

## POTENCIJALNE INKOMPATIBILIJE U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI – PILOT-STUDIJA

Božana Nikolić

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za farmaciju, Novi Sad; Dom zdravlja Novi Sad, Novi Sad

## POTENTIAL INCOMPATIBILITIES IN PRIMARY CARE - A PILOT STUDY

Božana Nikolic

University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Department of Pharmacy; Novi Sad, Serbia; Health Center Novi Sad, Novi Sad, Serbia

### SAŽETAK

**Cilj:** Inkompabilijele lekova mogu kompromitovati bezbednost i efikasnost parenteralne terapije. Cilj ove studije bio je da se identifikuju kombinacije parenteralnih lekova koje se propisuju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i da se analizira njihov potencijal za inkompabilijele.

**Metode:** Pilot-studija preseka je sprovedena u Domu zdravlja Novi Sad. Podaci o pacijentima i propisanim lekovima prikupljeni su iz elektronskih zdravstvenih kartona. Potencijal za inkompabilijele analiziran je na nivou parova lekova, a u skladu s podacima u tri literaturna izvora.

**Rezultati:** Ukupno je identifikovano 196 parova lekova, od toga 56 (28,6%) parova bilo je kompatibilno, 16 (8,2%) inkompabilno i kompatibilnost je bila nepoznata za 124 (63,3%) para. Među inkompabilnim parovima, 87,5% (14/16) bilo je propisano za intravensku primenu. Pantoprazol je bio najčešće uključen u potencijalne inkompabilijele. Među parovima nepoznate kompatibilnosti, 80,6% (100/124) bilo je propisano za intramuskularnu primenu i uglavnom su uključivali deksametazon, diklofenak, hidroksokobalamin i diazepam.

**Zaključak:** Uzimajući u obzir učestalost i rizike od potencijalnih inkompabilijela, predlaganje smernica za njihovo izbegavanje bilo bi korisno.

**Cljučne reči:** inkompabilijele lekova; primarna zdravstvena zaštita; terapija.

### ABSTRACT

**Objective:** Drug incompatibilities can compromise the safety and effectiveness of parenteral therapy. The aim of this study was to identify combinations of parenteral drugs that are prescribed in primary care and to analyze their potential for incompatibilities.

**Methods:** A pilot cross-sectional study was conducted at the Health Center "Novi Sad". Data on patients and drugs were collected from electronic health records. The potential for incompatibilities was analyzed at the level of drug pairs and in accordance with data in three literature sources.

**Results:** In total, 196 drug pairs were identified: 56 (28.6%) were compatible, 16 (8.2%) were incompatible and compatibility was unknown for 124 (63.3%) pairs. Among incompatible pairs, 87.5% (14/16) were prescribed for intravenous administration. Pantoprazole was most often included in potential incompatibilities. Among the pairs of unknown compatibility, 80.6% (100/124) were prescribed for intramuscular administration and mainly included dexamethasone, diclofenac, hydroxocobalamin and diazepam.

**Conclusion:** Taking into account the frequency and risks of potential incompatibilities, proposing guidelines to their avoiding would be useful.

**Key words:** drug incompatibility; primary health care; therapeutics.

### UVOD

Parenteralna primena lekova deo je rutinske dnevne prakse u bolnicama i sve je zastupljenija kod ambulantnog lečenja (1–3). Indikacije i izbor lekova razlikuju se kod ova dva vida zdravstvene zaštite (1), dok su greške u lečenju i komplikacije vezane za tehniku primene leka iste (3–5). Greške u lečenju mogu se javiti tokom propisivanja, pripreme (npr. pogrešna doza, pogrešan rastvor odnosno rastvarač), primene (npr. inkompabilijele, pogrešna brzina primene), te izdavanja leka. I prema jednoj studiji njihova učestalost je 48% kod intravenski propisanih lekova, pri čemu su inkompabilijele i greške u izboru rastvora odnosno rastvarača najučestalije (6).

Inkompabilijele lekova se odigravaju van pacijentovog organizma pa se označavaju i kao *in vitro* interakcije. Najčešće se dešavaju prilikom mešanja dva (ili više od dva) leka u istom špricu ili dodavanja lekova u rastvore za

infuziju. Baziraju se na fizičkim i/ili hemijskim reakcijama usled čega nastaju različite promene koje utiču na stabilnost i biološku raspoloživost lekova (7). Fizičke reakcije su gotovo uvek praćene promenama koje su vidljive golim okom (npr. opalescencija, precipitacija, promena boje) te se relativno lako otkrivaju (8). Hemijske reakcije su posledica promena u molekulu leka (npr. hidroliza, oksidacija, polimerizacija) i kada je više od 10% leka razgrađeno, razmatraju se kao klinički značajne (9). Takođe, mogu da se manifestuju zamućenjem, stvaranjem precipitata i promenom boje; ipak, mnoge hemijske reakcije između lekova u smeši nisu praćene vizuelnim promenama pa njihovo otkrivanje nije jednostavno (8).

Precipitati okludiraju igle i intravenske katetere što za posledicu može imati smanjenje ili izostanak efekta leka ili neželjene reakcije. Smanjenje ili izostanak efekta leka povezuje se sa terapijskim neuspehom, dok se neželjene reakcije ispoljavaju kao lokalna inflamacija, a moguća su

i životno ugrožavajuća stanja (hipoksija, tromboflebitis, plućna embolija, sindrom sistemske inflamatorne reakcije) (7).

S obzirom na to da su u literaturi opisane inkompatibilije lekova koje se javljaju kod bolničkog lečenja (10–13), cilj ove pilot-studije bio je da se identifikuju kombinacije parenteralnih lekova koje se koriste u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i da se analizira njihov potencijal za inkompatibilije.

## MATERIJAL I METODE

### *Dizajn studije i odabir uzorka*

Pilot-studija preseka sprovedena je u Domu zdravlja Novi Sad (DZNS), Novi Sad, Srbija. DZNS pruža primarnu zdravstvenu zaštitu za populaciju od oko 367.000 stanovnika kroz zdravstvene usluge opšte medicine, pedijatrije, kućne nege i lečenja, medicine rada, ginekologije, dentalne medicine, laboratorijske dijagnostike, te patronažne i specijalističke službe.

U studiju su uključeni nasumično odabrani pacijenti kojima je parenteralna terapija bila propisana u periodu oktobar 2022. – oktobar 2023. godine. U vezi s parenteralnom terapijom, kriterijumi za uključivanje bili su:

- propisana dva ili više od dva leka unutar istog dana uz isti put primene; i
- lekove je primenjivalo medicinsko osoblje.

U studiju nisu uključeni pacijenti koji nisu ispunjavali navedene kriterijume. Na primer, pacijenti na supkutanoj terapiji nisu uključeni u studiju jer nisu imali dva ili više od dva propisana leka unutar 24 sata ili su lekove (npr. insulin) sami primenjivali.

Konačno, među pacijentima koji su uključeni u studiju bili su oni na intramuskularnoj i intravenskoj terapiji.

### *Prikupljanje podataka*

Podaci o pacijentima (godina rođenja, pol) i lekovima (naziv, jačina/koncentracija, datum propisivanja, doza, trajanje lečenja, put primene, indikacija) prikupljeni su iz elektronskih zdravstvenih kartona. Prikupljanje podataka je detaljno opisano u studiji Nikolić i saradnika (14).

Lekovi su klasifikovani u skladu sa Anatomsko-terapijsko-hemijskim sistemom klasifikacije koji je razvila Svetska zdravstvena organizacija (15).

### *Potencijalne inkompatibilije*

Potencijal za inkompatibilije identifikovan je na nivou parova lekova, a u skladu s podacima iz tri literaturna izvora: Lexicomp® baza podataka (9), Stabilis® baza podataka (16) i Sažetak karakteristika leka (17). Parovi lekova su klasifikovani kao kompatibilni, inkompatibilni i

nepoznate kompatibilnosti. Ukoliko su podaci u literaturi bili nekonzistentni, par lekova je klasifikovan kao inkompatibilan ako je najmanje jedan literaturni izvor navodio inkompatibiliju.

### *Statističke metode*

Prikupljeni podaci su tabelirani u MS Excel® programu i nakon toga numerički opisani pomoću mera deskriptivne statistike. Mere učestalosti (brojevi, proporcije) korišćene su za numeričko opisivanje kvalitativnih podataka, dok su mere centralne tendencije (srednja vrednost) i mere varijabilnosti (opseg, standardna devijacija) korišćene za numeričko opisivanje kvantitativnih podataka.

Deskriptivna statistika je sprovedena u statističkom programu IBM Statistics SPSS za Windows verzija 20.0 (IBM Corporation, Armonk, New York).

### *Odobrenje Etičkog odbora*

Ovu pilot-studiju odobrio je Etički odbor DZNS, Novi Sad, Srbija (broj odobrenja 21/40-1).

## REZULTATI

U studiju je bilo uključeno ukupno 100 pacijenata (35 na intravenskoj terapiji i 65 na intramuskularnoj terapiji) (tabela 1). U proseku, imali su 54,2 ( $\pm 18,8$ ) godine, 2,5 ( $\pm 0,7$ ) propisanih lekova, a terapija je trajala 2,5 ( $\pm 1,87$ ) dana (tabela 1).

Ukupno, u studiji je identifikovano 196 parova lekova: 56 (28,6%) parova bilo je kompatibilno, 16 (8,2%) inkompatibilno i kompatibilnost je bila nepoznata za 124 (63,3%) para (tabela 2). Među inkompatibilnim parovima, 14 (87,5%; 14/16) parova bilo je kod lekova za intravensku primenu, a dva (12,5%; 2/16) kod lekova za intramuskularnu primenu. Pantoprazol je bio najčešće uključen u inkompatibilne parove (tabela 3).

Potencijalne inkompatibilije su identifikovane kod 13 (13,0%) pacijenata: 12 na intravenskoj terapiji i jednog pacijenta na intramuskularnoj terapiji.

Među parovima nepoznate kompatibilnosti, 24 (19,4%; 24/124) para bilo je kod lekova za intravensku primenu, a 100 (80,6%; 100/124) kod lekova za intramuskularnu primenu. Lekovi za koje kompatibilnost najčešće nije bila poznata bili su specifični za put primene: hioscin butilbromid kod intravenske primene, a deksametazon kod intramuskularne primene (tabela 4).

Najmanje jedan par lekova nepoznate kompatibilnosti identifikovan je kod 84 (84%) pacijenta: 20 na intravenskoj terapiji i 64 na intramuskularnoj terapiji. Maksimalan broj parova lekova nepoznate kompatibilnosti kod jednog pacijenta bio je šest.

Tabela 1. Karakteristike pacijenata.

| Varijable                | IV terapija         | IM terapija        | Ukupno             |
|--------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|                          | (n = 35)            | (n = 65)           | (n = 100)          |
| Starost (godine)         | 56,0 ± 17,5 (23–84) | 53,3 ± 19,5 (2–88) | 54,2 ± 18,8 (2–88) |
| Ženski pol               | 18 (51,4)           | 44 (67,7)          | 62 (62,0)          |
| Broj lekova              | 2,9 ± 0,7 (2–4)     | 2,2 ± 0,4 (2–4)    | 2,5 ± 0,7 (2–4)    |
| Trajanje terapije (dani) | 2,6 ± 1,9 (1–7)     | 2,5 ± 1,9 (1–10)   | 2,5 ± 1,87         |
| ATC kod A                | 23 (65,7)           | 7 (10,8)           | 30 (30,0)          |
| ATC kod B                | 28 (80,0)           | 17 (26,2)          | 45 (45,0)          |
| ATC kod C                | 2 (5,7)             | 7 (10,8)           | 9 (9,0)            |
| ATC kod H                | 16 (45,7)           | 39 (60,0)          | 55 (55,0)          |
| ATC kod J                | 1 (2,9)             | 5 (7,7)            | 6 (6,0)            |
| ATC kod M                | 0 (0,0)             | 34 (52,3)          | 34 (34,0)          |
| ATC kod N                | 3 (8,6)             | 19 (29,2)          | 22 (22,0)          |
| ATC kod R                | 11 (31,4)           | 13 (20,0)          | 24 (24,0)          |

Brojevi predstavljaju srednju vrednost ± SD (min.-max.), apsolutne vrednosti (procenat), kako je primenljivo; IV, intravenska; IM, intramuskularna; ATC kod A, lekovi koji deluju na alimentarni trakt i metabolizam; ATC kod B, lekovi koji deluju na krv i krvotvorne organe; ATC kod C, lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem; ATC kod H, hormonski preparati za sistemsku primenu isključujući polne hormone i insuline; ATC kod J, antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu; ATC kod M, lekovi koji deluju na mišićno-kostni sistem; ATC kod N, lekovi koji deluju na nervni sistem; ATC kod R, Lekovi koji deluju na respiratorni sistem.

Tabela 2. Klasifikacija parova lekova.

| Kompatibilnost            | Broj parova lekova (%) |             |             |
|---------------------------|------------------------|-------------|-------------|
|                           | IV terapija            | IM terapija | Ukupno      |
| Kompatibilni              | 55 (59,1)              | 1 (1,0)     | 56 (28,6)   |
| Inkompatibilni            | 14 (15,1)              | 2 (1,9)     | 16 (8,2)    |
| Nepoznate kompatibilnosti | 24 (25,8)              | 100 (97,1)  | 124 (63,3)  |
| Ukupno                    | 93 (100,0)             | 103 (100,0) | 196 (100,0) |

IV, intravenska; IM, intramuskularna

## DISKUSIJA

Potencijalne inkompatibilije su identifikovane u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, i uglavnom su se povezivale sa intravenskim lečenjem, gde je proporcija inkompatibilnih parova lekova bila 15% (14/93). Dobijeni rezultati su konzistentni s rezultatima drugih studija s obzirom na to da je u njima ta proporcija bila u opsegu od 3,4 do 83,3% (11–12, 18–19). Ipak, poređenje je otežano

Tabela 3. Najčešći inkompatibilni parovi lekova i lekovi najčešće uključeni u potencijalne inkompatibilije.

| Lekovi                                | IV terapija               | IM terapija |
|---------------------------------------|---------------------------|-------------|
| Najčešći inkompatibilni parovi lekova | Pantoprazol/metoklopramid | NP          |
|                                       | Pantoprazol/deksametazon  |             |
| Lekovi najčešće uključeni u PI        | Pantoprazol               | Diazepam    |
|                                       | Metoklopramid             |             |

IV, intravenska; IM, intramuskularna; NP, nije primenljivo; PI, potencijalne inkompatibilije

Tabela 4. Najčešći parovi lekova nepoznate kompatibilnosti i lekovi najčešće uključeni u parove nepoznate kompatibilnosti.

| Lekovi                                                       | IV terapija                     | IM terapija                      |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Najčešći parovi lekova nepoznate kompatibilnosti             | Aminofilin/<br>metilprednizolon | Diklofenak/ deksametazon         |
|                                                              |                                 | Diklofenak/<br>hidroksokobalamin |
|                                                              |                                 | Diklofenak/ diazepam             |
|                                                              |                                 | Hloropiramin/ deksametazon       |
| Lekovi najčešće uključeni u parove nepoznate kompatibilnosti | Hioscin butilbromid             | Deksametazon                     |
|                                                              | Metilprednizolon                | Diklofenak                       |
|                                                              | Aminofilin                      | Hidroksokobalamin                |
|                                                              | Pantoprazol                     | Diazepam                         |

IV, intravenska; IM, intramuskularna

zbog činjenice da su druge studije sprovedene među hospitalizovanim pacijentima. Naime, prema saznanju autora ovo je prvo istraživanje o inkompatibilijama lekova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Takođe, druge studije su koristile različite literaturne izvore, definicije i slično. Na primer, Batista Leal i saradnici su u inkompatibilne parove lekova uključili i one za koje u literaturi nije bilo podataka o kompatibilnosti (11).

U studiji je oko trećina pacijenata imala propisano intravensko lečenje, i uglavnom su to bili lekovi koji deluju na gastrointestinalni sistem (pantoprazol, metoklopramid, skopolamin), kortikosteroidi za sistemsku primenu (metilprednizolon, deksametazon), te rastvori za rehidraciju i nutriciju. Pantoprazol se najčešće povezivao s potencijalnim inkompatibilijama. Slični su i rezultati drugih studija, koje su sprovedene među pacijentima na odeljenjima intenzivne nege i lečenja (12, 20). Naime, pantoprazol je bazni lek čija je pH vrednost iznad osam (između 9,0 i 10,5). S druge strane, mnogi lekovi pripadaju grupi slabih baza ili slabih kiselina pa su stabilni u rastvorima čije su pH vrednosti u opsegu od 4,0 do 8,0. I, generalno, kada se lekovi mešaju u špricu ili dodaju u rastvor infuzije, male promene u pH vrednosti rastvora mogu uticati na njihovu stabilnost i biološku raspoloživost. Tako su u literaturi opisane inkompatibilije pantoprazola s različitim lekovima kao što su, na primer, antibiotici, kortikosteroidi, antiemetici, diuretici, te rastvori elektrolita (9, 21). Takođe, jedan od razloga zbog kojih se pantoprazol često identifikuje među inkompatibilnim parovima jeste njegova široka primena kod hospitalizovanih i ambulantnih pacijenata. Koristi se u lečenju ulkusa želuca i duodenuma, refluksnog ezofagitisa, Colinger–Elisonovog (Zollinger–Ellison) sindroma i drugih stanja patološke hipersekrecije. Osim toga, njegove *off-label* indikacije su eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije, te profilaksa ulceracija kod teško obolelih i pacijenata koji koriste nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL).

Intramuskularno lečenje u ovoj studiji bilo je zastupljenije od intravenskog lečenja (65% naspram 35%, redom) i uključivalo je različite lekove: kortikosteroide za sistemsku primenu (deksametazon, metilprednizolon), NSAIL (diklofenak, ketoprofen, ketorolak, meloksikam), sedative (diazepam), analgetike (tramadol, metamizol), vitamine (hidroksokobalamin) i dr. Najčešća indikacija za NSAIL bila je bol u leđima usled povrede mišića, tetiva ili ligamenata povezanih sa kičmenim stubom. To stanje uglavnom se leči u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ova studija je ukazala na to da se u lečenju NSAIL često kombinuju s deksametazonom, hidroksokobalaminom ili diazepamom. Čini se da je terapijski pristup sličan i u drugim ustanovama primarne zdravstvene zaštite. Na primer, akutni bol u leđima se u jednom zavodu za hitnu medicinsku pomoć često lečio kombinacijom diklofenaka sa deksametazonom i diazepamom (22). Međutim, kada je reč o kompatibilnosti, ispitivanja za navedene kombinacije odnosno parove lekova nedostaju, pa su i podaci u literaturi

oskudni. To kompromituje bezbednu primenu parenteralnih lekova jer povećava rizik od potencijalnih inkompatibilija, s jedne strane, i neurovaskularnih komplikacija, s druge strane (11). Neurovaskularne komplikacije se očituju kroz bol i apsces na mestu primene injekcije, neuropatije, te oštećenje krvnog suda i stvaranje hematoma (23). Retko se javljaju, ali ipak, preporuka je da se izbegava nepotrebna primena intramuskularnih injekcija (24).

Uzimajući u obzir da nedostatak podataka o kompatibilnosti kompromituje bezbednost parenteralne primene lekova, kliničari i istraživači sprovode *in vitro* ispitivanja (10, 25). Na primer, D'Huart i saradnici su subvizuelno pomoću spektrofotometra ispitivali fizičku kompatibilnost 37 parova lekova koji su uključivali antiinfektive (25), dok su Djerroud i saradnici koristili brojač čestica da bi ispitali fizičku kompatibilnost različitih kombinacija 12 psihotropnih lekova za intramuskularnu primenu (10). Nadalje, Stawny i saradnici su određivali koncentraciju vitamina C na visokoefikasnom tečnom hromatografu ispitujući njegovu hemijsku kompatibilnost sa pet različitih smeša za parenteralnu ishranu (26).

Osim aspekta bezbednosti, inkompatibilije lekova značajne su i zbog toga što predstavljaju neželjene događaje koji se mogu izbeći. Primera radi, kada je u kliničkoj praksi neophodno mešati parenteralne lekove (nedovoljan broj venskih linija za primenu većeg broja lekova, kućno lečenje pacijenata kada medicinsko osoblje u kratkom vremenskom razmaku treba da primeni veći broj lekova), bezbednost njihove primene može se povećati ukoliko se sledi nekoliko opšteprihvaćenih smernica:

- proveriti kompatibilnost lekova u referentnim literaturnim izvorima;
- ne mešati lekove kada u literaturi nedostaju podaci o kompatibilnosti;
- kada se lek dodaje u rastvor za infuziju ili kada se u špricu pomešaju dva leka, proveriti da li postoji neka promena (zamućenje, talog, promena boje);
- rastvore pripremiti neposredno pre primene;
- kada nešto nije jasno, konsultovati kompetentne zdravstvene radnike, najčešće kliničke farmaceute ili kliničke farmakologe.

Neke inkompatibilije se mogu predvideti na osnovu znanja o hemijskim osobinama lekova; ipak, mnoge kompatibilije i inkompatibilije nisu lako predvidive. Zbog toga odluku o mešanju lekova u istom špricu ili u rastvoru za infuziju treba bazirati na referentnim literaturnim izvorima. To su priručnici (npr. Triselov priručnik o injekcionim lekovima) i baze podataka (npr. Stabilis®, Lexicomp®). Oni navode uslove u kojima su sprovedene studije kompatibilnosti, kao što su npr. koncentracija, temperatura, trajanje kontakta, proizvođač leka, kontejneri (ponekad) i dr. (12). Koncentracija je posebno važna kod mešanja malih zapremina lekova. Određeni lekovi su

kompatibilni kada se mešaju u niskim koncentracijama, i suprotno, u visokim koncentracijama mogu biti inkompatibilni. Trajanje kontakta određuje tip reakcije. U slučaju primene lekova kroz liniju sistema za infuziju trajanje kontakta je 1–2 minuta, što se povezuje s fizičkim reakcijama. S druge strane, kada se lekovi mešaju u istom špricu ili u rastvoru za infuziju kontakt može biti višesatni ili višednevni i tada postoji potencijal za hemijsku reakciju. Temperatura je značajna za reakcije između lekova pa se navodi uz rezultate studija. Isti lekovi od različitih proizvođača razlikuju se prema pomoćnim supstancama, što može uticati na fizičko-hemijske osobine lekova, te njihov potencijal za inkompatibilije (27). Za izradu kontejnera za injekcije i infuzije koriste se staklo ili plastika, a neke aktivne i pomoćne supstance mogu se apsorbovati/adsorbovati na plastične kontejnere (28). Stoga, svi navedeni uslovi odnosno faktori značajni su kada se razmatra eksterna validnost studija kompatibilnosti.

Bezbednost parenteralne primene lekova može se povećati ukoliko se koriste i ukrštene, te pH tabele (7, 12, 29). Pripremaju se za lekove koji se koriste u zdravstvenoj ustanovi, a u skladu sa informacijama u refrentnim literaturnim izvorima. Na osnovu njih se mogu brzo identifikovati potencijalne inkompatibilije. Ilustracije radi, ukrštene tabele predstavljaju kompatibilnost parova lekova, uključujući i rastvore za infuziju. Njihova polja uobičajeno sadrže simbole C (kompatibilno), I (inkompatibilno) dok prazna polja ukazuju na nedostatak podataka. Inkompatibilne i parove lekova nepoznate kompatibilnosti ne treba mešati. pH tabele predstavljaju lekove u kolonama različitih boja (30). Kiseli lekovi su u koloni crvene boje, bazni lekovi su u koloni plave boje, lekovi neutralne pH vrednosti su u koloni žute boje i, konačno, lekovi koji su najčešće uključeni u inkompatibilne parove i koje stoga ne treba mešati s drugim lekovima jesu u koloni crne boje. Takođe, lekove u crvenoj koloni ne treba mešati s lekovima u plavoj koloni. Opisane tabele su korisne (20, 31–32) i mogu smanjiti učestalost inkompatibilija za 10–50% (29–30).

Moguće smernice za izbegavanje inkompatibilija jesu i prelaz s parenteralne na oralnu terapiju, promena sheme primene leka kroz različite puteve ili različita vremena, predlaganje farmakološki ekvivalentnog leka sa manjim rizikom od inkompatibilija, razblaživanje rastvora za infuziju i dr. (12, 20, 33).

Ova studija ima nekoliko ograničenja. Prvo, kao pilot-studija sprovedena je na ograničenom broju ispitanika odnosno pacijenta, pa se njeni rezultati ne mogu ekstrapolirati na celokupnu populaciju pacijenta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Drugo, potencijalne inkompatibilije su identifikovane za parove lekova ali ne i za rastvore tri ili više od tri leka. Treće, studija se bazirala na podacima o propisivanju parenteralnih lekova, a ne na procedurama za njihovu primenu. Konačno, u studiji nisu predložene specifične smernice za izbegavanje

inkompatibilija, kao što su npr. tabele kompatibilnosti za lekove koji se koriste u zdravstvenoj ustanovi. S obzirom na to da navedene tabele mogu povećati bezbednost primene parenteralnih lekova (11, 18), njihovo predlaganje moglo bi biti cilj narednih istraživanja.

U zaključku, potencijalne inkompatibilije su identifikovane u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, i uglavnom su se povezivale s lekovima koji su propisivani za intravensku primenu. Takođe, kompatibilnost je za mnoge kombinacije lekova koji su propisivani za intramuskularnu primenu bila nepoznata, što je povećavalo rizik od nebezbedne primene lekova. Uzimajući u obzir učestalost i rizike od potencijalnih inkompatibilija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, predlaganje smernica za njihovo izbegavanje bilo bi korisno.

## SKRAĆENICE

DZNS – Dom zdravlja Novi Sad

IM – intramuskularna

IV – intravenska

NP – nije primenjivo

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi

PI – potencijalne inkompatibilije

## LITERATURA

1. World Health Organization. Technical Series on Safer Primary Care: Medication errors. Geneva: World Health Organization, 2016. (<https://www.who.int/publications/item/9789241511643>).
2. Puzovic M, Morrissey H, Bali PA. Parenteral therapy in domiciliary and outpatient setting: a critical review of the literature. Arch Pharm Pract 2023; 14: 1–12.
3. Haidar NA, AlAmri MN, Manthattil FL, AlShaof MA, AlKuhali SM. Outcome and complications of outpatient parenteral therapy in pediatric emergency utilizing only peripheral vascular access. Saudi Med J 2023; 44: 1047–53.
4. Berland A, Bentsen SB. Medication errors in home care: a qualitative focus group study. J Clin Nurs 2017; 26: 3734–41.
5. Pericà S JM, LIopis J, González-Ramallo V, et al. Outpatient parenteral antibiotic treatment (OPAT) for infective endocarditis: a prospective cohort study from the GAMES cohort. Clin Infect Dis 2019; 69: 1690–700.
6. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. Eur J Clin Pharmacol 2004; 59: 815–7.
7. Abdelkader A, Fathi HA, Hamad MA, Elsabahy M. Nanomedicine: a new paradigm to overcome drug incompatibilities. J Pharm Pharmacol 2020; 72: 1289–305.

8. Jovičić U, Petrović N, Jovanović D, Milovanović DR. Inkompatibilnost lekova. PONS – medicinski časopis 2012; 9: 27–32.
9. Lexicomp: Evidence-Based Drug Referential Content. Intravenous drug-interaction tools Hudson: Lexicomp, 2023. (<https://www.wolterskluwer.com>)
10. Djerroud L, Leclair G, Sullivan T, Dagenais-Beaulé. Visual compatibility and particle counter evaluations of syringes of intramuscular psychotropic coadministered solutions. Eur J Hosp Pharm 2023; 30: e97–e100.
11. Batista Leal KD, Leopoldino RWD, Martins RR, Veríssimo LM. Potential intravenous drug incompatibilities in pediatric unit. Einstein 2016; 14: 185–9.
12. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. Eur J Clin Pharmacol 2019; 75: 179–87.
13. Dickman A, Bickerstaff M, Jackson R, Schneider J, Mason S, Ellershaw J. Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. BMC Palliative Care 2017; 16: 22.
14. Nikolic B, Jankovic S, Stojanov O, Popovic J. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions. Cent Eur J Med 2014; 9: 348–56.
15. WHO Collaborating Centre on Drug Statistics Methodology. ACT/DDD Index 2023. Oslo: World Health Organization, 2023. ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index)).
16. Infostab Stabilis 4.0. List of Drugs: monographie. Heillecourt: Infostab, 2024. (<https://www.stabilis.org>).
17. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije Humani lekovi: pretraživanje humanih lekova. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2024. (<https://www.alims.gov.rs>).
18. Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. Pharm World Sci 2000; 22: 88–91.
19. Lao GC, Reyes MR, Turet JR, Dot MP, Muner DS, Cabezas CL. Compatibility of drugs administered as Y-site infusion in intensive care units: a systematic review. Med Intensiva 2020; 44: 80–7.
20. Wagner LAF, Neining MP, Hensen J, Zube O, Bertsche T. Avoiding incompatible drug pairs in central-venous catheters of patients receiving critical care: algorithm-base analysis and staff survey. Eur J Clin Pharmacol 2023; 79: 1081–9.
21. Paes GO, Moreira SO, Moreira MB, Martins TG. Drug incompatibility in the ICU: review implications in nursing practice. Rev Eletr Enf 2017; 19: a20.
22. Roganović NS, Živanović SR. Tretman bola u donjem delu leđa u ambulantni hitne medicinske pomoći. ABC časopis urgentne medicine 2020; 20: 29–42.
23. Polania Gutierrez JJ, Munakomi S. Intramuscular injection. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556121/>).
24. Ata YM, Ahmed MB, Al-Mohannadi FS, Al-Jassim FA, Shabbir A. Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac injection: a case report and review of the literature. J Surg Case Rep 2023; 2023: rjad224.
25. D'Huart E, Vigneron J, Demoré B. physical compatibility of intravenous drugs commonly used in intensive care units: an observational study and physical compatibility laboratory tests on anti-infective drugs. Pharm Technol Hosp Pharm 2019; 4: 29–40.
26. Stawny M, Gostyńska A, Olijańczyk R, Dettlaff K, Jelińska A, Ogrodowczyk M. Stability studies of parenteral nutrition with a high dose of vitamin C. J Oncol Pharm Pract 2020; 26: 1894–902.
27. Takei S, Katsuyama S, Hori Y. Comparison of the physicochemical properties of branded and generic glucose-added maintenance hypotonic infusion fluids to assess the potential for phlebitis and incompatibility with other drugs. Drug Discov Ther 2024; 18: 71–4.
28. Besheer A, Burton L, Galas Jr RJ, et al. An industry perspective on compatibility assessment of closed system drug-transfer devices for biologics. J Pharm Sci 2021; 110: 610–4.
29. Négrier L, Mena AM, Lebuffe G, Odou P, Genay S, Décaudin B. Strategies to prevent drug incompatibility during simultaneous multi-drug infusion in intensive care units: a literature review. Eur J Clin Pharmacol 2021; 77: 1309–21.
30. Kahmann IV, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple "colour code system". Anaesthesist 2003; 52: 409–12. (in German).
31. Kondo M, Tanaka C, Tagami T, et al. Utility of a compatibility chart for continuous infusions in the intensive care unit. J Nippon Med Sch 2022; 89: 227–32.
32. Shinoda Y, Ohashi K, Matsuoka T, Yoshimura T. Analysis of pharmacological interventions among hospitalised patients with COVID 19: a focus on severe cases. Biomed Rep 2022; 18: 11.
33. Mena AM, Négrier L, Treizebré A, et al. Evaluation of strategies for reducing vancomycin-piperacillin/tazobactam incompatibility. Pharmaceutics 2023; 15: 2069.