

# Kvaliteta opisa farmakološke intervencije u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova registriranim u registru ClinicalTrials.gov

---

**Bolić, Adriana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:393672>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-02**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET I MEDICINSKI FAKULTET**

**Adriana Bolić**

**KVALITETA OPISA FARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE U  
KLINIČKIM ISPITIVANJIMA INTERAKCIJA LIJEKOVA  
REGISTRIRANIM U REGISTRU *ClinicalTrials.gov***

**Diplomski rad**

Akademska godina: 2018./2019.

Mentor:

prof. dr. sc. Ana Marušić, dr. med.

Split, veljača 2019.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA**  
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti  
**Znanstveno polje:** Farmacija  
**Nastavni predmet:** Istraživanja u biomedicini i zdravstvu  
**Tema rada** je prihvaćena na \_\_\_ sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na \_\_\_ sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i \_\_\_ sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta  
**Mentor:** prof.dr.sc. Ana Marušić, dr.med.  
**Pomoć pri izradi:** Diana Jurić, mag. pharm.

### **KVALITETA OPISA FARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE U KLINIČKIM ISPITIVANJIMA INTERAKCIJA LIJEKOVA REGISTRIRANIM U REGISTRU *ClinicalTrials.gov***

Adriana Bolić, 106

**Sažetak: Cilj istraživanja:** Glavni je cilj ovoga istraživanja utvrditi koliko je cjelovito opisan lijek kao intervencija registriran u pododjeljku *Intervention* u registru *ClinicalTrials.gov* u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova koja su intervencijskog dizajna i koja su u spomenutom Registru imala naveden samo jedan ili najviše dva različita lijeka kao intervenciju. **Materijal i metode:** U naprednu tražilicu registra *ClinicalTrials.gov* (u okviru većeg istraživanja čiji je dio ova pilotna studija) upisan je ključni pojam za pretraživanje “drug-drug interaction(s)” te su identificirana sva klinička ispitivanja koja su 1) imala registracijski NCT broj, 2) bila registrirana 16. listopada 2015. ili prije, te 3) bila označena kao zatvorena i dovršena. Dva su istraživača (AB i DJ) provela nezavisnu probnu ekstrakciju podataka za slučajni uzorak od 10% ispitivanja, te je tada utvrđen završni ekstrakcijski protokol. Prikupljene su informacije za 12 stavki iz TIDieR liste za provjeru. Podatci su obrađeni u Excelu, a opisna analiza izvedena je uz statistički program MedCalc, verzija 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). **Rezultati:** Većina intervencija nije imala prikladan opis farmakološke intervencije i navedene sve potrebne podatke sukladno s preporukama iz TIDieR liste za provjeru. Generički naziv lijeka registriran je u 77,0% slučajeva, a trgovački za 25,6% intervencija. Samo poseban kod, korišten je u 21,9% slučajeva. Suprotno preporukama većina intervencija nije imala naveden farmaceutski oblik, a skoro trećina nikakav podatak o dozi, trajanju primjene i putu primjene. Proizvođač je naveden u svega 1.2% slučajeva. Više od polovine kliničkih ispitivanja nije imalo navedeno teorijsko objašnjenje ili hipoteze nego samo navedeno ispitivanje farmakokinetičkih ili farmakodinamskih osobitosti, ili sigurnosti primjene. Većina ispitivanja također nije imala navedeno ni mjesto dostave farmakološke intervencije uključenim ispitanicima (72,2%), kao ni osobu koja je bila odgovorna za dostavu intervencije (99,5%). **Zaključci:** Trebali bi postojati stroži zahtjevi prilikom registriranja kliničkih istraživanja farmakoloških intervencija u registru *ClinicalTrials.gov*. Potencijalna rješenja uključuju: bolje regulatorne zahtjeve, proširenje dosadašnjih smjernica za klinička ispitivanja farmakoloških intervencija, strože i opširnije zahtjeve za sve komponente uključene u opis farmakološke intervencije u odjeljku *Descriptive Information* registra *ClinicalTrials.gov*.

**Ključne riječi:** klinička ispitivanja, interakcije lijekova, opis intervencije, TIDieR lista

**Rad sadrži:** 55 stranica, 1 sliku, 7 tablica, 53 literaturne reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. Dr. sc. Ivana Mudnić, doc.	predsjednik
2. Dr. sc. Shelly Pranić	član
3. Prof. dr. sc. Ana Marušić, dr. med.	član-mentor

**Datum obrane:** 21.02.2019.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35. i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2, Split.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Course title:** Biomedical and Health Research  
**Thesis subject** was approved by the Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no.\_\_\_\_ as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no.\_\_\_\_ and Faculty Council of School of Medicine, session no.\_\_\_\_  
**Mentor:** Prof. Ana Marušić, MD PhD  
**Technical assistance:** Diana Jurić, MPharm

### QUALITY OF PHARMACOLOGICAL INTERVENTION DESCRIPTION IN THE CLINICAL INVESTIGATION INTERPRETATION OF THE MEDICINE REGISTERED IN THE REGISTRY

*ClinicalTrials.gov*  
Adriana Bolić, 106

**Summary: Objectives:** The aim of this study is to determine how to fully describe the drug as an intervention registered in the Intervention section of the *ClinicalTrials.gov* Registry in clinical interaction studies involving interventional designs and which has only one or two different drugs in the Register mentioned as an intervention. **Methods:** An advanced search engine for the *ClinicalTrials.gov* (in the scope of a major study part of this pilot study) has included a key term for drug-drug interaction (s), and all clinical trials that have 1) had a registration NCT number, 2) were registered on October 16, 2015 or earlier, and 3) were marked as closed and completed. Two researchers (AB and DJ) carried out an independent random sample extraction for a random sample of 10% of the conducted trials, and a final extraction protocol was then determined. Information for 12 items from TIDieR Checklist was collected. The data were processed in Excel, and a descriptive analysis were performed with the MedCalc statistical version, version 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). **Results:** Most of the interventions did not have a good description of the pharmacological intervention and listed all the required information in accordance with recommendations from the TIDieR checklist. The generic name of the drug was registered in 77,0% cases, and trade name for 25,6% of interventions. 21,9% of the cases included just the special code. Contrary to recommendations most interventions did not have the indicated pharmaceutical form and almost one third of them did not have information about dose, duration of use, or route of administration. The manufacturer is listed in only 1,2% of cases. More than half of the clinical trials did not have a theoretical explanation or the hypothesis mentioned above, but only the pharmacokinetic or pharmacodynamic specificity test or the safety of the application. Most of the studies also had no mention of the delivery of the pharmacological intervention to the patients (72,2%), nor the person responsible for the intervention (99,5%). **Conclusions:** There should be more stringent requirements when registering clinical studies of pharmacological interventions in the *ClinicalTrials.gov* register. Potential solutions include: better regulatory requirements, extension of the current guidelines for clinical trials of pharmacological interventions, stricter and more extensive requirements for all components included in the description of pharmacological intervention in the Descriptive Information Registry *ClinicalTrials.gov* section.

**Key words:** clinical trials, drug-drug interactions, description of interventions, TIDieR

**Thesis contains:** 55 pages, 1 figure, 7 tables, 53 references

**Original in:** Croatian

#### Defence committee:

1. Dr. sc. Ivana Mudnić, doc.	chair person
2. Dr. sc. Shelly Pranić	member
3. Prof. Ana Marušić, MD PhD	supervisor

**Defence date:** February 21, 2019.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35. and Library of School of Medicine, Šoltanska 2, Split.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	9
2.1. Cilj istraživanja .....	10
2.1. Hipoteza .....	10
3. METODE .....	11
3.1. Ustroj istraživanja .....	12
3.2. Uzorak .....	12
3.2.1. Identifikacija registriranih kliničkih ispitivanja interakcija lijekova.....	12
3.3. Prikupljanje podataka iz registra <i>ClinicalTrials.gov</i> .....	13
3.4. Unos podataka i statistička raščlamba .....	15
3.5. Etička načela .....	15
4. REZULTATI.....	16
5. RASPRAVA.....	30
6. ZAKLJUČCI .....	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	38
8. SAŽETAK .....	43
9. SUMMARY .....	46
10. ŽIVOTOPIS .....	49

## **ZAHVALA**

Ovaj je diplomski rad napravljen kao dio većeg istraživanja, točnije doktorske disertacije Diane Jurić, mag. pharm. Osobno sam sudjelovala u ekstrakciji i statističkoj obradi 645 farmakoloških intervencija iz odabranih kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru *ClinicalTrials.gov*. Koautorica sam na članku koji je u pripremi za publikaciju u znanstvenom časopisu *Journal of Clinical Epidemiology*: Jurić D, Bolić A, Pranić S, Marušić A „Completeness of intervention description in drug-drug interaction trials in *ClinicalTrials.gov*: a cross-sectional study“.

*Posebnu zahvalu uputila bih upravo Diani Jurić, mag. pharm. i prof. dr. sc. Ana Marušić, dr. med. na ukazanom povjerenju, mentorstvu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala dragim prijateljima što su mi omogućili da osim studiranja, u Splitu pronađem svoj drugi dom.*

*Također, hvala i mojim roditeljima na beskrajnoj ljubavi i potpori tijekom cijelog studija.*





## **1. UVOD**

Kliničko ispitivanje je prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) "svako ispitivanje koje podvrgava jednog čovjeka ili više ljudi zdravstvenim intervencijama kako bi se procijenili učinci na zdravstvene ishode" (1). Hrvatski Zakon o lijekovima definira kliničko ispitivanje kao "svako ispitivanje na ljudima namijenjeno otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških i/ili drugih farmakodinamičkih učinaka jednoga ili više ispitivanih lijekova i/ili otkrivanju nuspojava jednoga ili više ispitivanih lijekova, i/ili ispitivanju apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja jednoga ili više ispitivanih lijekova, a u svrhu utvrđivanja sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti" (2).

Danas se u aktivnim kliničkim ispitivanjima nalazi gotovo 4.000 eksperimentalnih lijekova, a taj će se broj i dalje nastaviti povećavati kako dolazi do napretka u otkrivanju bolesti, razumijevanju uzroka akutnih i kroničnih bolesti te pojavi medicinskih inovacija. U ne tako dalekoj budućnosti klinička će se ispitivanja integrirati s elektroničkim zdravstvenim zapisima, te biti predmetom rasprave tijekom rutinskih posjeta liječniku. U ovom trenutku, većina ljudi nije svjesna koje im mogućnosti otvaraju klinička ispitivanja. Najčešći razlog informiranja jest prilikom suočavanja sa iznenadnom dijagnozom ozbiljne, često smrtonosne bolesti, za koju nema dostupnih ili prikladnih lijekova na tržištu. Informacije o kliničkim ispitivanjima najčešće dolaze od liječnika, medicinskih sestara, prijatelja, obitelji ili osobnog pretraživanja na internetu ili u novinama. Bez obzira na izvor, pacijent mora brzo prikupiti informacije kako bi donio važnu odluku o tome hoće li sudjelovati (3).

Bez potpuno objavljenog opisa intervencije u bazama kliničkih ispitivanja, liječnici i pacijenti ne mogu se u potpunosti pouzdati ni u rezultate kliničkih ispitivanja, niti ih drugi istraživači mogu ponoviti ili koristiti (4). Procjenjuje se da je u bilo kojem medicinskom području čak 60% objavljenih istraživanja imalo nepotpune intervencijske detalje (5). Nedavna studija objavljena 2014. godine procijenila je 98 randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja (engl. *randomised controlled trial*, RCT) objavljenih u časopisu *Health*

Technology Assessment, pokazala je kako ključne komponente o intervenciji nedostaju u čak 69,4% slučajeva (6).

U posljednjih 20 godina razvijen je skup općih smjernica za promicanje boljeg i dosljednijeg izvještavanja o istraživanju. Između 1996. i 2010. godine CONSORT smjernice (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*), kao i sve daljnje revidirane verzije objavljene su kako bi značajno poboljšale kvalitetu izvještavanja o kliničkim ispitivanjima u znanstvenim časopisima (7). Stavka koja se odnosila na opis intervencije bila je vrlo općenita u revidiranoj verziji CONSORT smjernica iz 2001. godine, ali je u proširenju CONSORT smjernica iz 2008. godine (engl. *CONSORT for Trials Assessing of Non-pharmacologic Treatments*) (8) i smjernica iz 2010. godine (9) sadržavala značajnije više detalja. Istraživači trebaju detaljno opisati svaku intervenciju primijenjenu eksperimentalnim skupinama, uključujući i one primijenjene kontrolnim skupinama. Opis bi trebao omogućiti kliničaru sve potrebne informacije kako bi jednako mogao primijeniti ispitivanu intervenciju (5). Za lijek kao intervenciju, informacije bi trebale uključivati naziv lijeka, dozu, način primjene (kao što je oralno, intravenski), vrijeme i trajanje primjene, uvjeti pod kojima se primjenjuju intervencije i režim titriranja, ukoliko je primjenjivo. Ako se kontrolnoj skupini primjenjuje "zlatni standard u terapiji", važno ga je temeljito opisati. Ako se kontrolnoj ili intervencijskoj skupini primjenjuje kombinacija intervencija, istraživači bi trebali osigurati temeljit opis svake intervencije, objašnjenje redosljeda prema kojem se kombinacija intervencija uvodi ili povlači, te razlog, ukoliko je moguće (10). Bez obzira na taj napredak, specifične preporuke o tome kako detaljno izvijestiti o primijenjenoj intervenciji ostaju vrlo ograničene (11).

Osim CONSORT smjernica, postoje i SPIRIT smjernice, odnosno „Preporuke o opisu protokola za intervencijske pokuse“ (engl. *Standard Protocol Items Recommendations for Interventional Trials*) (12). Navedeno je novija smjernica za opis protokola kliničkih ispitivanja, koja je objavljena kako bi poboljšala njihov dizajn. Od ukupno 33 stavke ovih

smjernica (4,12), o opisu intervencije raspravlja se u višekomponentnoj stavci 11. Za lijekove, biološke tvari ili placebo, opis protokola treba uključivati: generičko ime, proizvođača, sastavne komponente, put primjene i interval doziranja (uključujući titriranje i razdoblje uvođenja, ukoliko je primjenjivo) (13,14). Opis nefarmakoloških intervencija kao što su medicinski proizvodi, procedure, modeli skrbi ili savjetovanja, općenito su složeniji i zahtijevaju cijeli niz dodatnih pojedinosti, pogotovo o pojedincima koji ih primjenjuju na ispitanicima, kao što je razina stručnosti i specifična obuka (npr. za kirurge, psihologe, fizioterapeute). Intervencije koje se sastoje od "uobičajene skrbi" ili "standarda skrbi" zahtijevaju daljnju razradu u protokolu, budući da postoje značajne varijacije s obzirom na istraživačke centre i pacijente, kao i duljinu trajanja ispitivanja (12). Detalji koji su uključeni ipak kao da su nedovoljni kako bi adekvatno opisali intervencije, posebno nefarmakološke (11).

Najbliži korak prikladnom obrascu izvještavanja o intervencijama postignut je donekle u „Predlošku za opisivanje i replikaciju intervencije“ (engl. Template for Intervention Description and Replication, TIDieR) (4), koji je nastavak CONSORT smjernica iz 2010. godine (stavka 5) (15) i SPIRIT smjernica iz 2013. godine (stavka 11) (12). Popis za provjeru TIDieR sastoji se od 12 stavaka koje je zajedno razvila međunarodna skupina stručnjaka u ovom području. Te stavke predstavljaju minimalne informacije preporučene za prikladno opisivanje intervencije. Također, sve dodatne informacije koje mogu poboljšati replikaciju intervencija moraju biti uključene (ako je moguće u samom tekstu članku, ako ne, onda kao dopunski materijal). TIDieR predložak detaljno razrađuje pitanja na koja je potrebno odgovoriti da bi se intervencija smatrala dovoljno dobro opisanom: "Zašto", "Što", "Kako", "Gdje", "Kada i koliko", "Promjene i koliko dobro". Primarni je cilj poboljšati izvještavanje o terapijskim intervencijama u kliničkim ispitivanjima, međutim, TIDieR se može smatrati

značajnom podrškom za opisivanje bilo koje vrste intervencije unutar bilo kojeg tipa studijskog dizajna (11).

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova ispituje se interaktivni potencijal jednog ili više lijekova na drugi. Stoga je izuzetno važno da svaka od primijenjenih farmakoloških intervencija bude detaljno i potpuno opisana. Interakcije na relaciji lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*, DDI) rastuća su prijetnja javnom zdravstvu. Samo u SAD-u svake godine uzrok su 136,1 milijuna posjeta hitnoj službi (16) i 34,1 milijuna bolničkih troškova (17). Prema tim podacima, broj prijema u hitnu pomoć zbog interakcija lijekova je skoro 74000 puta godišnje, dok bolnice hospitaliziraju gotovo 195 000 pacijenata godišnje. Ne iznenađuje stoga kako interakcije lijekova doprinose povećanju troškova i trajanju bolničkih boravaka (18). S obzirom na činjenicu da je istodobna primjena više lijekova sve češća, očekuje se povećanje i učestalosti pojave interakcija lijekova. Prema podacima američkog Centra za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. *Center for disease control and prevention*, CDC), postotak populacije u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) koja je primjenjivala barem jedan receptni lijek u mjerenom intervalu od posljednjih 30 dana povećao se s 39,1% zabilježenih od 1988. do 1994. na čak 47,5% u razdoblju od 2007. do 2010. Tijekom tog istog razdoblja, postotak Amerikanaca koji su uzimali tri ili više lijekova na recept porastao je s 11,8% na 20,8%, a postotak uzimanja pet ili više lijekova povećao se s 4,0% na 10,1% (19). Polifarmacija je osobito česta među starijim osobama, što ih čini posebno osjetljivim na interakcije lijekova. U prethodno navedenoj studiji iz 2007. godine, interakcije lijekova uzrokovale su ukupno 4,8% hospitalizacija među starijim osobama, povećavajući njihov rizik gotovo 8,5 puta u odnosu na opću populaciju (20).

Interakcije su ponekad bile i uzrokom povlačenja lijekova s tržišta (**Tablica 1**), ali čak i u takvim slučajevima obično su bili dostupni pacijentima cijeli niz godina prije povlačenja (21,22). Iako *in vitro* laboratorijske studije mogu pomoći otkriti interaktivni

potencijal pojedinih lijekova, poteškoće u prepoznavanju u kliničkoj praksi, ovisnost o dozi, proces dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te genetske i demografske varijacije mogu odgoditi daljnje otkrivanje svih potencijalnih interakcija (20). Na primjer, nije realno očekivati da liječnici sami primjećuju i dokumentiraju većinu interakcija lijekova. Pacijenti koji uzimaju višestruke lijekove često imaju višestruke komorbiditete, stoga je teško odrediti jesu li štetni događaji posljedica nuspojava jednog lijeka, interakcije između dva ili više lijekova, ili pak pogoršanja bolesnikove osnovne bolesti. Osim toga, broj pacijenata koji primjenjuju određenu kombinaciju lijekova, posebno u jednoj ambulanti ili bolnici, može biti mali, što sprječava liječnike da prepoznaju obrasce interakcija unutar vlastite skupine pacijenata. Neke su interakcije lijekova ovisne o dozi, što znači da mogu biti neprepoznatljive ako pacijent nije doziran najvišom dozom odobrenog raspona za jedan ili oba lijeka (20).

Osim toga, interakcije lijekova često je teško promatrati u kliničkom ispitivanju prije nego se lijek pojavi na tržištu. Klinička ispitivanja faze III, posljednja faza istraživanja prije ulaska lijeka na tržište, obično uključuju samo 1000 do 3000 bolesnika. Ako ispitivana aktivna supstanca ulazi u interakciju s lijekom koji se obično ne propisuje među članovima ispitivane populacije, ili ako je interakcija slaba ili rijetka, malo će koji ispitanik doživjeti simptome povezane s nastalom interakcijom tijekom istraživanja. Stoga ne čudi da su poznate interakcije lijekova one koje uzrokuju najučestalije i najozbiljnije nuspojave, ili one koji se pojavljuju između najčešće propisanih skupina lijekova (20).

Konačno, pojedinci s određenim genetskim predispozicijama osjetljiviji su na učinke određenih lijekova (23,24) i imaju veće šanse da dožive štetne učinke lijekova (25) od drugih. Stoga bismo mogli očekivati da se interakcije lijekova češće pojavljuju među određenim genetskim subpopulacijama, kao što su, na primjer, ljudi s mutacijama transportnih gena, ili oni koji su "brzi" ili "spori" metabolizatori. Osim toga, i demografske značajke, odnosno

razlike u dobi, spolu, rasi/etničkoj pripadnosti, težini i visini, među ostalim čimbenicima mogu utjecati na pojavu varijacija u učinku istodobno primijenjenih lijekova (23,26,27).

**Tablica 1.** Primjeri poznatih interakcija pojedinih farmakoloških intervencija

Godina prijave	Kombinacija lijekova	Štetni učinci	Literatura
1990.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketokonazol</li> <li>• Terfenadin</li> </ul>	Ventrikularne aritmije	(28)
1993.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astemizol<sup>a</sup></li> <li>• CYP3A4 inhibitori (sok od ananasa, eritromicin)</li> </ul>	Produžen QTc interval, aritmije	(22)
1997.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorivudin</li> <li>• Fluorouracil</li> </ul>	Fatalna toksičnost	(29)
1998.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mibefradil<sup>a</sup></li> <li>• Kardioaktivni lijekovi; uključujući beta blokatore i statine</li> </ul>	Bradikardija, rabdomioliza	(21,30)
1998.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klozapin</li> <li>• Fluoksetin</li> </ul>	Smrt uslijed depresije živčanog, respiratornog i kardiovaskularnog sustava	(31)
2005.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klaritromicin</li> <li>• Kolhicin</li> </ul>	Smrt kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom	(32)
2008.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varfarin</li> <li>• Antibiotici</li> </ul>	Gastrointestinalno krvarenje	(33)
2008.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propofol, metilprednizolon, ciklosporin</li> <li>• Kolhicin, simvastatin</li> </ul>	Fatalna toksična miopatija	(34)
2011.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pravastatin</li> <li>• Paroksetin</li> </ul>	Povišena razina glukoze u krvi	(35)

Izvor: preuzeto iz članka (20).

<sup>a</sup>Mibefradil i astemizol povučeni su s tržišta zbog interakcija sa drugim lijekovima, iako su obje farmakološke intervencije smatrane sigurnima kada se primjenjuju same.



Unatoč svemu navedenom, primarni podatci o interakcija lijekovima potječu iz *in vitro* i *in vivo* kliničkih ispitivanja i tvore osnovicu podataka za dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Dodatni podatci prikupljaju se nakon odobrenja, spontanom prijavljivanjem interakcija, ili provođenjem različitih postmarketinških istraživanja. Stoga je izuzetno bitno da su podatci iz kliničkih ispitivanja objavljeni precizno i s dovoljno detalja. Provedena istraživanja o potpunosti opisa intervencije većinom su usmjerena na podatke objavljene u znanstvenim člancima, a ne na sami registar kliničkih ispitivanja. Registar *ClinicalTrials.gov* najveći je javno dostupni registar kliničkih ispitivanja koji je namijenjen pacijentima, kliničarima, provoditeljima kliničkih istraživanja i znanstvenicima (36). Spomenuti registar trenutno uključuje podatke o malo manje od 300.000 kliničkih istraživanja. Stoga je važno odrediti postoji li dosljedan i sveobuhvatan način izvještavanja o primijenjenim farmakološkim intervencijama, kao temelj medicine zasnovane na dokazima.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Glavni je cilj ovoga istraživanja utvrditi koliko je cjelovito opisan lijek kao intervencija registriran u pododjeljku *Intervention* u registru *ClinicalTrials.gov* u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova koja su intervencijskog dizajna i koja su u spomenutom Registru imala naveden samo jedan ili najviše dva različita lijeka kao intervenciju.

## **2.2. Hipoteza**

Registrirane informacije o lijekovima kojima se ispituje mogućnost interakcije s drugim lijekovima uvijek su cjelovite i sadrže sve od navedenog: generički naziv lijeka, farmaceutski oblik, dozu, interval doziranja, trajanje i put primjene lijeka.

### **3. METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Presječno pilotno istraživanje načina deskripcije lijeka kao intervencije u odabranim zatvorenim i dovršenim kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova registriranim u registru *ClinicalTrials.gov*. Ovo istraživanje dio je većeg opažajnog istraživanja o obilježjima registriranih kliničkih ispitivanja interakcija lijekova (37).

### **3.2. Uzorak**

#### **3.2.1. Identifikacija registriranih kliničkih ispitivanja interakcija lijekova**

Lijek je u okviru većeg istraživanja (37) bio definiran kao bilo koja tvar, receptnog ili bezreceptnog načina propisivanja, namijenjena za dijagnozu, ublažavanje, liječenje ili prevenciju bolesti (38), uključujući cjepiva i biološke lijekove, ali ne hranu i dodatke prehrani. Definicija interakcije na relaciji lijek-lijek uključivala je promjenu učinka jednog lijeka, na klinički značajan način, zbog istovremene primjene drugog(ih) lijeka(ova) (39). Dana 16. listopada 2015. godine u naprednu tražilicu registra *ClinicalTrials.gov* (u okviru većeg istraživanja čiji je dio ova pilotna studija) upisan je ključni pojam za pretraživanje “*drug-drug interaction(s)*” te su identificirana sva klinička ispitivanja koja su 1) imala *ClinicalTrials.gov* registracijski NCT broj (engl. *National Clinical Trial number*), 2) bila registrirana 16. listopada 2015. ili prije, te 3) bila označena kao zatvorena i dovršena klinička ispitivanja (engl. *Closed and Completed Studies*). Kliničko ispitivanje registrirano u registru *ClinicalTrials.gov* bilo je definirano kao kliničko ispitivanje interakcija lijekova ukoliko je interakcija lijekova bila navedena u naslovu kliničkog ispitivanja, kao cilj ispitivanja ili istraživano zdravstveno stanje, ili pak kao mjera ishoda.

Kriteriji isključenja odnosili su se na klinička ispitivanja koja su:

1. promijenila regrutacijski status tijekom vađenja podataka iz registra,

2. imala pogrešno navedene riječi “*drug*” i/ili “*interaction*” u registriranim podacima, s obzirom da nisu zapravo istraživala interakcije lijekova,
3. istraživala interakcije između lijeka i različite hrane,
4. istraživala interakcije lijeka i biljnog pripravka koji nije bio registriran kao lijek u pododjeljku *Intervention* registra *ClinicalTrials.gov*,
5. istraživala interakcije između lijeka i dodatka prehrani, te ona koja su
6. istraživala interakciju između lijeka i tvari koje imaju farmakološku aktivnost, ali ne i medicinsku primjenu, što u ovom istraživanju nije uključeno našom postavljenom definicijom lijeka (etanol, 3,4-metilendioksimetamfetamin [MDMA], kokain, nikotin i marihuana vezani uz pušenje).

Klinička ispitivanja koja su istraživala ekstrakt biljke *Cannabis sativa L.*, *Sativex*, ili sintetski  $\Delta$ 9-tetrahidrokanabinol, *Dronabinol*, bila su uključena jer oba lijeka imaju važeća odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Sljedeće tvari bile su klasificirane kao dodatci prehrani, a ne lijekovi: vitamini, minerali, omega-3 masne kiseline, njihove fiksne kombinacije i probiotici, budući da su bili označeni kao dodatci prehrani u pododjeljku *Intervention* odjeljka *Descriptive Information* ili su ispitivani u dozama koje su najčešće zastupljene u dodatcima prehrani. Biljni pripravci klasificirani su kao lijek isključivo ukoliko je registrirani tip intervencije u odjeljku *Intervention* bio lijek (40).

U ovo pilotno istraživanje i daljnju analizu uključena su odabrana klinička intervjenska ispitivanja interakcija lijekova koja su imala jedan ili dva lijeka registrirana kao intervenciju u pododjeljku *Intervention* odjeljka *Descriptive Information* u registru *ClinicalTrials.gov*.

### **3.3. Prikupljanje podataka iz registra *ClinicalTrials.gov***

Dva su istraživača (AB i DJ) provela nezavisnu probnu ekstrakciju podataka za slučajni uzorak od 10% ispitivanja uključenih u kohortu za analizu, te je tada utvrđen završni

ekstrakcijski protokol. Kako bi se utvrdila sveobuhvatnost opisa farmakološke intervencije u odjeljku *Descriptive Information* registra *ClinicalTrials.gov*, prikupljene su informacije za sljedećih 12 stavki iz TIDieR liste za provjeru:

**TIDieR stavka 1.** Brief name; kratki naziv intervencije, koji uključuje generički naziv, skraćenicu generičkog naziva ili posebni kod,

**TIDieR stavka 2.** Why; objašnjenje, teorijska podloga ili svrha,

**TIDieR stavka 3.** What – materials; proizvođač ili zaštićeni naziv lijeka, farmaceutski oblik,

**TIDieR stavka 4.** What – procedures; svi postupci, aktivnosti i procesi tijekom primjene intervencije, odnosno protokol primjene intervencije,

**TIDieR stavka 5.** Who provided; osoba odgovorna za primjenu intervencije ispitanicima (postojanje informacija o stručnosti i obuci navedene osobe nije bilo bilježeno, budući da se u slučaju primjene lijeka kao intervencije rijetko navodila i osoba odgovorna za primjenu intervencije),

**TIDieR stavka 6.** How; put primjene,

**TIDieR stavka 7.** Where; opis mjesta na kojem se intervencija primjenjuje ispitanicima, potrebna infrastruktura ili ostale relevantne značajke (npr. naziv države, javna ili privatna zdravstvena ustanova, razina zdravstvene ustanove),

**TIDieR stavka 8.** When and how much; naveden interval doziranja, trajanje primjene intervencije, doza,

**TIDieR stavka 9.** Tailoring; ukoliko je intervencija bila personalizirana, prilagođena ili doza titrirana za jednog ili nekoliko ispitanika, ali ne kod svih, opisane promjene (što, zašto, kada i kako),

**TIDieR stavka 10.** Modifications; ukoliko je intervencija promijenjena na razini cijele studije, opisane promjene (što, kako, kada i zašto),

**TIDieR stavka 11.** How well – planned; naveden način mjerenja suradljivosti ispitanika tijekom primjene intervencije, ili opis bilo kakvih korištenih strategija za povećanje suradljivosti ispitanika,

**TIDieR stavka 12.** How well – actual; naveden broj ispitanika s bilo kakvim zabilježenim promjenama u intervalu doziranja, trajanju primjene, primijenjenoj dozi ili suradljivosti u odnosu na ono što je bilo planirano, odnosno do koje mjere se sve planirano podudara sa zaista ostvarenim.

U slučaju dvije farmakološke intervencije, ekstrahirani su svi navedeni podatci za obje.

Osim podataka obuhvaćenih TIDieR listom, bilježilo se i jesu li sve tvari s farmakološkim djelovanjem, primijenjene ispitanicima u istraživačkom periodu od strane ispitivača i koje se po svojim obilježjima mogu smatrati intervencijama, navedene u pododjeljku *Intervention*.

Osim toga, za sve ekstrahirane podatke iz TIDieR liste za provjeru bilježili su se i pododjeljci odjeljka *Descriptive Information* u kojima su ti podatci bili navedeni. Prema dokumentu „*ClinicalTrials.gov Protocol Registration Data Element Definitions for Interventional and Observational Studies*“ u pododjeljcima *Intervention* i *Study Arms* očekuje se najviše detalja o intervenciji (46).

### **3.4. Unos podataka i statistička raščlamba**

Podatci su obrađeni u Excelu, a opisna analiza izvedena je uz statistički program MedCalc, verzija 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

### **3.5. Etička načela**

Istraživanja je opazajno, uključuje analizu podataka iz javnog registra, te stoga nije bila potrebna suglasnost Etičkog povjerenstva nadležne ustanove za predložena istraživanja.

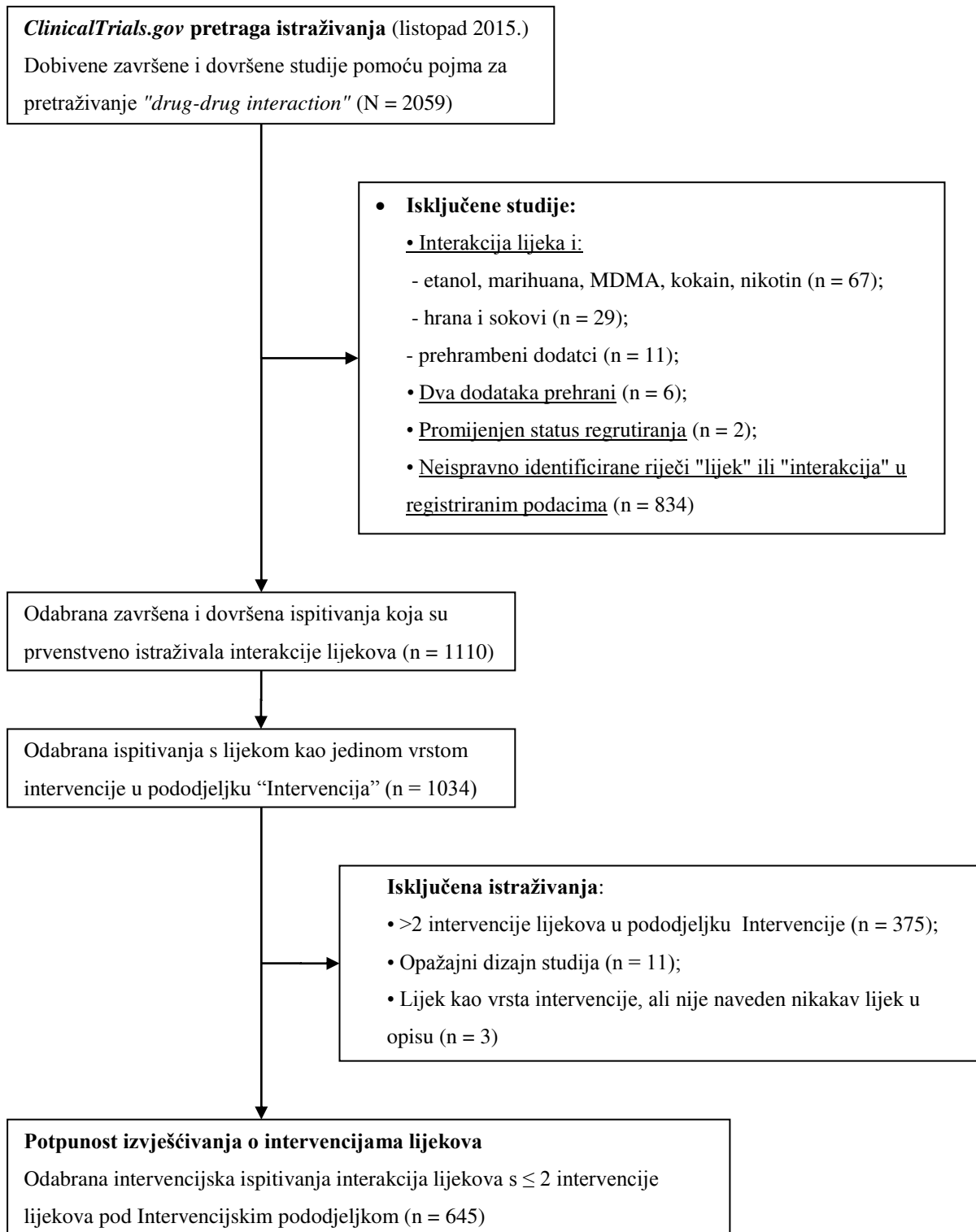


## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Obilježja kliničkih ispitivanja interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov*

U okviru većeg opažajnog istraživanja o obilježjima kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* do 2015. godine (37) korištenjem ključnog pojma za pretraživanje „*drug-drug interaction*“ prvotno je identificirano 2059 kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, od čega ih je ukupno 949 (46,1%) bilo isključeno iz daljnje analize (**Slika 1**).

Od preostalih 1110 kliničkih ispitivanja, većina je bila po vrsti intervencijska (n=1063, 95,8%), i to uglavnom u fazi 1 (n=816, 76,8%), bez zasljepljenja (n=846, 79,6%), i s farmakokinetikom kao završnim ishodom (n=603, 56,7%). Ukriženo ispitivanje bilo je najčešći intervencijski model (n=425, 40,0%).



**Slika 1.** Dijagram za pretraživanje i odabir prihvatljivih intervencijskih ispitivanja interakcije lijekova s  $\leq 2$  registrirane farmakološke intervencije u *ClinicalTrials.gov*

U ovom presječnom pilotnom istraživanju analizirani su podaci ukupno 645 farmakoloških intervencija koje su bile registrirane u pododjeljku *Intervention* odjeljka *Descriptive Information* registra *ClinicalTrials.gov* u odabranim kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova.

Većina je intervencija u ovoj kohorti u odjeljku *Descriptive Information* imala naveden generički naziv, odnosno međunarodni nezaštićeni naziv lijeka (engl. *International Nonproprietary Name*, INN) (n=497, 77,0%, **Tablica 2**). Za više od petine lijekova registriranih kao intervencija, INN nije uopće bio nigdje naveden (n=146, 22,6%, **Tablica 2**). U ovoj kohortnoj skupini zabilježen je trgovački ili zaštićeni naziv lijeka (engl. *trade name*) za ukupno 165 farmakoloških intervencija (25,6%, **Tablica 2**). Proizvođač je naveden u značajno malom broju kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, svega za malo više od 1% intervencija registriranih u pododjeljku *Intervention* odjeljka *Descriptive Information*. Samo su dvije intervencije bile označene kao placebo.

**Tablica 2.** Identifikacija farmakoloških intervencija registriranih u odabranim kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov*

<b>Opis intervencije</b>	<b>Broj (%) intervencija</b>
<b>Generički naziv (INN)</b>	
Navedeno za jednu aktivnu supstancu	469 (72,7)
Navedeno za fiksnu kombinaciju	28 (4,3)
Placebo	2 (0,3)
Nijedan podatak nije naveden	146 (22,6)
<b>Poseban kod<sup>a</sup></b>	
Navedeno	260 (40,3)
Placebo	2 (0,3)
Nijedan podatak nije naveden	383 (59,4)
<b>INN skraćenica<sup>b</sup></b>	
Navedeno	61 (9,5)
Placebo	2 (0,3)
Nijedan podatak nije naveden	582 (90,2)
<b>Trgovački naziv</b>	
Navedeno	165 (25,6)
Placebo	2 (0,3)
Nijedan podatak nije naveden	478 (74,1)
<b>Proizvođač</b>	
Navedeno	8 (1,2)
Placebo	2 (0,3)
Nijedan podatak nije naveden	635 (98,4)

<sup>a</sup>Uključuje specifičnu kombinaciju slova i brojeva kao što je GSK1349572, gdje slova mogu, ali ne moraju biti kratica farmaceutske tvrtke (kao što je GlaxoSmithKline u ranije spomenutom primjeru).

<sup>b</sup>Uključuje kombinaciju slova ili određeno slovo koje označava službeni generički naziv lijeka, kao što je RIF ili R za rifampin.

Od ukupno 645 farmakoloških intervencija čak više od petine imalo je registriran isključivo poseban kod kao jedino identifikacijsko obilježje (n=141, 21,9%, **Tablica 3**). Kombinacija generičkog imena lijeka i posebnog koda zabilježena je u 87 intervencija (13,5%, **Tablica 3**), dok je za njih 6, uz navedeno, korištena i INN skraćenica (0,9%, **Tablica 3**). Zanimljivo je da za tri lijeka kao registrirane intervencije nije navedeno nikakvo identifikacijsko obilježje, već samo farmakološka podskupina.

**Tablica 3.** Sumarni pregled identifikacijskih obilježja farmakoloških intervencija iz odabranih kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru *ClinicalTrials.gov*

<b>Identifikacijsko obilježje</b>	<b>Broj (%) intervencija</b>
Samo generičko ime (INN)	206 (31,9)
Samo poseban kod <sup>a</sup>	141 (21,9)
Samo trgovački naziv	1 (0,2)
Poseban kod <sup>a</sup> + proizvođač	1 (0,2)
INN + poseban kod <sup>a</sup>	87 (13,5)
INN + trgovački naziv	115 (17,8)
INN + INN skraćenica <sup>b</sup>	33 (5,1)
INN + INN skraćenica <sup>b</sup> + poseban kod <sup>a</sup>	6 (0,9)
INN + INN skraćenica <sup>b</sup> + trgovački naziv	19 (2,9)
INN + poseban kod <sup>a</sup> + trgovački naziv	23 (3,6)
INN + poseban kod <sup>a</sup> + proizvođač	1 (0,2)
INN + trgovački naziv + proizvođač	4 (0,6)
INN + INN skraćenica <sup>b</sup> + poseban kod <sup>a</sup> + trgovački naziv	1 (0,2)
INN + INN skraćenica <sup>b</sup> + trgovački naziv +	2 (0,3)

proizvođač	
Nije naveden INN, samo farmakološka podskupina <sup>c</sup>	3 (0,5)
Placebo	2 (0,3)

*Skraćenica:* INN, International Nonproprietary Name (generički naziv).

<sup>a</sup>Uključuje specifičnu kombinaciju slova i brojeva kao što je GSK1349572, gdje slova mogu, ali ne moraju biti kratica farmaceutske tvrtke (kao što je GlaxoSmithKline u ranije spomenutom primjeru).

<sup>b</sup>Uključuje kombinaciju slova ili određeno slovo koje označava službeni generički naziv lijeka, kao što je RIF ili R za rifampin.

<sup>c</sup>Primjeri kao GK Activator (NCT00377442).

Od farmaceutskih obilježja primijenjenih intervencija iz odabranih kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u pododjeljku *Intervention* odjeljka *Descriptive Information* važno je istaknuti kako podatci za farmaceutski oblik nisu bili uopće navedeni za više od polovice analiziranih intervencija (n=398, 61,7%, **Tablica 4**), dok doza ispitivanih lijekova nije zabilježena u registru za preko četvrtinu intervencija (n=181, 28,1%). Nijedan podatak o putu primjene farmakoloških intervencija nije bio naveden nigdje u odjeljku *Descriptive Information* za 31,3% intervencija (n=202, **Tablica 4**). Za 11,3% intervencija put primjene se mogao zaključiti samo iz navedene farmaceutske formulacije (n=73, **Tablica 4**). Interval doziranja bio je sasvim jasno naveden za 276 registriranih farmakoloških intervencija (42,8%), dok su u registriranim podacima za trećinu intervencija korišteni samo izrazi kao *single dose*, *multiple dose* ili *repeated dose* (n=217, 33,6%, **Tablica 4**).

**Tablica 4.** Farmaceutska obilježja primijenjenih intervencija iz odabranih kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru *ClinicalTrials.gov*

Opis intervencije	Broj (%) intervencija
<b>FARMACEUTSKI OBLIK</b>	
❖ <b>Jedan oblik za određeni lijek</b>	<b>244 (37,8)</b>
Podatci jasno navedeni	242 (37,5)
Podatci nisu jasni <sup>a</sup>	2 (0,3)
❖ <b>Više oblika za određeni lijek</b>	<b>3 (0,5)</b>
Podatci jasno navedeni	3 (0,5)
❖ <b>Nijedan podatak nije naveden</b>	<b>398 (61,7)</b>
<b>DOZA</b>	
Podatci jasno navedeni	462 (71,6)
Placebo bez ikakvog podatka	2 (0,3)
Nijedan podatak nije naveden	181 (28,1)
<b>PUT PRIMJENE</b>	
❖ <b>Jedan put primjene za određeni lijek</b>	<b>438 (67,9)</b>
Podatci jasno navedeni	365 (56,6)
Samo farmaceutska formulacija	73 (11,3)
❖ <b>Više puteva primjene za određeni lijek</b>	<b>207 (32,1)</b>
Podatci jasno navedeni	5 (0,8)
❖ <b>Nijedan podatak nije naveden</b>	<b>202 (31,3)</b>
<b>INTERVAL DOZIRANJA</b>	
Jedan ili više intervala doziranja navedeno jasno	276 (42,8)
Korišteni samo izrazi „ <i>single, multiple or repeated dose</i> “	217 (33,6)
Podatci nisu jasni <sup>b</sup>	11 (1,7)
Samo ukupna dnevna doza	25 (3,9)



Nije navedeno	116 (18,0)
<b>TRAJANJE PRIMJENE</b>	
Navedeno jasno	414 (64,2)
Podatci nisu jasni <sup>b</sup>	6 (0,9)
Nijedan podatak nije naveden	225 (34,9)

<sup>a</sup>Korišten izraz broj u kombinaciji sa slovom T (npr. 1T), što bi trebalo označavati broj tableta.

<sup>b</sup>Najčešće naveden samo broj tableta ili doza.

Put primjene naveden je isključivo u pododjeljku *Intervention* za 22,6% intervencija (n=146), dok je podatak o putu primjene za drugih 125 intervencija (19,4%, **Tablica 5**) identificiran u jednom ili više drugih pododjeljaka unutar odjeljka *Descriptive Information*, ali ne uključujući ni *Intervention* ni *Study arms*, u kojima bi se najprije očekivali takvi podatci o intervenciji. Ni podatci o intervalu doziranja nisu bili spomenuti u očekivanim pododjeljcima, ali jesu unutar odjeljka *Descriptive Information* za petinu analiziranih farmakoloških intervencija (n=133, 20,6%, **Tablica 5**).

**Tablica 5.** Raspodjela podataka o farmaceutskim obilježjima intervencije unutar odjeljka *Descriptive Information* za odabrana klinička ispitivanja interakcija lijekova

Pododjeljak u odjeljku <i>Descriptive Information</i> <sup>a</sup>	Broj (%) intervencija
<b>FARMACEUTSKI OBLIK:</b>	
<b>❖ Jedan pododjeljak:</b>	<b>167 (25,9)</b>
<i>Intervention</i>	117 (18,1)
<i>Study Arms</i>	19 (2,9)
Ostali	31 (4,8)
<b>❖ Dva ili više pododjeljaka:</b>	<b>80 (12,4)</b>
Uključeni <i>Intervention</i> ili <i>Study Arms</i>	73 (11,3)
Nisu uključeni <i>Intervention</i> ili <i>Study Arms</i>	7 (1,1)
<b>❖ Nije navedeno</b>	<b>398 (61,7)</b>
<b>PUT PRIMJENE:</b>	
<b>❖ Jedan pododjeljak:</b>	<b>257 (39,8)</b>
<i>Intervention</i>	146 (22,6)
<i>Study Arms</i>	27 (4,2)
Ostali	84 (13,0)
<b>❖ Dva ili više pododjeljaka:</b>	<b>186 (28,8)</b>
Uključeni <i>Intervention</i> ili <i>Study Arms</i>	145 (22,5)
Nisu uključeni <i>Intervention</i> ili <i>Study Arms</i>	41 (6,4)
<b>❖ Nije navedeno</b>	<b>202 (31,3)</b>
<b>DOZA:</b>	
<b>❖ Jedan pododjeljak:</b>	<b>203 (31,5)</b>
<i>Intervention</i>	124 (19,2)
<i>Study Arms</i>	34 (5,3)
Ostali	45 (7,0)

<b>❖ Dva ili više pododjeljaka:</b>	<b>259 (40,2)</b>
Uključeni <i>Intervention</i> ili <i>Study Arms</i>	249 (38,6)
Nisu uključeni <i>Intervention</i> ili <i>Study Arms</i>	10 (1,6)
<b>❖ Nije navedeno</b>	<b>183 (28,4)</b>
<b>INTERVAL DOZIRANJA:</b>	
<b>❖ Jedan pododjeljak:</b>	<b>253 (39,2)</b>
<i>Intervention</i>	101 (15,7)
<i>Study Arms</i>	53 (8,2)
Ostali	99 (15,3)
<b>❖ Dva ili više pododjeljaka:</b>	<b>276 (42,8)</b>
Uključeni <i>Intervention</i> ili <i>Study Arms</i>	242 (37,5)
Nisu uključeni <i>Intervention</i> ili <i>Study Arms</i>	34 (5,3)
<b>❖ Nije navedeno</b>	<b>116 (18,0)</b>
<b>TRAJANJE PRIMJENE:</b>	
<b>❖ Jedan pododjeljak:</b>	<b>253 (39,2)</b>
<i>Intervention</i>	116 (18,0)
<i>Study Arms</i>	70 (10,9)
Ostali	67 (10,4)
<b>❖ Dva ili više pododjeljaka:</b>	<b>167 (25,9)</b>
Uključeni <i>Intervention</i> ili <i>Study Arms</i>	157 (24,3)
Nisu uključeni <i>Intervention</i> ili <i>Study Arms</i>	10 (1,6)
<b>❖ Nije navedeno</b>	<b>225 (34,9)</b>

<sup>a</sup>Odjeljak *Descriptive Information* unutar registra *ClinicalTrials.gov* sadrži sljedeće pododjeljke: *Official Title*, *Brief Title*, *Detailed Description*, *Brief Summary*, *Condition*, *Intervention* i *Study Arms*.

Najviše analiziranih farmakoloških intervencija imalo je registriranu primjenu oralnim putem (n=327, 50,7%), dok je za 21 intervenciju ispitivani put bio intravenski (3,3%, **Tablica 6**). Zanimljivo je da je samo po jedna intervencija imala registriranu primjenu pod jezikom ili sublingvalni put primjene, ukapavala se u oko ili se pak primjenjivala u usnoj šupljini.

**Tablica 6.** Učestalost puteva primjene za registrirane farmakološke intervencije u odabranim kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov*

Put primjene	Broj intervencija (%)
Oralni <sup>a</sup>	327 (50,7)
Intravenski <sup>b</sup>	21 (3,3)
Intramuskularni <sup>c</sup>	2 (0,3)
Supkutani (potkožni) <sup>d</sup>	5 (0,8)
Inhalacijski <sup>e</sup>	4 (0,6)
Vaginalni <sup>f</sup>	3 (0,5)
Sublingvalni <sup>g</sup>	1 (0,2)
Okularni <sup>h</sup>	1 (0,2)
Oromukozalni <sup>i</sup>	1 (0,2)
Kombinacija oralnog i intravenskog	5 (0,8)
Nije jasno navedeno	275 (42,6)

<sup>a</sup> Primjena je davanjem lijeka na usta (lat. *per os*)

<sup>b</sup> Igla se uvodi u venu (*intravenous*)

<sup>c</sup> Lijek se injektira u mišić (*intramuscular*)

<sup>d</sup> Lijek se ubrizgava pod kožu (*subcutaneous*)

<sup>e</sup> Udisanjem lijek preko dišnih putova dolazi izravno u pluća (*inhalation*)

<sup>f</sup> Lijek se uvodi u rodnicu (*intravaginal*)

<sup>g</sup> Primjena pod jezik, kako bi se apsorbirao u žilice dna usne šupljine (*sublingual*)

<sup>h</sup> Lijek se ukapava ili nanosi u donju konjunktivalnu vrećicu (*intraocular*)

<sup>i</sup> Lijek se primjenjuje topikalnom irigacijom (ispiranje) ili sa sterilnom gazom, tamponom ili vatom, pokretima laganog brisanja u usnoj šupljini (*oromucosal*)

Najviše kliničkih ispitivanja interakcija lijekova nije imalo navedeno teorijsko objašnjenje ili hipoteze nego samo navedeno ispitivanje farmakokinetičkih ili farmakodinamskih osobitosti, ili sigurnosti primjene (n=378, 58,6%, **Tablica 7**). Većina ispitivanja također nije imala navedeno ni mjesto dostave farmakološke intervencije uključenim ispitanicima (n=466, 72,2%), kao ni osobu koja je bila odgovorna za dostavu intervencije (n=642, 99,5%, **Tablica 7**). Samo četiri klinička ispitivanja navela su način praćenja suradljivosti ispitanika; u jednom od njih lijek je isporučen u posebnim spremnicima koji su imali zatvarače sa ugrađenim elektroničkim nadzorom.

**Tablica 7.** Ostala obilježja opisa farmakološke intervencije u odabranim kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova iz registra *ClinicalTrials.gov*

<b>Opis intervencije</b>	<b>Broj (%) ispitivanja</b>
<b>OBJAŠNENJE, TEORIJA, CILJ ISPITIVANJA</b>	
Navedene hipoteze ili teorijska podloga	252 (39,1)
Navedeno samo da se ispituje farmakokinetika, farmakodinamika ili sigurnost primjene	378 (58,6)
Navedeno samo da se ispituje interakcija lijekova i ništa više	15 (2,3)
<b>MJESTO DOSTAVE INTERVENCIJE ISPITANIKU</b>	
Navedena samo država uključenja ispitanika	36 (5,6)
Naveden jedan istraživački centar ili više njih	83 (12,9)
Navedena razina zdravstvene ustanove	59 (9,1)
Nije navedeno	466 (72,2)
<b>OSOBA ODGOVORNA ZA PRIMJENU INTERVENCIJE</b>	
Navedeno	3 (0,5)
Nije navedeno	642 (99,5)

<b>INDIVIDUALIZACIJA NA RAZINI JEDNOG ISPITANIKA</b>	
Navedeno	45 (7,0)
Nije navedeno	600 (93,0)
<b>STRATEGIJE ADHERENCIJE ZA PRAĆENJE/POBOLJŠANJE</b>	
Navedeno	4 (0,6)
Nije navedeno	641 (99,4)
<b>REZULTATI PRAĆENJA ADHERENCIJE</b>	
Rezultati objavljeni u registru	14 (2,2)
Rezultati poslani registru, ali još nisu objavljeni	80 (12,4)
Rezultati nisu bili navedeni	551 (85,4)

## **5. RASPRAVA**

Ovo presječno istraživanje provedeno je na 645 farmakoloških intervencija iz odabranih kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru *ClinicalTrials.gov* i pretragom medicinske literature pokazalo se kao jedino dosad provedeno istraživanje kvalitete opisa intervencije u jednom javno dostupnom registru kliničkih ispitivanja. Ovim istraživanjem utvrđeno je kako većina intervencija nije imala prikladan opis farmakološke intervencije i navedene sve potrebne podatke sukladno s preporukama iz TIDieR liste za provjeru (4).

Suprotno preporukama iz preporučenog seta podataka za registraciju Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organization, WHO), većina intervencija nije imala naveden farmaceutski oblik, a skoro trećina nikakav podatak o dozi, trajanju primjene i putu primjene istraživanih farmakoloških intervencija. Svjetska zdravstvena organizacija utvrdila je set minimalnih podataka o kliničkom istraživanju koji se moraju navesti u registru kako bi se to istraživanje moglo smatrati potpuno registriranim. Trenutno postoje 24 stavke u spomenutom setu koji je poznat i pod kraticom WHO TRDS (engl. Trial Registration Data Set) (42).

U pododjeljku *Intervention* odjeljka *Descriptive Information* obavezno je navesti za svaku od intervencija kratko ime farmakološke intervencije i opis intervencije. S obzirom na preporučeni način imenovanja intervencija, za farmakološke intervencije potrebno je koristiti generički naziv; a za druge vrste intervencija navesti kratak opisni naziv (42). U našoj kohorti je u 77% slučajeva bio naveden generički naziv, odnosno međunarodno nezaštićeno ime, INN. Za nove lijekove, sukladno preporukama iz WHO TRDS-a, koji u trenutku registracije svog protokola još uvijek nemaju generički naziv, dopušteno je privremeno koristiti kemijsko ime, šifru proizvođača ili serijski broj. Čim se generički naziv uspostavi, potrebno je promijeniti odgovarajuće registrirane zapise u skladu s tim (42). Od 645 registriranih



intervencija zabilježen je trgovački ili zaštićeni naziv lijeka (engl. *trade name*) za ukupno malo više od petine farmakoloških intervencija.

Odjeljak *Descriptive Information* mora biti dovoljno detaljan kako bi bilo moguće razlikovati različite dijelove studije (npr. usporedba različitih doza lijeka) i / ili razlike između sličnih intervencija (npr. usporedba više implantacijskih srčanih defibrilatora). Ispitivanja koja uključuju farmakološke intervencije bi trebala uključivati oblik doziranja, dozu, učestalost i trajanje (42). Američka agencija za hranu i lijekove donijela je 2007. godine dokument, u kojem u Odjeljku 801 FDAAA piše da su sva intervencijska klinička ispitivanja obuhvaćena ovim zahtjevima obavezna u registru kliničkih ispitivanja navesti naziv i vrstu primijenjene intervencije te priložiti informacije o rezultatima najkasnije do godinu dana nakon završetka istraživanja (43). Navedeno je jedini pronađeni obavezujući dokument, dok ostale smjernice služe u vidu preporuka. Prema CONSORT smjernici iz 2010.godine, za lijek kao intervenciju, informacije bi trebale uključivati naziv lijeka, dozu, način primjene (kao što je oralno, intravenski), vrijeme i trajanje primjene, uvjete pod kojima se primjenjuju intervencije i režim titriranja, ukoliko je primjenjivo (9). Slična preporuka je i prema SPIRIT smjernicama iz 2013. godine, s razlikama što se u njima ne navode uvjeti pod kojima se primjenjuju intervencije i dodana je uputa za navođenje proizvođača (12). U našoj kohorti proizvođač je naveden u značajno malom broju kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, svega za malo više od 1% intervencija. Zanimljivo je kako ni CONSORT ni SPIRIT smjernice ne navode farmaceutski oblik, već se spominje jedino put primjene (9,12). Podatci za farmaceutski oblik nisu bili uopće navedeni za više od polovice analiziranih intervencija u 645 farmakoloških intervencija iz odabranih kliničkih ispitivanja interakcija lijekova registriranih u registru *ClinicalTrials.gov*, dok doza ispitivanih lijekova nije zabilježena u registru za preko četvrtinu intervencija. Nijedan podatak o putu primjene farmakoloških intervencija nije bio naveden nigdje u odjeljku *Descriptive Information* za 31,3% intervencija.

Za 11,3% intervencija put primjene se mogao zaključiti samo iz navedene farmaceutske formulacije. Interval doziranja bio je sasvim jasno naveden za 276 registriranih farmakoloških intervencija (42,8%), dok su u registriranim podacima za trećinu intervencija korišteni samo izrazi kao *single dose*, *multiple dose* ili *repeated dose*. Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako većina intervencija nije imala prikladan opis farmakološke intervencije i navedene sve potrebne podatke sukladno s preporukama iz TIDieR liste za provjeru (4). U časopisu Health Technology Assessment objavljeno je istraživanje provedeno na objavljenim opisima intervencija randomiziranih kliničkih istraživanja National Institute of Health Research (NIHR), opisi intervencija nisu bili cjeloviti u čak više od dvije trećine slučajeva (6). Također, primijećene su razlike u kvaliteti opisa različitih vrsta intervencija, farmakološke su bile sveobuhvatne u 33,3% slučajeva, dok su nefarmakološke lošije opisane u 30,6% slučajeva (6). U analizi randomiziranih kliničkih istraživanja u fazi 3, Duff i sur. uočili su samo 11% od ukupno 262 objavljenih članka navedene sve elemente o onkološkim terapeutima, identificirane kao nužne za daljnje provođenje u kliničku praksu (44). Podatci o primijenjenoj dozi su bili spomenuti u skoro svim člancima, ali u otprilike 60% članaka nisu bili navedene nikakve informacije o premedikaciji te prilagodbi doze u slučaju hematološke i toksičnosti specifične za ciljani organ, a put primjene antineoplastika nije bio objavljen u 16% članaka (44). U ovom presječnom istraživanju od ukupno 645 farmakoloških intervencija put primjene naveden je isključivo u pododjeljku *Intervention* za 22,6% intervencija, dok je podatak o putu primjene za malo manje od petine intervencija identificiran u jednom ili više drugih pododjeljaka unutar odjeljka *Descriptive Information*, ali ne uključujući ni *Intervention* ni *Study arms*, u kojima bi se najprije očekivali takvi podatci o intervenciji. Ni podatci o intervalu doziranja nisu bili spomenuti u očekivanim pododjeljcima, ali da unutar odjeljka *Descriptive Information* za petinu analiziranih farmakoloških intervencija.

Zanimljivo više od polovine kliničkih ispitivanja interakcija lijekova nije imalo navedeno teorijsko objašnjenje ili hipoteze nego samo navedeno ispitivanje farmakokinetičkih ili farmakodinamskih osobitosti, ili sigurnosti primjene. Većina ispitivanja također nije imala navedeno ni mjesto dostave farmakološke intervencije uključenim ispitanicima (72,2%), kao ni osobu koja je bila odgovorna za dostavu intervencije (99,5%). Samo četiri klinička ispitivanja navela su način praćenja suradljivosti ispitanika; u jednom od njih lijek je isporučen u posebnim spremnicima koji su imali zatvarače sa ugrađenim elektroničkim nadzorom. Što je u kontrastu sa sustavnim pregledom iz 2017. godine, u kojem je u 98% slučajeva bio naveden način primjene, a u 96% slučajeva bili su navedeni lokacija i teorijsko objašnjenje. U tom pregledu cjelovitosti objavljenih ispitivanja kroničnih bolesti koja su se koristila metodama „*Telehealtha*“, terapije potpomognute telekomunikacijskim uređajima, podatci o individualizaciji prijavljeni su u samo 2% slučajeva, što je u korelaciji sa našom kohortom u kojoj se pojavljuju u 7% registriranih istraživanja (45).

Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije za ispitivanja u kojima je navedena usporedba sa kontrolnom intervencijom (placebo, bez intervencije, aktivna kontrola), identitet kontrole treba biti jasan. Ako se koristi aktivna kontrola, svakako je potreban naziv te intervencije ili napomenuti "placebo" ili "bez liječenja" ako je primjenjivo (42). Od ukupno 645 farmakoloških intervencija u ovom istraživanju, registrirane su svega dvije intervencije sa navedenim placebo. U randomiziranom istraživanju psiho-edukativne intervencije u dječjih bolesnika s rakom (46) i klaster randomiziranom ispitivanju različitih intervencija u školskim tjelesnim aktivnostima korištena je kontrolna intervencija "standard skrbi" (47). Ova su ispitivanja pokazala da je taj izraz korišten kao ime kontrolne intervencije, dok objašnjenje, postupci, način isporuke, mjesto i vrijeme primjene nisu opisani ni u jednoj studiji, čime je replikacija i provedba postala gotovo nemoguća (48). U jednom sustavnom pregledu članaka iz 2017. godine "standard skrbi" se spominje kao kontrolna skupina u 78%

slučajeva (49), a prema prijašnjoj literaturi manje od 40% ispitivanja sadrže cjelovito opisane korištene procedure, materijale, način dostave i individualizacije (49,50). Nedostatak u izvještavanju o detaljima kontrolne intervencije „standard skrbi“ u istraživanjima predstavlja ozbiljan problem, budući da razina i kvaliteta skrbi koju primaju sudionici u kontrolnoj skupini mogu značajno utjecati na rezultate kliničkih ispitivanja. Bez istinskog razumijevanja kontrolne intervencije, može doći do pristranog tumačenja mjerene učinkovitosti. Na primjer, intervencija u usporedbi s visoko učinkovitom kontrolom može dati manju veličinu učinka od iste intervencije u usporedbi s manje učinkovitom kontrolnom "standardom skrbi" (51). Dakle, teško je interpretirati rezultate istraživanja i utvrditi je li vrlo pozitivan ishod rezultat djelotvorne intervencije, ili loše odabrane kontrolne skupine (52,53). Rezultati tih istraživanja naglašavaju potrebu da istraživači sustavno i transparentno opisuju intervencije koje se koriste u kontroli i da dodatno obrazlože svoju odluku pri odabiru (48).

Registar *ClinicalTrials.gov* najveći je javno dostupni registar kliničkih ispitivanja koji je namijenjen pacijentima, kliničarima, provoditeljima kliničkih istraživanja i znanstvenicima (36). Registar trenutno u veljači 2019.godine uključuje podatke o malo manje od 300.000 kliničkih istraživanja. Ovo je prvo istraživanje cjelovitosti opisa u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova registriranih farmakoloških intervencija u registru *ClinicalTrials.gov*. Jedno od ograničenja ovoga istraživanja je korištenje samo jednog registra, čime je potencijalno smanjena eksterna validnost. Također, nismo analizirali sve podatke za sva istraživanja interakcija lijekova iz veće studije, već smo odabrali interencijska ispitivanja interakcija lijekova s  $\leq 2$  intervencije lijekova pod Intervencijskim pododjeljkom ( $n = 645$ ). S druge strane, tim postupkom, olakšana je ekstrakcija podataka i povećana točnost istraživanja.

## **6. ZAKLJUČAK**

Trebali bi postojati stroži zahtjevi prilikom registriranja kliničkih istraživanja farmakoloških intervencija u registru *ClinicalTrials.gov*. Nepotpuno izvještavanje u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova utječe na kvalitetu pružanja sigurne i učinkovite skrbi te nije u skladu s ciljevima znanstvenog napretka. Potencijalna rješenja uključuju: bolje regulatorne zahtjeve, proširenje dosadašnjih smjernica za klinička ispitivanja farmakoloških intervencija, strože i opširnije zahtjeve za sve komponente uključene u opis farmakološke intervencije u odjeljku *Descriptive Information* registra *ClinicalTrials.gov*.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results [Internet]. World Health Organization 2019 [pristupljeno 13.12.2018.]. Dostupno na: <http://www.who.int/ictrp/results/reporting/en/>.
2. Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi [Internet]. Narodne-novine.nn.hr. 2019 [pristupljeno 13.12.2018.]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015\\_03\\_25\\_534.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_03_25_534.html)
3. Kramer J. Understanding Clinical Trials: Appreciating Medical Heroes [Internet]. Chrissy Sheehan; 2010 [pristupljeno 15.12.2018.]. Dostupno na: [http://doc.mediaplanet.com/all\\_projects/4921.pdf](http://doc.mediaplanet.com/all_projects/4921.pdf)
4. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687.
5. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ*. 2008;336:1472-4.
6. Douet L, Milne R, Anstee S. The completeness of intervention descriptions in published National Institute of Health Research HTA-funded trials: a cross-sectional study. *BMJ*. 2014;4:e003713.
7. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006;185:263-7.
8. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008;148:295-309.
9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869.
10. Consort [Internet]. Consort-statement.org. 2019 [pristupljeno 20.12.2018.]. Dostupno na: <http://www.consort-statement.org/checklists/view/32--consort-2010/78-interventions>
11. Alvarez G, Cerritelli F, Urrutia G. Using the template for intervention description and replication (TIDieR) as a tool for improving the design and reporting of manual therapy interventions. *Manual Therapy*. 2016;24:85-89.
12. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.
13. Glasziou P, Chalmers I, Altman DG, Bastian H, Boutron I, Brice A, et al. Taking healthcare interventions from trial to practice. *BMJ*. 2010;341:c3852.
14. Golomb BA, Erickson LC, Koperski S, Sack D, Enkin M, Howick J. What's in placebos: who knows? Analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2010;153:532-5.
15. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *The Lancet*. 2001;357:1191-4.
16. Centers for Disease Control/National Center for Health Statistics. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey 2009. Centers for Disease Control/National Center for Health Statistics; 2010.



17. Hall MJ, et al. National hospital discharge survey: 2007 summary. *Natl Health Stat Rep.* 2010;29:1-20.
18. Moura CS, et al. Drug–drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12:266-72.
19. National Center for Health Statistics. *Health, United States, 2011: With Special Feature on Socioeconomic Status and Health.* National Center for Health Statistics; 2012.
20. Percha B, Altman RB. Informatics confronts drug-drug interactions. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34:178-84.
21. Rogers R, Prpic R. Profound symptomatic bradycardia associated with combined mibefradil and beta-blocker therapy. *Med J Aust.* 1998;169:425-7.
22. Broadhurst P, Nathan AW. Cardiac arrest in a young woman with the long QT syndrome and concomitant astemizole ingestion. *Br Heart J.* 1993;70:469-70.
23. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Klein TE, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenomic data. *N Engl J Med.* 2009;360:753-64.
24. Shuldiner AR, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *J Am Med Assoc.* 2009;302:849-57.
25. Neuvonen PJ, et al. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:565-81.
26. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics: implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39:215-31.
27. Xie HG, et al. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:815-50.
28. Monahan BP, et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *J Am Med Assoc.* 1990;264:2788-90.
29. Okuda H, et al. Lethal drug interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs. *Drug Metab Dispos.* 1997;25:270-3.
30. Schmassmann-Suhijar D, et al. Rhabdomyolysis due to interaction of simvastatin with mibefradil. *Lancet.* 1998;351:1929–30.
31. Ferslew KE, et al. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci.* 1998;43:1082-5.
32. Hung IFN, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:291-300.
33. Schelleman H, et al. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:581-8.
34. Francis L, et al. Fatal toxic myopathy attributed to propofol, methylprednisolone, and cyclosporine after prior exposure to colchicine and simvastatin. *Clin Rheumatol.* 2008;27:129-31.
35. Tatonetti NP, et al. Detecting drug interactions from adverse-event reports: interaction between paroxetine and pravastatin increases blood glucose levels. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:133-42.
36. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Rajakannan T. Update on Trial Registration 11 Years after the ICMJE Policy Was Established. *The New England journal of medicine.* 2017;376:383-91.
37. Juric D, Pranic S, Tokalic R, Milat AM, Mudnic I, Pavlicevic I, et al. Clinical trials on

- drug-drug interactions registered in ClinicalTrials.gov reported incongruent safety data in published articles: an observational study. *Journal of clinical epidemiology*. 2018;104:35-45.
38. Drugs@FDA Glossary of Terms [Internet]. Fda.gov. 2019 [pristupljeno 20.01.2019.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm079436.htm>
39. Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for generating, evaluating, and implementing drug-drug interaction evidence. *Pharmacotherapy*. 2012;32:304-13.
40. National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2005 [pristupljeno 20.01.2019.]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43229/9241593237.pdf;jsessionid=7C210C4F7665ED5EA6588589D73DB170?sequence=1>
41. ClinicalTrials.gov Final Rule (42 CFR Part 11) Information [Internet]. Prsinfo.clinicaltrials.gov. 2019 [pristupljeno 3.02.2019.]. Dostupno na: <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/>
42. WHO Data Set [Internet]. World Health Organization. 2019 [pristupljeno 3.2.2019.]. Dostupno na: <https://www.who.int/ictrp/network/trds/en/>
43. PUBLIC LAW 110–85—SEPT. 27, 2007 [Internet]. 2007 [pristupljeno 3.2.2019.]. Dostupno na: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>
44. Duff JM, Leather H, Walden EO, LaPlant KD, George TJ, Jr. Adequacy of published oncology randomized controlled trials to provide therapeutic details needed for clinical application. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102:702-5.
45. Warner MM, Kelly JT, Reidlinger DP, Hoffmann TC, Campbell KL. Reporting of Telehealth-Delivered Dietary Intervention Trials in Chronic Disease: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2017;19:e410.
46. Wu L, Chiou S, Sheen J, Lin P, Liao Y, Chen H et al. Evaluating the acceptability and efficacy of a psycho-educational intervention for coping and symptom management by children with cancer: a randomized controlled study. *Journal of Advanced Nursing*. 2013;70:1653-62.
47. Yildirim M, Arundell L, Cerin E, Carson V, Brown H, Crawford D et al. What helps children to move more at school recess and lunchtime? Mid-intervention results from Transform-Us! cluster-randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine* [Internet]. 2013;48:271-7.
48. Yu AM, Balasubramaniam B, Offringa M, Kelly LE. Reporting of interventions and “standard of care” control arms in pediatric clinical trials: a quantitative analysis. *Pediatric Research*. 2018;84:393-8.
49. Sakzewski L, Reedman S, Hoffmann T. Do we really know what they were testing? Incomplete reporting of interventions in randomised trials of upper limb therapies in unilateral cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2016;59:417-427.
50. Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, Hoffmann TC, Moseley AM. How completely are physiotherapy interventions described in reports of randomised trials? *Physiotherapy*. 2016;102:121-6.
51. Ayling K, Brierley S, Johnson B, Heller S, Eiser C. How standard is standard care? Exploring control group outcomes in behaviour change interventions for young people with type 1 diabetes. *Psychol Health*. 2014;30:85-103.

52. Burns T. End of the road for treatment-as-usual studies? - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [pristupljeno 6.2.2019.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567887>

53. Mohr D, Spring B, Freedland K, Beckner V, Arean P, Hollon S et al. The selection and design of control conditions for randomized controlled trials of psychological interventions. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [pristupljeno 6.2.2019.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602916>

## **8. SAŽETAK**

**Naslov:** Kvaliteta opisa farmakološke intervencije u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova registriranim u registru *ClinicalTrials.gov*

**Cilj:** Glavni je cilj ovoga istraživanja utvrditi koliko je cjelovito opisan lijek kao intervencija registriran u pododjeljku *Intervention* u registru *ClinicalTrials.gov* u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova koja su intervencijskog dizajna i koja su u spomenutom Registru imala naveden samo jedan ili najviše dva različita lijeka kao intervenciju.

**Metode:** U naprednu tražilicu registra *ClinicalTrials.gov* (u okviru većeg istraživanja čiji je dio ova pilotna studija) upisan je ključni pojam za pretraživanje “*drug-drug interaction(s)*” te su identificirana sva klinička ispitivanja koja su 1) imala registracijski NCT broj, 2) bila registrirana 16. listopada 2015. ili prije, te 3) bila označena kao zatvorena i dovršena. Dva su istraživača (AB i DJ) provela nezavisnu probnu ekstrakciju podataka za slučajni uzorak od 10% ispitivanja, te je tada utvrđen završni ekstrakcijski protokol. Prikupljene su informacije za 12 stavki iz TIDieR liste za provjeru. Podatci su obrađeni u Excelu, a opisna analiza izvedena je uz statistički program MedCalc, verzija 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

**Rezultati:** Većina intervencija nije imala prikladan opis farmakološke intervencije i navedene sve potrebne podatke sukladno s preporukama iz TIDieR liste za provjeru. Generički naziv lijeka registriran je u 77,0% slučajeva, a trgovački za 25,6% intervencija. Samo poseban kod, korišten je u 21,9% slučajeva. Suprotno preporukama većina intervencija nije imala naveden farmaceutski oblik, a skoro trećina nikakav podatak o dozi, trajanju primjene i putu primjene. Proizvođač je naveden u svega 1.2% slučajeva. Više od polovine kliničkih ispitivanja nije imalo navedeno teorijsko objašnjenje ili hipoteze nego samo navedeno ispitivanje farmakokinetičkih ili farmakodinamskih osobitosti, ili sigurnosti primjene. Većina ispitivanja

također nije imala navedeno ni mjesto dostave farmakološke intervencije uključenim ispitanicima (72,2%), kao ni osobu koja je bila odgovorna za dostavu intervencije (99,5%).

**Zaključak:** Trebali bi postojati stroži zahtjevi prilikom registriranja kliničkih istraživanja farmakoloških intervencija u registru *ClinicalTrials.gov*. Potencijalna rješenja uključuju: bolje regulatorne zahtjeve, proširenje dosadašnjih smjernica za klinička ispitivanja farmakoloških intervencija, strože i opširnije zahtjeve za sve komponente uključene u opis farmakološke intervencije u odjeljku *Descriptive Information* registra *ClinicalTrials.gov*.

## **9. SUMMARY**

**Name:** Quality of pharmacological intervention description in the clinical investigation interpretation of the medicine registered in the *ClinicalTrials.gov*

**Objectives:** The aim of this study is to determine how to fully describe the drug as an intervention registered in the Intervention section of the *ClinicalTrials.gov* Registry in clinical interaction studies involving interventional designs and which has only one or two different drugs in the Register mentioned as an intervention.

**Methods:** An advanced search engine for the *ClinicalTrials.gov* (in the scope of a major study part of this pilot study) has included a key term for drug-drug interaction (s), and all clinical trials that have 1) had a registration NCT number, 2) were registered on October 16, 2015 or earlier, and 3) were marked as closed and completed. Two researchers (AB and DJ) carried out an independent random sample extraction for a random sample of 10% of the conducted trials, and a final extraction protocol was then determined. Information for 12 items from TIDieR Checklist was collected. The data were processed in Excel, and a descriptive analysis were performed with the MedCalc statistical version, version 17.9.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

**Results.** Most of the interventions did not have a good description of the pharmacological intervention and listed all the required information in accordance with recommendations from the TIDieR checklist. The generic name of the drug was registered in 77,0% cases, and trade name for 25,6% of interventions. 21,9% of the cases included just the special code. Contrary to recommendations most interventions did not have the indicated pharmaceutical form and almost one third of them did not have information about dose, duration of use, or route of administration. The manufacturer is listed in only 1,2% of cases. More than half of the clinical trials did not have a theoretical explanation or the hypothesis mentioned above, but only the pharmacokinetic or pharmacodynamic specificity test or the safety of the application. Most of the studies also had no mention of the delivery of the pharmacological intervention to the patients (72,2%), nor the person responsible for the intervention (99,5%).

**Conclusions:** There should be more stringent requirements when registering clinical studies of pharmacological interventions in the *ClinicalTrials.gov* register. Potential solutions include: better regulatory requirements, extension of the current guidelines for clinical trials of pharmacological interventions, stricter and more extensive requirements for all components



included in the description of pharmacological intervention in the Descriptive Information Registry *ClinicalTrials.gov* section.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

IME I PREZIME: Adriana Bolić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 30. svibnja 1994. Makarska, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Božidara Magovca 23, 10 020, Zagreb

E-ADRESA: adriana.bolic@hotmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2013. - 2018. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet,  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

2009. - 2013. Prva gimnazija, Zagreb

2001. - 2009. Osnovna škola Gustava Krkleca, Zagreb

## **RADNO ISKUSTVO:**

**ožujak 2018.- rujan 2018.** Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske  
županije, Ljekarna „Varoš“.

**svibanj 2016.** Savjetovanje o kozmetici u ljekarnama.

## **AKTIVNOSTI NA FAKULTETU**

2017. – organizator „Natjecanja u kliničkoj suradnji studenata farmacije i medicine“.

2017. -Nagrada za znanstveni rad "Antioksidacijska svojstva i sastav ekstrakta zelenog čaja u  
ovisnosti načinu pripreme" na 6. Simpoziju studenata farmacije i biokemije „FARMEBS“.

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

-engleski jezik (B2), njemački jezik (B1)

-vozačka dozvola B kategorije

-rad u programima Microsoft Office i Esculap 2000