налази на 4. месту по инциденцији са 1.466.680 нових случајева у 2022. години, а рак мокраћне бешике на 9. месту са 613.791 нових случајева [49]. У односу на морталитет у истој години рак простате налазио се на 8. месту са 396.792 смртних случајева у 2022. години, а рак мокраћне бешике на 13. месту са 220.349 смртних случајева [49]. У популацији мушкараца рак простате налазио се на другом месту по учесталости, а на 5. месту по узроку смрти повезане са раком у свету у 2022. години [49]. Рак бубрега налазио се на 14. месту по инциденцији са 434.419 нових случајева, а на 16. месту по морталитету са 155.702 смртних случајева у 2022. години у свету [49]. Рак тестиса налазио се на 27. месту по инциденцији са 72.031 нових случајева и на 32. месту по морталитету са 9.056 смртних случајева у 2022. години у свету, а рак пениса је био на 30. месту по инциденцији са 37.699 нових случајева и на 31. месту по морталитету са 13.729 смртних случајева у свету у 2022. години [49]. У популацији мушкараца стопа инциденције рака на 100.000 становника стандардизована у односу на старост у 2022. години износила је 29,4 за рак простате, 9,3 за рак мокраћне бешике, 5,9 за рак бубрега,

1,7 за рак тестиса и 0,8 за рак пениса [49]. Исте године у свету у популацији жена стопа инциденције рака на 100.000 становника стандардизована у односу на старост износила је 3,0 за рак бубрега и 2,4 за рак мокраћне бешике [49].

Према подацима Института за јавно здравље Србије "Др Милан Јовановић Батут" за 2022. годину болести мокраћно-полног система чиниле су 6% укупног броја утврђених обољења, стања и повреда у служби опште медицине на примарном нивоу здравствене заштите [50]. У 2022. години учешће посета специјалистима урологије у укупном броју посета лекарима специјалистичко-консултативних служби у установама виших нивоа здравствене заштите у Републици Србији износило је 4% [50]. Стопа стационарно лечених пацијената на 1.000 становника за болести мокраћно-полног система износила је 6,2 стационарно лечених пацијената на 1.000 становника у 2022. години [50]. У 2021. години најчешћа утврђена обољења из групе болести мокраћно-полног система у служби опште медицине били су запаљење мокраћне бешике (шифра *N30* према Десетој ревизији Међународне статистичке класификације болести и сродних здравствених проблема [МКБ10]) са стопом обољевања од 34,99 на 1.000 становника, друге болести система за мокрење (шифре *N25-N29*, *N31-N39* према МКБ10) са стопом обољевања од 22,82 на 1.000 становника и повећање простате (шифра *N40* према МКБ10) са стопом обољевања од 14,93 на 1.000 становника [51]. Укупан број пацијената у 2021. години лечених у установама стационарне здравствене заштите у Републици Србији због болести мокраћно-полног система износио је 73.263 пацијената [51]. У Републици Србији у популацији мушкараца у 2020. години број новооболелих случајева рака простате износио је 2.247, а рака мокраћне бешике 1.659 [50]. У популацији жена 2020. године било је 686 новооболелих случајева рака мокраћне бешике [50]. Рак простате се по броју новооболелих случајева налазио на трећем, а рак мокраћне бешике на четвртном месту у популацији мушкараца [50], док се рак мокраћне бешике налазио на седмом месту у популацији жена [50]. Стандардизована стопа инциденције рака на 100.000 становника у Републици Србији 2020. године за рак простате износила је 27,5 и 22,8 за рак мокраћне бешике у популацији мушкараца, односно 8,3 за рак мокраћне бешике у популацији жена [50]. Број случајева умрлих од рака простате у Републици Србији у 2020. години износио је 1.049 за рак простате и 560 за рак мокраћне бешике [50]. Рак простате се по броју случајева умрлих налазио на трећем, а рак мокраћне бешике на петом месту у популацији мушкараца [50]. Стандардизована стопа морталитета од рака у 2020. години у популацији мушкараца за рак простате износила је 11,4 на 100.000 становника, а за рак мокраћне бешике 6,7 на 100.000 становника [50].

1.1.3 Лечење уролошких болесника

1.1.3.1 Општи принципи лечења

Општи принципи лечења зависе од уролошке болести која је присутна и њене тежине. У случају уролошких инфекција, поред примене антибиотика, саветује се и повећан унос течности, апстиненција од полних односа, одржавање адекватне хигијене уз избегавање већег физичког напора и примена аналгетика по потреби [12]. Приликом емпиријског избора антибиотика након постављања дијагнозе у обзир би требало узети индивидуалне карактеристике болесника као што су присуство алергија, трудноће, коморбидитета и других релевантних стања, карактеристике самог лека (нпр. спектар деловања, ефикасност примене у одређеној индикацији, нежељена дејства, трошкове, доступност), као и локалне нивое резистенције микроорганизама на поједине антибиотике [9,12]. Након добијања резултата испитивања осетљивости изолованог

микроорганизма на антибиотике приступа се примени циљане терапије антибиотиком на који је микроорганизам доказано осетљив у случају да иницијални избор антибиотика није био одговарајући [9,12]. Дужина трајања терапије зависи од типа инфекције и изабраног лека. Нпр. трајање лечења некомплицованог циститиса код жена може бити један дан у случају примене фосфомицина, три дана у случају примене цефалоспорина или комбинације триметоприм/сулфаметоксазол или пет дана у случају примене нитрофурантоина или триметоприма [9]. Препоручено лечење циститиса код мушкараца траје седам дана у случају примене триметоприм/сулфаметоксазола [9]. У случају некомплицованог пијелонефритиса препоручено трајање лечења у случају оралне терапије може бити пет дана у случају примене левофлоксацина, седам дана у случају примене ципрофлоксацина, десет дана у случају примене цефалоспорина као што је цефподоксим или цефтибутен и четрнаест дана у случају примене комбинације триметоприм/сулфаметоксазол [9]. Када се терапија пијелонефритиса због тежине инфекције започне парентералном применом антибиотика, након клиничког побољшања може се прећи на оралну примену антибиотика и то тако да укупна дужина лечења траје седам до десет дана, а у случају лечења мушкараца са фебрилном уринарном инфекцијом, пијелонефритисом или рекурентном инфекцијом или када год се сумња на присуство фактора који компликује инфекцију препоручује се да минимално трајање лечења буде две недеље, пожељно применом флуорохинолонског антибиотика [9]. У случају компликованих уролошких инфекција неопходно је да се обрати пажња и на адекватну терапију фактора који компликује инфекцију, а генерално је препоручено да лечење траје од 7 до 14 дана (за мушкарце 14 дана када се не може искључити простатитис), при чему би дужину терапије требало прилагодити узимајући у обзир фактор који компликује инфекцију и стање болесника [9]. Када је болесник хемодинамски стабилан и афебрилан најмање 48 сати, може се размотрити краће трајање терапије (нпр. 7 дана) посебно код оних болесника који имају релативне контраиндикације за примену антибиотика [9]. У случају уринарних инфекција повезаних са употребом уринарног катетера саветује се да се пре почетка антибиотске терапије катетер замени или уклони, а у случају присуства већих апсцеса у уринарном тракту неопходно је урадити дренажу која у зависности од величине апсцеса може бити перкутана или хируршка [4,9]. Лечење уросепсе, поред адекватне и правовремене примене одговарајућих доза антимикуробне терапије захтева и примену одговарајућих супортивних мера (нпр. примена инфузионих раствора, вазопресора, механичке вентилације, нискомолекуларних хепарина ради превенције дубоке венске тромбозе и инхибитора протонске пумпе ради профилаксе стрес улкуса) [9]. Пре почетка лечења уросепсе саветује се да се уради уринокултура и да се узму два узорка крви за хемокултуру пре почетка антимикуробног лечења [9]. Препоручено трајање антимикуробног лечења уросепсе креће се између 7 и 10 дана, а за пацијенте који имају спорији клинички одговор може бити потребно и дуже лечење [9]. Препоручена дужина лечења хроничног бактеријског простатитиса је између четири и шест недеља [9,23]. У случају уролошких инфекција хоспитализација се углавном индикује за лечење тежих уролошких инфекција као што су пијелонефритис и компликоване инфекције код пацијената који имају системске симптоме и који захтевају интравенску примену антибиотика [5,9]. Процене су да око 20% болесника са акутним пијелонефритисом захтева хоспитално лечење [13]. Индикације за болничко лечење пијелонефритиса укључују знаке сепсе, повишену температуру, значајан бол или бол који се може тешко контролисати, упорну мучнину која не дозвољава адекватну оралну хидрацију и оралну терапију лековима, изражену слабост, неуспех амбулантног лечења, присуство значајних коморбидитета, постојање вероватноће за непридржавање узимања прописане терапије и неадекватност кућног лечења [13]. Такође,

имунокомпромитовани болесници, болесници који су били подвргнути трансплантацији бубрега, болесници који имају лоше контролисан дијабетес, труднице и болесници код којих се сумња на опструкцију уринарног тракта би такође требало да буду хоспитализовани [13].

Приступ лечењу уролошких тумора (нпр. праћење пацијента, хируршка ексцизија, радиотерапија, хемотерапија...) зависи пре свега од његовог стадијума, локализације, величине, патохистологије (резултата биопсије), проширености на друге органе у телу и од општег здравственог стања пацијента [5]. Нпр. неки бенигни тумори бубрега, попут патохистолошки доказаног онкоцитома се могу само пратити, док за случајеве у којима је тачна дијагноза под знаком питања, индикована је парцијална нефректомија [5]. У случају ангиомиолиптома лечење ће примарно зависити од његове величине: ако је <4 cm и асимптоматски може бити индиковано само праћење пацијената, док тумори који су симптоматски или >4 cm захтевају лечење у виду селективне емболизације или парцијалне/тоталне (радикалне) нефректомије, а код тумора >3 cm може се размотрити и примена еверолимуса за кога је показано да може смањити волумен тумора [5]. Када су у питању малигни тумори уколико је тумор операбилан углавном је оперативно лечење први избор [5]. Нпр. у случају карцинома бубрежних ћелија, парцијална нефректомија се сматра златним стандардом за туморе T1 стадијума, док је радикална нефректомија углавном стандард за лечење тумора стадијума T2-T4 и T1 стадијума код којих није погодно извршити парцијалну нефректомију, а уколико пацијент има контраиндикације за операцију може се применити палијативно лечење емболизацијом бубрежне артерије [5]. Неки пацијенти са малигним туморима ће захтевати и адјутантну хемотерапију и/или радиотерапију у зависности од локализације и тренутно важећих протокола лечења, док метастатски карциноми углавном захтевају системско лечење применом хемотерапије [5].

Када је у питању лечење калкулозе, треба нагласити да не захтевају сви пацијенти лечење [5]. Приликом доношења одлуке о лечењу треба узети у обзир више параметара и приступити индивидуално сваком пацијенту [41]. Главни параметри који су неопходни за доношење одлуке о лечењу су величина, број, локализација и састав камена [41]. Поред тога, требало би узети у обзир и морфологију, облик, запремину, покретљивост и тврдоћу камена и проценити код сваког пацијента анатомију уринарног система [41]. У случају појаве бубрежне колике у ублажавању и отклањању болова ефикасни су нестероидни антиинфламаторни лекови (укључујући и метамизол) и парацетамол [41]. Систематски преглед и мета-анализа су дошли до закључка да примена нестероидних антиинфламаторних лекова код пацијената са адекватном функцијом бубрега пружа ефикасно и трајније ублажавање болова са мање нежељених ефеката у односу на примену парацетамола или опиоидних аналгетика [52]. Од нестероидних антиинфламаторних лекова ибупрофен има брже дејство у односу на кеторолак у лечењу болова изазваних бубрежном коликом уз сличан профил нежељених дејстава, а ублажавање бола интрамускуларном инјекцијом диклофенака има повољнији ефекат у односу на интравенску примену ибупрофена или кеторолака [41]. Показано је да орално примењени диклофенак дугорочно повећава ризик од кардиоваскуларних догађаја и крварења у горњем делу гастроинтестиналног тракта [53], па би пацијенте са значајним факторима ризика за кардиоваскуларне догађаје требало лечити диклофенаком само након пажљивог разматрања односа користи и ризика, а како се ризици повећавају са дозом и трајањем, најнижу ефективну дозу би требало користити у најкраћем временском периоду [41]. Такође, додавање спазмолитика нестероидним антиинфламаторним лековима не доводи до боље контроле бола [41]. Опиоиди су повезани са повећаном стопом појаве повраћања у

поређењу са нестероидним антиинфламаторним лековима и углавном захтевају већу потребу за додатном применом аналгезије у овој индикацији и они се сматрају у овом случају другом линијом лечења [41]. Уколико дође до појаве знакова опструкције бубрега и уринарне инфекције и/или анурије, такво стање се сматра хитним стањем које захтева ургентну декомпресију применом уретралног стента или перкутане нефростоме и примену антибиотика како би се спречиле даље компликације [41]. За конзервативно лечење појединих пацијената са калкулозом може се користити медицинска експулзивна терапија, а тренутно важећи водич Европске асоцијације уролога препоручује примену алфа-блокатора као једну од могућих опција лечења камена у дисталном делу уретера >5 mm (*off-label* индикација) [41]. За разбијање камена у бубрегу може се користити неинвазивна метода под називом екстракорпорална литотрипсија ударним таласима која се најчешће изводи амбулантно [41,54]. Њена ефикасност зависи од величине камена и његове локализације, степена гојазности и састава камена [5]. Сматра се да је најефикаснија за лечење камена величине <1 cm, а нешто мање ефикасном у случају камена величине 1-2 cm, а најмање је ефикасна за камен димензија >2 cm и оне који се састоје од цистина или калцијум оксалат монохидрата [5]. Применом методе екстракорпоралне литотрипсије ударним таласима (таласима високе енергије) камен се мрви у ситније делове (величине песка) који се потом спонтано елиминишу измочавањем [54]. Екстракорпорална литотрипсија ударним таласима има мање компликација у поређењу са перкутаном нефролитотомијом и уретероскопијом које се изводе у анестезији [41,54]. Интракорпорално разбијање камена се може извести помоћу флексибилне уретероскопије, минимално инвазивне ендоскопске процедуре у току које се користи мали фиброоптички инструмент који се кроз уретру и мокраћну бешику уводи даље у уретер или бубрег [5,55,56]. Када уролог лоцира камен може да проба да га уклони хватаљкама или да употреби ласер да разбије камен [5,55,56]. И ова метода је погодна за камен чији је дијаметар <2 cm [5]. Перкутана нефролитотомија је минимално инвазивна хируршка процедура која се обично препоручује за камен дијаметра >2 cm и у случајевима када је лечење применом екстракорпоралне литотрипсије ударним таласима или уретероскопијом било неуспешно [4,5,41]. Током ове процедуре, која се изводи под ултразвучном или рендгенском визуелизацијом, на кожи слабинског дела на страни на којој се налази калкулоза направи се рез, формира се радни канал преко кога се пунктира одговарајући каликс, и пласира нефроскоп, а затим камен уклања хватаљкама или се пре тога он уситни применом електрокинетичке, ласерске или ултразвучне енергије [5]. Уклањање камена лапароскопском или отвореном операцијом се може спровести у ретким случајевима када претходно споменуте методе нису биле ефикасне или се процени да је мало вероватно да ће бити ефикасне [41].

Приступ лечењу симптома доњег дела уринарног тракта зависи од идентификованог узрока [8]. Лечење пре свега има за циљ да смањи тегобе, побољша квалитет живота и смањи ризик од настанка компликација [8]. Лечење може бити медикаментозно (конзервативно) и хируршко [8,57]. Расположиви лекови за медикаментозно лечење обухватају алфа-блокаторе, инхибиторе 5-алфа редуктазе, блокаторе мускаринских рецептора, инхибиторе фосфодиестеразе тип 5 и агонисте бета-3 рецептора [8,57]. Хируршка терапија бенигне хиперплазије простате обухвата процедуре попут трансуретралне ресекције простате, трансвезикалне простатектомије и неке неинвазивне процедуре [8]. Уколико су код мушкараца присутне тегобе које не утичу значајно на њихов квалитет живота и не прети им настанак компликација болести, онда и није неопходно применити неку специфичну терапију, али би требало да буду подвргнути редовним контролама уз евентуалне промене у хигијенско-дијететском режиму као што су смањен унос течности у одређеном времену (нпр. увече

или приликом изласка), смањење и избегавање уноса алкохола или кофеина, итд. [8,57]. Када су присутне тегобе које значајно утичу на квалитет живота пацијента, у том случају је неопходно применити специфичну терапију [8,57]. Пацијентима мушког пола који имају симптоме доњег дела уринарног тракта умереног или тешког интензитета могу се прописати алфа-блокатори обично као прва линија лечења због брзог почетка дејства, добре ефикасности и ниске стопе појаве нежељених ефеката, али треба нагласити и да они не спречавају појаву уринарне ретенције и потребу за оперативним лечењем [57]. Инхибитори 5-алфа редуктазе се користе код мушкараца који имају симптоме средњег или тешког интензитета и повећан ризик за прогресију болести (волумен простате >40 ml), али треба пацијентима нагласити да имају спор почетак дејства [8,57]. Блокатори мускаринских рецептора се користе у лечењу мушкараца са симптомима средњег или тешког интензитета код којих доминирају симптоми складиштења, при чему их не би требало користити код пацијената који имају постмикциони резидуум мањи од 150 ml пре почетка лечења [8,57]. Такође, за лечење мушкараца са симптомима средњег или тешког интензитета код којих доминирају симптоми складиштења може се користити и мирабегрон, агониста бета-3 рецептора [8,57]. Инхибитори фосфодиестеразе тип 5, пре свега тадалафил, могу се користити за лечење мушкараца са симптомима доњег уринарног тракта средњег или тешког интензитета са или без еректилне дисфункције [8,57]. Такође, постоји и могућност комбиновања претходно наведених лекова [57]. Нпр. код мушкараца са симптомима средњег или тешког интензитета и повећаним ризиком за прогресију бенигне хиперплазије простате (волумен простате >40 ml) може бити прописана и комбинација алфа-блокатора и инхибитора 5-алфа редуктазе [57]. Комбинација алфа-блокатора и блокатора мускаринских рецептора може се користити код пацијената са симптомима средњег или тешког интензитета уколико монотерапија не доведе до задовољавајућег ефекта на симптоме складиштења, а комбинација алфа-блокатора са мирабегроном се може користити код пацијената који имају перзистентне симптоме складиштења упркос монотерапији алфа-блокаторима [57]. Комбинација алфа-блокатора и инхибитора фосфодиестеразе тип 5 може се користити код пацијената којима симптоми и даље сметају и то посебно код оних који имају потребу за побољшањем еректилне функције [57]. Када је у питању хируршко лечење, требало би споменути да се биполарна или монополарна трансуретрална ресекција простате може применити код пацијената са симптомима средњег или тешког интензитета чији је волумен простате између 30 и 80 ml, а ресекција простате ласером се може користити као алтернатива трансуретралној ресекцији [57]. Трансуретрална инцизија простате се може користити за хируршко лечење пацијената са симптомима средњег или тешког интензитета чији је волумен простате < 30 ml без средњег режња, док се отворена простатектомија може користити за лечење пацијената са симптомима средњег или тешког интензитета чији је волумен простате > 80 ml [57].

1.1.3.2 Фармакотерапија

У фармакотерапији уролошких обољења користе се различити лекови, а у даљем тексту биће описани неки од најзначајнијих.

Када су у питању **антибиотици**, циљ антибиотске терапије у лечењу инфекција мокраћних органа и мушких полних органа је да елиминише бактерије из ових органа [4]. Најчешћи антибиотици који се користе се лечење ових инфекција су хинолони, аминогликозиди, бета-лактами, фосфомицин, нитрофурантоин, триметоприм и његова комбинација са сулфаметоксазолом [3,4].

Хинолони су бактерицидни антибиотици који имају веома широк спектар дејства који остварују инхибицијом ДНК гиразе [58,59]. Обично се деле на нефлуориране хинолоне који могу да постигну довољну концентрацију за елиминацију бактерија само у уринарном тракту и флуориране хинолоне (флуорохинолоне) који могу да постигну терапијску концентрацију у већини ткива, а који се тако називају зато што имају атом флуора везан за централни прстен [58,60]. Нефлуорирани хинолони (налидиксинска киселина, пипемидинска киселина) су се у прошлости користили само као уроантисептици, али је њихова примена у пракси престала и они су повучени са тржишта зато што су се користили само за лечење благих инфекција које више не треба лечити овом класом антибиотика, а били су повезани са појавом онеспособљавајућих и потенцијално дуготрајних нежељених дејстава која су већином захватала кости, тетиве, мишиће и нервни систем (нпр. упала тетива са могућом руптуром, неуропатија, депресија...) [58,60,61]. Од флуорохинолона за уролошке инфекције најчешће се користе норфлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин [9]. Иначе, норфлоксацин, иако је флуориран, не може да постигне довољне концентрације у другим ткивима, па се користи само за лечење уринарних инфекција (као уроантисептик) [58]. Треба нагласити да је и за флуорохинолоне издато упозорење и препорука да се не смеју користити за лечење инфекција које нису тешке и које могу проћи и без примењене терапије, лечење благих или умерено тешких инфекција осим уколико се не могу применити други антибиотици који су препоручени за лечење тих инфекција и превенцију рекурентних инфекција доњег дела уринарног тракта [60–62]. Такође, наглашено је и да се морају користити опрезно код старијих пацијената, пацијената који имају оштећену функцију бубрега, трансплантиране органе или су на системској терапији кортикостероидима зато што су они под већим ризиком да доживе оштећење тетива изазвано овим антибиотикима и да се не смеју користити код пацијената који су претходно доживели озбиљна нежељена дејства приликом примене ових антибиотика [60–62]. Из тог разлога се флуорохинолони данас не препоручују за лечење лакших уринарних инфекција као што је некомплицовани циститис сем у случајевима када се не могу користити други антибиотици [9]. Флуорохинолони се данас посебно препоручују за лечење некомплицованог пијелонефритиса као прва линија лечења, акутног и хроничног бактеријског простатитиса, неких компликованих инфекција, уретритиса и епидидимитиса [9]. Ови лекови се одликују одличним дејством на *E. Coli*, *Enterobacter*, *Neisseria*-e, микоплазме и хламидије [58]. Њихова примена је контраиндикована код деце млађе од 18 година, трудница и дојиља зато што ремете нормалан раст зглобних хрскавица, болесника са епилепсијом (због надражајног дејства на централни нервни систем и могуће појаве конвулзија) [60]. Имају широк спектар нежељених дејстава која између осталог укључују мучнину, повраћање, фотосензибилизацију и појаву оспе на кожи, тендинитис, руптуру тетива, реверзибилне артропатије, продужење QT интервала и проаритмогено дејство (избегавати њихову примену код особа са болестима миокарда и другим проаритмогеним лековима), конфузно стање (посебно код старих особа), депресију, неуропатију и поремећај чула мириса и укуса, а уочен је и ризик за појаву анеуризме аорте, дисекције аорте и регургитације срчаних залистака [58,60].

Аминогликозиди су антибиотици који делују бактерицидно инхибирајући синтезу протеина у бактеријској ћелији [3,63]. Пре свега делују на грам-негативне бактерије, а примењују се парентерално због тога што се не апсорбују из гастроинтестиналног тракта [58]. У лечењу уролошких инфекција најчешће се користе гентамицин и амикацин интрамускуларно или интравенски, а њихова употреба се препоручује у инфекцијама попут некомплицованог пијелонефритиса (друга линија

лечења), уросепсе и уретритиса [9]. Најважнија нежељена дејства су ототоксичност и нефротоксичност, а имају и особину да делују као неуромишићни блокатори [58].

Бета-лактами чине велику групу бактерицидних антибиотика који садрже бета-лактамски прстен у свом молекулу и делују тако што спречавају синтезу ћелијског зида [58]. У ову групу антибиотика спадају пеницилини, цефалоспорини, монобактами и карбапенеми који се међусобно разликују у спектру микроорганизама на које могу да остваре дејство и неки од њихових представника се могу користити за лечење неких уролошких инфекција [9,58]. Нпр. аминопеницилини се више не сматрају одговарајућом емпиријском терапијом некомплицованог циститиса због високог процента резистенције [9]. Међутим, они се могу користити самостално или у комбинацији за инхибиторима бета-лактамаза (нпр. комбинација ампицилин/сулбактам или амоксицилин/клавуланска киселина) у одређеним случајевима када се процени да је то потребно [9]. Цефалоспорини као што је цефадроксил се могу користити као алтернативна лековима прве линије лечења некомплицованог циститиса [9]. Цефалоспорини (цефподоксим, цефтибутен) су уз флуорохинолоне једини антибиотици који се могу препоручити за оралну емпиријску терапију некомплицованог пијелонефритиса [9]. У случају потребе за парентералном применом цефалоспорина у лечењу некомплицованог пијелонефритиса препоручују се цефотаксим и цефтриаксон у првој линији, а цефепим у другој линији [9]. Пиперацилин/тазобактам се такође може користити у другој линији лечења, док се карбапенеми (имипенем/циластатин, меропенем и меропенем/ваборбактам) користе као последња линија у случају мултирезистентних микроорганизама [9]. Новији препарати цефалоспорина као што су цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам и цефидерокол се такође користе као последња линија лечења у случају мултирезистентних микроорганизама [9]. За лечење компликованих инфекција препоручује се употреба комбинације амоксицилина и аминогликозида, друге генерације цефалоспорина и аминогликозида и треће генерације цефалоспорина интравенски за емпиријску терапију компликованих инфекција са системским симптомима [9]. За лечење уросепсе од бета-лактама препоручује се примена цефотаксима, цефтазидима, цефтриаксона, цефепима, пиперацилин/тазобактама, цефтолозан/тазобактама, цефтазидим/авибактама, ертапенема, имипенем/циластатина или меропенема [9]. Комбинација цефтриаксона или цефиксима и азитромицина се препоручује за лечење гонороечног уретритиса [9]. За лечење акутног бактеријског простатитиса препоручује се парентерална примена високих доза пеницилина широког спектра или цефалоспорина треће генерације [9]. У најчешћа нежељена дејства пеницилина спада алергија која може бити било ког од четири типа алергијских реакција, али је најчешћа она првог типа, тј. анафилактичка реакција [58]. Такође и цефалоспорини често изазивају алергију која може бити укрштена са алергијом на пеницилине, па из тог разлога код пацијената алергичних на пеницилине избегавамо употребу цефалоспорина [58]. Треба споменути да нема укрштене алергије између монобактама (азтреонама) и осталих бета-лактамских антибиотика [58]. Цефалоспорини друге и треће генерације ретко могу да доведу до појаве нефротоксичности, па би требало избегавати њихову примену са аминогликозидима када год је то могуће [58]. Од карбапенема, имипенем се карактерише тиме да може да доведе до појаве конвулзија, за разлику од меропенема који не доводи до овог нежељеног дејства [58]. Бета-лактами се могу користити за лечење уринарних инфекција у трудноћи [64].

Фосфомицин је бактерицидни антибиотик који делује тако што инхибира први корак синтезе пептидогликана [65,66]. У бактеријску ћелију се транспортује помоћу пермеаза као што су глицерофосфат или глукозо-6-фосфат транспортни системи

[65,66]. Постоје препарати фосфомицина који су намењени за оралну и парентералну примену [67]. Спектар дејства фосфомицина укључује бактерије попут *E. coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Morganella* и *Pseudomonas* [67]. Фосфомицин се препоручује за лечење асимптоматске бактериурије код трудница и као једна од опција за прву линију лечења некомплицованог циститиса у једној оралној дози од 3 грама пред спавање након пражњења мокраћне бешике [9]. Може се користити за лечење уринарних инфекција и асимптоматске бактериурије у трудноћи и релативно добро се подноси [9,64].

Нитрофурантоин је антибиотик који представља дериват нитрофурана [67]. Његов тачан механизам дејства није у потпуности расветљен, активан је само у уринарном тракту и не остварује системске ефекте [67,68]. Претпоставља се да дејство остварује инхибицијом различитих бактеријских ензима и да може да доведе до оштећења ДНК бактерије [68]. Примењује се орално и данас се препоручује као једна од опција прве линије лечења некомплицованог циститиса [9]. Може се користити и у трудноћи, али не у последњем триместру и код особа које имају дефицит глукоза-6-фосфат дехидрогеназе [9]. Такође је индикуван и за дуготрајну профилаксу рекурентних инфекција уринарног тракта [67]. Има сличан спектар дејства као и фосфомицин, а такође делује и на врсте *Providencia* и *Serratia* [67]. Сматра се релативно безбедним леком, али код 1 на 100.000 пацијената могу се јавити нека нежељена дејства посебно при дуготрајној употреби као што су хепатотоксичност, неуропатија, оштећење плућа, гастроинтестинална нежељена дејства и кожане манифестације [68].

Сулфаметоксазол и триметоприм су антибиотици који делују синергистички тако што секвенцијално блокирају синтезу фолне киселине у бактерији: сулфаметоксазол инхибира дихидроптероат-синтазу, а триметоприм дихидрофолат-редуктазу [58]. Монотерапија триметопримом и комбинација сулфаметоксазол/триметоприм се може користити за лечење некомплицованог циститиса [9]. Комбинација сулфаметоксазол/триметоприм може се користити и за лечење некомплицованог пијелонефритиса [9]. Триметоприм може да изазове мегалобластну анемију, леукопенију и тромбоцитопенију због тога што омета метаболизам фолне киселине у коштаном сржи, а ова нежељена дејства се могу смањити употребом фолине киселине [58].

У терапији уролошких инфекција у зависности од узročника могу се користити и други антибиотици попут макролида, ванкомицина, тетрациклина, и тако даље [9].

Аналгетици такође спадају у често примењиване лекове у урологији, посебно након хируршких интервенција [69]. Главна сврха примене аналгетика је ублажавање односно потпуна елиминација бола [69,70]. Могу се поделити на опиоидне и неопиоидне аналгетике [71].

Опиоидни аналгетици се везују за опиоидне рецепторе и врше њихову активацију [58,72]. Опиоидни рецептори који врше регулацију бола налазе се на путевима који преносе информације о болу и на структурама које врше обраду те информације у великом мозгу, при чему активација опиоидних рецептора применом опиоидних аналгетика доводи до смањења активности претходно споменутих путева и значаја бола у свести болесника [58]. Примери опиоидних аналгетика су морфин, кодеин, оксикодон, фентанил, трамадол и тапентадол [58,73]. Они се користе углавном у терапији акутних и хроничних болова висцералног порекла умереног до јаког интензитета [73]. Главна индикација у којој се користе рутински је постизање аналгезије након операције, а користе се и интраоперативно у оквиру режима балансиране анестезије где њихова примена има за циљ индукцију, одржавање и

припрему за смањење бола након операције [73]. Постоперативно се обично комбинују са неопиоидним аналгетикама [73]. Главни ефекти примене опиоидних аналгетика су поред аналгезије и седација, еуфорија, респираторна депресија, супримирање кашља, миоза (сужење зеница), мучнина, повраћање, опстипација, ретенција урина, ослобађање хистамина са могућом појавом осећаја свраба, бронхоконстрикције и хипотензије [58,73]. Поседују потенцијал да доведу до развоја толеранције, физичке и психичке зависности [58,73]. Када се примењују у терапији бола треба их давати континуирано у тачно утврђеним временским размацама, како би се спречило да пацијент поново у неком тренутку осети бол у пуном интензитету [73]. Могу се примењивати орално или парентерално тј. интравенски, супкутано, интрамускуларно и трансдермално [73].

У *неопиоидне аналгетике* сврставамо нестероидне антиинфламаторне лекове, парацетамол и нефопам [58,73].

Нестероидни антиинфламаторни лекови делују тако што инхибирају ензиме циклооксигеназу 1 и 2 чиме спречавају настанак простагландина, простаглицина и тромбоксана и остварују аналгетичко, антиинфламаторно и антипиретичко дејство [58,73,74]. Сматра се да они инхибицијом циклооксигеназе 1 постижу нежељена дејства зато што је познато да се овај ензим налази у свим ткивима и да се његова активност мења врло мало током живота, а да се инхибицијом циклооксигеназе 2 постижу терапијски ефекти зато што се она налази пре свега у ћелијама које учествују у инфламаторним процесима у којима се њена активност повећава током инфламације [58,74]. Они се могу поделити у више група од којих је најбитније споменути деривате салицилне киселине (ацетилсалицилна киселина, позната и под називом аспирин), деривате пропионске киселине (ибупрофен, кетопрофен, декскетопрофен, напроксен, флурбипрофен), деривате сирћетне киселине (кеторолак, етодолак, ацетеметацин, диклофенак, ацеклофенак, сулиндак, индометацин), оксикаме (мелоксикам, пироксикам), пиразолоне (метамизол, фенилбутазон), фенамате (меклофенамат, мефенамична киселина), коксиде – селективне инхибиторе циклооксигеназе 2 (еторикоксиб, рофекоксиб, целекоксиб) и остале (нимесулид) [58,73,75]. Такође, ови лекови се могу примењивати на различите начине у зависности од тога који је лек у питању (нпр. орално, парентерално, локално) [58,73]. Ацетилсалицилна киселина у нижим дозама поседује и антиагрегационо дејство [58,73]. Главна нежељена дејства обухватају гастричну иритацију са могућом појавом ерозивног гастритиса и гастроинтестиналног крварења (надражајно дејство на желудац због инхибиције синтезе простагландина E_1 који је неопходан за одржавање доброг протока крви кроз слузокожу желуца), нефротоксичност (због смањене синтезе простагландина неопходних за регулацију протока крви кроз бубреге), погоршање астме (због повећане синтезе леукотриена главних бронхоконстриктора у астми која настаје као последица блокаде синтезе простагландина) [58,73,74]. Селективни инхибитори циклооксигеназе 2 ређе доводе до надражаја желуца, стварања улцерација и последичног крварења, али могу да повећају ризик за појаву хипертензије и инфаркта миокарда, па би требало избегавати њихову примену код болесника са кардиоваскуларним болестима [58]. Због опасности од настанка *Reye*-овог синдрома не препоручује се употреба препарата аспирина код деце млађе до 16 година [58,73]. Најтежа нежељена дејства која се могу јавити приликом примене метамизола су агранулоцитоза, апластична анемија и шок [73]. Последњих година је примећено да сви нестероидни антиинфламаторни лекови осим ацетилсалицилне киселине могу да повећају ризик за појаву инфаркта миокарда или мозга и то посебно код оних болесника који имају неку кардиоваскуларну болест или су били подвргнути аортокоронарном бајпасу [58]. Такође, примећено је и да се

ризик повећава са повећањем дозе и дужине примене, па се из тог разлога саветује да се ови лекови што мање користе код болесника са кардиоваскуларним болестима [58].

Парацетамол, познат и под називом **ацетаминофен**, поред аналгетичког поседује и антипиретичко дејство, али нема антиинфламаторно и антиагрегационо дејство [58]. Може се користити орално или парентерално [58]. Безбедан је за примену код деце и трудница и нема надражајно дејство на гастроинтестинални систем због чега му се у последње време доста даје предност у односу на нестероидне антиинфламаторне лекове у индикацији постоперативне аналгезије (парентерални начин примене) [58,73]. Треба споменути и да се овај лек доста добро подноси у мањим дозама, али да веће дозе (>4 g дневно) могу изазвати централобуларну некрозу јетре [58].

Нефопам представља неопиоидни аналгетик који поседује централно дејство – спречава поновно преузимање допамина, серотонина и норадреналина, а такође доводи и до блокаде *NMDA* рецептора за глутамат [58,76]. Он не доводи до појаве респираторне депресије, али поседује антимукаринска и симпатомиметска нежељена дејства [58]. Може се примењивати орално или интравенски [58,76]. Он се углавном користи када нестероидни антиинфламаторни лекови не доводе до задовољавајуће контроле бола, а још увек нема потребе за применом опиоидних аналгетика [58].

Диуретици су лекови који повећавају излучивање урина тако што повећавају елиминацију јона (углавном натријума) и воде [73]. Према механизму дејства могу се поделити у неколико група: тиазиди и тиазидима слични диуретици, диуретици Хенлеове петље, диуретици који штеде калијум, осмотски диуретици и инхибитори карбоанхидразе [58,73].

Тиазидни диуретици (тиазиди) су лекови који се лучше у проксималним тубулима, затим долазе до дисталних тубула где инхибирају реапсорпцију јона натријума и хлора који за собом повлаче воду и повећавају количину урина [58,73]. У тиазиде спадају хидрохлортиазид, хлортиазид, политиазид и метиклотиазид [58,73]. Слично тиазидима делују и **тиазидима слични диуретици** (индапамид, хлорталидон, метолазон, кинетазон) који се тако називају зато што делују исто као и тиазиди, али у структури немају бензотиадиазински прстен [58,73]. Ови диуретици имају умерену ефикасност (могу повећати излучивање урина за свега неколико литара), и углавном се користе за лечење благе хипертензије и блажих едема, а пошто могу смањити излучивање калцијума, могу бити корисни и у лечењу бубрежне калкулозе [58,73]. Такође, могу и парадоксално смањити излучивање разређеног урина код нефрогеног дијабетес инсипидуса [58,73]. Примењују се орално [58,73]. Главна нежељена дејства су хипокалемија, хипергликемија (индапамид је не изазива), хиперлипидемија и хиперурикемија [58,73].

Диуретици Хенлеове петље (фуросемид, торасемид, буметанид, етакринска киселина) се лучше у проксималном тубулу, а дејство остварују у усходном дебелом краку Хенлеове петље инхибирајући транспортер који врши реапсорпцију по једног јона натријума и калијума и два јона хлора [58,73]. Они су доста ефикаснији од тиазидних и тиазидима сличних диуретика, па се могу користити за лечење тежих едема, умерене и тешке хипертензије, едема плућа, хиперкалцемије (смањују реапсорпцију калцијума) и за разлику од тиазида ефекат могу остварити и код особа са бубрежном инсуфицијенцијом [58,73]. Њихова главна нежељена дејства обухватају хипокалемију, пролазно оштећење слуха, хиперурикемију и хипергликемију (етакринска киселина је не изазива) [58,73]. Могу се примењивати орално или парентерално [58,73].

Диуретици који штеде калијум остварују дејство на сабирним каналићима бубрега где врше ометање реасорпције натријума и излучивања калијума [58,73]. Ефекат остварују или блокадом рецептора за алдостерон који је одговоран за реасорпцију натријума и излучивање калијума (еплеренон, спиронолактон) или блокадом канала за натријум у сабирним каналићима (амилорид, триамтерен) [58,73]. Они такође у сабирним каналићима блокирају и секрецију јона водоника [58,73]. Триамтерен и амилорид се углавном користе у комбинацији са тиазидима и диуретикима Хенлеове петље како би се спречио настанак хипокалемије [58,73], а спиронолактон за лечење примарног и секундарног хипералдостеронизма [58,73]. Нежељена дејства су хиперкалемија, метаболичка ацидоза и неуролошки поремећаји, а спиронолактон може код мушкараца да доведе до гинекомастије и импотенције, а код жена до неправилности менструалног циклуса због блокаде андрогених рецептора [58,73].

Осмотски диуретици (манитол) су лекови који се филтрују кроз гломеруле бубрега, а након тога не реасорбују из лумена бубрежних тубула, тако да се задржавају у њима повећавајући осмоларност примарног урина чиме доводе до спречавања реасорпције воде што доводи до излучивања велике количине разређене мокраће [58,73]. Манитол се примењује у виду интравенске инфузије, а главна индикација му је превенција акутне бубрежне инсуфицијенције [58,73]. Најопаснија компликација његове примене је едем плућа, а може се јавити и конфузија, конвулзије и поремећаји вида [58,73].

Инхибитори карбоанхидразе (ацетазоламид) имају веома слабо диуретичко дејство које је пролазно, па се углавном и не користе као диуретици, већ најчешће за лечење глаукома и у неким другим индикацијама [58,73]. Ефекат остварују инхибицијом ензима карбоанхидразе која у проксималним тубулима омогућава реасорпцију бикарбоната који затим остају у лумену тубула и за собом повлаче јоне натријума и молекуле воде доводећи до веома благог повећања диурезе [58,73]. Главна нежељена дејства су хиперхлоремиска ацидоза и неуролошки поремећаји [58,73].

У лекове који се могу користити за **лечење симптома доњег дела уринарног тракта** спадају алфа-блокатори, инхибитори 5-алфа редуктазе, блокатори мускаринских рецептора, инхибитори фосфодиестеразе тип 5 и агонисти бета-3 рецептора [8,57].

Алфа-блокатори, и то пре свега они који селективно блокирају алфа-1 рецепторе (доксазосин, теразосин, алфузосин, тамсулосин, силодосин) имају за циљ да смање тонус у простати и субвезикалну опструкцију и да олакшају мокрење инхибицијом ефеката норадреналина на алфа-1 рецепторе који се између осталог налазе у глатким мишићима простате, зиду мокраћне бешике (унутрашњем сфинктеру уретре) и/или кичменој мождини [8,57,58]. Сви они имају релативно сличну клиничку ефикасност када се примене у одговарајућим дозама [8,57]. Нежељена дејства појединих алфа-блокатора пре свега зависе од афинитета и селективности појединих лекова у односу на подтипове рецептора и њихових фармакокинетских карактеристика [57]. Најчешћа нежељена дејства су им вртоглавица и ортостатска хипотензија који су последица вазодилаторног ефекта који је најизраженији код доксазосина и теразосина, мање изражен при примени алфузосина и тамсулосина, док га приликом примене силодосина скоро и нема (упоредив је са плацебом у овом погледу) [57]. Овом нежељеном дејству су посебно подложни пацијенти са кардиоваскуларним коморбидитетима и они који користе друге лекове који имају вазодилаторни ефекат [57]. Такође, показано је и да алфа-блокатори као група могу да повећају ризик за појаву интраоперативног синдрома меког ириса током хируршке интервенције

катаракте или глаукома [57,77–79]. Поред тога могу довести до појаве ејакулаторне дисфункције, поспаности, главобоље, депресије и поспаности [57,58].

Инхибитори 5-алфа редуктазе спречавају дејство ензима 5-алфа редуктазе који конвертује тестостерон у дихидротестостерон и индукују апоптозу епителних ћелија простате што за последицу има смањење волумена простате [8,57]. Представници ове групе лекова су финастерид и дутастерид, који се разликују по утицају на поједине изоформе ензима: финастерид делује на 5-алфа редуктазу тип 2 која је доминантна у ткиву простате, док дутастерид поред дејства на 5-алфа редуктазу тип 2, остварује ефекат и на 5-алфа редуктазу тип 1 која има минималну експресију и активност у простати, а доминантна је у ванпростатичним ткивима (кожа, јетра) [8]. Ефекат ових лекова постаје видљив тек након примене од најмање 6 месеци, а степен за који смањују тежину симптома је директно пропорционалан иницијалном волумену простате [8]. Могућа нежељена дејства укључују појаву смањења либида, гинекомастије, ејакулаторне и ерекtilне дисфункције, при чему њихова инциденција није велика и показује тенденцију смањивања са дужином трајања лечења [8]. Инхибитори 5-алфа редуктазе значајно смањују ризик за појаву акутне ретенције и потребу за оперативним лечењем [8].

Блокатори мускаринских рецептора као што су дарифенацин, фесотеродин, солифенацин, толтеродин и тропијум-хлорид спадају у тзв. уринарне спазмолитике који се користе за смањење тонуса глатких мишића мокраћне бешике и то пре свега за лечење синдрома прекомерно активне мокраћне бешике (хиперактивне бешике) углавном код жена и за лечење мушкараца који имају доминантно присутне симптоме складиштења [8,57]. Мускарински рецептори се налазе на бројним местима у организму [8,57]. Иначе, детрузор мокраћне бешике садржи *M2* и *M3* рецепторе, при чему *M3* рецептори имају већи функционални значај у погледу појаве контракција мокраћне бешике, па је ефекат на ове рецепторе од највећег значаја за терапијски ефекат ове групе лекова [8,57]. Они могу довести до значајног смањења ургентних позива на мокрење, учесталост мокрења и ургентну инконтиненцију [8,57]. Могу довести и до повећања резидуалног волумена урина, при чему се акутна ретенција јавља релативно ретко, као и до класичних антимускаринских ефеката попут опстипације и сувоће уста [8,57].

Агонисти бета-3 рецептора стимулишу бета-3 адренергичке рецепторе који се налазе у глаткој мускулатури детрузора индукујући његову релаксацију [8,57]. Мирабегрон је главни представник ове групе лекова који доводи до смањења учесталости мокрења и ноктурије, а такође повећава и количину измочреног урина [8]. Индикуван је за симптоматску терапију синдрома хиперактивне мокраћне бешике и препоручује се његова примена код мушкараца са симптомима средњег или тешког интензитета код којих доминирају симптоми складиштења [57]. Његова најчешћа нежељена дејства укључују хипертензију, главобољу и инфекције уринарног тракта [57].

Инхибитори фосфодиестеразе тип 5 доводе до повећања интрацелуларне концентрације цикличног гуанозин-монофосфата и смањења тонуса у глаткој мускулатури детрузора, простате и уретре, а поред тога побољшавају и перфузију и оксигенацију доњег дела уринарног тракта и утичу на смањење хроничних инфламаторних процеса у мокраћној бешици и простати [8,57]. Главна индикација у којој се ова група лекова (силденафил, тадалафил, варденафил) користи је терапија ерекtilне дисфункције [58]. Од свих лекова који припадају овој групи, једино је тадалафил индикуван и за лечење мушкараца са симптомима доњег уринарног тракта са или без ерекtilне дисфункције [8,57]. Показано је да тадалафил поправља и

симптоме складиштења и симптоме пражњења и да доводи до побољшања квалитета живота [8,57]. Главна нежељена дејства ове групе лекова обухватају главобољу, хипотензију и црвенило лица, а не би их требало користити са нитратима и другим вазодилаторним лековима зато што постоји опасност од појаве екстремне хипотензије, смањене перфузије кроз коронарне артерије и последичног инфаркта миокарда [58].

1.1.3.3 Хируршко лечење

Уролошка хирургија обухвата широк спектар хируршких процедура од обичних цистоскопских процедура до лапароскопских и отворених операција [80]. Неке од честих индикација за извођење цистоскопије су хематурија, уринарна опструкција, калкулоза и тумори [5,80]. Цистоскопија може бити флексибилна, када се користи танак савитљив цистоскоп, или ригидна, када се користи мало шири цистоскоп који није савитљив [5]. Током цистоскопије могу се спровести различите процедуре као што су узимање узорка ткива (биопсија), трансуретрална ресекција тумора (нпр. мокраћне бешике, простате), екстракција камена или пласирање стента [80]. Неке од могућих компликација цистоскопије су перфорација мокраћне бешике, синдром трансуретралне ресекције простате и сепса [80]. Синдром трансуретралне ресекције простате је ретка компликација која представља јатрогену интоксикацију водом која се јавља услед апсорпције велике количине иригационог раствора у системску циркулацију, а одликује се појавом дилуционе хипонатремије и кардиоваскуларним и неуролошким симптомима и знацима као што су хипотензија или хипертензија, аритмије, главобоља, конфузија и конвулзије [5,80,81]. Овај синдром је описан не само након трансуретралне ресекције простате, већ и након неких других процедура код којих се користе иригациони раствори као што су трансуретрална ресекција тумора мокраћне бешике и перкутана нефролитотомија [81]. Неке од релативно честих хируршких процедура обухватају захвате попут нефректомије (уклањање бубрега), простатектомије (уклањање простате), цистектомије (уклањање мокраћне бешике) и орхиектомије (уклањање тестиса) [80]. Већина ових процедура може бити парцијална, када се уклања део органа, или радикална (тотална), када се уклања цео орган, а одлука о количини ткива која ће бити одстрањена се доноси на основу индикације за хируршко лечење и других карактеристика пацијента (нпр. у случају хирургије бубрега у обзир се узима и његова преоперативна функција) [80]. Такође, ове процедуре могу бити спроведене у оквиру отворене или лапароскопске операције, или неким другим приступом (нпр. трансуретралним) у зависности од органа и индикације [80]. Код мушкараца се спроводе и хируршки захвати попут циркумцизије (обрезивања, тј. хируршког одстрањивања дела коже пениса која покрива гланс – препуцијума) и вазектомије (хируршко пресецање и подвезивање семеновода) [5]. За успешно хируршко лечење и смањење ризика за појаву компликација неопходна је и адекватна преоперативна процена и припрема пацијента [82]. Она обухвата психичку, клиничку, лабораторијску, медикаментозну, физичку и непосредну припрему, као и примену премедијације која се обично даје 30 минута пре операције [80,82]. Укратко пацијенту би требало објаснити шта може да очекује након операције и требало би га упутити да уради основне лабораторијске анализе (нпр. седиментација, комплетна крвна слика, гликемија, електролити, креатинин, уреа, хепатограм, преглед урина, анализе хемостазе, крвна група, интеракција), преглед интернисте, електрокардиограм, рендген плућа и друге релевантне допунске дијагностичке поступке у зависности од планиране интервенције [80,82]. Такође, требало би обезбедити адекватну контролу хроничних болести од којих пацијент болује (нпр. дијабетес, хипертензија, анемија), а у случају присутних инфекција, оне би такође требало да буду саниране [80,82]. Пацијент би

требало да настави са узимањем своје редовне терапије, али и ту постоје неки изузеци (нпр. орални антидијабетици, антиагрегациони лекови, антикоагулантни лекови) где би требало поступити у складу са актуелним смерницама у зависности од конкретних лекова које пацијент користи и планиране интервенције [5,80,82]. Ради превенције дубоке венске тромбозе пацијентима се обично вече пре операције уведе нискомолекуларни хепарини и даје седатив како би могао да мирно проведе ноћ [80,82]. Поред тога, потребна је и одговарајућа физичка припрема у смислу припреме оперативног поља (бријање, купање) и примена лаксатива ради чишћења црева где је потребно у зависности од врсте операције [5,80,82]. Лекови који се користе у премедијацији и врста анестезије се такође прилагођавају врсти интервенције [80,82]. Код неких пацијената биће потребно постављање уринарног катетера, дрена или стента [5]. Такође, неопходна је и одговарајућа постоперативна нега, пре свега у смислу постоперативне примене лекова (укључујући и оне за контролу бола) и инфузионих раствора, задовољавања нутритивних потреба, обезбеђивање адекватне оксигенације и неге оперативне ране [5,83].

1.2 Интеракције између лекова

1.2.1 Дефиниција

Интеракција између лекова представља клинички значајну промену у одговору на лек и/или изложености леку која се јавља као резултат истовремене примене другог лека [84]. У овом контексту одговор на лек може се односити на појаву нежељених ефеката или промену терапијског ефекта лека [84]. С друге стране, термин потенцијална интеракција између лекова односи се на прописивање тј. истовремену примену два лека за које је познато да могу ступити у интеракцију [84,85]. За откривање потенцијалних интеракција могу се користити различите базе података са информацијама о интеракцијама између лекова [84,86]. Клинички значајном потенцијалном интеракцијом сматра се она потенцијална интеракција која може имати утицај на безбедност терапије у смислу губитка ефикасности или појаве токсичности, а која захтева пажњу или праћење пацијента од стране здравственог радника [84].

1.2.2 Епидемиологија и клинички значај

Клинички значај потенцијалних интеракција између лекова огледа се у томе што оне представљају значајан извор нежељених догађаја и реакција на лекове који се могу спречити [87,88]. Последице излагања потенцијалним интеракцијама између лекова могу бити повећање морбидитета, смртности, дужине и трошкова хоспитализације [87,89]. Резултати појединачних клиничких студија указују да се изложеност потенцијалним интеракцијама између лекова креће између 6 и 97%, при чему идентификовани проценат варира у зависности од испитиване популације, временског периода у коме је студија спроведена и коришћене методологије [90,91]. Мета-анализа која је објављена 2023. године показала је да је пулована преваленција потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих пацијената 64,9% (95% интервал поверења: 61,8-73,6%), док је пулована преваленција клинички манифестних интеракција између лекова била 17,17% (95% интервал поверења: 13,3%-25,6%) [92]. С друге стране, мета-анализа објављена 2020. године показала је да је пулована преваленција клинички манифестних интеракција између лекова 9,2% (95% интервал поверења 4,0-19,7%), што указује на могући пораст манифестација интеракција између лекова последњих година [93].

1.2.3 Механизам настанка интеракција између лекова

Лекови могу ступити међусобно у интеракције ван организма човека (*in vitro*) или у организму човека (*in vivo*) [94].

In vitro интеракције су тзв. фармацеутске или екстерне интеракције чији механизам настанка подразумева појаву хемијских и/или физичких реакција које узрокују појаву хемијских или физичких инкомпатибилности између лекова [95–97]. До њих обично долази када се два или више лекова помешају у истој бризгалици или приликом додавања лекова инфузионим растворима [95–98]. Физичке реакције најчешће обухватају појаву сепарације или преципитацију једне од фаза раствора узроковане променама у односу нејонизованог и јонизованог дела лека и његове солубилности [97]. Најбитнији фактори који доводе до појаве физичке инкомпатибилности су *pH* вредност (ациди-базни статус) и пуферски капацитет [97]. С друге стране, хемијска инкомпатибилност је узрокована међусобним хемијским реакцијама супстанци при чему долази до измене молекула услед хидролизе, редукције, оксидације, деградације или неког другог типа хемијске реакције [97]. Резултат физичке и хемијске инкомпатибилности може, али и не мора, бити видљив и може довести до губитка терапијске активности или повећања токсичности [97,98]. Физичке инкомпатибилности се углавном лако откривају јер су углавном праћене видљивим променама у смислу појаве преципитата (талога), појаве замућења раствора или промене боје раствора [97,98]. Хемијске реакције, такође, могу бити праћене претходно споменутим видљивим променама, али многе од њих нису, па се оне обично теже откривају у односу на физичке [97,98].

In vivo интеракције подразумевају интеракције које се одвијају на нивоу фармакокинетики или фармакодинамики [58,95,96].

Интеракције које се одвијају на нивоу фармакокинетики, тзв. фармакокинетске интеракције, настају када један лек доводи до промена на нивоу апсорпције, дистрибуције, метаболизма или излучивања другог лека и за последицу могу имати значајно повећање или смањење концентрације лека на месту на коме он треба да оствари свој ефекат [58,95,99]. Промене на нивоу апсорпције се обично односе на малапсорпцију изазвану лековима, измену *pH* вредности у гастроинтестиналном тракту, измене мотилитета гастроинтестиналног тракта, настанак комплекса, инхибицију или индукцију транспортних протеина (нпр. *P*-гликопротеина) [100,101]. На нивоу дистрибуције обично долази до промена на нивоу везивања за протеине плазме које је неспецифично, па лекови могу међусобно истискивати једни друге са места везивања и довести до промена у концентрацији и интензитета ефекта [58,100]. Поред тога, индукција или инхибиција транспортних протеина (нпр. *P*-гликопротеина) који активно транспортују лекове ван ћелија неких органа може имати утицај на дистрибуцију оних лекова који су супстрати тих транспортних протеина [100]. Интеракције на нивоу метаболизма се дешавају најчешће као последица инхибиције или индукције микрозомних ензима [98]. Индуктори ензима могу довести до убрзања метаболизма лека и смањења његове концентрације у крви испод терапијског нивоа и последично до губитка његовог ефекта, док инхибитори могу довести до успоравања метаболизма и пораста концентрације лека и последично до појачања његовог ефекта и могућности за настанак токсичних ефеката [58,101]. Ове интеракције могу имати супротан ефекат уколико ензими претварају лек у активан облик, па тада индуктори могу довести до повећања његовог ефекта, а инхибитори до смањења његовог ефекта [95]. И инхибитори и индуктори ензима су обично специфични за одређене изоформе цитохрома *P450*, па је за предвиђање могућих последица интеракције неопходно знати

на коју изоформу један лек делује и преко које изоформе се други лек метаболише [58]. На нивоу излучивања интеракције се обично одвијају механизмима које подразумевају измене *pH* вредности урина, измене у протоку крви кроз бубреге, измене на нивоу активне тубуларне секреције или остварују утицај на транспортне протеине или ентерохепатичку рецикулацију лекова [100].

Интеракције које се одвијају на нивоу фармакодинамике (фармакодинамске интеракције) дешавају се на месту дејства лека, обично на самим рецепторима [58,100]. Фармакодинамске интеракције се могу одвијати по типу синергизма или по типу антагонизма [58,100,102]. Код синергизма два лека делују у истом смислу тако да при њиховој истовременој примени не долази до смањења њиховог укупног дејства (укупни ефекат је једнак простом збиру појединачних ефеката лекова – адитивни синергизам) или долази до појачања њиховог ефекта (укупни ефекат је већи од збира појединачних ефеката – потенцирајући синергизам) [58,98]. Код антагонизма укупни ефекат два лека је мањи од збира појединачних ефеката и он се може манифестовати на различите начине [58,98]. Постоји физиолошки и фармаколошки антагонизам [58,98]. Код физиолошког антагонизма два лека делују у супротном смеру на исти орган преко различитих рецептора који су просторно одвојени [58,98]. Код фармаколошког антагонизма лекови се везују за исти рецептор, при чему се један понаша као агониста (поседује унутрашњу активност), а други као антагониста (нема унутрашњу активност) који омета везивање првог лека за рецептор [58,98]. Фармаколошки антагонизам може бити некомпетитивни (иреверзибилни) и компетитивни (реверзибилни) [58,98]. Када се антагониста везује за рецептор нековалентним везама има компетитивни (реверзибилни) антагонизам при ком повећањем концентрације агонисте можемо истиснути антагонисту са рецептора и постићи исти ефекат агонисте као пре примене антагонисте [58,98]. С друге стране када се антагониста веже за рецептор ковалентним везама имамо некомпетитивни (иреверзибилни) јер повећањем концентрације агонисте не можемо да постигнемо исти ефекат који бисмо имали без примене антагонисте [58,98]. Поред тога постоје и лекови који имају унутрашњу активност након везивања за рецептор, али је она мања од унутрашње активности коју имају други лекови који се везују за тај рецептор – они се зову парцијални агонисти (парцијални антагонисти) [58]. Ако такве лекове применимо у исто време са пуним агонистима (лековима који имају пуну унутрашњу активност), онда ће они смањити њихов ефекат због тога што ће заузети одређени број рецептора, а да при томе не могу да изазову пуни ефекат који имају пуни агонисти [58]. Код фармакодинамских интеракција постоји могућност и да један лек делује потпуно другачијим механизмом на сасвим другом месту, а да при томе доведе до појаве ефекта који може да доведе до значајне промене ефекта другог лека [98].

На крају треба нагласити да интеракције између лекова често настају комбинацијом два или више механизма, а не само једним механизмом [100].

1.2.4 Алати за идентификацију интеракција између лекова

За идентификацију интеракција између лекова можемо користити публикације или базе података које садрже информације о њима [103]. Међу познатије електронске базе које садрже информације о интеракцијама убрајају се *Lexicomp®*, *Micromedex®*, *Epocrates®*, *Medscape®*, *Drugs.com®*, *iFacts®*, *DrugBank®* и *RxList®* [86,104–107]. Оне се данас више користе у клиничкој пракси у односу на публикације у виду књига (нпр. „*Stockley's Drug Interaction*“) зато што су лакше и брже за употребу [105]. Поред тога ручна провера интеракција за сваки лек посебно у књизи повећава ризик за настанак грешке, иако оне могу да садрже поузданије информације [105]. Базе података са

информацијама о интеракцијама између лекова се међусобно разликују према начину на који категоризују интеракције и информацијама које пружају о њима, специфичности и сензитивности, а често се дешава и да имају делимично или чак потпуно супротстављене информације о значају интеракције и њеној категоризацији [86,104,108,109]. Ове разлике су примарно последица примене различитих критеријума и приступа који се користе за проналажење и процену доказа о интеракцијама између лекова, с обзиром на то да и даље нема адекватне стандардизације у овој области [84–86]. Да би софтвер за идентификацију био поуздан потребно је да има високу сензитивност и специфичност [86,110]. Сензитивност се односи на способност да идентификује клинички значајне интеракције, а специфичност на способност да занемари оне интеракције које немају клиничку значајност [86,110]. Недавно објављена студија чији су аутори поредили пет база података (*Lexicomp*®, *Micromedex*®, *Epocrates*®, *Drugs.com*® и *Medscape*®) показала је да је *Lexicomp*® најтачнија и да има највећу вредност специфичности (96,9%) у односу на остале испитиване базе [111]. Треба нагласити да ниједна од тренутно доступних база није идеална и да свака од њих има своје предности и недостатке [86,104,108]. Због тога, здравствени стручњак увек треба да изврши процену доступних информација о интеракцијама у контексту стања болесника [96].

1.2.5 Интеракције између лекова код уролошких болесника

1.2.5.1 Преваленција

До сада је спроведено само неколико студија које су се уско бавиле потенцијалним интеракцијама између лекова код одређених популација уролошких болесника [112–117].

Студија спроведена у Турској у популацији уролошких болесника старијих од 85 година који су били хоспитализовани због неког уролошког обољења у јединици интензивне неге на узорку од 100 болесника показала је да је 87% њих било изложено некој потенцијалној интеракцији између лекова и да је њихов просечан број по болеснику износио 6,3 [112]. Најчешћи лекови који су учествовали у потенцијалним интеракцијама између лекова били су фуросемид (87%), еноксапарин (74%) и ацетилсалицилна киселина (45%), а њихове најчешће последице су укључивале могуће ефекте на кардиоваскуларни систем (43%) и повећан ризик за настанак нежељених/токсичних ефеката или смањење терапијског ефекта (22%) [112].

Једна студија која је била спроведена у Пакистану бавила се испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код 422 болесника са инфекцијама уринарног тракта и она је показала да је 62,3% ових болесника било изложено барем једној потенцијалној интеракцији између лекова, при чему је 53,4% потенцијалних интеракција било класификовано по озбиљности као умерена, а 39,3% као тешка потенцијална интеракција [113]. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова у овој студији су укључивале комбинацију аспирина и инсулина (42 болесника), инсулина и метформина (33 болесника) и инсулина и рамиприла (24 болесника) које све за последицу могу имати појаву хипогликемије [113].

Неколико студија спроведених у Холандији, Канади, Француској и Шпанији бавило се испитивањем потенцијалних интеракција између лекова у популацији болесника са метастатским карциномом простате резистентним на кастрацију лечених абиратероном или ензулатамидом [114–117], док се једна студија спроведена у Сједињеним Америчким Државама бавила испитивањем потенцијалних интеракција

између лекова у популацији болесника са карциномом простате резистентним на кастрацију који нису имали метастазе, а који су били лечени новим инхибиторима андрогених рецептора (апалутамидом, даролутамидом или ензалутамидом) [118]. Између 32% и 93% болесника у овим студијама било је изложено потенцијалним интеракцијама између лекова, а проценат је варирао у зависности од базе која је била коришћена за проверу постојања потенцијалних интеракција између лекова [114–118].

Две студије бавиле су се испитивањем потенцијалних интеракција између лекова у популацији болесника са метастатским карциномом простате резистентним на кастрацију лечених абиратероном [114,115]. Једна од ових студија која је спроведена у Канади и која је укључила 84 болесника показала је да је 77% болесника било изложено барем једној потенцијалној интеракцији према *Lexicomp*® бази, а 52% болесника према *Micromedex*® бази [115]. Медијана броја потенцијалних интеракција између лекова у овој студији износила је 1 према обе базе, а најчешћи лекови који су били укључени у теже потенцијалне интеракције били су опиоиди, метопролол и клопидогрел [115]. Највећи проценат болесника био је изложен потенцијалним интеракцијама категорије С по *Lexicomp*® бази (61%), односно категорији умерених потенцијалних интеракција по *Micromedex*® бази (40%) [115]. Друга студија која је спроведена у Француској и укључила 95 болесника показала је да је 75% њих било изложено барем једној потенцијалној интеракцији између лекова, при чему је 52% било изложено некој потенцијалној интеракцији са абиратероном [114]. Лекови који су најчешће били укључени у потенцијалне интеракције са абиратероном били су опиоиди, бета-блокатори и антиаритмици [114].

Студија која је спроведена у Шпанији, а која је укључила 173 болесника са метастатским карциномом простате резистентним на кастрацију показала је да је 36,8% болесника лечених абиратероном и 93,0% болесника лечених ензалутамидом било изложено барем једној потенцијалној интеракцији између лекова, при чему је 6,3% потенцијалних интеракција између лекова припадало категорији Х по *Lexicomp*® бази [117]. Студија која је спроведена у Холандији у популацији од 105 болесника са метастатским карциномом простате резистентним на кастрацију лечених ензалутамидом показала је да је 85% болесника било изложено барем једној потенцијалној интеракцији између лекова према *Lexicomp*® бази, а 52% болесника према *Micromedex*® бази [116]. Највећи број потенцијалних интеракција између лекова припадао је категорији D по *Lexicomp*® бази, односно тешких потенцијалних интеракција по *Micromedex*® бази [116].

Студија која је спроведена у Сједињеним Америчким Државама у популацији 1515 болесника са карциномом простате резистентним на кастрацију који нису имали метастазе, а који су били лечени новим инхибиторима андрогених рецептора показала је да је 58% болесника лечених апалутамидом, 5% болесника лечених даролутамидом и 54% болесника лечених ензалутамидом било изложено барем једној потенцијалној интеракцији између лекова по *Lexicomp*® бази [118]. Већина идентификованих потенцијалних интеракција између лекова (67%) припадала је категорији С [118].

Анализа проблема повезаних са применом лекова која је обухватила три одељења једне универзитетске болнице у Немачкој показала је да је на одељењу урологије 25,5% проблема припадало категорији која се односила на интеракције између лекова [119].

1
1.2.5.2 Приказ неких од најзначајнијих интеракција у које ступају лекови које користе уролошки болесници

Нестероидни антиинфламаторни лекови се често користе као аналгетици код уролошких болесника посебно код болесника са бубрежним коликама и након хируршких интервенција [41,120]. Међутим, ови лекови могу ступити у интеракције са великим бројем других лекова [121]. Нпр. њихова истовремена примена са антихипертензивима може довести до смањења ефикасности антихипертензива и пораста крвног притиска [122]. Познато је да примена нестероидних антиинфламаторних лекова може довести до повећања систолног крвног притиска и на тај начин до антагонизовања ефекта антихипертензива [123,124]. Поред тога, приликом њихове истовремене примене са инхибиторима ангиотензин-конвертујућег ензима (ACE) поред смањења антихипертензивне ефикасности може доћи и до реверзибилног оштећења функције бубрега [123,125]. Нестероидни антиинфламаторни лекови доводе до смањења стварања простагландина E₂ који у бубрезима остварује вазодилаторни ефекат и обезбеђује добру прокрвљеност бубрега уз одржавање брзине гломеруларне филтрације [123,125]. Поред тога, примена ACE инхибитора спречава стварање вазоконстриктора ангиотензина 2 и доводи до ослобађања брадикинина који има вазодилаторни ефекат [123,125]. Услед сумације овог вазодилаторног ефекта на бубреге и смањене прокрвљености бубрега (због дејства нестероидних антиинфламаторних лекова) долази до смањења брзине гломеруларне филтрације и настаје могућност за појаву бубрежне инсуфицијенције код ризичних болесника [123,125]. Истовремена примена два или више нестероидних антиинфламаторних лекова може повећати ризик за развој токсичности (посебно гастроинтестиналног крварења и других озбиљних нежељених ефеката као што је оштећење бубрега), а да при том не долази до значајног повећања њихове ефикасности [126,127]. Такође, њихова истовремена примена са кортикостероидима, селективним инхибиторима преузимања серотонина, селективним инхибиторима преузимања серотонина и норадреналина, антикоагулансима и антиагрегационим лековима може довести до повећања ризика за појаву гастроинтестиналног крварења [121]. Нестероидни антиинфламаторни лекови остварују надражајно дејство на желудац због инхибиције синтезе простагландина E₁ који је неопходан за одржавање доброг протока крви кроз слузокожу желуца [58,73,74]. С друге стране, кортикостероиди инхибирају експресију циклооксигеназе 2 доводећи на тај начин до успоравања зацељивања ерозија у гастроинтестиналном тракту [123,128]. Што се тиче, селективних инхибитора преузимања серотонина и селективних инхибитора преузимања серотонина и норадреналина, треба знати да тромбоцити иначе физиолошки преузимају серотонин из крви, да би се он затим приликом агрегације ослободио и довео до активације нових тромбоцита [123,129]. Самим дејством претходно споменутих лекова долази до повећања концентрације серотонина у крви, али је спречено њихово преузимање од стране тромбоцита што доводи до смањења њихове агрегације и последичног ризика за појаву крварења [123,129]. Антикоагуланси и антиагрегациони лекови иначе сами по себи повећавају ризик за појаву крварења, а тај ризик додатно расте када се они примењују истовремено са нестероидним антиинфламаторним лековима [130,131].

Опиоидни аналгетици имају потенцијал да ступе у бројне клинички значајне фармакодинамске и фармакокинетске интеракције [123]. Када су у питању фармакодинамске интеракције корисно је споменути да алкохол, и сви други лекови који остварују депресивни ефекат на централни нервни систем и доводе до седације, могу ступити у адитивне фармакодинамске интеракције и повећања депресивног ефекта на централни нервни систем [123,132]. Поред тога, опиоидни аналгетици могу

довести и до хипотензије, па је потребно бити опрезан када се примењују истовремено са антихипертензивним лековима [123,133]. Такође, трамадол је познат по томе да може довести до инхибиције преузимања серотонина и норадреналина и последичних адитивних интеракција са другим лековима који остварују исти такав ефекат (нпр. селективни инхибитори преузимања серотонина, селективни инхибитори преузимања серотонина и норадреналина, инхибитори моноамино-оксидазе) што се може манифестовати појавом серотонинског синдрома [123,132]. Када су у питању фармакокинетске интеракције, треба нагласити да је за метаболизам већег броја опиоидних аналгетика значајан изоензим *CYP3A4*, па инхибитори ових изоензима могу довести до успореног метаболизма опиоидних аналгетика и последичног пораста њихове концентрације у крви и нежељених ефеката, док индуктори могу довести до убрзаног метаболизма, смањења концентрације опиоидних аналгетика у крви и последично до смањења или губитка њихове ефикасности [123,134].

У поређењу са претходно описаним нестероидним антиинфламаторним лековима и опиоидним аналгетикима, парацетамол има знатно мањи потенцијал за ступање у интеракције [123].

Антибиотици представљају хетерогену и често прописивану групу лекова [135]. Неке групе антибиотика су познате по томе да имају значајан потенцијал за ступање у интеракције са другим лековима, али је познато и то да се лекови унутар различитих група антибиотика разликују према потенцијалу за ступање у интеракције [135]. И антибиотици показују потенцијал да ступају у фармакокинетске и фармакодинамске интеракције [135]. Када су у питању фармакодинамске интеракције, поред антагонизма који се јавља приликом истовремене примене бактериостатског антибиотика који спречава раст и деобу бактерија и бактерицидног антибиотика који делује само на бактерије које се активно деле, постоје и синергистичке интеракције, а најпознатији је пример потенцирајућег синергизма између сулфаметоксазола и триметоприма чији је укупан ефекат приликом комбиноване примене већи него ефекат који се постиже при засебној примени ових лекова [58,135]. Флуорохинолони су познати по томе да имају склоност да продужавају *QT* интервал и да делују проаритмогено, а тај ефекат још више може доћи до изражаја приликом истовремене примене са другим лековима који делују проаритмогено (нпр. амјодарон) [58]. Поред тога, двовалентни и тровалентни катјони (нпр. из антацида) могу довести до смањења биодисположивости орално примењених хинолона и смањења њихове концентрације у серуму између чак 40 и 90%, због чега се саветује да дужина интервала између њихове примене буде најмање између 2 и 6 сати [135]. Такође, неки хинолони се понашају као инхибитори *CYP1A2* изоензима, па могу повећати концентрацију неких лекова који се метаболишу преко овог изоензима (нпр. теофилин) [135,136]. Познато је и да цефалоспорини и аминогликозиди могу ступити у фармакодинамску интеракцију која се одликује потенцирањем нефротоксичности [135,137]. Триметоприм као слаба база може ступити у интеракцију на нивоу бубрега у виду конкуренције за механизам активне тубуларне секреције са другим лековима slabим базама, попут прокаинамида [135]. С друге стране, сулфаметоксазол може ступити у интеракцију са метотрексатом која за последицу може имати депресију коштане сржи која се манифестује појавом панцитопеније [135]. Такође, антибиотици могу ступити и у интеракцију са варфарином [135]. Неки антибиотици ступају у фармакокинетске интеракције, а од посебног су значаја они који инхибирају изоензим *CYP2C9* (нпр. сулфаметоксазол/триметоприм) преко ког се метаболише *S*-енантиомер варфарина који има неколико пута већу антикоагулантну активност од *R*-енантиомера [135,138]. Поред тога антибиотска терапија, посебно она која траје дуже, доводи до

поремећаја у продукцији витамина К због смањења гастроинтестиналне флоре која ствара витамин К чиме може доћи до појачања ефекта варфарина [135,138].

Диуретици Хенлеове петље су познати по томе да доводе до хипокалемије и ототоксичности, тако да они могу ступити у фармакодинамске интеракције са другим лековима који имају потенцијал да делују на ниво калијума или чија токсичност може бити повећана ниском концентрацијом калијума, као и са оним лековима који делују ототоксично [139]. Хипокалемија повећава ризик за појаву аритмија, посебно типа *torsades de pointes* и може повећати токсичност дигоксина, па самим тим истовремена примена диуретика Хенлеове петље може довести до испољавања токсичних ефеката дигоксина [140]. Ризик од ототоксичности је посебно повећан приликом њихове истовремене примене са аминогликозидима, цисплатином и гликопептидима (ванкомицин, теикопланин) [139,141]. Приликом истовремене примене алфа блокатора са другим лековима који могу довести до смањења крвног притиска постоји ризик од појачања хипотензивног ефекта [142], а при истовременој примени нитрата и инхибитора фосфодиестеразе тип 5 постоји ризик од настанка тешке хипотензије, пада коронарне перфузије и последичне појаве инфаркта миокарда [58].

1.2.5.3 Фактори ризика

Само је неколико од до сада спроведених студија које су се уско бавиле испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код одређених популација уролошких болесника уједно испитивало и факторе који могу да допринесу појави потенцијалних интеракција између лекова, а то су једна студија која је била спроведена у Пакистану у популацији болесника са инфекцијама уринарног тракта [113] и две студије које су биле спроведене у популацији болесника са метастатским карциномом простате резистентним на кастрацију [114,117].

Идентификовани значајни фактори ризика за појаву потенцијалних интеракција у популацији болесника са инфекцијама уринарног тракта у Пакистану били су прописивање шест или више лекова, дијабетес мелитус, исхемијска болест срца и конгестивна срчана инсуфицијенција [113]. Једна од студија спроведена у популацији болесника са метастатским карциномом простате резистентним на кастрацију у Шпанији **1** показала је да су полифармација и лечење ензалутамидом били фактори повезани са повећаним ризиком за појаву потенцијалних интеракција између лекова [117]. Независни фактори ризика за потенцијалне интеракције са абиратероном у једној од студија која је спроведена у Француској у популацији болесника са метастатским карциномом простате резистентним на кастрацију били су бол и статус учинка Источне кооперативне онколошке групе (*Eastern Cooperative Oncology Group*) [114].

Различите студије спроведене у другим популацијама болесника су идентификовале повезаност бројних фактора са појавом потенцијалних интеракција између лекова као што су број прописаних лекова и поједине фармаколошке групе лекова (нпр. нестероидни антиинфламаторни лекови, антиаритмици, антипсихотици, антиепилептици, антидепресиви, антикоагуланси, антиагрегациони лекови, антидијабетици, бета-блокатори, бронходилататори, диуретици, статини, антибиотици, антихистаминици, лаксативи...) број лекара који су прописивали лекове, старост, пол, број коморбидитета и поједини коморбидитети (нпр. хронична опструктивна болест плућа, хиперлипидемија, хипертензија, деменција, дијабетес мелитус, бубрежна инсуфицијенција, срчана инсуфицијенција...), дужина хоспитализације, вредности неких лабораторијских параметара (нпр. интернационалног нормализованог односа – *INR*-а, *LDL*-а, *ALT*-а, броја тромбоцита...), механичка вентилација, и тако даље, при

чему треба нагласити да су се неки од претходно наведених фактора (нпр. пол, старост, поједини коморбидитети и групе лекова) у неким студијама показали као фактори ризика, а у другим као протективни фактори [143–154].

Увидом у доступну литературу може се видети да постоји потреба за спровођењем студије која би се бавила испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту (с обзиром на то да се ниједна од студија спроведених у некој од популација уролошких болесника није тиме бавила), као и за откривањем фактора ризика који доприносе њиховој појави у тим фазама лечења. Идентификација најчешћих потенцијалних интеракција, њихових последица и фактора ризика би помогла да се дефинишу конкретне корективне мере за превенцију, отклањање или ублажавање утицаја фактора за које се покаже да постоји јака повезаност са посматраним исходима, а што би могло да има позитиван утицај на побољшање безбедности хоспитализованих уролошких болесника и смањење трошкова лечења.

3

2 ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1 Циљеви студије

Примарни циљеви:

3

1. Утврдити најчешће потенцијалне интеракције између лекова и њихове карактеристике код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.
2. Утврдити да ли постоји разлика у броју потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.

Секундарни циљ:

1

1. Испитати факторе који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.

2.2 Хипотезе студије

Примарне хипотезе:

1. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника укључују комбинацију диуретика и нестероидних антиинфламаторних лекова.
2. Хоспитализовани уролошки болесници су најчешће изложени потенцијалним интеракцијама између лекова које укључују фармакодинамски механизам настанка.
3. Број потенцијалних интеракција између лекова код уролошких болесника је већи током хоспитализације у односу на број потенцијалних интеракција између лекова на пријему и на отпусту.

Секундарне хипотезе:

3

1. Већи број прописаних лекова је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.
2. Већи број лекара који су прописивали лекове болеснику је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника током хоспитализације.
3. Дужа хоспитализација је удружена са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника током хоспитализације и на отпусту.
4. Већи *Charlson*-ов индекс коморбидитета је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.
5. Године старости болесника су удружене са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.

3 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 Врста студије

Истраживање представља опсервациону ретроспективну кохортну клиничку студију у коју су били укључени хоспитализовани уролошки болесници према дефинисаним укључујућим и искључујућим критеријумима. За ово истраживање постоји одобрење Етичког одбора Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу.

3.2 Популација која се истраживала

Студијска популација је обухватила болеснике лечене у оквиру Клинике за урологију Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу, према доле дефинисаним укључујућим и искључујућим критеријумима.

Укључујући критеријуми: болесници са уролошком патологијом (укључујући, али не ограничавајући се на инфекције мокраћних органа, инфекције мушких полних органа, туморе мокраћних органа, туморе мушких полних органа, бенигну хиперплазију простате, присуство мокраћних каменаца...) који су били хоспитализовани у Центру за урологију Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу, болесници старији од 18 година, болесници који су примали барем два лека током хоспитализације, хоспитализација у трајању од најмање 48 сати.

Искључујући критеријуми: болесници хоспитализовани у Центру за урологију Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу из организационих разлога, труднице, непотпуна документација.

3.3 Узорковање

Сви болесници који су били хоспитализовани у Клиници за урологију Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу били су узети у обзир према укључујућим и искључујућим критеријумима у временском периоду од 1. јануара 2023. године до 28. децембра 2023. године.

3.4 Варијабле које су мерене у студији

Зависну варијаблу (исход) чинио је број потенцијалних интеракција између лекова који је био утврђен на основу критеријума *Lexicomp®* базе података до сад утврђених интеракција. Потенцијална интеракција између лекова била је дефинисана као прописивање тј. истовремена примена два лека за које се зна да могу ступити у интеракцију [155]. За сваког болесника био је утврђен укупан број потенцијалних интеракција између лекова којима је болесник изложен, као и број потенцијалних интеракција према појединим категоријама озбиљности.

Lexicomp® база [156] класификује потенцијалне интеракције између лекова према озбиљности на следећи начин:

1. X (енгл. *Avoid Combination* – избежавати комбинацију) – Подаци показују да лекови могу међусобно да интерагују на клинички значајан начин. Ризици повезани са истовременом употребом комбинације лекова обично су већи од користи, па истовремену употребу генерално треба избежавати.
2. D (енгл. *Consider Therapy Modification* – размотрити измену терапије) – Подаци показују да два лека могу да интерагују један са другим на клинички значајан начин. Неопходно је спровести процену специфичну за одређеног пацијента да

би се утврдило да ли су користи од истовремене употребе комбинације лекова веће од ризика узимајући у обзир индивидуалне карактеристике пацијента. Морају се предузети посебне мере како би се оствариле користи и/или смањили ризици који настају услед истовремене употребе комбинације лекова. Ове мере могу укључивати интензивно праћење пацијента, корекцију режима дозирања или одабир алтернативних лекова.

3. *C* (енгл. *Monitor Therapy* – пратити терапију) – Подаци показују да лекови могу међусобно да интерагују на клинички значајан начин. Користи истовремене употребе комбинације лекова често превазилазе ризике. Неопходна је примена одговарајућег плана праћења пацијента како би се идентификовали потенцијални нежељени ефекти. Код неких пацијената може бити потребно прилагођавање дозе једног или оба лека.
4. *B* (енгл. *No Action Needed* – није потребна интервенција) – Подаци показују да лекови могу да ступају у интеракцију један са другим, али постоји мало или уопште нема доказа о клиничким проблемима који произилазе из њихове истовремене употребе.
5. *A* (енгл. *No Known Interaction* – нема познате интеракције) – Подаци потврђују да нема фармакодинамских и фармакокинетских интеракција између лекова.

Такође, из *Lexicomp®* базе били су преузети и доступни подаци о механизму настанка интеракције, тежини интеракције (тешка [енгл. *Major*], умерена [енгл. *Moderate*], блага [енгл. *Minor*]) информације о зависности интеракције од одређених фактора (ако је примењиво, нпр. старост, начин примене, итд.) могућем клиничком исходу, саветима о поступку са болесником и класификацији у односу на поткрепљеност интеракције научним доказима (одлична [енгл. *Excellent*], добра [енгл. *Good*], задовољавајућа [енгл. *Fair*] и слаба [енгл. *Poor*]).

Примарну независну варијаблу чиниле су фазе у процесу хоспитализације које су биле подељене у следеће категорије: пријем, хоспитализација (хоспитални боравак на Клиници за урологију) и отпуст. Сходно томе, број и карактеристике потенцијалних интеракција између лекова биле су испитане на пријему (на основу података о лековима који су болеснику прописани пре него што је примљен у болницу, тј. података о редовној/хроничној терапији коју болесник користи), током хоспитализације (на основу података о свим лековима који су болеснику били прописани током сваког дана болничког лечења) и на отпусту (на основу података о лековима које је болеснику прописао уролог на отпусту, узимајући у обзир и лекове који су болеснику прописани за лечење других хроничних болести).

Поред тога, испитан је и утицај већег броја секундарних независних и збуњујућих варијабли на укупан број потенцијалних интеракција између лекова, као и на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности (*B*, *C*, *D*, *X*) на пријему, током хоспитализације и на отпусту. Подаци су били добијени увидом у медицинску документацију болесника, а у обзир су биле узете следеће независне и збуњујуће варијабле:

Независне варијабле:

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

Збуњујуће варијабле:

1. Године старости. Квантитативна варијабла.
2. Пол. Квалитативна варијабла са две категорије: мушки пол, женски пол.
3. Основна уролошка патологија (дијагноза) због које је болесник хоспитализован.
- 1 Квалитативна варијабла.
4. Вредности лабораторијских параметара (први пут измерене вредности током хоспитализације): број еритроцита, број леукоцита, број тромбоцита, хемоглобин, калијум, натријум, калцијум, уреа, серумски креатинин, процењена брзина гломеруларне филтрације (*eGFR*), гликемија, C-реактивни протеин (*CRP*). Варијабле су квантитативне.
5. Придружени коморбидитети и стања: хипертензија, хиперлипидемија, срчана инсуфицијенција, исхемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, дијабетес мелитус, деменција, делиријум, цереброваскуларне болести, астма, хронична опструктивна болест плућа, цироза јетре, малигно обољење које није уролошког порекла, психијатријско обољење, присуство уростоме, присуство нефростоме. Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.
6. Развој инфекције током хоспитализације. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
7. Оперативно лечење болесника током хоспитализације. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
8. Спровођење ендоскопске процедуре током хоспитализације. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
9. Трансфузија 1 или деривата крви током хоспитализације. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
10. Број различитих терапијских група лекова по АТЦ подели који су прописани 1 болеснику (други ниво АТЦ класификације). Варијабла је квантитативна.
11. Групе прописаних лекова: аналгетици, антибиотици, антидијабетици, диуретици, антидепресиви, антипсихотици, антикоагуланси, антиаритмици... 1 Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.
12. Податак о алергији на лекове у медицинској документацији. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.

3.5 Снага студије и величина узорка

Најмање 1 потребна величина узорка израчуната је на основу резултата претходно објављеног истраживања које је испитивало утицај већег броја варијабли на број потенцијалних интеракција између лекова према *Lexicomp*® бази помоћу мултипле линеарне регресије [143]. За израчунавање коришћен је програм *G*Power* 3.1.9.2 и *F* фамилија тестова (*Linear multiple regression: Fixed model, R^2 deviation from zero*) у којој се величина ефекта израчунава на основу вредности квадриране мултипле корелације R^2 [157]. С обзиром на то да се 1 се у претходно објављеној студији [143] вредности R^2 кретале између 0,383 и 0,767 у зависности од врсте потенцијалне интеракције према *Lexicomp*® бази, величина ефекта је израчуната на основу најмање вредности 0,383 и износила је 0,621. Узимајући у обзир да је жељена снага студије 80% 1 вероватноћа грешке првог типа (алфа грешка) 5%, величина ефекта f^2 0,621, а укупан број коришћених предиктора 40, израчунато је да укупну величину узорка треба да чини најмање 78 испитаника, при чему је било планирано укључивање најмање 200 испитаника. Коначан узорак се састојао од 220 испитаника који су испунили све укључујуће критеријуме, а који нису имали ниједан искључујући критеријум у посматраном временском периоду.

1

3.6 Статистичка обрада података

Статистичка обрада података извршена је употребом *SPSS* софтверског пакета верзија 18 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, US*). Подаци су били обрађени методама дескриптивне статистике, при чему су за континуалне (квантитативне) варијабле били коришћени средња вредност, медијана, стандардна девијација и опсег, а за категоријске варијабле учесталост (проценти). Да би се испитала нормалност расподеле нумеричких података коришћен је *Kolmogorov-Smirnov* тест. С обзиром на то да подаци нису пратили нормалну расподелу, даље је коришћен непараметарски *Friedman*-ов тест како би се испитало да ли постоји статистички значајна разлика у броју потенцијалних интеракција између три посматране фазе у процесу хоспитализације. Након утврђивања постојања статистички значајне разлике, накнадно испитивање је подразумевало употребу појединачних *Wilcoxon*-ових тестова ранга, уз *Bonferroni* корекцију алфа вредности (ревидирани алфа ниво за утврђивање статистичке значајности након примене *Bonferroni* корекције за три поређења тј. теста износио је $0,05/3=0,0167$).

Утицај независних и збуњљивих варијабли на укупан број потенцијалних интеракција између лекова, као и на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности (*B, C, D, X*) на пријему, током хоспитализације и на отпусту испитан је мултиплом линеарном регресијом користећи методу елиминације варијабли „уназад“ (енгл. „*backward elimination*“) при чему је вероватноћа вредности *F* за елиминацију предиктора била постављена на $\leq 0,1$. Дихотомне категоријске варијабле биле су означене вредностима 0 и 1 (нулом је означено одсуство, а јединицом присуство категоријске варијабли, осим у случају пола, где је женски пол био означен нулом, а мушки пол јединицом). Статистичка валидност регресије проверена је на основу резултата анализе варијансе (*F* вредност) и процента објашњене варијабилности исхода (R^2). За процену утицаја потенцијалних удружених фактора на исход коришћене су вредности коефицијента *B* у оквиру регресионе једначине и њихових 95% интервала верења. Сматрало се да постоји статистички значајна разлика у случају вредности $p < 0,05$. Резултати су приказани табеларно и графички. Карактеристике потенцијалних интеракција између лекова (механизам настанка, тежина интеракције, поткрепљеност научним доказима, могући клинички исходи, савети за поступак са болесником) приказане су графички у виду броја потенцијалних интеракција на 100 болесника.

4 РЕЗУЛТАТИ

4.1 Основне карактеристике испитаника

Укупно је 220 испитаника укључено у студију, а њихове основне карактеристике приказује

Табела 1. Најчешћу основну уролошку патологију (дијагнозу) која је довела до хоспитализације чинио је неки облик малигног уролошког обољења (карцином мокраћне бешике [$n = 57$; 25,9%], простате [$n = 17$; 7,7%], бубрега [$n = 16$; 7,3%] и тестиса [$n = 3$; 1,4%]) и то код укупно 91 (41,4%) болесника (од којих је двоје имало карцином два органа). Укупно је 101 болесник (45,9%) имао малигно обољење, при чему је десет болесника (4,5%) имало малигно обољење које није уролошког порекла. Двоје (0,9%) болесника је имало уростому, а десет (4,5%) нефростому.

Табела 1. Основне карактеристике испитиване популације ($n = 220$)

Варијабла	Средња вредност $\pm$ стандардна девијација; медијана (опсег) или учесталост (%)
Старост (године)	66,5 $\pm$ 12,2; 68,5 (23–90)
Пол (мушки/женски)	171 (77,7%)/49 (22,3%)
Дужина хоспитализације (дани)	7,4 $\pm$ 5,8; 5,0 (2–31)
Основна уролошка патологија (дијагноза)	
Малигно уролошко обољење (карцином)	91 (41,4%)
Бенигна хиперплазија простате	61 (27,7%)
Инфекција	35 (15,9%)
Хематурија	29 (13,2%)
Калкулоза	26 (11,8%)
Хидронефроза	21 (9,5%)
Ретенција урина	13 (5,9%)
Хидрокела	8 (3,6%)
Стриктуре уретре	6 (2,7%)
Бубрежна колика	5 (2,3%)
Друго	8 (3,6%)
Коморбидитети	
Charlson-ов индекс коморбидитета	1,4 $\pm$ 1,3; 2,0 (0–6)
Хипертензија	132 (60,0%)
Било који степен инсуфицијенције бубрега	58 (26,4%)
Дијабетес мелитус	56 (25,5%)
Хиперлипидемија	38 (17,3%)
Аритмија	19 (8,6%)
Психијатријско обољење	16 (7,3%)
Исхемијска болест срца	13 (5,9%)
Хронична опструктивна болест плућа	12 (5,5%)
Малигно обољење које није уролошког порекла	10 (4,5%)
Деменција	4 (1,8%)
Астма	1 (0,5%)
Цереброваскуларна болест	1 (0,5%)
Срчана инсуфицијенција	1 (0,5%)
Делиријум	0 (0,0%)
Цироза јетре	0 (0,0%)

Вредности лабораторијских параметара приказује Табела 2. До развоја инфекције током хоспитализације дошло је код 33 болесника (15,0%). Највише болесника је имало уринарну инфекцију ($n = 17$; 7,7%) или инфекцију хируршке или неке друге ране ($n = 9$; 4,1%), док су ређе биле заступљене *Clostridium difficile* инфекција ($n = 4$; 1,8%), позитивна хемокултура ($n = 3$; 1,4%), инфекција нефростоме ($n = 3$; 1,4%) и пнеумонија ($n = 1$; 0,5%). Већина болесника је током хоспитализације била подвргнута оперативном лечењу ($n = 165$; 75,0%), док је свега 15 болесника (6,8%) било подвргнуто некој ендоскопској процедури. Трансфузију крви или деривата крви током хоспитализације примило је 60 болесника (27,3%). Податак о алергији на лекове био је забележен у медицинској документацији 23 болесника (10,5%).

Табела 2. Вредности лабораторијских параметара (први пут измерене вредности током хоспитализације)

Варијабла	Средња вредност $\pm$ стандардна девијација; Медијана (опсег)
Број еритроцита ($10^{12}/L$) ($n = 212$)	4,3 $\pm$ 0,7; 4,4 (1,5–5,7)
Број леукоцита ($10^9/L$) ($n = 212$)	8,9 $\pm$ 4,2; 7,6 (3,0–35,1)
Број тромбоцита ($10^9/L$) ($n = 210$)	269,2 $\pm$ 114,1; 243,5 (51,0–891,0)
Хемоглобин (g/L) ($n = 211$)	123,6 $\pm$ 24,5; 128,0 (43,0–170,0)
Калијум (mmol/L) ($n = 206$)	4,5 $\pm$ 0,8; 4,4 (3,1–8,8)
Натријум (mmol/L) ($n = 206$)	138,5 $\pm$ 3,3; 139,0 (126,0–146,0)
Калцијум (mmol/L) ($n = 206$)	2,3 $\pm$ 0,2; 2,3 (1,0–2,9)
Уреа (mmol/L) ($n = 209$)	10,0 $\pm$ 11,1; 6,7 (2,4–84,0)
Серумски креатинин ($\mu\text{mol/L}$) ($n = 208$)	158,6 $\pm$ 223,0; 98,0 (38,0–1763,0)
<i>eGFR</i> (mL/min/1,73m ²) ($n = 208$)	66,3 $\pm$ 29,5; 67,0 (2,0–131,0)
Гликемија (mmol/L) ($n = 208$)	6,3 $\pm$ 1,9; 5,9 (3,8–15,4)
<i>CRP</i> (mg/L) ($n = 194$)	52,0 $\pm$ 88,4; 7,3 (0,2–467,7)

Скраћенице: *eGFR* – процењена брзина гломеруларне филтрације; *CRP* – C-реактивни протеин.

Податке о прописаним лековима приказује Табела 3. У просеку је највећи број лекова био прописан током хоспитализације, док је најмањи број прописаних лекова био присутан приликом пријема болесника. Лекови које су болесници имали најчешће прописане приликом пријема били су бета-блокатори (45,0%), *ACE* инхибитори (40,5%) и диуретици (25,9%). Током хоспитализације најчешће су им били прописивани антибиотици (99,1%), аналгетици (86,8%) и препарати који садрже калијум (74,5%), док су најчешће прописани лекови на отпуста били антибиотици (90,0%), бета-блокатори (45,5%) и *ACE* инхибитори (40,5%).

Табела 3. Подаци о прописаним лековима

Варијабла	Средња вредност ± стандардна девијација; Медијана (опсег) или учесталост (%)		
	Пријем (n = 220)	Хоспитализација (n = 220)	Отпуст (n = 220)
Број прописаних лекова	3,6±3,2; 3,0 (0–16)	12,7±5,5; 12,0 (2–33)	4,9±3,2; 4,0 (0–18)
Број различитих терапијских група лекова по АТС класификацији који су прописани болеснику (2. ниво)	3,2±2,6; 3,0 (0–12)	9,0±3,5; 9,0 (2–20)	4,3±2,6; 4,0 (0–14)
Број лекара који су болеснику прописивали лекове	–	2,5±1,1; 2,0 (1–6)	–
Групе прописаних лекова			
АСЕ инхибитори	89 (40,5%)	89 (40,5%)	89 (40,5%)
Инхибитори ацетилхолинестеразе	1 (0,5%)	88 (40,0%)	1 (0,5%)
Алфа-блокатори	30 (13,6%)	30 (13,6%)	27 (12,3%)
Аналгетици	4 (1,8%)	191 (86,8%)	5 (2,3%)
НСАИЛ	2 (0,9%)	173 (78,6%)	2 (0,9%)
Опиоидни аналгетици	2 (0,9%)	53 (24,1%)	2 (0,9%)
Парацетамол	0 (0,0%)	54 (24,5%)	0 (0,0%)
Антиаритмици	16 (7,3%)	17 (7,7%)	16 (7,3%)
Антибиотици	4 (1,8%)	218 (99,1%)	198 (90,0%)
Антикоагуланси	20 (9,1%)	66 (30,0%)	17 (7,7%)
Антидепресиви	10 (4,5%)	11 (5,0%)	11 (5,0%)
Антидијабетици	54 (24,5%)	71 (32,3%)	55 (25,0%)
Антиеметици	0 (0,0%)	86 (39,1%)	0 (0,0%)
Антиепилептици	8 (3,6%)	8 (3,6%)	8 (3,6%)
Антиагрегациони лекови	35 (15,9%)	14 (6,4%)	30 (13,6%)
Антипсихотици	5 (2,3%)	8 (3,6%)	7 (3,2%)
Бета-блокатори	99 (45,0%)	102 (46,4%)	100 (45,5%)
Бензодиазепини	29 (13,2%)	36 (16,4%)	32 (14,5%)
Бронходилататори	12 (5,5%)	27 (12,3%)	12 (5,5%)
Блокатори канала за калцијум	53 (24,1%)	54 (24,5%)	53 (24,1%)
Кортикостероиди	7 (3,2%)	26 (11,8%)	7 (3,2%)
Диуретици	57 (25,9%)	85 (38,6%)	61 (27,7%)
Хипоурикемици	27 (12,3%)	28 (12,7%)	27 (12,3%)
Препарати гвожђа	8 (3,6%)	7 (3,2%)	8 (3,6%)
Нитрати	9 (4,1%)	10 (4,5%)	9 (4,1%)
Инхибитори протонске пумпе	23 (10,5%)	146 (66,4%)	24 (10,9%)
Препарати калцијума	1 (0,5%)	63 (28,6%)	3 (1,4%)
Препарати калијума	1 (0,5%)	164 (74,5%)	2 (0,9%)
Статини	34 (15,5%)	35 (15,9%)	32 (14,5%)
Инхибитори 5-алфа редуктазе	9 (4,1%)	10 (4,5%)	7 (3,2%)

Скраћенице: АСЕ – ангиотензин-конвертујући ензим; АТС – анатомско-терапијско-хемијска; НСАИЛ – Нестероидни антиинфламаторни лекови.

4.2 Потенцијалне интеракције између лекова

4.2.1 Број потенцијалних интеракција између лекова

Више од половине болесника било је изложено барем једној потенцијалној интеракцији између лекова на пријему (57,3%) и отпуста (63,6%), док је 95% било изложено током хоспитализације (Табела 4). Није било потенцијалних интеракција категорије *A*. Постојала је значајна разлика у броју потенцијалних интеракција између лекова између три посматране фазе у процесу хоспитализације, како у погледу укупног броја потенцијалних интеракција између лекова, тако и у погледу броја у оквиру појединачних категорија потенцијалних интеракција (Табела 5). Укупан број потенцијалних интеракција, као и број потенцијалних интеракција у оквиру појединачних категорија (*B*, *C*, *D*, *X*) био је највећи током хоспитализације, а најмањи на пријему.

Табела 4. Број потенцијалних интеракција између лекова по фазама

Категорија потенцијалне интеракције између лекова	Средња вредност $\pm$ стандардна девијација; Медијана (опсег); Број (%) болесника који су имали барем једну потенцијалну интеракцију		
	Пријем	Хоспитализација	Отпуст
	(<i>n</i> = 220)	(<i>n</i> = 220)	(<i>n</i> = 220)
<i>X</i> (Избегавати комбинацију)	0,04 $\pm$ 0,26; 0,00 (0–2); 6 (2,7%)	0,33 $\pm$ 0,69; 0,00 (0–3); 51 (23,2%)	0,07 $\pm$ 0,35; 0,00 (0–3); 11 (5,0%)
<i>D</i> (Размотрити измену терапије)	0,10 $\pm$ 0,40; 0,00 (0–4); 17 (7,7%)	0,95 $\pm$ 1,75; 0,00 (0–12); 80 (36,4%)	0,15 $\pm$ 0,55; 0,00 (0–4); 20 (9,1%)
<i>C</i> (Пратити терапију)	2,21 $\pm$ 3,52; 1,00 (0–21); 118 (53,6%)	9,08 $\pm$ 8,51; 7,00 (0–53); 206 (93,6%)	2,67 $\pm$ 3,98; 1,00 (0–23); 121 (55,0%)
<i>B</i> (Није потребна интервенција)	0,30 $\pm$ 0,71; 0,00 (0–4); 43 (19,5%)	1,58 $\pm$ 2,07; 1,00 (0–14); 130 (59,1%)	0,72 $\pm$ 1,02; 0,00 (0–6); 100 (45,5%)
<i>A</i> (Нема познате интеракције)	0,00 $\pm$ 0,00; 0,00 (0–0); 0 (0,0%)	0,00 $\pm$ 0,00; 0,00 (0–0); 0 (0,0%)	0,00 $\pm$ 0,00; 0,00 (0–0); 0 (0,0%)
Укупно	2,65 $\pm$ 4,15; 1,00 (0–24); 126 (57,3%)	11,95 $\pm$ 11,29; 9,00 (0–67); 209 (95,0%)	3,60 $\pm$ 4,93; 2,00 (0–27); 140 (63,6%)

Табела 5. Резултати *Friedman*-овог теста и *post hoc Wilcoxon*-ових тестова

Категорија потенцијалне интеракције између лекова	<i>Friedman</i> -ов тест	<i>Post hoc Wilcoxon</i> -ови тестови		
		Пријем vs. Хоспитализација (<i>n</i> = 220)	Пријем vs. Отпуст (<i>n</i> = 220)	Хоспитализација vs. Отпуст (<i>n</i> = 220)
X (Избегавати комбинацију)	$\chi^2(2)=71,417$, $p<0,001^*$	$Z=-6,118$, $p<0,001^{**}$	$Z=-2,646$, $p=0,008^{**}$	$Z=-5,442$, $p<0,001^{**}$
D (Размотрити измену терапије)	$\chi^2(2)=116,701$, $p<0,001^*$	$Z=-7,563$, $p<0,001^{**}$	$Z=-2,496$, $p=0,013^{**}$	$Z=-7,029$, $p<0,001^{**}$
C (Пратити терапију)	$\chi^2(2)=334,268$, $p<0,001^*$	$Z=-12,255$, $p<0,001^{**}$	$Z=-5,506$, $p<0,001^{**}$	$Z=-11,999$, $p<0,001^{**}$
B (Није потребна интервенција)	$\chi^2(2)=164,919$, $p<0,001^*$	$Z=-9,434$, $p<0,001^{**}$	$Z=-8,282$, $p<0,001^{**}$	$Z=-7,364$, $p<0,001^{**}$
A (Нема познате интеракције)	—	—	—	—
Укупно	$\chi^2(2)=337,940$, $p<0,001^*$	$Z=-12,373$, $p<0,001^{**}$	$Z=-8,160$, $p<0,001^{**}$	$Z=-12,102$, $p<0,001^{**}$

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

4.2.2 Карактеристике потенцијалних интеракција између лекова

Табела 6 приказује број идентификованих комбинација лекова који су учествовали у детектованим потенцијалним интеракцијама заједно са њиховим карактеристикама. Највећи број комбинација лекова, чак 769, идентификован је током хоспитализације. У свим фазама процеса хоспитализације највећи проценат комбинација лекова припадао је категорији C (Пратити терапију), и то између 75,0% и 80,3%.

У свим фазама фармакодинамски механизам настанка по типу синергизма био је доминантан. То се могло приметити самим посматрањем комбинација лекова (Табела 6), као и броја потенцијалних интеракција на 100 болесника (Графикон 1). Фармакодинамски механизам по типу синергизма био је у основним потенцијалне интеракције између 61,5% и 66,7% броја комбинација лекова. Када се посматра број потенцијалних интеракција на 100 болесника тај број се кретао између 164 и 828 потенцијалних интеракција на 100 болесника. На другом месту по учесталости налазиле су се фармакокинетске потенцијалне интеракције, а на трећем месту потенцијалне интеракције чији механизам настанка није познат (Графикон 1, Табела 6).

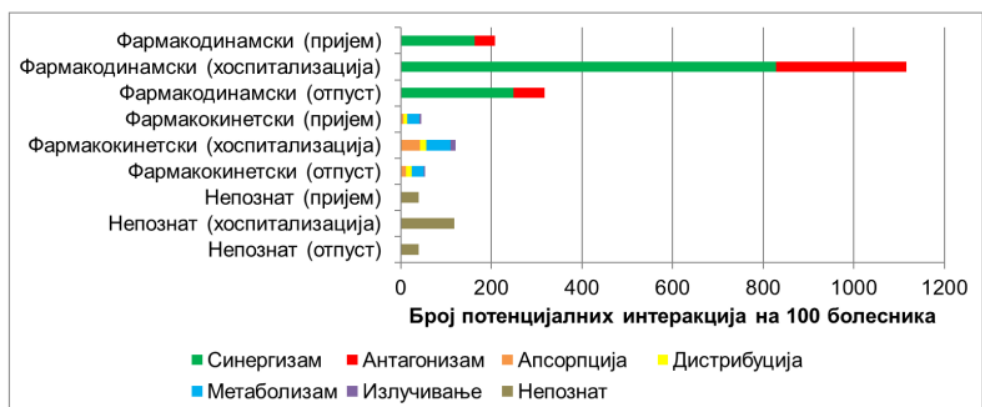
Већина потенцијалних интеракција је била умерене тежине, и то од 78,2% до 78,4% комбинација лекова (Табела 6), односно од 294 до 1002 потенцијалне интеракције на 100 болесника (Графикон 2). Поткрепљеност научним доказима већине потенцијалних интеракција између лекова била је задовољавајућа: од 65,5% до 67,1% комбинација лекова (Табела 6) и од 177 до 853 потенцијалних интеракција на 100 болесника (Графикон 3). Потенцијалне интеракције малог процента броја комбинација лекова су зависиле од неког фактора и то од 7,4% до 11,3% (Табела 6).

Табела 6. Број комбинација лекова који ступају у потенцијалне интеракције и њихове карактеристике

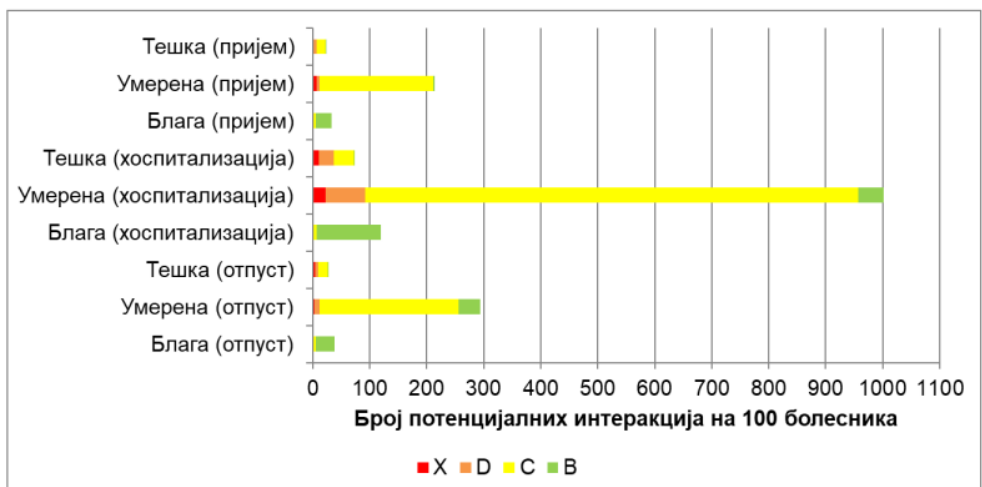
Категорија потенцијалне интеракције између лекова	Број комбинација лекова (% у оквиру укупног броја комбинација лекова)		
	Пријем	Хоспитализација	Отпуст
<i>Категорија озбиљности интеракције</i>			
X (Избегавати комбинацију)	7 (2,3%)	16 (2,1%)	8 (2,1%)
D (Размотрити измену терапије)	17 (5,5%)	69 (9,0%)	25 (6,5%)
C (Пратити терапију)	248 (80,3%)	577 (75,0%)	291 (75,6%)
B (Није потребна интервенција)	37 (12,0%)	107 (13,9%)	61 (15,8%)
Укупно	309 (100,0%)	769 (100,0%)	385 (100,0%)
<i>Механизам настанка*</i>			
Фармакодинамски	230 (74,4%)	589 (76,6%)	291 (75,6%)
Синергизам	190 (61,5%)	513 (66,7%)	248 (64,4%)
Антагонизам	54 (17,5%)	135 (17,6%)	66 (17,1%)
Фармакокинетски	52 (16,8%)	116 (15,1%)	68 (17,7%)
Апсорпција	11 (3,6%)	27 (3,5%)	21 (5,5%)
Дистрибуција	14 (4,5%)	24 (3,1%)	17 (4,4%)
Метаболизам	29 (9,4%)	68 (8,8%)	34 (8,8%)
Излучивање	4 (1,3%)	9 (1,2%)	5 (1,3%)
Непознат	39 (12,6%)	87 (11,3%)	39 (10,1%)
<i>Тежина интеракције</i>			
Тешка	23 (7,4%)	70 (9,1%)	29 (7,5%)
Умерена	242 (78,3%)	603 (78,4%)	301 (78,2%)
Блага	44 (14,2%)	96 (12,5%)	55 (14,3%)
<i>Поткрепљеност научним доказима</i>			
Одлична	11 (3,6%)	52 (6,8%)	16 (4,2%)
Добра	84 (27,2%)	193 (25,1%)	109 (28,3%)
Задовољавајућа	207 (67,0%)	516 (67,1%)	252 (65,5%)
Слаба	7 (2,3%)	8 (1,0%)	8 (2,1%)
<i>Зависност интеракција од одређених фактора**</i>			
Постоји зависност	23 (7,4%)	87 (11,3%)	35 (9,1%)
Од дозе	2 (0,6%)	4 (0,5%)	1 (0,3%)
Од фармацеутског облика	4 (1,3%)	3 (0,4%)	3 (0,8%)
Од начина примене	5 (1,6%)	42 (5,5%)	10 (2,6%)
Од дужине примене	0 (0,0%)	2 (0,3%)	3 (0,8%)
Од индикације	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
Од коморбидитета	2 (0,6%)	2 (0,3%)	2 (0,5%)
Од лабораторијског или дијагностичког резултата	0 (0,0%)	1 (0,1%)	1 (0,3%)
Од бубрежне функције	0 (0,0%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)
Од заштићеног назива лека	3 (1,0%)	17 (2,2%)	5 (1,3%)
Од међународног означавања	6 (1,9%)	21 (2,7%)	7 (1,8%)
Од додатно коришћеног лека/групе лекова	3 (1,0%)	6 (0,8%)	5 (1,3%)
Не постоји зависност	286 (92,6%)	682 (88,7%)	350 (90,9%)

* Неке интеракције настају комбинацијом више различитих механизма, па укупан збир процената који се односи на механизам настанка може бити већи од 100%.

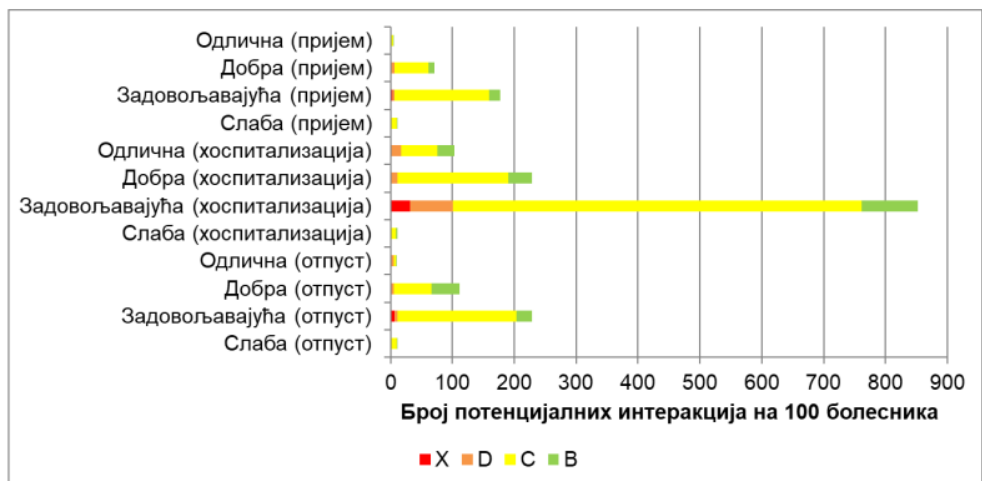
** Неке интеракције зависе од више фактора.



Графикон 1. Механизам настанка потенцијалних интеракција између лекова



Графикон 2. Тежина потенцијалних интеракција између лекова



Графикон 3. Поткрепљеност потенцијалних интеракција између лекова научним доказима

4.2.3 Опис најчешћих потенцијалних интеракција између лекова

4.2.3.1 Пријем

Табела 7, Табела 8, Табела 9 и Табела 10 садрже приказ најчешћих потенцијалних интеракција између лекова према индивидуалним категоријама озбиљности на пријему. Најчешће комбинације лекова које су учествовале у потенцијалним интеракцијама између лекова на пријему независно од категорије озбиљности биле су следеће:

1. индапамид + периндоприл: могућ исход је појачан хипотензивни и нефротоксични ефекат периндоприла ($n = 24$; 10,9%);
2. бисопролол + метформин: могућ исход је појачан хипогликемијски ефекат метформина ($n = 19$; 8,6%);
3. амлодипин + рамиприл: могућ исход је повећана концентрација рамиприла и његовог активног метаболита у серуму ($n = 11$; 5,0%).

У најчешћим потенцијалним интеракцијама између лекова на пријему које су приказане учествовали су ACE инхибитори (рамиприл, периндоприл, лизиноприл), алфа-блокатори (тамсулозин), аналгетици (диклофенак, кеторолак), антиагрегациони лекови (аспирин), антиаритмици (амјодарон), антидепресиви (тразодон, есциталопрам), антидијабетици (дапаглифлозин, инсулин деглудек, метформин, гликлазид), антиепилептици (валпроична киселина, карбамазепин), антикоагуланси (варфарин, аценокумарол), антипаркинсонски (леводопа), антипсихотици (клозапин, халоперидол), антихистаминици (левоцетиризин), бета-блокатори (бисопролол), блокатори калцијумских канала (амлодипин), блокатори рецептора за ангиотензин 2 (телмисартан), бронходилататори (ипратропијум, тиотропијум, гликопиронијум), диуретици (спиронолактон, индапамид, хидрохлоротиазид, фуросемид), инхибитори протонске пумпе (пантопразол), препарати гвожђа (гвожђе(II)-сулфат, гвожђе(II)-фумарат), препарати калијума (калијум-хлорид), препарати калцијума (калцијум-карбонат), статини (симвастатин, аторвастатин, росувастатин), тиреоидни хормони (левотироксин), хипнотици (золпидем), хипоурикемици (алопуринол) и централни антиадренергици (моксонидин, метилдопа).

У две најчешће потенцијалне интеракције категорије X (Избегавати комбинацију) учествовали су бронходилататори ипратропијум и тиотропијум, а њихов могућ исход односио се на појачане антихолинергичке ефекте.

**Табела 7. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова на пријему
категорије X (Избегавати комбинацију)**

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Ипратропијум (орална инхалација) + тиотропијум (антихолинергички агенси)	Ипратропијум може да појача антихолинергичке ефекте антихолинергичких агенаса.	2 (0,9%)
2. Ипратропијум (орална инхалација, антихолинергички агенси) + тиотропијум	Антихолинергички агенси могу да појачају антихолинергичке ефекте тиотропијума.	2 (0,9%)
3. Рамиприл + телмисартан	Телмисартан може да појача нежељене/токсичне ефекте рамиприла и да повећа концентрацију рамиприла и његовог активног метаболита рамиприлата у серуму.	1 (0,5%)
4. Калијум-хлорид + спиронолактон	Соли калијума могу да појачају хиперкалиемијски ефекат спиронолактона.	1 (0,5%)
5. Гликопиронијум (орална инхалација, антихолинергички агенси) + ипратропијум (орална инхалација)	Ипратропијум може да појача антихолинергичке ефекте антихолинергичких агенаса.	1 (0,5%)
6. Гликопиронијум (орална инхалација) + ипратропијум (орална инхалација, антихолинергички агенси)	Антихолинергички агенси могу да појачају антихолинергичке ефекте гликопиронијума.	1 (0,5%)
7. Ипратропијум + левоцетиризин	Ипратропијум може да појача антихолинергичке ефекте левоцетиризина.	1 (0,5%)

Табела 8. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова на пријему категорије D (Размотрити измену терапије)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Амјодарон + варфарин	Амјодарон може да појача антикоагулантни ефекат и концентрацију у серуму варфарина.	4 (1,8%)
2. Бисопролол + моксонидин	Може доћи до појачаног блокирајућег ефекта бисопролола на АВ чвор и појачања дисфункције синусног чвора, као и до појачаног <i>rebound</i> хипертензивног ефекта моксонидина (овај ефекат се може јавити када се нагло прекине са применом моксонидина). Интеракција зависи од коморбидитета (може бити значајнија код срчане инсуфицијенције) и фармацеутског облика (значајност је вероватно мања у случају офталмолошких препарата бета-блокатора).	2 (0,9%)
3. Аценокумарол + алопуринол	Алопуринол може да појача антикоагулантни ефекат аценокумарола.	2 (0,9%)
4. Клозапин + золпидем	Клозапин може да појача депресивни ефекат золпидема на централни нервни систем. Интеракција зависи од заштићеног назива лека (за одређене препарате золпидема саветује се смањење дозе).	1 (0,5%)
5. Халоперидол + золпидем	Халоперидол може да појача депресивни ефекат золпидема на централни нервни систем. Интеракција зависи од заштићеног назива лека (за одређене препарате золпидема саветује се смањење дозе).	1 (0,5%)
6. Валпроична киселина + золпидем	Валпроична киселина може да појача депресивни ефекат золпидема на централни нервни систем. Интеракција зависи од заштићеног назива лека (за одређене препарате золпидема саветује се смањење дозе).	1 (0,5%)
7. Бисопролол + метилдопа	Метилдопа може да појача блокирајући ефекат бисопролола на АВ чвор, може доћи до појачања дисфункције синусног чвора. Бисопролол може да појача <i>rebound</i> хипертензивни ефекат метилдопе, а овај ефекат се може јавити када се нагло прекине са применом метилдопе. Интеракција зависи од коморбидитета (може бити значајнија код срчане инсуфицијенције) и фармацеутског облика (значајност је вероватно мања у случају офталмолошких препарата бета-блокатора).	1 (0,5%)
8. Аспирин + варфарин	Аспирин може да појача антикоагулантни ефекат варфарина. Интеракција зависи од дозе (ниже дозе углавном захтевају само појачано праћење пацијената, а примену већих доза би требало избегавати).	1 (0,5%)
9. Алопуринол + варфарин	Алопуринол може да појача антикоагулантни ефекат варфарина.	1 (0,5%)
10. Амлодипин + симвастатин	Амлодипин може да појача концентрацију симвастатина у серуму.	1 (0,5%)
11. Карбамазепин + тразодон	Карбамазепин може да смањи концентрацију тразодона у серуму, а тразодон може да повећа концентрацију карбамазепина у серуму.	1 (0,5%)
12. Аспирин + диклофенак	Диклофенак може да појача нежељене/токсичне ефекте аспирина и да повећа ризик за појаву крварења. Диклофенак може да смањи кардиопротективни ефекат аспирина, а аспирин може да смањи концентрацију диклофенака у серуму.	1 (0,5%)
13. Клозапин + халоперидол	Може доћи до повећаног ризика за појаву опстипације.	1 (0,5%)

14.	Дапаглифлозин + инсулин деглудек	Може доћи до појачаног хипогликемијског ефекта.	1 (0,5%)
15.	Есциталограм + кеторолак	Може доћи до појачаног ризика за појаву гастроинтестиналног крварења и смањеног терапијског ефекта есциталограма.	1 (0,5%)
16.	Калцијум-карбонат + гвожђе(II)-сулфат	Може доћи до смањене апсорпције оралних препарата гвожђа. Интеракција зависи од начина примене (односи се на оралне облике препарата гвожђа).	1 (0,5%)
17.	Гвожђе(II)-фумарат + леводопа	Орални препарати гвожђа могу да смање концентрацију леводопе у серуму. Интеракција зависи од начина примене (односи се на оралне облике препарата гвожђа).	1 (0,5%)

Табела 9. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова на пријему категорије C (Пратити терапију)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Индапамид + периндоприл	Индапамид може да појача хипотензивни и нефротоксични ефекат периндоприла.	24 (10,9%)
2. Бисопролол + метформин	Бисопролол може да појача хипогликемијски ефекат метформина.	19 (8,6%)
3. Метформин + периндоприл	Периндоприл може да појача нежељене/токсичне ефекте метформина, укључујући повећан ризик за хипогликемију и лактатну ацидозу.	10 (4,5%)
4. Алопуринол + периндоприл	Периндоприл може да повећа потенцијал за настанак алергијских или хиперсензитивних реакција на алопуринол.	9 (4,1%)
5. Индапамид (хипергликемијски агенс) + метформин	Хипергликемијски агенси могу да смање терапијски ефекат метформина.	9 (4,1%)
6. Индапамид (тиазиди и тиазидима слични диуретици) + метформин	Тиазиди и тиазидима слични диуретици могу да смање терапијски ефекат метформина.	9 (4,1%)
7. Метформин + рамиприл	Рамиприл може да појача нежељене/токсичне ефекте метформина, укључујући повећан ризик за хипогликемију и лактатну ацидозу.	8 (3,6%)
8. Амјодарон + бисопролол	Амјодарон може да појача брадикардијски ефекат бисопролола (могуће и до срчаног застоја) и да повећа концентрацију бисопролола у серуму.	8 (3,6%)
9. Бисопролол + тамсулосин	Може доћи до појачаног хипотензивног ефекта.	8 (3,6%)
10. Хидрохлоротиазид + рамиприл	Хидрохлоротиазид може да појача хипотензивни и нефротоксични ефекат периндоприла.	8 (3,6%)
11. Алопуринол + индапамид	Индапамид може да повећа потенцијал за настанак алергијских или хиперсензитивних реакција на алопуринол.	8 (3,6%)
12. Аспирин + рамиприл	Аспирин може да појача нефротоксични ефекат рамиприла и да смањи његов терапијски ефекат.	7 (3,2%)
13. Аспирин + периндоприл	Аспирин може да појача нефротоксични ефекат периндоприла и да смањи његов терапијски ефекат.	6 (2,7%)
14. Периндоприл + тамсулосин	Може доћи до појачаног хипотензивног ефекта.	6 (2,7%)
15. Бисопролол + фуросемид	Може доћи до појачаног хипотензивног ефекта.	6 (2,7%)

Табела 10. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова на пријему категорије В (Није потребна интервенција)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Амлодипин + рамиприл	Амлодипин може да повећа концентрацију рамиприла и његовог активног метаболита у серуму.	11 (5,0%)
2. Метформин + пантопразол	Пантопразол може да повећа концентрацију метформина у серуму.	5 (2,3%)
3. Пантопразол + варфарин	Пантопразол може да појача антикоагулантни ефекат варфарина.	5 (2,3%)
4. Гликлазид + периндоприл	Периндоприл може да појача хипогликемијски ефекат гликлазида.	3 (1,4%)
5. Аторвастатин + рамиприл	Аторвастатин може да повећа концентрацију рамиприла и његовог активног метаболита у серуму.	3 (1,4%)
6. Амјодарон + росувастатин	Амјодарон може да појача хепатотоксични ефекат росувастатина.	3 (1,4%)
7. Амлодипин + аторвастатин	Амлодипин може да повећа концентрацију аторвастатина у серуму, а аторвастатин може да смањи концентрацију амлодипина у серуму.	3 (1,4%)
8. Гликлазид + лизиноприл	Лизиноприл може да појача хипогликемијски ефекат гликлазида.	2 (0,9%)
9. Левотироксин + пантопразол	Пантопразол може да смањи концентрацију левотироксина у серуму.	2 (0,9%)
10. Индапамид + варфарин	Индапамид може да смањи антикоагулантни ефекат варфарина.	2 (0,9%)

4.2.3.2 Хоспитализација

Табела 11, Табела 12, Табела 13 и Табела 14 садрже приказ најчешћих потенцијалних интеракција између **1** лекова према индивидуалним категоријама озбиљности током хоспитализације. **Најчешће комбинације лекова које су учествовале у потенцијалним интеракцијама** између лекова током хоспитализације независно од категорије озбиљности биле су следеће:

1. атропин + неостигмин: могућ исход је смањен терапијски ефекат ових лекова ($n = 82$; 37,3%);
2. кеторолак + калијум-хлорид: могућ исход је појачан хиперкалемијски ефекат соли калијума ($n = 81$; 36,8%);
3. диклофенак + калијум-хлорид: могућ исход је појачан хиперкалемијски ефекат соли калијума ($n = 44$; 20,0%).

У најчешћим потенцијалним интеракцијама између лекова на пријему које су приказане учествовали су *ACE* инхибитори (рамиприл, периндоприл), аналгетици (диклофенак, кеторолак, метамизол, трамадол, парацетамол), антиагрегациони лекови (аспирин), антиаритмици (амјодарон), антибиотици (левофлоксацин, цефтриаксон), антидијабетици (метформин), антиеметици (ондансетрон, метоклопрамид), антикоагуланси (еноксапарин), атропин, бензодиазепини (диазепам), бета-блокатори (бисопролол), блокатори калцијумских канала (амлодипин), бронходилататори (ипратропијум, тиотропијум), диуретици (индапамид, хидрохлоротиазид, фуросемид),

инхибитори ацетилхолинестеразе (неостигмин), инхибитори протонске пумпе (пантопразол), препарати калијума (калијум-хлорид), препарати калцијума (калцијум-хлорид, калцијум-глюконат) и тиреоидни хормони (левотироксин).

У три најчешће потенцијалне интеракције категорије X (Избегавати комбинацију) учествовали су аналгетици из групе нестероидних антиинфламаторних лекова диклофенак, кеторолак и метамизол, а њихов могући исход односио се на појачање њихових нежељених/токсичних ефеката.

Табела 11. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова током хоспитализације категорије X (Избегавати комбинацију)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Диклофенак + кеторолак	Може доћи до појачања нежељених/токсичних ефеката кеторолака (адитиван ризик за појаву крварења и озбиљних нежељених ефеката нестероидних антиинфламаторних лекова).	20 (9,1%)
2. Кеторолак + метамизол	Може доћи до појачања нежељених/токсичних ефеката кеторолака (адитиван ризик за појаву крварења и озбиљних нежељених ефеката нестероидних антиинфламаторних лекова).	17 (7,7%)
3. Диклофенак + метамизол	Може доћи до повећаног ризика за појаву нежељених/токсичних ефеката нестероидних антиинфламаторних лекова, посебно ризика за појаву гастроинтестиналних нежељених дејстава.	11 (5,0%)
4. Аспирин + кеторолак	Кеторолак може да појача нежељене/токсичне ефекте аспирина (посебно је повећан ризик за појаву крварења) и смањи кардиопротективни ефекат аспирина.	6 (2,7%)
5. Атропин + ипратропијум	Ипратропијум може да појача антихолинергичке ефекте антихолинергичких агенса (атропина).	3 (1,4%)
6. Ипратропијум (орална инхалација) + тиотропијум (антихолинергички агенси)	Ипратропијум може да појача антихолинергичке ефекте антихолинергичких агенса.	3 (1,4%)
7. Ипратропијум (орална инхалација, антихолинергички агенси) + тиотропијум	Антихолинергички агенси могу да појачају антихолинергичке ефекте тиотропијума.	3 (1,4%)
8. Амјодарон + левофлоксацин	Левофлоксацин може да појача ефекат амјодарона на продужење <i>QTc</i> интервала.	2 (0,9%)

Табела 12. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова током хоспитализације категорије D (Размотрити измену терапије)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Еноксапарин + кеторолак (агенси са антиагрегационим особинама)	Агенси са антиагрегационим особинама могу да појачају антикоагулантни ефекат еноксапарина.	25 (11,4%)
2. Еноксапарин + кеторолак (нестероидни антиинфламаторни лекови)	Нестероидни антиинфламаторни лекови могу да појачају антикоагулантни ефекат еноксапарина.	25 (11,4%)
3. Фуросемид + кеторолак	Кеторолак може да смањи диуретски ефекат фуросемида, а фуросемид може да појача нефротоксични ефекат кеторолака.	17 (7,7%)
4. Диклофенак (агенси са антиагрегационим особинама) + еноксапарин	Агенси са антиагрегационим особинама могу да појачају антикоагулантни ефекат еноксапарина.	14 (6,4%)
5. Диклофенак (нестероидни антиинфламаторни лекови) + еноксапарин	Нестероидни антиинфламаторни лекови могу да појачају антикоагулантни ефекат еноксапарина.	14 (6,4%)
6. Калцијум-хлорид + цефтриаксон	Интравенске соли калцијума могу да појачају нежељене/токсичне ефекте цефтриаксона. Цефтриаксон се везује за калцијум формирајући нерастворљиви преципитат.	9 (4,1%)
7. Диклофенак + фуросемид	Диклофенак може да смањи диуретски ефекат фуросемида, а фуросемид може да појача нефротоксични ефекат диклофенака.	9 (4,1%)
8. Еноксапарин + метамизол (агенси са антиагрегационим особинама)	Агенси са антиагрегационим особинама могу да појачају антикоагулантни ефекат еноксапарина.	6 (2,7%)
9. Еноксапарин + метамизол (нестероидни антиинфламаторни лекови)	Нестероидни антиинфламаторни лекови могу да појачају антикоагулантни ефекат еноксапарина.	6 (2,7%)
10. Фуросемид + метамизол	Метамизол може да смањи диуретски ефекат фуросемида, а фуросемид може да појача нефротоксични ефекат метамизола.	5 (2,3%)
11. Диазепам + трамадол	Диазепам може да појача депресивни ефекат трамадола на централни нервни систем.	3 (1,4%)
12. Калцијум-глюконат + цефтриаксон	Интравенске соли калцијума могу да појачају нежељене/токсичне ефекте цефтриаксона. Цефтриаксон се везује за калцијум формирајући нерастворљиви преципитат.	3 (1,4%)
13. Аспирин + еноксапарин	Аспирин може да појача антикоагулантни ефекат еноксапарина.	3 (1,4%)
14. Аспирин + диклофенак	Диклофенак може да појача нежељене/токсичне ефекте аспирина и да повећа ризик за појаву крварења. Диклофенак може да смањи кардиопротективни ефекат аспирина, а аспирин може да смањи концентрацију диклофенака у серуму.	3 (1,4%)
15. Амјодарон + ондансетрон	Амјодарон може да појача ефекат ондансетрона на продужење QTc интервала. Интеракција зависи од начина примене (вероватно је значајнија ако се ондансетрон даје интравенски).	3 (1,4%)

Табела 13. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова током хоспитализације категорије C (Пратити терапију)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Атропин + неостигмин	Атропин може да смањи терапијски ефекат неостигмина. Неостигмин може да смањи терапијски ефекат атропина.	82 (37,3%)
2. Кеторолак + калијум-хлорид	Кеторолак може да појача хиперкалемијски ефекат соли калијума.	81 (36,8%)
3. Диклофенак + калијум-хлорид	Диклофенак може да појача хиперкалемијски ефекат соли калијума.	44 (20,0%)
4. Ондансетрон + трамадол	Ондансетрон може да појача серотонергичке ефекте трамадола (може доћи до појаве серотонинског синдрома). Ондансетрон може да смањи терапијски ефекат трамадола.	40 (18,2%)
5. Атропин + трамадол	Атропин може да појача нежељене/токсичне ефекте трамадола. Ризик за појаву опстипације и ретенције урина може посебно бити повећан при употреби ове комбинације лекова.	40 (18,2%)
6. Бисопролол + кеторолак	Кеторолак може да смањи антихипертензивни ефекат бисопролола. Интеракција зависи од фармацеутског облика (клиничка тежина ће вероватно бити донекле смањена у случају примене офталмолошких препарата).	38 (17,3%)
7. Бисопролол + неостигмин	Неостигмин може да појача брадикардијски ефекат бисопролола.	34 (15,5%)
8. Еноксапарин + калијум-хлорид	Еноксапарин може да појача хиперкалемијски ефекат соли калијума.	31 (14,1%)
9. Бисопролол + неостигмин	Може доћи до појачаног брадикардијског ефекта.	28 (12,7%)
10. Периндоприл + калијум-хлорид	Соли-калијума могу да појачају хиперкалемијски ефекат периндоприла.	27 (12,3%)
11. Метамизол + калијум-хлорид	Метамизол може да појача хиперкалемијски ефекат соли калијума.	27 (12,3%)
12. Индапамид + периндоприл	Индапамид може да појача хипотензивни и нефротоксични ефекат периндоприла.	25 (11,4%)
13. Калијум-хлорид + рамиприл	Соли-калијума могу да појачају хиперкалемијски ефекат рамиприла.	24 (10,9%)
14. Бисопролол + диклофенак	Диклофенак може да смањи антихипертензивни ефекат бисопролола. Интеракција зависи од фармацеутског облика (клиничка тежина ће вероватно бити донекле смањена у случају примене офталмолошких препарата).	23 (10,5%)

Табела 14. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова током хоспитализације категорије В (Није потребна интервенција)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Фуросемид + калијум-хлорид	Калијум-хлорид може да појача хипонатремијски ефекат фуросемида. Интеракција зависи од заштићеног назива лека и начина примене (односи се на одређене препарате који садрже калијум-хлорид и који су намењени за интравенску примену).	24 (10,9%)
2. Амлодипин + кеторолак	Кеторолак може да смањи антихипертензивни ефекат амлодипина.	24 (10,9%)
3. Метформин + пантопразол	Пантопразол може да повећа концентрацију метформина у серуму.	22 (10,0%)
4. Индапамид + калијум-хлорид	Калијум-хлорид може да појача хипонатремијски ефекат индапамида. Интеракција зависи од заштићеног назива лека и начина примене (односи се на одређене препарате који садрже калијум-хлорид и који су намењени за интравенску примену).	19 (8,6%)
5. Хидрохлоротиазид + калијум-хлорид	Калијум-хлорид може да појача хипонатремијски ефекат хидрохлоротиазида. Интеракција зависи од заштићеног назива лека и начина примене (односи се на одређене препарате који садрже калијум-хлорид и који су намењени за интравенску примену).	14 (6,4%)
6. Амлодипин + диклофенак	Диклофенак може да смањи антихипертензивни ефекат диклофенака.	13 (5,9%)
7. Амлодипин + рамиприл	Амлодипин може да повећа концентрацију рамиприла и његовог активног метаболита у серуму.	10 (4,5%)
8. Периндоприл + трамадол	Периндоприл може да појача хипогликемијски ефекат трамадола.	9 (4,1%)
9. Левотироксин + пантопразол	Пантопразол може да смањи концентрацију левотироксина у серуму.	8 (3,6%)
10. Парацетамол + метоклопрамид	Метоклопрамид може да повећа концентрацију парацетамола у серуму. Може доћи до бржег постизања максималне концентрације, што вероватно нема утицаја на укупну изложеност парацетамолу. Интеракција зависи од начина примене (односи се само на орално примењен парацетамол).	8 (3,6%)
11. Парацетамол + ондансетрон	Ондансетрон може да смањи аналгетски ефекат парацетамола.	7 (3,2%)
12. Парацетамол + трамадол	Трамадол може да смањи апсорпцију парацетамола, али није сигурно у којој мери ово смањује укупну системску изложеност парацетамолу. Интеракција зависи од начина примене (односи се само на орално примењен парацетамол).	7 (3,2%)
13. Метоклопрамид + ондансетрон	Метоклопрамид може да појача ефекат ондансетрона на продужење QTc интервала. Интеракција зависи од начина примене (односи се углавном на интравенски примењен ондансетрон).	7 (3,2%)

4.2.3.3 Отпуст

Табела 15, Табела 16, Табела 17 и Табела 18 садрже приказ најчешћих потенцијалних интеракција између лекова за индивидуалне категорије према озбиљности на отпусту. Најчешће комбинације лекова које су учествовале у потенцијалним интеракцијама између лекова на пријему независно од категорије озбиљности биле су следеће:

1. левофлоксацин + периндоприл: могућ исход је појачан аритмогени ефекат левофлоксацина и појачан нефротоксични ефекат периндоприла ($n = 29$; 13,2%);
2. левофлоксацин + метформин: могућ исход је појачан или смањен хипогликемијски ефекат метформина ($n = 27$; 12,3%);
3. индапамид + периндоприл: могућ исход је појачан хипотензивни и нефротоксични ефекат периндоприла ($n = 25$; 11,4%).

У најчешћим потенцијалним интеракцијама између лекова на пријему које су приказане учествовали су ACE инхибитори (рамиприл, периндоприл, лизиноприл, фосиноприл, еналаприл), алфа-блокатори (тамсулосин), антиаритмици (амјодарон), антибиотици (левофлоксацин, ципрофлоксацин), антидијабетици (метформин, гликлазид), антикоагуланси (варфарин, аценокумарол), антихистаминици (левоцетиризин), бета-блокатори (бисопролол), блокатори калцијумских канала (амлодипин), блокатори рецептора за ангиотензин 2 (телмисартан), бронходилататори (ипратропијум, тиотропијум, гликопиронијум, формотерол), диуретици (спиронолактон, индапамид, хидрохлоротиазид, фуросемид), инхибитори протонске пумпе (пантопразол), препарати гвожђа (гвожђе(II)-глюконат, гвожђе(II)-фумарат), препарати калијума (калијум-хлорид), статини (аторвастатин, росувастатин), хипоурикемици (алопуринол) и централни антиадренергици (моксонидин).

Најчешћа потенцијална интеракција категорије X (Избегавати комбинацију) подразумевала је примену амјодарона и левофлоксацина која за последицу може да има продужење QTc интервала.

Табела 15. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова на отпуста категорије X (Избегавати комбинацију)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Амјодарон + левофлоксацин	Левофлоксацин може да појача ефекат амјодарона на продужење <i>QTc</i> интервала.	7 (3,2%)
2. Ипратропијум (орална инхалација) + тиотропијум (антихолинергички агенси)	Ипратропијум може да појача антихолинергичке ефекте антихолинергичких агенаса.	2 (0,9%)
3. Ипратропијум (орална инхалација, антихолинергички агенси) + тиотропијум	Антихолинергички агенси могу да појачају антихолинергичке ефекте тиотропијума.	2 (0,9%)
4. Рамиприл + телмисартан	Телмисартан може да појача нежељене/токсичне ефекте рамиприла и да повећа концентрацију рамиприла и његовог активног метаболита рамиприлата у серуму.	1 (0,5%)
5. Калијум-хлорид + спиронолактон	Соли калијума могу да појачају хиперкалемијски ефекат спиронолактона.	1 (0,5%)
6. Гликопиронијум (орална инхалација, антихолинергички агенси) + ипратропијум (орална инхалација)	Ипратропијум може да појача антихолинергичке ефекте антихолинергичких агенаса.	1 (0,5%)
7. Гликопиронијум (орална инхалација) + ипратропијум (орална инхалација, антихолинергички агенси)	Антихолинергички агенси могу да појачају антихолинергичке ефекте гликопиронијума.	1 (0,5%)
8. Ипратропијум + левоцетиризин	Ипратропијум може да појача антихолинергичке ефекте левоцетиризина.	1 (0,5%)

Табела 16. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова на отпуста категорије D (Размотрити измену терапије)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Амјодарон + варфарин	Амјодарон може да појача антикоагулантни ефекат и концентрацију у серуму варфарина.	3 (1,4%)
2. Гвожђе(II)-глюконат + левофлоксацин	Препарати гвожђа могу да смање концентрацију левофлоксацина у серуму. Интеракција зависи од начина примене (очекивана је само при оралној примени оба лека).	3 (1,4%)
3. Бисопролол + моксонидин	Може доћи до појачаног блокирајућег ефекта бисопролола на АВ чвор и појачања дисфункције синусног чвора, као и до појачаног <i>rebound</i> хипертензивног ефекта моксонидина (овај ефекат се може јавити када се нагло прекине са применом моксонидина). Интеракција зависи од коморбидитета (може бити значајнија код срчане инсуфицијенције) и фармацеутског облика (значајност је вероватно мања у случају офталмолошких препарата бета-блокатора).	2 (0,9%)
4. Аценокумарол + алопуринол	Алопуринол може да појача антикоагулантни ефекат аценокумарола.	2 (0,9%)
5. Гвожђе(II)-фумарат + левофлоксацин	Препарати гвожђа могу да смање концентрацију левофлоксацина у серуму. Интеракција зависи од начина примене (очекивана је само при оралној примени оба лека).	2 (0,9%)

Табела 17. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова на отпусту категорије C (Пратити терапију)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Левофлоксацин + метформин	Левофлоксацин може појачати или смањити хипогликемијски ефекат метформина (може доћи до губитка контроле шећера у крви).	27 (12,3%)
2. Индапамид + периндоприл	Индапамид може да појача хипотензивни и нефротоксични ефекат периндоприла.	25 (11,4%)
3. Бисопролол + метформин	Бисопролол може да појача хипогликемијски ефекат метформина.	20 (9,1%)
4. Метформин + периндоприл	Периндоприл може да појача нежељене/токсичне ефекте метформина, укључујући повећан ризик за хипогликемију и лактатну ацидозу.	10 (4,5%)
5. Алопуринол + периндоприл	Периндоприл може да повећа потенцијал за настанак алергијских или хиперсензитивних реакција на алопуринол.	9 (4,1%)
6. Индапамид (хипергликемијски агенс) + метформин	Хипергликемијски агенси могу да смање терапијски ефекат метформина.	9 (4,1%)
7. Индапамид (тиазиди и тиазидима слични диуретици) + метформин	Тиазиди и тиазидима слични диуретици могу да смање терапијски ефекат метформина.	9 (4,1%)
8. Амјодарон + бисопролол	Амјодарон може да појача брадикардијски ефекат бисопролола (могуће и до срчаног застоја) и да повећа концентрацију бисопролола у серуму.	8 (3,6%)
9. Бисопролол + тамсулосин	Може доћи до појачаног хипотензивног ефекта.	8 (3,6%)
10. Хидрохлоротиазид + рамиприл	Хидрохлоротиазид може да појача хипотензивни и нефротоксични ефекат периндоприла.	8 (3,6%)
11. Алопуринол + индапамид	Индапамид може да повећа потенцијал за настанак алергијских или хиперсензитивних реакција на алопуринол.	8 (3,6%)
12. Метформин + рамиприл	Рамиприл може да појача нежељене/токсичне ефекте метформина, укључујући повећан ризик за хипогликемију и лактатну ацидозу.	7 (3,2%)
13. Ципрофлоксацин + метформин	Ципрофлоксацин може појачати или смањити хипогликемијски ефекат метформина (може доћи до губитка контроле шећера у крви).	7 (3,2%)
14. Гликлазид + левофлоксацин	Левофлоксацин може појачати или смањити хипогликемијски ефекат гликлазида (може доћи до губитка контроле шећера у крви).	7 (3,2%)
15. Бисопролол + фуросемид	Може доћи до појачаног хипотензивног ефекта.	7 (3,2%)
16. Периндоприл + тамсулосин	Може доћи до појачаног хипотензивног ефекта.	6 (2,7%)

Табела 18. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова на отпуста категорије B (Није потребна интервенција)

Комбинација лекова	Опис потенцијалне интеракције	Број болесника (%)
1. Левофлоксацин + периндоприл	Периндоприл може да појача аритмогени ефекат левофлоксацина, а левофлоксацин може да појача нефротоксични ефекат периндоприла.	29 (13,2%)
2. Левофлоксацин + рамиприл	Рамиприл може да појача аритмогени ефекат левофлоксацина, а левофлоксацин може да појача нефротоксични ефекат рамиприла.	21 (9,5%)
3. Амлодипин + рамиприл	Амлодипин може да повећа концентрацију рамиприла и његовог активног метаболита у серуму.	12 (5,5%)
4. Метформин + пантопразол	Пантопразол може да повећа концентрацију метформина у серуму.	5 (2,3%)
5. Левофлоксацин + лизиноприл	Лизиноприл може да појача аритмогени ефекат левофлоксацина, а левофлоксацин може да појача нефротоксични ефекат лизиноприла.	5 (2,3%)
6. Фосиноприл + левофлоксацин	Фосиноприл може да појача аритмогени ефекат левофлоксацина, а левофлоксацин може да појача нефротоксични ефекат фосиноприла.	5 (2,3%)
7. Пантопразол + варфарин	Пантопразол може да појача антикоагулантни ефекат варфарина.	4 (1,8%)
8. Еналаприл + левофлоксацин	Еналаприл може да појача аритмогени ефекат левофлоксацина, а левофлоксацин може да појача нефротоксични ефекат еналаприла.	4 (1,8%)
9. Гликлазид + периндоприл	Периндоприл може да појача хипогликемијски ефекат гликлазида.	3 (1,4%)
10. Амјодарон + росувастатин	Амјодарон може да појача хепатотоксични ефекат росувастатина.	3 (1,4%)
11. Амлодипин + аторвастатин	Амлодипин може да повећа концентрацију аторвастатина у серуму, а аторвастатин може да смањи концентрацију амлодипина у серуму.	3 (1,4%)
12. Формотерол + левофлоксацин	Може доћи до појачања ефекта на продужење QTc интервала.	3 (1,4%)
13. Ципрофлоксацин + рамиприл	Рамиприл може да појача аритмогени ефекат ципрофлоксацина, а ципрофлоксацин може да појача нефротоксични ефекат рамиприла.	3 (1,4%)

1

4.2.4 Могући клинички исходи потенцијалних интеракција између лекова

4.2.4.1 Пријем

3

Графикон 4 приказује учесталост могућих клиничких исхода потенцијалних интеракција између лекова на пријему изражен кроз број потенцијалних интеракција између лекова на 100 болесника. Кардиоваскуларни ефекти са могућим утицајем на крвни притисак, фреквенцију или ритам рада срца били су најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова на пријему (104 потенцијалне интеракције на 100 болесника). На другом месту по учесталости налазио се утицај на ниво гликемије, тј. његово повећање или смањење (80 потенцијалних интеракција на 100 болесника), а на трећем месту појачан нефротоксични ефекат (34 потенцијалне интеракције на 100 болесника). Ређе заступљени могући клинички исходи били су повећана концентрација другог лека у серуму, повећан ризик од крварења, повећан потенцијал за алергијске/хиперсензитивне реакције, повећан ризик од лактатне ацидозе, утицај на нервни систем, смањена концентрација другог лека у серуму, утицај на ниво калијума (његово повећање или смањење), повећан ризик од ретенције урина и друго.



1

Графикон 4. Могући клинички исходи потенцијалних интеракција између лекова на пријему

4.2.4.2 Хоспитализација

3

Графикон 5 приказује учесталост могућих клиничких исхода потенцијалних интеракција између лекова током хоспитализације изражен кроз број потенцијалних интеракција између лекова на 100 болесника. Кардиоваскуларни ефекти са могућим утицајем на крвни притисак, фреквенцију или ритам рада срца били су најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова током хоспитализације (427 потенцијалних интеракција на 100 болесника). На другом месту по учесталости налазио се појачан нефротоксични ефекат (178 потенцијалних интеракција на 100 болесника), на трећем месту утицај на ниво калијума, тј. његово повећање или смањење (151 потенцијална интеракција на 100 болесника), на четвртм месту утицај на ниво гликемије, тј. његово повећање или смањење (147 потенцијалних

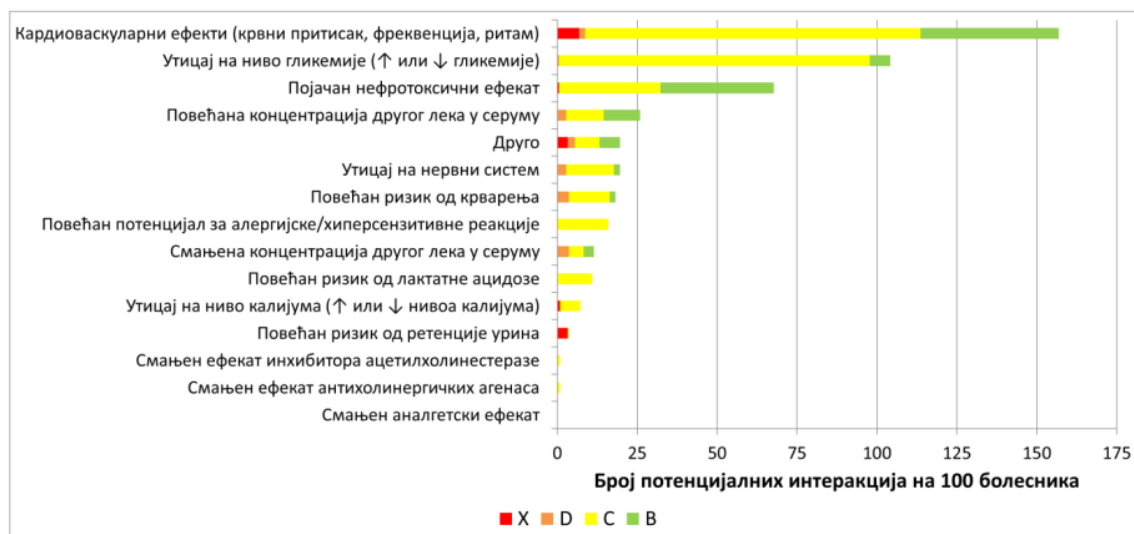
интеракција на 100 болесника), а на петом месту повећан ризик од крварења (105 потенцијалних интеракција на 100 болесника). Ређе заступљени могући клинички исходи били су утицај на нервни систем, повећана концентрација другог лека у серуму, смањен ефекат инхибитора ацетилхолинестеразе, смањен ефекат антихолинергичких агенаса, повећан ризик од ретенције урина, повећан ризик од лактатне ацидозе, смањена концентрација другог лека у серуму, смањен аналгетски ефекат, повећан потенцијал за алергијске/хиперсензитивне реакције и друго.



1 **Графикон 5. Могући клинички исходи потенцијалних интеракција између лекова током хоспитализације**

4.2.4.3 Отпуст

1 **Графикон 6** приказује учесталост могућих клиничких исхода потенцијалних интеракција између лекова на отпусту изражен кроз број потенцијалних интеракција између лекова на 100 болесника. Кардиоваскуларни ефекти са могућим утицајем на крвни притисак, фреквенцију или ритам рада срца били су најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова на пријему (157 потенцијалних интеракција на 100 болесника). На другом месту по учесталости налазио се утицај на ниво гликемије, тј. његово повећање или смањење (104 потенцијалне интеракције на 100 болесника), а на трећем месту појачан нефротоксични ефекат (68 потенцијалних интеракција на 100 болесника). Ређе заступљени могући клинички исходи били су повећана концентрација другог лека у серуму, утицај на нервни систем, повећан ризик од крварења, повећан потенцијал за алергијске/хиперсензитивне реакције, смањена концентрација другог лека у серуму, повећан ризик од лактатне ацидозе, утицај на ниво калијума (његово повећање или смањење), повећан ризик од ретенције урина, смањен ефекат инхибитора ацетилхолинестеразе, смањен ефекат антихолинергичких агенаса и друго.

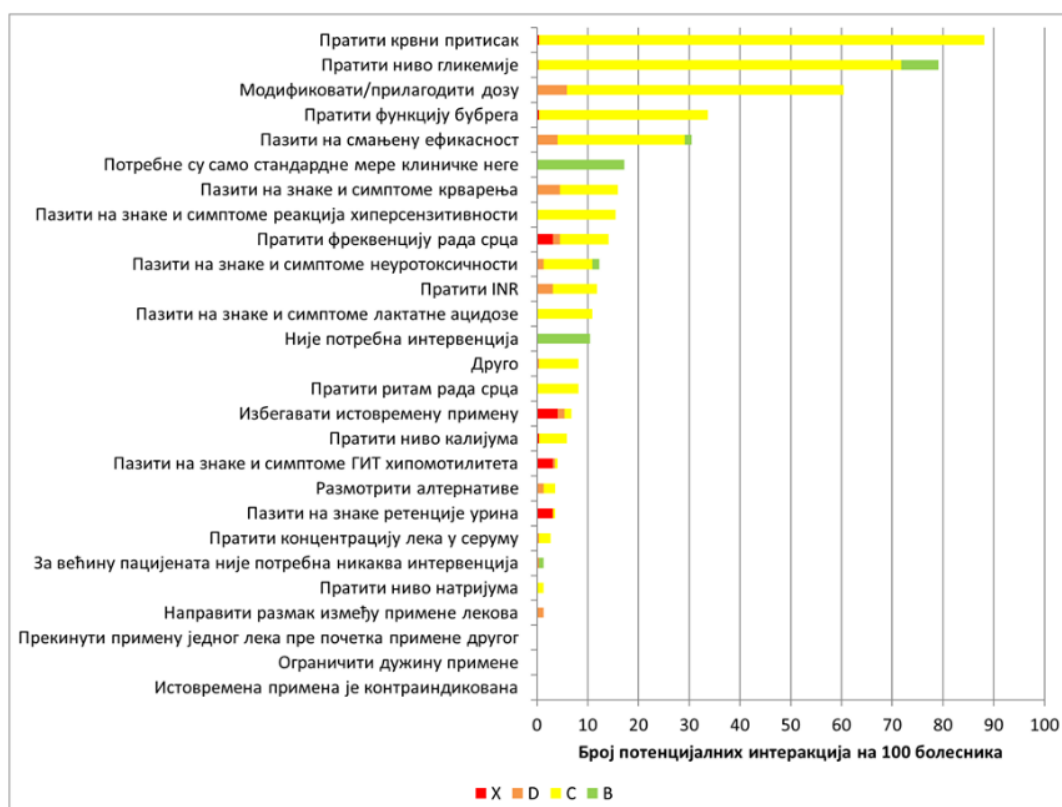


Графикон 6. Могући клинички исходи потенцијалних интеракција између лекова на отпусту

4.2.5 Савети за поступак са болесником

4.2.5.1 Пријем

Графикон 7 приказује савете за поступак са болесником у односу на потенцијалне интеракције између лекова детектоване на пријему. Три најчешћа савета односила су се на праћење крвног притиска (88 потенцијалних интеракција на 100 болесника), праћење нивоа гликемије (79 потенцијалних интеракција на 100 болесника) и модификацију/прилагођавање дозе (60 потенцијалних интеракција на 100 болесника). Остали конкретни савети који су били ређе заступљени односили су се на праћење функције бубрега, обраћање пажње на смањену ефикасност, стандардне мере клиничке неге, обраћање пажње на знаке и симптоме крварења, обраћање пажње на знаке и симптоме реакција хиперсензитивности, праћење фреквенције рада срца, обраћање пажње на знаке и симптоме неуротоксичности, праћење *INR*-а, обраћање пажње на знаке и симптоме лактатне ацидозе, праћење ритма рада срца, избегавање истовремене примене, праћење нивоа калијума, обраћање пажње на знаке и симптоме гастроинтестиналног хипомотилитета, разматрање алтернатива, обраћање пажње на знаке ретенције урина, праћење концентрације лека у серуму, праћење нивоа натријума, прављење размака између примене лекова и друго. Неке потенцијалне интеракције не захтевају никакву интервенцију.



Графикон 7. Савети за поступак са болесником у односу на потенцијалне интеракције између лекова детектоване на пријему (ГИТ – гастроинтестинални, INR – интернационални нормализован однос)

4.2.5.2 Хоспитализација

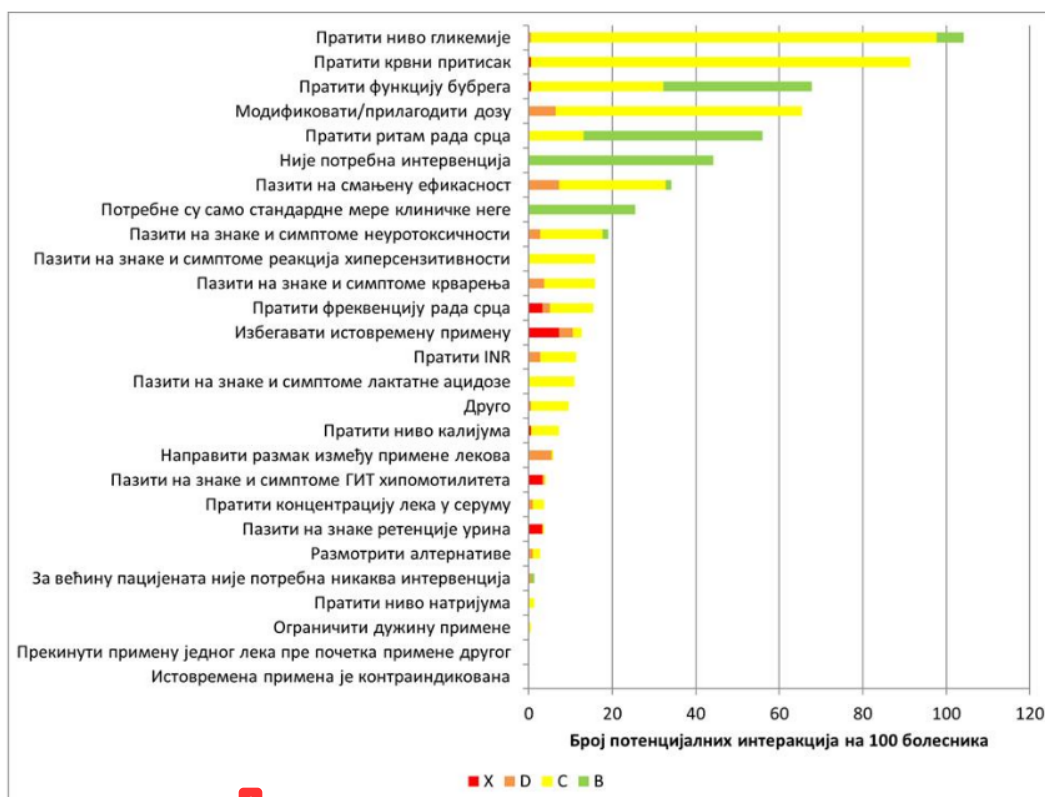
Графикон 8 приказује савете за поступак са болесником у односу на потенцијалне интеракције између лекова детектоване током хоспитализације. Три најчешћа савета односила су се на праћење крвног притиска (320 потенцијалних интеракција на 100 болесника), обраћање пажње на смањену ефикасност (258 потенцијалних интеракција на 100 болесника) и праћење нивоа калијума (151 потенцијална интеракција на 100 болесника). Остали конкретни савети који су били ређе заступљени односили су се на праћење нивоа гликемије, праћење функције бубрега, модификацију/прилагођавање дозе, обраћање пажње на знаке и симптоме неуротоксичности, избегавање истовремене примене, праћење фреквенције рада срца, обраћање пажње на знаке и симптоме крварења, разматрање алтернатива, прекид примене једног лека пре почетка примене другог, праћење ритма рада срца, обраћање пажње на знаке ретенције урина, стандардне мере клиничке неге, обраћање пажње на знаке и симптоме лактатне ацидозе, праћење нивоа натријума, обраћање пажње на знаке и симптоме гастроинтестиналног хипомотилитета, поштовање контраиндикације за истовремену примену, обраћање пажње на знаке и симптоме реакција хиперсензитивности, праћење концентрације лека у серуму, праћење INR-а, ограничавање дужине примене, прављење размака између примене лекова и друго. Неке потенцијалне интеракције не захтевају никакву интервенцију.



Графикон 8. Савети за поступак са болесником у односу на потенцијалне интеракције између лекова детектоване током хоспитализације (ГИТ – гастроинтестинални, INR – интернационални нормализован однос)

4.2.5.3 Отпуст

Графикон 9 приказује савете за поступак са болесником у односу на потенцијалне интеракције између лекова детектоване на отпусту. Три најчешћа савета односила су се на праћење нивоа гликемије (104 потенцијалне интеракције на 100 болесника), праћење крвног притиска (91 потенцијална интеракција на 100 болесника) и праћење функције бубрега (68 потенцијалних интеракција на 100 болесника). Остали конкретни савети који су били ређе заступљени односили су се на модификацију/прилагођавање дозе, праћење ритма рада срца, обраћање пажње на смањену ефикасност, стандардне мере клиничке неге, обраћање пажње на знаке и симптоме неуротоксичности, обраћање пажње на знаке и симптоме реакција хиперсензитивности, обраћање пажње на знаке и симптоме крварења, праћење фреквенције рада срца, избегавање истовремене примене, праћење INR-а, обраћање пажње на знаке и симптоме лактатне ацидозе, праћење нивоа калијума, прављење размака између примене лекова, обраћање пажње на знаке и симптоме гастроинтестиналног хипомотилитета, праћење концентрације лека у серуму, обраћање пажње на знаке ретенције урина, разматрање алтернатива, праћење нивоа натријума, ограничавање дужине примене и друго. Неке потенцијалне интеракције не захтевају никакву интервенцију.



Графикон 9. Савети за поступак са болесником у односу на потенцијалне интеракције између лекова детектоване на отпусту (ГИТ – гастроинтестинални, INR – интернационални нормализован однос)

4.3 Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова

4.3.1 Пријем

Табела 19 приказује резултате последњег корака мултипле линеарне регресије спроведене употребом методе елиминације варијабли „уназад“ (енгл. „*backward elimination*“) за појединачне категорије потенцијалних интеракција између лекова и укупан број потенцијалних интеракција на пријему. Последњи корак регресионих модела објаснио је 30,8% (*X* – Избегавати комбинацију), 39,7% (*D* – Размотрити измену терапије), 71,6% (*C* – Пратити терапију) и 45,1% (*B* – Није потребна интервенција) варијабилности броја појединих категорија потенцијалних интеракција између лекова, док је последњи корак регресионог модела који се односио на укупан број потенцијалних интеракција на пријему објаснио 74,8% варијабилности.

Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *X* (Избегавати комбинацију) били су број прописаних лекова и бронходилататори, док је значајан негативан предиктор била исхемијска болест срца. Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *D* (Размотрити измену терапије) били су број прописаних лекова, антипсихотици, антикоагуланси, антиепилептици и препарати гвожђа, а значајан негативан предиктор била је хипертензија. Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *C* (Пратити терапију) били су аритмије, деменција, број прописаних лекова, антидијабетици, *ACE* инхибитори, диуретици и хипоурикемици, а значајан негативан предиктор била је хипертензија. Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *B* (Није потребна интервенција) били су деменција, број прописаних лекова, антидијабетици, антикоагуланси, *ACE* инхибитори, инхибитори протонске пумпе и статини, а значајан негативан предиктор била је хипертензија.

Значајни позитивни предиктори без обзира на категорију потенцијалне између лекова на пријему били су аритмије, деменција, број прописаних лекова, *ACE* инхибитори, антидијабетици, антиепилептици, антикоагуланси, антипсихотици, бронходилататори, диуретици, инхибитори протонске пумпе, препарати гвожђа, статини и хипоурикемици, док су значајни негативни предиктори били исхемијска болест срца и хипертензија.

Значајни позитивни предиктори укупног броја потенцијалних интеракција на пријему били су аритмије, деменција, број прописаних лекова, антидијабетици, *ACE* инхибитори, диуретици и антиепилептици, а значајан негативан предиктор била је хипертензија.

1

Табела 19. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова на пријему

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
<i>X</i> (Избегавати комбинацију) <i>n</i> = 220			
Ишемијска болест срца	-0,167	-0,296; -0,039	0,011*
Број прописаних лекова	0,015	0,005; 0,024	0,003*
Бронходилататори	0,558	0,429; 0,687	<0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,308; 23,895	(<0,001*)	
<i>D</i> (Размотрити измену терапије) <i>n</i> = 220			
Хипертензија	-0,151	-0,262; -0,040	0,008*
Број прописаних лекова	0,037	0,018; 0,057	<0,001*
Антипсихотици	0,425	0,124; 0,726	0,006*
Антикоагуланси	0,334	0,174; 0,493	<0,001*
Антиепилептици	0,257	0,008; 0,505	0,043*
Препарати гвожђа	0,630	0,384; 0,876	<0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,397; 23,394	(<0,001*)	
<i>C</i> (Пратити терапију) <i>n</i> = 220			
Константа	-0,696	-1,125; -0,267	0,002*
Хипертензија	-0,975	-1,739; -0,210	0,013*
Аритмије	1,425	0,418; 2,433	0,006*
Деменција	3,079	1,063; 5,096	0,003*
Број прописаних лекова	0,539	0,399; 0,678	<0,001*
Антидијабетици	1,899	1,242; 2,555	<0,001*
АСЕ инхибитори	0,846	0,114; 1,578	0,024*
Диуретици	2,069	1,321; 2,818	<0,001*
Хипоурикемици	0,891	0,036; 1,746	0,041*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,716; 52,717	(<0,001*)	
<i>V</i> (Није потребна интервенција) <i>n</i> = 220			
Константа	-0,143	-0,263; -0,024	0,019*
Хипертензија	-0,311	-0,526; -0,095	0,005*
Деменција	0,625	0,062; 1,189	0,030*
Број прописаних лекова	0,089	0,054; 0,124	<0,001*
Антидијабетици	0,219	0,035; 0,403	0,020*
Антикоагуланси	0,340	0,053; 0,627	0,021*
АСЕ инхибитори	0,360	0,164; 0,557	<0,001*
Инхибитори протонске пумпе	0,467	0,208; 0,727	<0,001*
Статини	0,238	0,013; 0,463	0,038*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,451; 19,131	(<0,001*)	
Укупан број потенцијалних интеракција <i>n</i> = 220			
Константа	-0,902	-1,375; -0,428	<0,001*
Хипертензија	-1,476	-2,317; -0,636	0,001*
Аритмије	1,994	0,887; 3,101	<0,001*
Деменција	3,155	0,945; 5,366	0,005*
Број прописаних лекова	0,771	0,624; 0,918	<0,001*
Антидијабетици	1,810	1,089; 2,531	<0,001*
АСЕ инхибитори	1,001	0,211; 1,791	0,013*
Диуретици	1,916	1,093; 2,739	<0,001*
Антиепилептици	1,958	0,301; 3,614	0,021*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,748; 78,369	(<0,001*)	

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

Варијабле унете у првом кораку:

***X* (Избегавати комбинацију):** старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна

колика, уролошке инфекције, хидрокела, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, исхемијска болест ¹ срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, нефростома, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, бронходилататори.

D (Размотрити измену терапије): старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна колика, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, исхемијска болест ¹ срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, нефростома, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, антиепилептици, антидепресиви, антипсихотици, антикоагуланси, препарати гвожђа, диуретици.

C (Пратити терапију): старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна колика, хидрокела, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, ¹ исхемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, антидијабетици, ACE инхибитори, бета-блокатори, диуретици, хипоурикемици, блокатори канала за калцијум, антиепилептици.

B (Није потребна интервенција): старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна колика, хидрокела, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, ¹ исхемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, антидијабетици, антикоагуланси, ACE инхибитори, инхибитори протонске пумпе, диуретици, блокатори канала за калцијум, статини.

Укупан број потенцијалних интеракција: старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна колика, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, ¹ исхемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, бронходилататори, антипсихотици, антикоагуланси, антидијабетици, ACE инхибитори, диуретици, хипоурикемици, инхибитори протонске пумпе, статини, антиепилептици.

4.3.2 Хоспитализација

Табела 20 приказује резултате последњег корака мултипле линеарне регресије спроведене употребом методе елиминације варијабли „уназад“ (енгл. „*backward elimination*“) за појединачне категорије потенцијалних интеракција између лекова и укупан број потенцијалних интеракција током хоспитализације. Последњи корак регресионих модела објаснио је 24,8% (*X* – Избегавати комбинацију), 53,0% (*D* – Размотрити измену терапије), 73,8% (*C* – Пратити терапију) и 64,1% (*B* – Није потребна интервенција) варијабилности броја појединих категорија потенцијалних интеракција између лекова, док је последњи корак регресионог модела који се односио на укупан број потенцијалних интеракција током хоспитализације објаснио 77,9% варијабилности.

Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *X* (Избегавати комбинацију) били су бубрежна колика, број прописаних лекова, бронходилататори, нестероидни антиинфламаторни лекови и антиагрегациони лекови, док је значајан негативан предиктор била хипертензија. Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *D* (Размотрити измену терапије) били су дужина хоспитализације, број прописаних лекова, антикоагуланси и антиепилептици, док су значајни негативни предиктори били старост, хипертензија и исхемијска болест срца. Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *C* (Пратити терапију) били су број прописаних лекова, антидијабетици, *ACE* инхибитори и бета-блокатори, док је значајан негативан предиктор био развој инфекције током хоспитализације. Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *B* (Није потребна интервенција) били су број прописаних лекова, антидијабетици, *ACE* инхибитори и блокатори канала за калцијум, док је значајан негативан предиктор била хипертензија.

Значајни позитивни предиктори без обзира на категорију потенцијалне између лекова током хоспитализације били су бубрежна колика, дужина хоспитализације, број прописаних лекова, *ACE* инхибитори, антиагрегациони лекови, антидијабетици, антиепилептици, антикоагуланси, бета-блокатори, блокатори канала за калцијум, бронходилататори и нестероидни антиинфламаторни лекови, док су значајни негативни предиктори били старост, исхемијска болест срца, хипертензија и развој инфекције током хоспитализације.

Значајни позитивни предиктори укупног броја потенцијалних интеракција током хоспитализације били су број прописаних лекова, антидијабетици, *ACE* инхибитори, нестероидни антиинфламаторни лекови, бета-блокатори и антиепилептици.

Табела 20. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова током хоспитализације

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
X (Избегавати комбинацију)	<i>n</i> = 220		
Константа	-0,288	-0,532; -0,043	0,021*
Бубрежна колика	0,740	0,192; 1,288	0,008*
Хипертензија	-0,209	-0,393; -0,025	0,027*
Број прописаних лекова	0,037	0,019; 0,055	<0,001*
Бронходилататори	0,397	0,123; 0,670	0,005*
Нестероидни антиинфламаторни лекови	0,223	0,022; 0,425	0,030*
Антиагрегациони лекови	0,551	0,216; 0,885	0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,248; 11,717	(<0,001*)	
D (Размотрити измену терапије)	<i>n</i> = 220		
Старост	-0,015	-0,028; -0,001	0,037*
Дужина хоспитализације	0,065	0,030; 0,100	<0,001*
Хипертензија	-0,490	-0,863; -0,116	0,010*
Исхемијска болест срца	-0,808	-1,551; -0,065	0,033*
Број прописаних лекова	0,114	0,072; 0,156	<0,001*
Антикоагуланси	1,143	0,713; 1,573	<0,001*
Антиепилептици	2,105	1,205; 3,006	<0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,530; 29,768	(<0,001*)	
C (Пратити терапију)	<i>n</i> = 220		
Константа	-6,912	-8,398; -5,427	<0,001*
Развој инфекције током хоспитализације	-2,178	-3,884; -0,471	0,013*
Број прописаних лекова	1,020	0,887; 1,153	<0,001*
Антидијабетици	3,630	2,319; 4,941	<0,001*
ACE инхибитори	3,314	2,023; 4,605	<0,001*
Бета-блокатори	2,644	1,371; 3,917	<0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,738; 100,137	(<0,001*)	
B (Није потребна интервенција)	<i>n</i> = 220		
Константа	-1,794	-2,230; -1,359	<0,001*
Хипертензија	-0,541	-1,005; -0,077	0,022*
Број прописаних лекова	0,208	0,173; 0,243	<0,001*
Антидијабетици	0,582	0,188; 0,975	0,004*
ACE инхибитори	1,101	0,615; 1,587	<0,001*
Блокатори канала за калцијум	1,009	0,576; 1,442	<0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,641; 54,170	(<0,001*)	
Укупан број потенцијалних интеракција	<i>n</i> = 220		
Константа	-10,837	-12,994; -8,680	<0,001*
Број прописаних лекова	1,320	1,163; 1,477	<0,001*
Антидијабетици	4,088	2,463; 5,712	<0,001*
ACE инхибитори	4,994	2,991; 6,996	<0,001*
Нестероидни антиинфламаторни лекови	2,295	0,494; 4,096	0,013*
Бета-блокатори	3,466	1,738; 5,194	<0,001*
Антиепилептици	8,680	4,727; 12,632	<0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,779; 93,172	(<0,001*)	

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

Варијабле унете у првом кораку:

X (Избегавати комбинацију): старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна колика, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, исхемијска

болест срца, **1** аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, нефростома, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број лекара који су болеснику прописивали лекове током хоспитализације, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, оперативно лечење током хоспитализације, трансфузија крви или деривата крви током хоспитализације, развој инфекције током хоспитализације, бронходилататори, нестероидни антиинфламаторни лекови, антиагрегациони лекови.

D (Размотрити измену терапије): старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна колика, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, **1** хемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број лекара који су болеснику прописивали лекове током хоспитализације, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, оперативно лечење током хоспитализације, трансфузија крви или деривата крви током хоспитализације, развој инфекције током хоспитализације, антикоагуланси, антиепилептици, нестероидни антиинфламаторни лекови, диуретици.

C (Праити терапију): старост, пол, **1** Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, исхемијска болест срца, аритмије, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број лекара који су болеснику прописивали лекове током хоспитализације, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, оперативно лечење током хоспитализације, трансфузија крви или деривата крви током хоспитализације, развој инфекције током хоспитализације, антидијабетици, антикоагуланси, антиеметици, ACE инхибитори, бета-блокатори, диуретици, препарати калијума, анагетичи, блокатори канала за калцијум.

B (Није потребна интервенција): старост, пол, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, исхемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број лекара који су болеснику прописивали лекове током хоспитализације, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, оперативно лечење током хоспитализације, трансфузија крви или деривата крви током хоспитализације, развој инфекције током хоспитализације, блокатори канала за калцијум, нестероидни антиинфламаторни лекови, диуретици, инхибитори протонске пумпе, антидијабетици, препарати калијума, ACE инхибитори.

Укупан број потенцијалних интеракција: старост, пол, бубрежна колика, Charlson-ов **1** индекс коморбидитета, хипертензија, исхемијска болест срца, аритмије, деменција, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број лекара који су болеснику прописивали лекове током хоспитализације, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, оперативно лечење током хоспитализације, трансфузија крви или деривата крви током хоспитализације, развој инфекције током хоспитализације, антидијабетици, антикоагуланси, нестероидни антиинфламаторни лекови, ACE инхибитори, блокатори канала за калцијум, бета-блокатори, антиепилептици.

4.3.3 Отпуст

Табела 21 приказује резултате последњег корака мултипле линеарне регресије спроведене употребом методе елиминације варијабли „уназад“ (енгл. „*backward elimination*“) за појединачне категорије потенцијалних интеракција између лекова и укупан број потенцијалних интеракција на отпусту. Последњи корак регресионих модела објаснио је 34,8% (*X* – Избегавати комбинацију), 62,2% (*D* – Размотрити измену терапије), 72,5% (*C* – Пратити терапију) и 65,6% (*B* – Није потребна интервенција) варијабилности броја појединих категорија потенцијалних интеракција између лекова, док је последњи корак регресионог модела који се односио на укупан број потенцијалних интеракција током хоспитализације објаснио 80,5% варијабилности.

Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *X* (Избегавати комбинацију) били су аритмије, број прописаних лекова и бронходилататори. Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *D* (Размотрити измену терапије) били су деменција, оперативно лечење током хоспитализације, број прописаних лекова, антипсихотици, антикоагуланси, препарати гвожђа и препарати калцијума, док су значајни негативни предиктори били бубрежна колика и хипертензија. Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *C* (Пратити терапију) били су аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, број прописаних лекова, антидијабетици, *ACE* инхибитори и диуретици, док је значајан негативан предиктор била хипертензија. Значајни позитивни предиктори броја потенцијалних интеракција категорије *B* (Није потребна интервенција) били су малигно обољење, деменција, број прописаних лекова, антикоагуланси, *ACE* инхибитори и инхибитори протонске пумпе, док је значајан негативан предиктор била исхемијска болест срца.

Значајни позитивни предиктори без обзира на категорију потенцијалне између лекова на отпусту били су аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, малигно обољење, оперативно лечење током хоспитализације, број прописаних лекова, *ACE* инхибитори, антидијабетици, антикоагуланси, антипсихотици, бронходилататори, диуретици, инхибитори протонске пумпе, препарати гвожђа и препарати калцијума, док су значајни негативни предиктори били бубрежна колика, исхемијска болест срца, хипертензија

Значајни позитивни предиктори укупног броја потенцијалних интеракција на отпусту били су аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, број прописаних лекова, антидијабетици, *ACE* инхибитори, диуретици, антикоагуланси и антипсихотици, док је значајан негативан предиктор била хипертензија.

1

Табела 21. Фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова на отпугу

Варијабле	<i>B</i>	95% <i>CI</i>	<i>p</i>
X (Избегавати комбинацију)	<i>n</i> = 220		
Аритмије	0,435	0,292; 0,579	<0,001*
Број прописаних лекова	0,016	0,002; 0,029	0,021*
Бронходилататори	0,605	0,435; 0,776	<0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,348; 28,698 (<0,001*)		
D (Размотрити измену терапије)	<i>n</i> = 220		
Бубрежна колика	-0,345	-0,667; -0,023	0,036*
Хипертензија	-0,147	-0,264; -0,030	0,014*
Деменција	0,401	0,014; 0,787	0,042*
Оперативно лечење током хоспитализације	0,125	0,009; 0,242	0,035*
Број прописаних лекова	0,045	0,024; 0,065	<0,001*
Антипсихотици	0,332	0,044; 0,619	0,024*
Антикоагуланси	0,349	0,162; 0,537	<0,001*
Препарати гвожђа	1,658	1,384; 1,932	<0,001*
Препарати калцијума	0,685	0,277; 1,094	0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,622; 28,356 (<0,001*)		
C (Пратити терапију)	<i>n</i> = 220		
Константа	-1,666	-2,228; -1,103	<0,001*
Хипертензија	-1,010	-1,828; -0,191	0,016*
Аритмије	1,559	0,475; 2,642	0,005*
Било који степен инсуфицијенције бубрега	0,842	0,177; 1,507	0,013*
Деменција	5,463	3,225; 7,702	<0,001*
Број прописаних лекова	0,615	0,475; 0,755	<0,001*
Антидијабетици	2,757	2,039; 3,475	<0,001*
ACE инхибитори	0,884	0,100; 1,668	0,027*
Диуретици	1,535	0,732; 2,337	<0,001*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,725; 69,482 (<0,001*)		
B (Није потребна интервенција)	<i>n</i> = 220		
Константа	-0,398	-0,576; -0,219	<0,001*
Малигно обољење	0,216	0,050; 0,382	0,011*
Ишемијска болест срца	-0,574	-0,950; -0,199	0,003*
Деменција	1,643	1,004; 2,282	<0,001*
Број прописаних лекова	0,134	0,098; 0,169	<0,001*
Антикоагуланси	0,357	0,021; 0,693	0,037*
ACE инхибитори	0,974	0,752; 1,197	<0,001*
Инхибитори протонске пумпе	0,290	0,013; 0,567	0,040*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,656; 44,538 (<0,001*)		
Укупан број потенцијалних интеракција	<i>n</i> = 220		
Константа	-2,164	-2,773; -1,555	<0,001*
Хипертензија	-1,578	-2,456; -0,700	<0,001*
Аритмије	1,369	0,175; 2,564	0,025*
Било који степен инсуфицијенције бубрега	0,817	0,115; 1,518	0,023*
Деменција	5,732	3,214; 8,250	<0,001*
Број прописаних лекова	0,872	0,695; 1,050	<0,001*
Антидијабетици	2,612	1,816; 3,407	<0,001*
ACE инхибитори	1,801	0,964; 2,637	<0,001*
Диуретици	1,801	0,935; 2,667	<0,001*
Антикоагуланси	2,189	0,901; 3,476	0,001*
Антипсихотици	2,919	1,005; 4,833	0,003*
<i>R</i> ² ; <i>F</i> (<i>p</i>)	0,805; 1,054 (<0,001*)		

Скраћенице: ACE – ангиотензин-конвертујући ензим; *B* – Нестандардизовани коефицијент; *CI*

– Интервал поверења; p – Статистичка значајност; * – Статистички значајно ($p < 0,05$).

Варијабле унете у првом кораку:

X (Избегавати комбинацију): старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна колика, хидрокела, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, исхемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, нефростома, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, оперативно лечење током хоспитализације, бронходилататори.

D (Размотрити измену терапије): старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна колика, хидрокела, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, исхемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, нефростома, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, оперативно лечење током хоспитализације, антипсихотици, антикоагуланси, препарати гвожђа, препарати калцијума, хипоурикемици.

C (Пратити терапију): старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна колика, хидрокела, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, исхемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, оперативно лечење током хоспитализације, антидијабетици, АСЕ инхибитори, инхибитори протонске пумпе, бета-блокатори, диуретици, хипоурикемици.

B (Није потребна интервенција): старост, пол, бенигна хиперплазија простате, бубрежна колика, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, исхемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, оперативно лечење током хоспитализације, антидијабетици, антикоагуланси, статини, АСЕ инхибитори, блокатори канала за калцијум, инхибитори протонске пумпе, диуретици.

Укупан број потенцијалних интеракција: старост, пол, бубрежна колика, Charlson-ов индекс коморбидитета, хипертензија, малигно обољење, исхемијска болест срца, аритмије, било који степен инсуфицијенције бубрега, деменција, податак о алергији на лекове у медицинској документацији, број прописаних лекова, дужина хоспитализације, оперативно лечење током хоспитализације, антипсихотици, антикоагуланси, препарати гвожђа, препарати калцијума, антидијабетици, АСЕ инхибитори, диуретици, инхибитори протонске пумпе.

4.3.4 Упоредни приказ фактора по фазама

Табела 22 садржи упоредни приказ фактора за које је мултипла линеарна регресија спроведена употребом методе елиминације варијабли „уназад“ (енгл. „backward elimination“) показала да утичу на број потенцијалних интеракција између лекова по фазама.

Конзистентна позитивна повезаност са бројем потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази без обзира на категорију потенцијалне интеракције показана је за следеће варијабле: дужина хоспитализације (хоспитализација), аритмије (пријем и отпуст), деменција (пријем и отпуст), било који степен инсуфицијенције бубрега (отпуст), малигно обољење (отпуст), оперативно лечење током хоспитализације (отпуст), број прописаних лекова (пријем, хоспитализација и отпуст), бронходилататори (пријем, хоспитализација и отпуст), нестероидни антиинфламаторни лекови (хоспитализација), антиагрегациони лекови (хоспитализација), антипсихотици (пријем и отпуст), антикоагуланси (пријем, хоспитализација и отпуст), антиепилептици (пријем и хоспитализација), препарати гвожђа (пријем и отпуст), препарати калцијума (отпуст), антидијабетици (пријем, хоспитализација и отпуст), АСЕ инхибитори (пријем, хоспитализација и отпуст), диуретици (пријем и отпуст), хипоурикемици (пријем), бета-блокатори (хоспитализација), инхибитори протонске пумпе (пријем и отпуст), статини (пријем) и блокатори канала за калцијум (хоспитализација).

¹ Конзистентна негативна повезаност са бројем потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази без обзира на категорију потенцијалне интеракције показана је за следеће варијабле: старост (хоспитализација), исхемијска болест срца (пријем, хоспитализација и отпуст), хипертензија (пријем, хоспитализација и отпуст) и развој инфекције током хоспитализације (хоспитализација).

Ефекат једног предиктора (бубрежне колике) зависио је од фазе лечења и категорије потенцијалне интеракције: био је позитиван предиктор броја потенцијалних интеракција категорије X (Избегавати комбинацију) током хоспитализације, а негативан предиктор броја потенцијалних интеракција категорије D (Размотрити измену терапије) на отпусту.

Табела 22. Упоредни приказ фактора по фазама

Варијабле	Пријем					Хоспитализација					Отпуст				
	X	D	C	B	Y	X	D	C	B	Y	X	D	C	B	Y
Старост							-								
Дужина хоспитализације							+								
Бубрежна колика						+						-			
Исхемијска болест срца	-						-							-	
Хипертензија		-	-	-	-	-	-		-			-	-		-
Аритмије			+		+						+		+		+
Деменција			+	+	+							+	+	+	+
Било који степен инсуфицијенције бубрега													+		+
Малигно обољење														+	
Оперативно лечење током хоспитализације											+				
Развој инфекције током хоспитализације								-							
Број прописаних лекова	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Бронходилататори	+					+					+				
НСАИЛ						+				+					
Антиагрегациони лекови						+									
Антипсихотици		+										+			+
Антикоагуланси		+		+			+					+		+	+
Антиепилептици		+			+		+			+					
Препарати гвожђа		+									+				
Препарати калцијума											+				
Антидијабетици			+	+	+			+	+	+			+		+
АСЕ инхибитори			+	+	+			+	+	+			+	+	+
Диуретици			+		+								+		+
Хипоурикемици			+												
Бета-блокатори								+		+					
Инхибитори протонске пумпе				+										+	
Статини				+											
Блокатори канала за калцијум									+						

+/- означава постојање позитивне/негативне повезаности са бројем потенцијалних интеракција између лекова.
Скраћенице: АСЕ – ангиотензин-конвертујући ензим; НСАИЛ – Нестероидни антиинфламаторни лекови; X – Избегавати комбинацију; D – Размотрити измену терапије; C – Пратити терапију; B – Није потребна интервенција; Y – укупан број потенцијалних интеракција између лекова.

5 ДИСКУСИЈА

Ова студија је показала да је више од половине уролошких болесника било изложено барем једној потенцијалној интеракцији између лекова на пријему и отпуста, док је 95% било изложено барем једној потенцијалној интеракцији током хоспитализације. Укупан број потенцијалних интеракција, као и број потенцијалних интеракција у оквиру појединачних категорија (*B*, *C*, *D*, *X*) био је највећи током хоспитализације, а најмањи на пријему. У свим фазама највећи проценат комбинација лекова који ступају **1** потенцијалне интеракције припадао је категорији *C* (Пратити терапију), при чему је фармакодинамски механизам настанка **по типу синергизма** био доминантан. Већина потенцијалних интеракција била је умерене тежине, док је поткрепљеност научним доказима већине потенцијалних интеракција између лекова била задовољавајућа. Кардиоваскуларни ефекти **1** могућим утицајем на крвни притисак, фреквенцију или ритам рада срца били су најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова у све три фазе (на пријему, током хоспитализације и на отпуста). Најчешћи савет за поступак са болесником у случају потенцијалних интеракција на пријему и током хоспитализације односио се на праћење крвног притиска, а на отпуста на праћење нивоа гликемије. Најчешћа комбинација лекова која је учествовала у потенцијалним интеракцијама између лекова на пријему укључивала је комбинацију индапамида и периндоприла, током хоспитализације атропина и неостигмина, а на отпуста левофлуксацина и периндоприла. Дужина хоспитализације, аритмије, деменција, било који степен инсуфицијенције бубрега, малигно обољење, оперативно лечење током хоспитализације, број прописаних лекова, бронходилататори, нестероидни антиинфламаторни лекови, антиагрегациони лекови, антипсихотици, антикоагуланси, антиепилептици, препарати гвожђа, препарати калцијума, антидијабетици, АСЕ инхибитори, диуретици, хипоурикемици, **1** та-блокатори, инхибитори протонске пумпе, статини и блокатори канала за калцијум били су удружени са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова без обзира на категорију потенцијалне интеракције у барем једној фази. С друге стране, старост, исхемијска болест срца, хипертензија и развој инфекције током хоспитализације показали су се као протективни фактори, тј. фактори који су били повезани са појавом мањег броја потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази без обзира на категорију потенцијалне интеракције. Ефекат једног фактора (бубрежне колике) зависио је од фазе лечења и категорије потенцијалне интеракције.

Проценат уролошких болесника који је био изложен потенцијалним интеракцијама између лекова у овој студији (57,3–95,0%) је релативно сличан резултатима претходних студија спроведених у различитим популацијама уролошких болесника које су показале да је између 32% и 93% болесника било изложено потенцијалним интеракцијама између лекова [112–118]. Извесне разлике могу се објаснити разликама у дизајну студија, испитиваним популацијама и коришћеним базама за проверу интеракција између лекова. Такође, ова студија је показала да је број потенцијалних интеракција између лекова био највећи током хоспитализације **1** а најмањи на пријему. До сличног закључка дошла је и студија аутора *Vonbach et al.* која је спроведена у популацији **1** болесника хоспитализованих на одељењу интерне медицине [158]. У тој студији је број потенцијалних интеракција између лекова тако **1** био већи током хоспитализације у односу на пријем и отпуст [158]. Овакав резултат је највероватније последица већег броја прописаних лекова током хоспитализације [158]. Поред тога, ова студија је показала да је дужа хоспитализација била повезана са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова током хоспитализације, као и многе друге претходне студије које су биле спроведене у популацији

хоспитализованих болесника [143,145,159,160]. Са повећањем дужине хоспитализације највероватније расте и ризик за прописивање већег броја лекова, а већи број прописаних лекова је већ добро познати фактор ризика за појаву потенцијалних интеракција између лекова [117,143,145–147,159–162]. У овој студији број прописаних лекова био је позитиван предиктор броја свих категорија потенцијалних интеракција између лекова у свим посматраним фазама. Такође, претходна студија која је спроведена у популацији болесника са срчаном инсуфицијенцијом је показала да постоји значајно повећање броја потенцијалних интеракција између лекова на отп[у]сту у односу на пријем [163], слично као и ова студија која је показала да је број потенцијалних интеракција између лекова био значајно нижи на пријему у односу на отпуст, што се може објаснити повећањем броја прописаних лекова на отпусту [163].

Студија која је била спроведена у популацији болесника хоспитализованих у јединици интензивне неге је показала да је оперативно лечење током хоспитализације било повезано са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова [145]. Ова студија која је спроведена у популацији уролошких болесника показала је да је оперативно лечење током хоспитализације било повезано са већим бројем потенцијалних интеракција између лекова само на отпусту, највероватније због тога што је овим болесницима на отпусту углавном био прописан неки флуорохинолонски антибиотик (најчешће левофлоксацин). Орални препарати гвожђа и препарати калцијума који су у овој студији идентификовани као значајни предиктори већег броја потенцијалних интеракција између лекова на отпусту могу смањити апсорпцију оралних препарата флуорохинолона [164]. Поред тога, у овој студији аритмије су биле значајан позитиван предиктор броја потенцијалних интеракција између лекова и на пријему и на отпусту. Антиаритмици, а посебно амјодарон, су лекови који имају уску терапијску ширину, тако да њихове интеракције са другим лековима могу потенцијално имати озбиљне нежељене ефекте [165]. У овој студији најзначајнија и најчешћа потенцијална интеракција категорије X (Избегавати комбинацију) на отпусту обухватала је истовремену примену амјодарона и левофлоксацина која за последицу може имати продужење QTc због чега би требало и избегавати њихову истовремену примену. Антиаритмици су слично као и у овој студији претходно идентификовани као значајан фактор ризика за појаву потенцијалних интеракције између лекова у различитим популацијама болесника као што су болесници хоспитализовани на одељењу хирургије [148] и интензивне неге [145], болесници са акутним коронарним синдромом [149], болесници са хроничном опструктивном болешћу плућа [147] и болесници на хроничној перитонеалној дијализи [161].

Фармаколошке групе лекова које су биле повезане са појавом већег броја потенцијалних интеракција категорије X (Избегавати комбинацију) обухватале су бронходилататоре током све три посматране фазе и нестероидне антиинфламаторне лекове и антиагрегационе лекове током хоспитализације. Потенцијалне интеракције у којима су учествовали бронходилататори су углавном укључивале тиотропијум, ипратропијум и гликопиронијум и за последицу су могле да имају појачане антихолинергичке ефекте. Најчешће детектоване потенцијалне интеракције категорије X (Избегавати комбинацију) током хоспитализације укључивале су нерационалну конкомитантну примену два нестероидна антиинфламаторна лека (диклофенак, кеторолак или метамизол) углавном код болесника који су били подвргнути оперативном лечењу или који су били хоспитализовани због бубрежне колике која је била повезана за већим бројем потенцијалних интеракција категорије X (Избегавати комбинацију) током хоспитализације. Треба нагласити да не би требало користити истовремено два или више нестероидна антиинфламаторна лека због тога што таква

примена не повећава њихову ефикасност, али зато повећава ризик за појаву токсичности [126]. Слично као и ова студија и студија спроведена у популацији хоспитализованих психијатријских болесника је показала да су бронходилататори и нестероидни антиинфламаторни лекови били фактори ризика за потенцијалне интеракције између лекова [143]. Бубрежна колика била је повезана са мањим бројем потенцијалних интеракција категорије D (Размотрити измену терапије) на отпуста, па је могуће да су лекари били пажљивији када су прописивали лекове овим болесницима на отпуста посебно ако су већ доживели неке нежељене ефекте током хоспитализације. Најчешћа потенцијална интеракција између лекова категорије X (Избегавати комбинацију) током хоспитализације која је укључивала антиагрегационе лекове, који су иначе и били један од фактора ризика за појаву већег броја потенцијалних интеракција између лекова у овој фази укључивала је примену аспирина и кеторолака чија је истовремена примена контраиндикована због повећаног ризика за појаву крварења. Иначе, интересантно је споменути и да је потенцијална интеракција између аспирина и кеторолака била најчешће идентификована контраиндикована потенцијална интеракција у популацији болесника са акутним коронарним синдромом у студији која је такође била спроведена у овој установи [149]. Антиагрегациони лекови су такође били повезани и са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова у популацији болесника оболелих од мијастеније гравис [146].

Антипсихотици, антиепилептици и антикоагуланси су лекови који су познати по томе да учествују у великом броју клинички значајних интеракција са потенцијално озбиљним последицама [145,148,149]. У овој студији све ове групе лекова су идентификоване као значајни фактори повезани са већим бројем потенцијалних интеракција категорије D (Размотрити измену терапије). Поред тога антикоагуланси су били повезани и са већим бројем потенцијалних интеракција категорије B (Није потребна интервенција). Антикоагуланси су претходно идентификовани као значајни фактори ризика повезани са појавом потенцијалних интеракција у популацији хируршких болесника [148], хоспитализованих психијатријских болесника [143], болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа [147] и акутним коронарним синдромом [149], антипсихотици у популацији болесника са акутним исхемијским можданим ударом [150] и акутним коронарним синдромом [149], а антиепилептици у популацији болесника хоспитализованих у јединици интензивне неге [145] и хоспитализованих психијатријских болесника [143]. Антидијабетици, хипоурикемици и инхибитори протонске пумпе који такође могу да ступе у интеракције са великим бројем лекова [166–168] у овој студији су били повезани са потенцијалним интеракцијама нижих категорија озбиљности (C или B).

Деменција, било који степен инсуфицијенције бубрега и малигно обољење били су повезани са већим бројем потенцијалних интеракција између лекова вероватно зато што су ове болести често удружене и са другим коморбидитетима који захтевају прописивање већег броја лекова [115,169,170]. Слично овој студији, присуство деменције или делиријума било је повезано са већим бројем потенцијалних интеракција између лекова у популацији хируршких болесника [148], док је до супротног закључка дошла студија спроведена у популацији болесника хоспитализованих у јединици интензивне неге [145]. Деменција је такође била повезана са појавом мањег броја потенцијалних интеракција између лекова у популацији болесника са акутним коронарним синдромом [149]. Могуће је да утицај деменције на појаву потенцијалних интеракција између лекова зависи од популације болесника. Објашњење које је дато за протективни ефекат деменције или делиријума у популацији болесника хоспитализованих у јединици интензивне неге било је да лекари приликом

прописивања лекова овим болесницима преузимају потпуну одговорност за њихово прописивање с обзиром на то да ови болесници немају могућност да самостално користе лекове које су могли сами да користе код куће [145]. Када су у питању болесници са акутним коронарним синдромом, код њих већ претходно било примећено да они болесници који имају истовремено и деменцију имају мању вероватноћу да буду подвргнути инвазивној реперфузионој терапији и приме лекове који се препоручују према водичима, највероватније због тога што се процењује да су они подложнији њиховим нежељеним дејствима, па је могуће да то доприноси појави мањег броја потенцијалних интеракција између лекова [149,171]. Супротно овој студији, студија која се бавила испитивањем потенцијалних интеракција између лекова у популацији болесника са мијастенијом гравис је идентификовала присуство малигног обољења као фактор који је био удружен са мањим бројем потенцијалних интеракција између лекова, а аутори ове студије су као могуће објашњење за то навели да болесници у њиховој студији нису примали цитостатике, али да је могуће да су лекари били пажљивији када су им прописивали лекове јер су се плашили да код њих не дође до погоршања или евентуалног развоја нових малигнитета [146]. Слично овој студији, бубрежна инсуфицијенција била је повезана са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова у популацији хоспитализованих психијатријских болесника [143].

Претходне студије нису показале конзистентне резултате када је у питању утицај старости на број тј. појаву потенцијалних интеракција између лекова. У неким студијама старост је идентификована као значајни фактор ризика [149,160], док су друге студије, укључујући и ову, идентификовале старост као протективан фактор [146–148]. Могуће је да су лекари који су прописивали лекове болесницима у овој студији били пажљивији приликом прописивања лекова старијим болесницима који се иначе сматрају вулнерабилном популацијом [172]. Такође, у овој студији исхемијска болест срца и хипертензија били су повезани са мањим бројем потенцијалних интеракција између лекова, за разлику од претходних студија чији су аутори дошли до супротног закључка (студије спроведене у популацији болесника са инфекцијама уринарног тракта [113], хируршких болесника [148] и болесника са мијастенијом гравис [146]). С обзиром на то да су лекови који се користе за лечење ових болести, као што су ACE инхибитори, диуретици, бета-блокатори, блокатори канала за калцијум и статини у овој студији били повезани са већим бројем потенцијалних интеракција између лекова могуће је да су лекари који су прописивали лекове били свесни тога и да су самим тим били пажљивији приликом прописивања додатних лекова. Слично овој студији, хипертензија је била повезана са појавом мањег броја потенцијалних интеракција између лекова у популацији хоспитализованих психијатријских болесника [143].

Интересантно је споменути и да је развој инфекције током хоспитализације идентификован као протективан фактор у овој студији. Инфекција која се развије током хоспитализације је углавном узрокована резистентним бактеријама [173], а у установи у којој је ова студија спроведена тражи се консултација специјалисте клиничке фармакологије како би се осигурао оптималан избор антибиотика за њено лечење [174]. Могуће је да је ово допринело мањем броју потенцијалних интеракција између лекова код ових болесника, с обзиром на то да специјалисти клиничке фармакологије поседују специјализовано знање о лековима и да самим тим могу бити обазривији приликом прописивања лекова са циљем да избегну потенцијалне интеракције између лекова. Поред тога, показано је и да је рана интеграција клиничког фармаколога у лечење болесника повезана са смањеним ризиком за појаву смртог исхода, као и да је

одлагање консултације клиничког фармаколога повезано са дужом хоспитализацијом болесника [174]. Такође, када је разлог за консултацију клиничког фармаколога избор лека или појава нежељеног ефекта, показано је да консултација смањује трајање хоспитализације у просеку за 4 дана уколико је разлог за консултацију избор лека, односно 12 дана уколико је разлог појава нежељеног ефекта [174].

У свим фазама највећи проценат комбинација лекова који ступају у потенцијалне интеракције припадао је категорији С (Пратити терапију), при чему је фармакодинамски механизам настанка и то по типу ¹нергизма био доминантан. Слично овој студији и студије које су се бавиле испитивањем потенцијалних интеракција између лекова у популацији болесника са метастатским карциномом простате резистентним на кастрацију лечених абиратероном [115] и популацији болесника са карциномом простате резистентним на кастрацију који нису имали метастазе, а који су били лечени новим инхибиторима андрогених рецептора [118] показале су да је највећи проценат болесника био изложен потенцијалним интеракцијама категорије С. Фармакодинамски механизам настанка потенцијалних интеракција између лекова се показао као доминантан и у бројним другим популацијама болесника као што су болесници са обољењима бубрега [175], болесници оболели од хипертензије [176], болесници оболели од карцинома плућа [177], болесници лечени на нивоу примарне здравствене заштите [178], болесници хоспитализовани у коронарној јединици интензивне неге [179], хоспитализовани кардиолошки болесници [180] и хоспитализовани старији болесници [181]. Као што је претходно већ споменуто већина потенцијалних интеракција између лекова у овој студији била је умерене тежине, док је поткрепљеност научним доказима већине ¹потијалних интеракција између лекова била задовољавајућа. До сличних закључака дошла је и студија која је спроведена у Пакистану у популацији болесника са инфекцијама уринарног тракта која је показала да је више од половине потенцијалних интеракција било класификовано по озбиљности као умерена (53,4%) и да је такође више од половине имало задовољавајућу поткрепљеност научним доказима (57,9%) [113].

У овој студији кардиоваскуларни ефекти ¹ могућим утицајем на крвни притисак, фреквенцију или ритам рада срца били су најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова у све три фазе (на пријему, током хоспитализације и на отпуста). Такође је и студија спроведена у Турској у популацији старијих уролошких болесника хоспитализованих у јединици интензивне неге показала да су најчешћи могући клиничких исходи потенцијалних интеракција између лекова кардиоваскуларни ефекти [112]. У студији која је спроведена у Турској најчешћи лекови који су учествовали у потенцијалним интеракцијама између лекова били су фу¹семид (87%), еноксапарин (74%) и ацетилсалицилна киселина (45%) [112], док су се најчешће комбинације лекова које су учествовале у потенцијалним интеракцијама у овој студији разликовале у односу на фазу, па су тако на пријему укључивале комбинацију индапамида и периндоприла, током хоспитализације атропина и неостигмина, а на отпуста левофлуксацина и периндоприла. С друге стране, у студији која је била спроведена у Пакистану у популацији болесника са инфекцијама уринарног тракта најчешће потенцијалне интеракције између лекова су укључивале комбинацију аспирина и инсулина, инсулина и метформина и инсулина и рамиприла које за последицу могу имати хипогликемију [113]. Ове разлике међу студијама се вероватно могу објаснити разликама у испитиваним популацијама болесника које су вероватно и условиле разлике у учесталости прописаних лекова, па самим тим и њихових потенцијалних интеракција и могућих клиничких исхода.

Разумевање потенцијала лекова да ступе у интеракције са другим лековима и смањење ризика за то је од великог значаја за рационално лечење болесника [182]. Из тог разлога је неопходно приликом прописивања лекова посветити посебну пажњу и њиховим потенцијалним интеракцијама [183]. Увек би требало размотрити потенцијалну корист у односу на потенцијални ризик прописивања новог лека и одредити одговарајућу дозу и дозни режим узимајући у обзир старост, присутне коморбидитете и друге индивидуалне карактеристике болесника [183]. Доношење клиничке одлуке о збрињавању потенцијалних интеракција између лекова обично пролази кроз неколико корака [184]. Први корак подразумева откривање потенцијалних интеракција између лекова, нпр. употребом компјутеризованих алата за скрининг на потенцијалне интеракције између лекове или њихово препознавање на основу стеченог знања и искуства [184]. Други корак подразумева решавање проблема тј. процену ризика за болесника у односу на клинички значај интеракције, њен механизам, последице, трајање изложености, претходно искуство прописивача или болесника у односу на појаву исхода потенцијалне интеракције, карактеристике болесника које га чине подложнијим ризицима испољавања потенцијалне интеракције и очекиваном почетку испољавања потенцијалне интеракције [184]. Други корак такође подразумева и употребу ресурса за решавање проблема који може обухватити консултацију са колегама (нпр. специјалистима клиничке фармакологије или клиничке фармације) или референтном литературом, као и спровођење додатних дијагностичких тестова или лабораторијских анализа како би се проценило стање болесника пре прописивања лека који потенцијално ступа у интеракцију [184]. Поред тога у другом кораку приликом решавања проблема треба размотрити и дозну зависност потенцијалне интеракције, употребу других лекова од стране болесника, потребу болесника за одређеним леком, проналажење безбеднијих алтернатива и њихових карактеристика и препоруке (савете) за њено збрињавање [184]. Трећи корак подразумева доношење саме одлуке о прописивању у зависности од тога да ли се потенцијалном интеракцијом може безбедно управљати код болесника и она би требало да обухвати прописивање лека уколико болесник може безбедно пратити или у супротном случају промену тј. избегавање примене лека, прављење паузе између примене два лека, прилагођавање дозе, прекид или одлагање примене лека [184]. Четврти корак подразумева спровођење финалних радњи за решавање које се односе на комуникацију са другим здравственим радницима и координисање лечењем болесника, саветовање болесника, документовање предузетих радњи и праћење болесника [184].

Конкретне стратегије које би се могле применити како би се смањило ризик од потенцијалних интеракција између лекова у популацији хоспитализованих уролошких болесника би требало да укључе скрининг на потенцијалне интеракције, и то посебно код болесника код којих су присутни фактори који су повезани са већим бројем потенцијалних интеракција између лекова. Скрининг би иницијално требало спровести приликом пријема у болницу, а затим приликом прописивања сваког новог лека током трајања хоспитализације и на крају на отпусту из болнице. Избор одговарајуће акције коју би требало предузети у односу на идентификоване потенцијалне интеракције између лекова би требало донети на основу њене тежине (озбиљности) и њеног могућег клиничког исхода узимајући у обзир индивидуалне карактеристике болесника. Најчешћи савет за поступак у случају потенцијалних интеракција на пријему и током хоспитализације у овој студији односио се на праћење крвног притиска, а на отпусту на праћење нивоа гликемије. Поред праћења ових параметара код болесника, савети су укључивали и праћење других параметара као што је ниво калијума и бубрежна функција, али је било и савета који су се односили на прилагођавање или модификацију дозе, избегавање истовремене примене или разматрање примене алтернативних лекова.

Ова студија има извесна ограничења. На првом месту студија је спроведена у само једном центру, тј. била је уницентрична, што је могло да унесе систематску грешку (*bias*) у резултате услед утицаја квалитета националног и локалног медицинског образовања на њих. На другом месту у студији су биле евалуиране само потенцијалне интеракције између лекова. Није било могуће испитати појаву њихових стварних клиничких исхода. Може бити тешко идентификовати појаву стварних интеракција између лекова [185]. Иако се измењене концентрације лекова могу измерити за већину лекова у истраживачким условима, карактеризација њихових клиничких исхода може бити проблематична, посебно због тога што многи фактори (нпр. присуство болести) могу да отежају процену повезаности клиничких исхода и интеракција између лекова [90]. Упркос претходно споменутим ограничењима, резултати ове студије могу бити од користи за свакодневну клиничку праксу јер пружају увид у величину проблема и указују на мере које се могу имплементирати како би се побољшало збрињавање потенцијалних интеракција између лекова у популацији хоспитализованих уролошких болесника.

6 ЗАКЉУЧЦИ

- Више од половине уролошких болесника било је изложено барем једној потенцијалној интеракцији између лекова на пријему (57,3%) и отпуста (63,6%), док је 95% било изложено током хоспитализације.
- Постојала је значајна разлика у броју потенцијалних интеракција између лекова између три посматране фазе у процесу хоспитализације, како у погледу укупног броја потенцијалних интеракција између лекова, тако и у погледу броја у оквиру појединачних категорија потенцијалних интеракција. Укупан број потенцијалних интеракција, као и број потенцијалних интеракција у оквиру појединачних категорија (B, C, D, X) био је највећи током хоспитализације, а најмањи на пријему.
- У свим фазама највећи проценат комбинација лекова који ступају у потенцијалне интеракције припадао је категорији C (Пратити терапију), при чему је фармакодинамски механизам настанка по типу синергизма био доминантан. Већина потенцијалних интеракција била је умерене тежине, док је поткрепљеност научним доказима већине потенцијалних интеракција између лекова била задовољавајућа.
- Најчешћа комбинација лекова која је учествовала у потенцијалним интеракцијама између лекова на пријему била је између индапамида и периндоприла (могућ исход је појачан хипотензивни и нефротоксични ефекат периндоприла), током хоспитализације између атропина и неостигмина (могућ исход је смањен терапијски ефекат ових лекова), а на отпуста између левофлосацина и периндоприла (могућ исход је појачан аритмогени ефекат левофлосацина и појачан нефротоксични ефекат периндоприла).
- Најчешћа потенцијална интеракција категорије X (Избегавати комбинацију) на пријему била је између ипратропијума и тиотропијума (могућ исход је појачање антихолинергичких ефеката), током хоспитализације између диклофенака и кеторолака (могућ исход је појачање нежељених/токсичних ефеката кеторолака тј. адитиван ризик за појаву крварења и озбиљних нежељених ефеката нестероидних антиинфламаторних лекова), а на отпуста између амјодарона и левофлосацина (могућ исход је продужење QTc интервала).
- Кардиоваскуларни ефекти са могућим утицајем на крвни притисак, фреквенцију или ритам рада срца били су најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова у све три фазе (на пријему, током хоспитализације и на отпуста).
- Најчешћи савет за поступак са болесником у случају потенцијалних интеракција на пријему и током хоспитализације односио се на праћење крвног притиска, а на отпуста на праћење нивоа гликемије.
- Са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова без обзира на категорију потенцијалне интеракције у барем једној фази били су удружени следећи фактори: дужина хоспитализације (хоспитализација), аритмије (пријем и отпуст), деменција (пријем и отпуст), било који степен инсуфицијенције бубрега (отпуст), малигно обољење (отпуст), оперативно лечење током хоспитализације (отпуст), број прописаних лекова (пријем, хоспитализација и отпуст), бронходилататори (пријем, хоспитализација и отпуст), нестероидни антиинфламаторни лекови (хоспитализација), антиагрегациони лекови (хоспитализација), антипсихотици (пријем и отпуст), антикоагуланси (пријем, хоспитализација и отпуст), антиепилептици (пријем и хоспитализација), препарати гвожђа (пријем и отпуст), препарати калцијума (отпуст),

антидијабетици (пријем, хоспитализација и отпуст), ACE инхибитори (пријем, хоспитализација и отпуст), диуретици (пријем и отпуст), хипоурикемици (пријем), бета-блокатори (хоспитализација), инхибитори протонске пумпе (пријем и отпуст), статини (пријем) и блокатори канала за калцијум (хоспитализација).

- Са појавом мањег броја потенцијалних ¹ интеракција између лекова без обзира на категорију потенцијалне интеракције у барем једној фази били су удружени следећи фактори: старост (хоспитализација), исхемијска болест срца (пријем, хоспитализација и отпуст), хипертензија (пријем, хоспитализација и отпуст) и развој инфекције током хоспитализације (¹ хоспитализација).
- Ефекат једног фактора (бубрежне колике) зависио је од фазе лечења и категорије потенцијалне интеракције: био је позитиван предиктор броја потенцијалних интеракција категорије *X* (Избегавати комбинацију) током хоспитализације, а негативан предиктор броја потенцијалних интеракција категорије *D* (Размотрити измену терапије) на отпусту. ¹
- Здравствени радници би требало да обрате посебну пажњу на болеснике код којих су присутни фактори који могу повећати број потенцијалних интеракција и да код њих редовно врше скрининг на потенцијалне интеракције између лекова.

7 ЛИТЕРАТУРА

1. Amjadi M, Hemmati Ghavshough M, Mokhtari R, Mohammad-Rahimi M. Evaluation of general practitioners' awareness of common urological interventions. *J Res Urol*. 2020;4(2):92–100.
2. Gajdács M. The Importance of Reporting Clinical and Epidemiological Data in Urology: Local Experiences and Insights from the International Literature. *Med Kaunas*. 2020;56(11):581.
3. Partin AW, Kavoussi LR, Peters CA, Dmochowski RR. *Campbell-Walsh-Wein Handbook of Urology*. 1st edition. Elsevier; 2022.
4. Parsons JK, Eifler JB, Han M. *Handbook of Urology*. 1st edition. Wiley-Blackwell; 2014.
5. Reynard J, Brewster SF, Biers S, Neal NL. *Oxford Handbook of Urology*. 4th edition. Oxford University Press; 2019.
6. Milićević S, Vasić D. Impact of benign prostatic hyperplasia surgical treatment on voiding and urinary bladder filling symptoms. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(1):55–8.
7. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37–49.
8. Vuksanović A. Lower urinary tract symptoms (LUTS): The role of medications in improvement of quality of life. *Galen Med J*. 2022;1(3):99–105.
9. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. European Association of Urology; 2024 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2024.pdf>
10. Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Köves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol*. 2020;17(10):586–600.
11. Luu T, Albarillo FS. Asymptomatic Bacteriuria: Prevalence, Diagnosis, Management, and Current Antimicrobial Stewardship Implementations. *Am J Med*. 2022;135(8):e236–44.
12. Bančević V. Urinary infection: Modern approach to diagnosis and treatment. *Galen Med J*. 2022;1(4):23–6.
13. Belyayeva M, Leslie SW, Jeong JM. Acute Pyelonephritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519537/>
14. Wojtas A, Kunitsky KD, Cavayero C, Salami A. Renal Abscess Drainage Using a Novel Transgastric Endoscopic Approach: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(12):e51294.
15. Wasnik AP, Elsayes KM, Kaza RK, Al-Hawary MM, Cohan RH, Francis IR. Multimodality imaging in ureteric and periureteric pathologic abnormalities. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(6):W1083–92.
16. Li F, Song M, Xu L, Deng B, Zhu S, Li X. Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Adv Nurs*. 2019;75(3):517–27.
17. Guliciuc M, Maier AC, Maier IM, Kraft A, Cucuruzac RR, Marinescu M, et al. The Urosepsis-A Literature Review. *Med Kaunas Lith*. 2021;57(9):872.

18. Golušin Z. Gonorrheal urethritis and antibiotic resistance. *Galen Med J.* 2022;1(2):32–6.
19. Sell J, Nasir M, Courchesne C. Urethritis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2021;103(9):553–8.
20. Vasić D, Milićević S, Pajović B, Petković M. Epididymitis: Diagnosis and treatment. *Scr Med.* 2007;38(2):95–101.
21. Azmat CE, Vaitla P. Orchitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553165/>
22. Wray AA, Velasquez J, Khetarpal S. Balanitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537143/>
23. Smješko G. Acute and chronic prostatitis. *Sanamed.* 2020;15(1):71–6.
24. Martinez-Salazar E, Tran J, Patiño A, Sureshkumar A, Catanzano T. Infections of the Male and Female Reproductive System: Spectrum of Imaging Findings. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2020;41(1):2–9.
25. WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Urinary and Male Genital Tumours. 5th edition. Vol. 8th volume. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022.
26. Stojanović N, Ignjatović I, Kostov M, Mijović Ž, Živković S, Košević B. Giant renal oncocytoma. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70(1):68–71.
27. Arandelović G, Milani C. Renal angiomyolipoma with renal vein extension. *Acta Medica Median.* 2015;54(1):48–52.
28. Arandelović G, Lai S, Milani C. A rare case of spontaneous perirenal hemorrhage: Wunderlich syndrome. *Srp Arh Celok Lek.* 2021;149(11–12):725–8.
29. Šapić M, Ninković D, Bota A, Milošević Z, Erić NA. Uncommon muscle metastatic sites of renal cell carcinoma. *Srp Arh Celok Lek.* 2024;152(1–2):88–91.
30. Lakić TZ, Živojinov MM, Ćuk D, Ilić-Sabo JR, Bošković T. Nefrogeni adenom mokraćne bešike - prikaz slučaja. *MD-Med Data.* 2014;6(4):391–3.
31. Stanić J, Stanković V, Nikitović M. Modern radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Srp Arh Celok Lek.* 2021;149(1–2):117–21.
32. Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14257.
33. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules.* 2022;27(17):5730.
34. Calderón Cortez JF, Territo A, Fontana M, Gaya JM, Sanguedolce F, Palou J, et al. Primary urethral carcinoma: Results from a single center experience. *Actas Urol Esp.* 2022;46(2):70–7.
35. Neuville P, Murez T, Savoie PH, Rocher L, Fléchon A, Ferretti L, et al. Primary urethral carcinoma: Recommendations of the oncology committee of the French Urology Association. *Fr J Urol.* 2024;34(5):102606.
36. Jokić P, Aleksić V, Bokun Z. A case of abandoned carcinoma of the penis. *Mater Medica.* 2017;33(2):1535–8.
37. Jakovljević B, Milićević S, Grubor G, Salapura A, Latinović L, Rašeta R, et al. Testicular cancer: Case report of the patient with retro peritoneal advanced disease. *Med Istraživanja.* 2011;45(1):13–6.
38. Ng M, Leslie SW, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/>

39. Nale Đ, Babić U, Nale P, Kovačević L, Vasilčić N. Static and dynamic component of obstruction in benign prostatic hyperplasia. *Galen Med J*. 2022;1(1):62–70.
40. Miernik A, Gratzke C. Current Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2020;117(49):843–54.
41. Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petřík A, Somani B, Tailly T, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis [Internet]. European Association of Urology; 2024 [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2024.pdf>
42. Stevović-Gojčić D, Živanović S, Stefanović V. Bubrežna kalkuloza - ultrazvučna dijagnostika u ambulantni urgentne medicine. *Naučni Časopis Urgent Med - Halo* 94. 2009;15(34):7–18.
43. Wagner CA. Etiopathogenic factors of urolithiasis. *Arch Esp Urol*. 2021;74(1):16–23.
44. Thakore P, Liang TH. Urolithiasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559101/>
45. Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J Urol*. 2020;38(11):2669–79.
46. Zeng Z, Zhan J, Zhang K, Chen H, Cheng S. Global, regional, and national burden of urinary tract infections from 1990 to 2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. *World J Urol*. 2022;40(3):755–63.
47. Lang J, Narendrula A, El-Zawahry A, Sindhvani P, Ekwenna O. Global Trends in Incidence and Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: An Analysis of Global Burden of Disease Study Data. *Eur Urol Open Sci*. 2022;35:37–46.
48. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol*. 2017;35(9):1301–20.
49. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63.
50. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2022 [Internet]. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”; 2023 [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2022v1.pdf>
51. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2021 [Internet]. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”; 2022 [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2021a.pdf>
52. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol*. 2018;73(4):583–95.
53. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ*. 2018;362:k3426.
54. Zogović J. Extracorporeal shock waves lithotripsy of urinary organs in patients with one kidney. *Srp Arh Celok Lek*. 2002;130(9–10):312–5.
55. Juliebø-Jones P, Keller EX, De Coninck V, Uguzova S, Tzelvels L, Æsøy MS, et al. Controversies in ureteroscopy: lasers, scopes, ureteral access sheaths, practice patterns and beyond. *Front Surg*. 2023;10:1274583.
56. Grosso AA, Sessa F, Campi R, Viola L, Polverino P, Crisci A, et al. Intraoperative and postoperative surgical complications after ureteroscopy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy: a systematic review. *Minerva Urol Nephrol*. 2021;73(3):309–32.

57. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) [Internet]. European Association of Urology; 2024 [cited 2024 Jul 10]. Available from: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2024.pdf>
58. Janković SM. Priručnik iz farmakologije i toksikologije. šesto, dopunjeno i izmenjeno izdanje. Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu; 2021.
59. Pham TDM, Ziora ZM, Blaskovich MAT. Quinolone antibiotics. *MedChemComm*. 2019;10(10):1719–39.
60. Pejčić T. Controversies in the use of fluoroquinolones: Have we understood the “warning letter” correctly? *Galen Med J*. 2022;1(3):112–6.
61. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review of disabling and potentially long-lasting side effects [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review-disabling-potentially-long-lasting-side-effects>
62. European Medicines Agency. Fluoroquinolone antibiotics: reminder of measures to reduce the risk of long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-potentially-irreversible-side-effects>
63. Rosenberg CR, Fang X, Allison KR. Potentiating aminoglycoside antibiotics to reduce their toxic side effects. *PloS One*. 2020;15(9):e0237948.
64. Ansaldi Y, Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(10):1249–53.
65. Díez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(Suppl 1):8–18.
66. Romero Pérez P. Fosfomycin: 50 Years of A Great Discovery (1969-2019). *Arch Esp Urol*. 2022;75(6):482–8.
67. Dos Santos C, Dos Santos LS, Franco OL. Fosfomycin and nitrofurantoin: classic antibiotics and perspectives. *J Antibiot (Tokyo)*. 2021;74(9):547–58.
68. Mahdizade Ari M, Dashtbin S, Ghasemi F, Shahroodian S, Kiani P, Bafandeh E, et al. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1148603.
69. Rodríguez-Cabero M, González J. Current clues for better analgesic prescription after urologic surgery. *Transl Androl Urol*. 2020;9(6):2462–6.
70. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
71. O'Rourke MJ, Keshock MC, Boxhorn CE, Correll DJ, O'Glasser AY, Gazelka HM, et al. Preoperative Management of Opioid and Nonopioid Analgesics: Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(5):1325–41.
72. Cohen B, Ruth LJ, Preuss CV. Opioid Analgesics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459161/>
73. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Farmakoterapijski vodič 7. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2022.

74. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
75. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHOCC - ATC/DDD Index 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 29]. Available from: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
76. Schulz T, Lalande L, Aubrun F, Dziadzko M. Nefopam prescribing preferences in French hospitals: results of a survey. *Pan Afr Med J*. 2022;41:213.
77. Saad M, Maisch N. Alpha Blocker-Associated Intraoperative Floppy Iris Syndrome. *Sr Care Pharm*. 2022;37(6):227–31.
78. Wang YH, Huang LC, Tsai SHL, Chen YJ, Wu CL, Kang YN. Risk of intraoperative floppy iris syndrome among selective alpha-1 blockers-A consistency model of 6,488 cases. *Front Med*. 2022;9:941130.
79. Ozcura F, Irgat SG. Bilateral Intraoperative Floppy Iris Syndrome Associated with Silodosin Intake. *Eurasian J Med*. 2020;52(1):100.
80. Abd-Elseyed, A. Advanced Anesthesia Review. Oxford University Press; 2023.
81. Rondović G, Petrović U. Severe form of transurethral resection of the prostate syndrome: Case report (TURP syndrome). *Serbian J Anesth Intensive Ther*. 2017;39(1–2):55–60.
82. Stoffel JT, Chrouser K, Montgomery JS, Suskind AM, Smith A, Tucci C, et al. Optimizing Outcomes in Urological Surgery: Preoperative Care. *Urol Pract*. 2020;7(3):205–11.
83. Smith A, Anders M, Auffenberg G, Daneshmand S, Elllimootil C, Fellows J, et al. Optimizing outcomes in urologic surgery: postoperative. American Urological Association. [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 14]. Available from: <https://www.auanet.org/Documents/Guidelines/White%20Papers/Postoperative.pdf>
84. Scheife RT, Hines LE, Boyce RD, Chung SP, Momper JD, Sommer CD, et al. Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug Saf*. 2015;38(2):197–206.
85. Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for Generating, Evaluating, and Implementing Drug-Drug Interaction Evidence. *Pharmacotherapy*. 2012;32(4):304–13.
86. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):257–63.
87. Jiang H, Lin Y, Ren W, Fang Z, Liu Y, Tan X, et al. Adverse drug reactions and correlations with drug–drug interactions: A retrospective study of reports from 2011 to 2020. *Front Pharmacol*. 2022;13:923939.
88. Klopotoska JE, Leopold JH, Bakker T, Yasrebi-de Kom I, Engelaer FM, de Jonge E, et al. Adverse drug events caused by three high-risk drug–drug interactions in patients admitted to intensive care units: A multicentre retrospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(1):164–75.
89. Martínez-López-de-Castro N, Samartín-Ucha M, Paradela-Carreiro A, Pérez-Landeiro A, Inaraja-Bobo MT, Álvarez-Payero M, et al. Real-world prevalence and consequences of potential drug-drug interactions in the first-wave COVID-19 treatments. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(3):724–30.
90. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):83–94.
91. Shakeel F, Khan JA, Aamir M, Shareef R, Shah N. Identification of clinically significant drug-drug interactions in cardiac intensive care units of two tertiary care hospitals in Peshawar, Pakistan. *Trop J Pharm Res*. 2016;15(10):2289–95.

92. Aksoy N, Ozturk N. A meta-analysis assessing the prevalence of drug–drug interactions among hospitalized patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(12):1319–30.
93. Santos TNG de A, Macieira GM da C, Alves BMCS, Onozato T, Cardoso GC, Nascimento MTF, et al. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 2020;15(7):e0235353.
94. Kažić T, Ostojić M. Klinička kardiovaskularna farmakologija. 4. izdanje. Beograd: Integra; 2004.
95. Kennedy C, Brewer L, Williams D. Drug interactions. *Medicine* (Baltimore). 2016;44(7):422–6.
96. Kažić T. Gotovi lekovi: priručnik za farmakoterapiju. 14. izdanje. Beograd: Integra; 2013.
97. Jovičić U, Petrović N, Jovanović D, Milovanović DR. Drug incompatibility. *PONS - Med Časopis.* 2012;9(1):27–32.
98. Varagić VM, Milošević MP. Farmakologija. 20. prerađeno i dopunjeno izdanje. Beograd: ELIT MEDICA; 2005.
99. Bechtold B, Clarke J. Multi-factorial pharmacokinetic interactions: unraveling complexities in precision drug therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(4):397–412.
100. Baxter K. Stockley's Drug Interactions. 9th edition. London: Pharmaceutical Press; 2010.
101. McQuade BM, Campbell A. Drug Prescribing: Drug-Drug Interactions. *FP Essent.* 2021;508:25–32.
102. Marino M, Jamal Z, Zito PM. Pharmacodynamics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507791/>
103. Nikolic B, Savic I. Hierarchy of evidence in interpretation of clinical significance of drug interactions. *Med Pregl.* 2012;65(1–2):45–9.
104. Sánchez-López VA, Hernández-Cañaveral I, Huerta-Olvera SG. Comparison Between 2 Electronic Databases to Evaluate Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions of Surgical Patients. *Am J Ther.* 2018;25(6):e686–7.
105. Kongsholm GG, Nielsen AKT, Damkier P. Drug interaction databases in medical literature: transparency of ownership, funding, classification algorithms, level of documentation, and staff qualifications. A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(11):1397–402.
106. Carollo M, Crisafulli S, Selleri M, Piccoli L, L'Abbate L, Trifirò G. Agreement of Different Drug-Drug Interaction Checkers for Proton Pump Inhibitors. *JAMA Netw Open.* 2024;7(7):e2419851.
107. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):131–42.
108. Conde-Estévez D, Echeverría-Esnal D, Tusquets I, Albanell J. Potential clinical relevant drug-drug interactions: comparison between different compendia, do we have a validated method? *Ann Oncol.* 2015;26(6):1272.
109. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):131–42.
110. Bykov K, Gagne JJ. Generating Evidence of Clinical Outcomes of Drug-Drug Interactions. *Drug Saf.* 2017;40(2):101–3.

111. Bossaer JB, Eskens D, Gardner A. Sensitivity and specificity of drug interaction databases to detect interactions with recently approved oral antineoplastics. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28(1):82–6.
112. Buğday MS, Öksüz E. Drug-drug interactions in the risky population: elderly, urological patients admitted to the intensive care unit. *East J Med.* 2021;26(2):236–41.
113. Noor S, Ismail M, Khan F. Potential Drug-Drug Interactions in Patients With Urinary Tract Infections: A Contributing Factor in Patient and Medication Safety. *Front Pharmacol.* 2019;10:1032.
114. Bonnet C, Boudou-Rouquette P, Azoulay-Rutman E, Huillard O, Golmard JL, Carton E, et al. Potential drug-drug interactions with abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: a prevalence study in France. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(5):1051–5.
115. Jamani R, Lee EK, Berry SR, Saluja R, DeAngelis C, Giotis A, et al. High prevalence of potential drug-drug interactions in patients with castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(11):1391–9.
116. Benoist GE, van Oort IM, Smeenk S, Javad A, Somford DM, Burger DM, et al. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: Mind the gap. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(1):122–9.
117. Vicente-Valor J, Escudero-Vilaplana V, Collado-Borrell R, Pérez-Ramírez S, Villanueva-Bueno C, Narrillos-Moraza Á, et al. Potential and real drug interactions in patients treated with abiraterone or enzalutamide in clinical practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(12):1467–73.
118. Appukkuttan S, Ko G, Fu C, Bannister B, Kong SX, Jhaveri J, et al. Drug–drug interaction potential among patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with novel androgen receptor inhibitors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2024;24(5):325–33.
119. Lenssen R, Heidenreich A, Schulz JB, Trautwein C, Fitzner C, Jaehde U, et al. Analysis of drug-related problems in three departments of a German University hospital. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(1):119–26.
120. Kara C, Resorlu B, Cicekbilek I, Unsal A. Analgesic efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after transurethral resection of prostate. *Int Braz J Urol.* 2010;36(1):49–54.
121. Kardas P, Urbański F, Lichwierowicz A, Chudzyńska E, Czech M, Makowska K, et al. The Prevalence of Selected Potential Drug-Drug Interactions of Analgesic Drugs and Possible Methods of Preventing Them: Lessons Learned From the Analysis of the Real-World National Database of 38 Million Citizens of Poland. *Front Pharmacol.* 2020;11:607852.
122. Kalafutova S, Juraskova B, Vlcek J. The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(6):993–1000.
123. Vezmar KS, Vučićević K, Vučenović TV, Rajkovača Z, Miljković B. Clinically important drug interactions with opioid and non-opioid analgesics. *Arh Za Farm.* 2018;68(6):1071–83.
124. Zheng L, Du X. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *Cell Biochem Biophys.* 2014;69(2):209–11.
125. Camin RMG, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: “The Triple Whammy.” *Nefrologia.* 2015;35(2):197–206.
126. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á, et al. Safe Prescription Recommendations for Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs:

127. Clinard F, Sgro C, Bardou M, Hillon P, Dumas M, Kreft-Jais C, et al. Association between concomitant use of several systemic NSAIDs and an excess risk of adverse drug reaction. A case/non-case study from the French Pharmacovigilance system database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(4):279–83.
128. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004587.
129. Haghbin H, Zakirkhodjaev N, Husain FF, Lee-Smith W, Aziz M. Risk of Gastrointestinal Bleeding with Concurrent Use of NSAID and SSRI: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2023;68(5):1975–82.
130. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med*. 2005;165(2):189–92.
131. Kate V, Sureshkumar S, Gurushankari B, Kalayarasan R. Acute Upper Non-variceal and Lower Gastrointestinal Bleeding. *J Gastrointest Surg*. 2022;26(4):932–49.
132. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol*. 2021;95(8):2627–42.
133. Rivasi G, Menale S, Turrin G, Coscarelli A, Giordano A, Ungar A. The Effects of Pain and Analgesic Medications on Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24(10):385–94.
134. Delafoy C, Dolladille C, Besnier P, Sassier M, Bourguin J, Lelong-Boulouard V, et al. Clinically significant drug-drug interactions between tramadol and CYP3A4 inhibitors: disproportionality analysis in VigiBase® and hypothesis on the underlying mechanism. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(7):1049–51.
135. Miljković B, Vučićević K, Pokrajac M. Clinically important interactions of antibiotics and antifungal drugs with other drugs. *Arh Za Farm*. 2007;57(4–5):317–31.
136. Hussen NHA, Qadir SH, Rahman HS, Hamalaw YY, Kareem PSS, Hamza BA. Long-term toxicity of fluoroquinolones: a comprehensive review. *Drug Chem Toxicol*. 2023. DOI: 10.1080/01480545.2023.2240036. Epub ahead of print.
137. Mannion JC, Bloch R, Popovich NG. Cephalosporin-Aminoglycoside Synergistic Nephrotoxicity: Fact or Fiction? *Drug Intell Clin Pharm*. 1981;15(4):248–56.
138. Vega AJ, Smith C, Matejowsky HG, Thornhill KJ, Borne GE, Mosieri CN, et al. Warfarin and Antibiotics: Drug Interactions and Clinical Considerations. *Life*. 2023;13(8):1661.
139. Maideen NMP, Balasubramanian R, Muthusamy S. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Perspective on Loop Diuretic Drug Interactions with Therapeutically Used Drugs. *Curr Drug Metab*. 2022;23(3):188–99.
140. Patel R, Patel P, Patel N, Gangwani J, Patel D. Case report on the interaction between furosemide and digoxin that caused digoxin toxicity. *J Drug Deliv Ther*. 2022;12(5-S):9–12.
141. Diepstraten FA, Hoetink AE, van Grotel M, Huitema ADR, Stokroos RJ, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Aminoglycoside- and glycopeptide-induced ototoxicity in children: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(4):dlab184.
142. Itskovitz HD. Alpha 1 blockers. Safe, effective treatment for hypertension. *Postgrad Med*. 1991;89(8):89–92, 95–8, 103–6, passim.
143. Ranković A, Milentijević I, Janković S. Factors associated with potential drug-drug interactions in psychiatric inpatients. *Eur J Hosp Pharm*. 2024;31(2):127–34.

144. ³ Ayenew W, Asmamaw G, Issa A. Prevalence of potential drug-drug interactions and associated factors among outpatients and inpatients in Ethiopian hospitals: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21(1):63.
145. Janković SM, Pejić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2018;43:1–6.
146. Aleksić DZ, Milosavljević MN, Stefanović SM, Bukonjić A, Milosavljević JZ, Janković SM, et al. Risk factors for potential drug–drug interactions in patients with myasthenia gravis. *Neurol Res.* 2021;43(12):1023–30.
147. Stojadinovic D, Zivkovic Zaric R, Jankovic S, Lazic Z, Cekerevac I, Susa R. Risk factors for potential drug-drug interactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ir J Med Sci.* 2020;189(3):1123–5.
148. Milosavljevic MN, Kocovic AG, Jankovic SM, Radovanovic DM, Milisavljevic SS, Stefanovic SM. Risk Factors for the Occurrence of Potential Drug-Drug Interactions in Surgical Patients. *Serbian J Exp Clin Res.* 2021;22(3):213–23.
149. Pejić AV, Janković SM, Davidović G. Drug–drug interactions in patients with acute coronary syndrome across phases of treatment. *Intern Emerg Med.* 2019;14(3):411–22.
150. Aleksić DZ, Jankovic SM, Mlosavljevic MN, Toncev GL, Miletic Drakulic SD, Stefanovic SM. Potential Drug-drug Interactions in Acute Ischemic Stroke Patients at the Neurological Intensive Care Unit. *Open Med Wars Pol.* 2019;14:813–26.
151. Lalatović N, Pantović S, Nedović-Vuković M, Kostić M. Risk Factors for Potential Drug-Drug Interactions in Outpatients with Dyslipidemia. *Iran J Public Health.* 2023;52(7):1466–75.
152. Bačar Bole C, Nagode K, Pišlar M, Mrhar A, Grabnar I, Vovk T. Potential Drug-Drug Interactions among Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders: Prevalence, Association with Risk Factors, and Replicate Analysis in 2021. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(2):284.
153. Bibi R, Azhar S, Iqbal A, Jabeen H, Kalsoom UE, Iqbal MM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in breast cancer patients and determination of their risk factors. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(7):1616–22.
154. Rasool MF, Rehman AU, Khan I, Latif M, Ahmad I, Shakeel S, et al. Assessment of risk factors associated with potential drug-drug interactions among patients suffering from chronic disorders. *PloS One.* 2023;18(1):e0276277.
155. Scheife RT, Hines LE, Boyce RD, Chung SP, Momper JD, Sommer CD, et al. Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug Saf.* 2015;38(2):197–206.
156. Wolters Kluwer. Lexicomp®. [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://online.lexi.com/lco/action/login>
157. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149–60.
158. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med.* 2008;19(6):413–20.
159. Dagnew EM, Ergena AE, Wondm SA, Sendekie AK. Potential drug-drug interactions and associated factors among admitted patients with psychiatric disorders at selected hospitals in Northwest Ethiopia. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2022;23(1):88.

160. Hamadouk RM, Alshareif EM, Hamad HM, Yousef BA. The Prevalence and Severity of Potential Drug-Drug Interactions in Internal Medicine Ward at Soba Teaching Hospital. *Drug Healthc Patient Saf.* 2023;15:149–57.
161. Stojadinovic M, Lausevic M, Milosevic IA, Zaric RZ, Jemcov TK, Komadina L, et al. Risk Factors for Potential Drug-Drug Interactions in Patients on Chronic Peritoneal Dialysis. *Pharmacology.* 2024;109(3):147–55.
162. Arab A, Sheikh-Germchi Z, Habibzadeh S, Sadeghiye-Ahari S, Mostafalou S. Frequency, Predictors, and Outcomes of the Potential Drug-Drug Interactions in the ICUs of Teaching Hospitals in Ardabil, Northwest of Iran During 2019-2020. *Hosp Pharm.* 2023;58(5):484–90.
163. Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. *Drug Saf.* 2006;29(1):79–90.
164. Marchbanks CR. Drug-drug interactions with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy.* 1993;13(2 Pt 2):23S–28S.
165. Mar PL, Horbal P, Chung MK, Dukes JW, Ezekowitz M, Lakkireddy D, et al. Drug Interactions Affecting Antiarrhythmic Drug Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(5):e007955.
166. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):69–83.
167. Shahid H, Singh JA. Investigational drugs for hyperuricemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(8):1013–30.
168. Ben Ghezala I, Luu M, Bardou M. An update on drug–drug interactions associated with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(5):337–46.
169. Sönnnerstam E, Sjölander M, Lövheim H, Gustafsson M. Clinically relevant drug–drug interactions among elderly people with dementia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(10):1351–60.
170. Santos-Díaz G, Pérez-Pico AM, Suárez-Santisteban MÁ, García-Bernalt V, Mayordomo R, Dorado P. Prevalence of Potential Drug–Drug Interaction Risk among Chronic Kidney Disease Patients in a Spanish Hospital. *Pharmaceutics.* 2020;12(8):713.
171. Lin CF, Wu FLL, Lin SW, Bai CH, Chan DC, Gau CS, et al. Age, dementia and care patterns after admission for acute coronary syndrome: an analysis from a nationwide cohort under the National Health Insurance coverage. *Drugs Aging.* 2012;29(10):819–28.
172. Waisel DB. Vulnerable populations in healthcare. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(2):186–92.
173. Avershina E, Shapovalova V, Shipulin G. Fighting Antibiotic Resistance in Hospital-Acquired Infections: Current State and Emerging Technologies in Disease Prevention, Diagnostics and Therapy. *Front Microbiol.* 2021;12:707330.
174. Folic MM, Jankovic SM. Factors affecting outcome in hospitalized patients treated according to recommendations from clinical pharmacologists. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2023;61(8):339–45.
175. Busari AA, Oreagba IA, Oshikoya KA, Kayode MO, Olayemi SO. High Risk of Drug–drug interactions among Hospitalized Patients with kidney Diseases at a Nigerian Teaching Hospital: A Call for Action. *Niger Med J.* 2019;60(6):317.
176. Kothari N, Ganguly B. Potential Drug - Drug Interactions among Medications Prescribed to Hypertensive Patients. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(11):HC01–4.

177. Pinto RA, Rao M, Roy A, Thomas L, Udupa KS, Guddattu V. Potential Drug-Drug Interactions Between Anti-Cancer Drugs and Other Medications in Lung Cancer Patients: A Retrospective Study. *Curr Drug Saf.* 2023;18(2):175–89.
178. Abdelkawy K, Kharouba M, Shendy K, Abdelmaggad O, Galal N, Tarek M, et al. Prevalence of Drug-Drug Interactions in Primary Care Prescriptions in Egypt: A Cross-Sectional Retrospective Study. *Pharmacy.* 2023;11(3):106.
179. Khaled A, Almaghaslah D, Nagib R, Makki S, Siddiqua A. Detection and analysis of potential drug-drug interactions among patients admitted to the cardiac care unit in a tertiary care hospital. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(2):737–43.
180. Kalash A, Abdelrahman A, Al-Zakwani I, Al Suleimani Y. Potentially Harmful Drug-Drug Interactions and Their Associated Factors Among Hospitalized Cardiac Patients: A Cross-Sectional Study. *Drugs Real World Outcomes.* 2023;10(3):371–81.
181. Navaratinaraja TS, Kumanan T, Siraj S, Sreeharan N. Potential Drug-Drug Interactions Among Hospitalised Elderly Patients in Northern Sri Lanka, A Lower Middle-Income Country: A Retrospective Analysis. *Drugs Real World Outcomes.* 2023;10(1):83–95.
182. Yang X, Pfuma Fletcher E, Huang S, Zineh I, Madabushi R. Regulatory Efforts to Facilitate Evaluation and Clinical Management of Drug-Drug Interaction Risks. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(1):42–6.
183. Zhou Z, Slattum PW, Ke A, Zhang L. Managing Drug-Drug Interactions in Older Adults. *J Clin Pharmacol.* 2023;63(10):1083–90.
184. Russ-Jara AL, Elkhadragey N, Arthur KJ, DiIulio JB, Militello LG, Ifeachor AP, et al. Cognitive task analysis of clinicians' drug-drug interaction management during patient care and implications for alert design. *BMJ Open.* 2023;13(12):e075512.
185. Dunn SP, Holmes DR, Moliterno DJ. Drug-drug interactions in cardiovascular catheterizations and interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(12):1195–208.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Др Иван Миловановић рођен је 29. децембра 1979. године у Крагујевцу. Пољопривредно-ветеринарску школу завршио је у Свилајнцу 1998. године. На Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу дипломирао је 2005. године чиме је стекао звање доктора медицине. Специјализацију из урологије завршио је 2017. године на Војномедицинској академији у Београду. Од 2018. године је студент докторских академских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија). Ужу специјализацију из онкологије завршио је 2023. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Током 2006. године радио је у ЗЗЗР Крагујевац, општа пракса, а у периоду од 2006. до 2007. године био је ангажован у лекарској комисији РФЗО Крагујевац. У периоду од 2007. до 2012. године радио је у Дому здравља Жабари, а од 2012. до 2017. године на Уролошкој клиници Војномедицинске академије у Београду. Од 2017. године ради у Клиници за урологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац.

Завршио је школу резервних официра ВМА (резервни потпоручник 2006/2007). Познаје рад на рачунару (Windows, Word, Excel, PowerPoint, Internet). Говори енглески и немачки језик.

Списак публикација

1. **Milovanović IR**, Pejčić AV. Drug-drug interactions in hospitalized urological patients: a retrospective cohort study. Pharmacology. 2024. DOI: 10.1159/000540427 **M22 IF(2023)=2.9**
2. Petrović NZ, Pejčić AV, **Milovanović IR**. Priapism associated with anti-seizure medications: a pharmacovigilance study and a review of published cases. Expert Opin Drug Saf. 2024;23(1):67-78. DOI: 10.1080/14740338.2023.2293208. **M22 IF(2023)=3.0**
3. **Milovanović I**, Milutinović F, Đorđević Đ, Mihajlović F, Bančević V, Milovanović D. Utilization of gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer - comparisons of practices from three European Countries. Ser J Exp Clin Res. 2021. DOI: 10.2478/sjecz-2021-0070. **M51**
4. Veselinović S, Milosavljević J, Pejčić A, Arsenijević P, Janković S, Folić N, Živanović Mačužić I, Ivanović R, Jovičić M, **Milovanović I**, Milosavljević M. Identification of factors influencing birth weight, length, and head circumference. FACTA UNIVERSITATIS Series Medicine and Biology 2023;25(2):42–46. DOI: 10.22190/FUMB230830008V **M53**

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника“

представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

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

у Крагујевцу, 19.08.2024. године,


потпис аутора

Образац 2

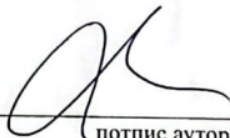
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

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

„Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника“

истоветне.

у Крагујевцу, 19.08.2024. године,


потпис аутора

Образац 3

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Иван Миловановић,

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам

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

„Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника“

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

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам¹

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

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

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

у Крагујевцу, 19 08 2021. године,



потпис аутора

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

Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	nardus.mpn.gov.rs Internet	2406 words — 6%
2	Ivan R. Milovanovic, Ana V. Pejdic. "Drug-Drug Interactions in Hospitalized Urological Patients: A Retrospective Cohort Study", Pharmacology, 2024 Crossref	733 words — 2%
3	fedorakg.kg.ac.rs Internet	238 words — 1%

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES < 1%

EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS