

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kompetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **dr pharm Zorka Kaščelan**

2. Tema istraživanja: **«Interakcije između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom»**

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- **Prof. dr Aneta Bošković**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik
- **Doc. dr Tanja Vojinović**, docentkinja Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor
- **Prof. dr Nataša Duborija Kovačević**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - član

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije

Prof. dr *Filip Vukmirović*

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr pharm Zorka Kaščelan
Fakultet	Medicinski fakultet – Farmacija
Studijski program	Doktorske studije farmacije
Broj indeksa	11/21
Ime i prezime roditelja	Vladimir Kaščelan
Datum i mjesto rođenja	02.07.1996., Cetinje
Adresa prebivališta	Skoja BB, 81000 Podgorica, Crna Gora
Telefon	+38267/625-030
E-mail	zorka.kascelan02@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	2021 – ... Medicinski fakultet - Farmacija, Univerzitet Crne Gore, doktorske studije 2015-2020 Medicinski fakultet - Farmacija, Univerzitet Crne Gore, osnovne akademske studije Doktor farmacije, prosječna ocjena: 9.76 2011-2015 Gimnazija “Slobodan Škerović” – Podgorica 2003-2011 OŠ “Štampar Makarije”, Podgorica
Radno iskustvo	Decembar 2021- Evropa Lek Pharma Podgorica a <i>PHOENIX company</i> Specijalista za registraciju, <i>local QPPV/QPPV back up</i>, saradnik za pristup tržištu Jun 2021- Novembar 2021 PZU Pharma Diskont Radno mjesto: Farmaceut August 2020 – Mart 2021 PZU Pharma Diskont Radno mjesto: Farmaceut pripravnik

Popis radova	1. Vojinovic TB, Kascelan L, Potpara Z, Radonjic N, Kascelan Z. Improving Structure Based Models for Predicting Chemical Functions and Weight Fractions in Cosmetic Products using Ensemble Support Vector Machine. <i>Farmacia</i>. 2022;70(2):307-319. 2. Kašćelan Z, Živković M, Knežević I, Vojinović T, Potpara Z. Classification of personal care products categories based on function and weight fraction of contained chemicals, Montenegro International Medical Summit. 2019 Oct, Podgorica. 3. Kašćelan Z, Doderović M, Velimirović J, Radonjić N, Vojinović T, Potpara Z. Skin types, method of skincare and preparations. Third Congress of Pharmacists of Montenegro with international participation. 2019 May, Budva. 4. Kašćelan Z, Dobrković B, Vojinović T, Potpara Z. Analysis of attitudes and knowledge of health studies students regarding emergency contraception. Third Congress of Pharmacists of Montenegro with international participation, 2019 May, Budva. 5. Vujović S, Živković M, Delibašić B, Kašćelan Z, Jančić D, Vojinović T, Potpara Z. Turnover of dietary supplements in the city of Podgorica. Third Congress of Pharmacists of Montenegro with international participation, 2019 May, Budva.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Interakcije između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom
Na engleskom jeziku	Drug-drug interactions in patients with metabolic syndrome
Obrazloženje teme	
Metabolički sindrom predstavlja skup međusobno povezanih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i dijabetes (<i>Diabetes Mellitus</i>) tip 2, koji se najčešće javljaju zajedno. Naime, prema Međunarodnoj Federaciji za Dijabetes (engl. <i>International Diabetes Federation</i>) (IDF) [1] i Američko udruženje za srce/Nacionalni institut za srce, pluća i krv (engl. <i>American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute</i>) (AHA/NHLBI) [2], prisutnost 3 od sljedećih 5 faktora predstavljaju osnov za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma: abdominalna gojaznost (koja je u visokoj korelaciji sa insulinskom rezistencijom), povišen nivo triglicerida, snižen nivo HDL (engl. <i>high-density lipoprotein</i>) holesterola, povišen krvni pritisak i povišen nivo glukoze u krvi (povišena glukoza natašte ili dijabetes tip 2). Ove dvije organizacije su predložile zajedničke kriterijume za kliničku dijagnozu metaboličkog sindroma na sljedeći način: obim struka veći ili jednak 102 cm za muškarce i veći ili jednak 88 cm za žene, vrijednost triglicerida veća ili jednaka 1.7 mmol/L (ili uključena terapija za hipertrigliceridemiju kao alternativni indikator), vrijednost	

HDL-a manja od 1.0 mmol/L za muškarce i manja od 1.3 mmol/L za žene (ili uključena terapija za snižen nivo HDL-a kao alternativni indikator), sistolni pritisak veći ili jednak 130 mm Hg, a dijastolni 85 mm Hg (ili uključena terapija za hipertenziju kao alternativni indikator), kao i vrijednost glikemije natašte veća ili jednaka 100 mg/dL (5.6 mmol/L) (ili uključena terapija za hiperglikemiju kao alternativni indikator) [3]. Vrijednost BMI (engl. *Body Mass Index*) preko 30 kg/m² je ekvivalent kriterijumu za obim struka, jer se smatra da takvi pacijenti imaju abdominalnu gojaznost [3].

Prevalencija metaboličkog sindroma je eskalirala do razmjera epidemije širom svijeta, usljed urbanizacije, unosa viška energije putem hrane, povećanja gojaznosti, hroničnog stresa i odsustva fizičke aktivnosti. Svaki od faktora rizika kod metaboličkog sindroma se smatra mogućim ciljnim mjestima djelovanja lijekova, zbog čega bi se primjenom multifunkcionalnih lijekova mogao značajno smanjiti broj propisanih lijekova. Ipak, u procesu liječenja, često je neizbježna polifarmacija a samim tim i pojava neželjenih interakcija između lijekova.

Interakcija između lijekova je klinički značajna promjena u izloženosti i/ili odgovoru na lijek, tj. podrazumijeva izmjenu njegovog terapijskog efekta ili pojavu neželjenih efekata, a nastaje kao posljedica primjene drugog lijeka. Potencijalna interakcija između lijekova se definiše kao propisivanje odnosno istovremena primjena dva lijeka za koje se zna da mogu stupiti u interakciju [4]. Klinički relevantna potencijalna reakcija je potencijalna interakcija koja može da utiče na bezbjednost terapije u smislu pojave toksičnosti ili gubitka efikasnosti terapije [4].

Postoji nekoliko klasifikacija interakcija između lijekova. Jedna od njih je podjela na farmakokinetičke i farmakodinamičke, u zavisnosti od toga da li se uticaj jednog lijeka na drugi dešava tokom njihove resorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije, ili na samom mjestu njihovog djelovanja. Jedna od najvažnijih klasifikacija interakcija je ona prema ozbiljnosti: kontraindikovane (engl. *contraindicated*), velike (engl. *major*), umjerene (engl. *moderate*) i manje (engl. *minor*). Kliničari i istraživači, u cilju otkrivanja i analize potencijalnih interakcija, danas često koriste različite računarske platforme koje predstavljaju online baze podataka za otkrivanje i analizu interakcija kao što su *Drugs.com*, *Micromedex®*, *Epocrates®* ili *Medscape®*. Uzimajući u obzir činjenicu da sve baze podataka imaju određene nedostatke i međusobna neslaganja u pogledu klasifikacije interakcija prema ozbiljnosti, preporučljivo je koristiti više od jedne baze podataka za provjeru interakcija [5] [6].

Interakcije između lijekova se smatraju neželjenim događajima koji se mogu spriječiti, jer se mogu sa značajnom sigurnošću predvidjeti u trenutku propisivanja lijeka [7]. Dakle, rano prepoznavanje interakcija igra veoma značajnu ulogu u sprečavanju njihove pojave. Savremeni način liječenja mnogih bolesti podrazumijeva polifarmaciju, pri čemu dolazi do pojave sve većeg broja interakcija, što dovodi do povećanja korišćenja resursa zdravstvene zaštite (npr. broj i dužina hospitalizacija), povećanja troškova u okviru zdravstvenog sistema, kao i do povećanja morbiditeta i mortaliteta pacijenata [8].

Imajući u vidu prevalenciju i kompleksnost metaboličkog sindroma, koji obično udružuje više poremećaja, zbog čega je polifarmacija neizbježna, jasno je da je istraživanje interakcija lijekova kod ovih pacijenata veoma aktuelno. U prethodnoj literaturi interakcije lijekova kod metaboličkog sindroma su istraživane na specifičnim populacijama kao što su stariji ljudi ili pacijenti sa dijabetesom tip 2 [9], ili su ispitivane samo specifične kategorije lijekova [10]. Stoga, predmet istraživanja ove doktorske disertacije će biti sveobuhvatna analiza interakcija između lijekova, koja će obuhvatiti sve kategorije pacijenata, kao i lijekove za sve udružene poremećaje

koji se javljaju kod pacijenata sa metaboličkim sindromom, što, pregledom dosadašnje literature, nije primijećeno da je ispitivano.

Pregled istraživanja

Metabolički sindrom se sastoji od više istovremeno prisutnih metaboličkih i hemodinamičkih poremećaja kao što su hiperglikemija, hipertenzija, gojaznost i dislipidemija, što sve češće dovodi do dijabetesa tip 2. Prisutan je kod otprilike 20-30% odrasle populacije u svijetu i kod skoro 60% populacije starije od 60 godina [11]. Zbog prisutnosti više različitih poremećaja i posledično nužne polifarmacije ovi pacijenti su izuzetno podložni interakcijama između lijekova i njihovim negativnim efektima. Stoga je nepohodna pažljiva procjena terapije koja se propisuje tj. potencijalnih interakcija, kao i faktora rizika za pojavu interakcija. Međutim, u postojećoj literaturi se samo manji broj radova bavi ovom problematikom.

Tako na primjer, Tavares i ostali autori su 2018 godine, sprovedi opservacionu studiju na uzorku starijih osoba (stariji od 60 godina) sa metaboličkim sindromom iz ambulate za metaboličke poremećaje pri brazilskom federalnom univerzitetu. Moguće interakcije lijekova su identifikovane i klasifikovane prema *Micromedex*® bazi, a za analizu podataka su korišćeni hi-kvadrat test i model višestruke logističke regresije. Rezultati su pokazali da su moguće interakcije lijekova povezane sa starošću, polifarmacijom i upotrebom neodgovarajućih lijekova [11].

Takođe, AL-Musawe i ostali autori su u svojoj presječnoj, opservacionoj, kohortnoj studiji, sprovedenoj 2020. godine [9], istraživali obrasce polifarmacije, potencijalne interakcije između lijekova, potencijalno neodgovarajuće lijekove i njihovu povezanost sa kvalitetom života kod starijih pacijenata sa dijabetesom tip 2. Uzorak je bila pod-kohorta preuzeta iz nacionalne farmaceutske studije koja je pratila kohortu oboljelih od dijabetesa tip 2 u Portugalu. Najčešće interakcije između lijekova bile su između ACE inhibitora i blokatora angiotenzin receptora (ARB), zatim interakcije aspirina sa selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (SSRI), kao i klopidoigrela sa blokatorima kalcijumskih kanala. Modeli višestruke regresije su pokazali da su razmatrani faktori povezani sa nižim kvalitetom života kod ovih pacijenata.

Slično, Tirkkonen i ostali autori su retrospektivno ispitivali uzorak od 3884 pacijenta turske univerzitetske bolnice koji imaju dijabetes tip 2 i koji su tretirani sa derivatima sulfonilureje. Utvrdili su da istovremena primjena inhibitora CYP2C9 dovodi do pretjeranih farmakodinamičkih dejstava derivata sulfonilureje i povećava rizik od hipoglikemije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 [10].

Kada je riječ o faktorima rizika za interakcije između lijekova u slučaju metaboličkog sindroma, u postojećoj literaturi nema mnogo radova. U novije vrijeme nekoliko radova je istraživalo ove faktore kod hospitalizovanih pacijenata u slučaju nekih drugih oboljenja.

Tako su Pejčić i ostali autori, u svom radu iz 2019. godine, istraživali potencijalne interakcije između lijekova i faktore rizika kod hospitalizovanih kardioloških pacijenata Kliničkog centra Kragujevac u Srbiji. Utvrdili su da starost, delirijum, hiperlipidemija, hipertenzija, gojaznost, broj propisanih lijekova, različite farmakološke klase, kao i neki laboratorijski pokazatelji povećavaju rizik od potencijalnih interakcija [12].

Janković i ostali autori su 2018. godine istraživali faktore rizika na uzorku pacijenata sa odjeljenja intenzivne njege iste bolnice u Kragujevcu. Utvrdili su da je stopa interakcija kod ovih pacijenata

veoma visoka i da na nju negativno utiču broj i grupa lijekova koji se propisuju pacijentu, recepti za lijekove protiv aritmije i za antikonvulzivne lijekove, komorbiditeti, dužina hospitalizacije i operacije [5].

Murtaza i ostali autori su istraživali tipove, prevalenciju i povezanost između različitih prediktora potencijalnih interakcija kod hospitalizovanih kardioloških pacijenata. Podaci su preuzeti iz kartona 2342 pacijenta bolnice u Pakistanu. Interakcije su procijenjene pomoću *Micromedex*® baze, dok je analiza urađena pomoću logističke regresije. Identifikovano je 5109 potencijalnih interakcija (u prosjeku dvije po pacijentu). Otkrivena je značajna povezanost pojave interakcija sa starošću većom od 60 godina, boravkom u bolnici dužim od 7 dana i uzimanja 7 i više lijekova. Najveći broj otkrivenih potencijalnih interakcija je bio umjerene težine [13].

Zaključuje se da su, kada su u pitanju interakcije lijekova kod metaboličkog sindroma, prethodna istraživanja ograničena uglavnom na stariju populaciju i neke posebne vrste lijekova koje se odnose na dijabetes tip 2. Takođe, faktori rizika tj. prediktori potencijalnih interakcija u slučaju metaboličkog sindroma, do sada nisu istraživani. Dakle, na osnovu pregleda postojeće literature, može se uočiti nedostatak sveobuhvatnog istraživanja potencijalnih interakcija između lijekova kod metaboličkog sindroma, koje bi uzelo u obzir lijekove za sve simultane poremećaje koje on podrazumijeva i opštu populaciju (bez ograničenja u odnosu na starost), kao i identifikovalo faktore rizika za pojavu interakcija između lijekova.

Cilj i hipoteze

Kao što je istaknuto, posljedice interakcija između lijekova mogu biti ozbiljne, kao što su neželjeni efekti i povećana toksičnost, čak mogu doprinijeti povećanju morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata. Liječenje metaboličkog sindroma i njegovih komplikacija obično podrazumijeva kombinaciju više različitih lijekova, što dovodi do interakcija između njih i povećane opasnosti od neželjenih događaja. Stoga, veoma je važno pravovremeno utvrditi potencijalne interakcije između lijekova kod ovih pacijenata kako bi se unaprijed planirao njihov nadzor u postupku liječenja. Faktori rizika koji povećavaju broj interakcija između lijekova mogu biti: veći broj propisanih lijekova, karakteristike propisanih lijekova, komorbideti i slično. Ove faktore je posebno značajno uzeti u obzir kod ozbiljnih interakcija, pa je klasifikacija interakcija između lijekova na osnovu ozbiljnosti jedan od važnih preduslova. Otkrivanje interakcija danas je olakšano zbog mogućnosti upotrebe online baza, kao što su *Micromedex*®, *Epocrates*® ili *Medscape*® i sl., koje provjeravaju interakcije između lijekova i klasifikuju ih na osnovu ozbiljnosti [6]. Klasifikovanje interakcija po ozbiljnosti pomoću dostupnih online baza često se primjenjuje u novijim istraživanjima [5, 8]. Suriyapakorn i ostali autori ističu da se ove baze mogu značajno razlikovati pri identifikovanju interakcija i njihovoj klasifikaciji prema ozbiljnosti, pa je poželjno koristiti više baza i komparirati rezultate [6].

Imajući u vidu značaj prethodnog utvrđivanja potencijalnih interakcija između lijekova i faktora rizika za povećanje njihovog broja kod pacijenata sa metaboličkim sindromom, kao i identifikovanja razlika zavisno od nivoa ozbiljnosti interakcija, osnovni ciljevi ove doktorske disertacije su:

1. Da se utvrde najčešće potencijalne interakcije između lijekova i njihove karakteristike prema kategorijama ozbiljnosti kod pacijenata sa metaboličkim sindromom
2. Da se ispituju faktori koji utiču na povećan broj potencijalnih interakcija između lijekova

prema kategorijama ozbiljnosti kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

S obzirom na to da metabolički sindrom obuhvata više metaboličkih poremećaja, kao što su gojaznost, hiperglikemija, dislipidemija i hipertenzija, prilikom utvrđivanja potencijalnih interakcija između lijekova koji se propisuju pacijentima sa ovim sindromom, treba uzeti u obzir lijekove koji se koriste u terapiji ovih poremećaja pojedinačno [14].

Broj lijekova koji se koriste u terapiji hiperglikemije intenzivno raste. Kada su u pitanju interakcije između lijekova koje utiču na povećanje nivoa glukoze u krvi u literaturi se najviše ističu kortikosteroidi, simpatomimetici, diuretici i estrogen-zavisni kontraceptivi [15]. Mehanizmi djelovanja su: povećanje glukoneogeneze, smanjenje periferne upotrebe glukoze i efekti na receptorsku i postreceptorsku aktivnost insulina kod kortikosteroida, stimulacija glikogenolize i glukoneogeneze kod simpatomimetika, hipokalijemija kod diuretika i promjene metabolizma ugljenih hidrata kada su u pitanju oralni kontraceptivi u kombinaciji estrogen-progestogen [15]. Najčešće interakcije među antidijabeticima javljaju se sa derivatima sulfonilureje, tiazolidindionima i insulinom. Konkretno, kombinovana upotreba bilo kojeg od ovih lijekova može predstavljati veći rizik od gojaznosti, zadržavanja tečnosti i hipoglikemije. Stoga, veoma je važno da prilikom propisivanja terapije kliničari uzmu u obzir ne samo efekte odabranih lijekova na glikemiju, već i učinak koji oni mogu imati na tjelesnu težinu [16]. Klinički, najvažnije interakcije koje utiču na oralne antidijabetike su one posredovane inhibicijom CYP2C9 (npr. flukonazolom ili mikonazolom za derivate sulfonilureje i nateglinid) i inhibicijom CYP2C8 (npr. gemfibrozilom za repaglinid i tiazolidindione) [17].

Toksičnost hipolipemika je povezana sa farmakokinetičkim interakcijama između lijekova. Snažni inhibitori CYP3A4 značajno povećavaju koncentraciju aktivnih oblika simvastatina, lovastatina i atorvastatina u plazmi. Fluvastatin se metaboliše putem CYP2C9, dok pravastatin, rosuvastatin i pitavastatin nisu podložni inhibiciji bilo kojeg CYP-a [18].

Farmakokinetičke interakcije antihipertenziva utiču na dispoziciju lijeka u tijelu i mogu se javiti tokom resorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije uključenih lijekova. CYP3A4 je uključen u metabolizam blokatora kalcijumskih kanala (npr. diltiazema, verapamila, amlodipina, felodipina, nikardipina i nifedipina). Kada se inhibitori ili induktori CYP3A4 istovremeno propisuju s ovim lijekovima, to može uticati na koncentraciju ovih antihipertenziva u serumu [19]. Takođe, kada se beta-blokatori daju istovremeno s lijekovima koji indukuju aktivnost CYP2D6, može doći do sniženja njihove koncentracije u serumu, što potencijalno smanjuje njihov terapijski efekat. Inhibitori CYP2D6, s druge strane, mogu dovesti do povećanja koncentracije beta-blokatora u serumu i potencijalno povećanog broja neželjenih efekata kada se primjenjuju istovremeno [20].

Kada su u pitanju pacijenti sa metaboličkim sindromom, uzimajući u obzir spektar lijekova koji se propisuju za poremećaje karakteristične za ovaj sindrom, najčešće interakcije koje se ističu u literaturi su međusobne interakcije između antidijabetika [21, 22], zatim, interakcije ACE inhibitora i beta-blokatora sa antidijabeticima [22, 23], kao i interakcije statina sa antidijabeticima [22].

Osim identifikovanja najčešćih interakcija, veoma je značajno prepoznavanje faktora rizika za povećanje interakcija između lijekova. U prethodnoj literaturi je identifikovan veliki broj ovih faktora. Tako na primjer, interakcije između lijekova su češće kod pacijenata starije životne dobi, koji su duže hospitalizovani i uzimaju više lijekova dnevno [5, 12, 13]. Takođe, broj potencijalnih

interakcija raste kod pacijenata koji imaju veće opterećenje komorbiditetima [5, 12]. Opterećenje komorbiditetima se u literaturi ocjenjuje pomoću Charlson–ovog indeksa komorbiditeta (CCI), koji dodjeljuje težine za prijavljene komorbiditete i računa njihov ukupni zbir [24]. Kao važan faktor rizika za interakcije lijekova ističe se i broj terapijskih grupa lijekova [5, 12] na osnovu anatomsko-terapijsko-hemijske (ATC) klasifikacije lijekova [25]. Mnogi autori ističu značaj i drugih faktora, kao što su laboratorijski nalazi i rezultati dijagnostičkih testova [10, 12, 26].

Imajući u vidu prethodne navode na osnovu aktuelne literature, kao i postavljene ciljeve istraživanja, hipoteze koje će se testirati u ovoj doktorskoj disertaciji su:

H1: Najčešće potencijalne interakcije kod pacijenata sa metaboličkim sindromom su interakcije između antidijabetika međusobno, kao i interakcije antidijabetika sa ACE inhibitorima, beta-blokatorima i statinima

H2: Veća starost je udružena sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H3: Veći broj propisanih lijekova je udružen sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H4: Veći broj terapijskih grupa lijekova po ATC klasifikaciji (drugi nivo klasifikacije) koji su propisani pacijentu je udružen sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H5: Veći CCI je udružen sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H6: Veća vrijednost triglicerida je udružena sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H7: Veća vrijednost glikemije natašte je udružena sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H8: Niža vrijednost HDL-a je udružena sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H9: Veći BMI je udružen sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H10: Uzimanje insulina je udruženo sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H11: Uzimanje oralnih antidijabetika je udruženo sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H12: Uzimanje hipolipemika je udruženo sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H13: Uzimanje antihipertenziva je udruženo sa pojavom većeg broja potencijalnih

interakcija između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom

H14: Udruženost faktora rizika sa pojavom većeg broja potencijalnih interakcija između lijekova se razlikuje zavisno od nivoa ozbiljnosti interakcija

Materijali, metode i plan istraživanja

Istraživanje predstavlja studiju presjeka u koju će biti uključeni pacijenti sa metaboličkim sindromom iz endokrinološke ambulante, prema dolje navedenim uključujućim i isključujućim kriterijumima.

Uključujući kriterijumi su definisani na osnovu kriterijuma za kliničku dijagnozu metaboličkog sindroma uspostavljenih od strane IDF i AHA/NHLBI i podrazumijevaju postojanje najmanje 3 od sljedećih 5 kriterijuma [3] :

- obim struka veći ili jednak 102 cm za muškarce i veći ili jednak 88 cm za žene (ili BMI veći ili jednak 30 kg/m² kao alternativni indikator)
- vrijednost triglicerida veća ili jednaka 1.7 mmol/L (ili uključena terapija za hipertrigliceridemiju kao alternativni indikator)
- vrijednost HDL-a manja od 1.0 mmol/L za muškarce i manja od 1.3 mmol/L za žene (ili uključena terapija za snižen nivo HDL-a kao alternativni indikator)
- sistolni pritisak veći ili jednak 130 mm Hg, a dijastolni 85 mm Hg (ili uključena terapija za hipertenziju kao alternativni indikator)
- vrijednost glikemije natašte veća ili jednaka 100 mg/dL (5.6 mmol/L) (ili uključena terapija za hiperglikemiju kao alternativni indikator)

Osim dijagnostičkih kriterijuma, u uključujuće kriterijume spadaju i sljedeći:

- propisana najmanje dva lijeka
- pacijenti iznad 18 godina
- potpuna medicinska dokumentacija

Isključujući kriterijumi su:

- nepostojanje najmanje 3 od 5 gore navedenih kriterijuma za dijagnozu metaboličkog sindroma
- propisana manje od dva lijeka
- pacijenti ispod 18 godina
- trudnice
- nepotpuna medicinska dokumentacija

Podaci za analizu će se prikupljati iz dostupne ambulantne dokumentacije o pacijentima i pripremiti u odgovarajućem formatu u *Excel* fajlu. Iz izvještaja ljekara specijaliste za svakog pojedinačnog pacijenata preuzeće se sljedeće grupe podataka: demografski podaci, podaci iz anamneze, rezultati laboratorijskih testova, karakteristike lijekova propisanih u ambulanti i podaci o komorbiditetima.

Potencijalne interakcije će se identifikovati i klasifikovati pomoću *Micromedex*®, *Epocrates*® ili *Medscape*® baza. *Medscape*® baza kategorizuje ozbiljnost interakcija kao kontraindikovane, ozbiljne – koristiti alternativu, pažljivo pratiti i minorne. Kategorije ozbiljnosti koje će se

razmatrati prema *Epocrates*® bazi su kontraindikovane, izbjegavati/koristiti alternativu, nadgledati/modifikovati terapiju i savjetuje se oprez. Za *Micromedex*® bazu kategorije ozbiljnosti interakcija koje će biti razmatrane u istraživanju su kontraindikovane, velike, umjerene i manje.

Izbor baza je napravljen na osnovu većeg broja prethodnih radova koji se bave potencijalnim interakcijama između lijekova koji primjenjuju ove tri baze [5, 8, 12, 26, 27]. Studija koja je komparirala tačnost i sveobuhvatnost baza [28], ističe *Epocrates*® bazu kao najtačniju, dok su *Micromedex*® i *Medscape*® na drugom i trećem mjestu po tačnosti. *Micromedex*® ima najveću specifičnost i objezbjeduje najkompetentniju i najprikladniju primjenu. Takođe, na osnovu sistematskog pregleda literature *Micromedex*® baza je najčešće korišćena elektronska baza podataka u studijama koje se bave ispitivanjem potencijalnih interakcija između lijekova [29].

Za eksploraciju podataka koristiće se deskriptivne statistike, t-test i hi-kvadrat test. Od deskriptivnih statistika za neprekidne varijable koristiće se prosjek, medijana, standardna devijacija i rang, a za diskretne varijable frekvencije pojavljivanja i proporcije (apsolutne i relativne frekvencije). Razlike u broju interakcija po starosnim grupama i polu testiraće se pomoću t-testa.

Hipoteza H1 testiraće se komparacijom ukupnog broja potencijalnih interakcija pretpostavljenih hipotezom sa brojem ostalih potencijalnih interakcija. Hi-kvadrat test će se koristiti da se u uzorku ispita povezanost između uzimanja lijekova čije su interakcije pretpostavljene u H1.

Za testiranje hipoteza H2-H13, odnosno za ispitivanje povezanosti između faktora rizika i broja potencijalnih interakcija, koristiće se višestruka linearna regresija. Statistička validnost regresionog modela biće potvrđena analizom varijanse na osnovu F-testa i procentom objašnjenih varijacija ishoda tj. broja interakcija R^2 . Statistička značajnost povezanosti utvrdiće se na osnovu *p-value* (<0.05) za regresione koeficijente.

Za testiranje hipoteze H14, odnosno za utvrđivanje razlika između faktora rizika zavisno od nivoa ozbiljnosti interakcija, koristiće se dvanaest regresionih modela sa ciljnim varijablama koje predstavljaju broj interakcija unutar pojedine kategorije ozbiljnosti za svaku od tri razmatrane baze. Statistička validnost modela će se potvrditi na osnovu F-testa i R^2 , a statistička značajnost povezanosti faktora rizika sa brojem interakcija na osnovu *p-value* za regresione koeficijente, kao i u prethodnom slučaju.

Za ispitivanje sadejstva faktora koji utiču na broj interakcija koristiće se klasifikaciona metoda mašinskog učenja poznata kao drvo odlučivanja (engl. *Decision Tree- DT*) [30]. Za primjenu ove metode ciljna varijabla će biti kategorizovana u tri kategorije - mali, srednji i veliki broj interakcija. Prediktori će biti razmatrani faktori rizika. Pacijenti će se klasifikovati u ove tri kategorije a generisano drvo će definisati pravila klasifikacije koja definišu interaktivno dejstvo faktora rizika. Ova pravila će definisati profil pacijenata koji su podložni većem, srednjem ili manjem broju interakcija u terminima faktora rizika. Validnost klasifikacionog modela potvrdiće se na osnovu indikatora o tačnosti klasifikacije kao što su ukupna tačnost (engl. *accuracy*), preciznost klase (engl. *class precision*) i odziv klase (engl. *class recall*) [30].

Za statističku obradu podataka koristiće se *SPSS* softverski paket, verzija 25 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, US*), dok će se za generisanje DT modela koristiti alat za mašinsko učenje *RapidMiner Studio* verzija 9.7.002. (*Altair® RapidMiner®*).

Rezultati istraživanja prikazaće se tabelarno i grafički. Karakteristike potencijalnih interakcija između lijekova kao što su mehanizam nastanka, potkrijepljenost naučnim dokazima, očekivani početak ispoljavanja, mogući klinički ishodi i savjeti za postupak sa pacijentom prikazaće se grafički u vidu broja potencijalnih interakcija na 100 bolesnika. DT modeli biće prikazani grafički i u vidu *if-then* pravila.

Za proračun veličine uzorka je korišćen program *G*Power* 3.1 i F familija testova (*Linear multiple regression: Fixed model, R2 deviation from zero*). Veličina efekta izračunata je na osnovu očekivane vrijednosti multiple korelacije (R^2) kod regresionih modela, koje su se u prethodnim studijama kretale od 0,275 do 0,673 u zavisnosti od nivoa ozbiljnosti potencijalnih interakcija [5, 8], i iznosi 0,379 (izračunato na osnovu najmanje vrijednosti od 0,275). Uz snagu studije od 95%, vjerovatnoću greške prvog tipa (alfa greška) 5%, i ukupno 13 prediktora ukupna veličina uzorka bi trebala da bude minimum 82 pacijenta.

Očekivani naučni doprinos

Očekuje se da će ova disertacija utvrditi najčešće potencijalne interakcije između lijekova kod pacijenata sa metaboličkim sindromom, kao i koji faktori rizika utiču na broj potencijalnih interakcija između lijekova pojedinačno i u sadejstvu, i na kraju, kako se ti faktori razlikuju zavisno od nivoa ozbiljnosti potencijalnih interakcija.

Do sada je sprovedeno samo nekoliko studija koje istražuju potencijalne interakcije za određene subpopulacije pacijenata sa metaboličkim sindromom, kao i za određene podgrupe lijekova (vidjeti pregled istraživanja). Faktori koji doprinose pojavi interakcija su u manjoj mjeri istraživani kada je u pitanju metabolički sindrom.

Originalni naučni doprinos i značaj predloženog istraživanja ogleda se u obuhvatanju šire populacije u odnosu na prethodne studije, obuhvatanju šireg spektra lijekova, ispitivanju faktora rizika za povećanje broja interakcija, kako individualnih tako i u sadejstvu, i to za sve nivoe ozbiljnosti interakcija pojedinačno.

Danas postoji veliki broj izvora informacija o interakcijama između lijekova, uključujući i elektronske baze, koji se znatno međusobno razlikuju. Takođe, mnoge od njih identifikuju veliki broj potencijalnih interakcija, od kojih mnoge nemaju kliničku značajnost. Procjena relevantnih informacija od strane zdravstvenih radnika je zbog toga značajno otežana, pa može doći do zanemarivanja upozorenja o mogućnosti klinički značajnih interakcija. Iz tog razloga naučne studije, poput ove disertacije, predstavljaju važan i kompetentan izvor informacija i u kliničkoj praksi.

Otkrivanje interaktivnog uticaja faktora rizika na broj potencijalnih interakcija, u vidu klasifikacionih pravila, moglo bi da posluži za karakterizaciju subpopulacije sa visokim rizikom, kako bi se na vrijeme planiralo uvođenje monitoringa za te pacijente. Takođe, prepoznavanje faktora rizika koji imaju jak uticaj na povećanje broja interakcija između lijekova kod pacijenata, posebno onih ozbiljnih, omogućava preduzimanje mjera za njihovu prevenciju ili ublažavanje, što bi moglo povećati bezbjednost pacijenata sa metaboličkim sindromom.

Spisak objavljenih radova kandidata

1. Vojinović TB, Kascelan L, Potpara Z, Radonjić N, **Kascelan Z**. Improving Structure Based Models for Predicting Chemical Functions and Weight Fractions in Cosmetic Products using Ensemble Support Vector Machine. *Farmacia*. 2022;70(2):307-319.
2. **Kaščelan Z**, Živković M, Knežević I, Vojinović T, Potpara Z. Classification of personal care products categories based on function and weight fraction of contained chemicals, Montenegrin International Medical Summit. 2019 Oct, Podgorica.
3. **Kaščelan Z**, Doderović M, Velimirović J, Radonjić N, Vojinović T, Potpara Z. Skin types, method of skincare and preparations. Third Congress of Pharmacists of Montenegro with international participation. 2019 May, Budva.
4. **Kaščelan Z**, Dobrković B, Vojinović T, Potpara Z. Analysis of attitudes and knowledge of health studies students regarding emergency contraception. Third Congress of Pharmacists of Montenegro with international participation, 2019 May, Budva.
5. Vujović S, Živković M, Delibašić B, **Kaščelan Z**, Jančić D, Vojinović T, Potpara Z. Turnover of dietary supplements in the city of Podgorica. Third Congress of Pharmacists of Montenegro with international participation, 2019 May, Budva.

Popis literature

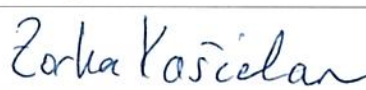
1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. A consensus Statement from the international Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. 2006;23(5):469.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17): 2735–2752.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith Jr SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
4. Scheife RT, Hines LE, Boyce RD, Chung SP, Momper JD, Sommer CD, Abernethy DR, Horn JR, Sklar SJ, Wong SK, Jones G. Consensus recommendations for systematic evaluation of drug–drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug safety*. 2015;38(2):197-206.
5. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *Journal of critical care*. 2018; 43:1-6.
6. Suriyapakorn B, Chairat P, Boonyoparakorn S, Rojanarattanangkul P, Pisetchee W, Hunsakunachai N, Vivithanaporn P, Wongwiwatthanakul S, Khemawoot P. Comparison of potential drug-drug interactions with metabolic syndrome medications detected by two databases. *PloS one*. 2019;14(11):e0225239.
7. Carnovale C, Gentili M, Fortino I, Merlino L, Clementi E, Radice S, on behalf the ViGer Group. The importance of monitoring adverse drug reactions in elderly patients: the results of a long-term pharmacovigilance programme. *Expert opinion on drug safety*. 2016; 15(2):131-9.
8. Kostić MJ, Zarić RS, Janković SM. Risk factors for potential drug-drug interactions

9. in a general neurology ward. *Vojnosanitetski pregled*. 2021; 78(6): 607–614.
9. AL-Musawe L, Torre C, Guerreiro JP, Rodrigues AT, Raposo JF, Mota-Filipe H, Martins AP. Polypharmacy, potentially serious clinically relevant drug-drug interactions, and inappropriate medicines in elderly people with type 2 diabetes and their impact on quality of life. *Pharmacology research & perspectives*. 2020;8(4):e00621.
10. Tirkkonen T, Heikkilä P, Huupponen R, Laine K. Potential CYP2C9-mediated drug–drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. *Journal of internal medicine*. 2010;268(4):359–66.
11. Tavares DS, Gomes NC, Rodriguês LR, Tavares DM. Profile of elderly persons with metabolic syndrome and factors associated with possible drug interactions. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. 2018;21:164–75.
12. Pejčić AV, Janković SM, Davidović G. Drug–drug interactions in patients with acute coronary syndrome across phases of treatment. *Internal and Emergency Medicine*. 2019; 14(3):411–22.
13. Murtaza G, Khan MY, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016; 24(2):220–5.
14. Iacobellis G. *Drug-drug interactions in the metabolic syndrome*. Nova Publishers; 2006.
15. White Jr JR, Campbell RK. Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000; 29(4):789–801.
16. Freeman JS, Gross B. Potential drug interactions associated with treatments for type 2 diabetes and its comorbidities: a clinical pharmacology review. *Expert review of clinical pharmacology*. 2012;5(1):31–42.
17. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends in pharmacological sciences*. 2012; 33(6):312–22.
18. Hirota T, Ieiri I. Drug–drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2015; 11(9):1435–47.
19. Fravel MA, Ernst M. Drug interactions with antihypertensives. *Current Hypertension Reports*. 2021; 23(3):1–8.
20. Brodde OE, Kroemer HK. Drug-drug interactions of β -adrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung*. 2003; 53(12):814–22.
21. Schalliol LA, Pittman JM. Insulin and other hypoglycemic drugs. *Side Effects of Drugs Annual*. 2020;42:441–8.
22. Samardžić I, Bacić-Vrca V. Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;70(6):410–5.
23. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *Journal of the Association of Physicians*. 2006;99(7):431–6.
24. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47(11):1245–51.
25. World Health Organization ATC/DDD Index 2017. WHO collaborating centre for drug statistics methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/; 2017, Pristup: 20.02. 2024.

26. Aleksić DZ, Milosavljević MN, Stefanović SM, Bukonjić A, Milosavljević JZ, Janković SM, Božović I, Perić S, Lavrić D. Risk factors for potential drug–drug interactions in patients with myasthenia gravis. *Neurological Research*. 2021; 43(12):1023-30.
27. Stojadinović D, Živković Zarić R, Janković S, Lazić Z, Čekerevac I, Susa R. Risk factors for potential drug–drug interactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Irish Journal of Medical Science*. 2020; 189(3):1123-5.
28. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *Journal of research in pharmacy practice*. 2016; 5(4):257-263.
29. Roblek T, Vaupotić T, Mrhar A, Lainscak M. Drug–drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;71(2):131–142.
30. Alpaydin E. *Introduction to machine learning*. MIT press. 2020.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasna sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Doc. dr Tanja Vojinović	
Drugi mentor	/	
Doktorand	Dr pharm Zorka Kaščelan	

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,
15.03.2024. godine.


Zorka Kaščelan

